

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®)

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operation Support Group

Modul 3A

*Behandlung von Infektionen aufgrund aerober
gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der
Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten
Behandlungsoptionen*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	45
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	62
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	66
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	68
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	69
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	84
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	84
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	88
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	100
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	114
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	120
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	123

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST Systems.....	25
Tabelle 3-2: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger.....	26
Tabelle 3-3: Multiresistenzen ausgewählter Erreger in 2022 in Deutschland	28
Tabelle 3-4: Resistenzsituation gramnegativer Erreger in Deutschland und im europäischen Vergleich (2021): Anteil resistenter Isolate an allen getesteten Isolaten (in Prozent).	29
Tabelle 3-5: Klinische Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen spezifische Pathogene gemäß Fachinformation im Vergleich zu kritischen Erregern auf der WHO Priority Pathogens List.....	41
Tabelle 3-6: MRGN-Prävalenz an nosokomialen Infektionen (Anteil Patient:innen mit MRGN pro 100 Patient:innen) nach KISS	50
Tabelle 3-7: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 aus dem InEK-Datenportal.....	64
Tabelle 3-8: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal.....	65
Tabelle 3-9: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 ohne Carrier-Fälle.....	65
Tabelle 3-10: Fallzahlen für das AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“	66
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	68
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	89
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	95

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	95
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	97
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ¹	103
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten mit einer geschätzten CrCl ¹ > 50 ml/min/1,73 m ²	104
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierung für pädiatrische Patient:innen im Alter von unter 3 Monaten ⁹	105
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min	106
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	107
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	108
Tabelle 3-27: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	115
Tabelle 3-28: Wichtige potentielle Risiken – Hepatotoxizität	116
Tabelle 3-29: Wichtige potentielle Risiken – Entwicklung bakterieller Resistenz.....	116
Tabelle 3-30: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Schwangerschaft	117
Tabelle 3-31: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Stillzeit	117
Tabelle 3-32: Wichtige potentielle Risiken – Exposition immungeschwächter Personen.....	117
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	122

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.	16
Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacterales.	37
Abbildung 3-3: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch DTR-P. aeruginosa.	38
Abbildung 3-4: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI.	44
Abbildung 3-5: Anteil an invasiven E. coli-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022	52
Abbildung 3-6: Anteil an invasiven K. pneumoniae-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022	52
Abbildung 3-7: Anteil an invasiven P. aeruginosa-Isolaten mit Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) nach Land im Jahr 2022	53
Abbildung 3-8: Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Krankheits-erregern in Europa, gemessen in (a) behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs, Disability-adjusted life-years) und (b) Todesfällen je 100.000 Einwohner in 29 europäischen Ländern basierend auf Daten des EARS-Net für 2020.	55
Abbildung 3-9: Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Krankheits-erregern in verschiedenen Altersgruppen in Europa, gemessen in DALY	56
Abbildung 3-10: Eigene Darstellung: Einordnung von CAZ/AVI in die Therapielandschaft bei Behandlung komplizierter bakterieller Infektionen.	62
Abbildung 3-11: Übersicht zu den allgemeinen Schritten der Ableitung der Patienten- und Fallzahlen für das AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2MRGN NeoPäd	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 2 Antibiotikagruppen
3MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen
(a)G-DRG	Deutsche diagnosebezogene Fallgruppen bzw. Fallpauschalen (nach Ausgliederung der Pflegepersonalkosten)
ABS	Antibiotic Stewardship
AmpC	Ampicillinase C
AM-VSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
ARVIA	ARS und AVS – Integrierte Analyse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVI	Avibactam
AWaRe	Access, Watch, Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAZ	Ceftazidim
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CLABSI	Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection)
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CrCL	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales

Abkürzung	Bedeutung
CRPA	Carbapenem-resistenter <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CTX-M	Cefotaxime-M
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
d. h.	Das heißt
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DALY	Behinderungsbereinigtes Lebensjahr (Disability-adjusted life-year)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DTR	Difficult to treat
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	Europäische Wirtschaftsraum (European Economic Area)
EML	WHO Model List of Essential Medicines
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis Related Group)
GES	Guinea Extended Spectrum
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GIM	German Imipenemase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FGK	Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
I	Sensibel bei erhöhter (Increased) Dosierung

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IMP	Imipenemase
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
ITS	Intensivstation
IU	International Unit
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MBL	Metallo-Beta-Lactamase
MDR	Multi-Drug Resistant
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
MRGN-Erreger	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Lactamase
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NUB	Neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PDR	Pandrug Resistant
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V.
PSUR	Periodic Safety Update Report
qd	einmal täglich (quaque die)

Abkürzung	Bedeutung
R	Resistent oder intermediär empfindlich
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
S	Sensibel bei normaler Dosierung
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulphydryl variable
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sp./spp.	Spezies
TEM	Temoniera
u. a.	Unter anderem
UTI	Harnwegsinfektion (Urinary Tract Infection)
v. a.	Vor allem
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
VIM	Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XDR	Extensively Drug Resistant
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Hinweis

Es gibt keine eindeutige translinguale Definition der Begrifflichkeiten für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder, sodass die Begrifflichkeiten in der Fachliteratur inkonsistent verwendet werden. Im Folgenden werden Quellen präsentiert, die so nahe wie möglich am AWG sind und bei denen von einer Übertragbarkeit auf die vorliegende Patientenpopulation Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten ausgegangen werden kann. In Fällen, in denen eine Übertragbarkeit der Quellen auf das AWG fraglich ist oder nur Daten aus anderen Altersgruppen vorliegen, wird explizit darauf hingewiesen. Wenn auf Grundlage der Literatur eine Differenzierung in Altersgruppen innerhalb der pädiatrischen Patient:innen nicht möglich ist, wird gemeinhin von Kindern bzw. pädiatrischen Patient:innen gesprochen.

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Präambel zu den Indikationen von Ceftazidim/Avibactam (CAZ/AVI) und dem in diesem Modul 3A beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ (Limited Treatment Options, LTO)

Laut Zulassung (1) wird CAZ/AVI „angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation):

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

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektion.

CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

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

Das vorliegende Modul 3A „LTO“ enthält die für diese Nutzenbewertung aufgrund der Indikationserweiterung relevante Patientengruppe:

Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Während sich die AWG cIAI, cUTI und HAP/VAP (Module 3B-D) auf Infektionen definierter Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, Urogenital- oder respiratorisches System) beziehen, enthält das im vorliegenden Modul 3A „LTO“ dargestellte AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen“ keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme. Dieses AWG überschneidet sich daher mit den Einsatzgebieten von CAZ/AVI in den AWG B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (Abbildung 3-1). Voraussetzung für den Einsatz von CAZ/AVI ist das Vorliegen von begrenzten Behandlungsoptionen, welche in diesem Modul 3A „LTO“ näher beschrieben werden und durch das Vorliegen multiresistenter gramnegativer Erreger begründet sind.

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt (2). Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich dabei, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden und alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob wirklich nur dieses Antibiotikum zur Behandlung in Frage kommt (3). Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels bezieht sich auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt. Die Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt für das Arzneimittel mit den zum Zeitpunkt der Antragstellung zugelassenen und nachträglich erteilten neuen AWG im Sinne des § 2 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) (4).

Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das Robert Koch-Institut (RKI), zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), eine nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern (MRE) erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste). Die Erregerliste ist dabei die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste verwendete das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der

Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO)¹ (5). Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend der RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (2).

Gemäß RKI-Liste (5) erhalten solche Antibiotika den Reservestatus in Deutschland ohne zusätzliche klinische Studiennachweise, die eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie EMA/844951/2018 Rev. 3 (6) für die „Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen“ und eine „strenge Indikationsstellung“ in der Fachinformation nachweisen. All diese Voraussetzungen sind für CAZ/AVI gemäß des entsprechenden Reserveantibiotika-Antrags erfüllt (2). Damit ist durch den G-BA-Beschluss zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass CAZ/AVI nur für diese begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die ein Reserveantibiotikum bedürfen. Der vom G-BA im Jahr 2022 erteilte Reservestatus von CAZ/AVI für Erwachsene und pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten gilt gleichermaßen für das vorliegende Anwendungsgebiet der Neugeborenen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten. Der Zusatznutzen ist damit belegt.

CAZ/AVI ist auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt. CAZ/AVI wurde im Juli 2019 in die Reserve-Gruppe der WHO Model List of Essential Medicines (EML) aufgenommen und ist ebenfalls in der EML-Liste für Kinder (EMLc) 2023 aufgeführt (7, 8). Diese Gruppe umfasst eine evidenzbasierte Auswahl essentieller Schmalspektrum-Antibiotika, die als "last resort"-Optionen nach Versagen aller Alternativen bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Bakterien eingesetzt werden. Um ihre Wirksamkeit zu erhalten, gilt es den Einsatz dieser Medikamente zu begrenzen. Folglich soll ihre Anwendung auf spezifische Situationen eingeschränkt sein und, wann immer möglich, sollen andere Antibiotika verwendet werden (8). Als Ergänzung hierzu erfolgt in der EML die Einteilung von Antibiotika in die 3 Kategorien „Access“, „Watch“ oder „Reserve“ (AWaRe), um einen korrekten Einsatz und Stewardship auch für die weiteren, auf dem Markt befindlichen Antibiotika zu gewährleisten. Ziel ist es, dass mindestens 60 % der eingesetzten Antibiotika aus der Access-Gruppe der AWaRe Klassifikation stammen sollen und somit der Einsatz von Antibiotika mit Watch- und Reservestatus entsprechend ihrer Klassifikation gezielt und sparsam erfolgt (9).

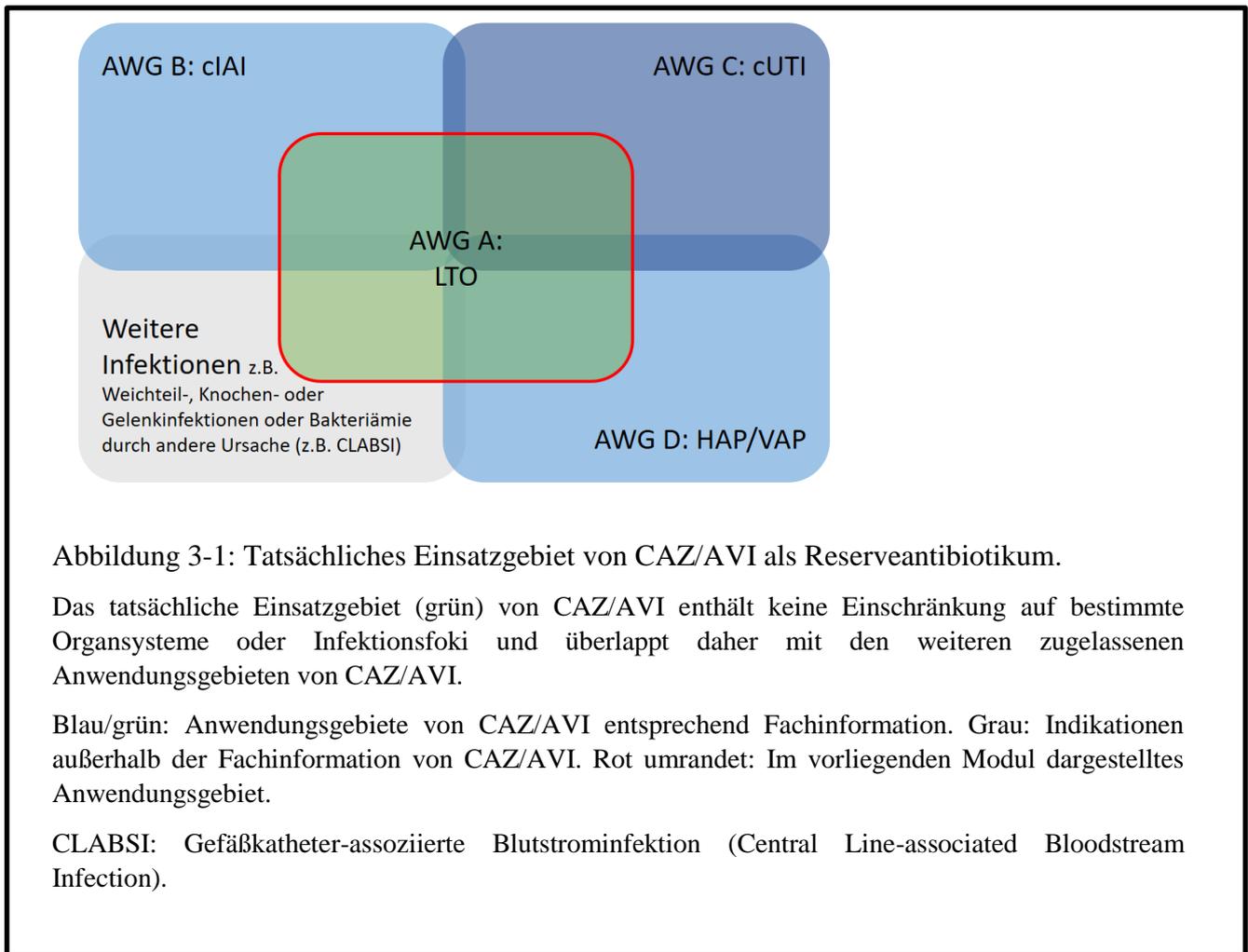
Aufgrund seiner Wirksamkeit gegen 2 der kritischen Erregergruppen der „Pathogen Priority List“ der WHO (10) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 6 bzw. 10 Antibiotika, die sowohl in der EMLc bzw. EML (7, 8) gelistet, als auch im AWaRe Klassifikationssystem der WHO mit Reservestatus aufgenommen sind (9). Neben dieser internationalen Klassifikation existieren insbesondere nationale Antibiotic Stewardship (ABS)-

¹ derzeit auf Basis der Pathogen Priority List von 2017

Programme, die zur Behandlungsoptimierung sowie Resistenzminimierung beitragen. Dabei handelt es sich um Strategien bzw. Maßnahmen zum rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in Bezug auf Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer (1, 11–13). Das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI (Abbildung 3-1) ist daher gegenüber diesem vom Zulassungstext umfassten AWG aufgrund des Reservestatus stark eingeschränkt.

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.

Grundsätzlich existieren bei der Therapie dieser Infektionen nur einige wenige Reservesubstanzen. Diese sind nicht miteinander austauschbar, sondern werden patientenindividuell, gemäß ihres Risikoprofils und nach Vorliegen eines entsprechenden Antibiotogramms, eingesetzt. Von den derzeit in der EML gelisteten Reserveantibiotika sind fünf wirksam gegenüber gramnegativen Erregern, davon besitzen lediglich CAZ/AVI, Ceftolozan/Tazobactam und Colistin eine Zulassung für pädiatrische Patient:innen ab der Geburt. Vor diesem Hintergrund und im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen wie die Ausbildung von Carbapenemasen, Toxizitäten und anderen patientenindividuellen Aspekten kann CAZ/AVI im individuellen Fall auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen.



Allgemeine Beschreibung der Erkrankung

Bakterielle Infektionen

Bakterien sind einzellige, zellkernlose Mikroorganismen mit eigenem Stoffwechsel, die sich in der Regel außerhalb eines Wirtsorganismus vermehren können. Bestimmte Arten bilden unter anderem die natürliche physiologische Haut- und Darmflora des Menschen (14, 15). Nur ein geringer Anteil aller Bakterienarten (etwa 1 %) ruft bei Menschen immer eine Erkrankung hervor (sogenannte obligat pathogene Erreger). Dazu gehören z. B. der Cholera-Erreger (*Vibrio cholerae*) oder der Erreger der Pest (*Yersinia pestis*) (15, 16).

Viel häufiger werden Infektionen von Bakterienarten verursacht, die physiologisch in oder auf den meisten Menschen vorkommen, ohne Krankheiten auszulösen. Unter bestimmten Voraussetzungen (immunsupprimierende Therapie, schwere Grunderkrankung, Eindringen über Wunden) können Bakterien der physiologischen Flora Infektionen verursachen. Zu diesen sogenannten fakultativ pathogenen Erregern gehören beispielsweise Dickdarmbakterien wie Stämme von *Escherichia coli* (*E. coli*). Während einer Darmoperation oder einer Perforation des Darms können sie in die freie Bauchhöhle gelangen und zu schweren Infektionen führen (u. a. Peritonitis, Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Wundinfektionen). Das Einschwemmen von Bakterien in die Blutbahn (Bakteriämie), z. B. bei Operationen und Traumen, kann zur Pneumonie und Meningitis führen, durch Endotoxinfreisetzung auch zum septischen Schock (14, 16). Auch Pseudomonaden sind in der Natur weit verbreitet und kommen insbesondere an feuchten Stellen vor. *P. aeruginosa* verursacht u. a. Wund- und Harnwegsinfektionen. Insbesondere bei immunsupprimierten Patient:innen kann es auch zu Infektionen des Respirationstraktes kommen, aus denen sich Pneumonien und Bakteriämien mit eventueller Sepsis² entwickeln können (17).

Das Eindringen von Bakterien in einen Wirtsorganismus wird dann als Infektion bezeichnet, wenn die Vermehrung der Bakterien zu einer Reaktion des Wirtes führt (18). Nur die wenigsten Infektionen führen zu einer erkennbaren Erkrankung, da die Bakterien durch das Immunsystem abgetötet werden und es nicht zu klinischen Symptomen kommt. Erst, wenn die pathogenen Eigenschaften des Bakteriums nicht mehr durch die Abwehrkräfte des menschlichen Organismus kontrolliert werden können, wird die Infektion manifest. Bei Vorliegen von Symptomen spricht man von einer Infektionskrankheit. Die typischen Entzündungszeichen sind Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkte Funktion des betroffenen Organs (14). Diese frühe Phase der Immunabwehr ist essentiell, denn eingedrungene Bakterien vermehren sich im Gewebe exponentiell, so dass das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, eine bakterielle Streuung in den Organismus zu verhindern, was ohne Therapie fast immer tödlich endet (19). Das Ausmaß und die Dauer der Erkrankung werden von der Abwehrlage der

²Im Gegensatz zur Sepsis handelt sich bei der Bakteriämie um einen mikrobiologischen Befund, dem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss. Bei der Sepsis und dem septischen Schock hingegen handelt es sich um klinische Diagnosen, die nicht zwingend eines positiven mikrobiologischen Befunds bedürfen. Häufig geht die Bakteriämie in eine Sepsis oder in einen septischen Schock über. Die Begriffe werden jedoch in der Literatur häufig auch austauschbar miteinander verwendet.

betroffenen Person, der Pathogenität des Erregers und der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie mitbestimmt (14).

Klassifikation bakterieller Erreger

Bakterien werden anhand verschiedener Eigenschaften unterschieden. Die Fähigkeit, unter aeroben oder unter anaeroben Verhältnissen zu wachsen, ist ein Kriterium zur Einteilung von Bakterien. Man unterscheidet obligate Aerobier, die sich nur bei Anwesenheit von Sauerstoff vermehren, von obligaten Anaerobiern, die in Anwesenheit von Sauerstoff absterben. Fakultative Anaerobier können sowohl in An- als auch in Abwesenheit von Sauerstoff wachsen, aerotolerante Anaerobier betreiben zwar einen anaeroben Stoffwechsel, können Sauerstoff aber tolerieren (14, 20). Bakterien können auch anhand ihres Gram-Status in grampositive und gramnegative Bakterien unterschieden werden. Gramnegative Erreger unterscheiden sich von grampositiven Erregern (hauptsächlich Kokken wie z. B. Staphylokokken, Streptokokken oder Listerien) grundsätzlich hinsichtlich ihres Zellwandaufbaus. Insbesondere weisen gramnegative Bakterien neben einem sogenannten periplasmatischen Spalt eine äußere Membran auf, welche die Zugänglichkeit zur aus Peptidoglykan bestehenden Zellwand beschränkt. Bei gramnegativen Erregern ist die Zellwand mit ca. 2 nm dünner als bei grampositiven Bakterien (15-80 nm), bei denen diese aus mehreren Murein-Schichten besteht. Grampositive Bakterien erscheinen nach der Gram-Färbung blau, da das mehrschichtige Murein die Farbe zurückhält. Bei gramnegativen Erregern kann die Farbe wieder herausgewaschen werden, sodass sie rot erscheinen (20).

Die äußere Membran stellt eine wichtige Permeabilitätsbarriere dar. Dadurch ist die Entwicklung von Therapien gegen gramnegative Erreger im Vergleich zu grampositiven erschwert. Die aus Lipopolysacchariden bestehende äußere Zellwand gramnegativer Erreger lässt eine einfache Penetration der Antibiotika kaum zu. Dazu kommen bei gramnegativen Bakterien deutlich häufiger Effluxpumpen vor, die kleine Moleküle aktiv nach außen transportieren (20, 21).

Gramnegative Erreger können mikroskopisch, orientierend anhand ihrer äußeren Form, in kokken- und stäbchenförmige unterschieden werden. Zu den gramnegativen, stäbchenförmigen Erregern mit Relevanz als Infektionserreger gehören Enterobacteriaceae³ oder Legionellen (20, 23). Um einen Überblick über die Häufigkeit von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen und ihrer Erreger zu erhalten, wurde 2022 eine nationale Punkt-Prävalenzerhebung durch das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen durchgeführt. Hier wurden unter den 10 häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen mit

³ Aus der Familie der Enterobacteriaceae wurden 2016 mehrere Gattungen herausgelöst und neu etablierten Familien zugeordnet. Die Enterobacteriaceae, Morganellaceae und weitere Familien wurden der neu etablierten Ordnung Enterobacterales zugeordnet. Das Taxon Enterobacterales schließt alle Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae inklusive der neu zugeordneten Vertreter ein. Das Taxon Enterobacteriaceae enthält nun nicht mehr Spezies wie z. B. die Gattungen Hafnia, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia und Yersinia (22). Die Verwendung der Begriffe „Enterobacterales“ und „Enterobacteriaceae“ ist auch in offiziellen Quellen nicht immer taxonomisch korrekt und konsistent. Im vorliegenden Dossier wird der in der jeweiligen Quelle stehende Begriff verwendet, sodass sich im Folgenden auch die Bezeichnung Enterobacterales findet, obwohl vielleicht nur die Familie Enterobacteriaceae relevant wäre.

E. coli, Klebsiella (K.) pneumoniae, P. aeruginosa, und Proteus mirabilis 5 gramnegative Erreger dokumentiert (24).

Häufige im Krankenhaus erworbene Infektionen

Seit 1995 werden Laboratorien mit entsprechender Expertise als NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für jeweils einen 3-jährigen Zeitraum berufen. Bei der Entscheidung, welche Referenzzentren berufen werden sollen, werden u. a. Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von Erregern sowie zur Resistenzsituation und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes berücksichtigt (25). In der nationalen Punkt-Prävalenzerhebung des NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen zählten zu den häufigsten dokumentierten Infektionen im Krankenhaus (keine Aufteilung nach Altersgruppen) mit 23,5 % postoperative Wundinfektionen, Infektionen der unteren Atemwege (21,6 %), Harnwegsinfektionen (19,0 %) sowie primäre Blutstrominfektionen (6,7 %). Die häufigsten dokumentierten bakteriellen Erreger waren E. coli, Staphylococcus aureus, Enterokokken (v. a. E. faecalis und E. faecium), K. pneumoniae sowie P. aeruginosa (24).

Für die Therapie von insbesondere schweren bakteriellen Infektionen sind Antibiotika unverzichtbar. Sie können das bakterielle Wachstum hemmen oder die Bakterien töten, ohne den Wirt zu schädigen (19). Allerdings erschweren Antibiotika-resistente Bakterien, besonders im Krankenhausbereich, zunehmend die Behandlung von bakteriellen Infektionen. Dies ist besonders bei Neugeborenen relevant, da unter einer bakteriellen Infektion ohne wirksame Therapie häufig eine rasche Progredienz bis hin zum septischen Schock binnen weniger Stunden möglich ist (26).

Wirkmechanismen von Antibiotika und Hauptformen der bakteriellen Resistenz

Die verschiedenen Antibiotikaklassen unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus hinsichtlich ihrer bakteriellen Zielstrukturen. Die häufigsten Angriffspunkte an bakteriellen Strukturen sind (27):

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

Für Mikroorganismen stellt der Erwerb von Resistenzeigenschaften eher einen Nachteil dar, da sie meist weniger virulent sind und sich langsamer replizieren als entsprechende sensible Organismen. Erst unter veränderten Bedingungen, wie z. B. unter antimikrobieller Therapie, bedeutet die Resistenz einen Selektionsvorteil (23). Die klassischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von Bakterien lassen sich in 3 Kategorien zusammenfassen (23, 28, 29):

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

Unterschieden wird zwischen der primären Resistenz, die ein Art- oder Gattungsmerkmal darstellt, und der erworbenen sekundären Resistenz, die auch der Multiresistenz zugrunde liegt (23). Genetische Determinanten, die für eine Resistenz kodieren, können ein intrinsischer Teil des Bakterienchromosoms sein; häufig sind sie jedoch auf chromosomal und/oder extrachromosomal gelagerten mobilen genetischen Elementen lokalisiert (z. B. Resistenzplasmiden, Transposons, Insertionssequenzen, genomischen Inseln und Antibiotika-Resistenzkassetten), die für eine schnelle horizontale Ausbreitung von Resistenzen – auch zwischen Vertretern verschiedener Spezies – verantwortlich sind (28). Phänotypbedingte Resistenzmechanismen wie die Bildung von Biofilmen oder das Eindringen der Erreger in Wirtszellen, können ebenfalls dazu führen, dass in-vitro empfindlich getestete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken können (28).

Therapeutisches Vorgehen bei bakteriellen Infektionen im klinischen Alltag

Im klinischen Alltag ist die Auswahl einer geeigneten Antibiotikatherapie bei schwerwiegenden Infektionen durch eine hohe Komplexität gekennzeichnet und stellt immer wieder eine große Herausforderung dar. Eine patientenindividuelle antibiotische Therapie muss das lokale Erregerspektrum, das (lokale) Resistenzprofil, das Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern gemäß allgemeinem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und die Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms) berücksichtigen (30). Aufgrund der hohen Vulnerabilität dieser Patientengruppe bringt die Behandlung von Infektionen bei Früh- und Neugeborenen zusätzliche Herausforderungen mit sich (31). Da ohne wirksame Therapie häufig eine rasche klinische Verschlechterung bis hin zum septischen Schock innerhalb kürzester Zeit möglich ist, erfordert die Situation bei Neugeborenen schnelles Handeln.

Grundsätzlich ist bei der Antibiotikatherapie von Infektionen zwischen einer gezielten und einer kalkulierten (auch empirisch genannt) Therapie zu unterscheiden (30).

Eine **gezielte Antibiotikatherapie** basiert immer auf mikrobiologischen Befunden, in der Regel in Form eines Antibiogramms, dessen Ergebnisse nach ca. 36 bis 48 Stunden vorliegen sollten. Eine aerobe Blutkultur sollte beim Neugeborenen nach Möglichkeit vor jeder Antibiotikatherapie sowie vor jeder Umstellung der Antibiotikatherapie angelegt werden (26, 32, 33). Bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Reifgeborenen wird zusätzlich ein Kolonisationsscreening empfohlen (26). Ebenfalls wird eine mikrobiologische Untersuchung der Mutter empfohlen. Bei

Infektionsverdacht wird ein Abstrich von der maternalen und fetalen Seite der Plazenta und bei einer Entbindung per Kaiserschnitt von der Gebärmutterhöhle empfohlen, da die hieraus gewonnenen Isolate hilfreich bei der Antibiotikawahl zur Therapie des infektionsverdächtigen Neugeborenen sein können (26). Bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion oder Meningitis werden entsprechende mikrobiologische Untersuchungen des Harns bzw. des Liquors empfohlen (26). Nach Erhalt des Ergebnisses folgen eine gemeinschaftliche fachärztliche Bewertung sowie die Abstimmung über eine rationale Therapie unter Berücksichtigung von Leitlinien, Kontraindikationen und Wechselwirkungen. (22, 28, 33).

Unter einer **kalkulierten oder empirischen Therapie** versteht man die akute Behandlung in besonderen Ausnahmefällen mit einem Antibiotikum, bevor ein Antibiotogramm vorliegt. Ausnahmesituationen ergeben sich beispielsweise bei kritisch erkrankten Patient:innen, bei denen der dringende Verdacht besteht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist und ein Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie nicht gegeben ist, daher nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen oder das Ergebnis des Erregernachweises nicht abgewartet werden kann. Dabei ist es äußerst wichtig, die Erreger-Epidemiologie im Allgemeinen sowie die lokale Resistenzlage der Klinik bzw. der neonatologischen Abteilungen und die individuelle Anamnese des Neugeborenen unter Berücksichtigung der Vorbehandlung und Besiedlung der Mutter bzw. des Neugeborenen in die Therapieauswahl mit einzubeziehen (26, 28, 31). Zudem ist für die Antibiotikawahl von Bedeutung, in welchem Zeitfenster nach der Geburt bzw. nach Klinikaufnahme die Infektion auftrat, da sich der Infektionsweg und das Erregerspektrum in Abhängigkeit vom Zeitpunkt unterscheiden. Darüber hinaus kann bei Neugeborenen mit klinischem Infektionsverdacht für die kalkulierte Antibiotikatherapie ebenfalls ein Erregernachweis im Vaginalabstrich der Mutter berücksichtigt werden (26). Ziel einer kalkulierten Therapie ist es, bei einem gegebenen klinischen Verdacht auf eine Infektion das zu erwartende Erregerspektrum bestmöglich zu erfassen. Ein klinischer Verdacht besteht bei Auftreten typischer Symptome einer bakteriellen Infektion. Hierzu gehören bei Reifgeborenen u. a. Atemstörungen wie Tachypnoe, Störungen des Kreislaufs wie Zentralisierung und Tachykardie, neurologische Symptome (z. B. Lethargie, Hyperexzitabilität, Trinkschwäche) sowie eine Veränderung des Hautkolorits. Eine ähnliche, oftmals aber schwächer ausgeprägte, Symptomatik kann auch bei Frühgeborenen auftreten, wobei neurologische und respiratorische Symptome in den Vordergrund treten (26).

Bei Neugeborenen soll eine kalkulierte Therapie einer bakteriellen Infektion umgehend eingeleitet werden, da eine rasche Progredienz bis hin zum septischen Schock binnen weniger Stunden möglich und bei nicht adäquater Therapie häufig ist. Zudem besteht bei einem verzögerten Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko für eine Meningitis. Zur Erfassung eines möglichst breiten Erregerspektrums und Nutzung synergistischer Wirkungen wird grundsätzlich der Einsatz von Antibiotikakombinationen empfohlen. Eine Deeskalation bzw. Anpassung der Therapie soll unmittelbar erfolgen, sobald ein

Erregernachweis bzw. die Ergebnisse der Empfindlichkeitsbestimmung vorliegen. Für die kalkulierte Therapie kann keine allgemeine Empfehlung für eine konkrete Antibiotikaauswahl abgeleitet werden, sondern es bedarf einer Einzelfallentscheidung im klinischen Alltag, die individuelle Kriterien des zu behandelnden Patient:innen miteinbezieht (z. B. Gestationsalter, Gewicht, postnatales Lebensalter, Organfunktion, Nierenfunktion, Ort und Zeitpunkt der Infektion, Verdacht auf Beteiligung resistenter Erreger am Infektionsgeschehen). Eine interne Leitlinie zur Festlegung eines Regimes für die kalkulierte Antibiotikatherapie einschließlich Dosierung und Monitoring unter Berücksichtigung lokaler Gegebenheiten sollte in jeder Klinik erarbeitet und regelmäßig überprüft werden (26). Im Allgemeinen soll die Gabe von Antibiotika so zurückhaltend wie möglich erfolgen, um unerwünschte Wirkungen und Belastungen für den Neugeborenen bzw. Säugling zu vermeiden und die Resistenzentwicklung von Bakterien zu verhindern (26). Eine kalkulierte CAZ/AVI-Therapie ist folglich lediglich in speziellen Ausnahmesituationen, wie dem Vorliegen einer vermuteten bzw. bestätigten Infektion durch Carbapenemase-resistente Erreger, zu erwägen. Die Therapie sollte nach Eintreffen einer positiven Kultur oder spätestens nach 36-48 Stunden erneut evaluiert werden (26). Gerade bei einem Verdacht auf durch multiresistente Erreger verursachte Infektionen ist es zwar wichtig, das angenommene Erregerspektrum initial weitgehend vollständig abzudecken, jedoch sollte, bei fehlendem Nachweis resistenter Erreger, die Therapie anschließend deeskaliert werden (26). Bei negativen Blutkulturen sowie negativen klinischen und laborchemischen Infektionszeichen kann die kalkulierte Antibiotika-Therapie nach 36-48 Stunden beendet werden (26).

Resistenzentwicklung bei bakteriellen Erregern

Der weltweite Anstieg von Antibiotika-Resistenzen ist eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit dieser Zeit. Die Entstehung von Antibiotikaresistenzen kann nicht verhindert, sondern höchstens verlangsamt werden (34). In den zurückliegenden Jahrzehnten lag das Hauptaugenmerk im Bereich multiresistenter Erreger auf dem bekanntesten Vertreter, dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). In den letzten Jahren haben dagegen multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) an Bedeutung gewonnen und stellen Kliniker, z. B. bei Ausbildung von Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) und Carbapenemasen, zunehmend vor eine größere therapeutische Herausforderung als MRSA (23). Dabei ist der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten belegt (35). Zwar treten MRE-Infektionen in der pädiatrischen Population insgesamt deutlich seltener auf als bei Erwachsenen. Da aber insbesondere Früh- und Neugeborene eine besondere Risikogruppe darstellen und zugelassene Therapieoptionen gleichzeitig extrem limitiert sind, ist der weltweite Anstieg von Antibiotika-Resistenzen auch für diese Patientengruppe als sehr kritisch zu betrachten.

Resistenz gramnegativer Erreger

Beta-Lactam-Antibiotika bilden die größte Gruppe unter den Antibiotika. Die zunehmende Verbreitung bakterieller Resistenzen erschwert jedoch deren klinischen Einsatz. Bei gramnegativen Bakterien ist die Produktion von Beta-Lactamasen, die Beta-Lactam-Antibiotika irreversibel zerstören, der wichtigste Resistenzmechanismus (36). Während bei

grampositiven Bakterien Beta-Lactamasen in den Extrazellulärraum abgegeben werden, sezernieren gramnegative Bakterien die Enzyme in den periplasmatischen Spalt zwischen Plasmamembran und äußerer Zellmembran, sodass hier hohe Konzentrationen an Beta-Lactamasen erreicht werden können. Daher werden bei gramnegativen Erregern, bei denen Beta-Lactame auf dem Weg zu ihren Zielstrukturen durch die äußere Membran diffundieren müssen, durch Beta-Lactamasen angreifbar. Eine Verminderung dieser Kanäle durch Mutation kann die Wirkung weiter verstärken. Durch die verlangsamte Diffusion wird zusammen mit der hohen Enzymkonzentration im periplasmatischen Spalt der Abbau des Antibiotikums und damit die Resistenz des Bakteriums gesteigert (36).

Beta-Lactamasen weisen ein strukturell determiniertes Hydrolyseprofil auf, d. h. es wird ein unterschiedliches Spektrum von Beta-Lactam-Antibiotika inaktiviert. Klinisch besonders wichtig sind die Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), die in der Lage sind, Cephalosporine der 3. Generation zu inaktivieren. Diese auf Plasmiden kodierten Beta-Lactamasen werden zunehmend in klinischen *E. coli*- und *Klebsiella (K.) pneumoniae*-Isolaten gefunden und führen zu erheblichen Limitierungen der therapeutischen Optionen. So sind Enterobacterales, die ESBL bilden, resistent gegenüber vielen der zur Initialtherapie eingesetzten Standardantibiotika (Penicilline einschließlich Breitspektrum-Penicillinen mit Beta-Lactamase-Inhibitor und Cephalosporine) (37). Bei den gramnegativen Nonfermentern (*P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*-Komplex) stellen steigende Resistenzen auch in Deutschland ein Problem für die kalkulierte und die gezielte Antibiotikatherapie dar (37). Ein weiteres zunehmendes infektiologisches und krankenhaushygienisches Problem stellt die Carbapenem-Resistenz bei gramnegativen Erregern dar. Diese Resistenz kann entweder durch eine intrinsische oder erworbene Untergruppe der Beta-Lactamasen, den Carbapenem-hydrolysierenden Enzymen (Carbapenemasen C), oder durch eine Kombination weiterer bakterieller Resistenzmechanismen, wie z. B. Effluxpumpen und Porindeletion, bedingt sein. Die Gene hierfür liegen fast immer auf Plasmiden, die zwischen Bakterien – auch zwischen verschiedenen Spezies – ausgetauscht werden können (23).

Multiresistente gramnegative Erreger: 3MRGN/4MRGN

Der Begriff der Multiresistenz ist nicht einheitlich definiert (38). Unter dieser Bezeichnung werden zusammengefasst:

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

Während Inzidenzen von Erregern wie MRSA in Deutschland seit Jahren rückläufig bzw. annähernd stabil sind, stellen insbesondere MRGN-Erreger, auch global, eine wachsende Herausforderung dar (39, 40). Entsprechend der Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) werden MRGN-Erreger auf Basis ihrer Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen, die als primäre bakterizide Therapeutika bei

schweren Infektionen eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone), gruppiert (Tabelle 3-1). Bei dieser Klassifikation wird zwischen Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und Bakterien mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) unterschieden. Aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen zugrunde liegenden Resistenzgene und -enzyme wird bei der Klassifizierung von MRGN entsprechend KRINKO auf eine genetische Klassifizierung zugunsten rein phänotypischer Aspekte verzichtet (32, 41). Während dabei in der ursprünglichen MRGN-Definition die Kategorien „resistent“ (R) und „intermediär“ (I) als „nicht sensibel“ gruppiert wurden, wurde diese Einteilung nach Aktualisierung der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)-Definitionen ab 01.01.2019 geändert: „I“ bedeutet nun nicht mehr „intermediär“, sondern „sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition“. Nach dieser neuen Definition sollen bei Verwendung des EUCAST-Systems nur die mit „R“ bewerteten Antibiotikagruppen für die Klassifizierung als MRGN verwendet werden. Bei Nachweis einer Carbapenemase soll, unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung, automatisch die Einstufung als 4MRGN erfolgen (42).

Bei pädiatrischen Patient:innen einschließlich Neugeborenen bzw. Säuglingen liegt eine Sonderkonstellation vor, da in der Neonatologie und Pädiatrie eine empirische Therapie mit Fluorchinolonen nicht empfohlen wird. Als Ergänzung der genannten Definitionen wurde daher für gramnegative Isolate von neonatologischen oder pädiatrischen Patient:innen die zusätzliche Kategorie „2MRGN NeoPäd“ eingeführt (43).

Bei Betrachtung internationaler Publikationen zur Multiresistenz gramnegativer Stäbchen ist zu beachten, dass die MRGN-Klassifikation als eine für Deutschland gültige Definition der Multiresistenz mit dem primären Ziel der Ableitung krankenhaushygienischer Maßnahmen eingeführt wurde. Das Akronym MRGN wurde von der KRINKO bewusst zur Abgrenzung von den international vorgeschlagenen Standarddefinitionen gewählt (23, 41). Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass aufgrund der phänotypischen Resistenzbeschreibung der MRGN-Definition hiermit weder Rückschlüsse auf zugrundeliegende Resistenzmechanismen noch auf die Virulenz des jeweiligen Erregers gezogen werden können. Es kann zudem nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden. Für klinische Therapieentscheidungen ist die MRGN-Definition daher wenig geeignet (44). Weitere international geläufige Bezeichnungen zur Beschreibung der Resistenz (z. B. Multi-Drug Resistant [MDR], Extensively Drug Resistant [XDR], Pandrug Resistant [PDR]) dienen häufig nur epidemiologischen Zwecken, da sie für den klinischen Alltag wenig praktikabel und nicht einheitlich definiert sind (23).

Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST Systems

Antibiotika- gruppe	Leit- substanz	Enterobakterien			P. aeruginosa		
		3MRGN	4MRGN	2MRGN Neopäd	3MRGN	4MRGN	2MRGN Neopäd
Acylureido- penicilline	Pipera- cillin	R	R	R	Nur eine der 4 Anti- biotika- gruppen wirksam (S oder I)	R	R
Cephalo- sporine der 3./4. Generation	Cefo- taxim und Cefta- zidim	R	R	R		R	R
Carba- peneme	Imipenem und Mero- penem	S oder I	R	S		R	S
Fluor- chinolone	Cipro- floxacin	R	R	S		R	S
			Oder Nachweis einer Carbapene- mase ^a			Oder Nachweis einer Carbapene- mase ^a	

Quelle: nach (42, 43)

a: Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen 3 Substanzklassen.

2/3/4MRGN: multiresistenter gramnegativer Erreger mit Resistenz gegen 2/3/4 Antibiotikagruppen; I: sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa, R: resistent, S: sensibel bei normaler Exposition.

Der wichtigste Unterschied zu den 3MRGN- besteht bei 4MRGN-Erregern in einer Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika (23). Diese Resistenz kann sich unter Therapie de novo entwickeln, oder aber Folge einer horizontalen Übertragung resistenzvermittelnder Mechanismen (z. B. via Plasmidtransfer) sein. Eine Carbapenemresistenz kann auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden (siehe auch Tabelle 3-2). Bei einer Resistenz, die auf komplexen Änderungen der Zellwand in Kombination mit der Expression von verschiedenen Beta-Lactamasen beruht, ist insbesondere die Expression von Carbapenemasen klinisch relevant. Hierdurch werden Carbapeneme enzymatisch hydrolysiert. Häufig sind auch weitere Beta-Lactam-Antibiotika Substrate dieser Enzyme (23). Die in Deutschland dominierenden Carbapenemasen bei Enterobacterales sind vor allem Oxacillinase (OXA)-48, gefolgt von New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM)-1, Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase (KPC)-2, NDM-5, OXA-244 und Verona Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase (VIM)-1 (23, 45, 46). Bei den Enterobacterales bilden gemäß aktueller Untersuchungen 60,6 % der getesteten Isolate Carbapenemasen aus (46). Im Gegensatz dazu bildeten lediglich 27,2 % der untersuchten Carbapenem-resistenten P. aeruginosa-Isolate eine Carbapenemase aus. P. aeruginosa ist vielmehr in der Lage, verschiedenste

Resistenzmechanismen zu erwerben und zu exprimieren. Letztlich können auch *P. aeruginosa*-Stämme durch Akkumulation unterschiedlichster chromosomaler Mutationen gegen alle klinisch einsetzbaren Antibiotika resistent werden. Daneben kommen erworbene Resistenzgene vor, die Resistenzen u. a. gegen Carbapeneme oder Aminoglykoside vermitteln. Die bei *P. aeruginosa* vorkommenden Carbapenemasen sind überwiegend der Klasse der Metallo-Beta-Lactamasen zuzuordnen. In Deutschland handelt es sich dabei hauptsächlich um VIM-2 (46).

Zeigt eine Bakterienspezies Resistenz gegenüber einer bestimmten Antibiotikaklasse, sind hierfür häufig mehrere unabhängige molekulare Mechanismen verantwortlich. Als klinisch besonders relevante Ursache für Resistenzen wird neben Mutationen in Topoisomerase-Genen (mit nachfolgender Resistenz gegenüber Chinolon-Antibiotika) vor allem die Expression von Beta-Lactamasen genannt (23, 41) (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Resistenzmechanismen verschiedener MRGN-Erreger

	Resistenzmechanismus
Phänotyp 3MRGN	
<i>K. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch ESBL (fast immer) oder plasmidkodierte AmpC-Beta-Lactamase (selten) Fluorchinolonresistenz aufgrund mehrerer Mutationen in den Topoisomerase IV-Genen (<i>gyrA</i>, <i>parC</i>)
<i>E. coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch ESBL (häufig) oder durch Überexpression der chromosomal-kodierten AmpC-Beta-Lactamase oder erworbene AmpC-Beta-Lactamase
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia marcescens</i> oder <i>Providencia</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch Überexpression der bei diesen Spezies natürlicherweise chromosomal-kodierten AmpC-Beta-Lactamase oder durch ESBL
<i>Proteus mirabilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation durch erworbene plasmidkodierte AmpC-Beta-Lactamasen oder auch ESBL
Acinetobacter-baumannii-Komplex	<ul style="list-style-type: none"> Viele unterschiedliche plasmidische und chromosomale Beta-Lactamasen (auch ESBL) Permeabilitätsänderungen, Effluxpumpen und Aminoglykosid-modifizierende Enzyme
<i>Burkholderia cepacia</i>	<ul style="list-style-type: none"> Permeabilitätsänderungen oder Efflux (besonders bei Fluorchinolonen) verschiedene plasmidische Beta-Lactamasen, selten Hyperproduktion chromosomaler Beta-Lactamasen

Phänotyp 4MRGN	
Enterobakterien	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenem-Resistenz aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombination aus intrinsischen Beta-Lactamasen (z. B. der chromosomal-kodierten AmpC-Beta-Lactamase bei <i>Enterobacter</i> spp.) oder erworbenen Beta-Lactamasen wie ESBL oder plasmidkodierten AmpC-Beta-Lactamasen in Kombination mit einem Verlust äußerer Membranporine oder durch ○ Carbapenem-hydrolysierende Enzyme (Carbapenemasen) • Mehrere Mutationen in den Topoisomerase IV-Genen (<i>gyrA</i>, <i>parC</i>)
<i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erwerb, Akkumulation und Kombination verschiedenster Resistenzmechanismen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überexpression der intrinsischen AmpC- Beta-Lactamase oder verminderte Expression von Porinen als Ursache von Resistenzen gegen Beta-Lactame einschließlich Carbapeneme ○ Carbapenemasen: In Deutschland hauptsächlich VIM-2 (Anteil an Carbapenemase-produzierenden <i>P. aeruginosa</i> ~20 %) ○ Veränderung von Proteinen oder Mechanismen, die für den Transport der Antibiotika in die Zelle verantwortlich sind (Outer Membrane Proteine oder multidrug efflux Systeme) ○ Resistenz gegen Fluorchinolone durch Mutationen in den Genen für Topoisomerase IV und Gyrase ○ Resistenz gegen unterschiedliche Antibiotikaklassen durch Überexpression von Effluxpumpen
<p>Quelle: nach (28, 41)</p> <p>3/4MRGN: multiresistenter gramnegativer Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; AmpC: Ampicillinase C; E. coli: <i>Escherichia coli</i>; ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen; IMP: Imipenemase; K. pneumoniae: <i>Klebsiella pneumoniae</i>; P. aeruginosa: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; spp. Spezies; Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase; z. B.: zum Beispiel.</p>	

Einen Überblick über die relative Häufigkeit gegenüber verschiedenen Antibiotika(-Klassen) resistenter Erregerisolate zeigt Tabelle 3-3. Mangels Daten spezifisch für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten werden die für das Jahr 2022 an das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) gemeldeten Daten dargestellt (47). Von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Resistenzsituation auf diese Altersgruppe ist auszugehen.

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

Tabelle 3-3: Multiresistenzen ausgewählter Erreger in 2022 in Deutschland

Getestetes Antibiotikum	Anzahl der getesteten Isolate	Resistenz in %	2022 EU/EEA bevölkerungsgewichteter Mittelwert ^c
E. coli			
Aminopenicilline	31.062	46,0	53,4 (32,5-68,6)
Fluorochinolone	31.637	15,1	22,0 (9,9-46,4)
3. Generation Cephalosporine	31.666	9,4	14,3 (5,8-40,2)
Aminoglykoside	29.945	5,2	9,7 (4,4-24,3)
Carbapeneme	31.662	0,0	0,2 (0,0-1,5)
Multiresistenz ^a	29.922	1,9	5,1 (1,5-14,2)
K. pneumoniae			
Fluorochinolone	6.921	11,6	32,0 (5,7-78,7)
3. Generation Cephalosporine	6.923	10,3	32,7 (3,1-78,5)
Aminoglykoside	6.610	4,3	22,5 (0,0-67,9)
Carbapeneme	6.923	1,0	10,9 (0,0-72,0)
Multiresistenz ^a	6.608	3,1	20,0 (0,0-66,2)
P. aeruginosa			
Piperacillin-Tazobactam	2.979	13,8	19,3 (3,8-50,5)
Fluorochinolone	2.980	9,9	18,6 (2,8-49,2)
Ceftazidim	2.980	10,2	16,2 (2,1-56,6) -
Aminoglykoside	2.767	2,2	8,9 (0,0-42,2)
Carbapeneme	2.980	13,0	18,6 (2,4-53,9)
Multiresistenz ^b	2.755	6,9	13,4 (0,0-47,7)
Quelle: nach (47)			
a: Fluorochinolone, 3. Generation Cephalosporine und Aminoglykoside (beschränkt auf Gentamicin und Tobramycin).			
b: Resistenz gegenüber 3 oder mehr Antibiotikagruppen innerhalb von Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Fluorochinolone, Aminoglykoside (beschränkt auf Tobramycin) und Carbapeneme.			
c: Niedrigster und höchster nationaler Resistenzanteil unter den meldenden EU/EEA-Ländern			
EU: Europäische Union; EEA: Europäischer Wirtschaftsraum; E. coli: Escheria coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.			

Die mikrobielle Prävalenz von Multiresistenzen in Deutschland ist derzeit noch vergleichsweise niedrig, jedoch müssen diese Zahlen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Erwerbs zusätzlicher Resistenzen im zeitlichen Verlauf betrachtet werden. Tabelle 3-4 zeigt die Entwicklung in Deutschland im Zeitraum 2018-2022 und ermöglicht die Einordnung der Ergebnisse in den europäischen Kontext durch Vergleich mit dem bevölkerungsgewichteten Mittelwert aller EARS-Net-Teilnehmerstaaten 2022. Obwohl bei den Enterobakterien die Resistenzlage über den betrachteten Zeitraum in Deutschland überwiegend stabil ist, zeigen sich 2 Ausnahmen: Eine Resistenz gegenüber Aminopenicillinen auf hohem Niveau und eine

signifikante Zunahme der Resistenz von *E. coli* gegenüber Carbapenemen (wenn auch auf niedrigem Niveau). Auch bei *P. aeruginosa* ist eine signifikante Zunahme der Carbapenem-Resistenz in Deutschland zu beobachten, welche im Vergleich zu Enterobakterien wesentlich höher ausfällt. Die Carbapenem-Resistenz von *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* variiert im europäischen Vergleich sehr stark mit Werten bis über 20 %, bei *Acinetobacter species* liegt die Carbapenem-Resistenz in einigen südosteuropäischen Ländern sogar bei 50 % (47).

Tabelle 3-4: Resistenzsituation gramnegativer Erreger in Deutschland und im europäischen Vergleich (2021): Anteil resistenter Isolate an allen getesteten Isolaten (in Prozent).

Mikroorganismus Antibiotikum/ Antibiotikaklasse	EARS-Net-Ergebnisse Deutschland					EARS-Net Teilnehmerstaaten	
	2018	2019	2020	2021	2022	Mittelwert 2022 ^d	Trend
E. coli							
Aminopenicilline	49,2	48,7	47,6	45,6	46,0	53,4	↓*
Fluorchinolone	19,8	17,5	16,5	14,7	15,1	22,0	↓*
Cephalosporine 3. Generation	12,2	11,5	10,4	9,1	9,4	14,3	↓*
Aminoglykoside	6,9	8,3	7,5	5,6	5,2	9,7	↓*
Carbapeneme	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,2	↑*
Kombinierte Resistenz ^a	3,4	3,1	2,7	2,2	1,9	5,1	↓*
K. pneumoniae							
Fluorchinolone	13,4	13,1	11,7	10,9	11,6	32,0	↓
Cephalosporine 3. Generation	12,9	12,2	10,9	10,4	10,3	32,7	-
Aminoglykoside	6,2	7,3	5,6	4,3	4,3	22,5	↓*
Carbapeneme	0,4	0,9	0,5	0,8	1,0	10,9	↑*
Kombinierte Resistenz ^a	4,7	4,8	3,7	2,7	3,1	20,0	↓
P. aeruginosa							
Piperacillin- Tazobactam	12,4	11,7	11,7	13,3	13,8	19,3	-
Fluorchinolone	12,4	13,4	10,6	10,0	9,9	18,7	↓*

Mikroorganismus Antibiotikum/ Antibiotikaklasse	EARS-Net-Ergebnisse Deutschland					EARS-Net Teilnehmerstaaten	
	2018	2019	2020	2021	2022	Mittelwert 2022 ^d	Trend
Ceftazidim	9,1	10,0	9,9	10,6	10,2	16,2	-
Aminoglykoside	3,5	4,1	2,0	1,9	2,2	8,9	↓*
Carbapeneme	12,1	12,9	13,9	14,8	13,0	18,6	↓
Kombinierte Resistenz ^b	5,9	6,3	6,9	6,8	6,9	13,4	↓
Acinetobacter spp.							
Aminoglykoside	3,4	4,2	4,7	4,2	4,4	34,1	↑*
Fluorchinolone	6,7	5,0	4,8	5,6	5,1	38,8	-
Carbapeneme	4,4	2,2	3,1	4,3	3,5	36,3	↑*
Kombinierte Resistenz ^c	2,2	1,4	2,2	2,9	2,7	31,8	↑*
<p>Quelle: nach (47)</p> <p>a: Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation und Aminoglykosiden (beschränkt auf Gentamicin und Tobramycin ab 2020).</p> <p>b: Resistenz gegenüber 3 oder mehr Antibiotikagruppen innerhalb von Piperacillin ± Tazobactam, Ceftazidim, Fluorchinolone, Aminoglykoside (beschränkt auf Tobramycin ab 2020) und Carbapeneme</p> <p>c: Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenem und Aminoglykosiden (beschränkt auf Tobramycin ab 2020)</p> <p>d: bevölkerungsgewichteter Mittelwert aller EARS-Net-Teilnehmerstaaten 2022</p> <p>↑ signifikanter Anstieg ↓ signifikanter Rückgang - keine signifikante Veränderung</p> <p>*Signifikanter Trend auf Basis der Daten jener Labore, die über den 5-Jahres-Zeitraum kontinuierlich Daten ermittelt haben.</p> <p>NA: nicht anwendbar</p> <p>■ < 1 %, ■ 1 % bis < 5 %, ■ 5 % bis < 10 %, ■ 10 % bis < 25 %, ■ 25 % bis < 50 %, ■ ≥ 50 %</p> <p>EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; E. coli: Escheria coli; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa; spp.: Spezies.</p>							

Auch bei noch vergleichsweise geringen Fallzahlen und stabiler Gesamtprävalenz in Deutschland stellt sich die Situation u. a. im Hinblick auf die Variabilität der vorherrschenden Carbapenemasen dynamisch dar. Es darf nicht vergessen werden, dass eine Infektion mit einem Carbapenem-resistenten Erreger für die betroffenen Patient:innen mit einer deutlichen Einschränkung der Therapieoptionen einhergeht und hier ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Die Verschiebung bei Carbapenem-resistenten Enterobacteriales, die eine Carbapenemase ausbilden, von OXA-48 hin zu NDM erschwert die Therapie zusätzlich.

Insgesamt unterstreicht dies die Notwendigkeit, die Regeln des ABS in allen Ländern konsequent einzuhalten.

Antibiotic Stewardship (ABS)

Der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten ist belegt. Art und Häufigkeit der Verordnung tragen mit einem entsprechenden Selektionsdruck zur Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen bei (35). Die WHO warnt bereits vor der „postantibiotischen Ära“, in der einfache Infektionen wieder zur tödlichen Gefahr werden können (48). Dies wurde in den letzten Jahren auf verschiedenen politischen Ebenen durch Strategien zur Eindämmung der Resistenzentwicklung adressiert. Um die globale Resistenzentwicklung aufzuhalten, müssen alle nationalen Ansätze eng mit globalen gesundheitspolitischen Strategien verknüpft sein (49). Maßnahmen zur Verbesserung der Antibiotikaverordnungspraxis sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Versorgung werden unter dem Begriff „Antibiotic Stewardship“ zusammengefasst (35, 37). Ziel nationaler ABS-Programme ist es, zur Behandlungsoptimierung sowie Resistenzminimierung beizutragen. Dabei handelt es sich um Strategien bzw. Maßnahmen zum rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in Bezug auf Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer (1, 11, 12). Als Maßnahmen eines ABS-Programmes sind in der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ (22) unter anderem folgende Aktivitäten beschrieben:

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

Die Beteiligung eines geschulten ABS-Teams bei der Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten, basierend auf anerkannten internationalen oder nationalen Leitlinien unter Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie und Gegebenheiten, wird auch im Positionspapier der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie des RKI gefordert (50). Im Versorgungsalltag gibt es dementsprechend in deutschen Kliniken hausinterne Vorgaben im Rahmen des ABS-Programmes, in welchen unter anderem Maßnahmen zur Restriktion von Reserveantibiotika wie beispielsweise CAZ/AVI beschrieben werden. Im pädiatrischen Bereich wird ein ABS allerdings durch das Fehlen adäquater

Formulierungen und Dosierungsangaben sowie aufgrund begrenzter zugelassener Optionen erschwert. Im deutschen Versorgungskontext existiert eine Leitlinie zur Konzeption und Implementierung von ABS-Strategien in der stationären Kinder- und Jugendmedizin (13). Bereits im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung von Reserveantibiotika werden strikte Vorgaben zur Anwendung der Substanzen wie z. B. eine strenge Indikationsstellung und die Verpflichtung der Behandlungseinrichtung zu Verbrauchs- und Resistenzsurveillance festgelegt (2, 51–55). Darüber hinaus existiert eine Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie, welche zuletzt 2023 aktualisiert wurde (DART 2030), die die Prävention und den sachgerechten Antibiotikaeinsatz in der Human- und Veterinärmedizin zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen zum Ziel hat (56).

AWG A von CAZ/AVI: Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger

Die Behandlungsoptionen von Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen, die durch aerobe gramnegative Erreger verursacht werden, können in der Praxis begrenzt sein. Der Verdacht auf bzw. das bestätigte Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion mit multiresistenten, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern, limitiert die vorhandenen Behandlungsoptionen extrem. Der wichtigste Aspekt für die Zulassung einer pathogenspezifischen Indikation bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen entsprechend EMA-Leitlinie EMA/844951/2018 Rev. 3, die auch ein Kriterium zur Einstufung eines Reserveantibiotikums entsprechend RKI-Liste ist, ist dementsprechend die Wirksamkeit eines Antibiotikums bei Infektionen mit multiresistenten Erregern (5, 6).

Bakterielle Infektionen tragen erheblich zur Mortalität und Morbidität bei Neugeborenen bei (57). Insbesondere systemische Infektionen durch multiresistente Erreger sind mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer erhöhten Letalität assoziiert (31). Besonders gefährdet sind Neugeborene mit folgenden Begleitumständen bzw. Risikofaktoren (31, 58, 59):

- Intensivmedizinische Behandlung (neonatologische Intensivstation, NICU); längerer Krankenhausaufenthalt,
- Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von < 1.500 g,
- Invasive Maßnahmen (Katheter, Drainagen, Intubation),
- Fieber bei einer voraussichtlich > 10 Tage anhaltenden Granulozytopenie
- (Längere) präpartale Antibiotikatherapie der Mutter bzw. Antibiotikatherapie des Neugeborenen mit breitwirksamen Antibiotika,
- mikrobiologische Besiedelung des Geburtskanals,
- Amnioninfektionssyndrom,
- vorzeitiger Blasensprung,

- Immundefizienz,
- Mangelernährung.

Abhängig vom zeitlichen Auftreten der bakteriellen Infektion wird zwischen einer EOS (early onset sepsis, < 72 h Lebensalter) und LOS (late onset sepsis) sowie einer nosokomialen Sepsis (≥ 72 h nach Krankenhausaufnahme) differenziert. Diese Einteilung ist u. a. neben dem postnatalen Alter relevant hinsichtlich des zu erwartenden Erregerspektrums und somit für die Wahl der Antibiotikatherapie. Das Erregerspektrum der EOS wird bei Reifgeborenen von β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B, gefolgt von *E. coli* dominiert. Bei Frühgeborenen ist *E. coli* am häufigsten, gefolgt von β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B. Bei einer LOS treten β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe B, andere β -hämolisierende Streptokokken, Pneumokokken und *S. aureus* am häufigsten auf. Bei der nosokomialen Sepsis ist das Erregerspektrum vor allem von der Besiedlung des Neugeborenen bzw. Säuglings abhängig. Neben gramnegativen Erregern, die den größten Anteil ausmachen, werden überwiegend koagulase-negative Staphylokokken beobachtet. Im Vergleich zum Erregerspektrum der EOS, bei der die Besiedelung der Mutter maßgeblich ist, kann es zudem bei der nosokomialen Sepsis bzw. LOS erhebliche klinikspezifische Unterschiede geben, da mit zunehmenden Lebensalter das äußere Umfeld eine wichtigere Rolle für die Erregerbesiedelung des Neugeborenen bzw. Säuglings spielt (26, 31).

Da bakterielle Infektionen bei Neugeborenen eine rasche Progredienz bis hin zum septischen Schock innerhalb weniger Stunden, insbesondere bei nicht adäquater Therapie, aufweisen können, ist die rasche Einleitung einer wirksamen Therapie entscheidend für die Überlebenschancen des Neugeborenen (26, 31).

Infektionen durch 4MRGN-Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen sind im Allgemeinen vor allem Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonien, Gewebs-/ Weichteilinfektionen, intraabdominale Infektionen sowie Bakteriämie / Sepsis (45).

Die mikrobielle Prävalenz Carbapenem-resistenter Erreger steigt auch in Deutschland langsam an (siehe Abschnitt 3.2.2). Im Vergleich zum Vorjahr nahm die Zahl der Nachweise von Isolaten mit Carbapenemasen, insbesondere die mehr als eine Carbapenemase bilden, im Jahr 2023 erneut zu. Seit der Aufzeichnungen im NRZ stieg die Anzahl der nachgewiesenen Carbapenemasen auf den höchsten jemals beobachteten Wert (46). Es ist zu beachten, dass die Daten des NRZ auf freiwillige Einsendungen beruhen.

Zu begrenzten Behandlungsoptionen können darüber hinaus auch individuelle Patientencharakteristika führen. Dazu gehören Unverträglichkeiten (z. B. Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika (60)) oder Kontraindikationen (z. B. Fluorchinolone bei Kindern einschließlich Neugeborenen bzw. Säuglingen, Jugendlichen und Schwangeren (28)) sowie ein Versagen anderer Therapieoptionen (z. B. durch Immundefekte, Erregerwechsel, Resistenzentwicklung unter Therapie, möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (28, 61)). Zu berücksichtigen ist zudem der Zulassungsstatus von Antibiotika, welcher häufig auf bestimmte Altersgruppen

begrenzt ist und somit abhängig vom Patientenalter zu einer weiteren Limitation der Behandlungsoptionen führen kann.

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

Therapeutisches Vorgehen bei begrenzten Behandlungsoptionen

Grundsätzlich sind auch in der Neonatologie stets die Richtlinien einer rationalen Antibiotikaaanwendung zu berücksichtigen, um Behandlungsergebnisse zu verbessern sowie den inadäquaten Einsatz von Antibiotika zu reduzieren (26). Bei der Therapie von MRGN ist eine enge Kooperation der behandelnden Ärzt:innen mit pädiatrischen Infektiolog:innen und dem mikrobiologischen Labor von großer Bedeutung, um das individuell am besten geeignete Therapieregime zu entwickeln (31). Wie in der deutschen S2k Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ beschrieben, beinhalten Strategien zur Therapieoptimierung eine regelhafte Therapiereevaluation, die typischerweise nach 36-48 Stunden sinnvoll ist (26). Hierzu gehört v. a. die Deeskalation einer empirischen Antibiotikatherapie, die bereits vor Erhalt der Empfindlichkeitsergebnisse initiiert wurde. Darüber hinaus werden analog zur deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ weitere Deeskalationsmaßnahmen auf Basis von klinischen, mikrobiologischen bzw. anderen diagnostischen Befunden beschrieben: Nach Erregersicherung und Empfindlichkeitsbestimmung aus anaerober Blutkultur soll eine empirische auf eine gezielte Antibiotikatherapie, wenn möglich auf eine Schmalspektrumantibiotikatherapie, umgestellt werden. Eine Deeskalation bzw. Anpassung der Therapie soll bei Vorliegen eines Resistogramms eines Sepsis- oder Meningitiserregers unter Berücksichtigung der klinischen Befunde erwogen werden. Bei fehlendem Nachweis resistenter Erreger sollte die Therapie ebenfalls deeskaliert werden. Bei Vorliegen negativer Blutkulturen sowie negativen klinischen und laborchemischen Infektionszeichen kann eine kalkulierte Antibiotikatherapie nach 36-48 Stunden gänzlich beendet werden (26).

Nichtsdestotrotz ist es gerade bei von resistenten Erregern verursachten, lebensbedrohlichen Erkrankungen für den Therapieerfolg wichtig, dass bereits die initiale (kalkulierte) Antibiotikatherapie möglichst wirksam gegen den oder die vermuteten Erreger ist. Insbesondere bei Neugeborenen ist eine unmittelbare Therapie entscheidend. Sowohl bei Früh- als auch bei Reifgeborenen ist eine rasche Progredienz bis hin zum septischen Schock innerhalb weniger Stunden möglich und bei nicht adäquater Therapie häufig. Zudem besteht bei verzögertem Therapiebeginn ein hohes Risiko für eine Meningitis (26, 31). Deshalb soll unmittelbar beim ersten klinischen Verdacht und noch vor dem Vorliegen eines direkten

Erregernachweises einschließlich eines Antibiogrammes mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie begonnen werden. Für die Auswahl des Antibiotikums einer kalkulierten Therapie wird das in Abhängigkeit vom Manifestationszeitpunkt der Infektion (EOS/ LOS/ nosokomiale Sepsis) zu erwartende Erregerspektrum unter Einbezug lokaler Resistenzspektren der neonatologischen Abteilung bzw. des Krankenhauses berücksichtigt. Zudem soll eine eventuelle antibiotische Vorbehandlung des Neugeborenen und/oder der Mutter berücksichtigt werden. Relevant ist ebenfalls, ob eine Meningitis vorliegt, da die ausgewählte Therapieregime in diesem Fall ausreichend dosiert und liquorgängig sein muss (26). Eine einheitliche Empfehlung für die kalkulierte Antibiotikatherapie existiert aufgrund der zu berücksichtigenden lokalen Resistenzlage und patientenindividuellen Charakteristika nicht. Das hier empfohlene Regime sollte in jeder Klinik anhand der lokalen Gegebenheiten festgelegt und regelmäßig überprüft werden (26). Grundsätzlich wird empfohlen, eine Kombinationen aus verschiedenen Antibiotika einzusetzen, um ein breites Erregerspektrum zu erfassen und synergistische Wirkungen zu nutzen (26). Bei Vorliegen einer Infektion durch MRGN-Erreger, insbesondere durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger, sind die Behandlungsoptionen extrem limitiert. Dies betrifft Enterobacterales wie z. B. *E. coli* und *K. pneumoniae* sowie Nonfermenter wie z. B. *P. aeruginosa*. Die derzeitigen Therapieempfehlungen basieren zu einem erheblichen Teil auf Expertenmeinungen, in-vitro-Studien, Fallserien und retrospektiven Beobachtungsstudien überwiegend mit erwachsenen Patient:innen und müssen entsprechend vorsichtig interpretiert werden (26, 31, 45, 62, 63).

Für den deutschen Versorgungskontext existieren Empfehlungen zur Therapie einer Infektion durch MRGN-Erreger für den pädiatrischen Bereich im Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (31). Als MRGN-wirksame Antibiotika für die Therapie von Infektionen durch MRGN werden Carbapeneme, Fluorchinolone und Colistin aufgeführt. Tigecyclin ist erst ab 8 Jahren zugelassen. Als Kombinationspartner kommen (je nach Antibiogramm) Aminoglykoside (v. a. Amikacin), Fosfomycin, Sulbactam oder Aztreonam in Betracht. Cefepim ist eine Alternative zu Carbapenemen bei Enterobacteriaceae, die chromosomal codierte Amp-C-Betalaktamasen bilden (31). Gemäß den Empfehlungen der S2k-Leitlinie sollte jedoch der Einsatz von Carbapenemen ebenso wie der Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation möglichst gemieden bzw. auf die am Resistogramm ausgerichtete Therapieanpassung beschränkt werden (26). Zu beachten gilt, dass neben Tigecyclin das Antibiotikum Aztreonam keine Zulassung für pädiatrische Patient:innen unter 3 Monaten hat und in Deutschland für die systemische Applikation auch nicht verfügbar ist. Da die letzte Aktualisierung des Handbuchs der DGPI (7. Auflage) im Jahr 2018 erfolgte, wird der Einsatz von neuen Reserveantibiotika wie CAZ/AVI und Ceftolozan-Tazobactam darin noch als individueller Heilversuch (Off-Label-Use) aufgeführt (31). Auch bei den Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ ist zu berücksichtigen, dass sie den Stand des Erscheinungsjahres 2018 abbilden.

Inzwischen existieren weitere Substanzen, die in den Empfehlungen auf nationaler Ebene aktuell noch nicht abgebildet sind und auch den Reservestatus in Deutschland erhalten haben (Cefiderocol (52), Imipenem/Cilastatin/Relebactam, Ceftolozan/Tazobactam (53)), Eravacyclin (54), Cefepim/Enmetazobactam (64), Meropenem/Varborbactam (65) und

Dalbavancin, welches als einzige Substanz ausschließlich gegen grampositive Erreger wirksam ist (55)). Hiervon ist jedoch für Patient:innen ab der Geburt nur Ceftolozan/Tazobactam in den Indikationen cIAI, akute Pyelonephritis und cUTI zugelassen (66) Die erstmalig im Jahr 2020 veröffentlichte Guidance der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger verfügt über den momentan aktuellsten Datenstand (62, 63). Die Behandlungsempfehlungen der IDSA-Guidance gelten sowohl für erwachsene als auch pädiatrische Patient:innen gleichermaßen, wenn auch Dosierungsempfehlungen ausschließlich für Erwachsene gegeben werden. Aufgrund des Aktualitätsgrades ihrer Therapieempfehlungen ist die IDSA-Guidance international anerkannt und wird auch von den Ärzt:innen im deutschen Versorgungskontext berücksichtigt.

Hier werden neben CAZ/AVI auch Meropenem/Vaborbactam, und Imipenem/Cilastatin/Relebactam, sowie als alternative Option Cefiderocol und Tigecyclin und Eravacyclin bei der Behandlung Carbapenem-resistenter Enterobacterales (CRE)-Infektionen aufgeführt (Abbildung 3-2). Zur Behandlung von *P. aeruginosa* mit schwer zu behandelnder Resistenz (difficult-to-treat [DTR]-*P. aeruginosa*) empfiehlt die IDSA grundsätzlich CAZ/AVI, Ceftolozan/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin/Relebactam und bei Infektionen der Harnwege auch Cefiderocol (Abbildung 3-3). Bei Infektionen außerhalb der Harnwege wird Cefiderocol lediglich als Alternative empfohlen, falls die übrigen Behandlungen nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden (63). Cefiderocol, Imipenem/Cilastatin/Relebactam und Ceftolozan/Tazobactam haben Ende 2021 bzw. Anfang 2022 auch den Reservestatus in Deutschland erhalten, besitzen aber im vorliegenden AWG „LTO“ keine Zulassung.

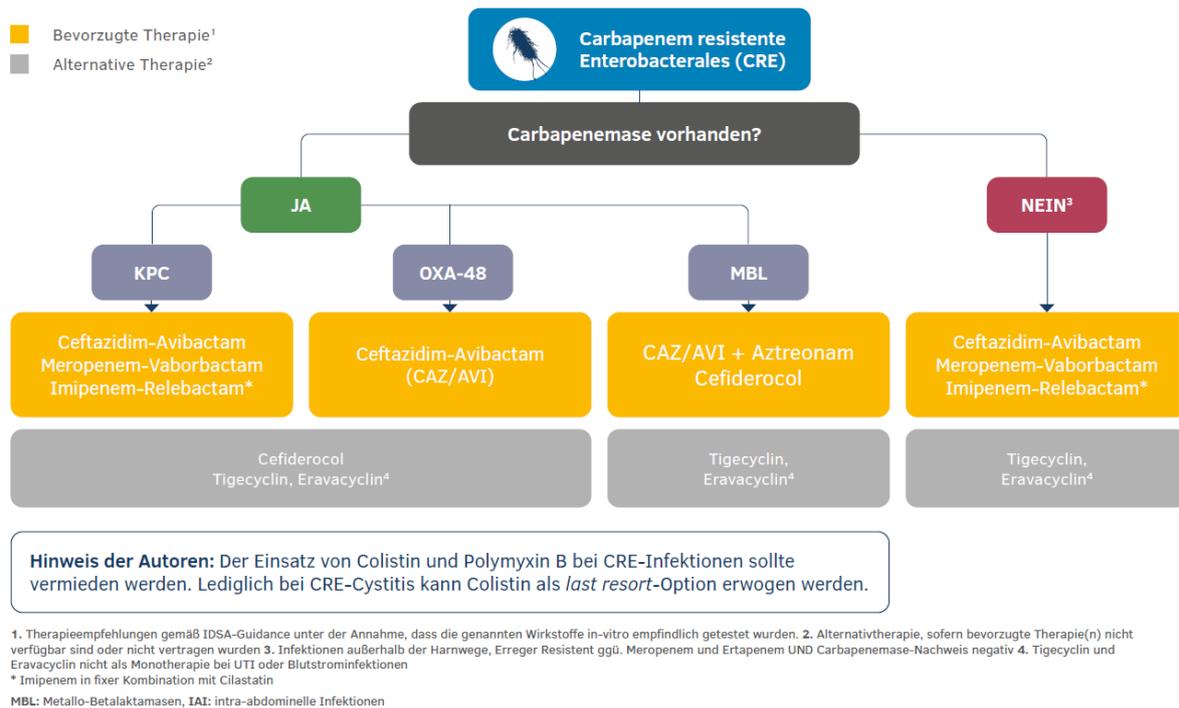


Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch Carbapenem-resistenten Enterobacteriales.

Eigene Darstellung nach (63).

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; CRE: Carbapenem-resistente Enterobacteriales.; IAI: intraabdominelle Infektion; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; MBL: Metallo-Beta-Lactamase; OXA: Oxacillinase.

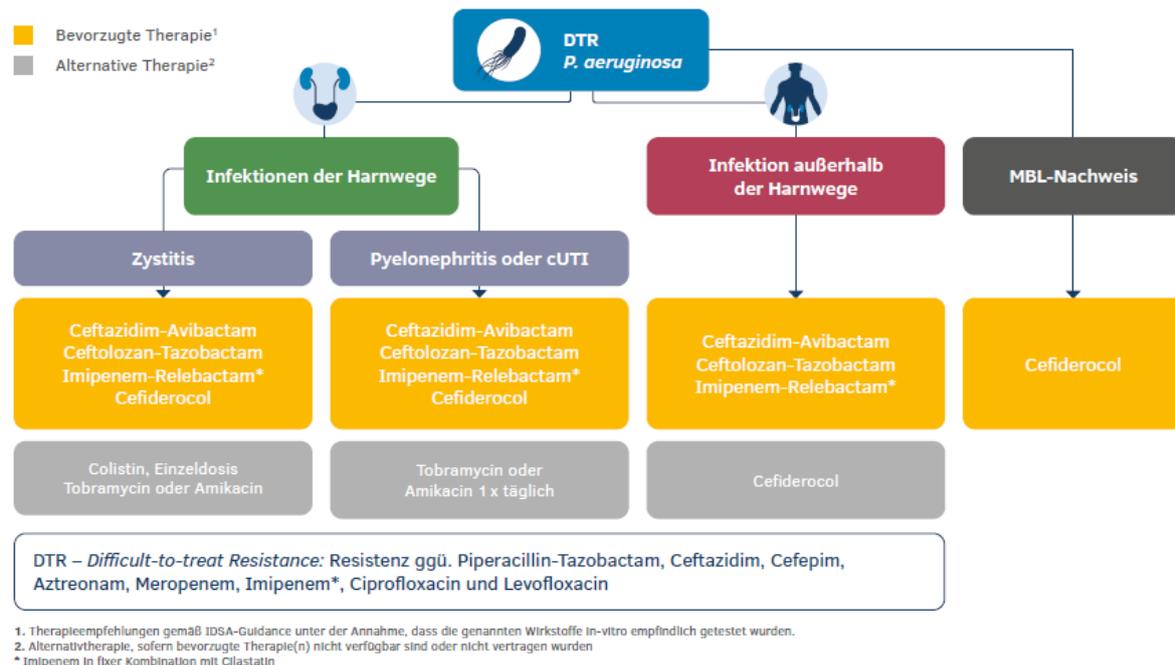


Abbildung 3-3: Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance bei Infektionen durch DTR-*P. aeruginosa*.

Eigene Darstellung nach (63).

cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); DTR: difficult to treat; MBL: Metallo-Beta-Lactamase; qd: einmal täglich (quaque die).

Die IDSA spricht eine klare Empfehlung von CAZ/AVI zur Behandlung von Infektionen mit CRE sowie DTR-*P. aeruginosa* aus. CAZ/AVI gehört dabei zu den Wirkstoffen mit verbesserten klinischen Ergebnissen und einer verringerten Toxizität im Vergleich zu traditionellen, Colistin-basierten Therapieregimen, die üblicherweise zur Behandlung von CRE-Infektionen verwendet werden. Die IDSA empfiehlt jedoch, CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger zu reservieren, um seine Aktivität zu erhalten. Dies wird auch dadurch deutlich, dass bei Empfehlungen zu ESBL-Bildnern, bei denen CAZ/AVI prinzipiell wirksam ist (Resistenz gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen), CAZ/AVI nicht als alternative Therapie empfohlen wird, um es für den Einsatz bei CRE- und DTR-*P. aeruginosa*-Fällen aufzusparen (63). Insgesamt gilt bei den Empfehlungen der IDSA zu beachten, dass Cefiderocol, Imipenem/Cilastin/Relebactam, Tigecyclin, Meropenem, Aztreonam und Eravacyclin in Deutschland für Patient:innen im Alter von 0–3 Monaten nicht zugelassen sind und Meropenem/Vaborbactam in Deutschland zwar zugelassen ist, jedoch nicht vermarktet wird (67–72). Dies verdeutlicht den hohen Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Besonderheiten der Antibiotikatherapie bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten

Pädiatrische Patient:innen, insbesondere Neugeborene, sind eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe, die sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch von den Erwachsenen unterscheidet. Die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel ist daher besonders wichtig (73).

Die erfolgreiche Behandlung einer Infektion setzt die Wahl eines wirksamen Antibiotikums voraus, wobei es auch auf eine Reihe weiterer Parameter, u. a. die Bioverfügbarkeit, die Halbwertszeit und die Eliminationsrate des Antibiotikums, ankommt (74). Dabei unterscheiden sich die Parameter bei pädiatrischen Patient:innen erheblich von denen bei Erwachsenen; auch zwischen den einzelnen Lebensabschnitten (Neugeborene bzw. Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder, Jugendliche) sind bei pädiatrischen Patient:innen wesentliche Unterschiede in der Resorption, der Verteilung und im Metabolismus von Antibiotika zu beobachten. Dass sich die Therapiedauer nach der Eradikation des ätiologischen Agens zu richten hat, ist für die Kinderheilkunde nur bedingt korrekt; wichtiger ist es, die Behandlungsdauer nach der Normalisierung des ursprünglichen Pathomechanismus, der zur Infektion geführt hat, zu richten (74).

Am 21. Oktober 2024 wurde CAZ/AVI auch für pädiatrische Patient:innen ab der Geburt zugelassen und ist somit von entscheidender Bedeutung für die Therapie von Neugeborenen bzw. Säuglingen und somit gemäß IDSA auch die einzige der bevorzugten (neuen) Therapieoptionen zur Behandlung von CRE-Infektionen, die für Neugeborene bzw. Säuglinge zugelassen ist. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V ist CAZ/AVI das einzige mit einer Zulassung für pädiatrische Patient:innen ab der Geburt, das für die Behandlung bei einer Vielzahl von durch Carbapenem-resistente Erreger verursachten Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt werden kann.

CAZ/AVI: Status als Reserveantibiotikum

Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst u. a. Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* (CRPA) und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. Gemäß RKI-Liste erhalten zudem solche Antibiotika, die eindeutig per formellen Antrag nachweisen, eine Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3 (6) für die „Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen“ und eine strenge Indikationsstellung in der Fachinformation zu haben, den Reservestatus. CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (2).

CAZ/AVI ist auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt und in die Reserve-Gruppe der EML und EMLc aufgenommen. Diese Gruppe umfasst eine evidenzbasierte Auswahl essentieller Schmalspektrum-Antibiotika, die als "last resort"-Optionen nach Versagen aller Alternativen bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Bakterien eingesetzt werden. Um ihre Wirksamkeit zu erhalten, gilt es den Einsatz dieser Medikamente zu begrenzen. Folglich soll ihre Anwendung auf spezifische Situationen eingeschränkt sein und, wann immer möglich, sollen andere Antibiotika verwendet werden (8, 75). Als Ergänzung hierzu erfolgt in der EML bzw. EMLc die Einteilung von Antibiotika in die 3 Kategorien „Access“, „Watch“ oder „Reserve“ (AWaRe), um einen

korrekten Einsatz und Stewardship auch für die weiteren, auf dem Markt befindlichen Antibiotika zu gewährleisten. Ziel ist es, dass mindestens 60 % der eingesetzten Antibiotika aus der Access-Gruppe der AWaRe Klassifikation stammen sollen und somit der Einsatz von Antibiotika mit Watch- und Reservestatus entsprechend ihrer Klassifikation gezielt und sparsam erfolgt (9).

Die in der EML bzw. EMLc gelisteten Antibiotika stellen eine evidenzbasierte Auswahl essentieller Schmalspektrum-Antibiotika erster und zweiter Wahl für die empirische Behandlung der häufigsten bakteriellen Infektionen dar, die im Rahmen von Stewardship-Programmen äußerst gezielt und sparsam eingesetzt werden sollen. Die AWaRe Klassifikation ist als Ergänzung hierzu anzusehen, um einen korrekten Einsatz und Stewardship auch für die weiteren, auf dem Markt befindlichen Antibiotika zu gewährleisten (8). Die Einteilung in die AWaRe-Kategorien wird begleitet von Empfehlungen, wie und wann die Antibiotika jeder Kategorie eingesetzt werden sollen. Ziele dieser Kategorisierung sind die Verhinderung der Entwicklung resistenter Bakterien, das Erzielen besserer Behandlungsergebnisse und die Gewährleistung der Verfügbarkeit wirksamer Reserveantibiotika auch in der Zukunft (9).

Access-Gruppe

Die Access-Gruppe umfasst Antibiotika, die gegen eine Vielzahl von häufig vorkommenden Krankheitserregern wirksam sind und gleichzeitig ein geringeres Resistenzpotenzial aufweisen als Antibiotika der anderen Gruppen. Es handelt sich um essentielle Antibiotika erster oder zweiter Wahl, die allgemein verfügbar und erschwinglich sein sollten (8).

Watch-Gruppe

Diese Gruppe umfasst Antibiotika-Klassen mit höherem Resistenzpotenzial, die daher als Behandlungsmethode erster oder zweiter Wahl nur für eine bestimmte, begrenzte Anzahl von Indikationen empfohlen werden. Diese Medikamente sollten als Hauptziele von Stewardship-Programmen und Monitoring priorisiert werden (8).

Reserve-Gruppe

Die Reserve-Gruppe umfasst Antibiotika und Antibiotika-Klassen, die der Behandlung von vermuteten oder bestätigten Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger vorbehalten sein sollten. Antibiotika der Reserve-Gruppe sollten laut WHO als „last-resort“ Option behandelt werden (8). Ausgewählte Antibiotika der Reservegruppe werden als Einzelmedikamente in der Modell-Liste aufgeführt, wenn sie ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil und eine nachgewiesene Aktivität gegen Krankheitserreger aufweisen, die in der WHO Priority Pathogens List (10) als "Critical Priority" oder "High Priority" geführt sind, und insbesondere Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae zeigen. Die höchste Prioritätsstufe umfasst des weiteren Rifampicin-resistente Mycobacterium tuberculosis und Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii (10). Die Anwendung der „Reserve“-Antibiotika sollte daher den Situationen vorbehalten sein, in denen andere Therapieoptionen versagt haben oder nicht vertragen werden bzw. nicht geeignet sind. Um die Wirksamkeit dieser Medikamente zu erhalten, sollten sie als zentrales Ziel nationaler und internationaler Stewardship-Programme zielgerichtet eingesetzt werden (8).

Ein Update der 2017 erstmals von der WHO veröffentlichten globalen Liste resistenter bakterieller Erreger, für die ein dringender Bedarf an neuen Therapien besteht, erschien 2024 (10). Die Krankheitserreger werden darin in 3 Stufen priorisiert: kritisch, hoch und mittel. Die höchste Prioritätsstufe umfasst Enterobacteriaceae (Carbapenem-resistent und/oder Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Rifampicin-resistente Mycobacterium tuberculosis und Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii. CAZ/AVI weist Wirksamkeit gegen die erste dieser 3 Erregergruppen der höchsten Prioritätsstufe auf (siehe auch Tabelle 3-5). Dies verdeutlicht nachdrücklich die Relevanz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum. Aufgrund dieser Wirksamkeit insbesondere gegen Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 10 bzw. 6 Antibiotika, die sowohl in der EML bzw. EMLc 2023 der WHO gelistet (7, 8), als auch im AWaRe-Klassifikationssystem der WHO mit Reservestatus aufgenommen sind (9).

Tabelle 3-5: Klinische Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen spezifische Pathogene gemäß Fachinformation im Vergleich zu kritischen Erregern auf der WHO Priority Pathogens List

Erreger	Indikation			Priorität gemäß WHO Priority Pathogens List für R&D of new Antibiotics Priority 1: Critical Priority 2: High Priority 3: Medium
	cIAI	cUTI	HAP/ VAP	
Citrobacter (C.) freundii ^a	X			-
Enterobacter cloacae ^a	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Escherichia (E.) coli ^a	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
Klebsiella (K.) oxytoca ^a	X			-
Klebsiella (K.) pneumoniae ^a	X	X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation

Erreger	Indikation			Priorität gemäß WHO Priority Pathogens List für R&D of new Antibiotics Priority 1: Critical Priority 2: High Priority 3: Medium
	cIAI	cUTI	HAP/ VAP	
<i>Proteus mirabilis</i> ^a		X	X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cephalosporine der 3.Generation
<i>Pseudomonas (P.) aeruginosa</i> ^b	X	X	X	Priority 2: High bei Resistenz gegen: Carbapeneme
<i>Serratia marcescens</i> ^a			X	Priority 1: Critical bei Resistenz gegen: Carbapeneme Cehalosporine der 3.Generation
Quelle: (1) a: Enterobacterales b: Pseudomonadales Für das übergreifende AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ sind keine entsprechenden Erreger in der Fachinformation definiert. cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).				

Dies verdeutlicht den besonderen Stellenwert von Reserveantibiotika für Patient:innen, Behandler und Gesellschaft – insbesondere von CAZ/AVI. CAZ/AVI wird daher ausschließlich als Reserveantibiotikum zur Behandlung von Patient:innen mit Infektionen durch multiresistente, aerobe, gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger, eingesetzt, für die nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Dies stellt somit das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI in der klinischen Praxis dar. Der Einsatz in den organspezifischen AWG cIAI, cUTI und HAP/VAP folgt diesem Prinzip, dass CAZ/AVI nur bei diesen genannten Infektionen eingesetzt wird, wenn dafür nur noch begrenzte Behandlungsoptionen durch die Beteiligung multiresistenter, aerober gramnegativer Erregern bestehen, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum gemäß G-BA Entscheidung zum Reservestatus erfordern. Der limitierte Einsatz kann ebenfalls auf das vorliegende Anwendungsgebiet der pädiatrischen Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten übertragen werden.

Zielpopulation von CAZ/AVI

Aufgrund des breiten Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen) ist CAZ/AVI insbesondere für den Einsatz bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien sowie durch multiresistente Pseudomonaden geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei diesen Infektionen dar (grundsätzlich in Betracht kommen entsprechend aktueller Therapieempfehlungen und Zulassungen neben CAZ/AVI auch Amikacin, Ceftolozan/Tazobactam, Colistin, Fosfomycin, Gentamicin und Tobramycin). Ceftolozan/Tazobactam hat ebenfalls den Reservestatus in Deutschland erhalten (53). Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann CAZ/AVI im individuellen Fall auch die einzige potentiell wirksame Therapieoption darstellen. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt, nämlich bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion bzw. in begründeten Fällen bei Verdacht auf eine Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente, Erreger. CAZ/AVI wird daher in der klinischen Praxis nicht bei denjenigen cIAI, cUTI oder HAP/VAP eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben, gramnegativen Erregern bestehen und die daher keinen Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erforderlich machen (2, 22, 50).

Aufgrund seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI im AWG „LTO“ (Modul 3 A) wie folgt (Abbildung 3-4):

- Behandlung von Infektionen aufgrund aerober, gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern.*

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (1).

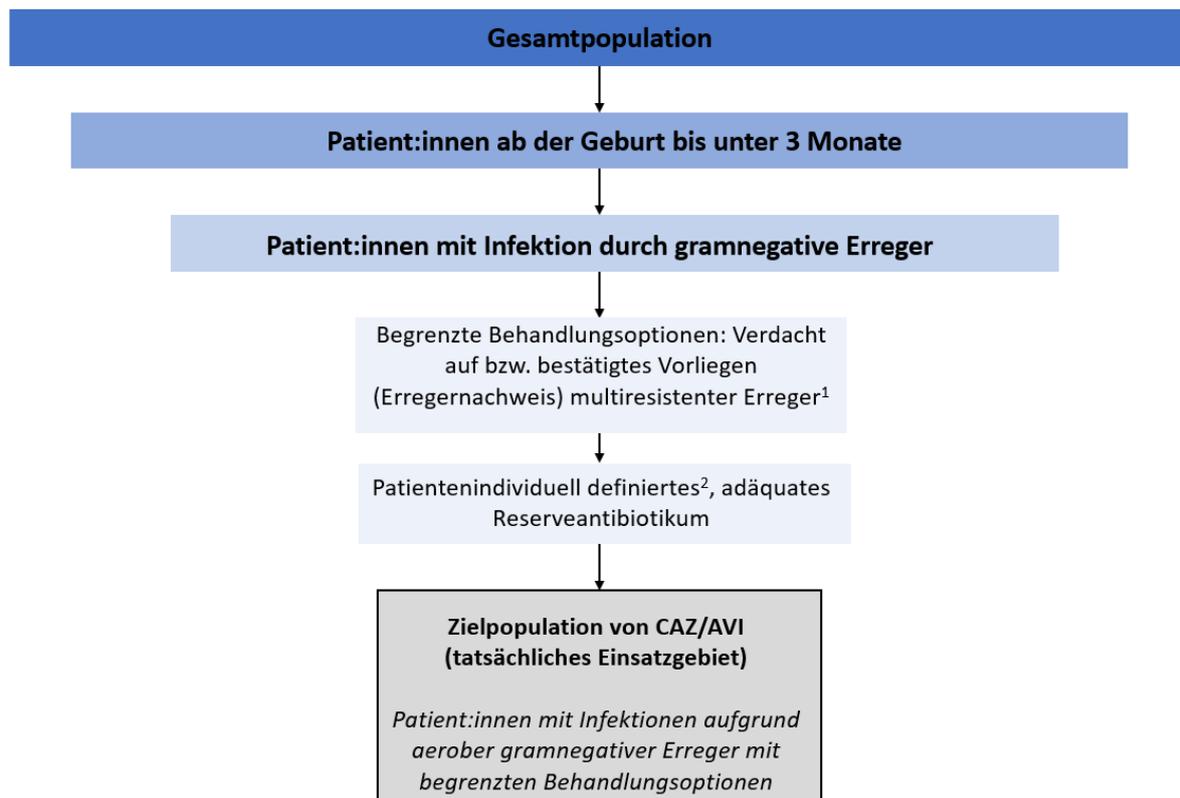


Abbildung 3-4: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI

¹Grundsätzlich können darüber hinaus zu begrenzten Behandlungsoptionen auch individuelle Patientencharakteristika wie Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen führen.

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

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das vorliegende Modul stellt AWG A dar, die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen. Dieses AWG A enthält keine Einschränkung auf bestimmte Organsysteme und überschneidet sich daher mit den anderen AWG von CAZ/AVI in den Modulen 3 B (cIAI), C (cUTI) und D (HAP/VAP) (siehe Präambel 3.2.1).

Antibiotikaresistenz erschwert die Behandlung komplizierter Infektionen

Der weltweite Anstieg von Antibiotikaresistenzen ist eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit und eine globale gesellschaftliche Herausforderung. Durch resistente Erreger droht ein Großteil der Behandlungsmöglichkeiten für komplizierte Infektionen wirkungslos zu werden (39).

Insbesondere für Intensivpatient:innen sind Infektionen mit resistenten gramnegativen Erregern sehr kritisch, da diese infolge schwerer Grunderkrankungen oder größerer invasiver Eingriffe geschwächt sind. Die Infektionen können daher nur teilweise durch verbesserte krankenhaushygienische Maßnahmen vermieden werden (38). In den letzten Jahren kam es in Deutschland zu mehreren Ausbrüchen von gramnegativen Erregern mit Todesfolge, sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patient:innen. Die Infektionen waren dabei teilweise todesursächlich (76, 77).

Besonderen Leidensdruck lassen Antibiotikaresistenzen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und deren Angehörigen entstehen. Weltweit sind Infektionskrankheiten nach wie vor eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei pädiatrischen Patient:innen. Im Jahr 2019 wird die Anzahl der weltweiten Todesfälle, welche direkt auf eine arzneimittelresistente bakterielle Infektion zurückzuführen sind, auf 1,27 Mio. (alle Altersgruppen), darunter etwa 140.000 Neugeborene, geschätzt (78). Darüber hinaus gibt es kaum Leitlinien und evidenzbasierte Behandlungen, um das gesamte Spektrum lebensbedrohlicher pädiatrischer Infektionen zu bewältigen. Kinderärzte greifen häufig darauf zurück, nicht zugelassene Medikamente auf der Grundlage klinischer Erfahrung zu verschreiben (79). Eine Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien wäre daher auch in der Pädiatrie besorgniserregend, da hier die Therapieoptionen besonders eingeschränkt sind. Insbesondere die Zunahme der Carbapenem-Resistenz ist für die Behandlung von Infektionen im Kindesalter bedrohlich (80). MRGN-Infektionen bei Kindern, insbesondere bei Neugeborenen bzw. Säuglingen, sind im Vergleich zu Erwachsenen sehr selten, jedoch als sehr kritisch zu sehen, da es sich hier um eine vulnerable Patientengruppe

handelt und noch weniger Therapieoptionen als für Erwachsene zugelassen oder verfügbar sind. Zudem ist insbesondere bei Neugeborenen eine unmittelbare und adäquate Therapie entscheidend, da sich neonatale Infektionen häufig innerhalb weniger Stunden zu einer Sepsis und damit zu einem lebensbedrohlichen Notfall entwickeln können (26, 31).

Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hat hohe gesellschaftliche Priorität

Die WHO betont die Bedeutung koordinierter globaler Anstrengungen und nationaler Aktionspläne im Rahmen eines „One Health“-Ansatzes, der Human- und Veterinärmedizin sowie Landwirtschaft und Umwelt umfasst (39, 81).

In Politik und Gesellschaft sowie bei Ärzt:innen und Patient:innen muss ein stärkeres Bewusstsein für die sachgerechte Anwendung von Antibiotika geschaffen werden, Therapieoptionen müssen erhalten und, z. B. durch geeignete diagnostische Maßnahmen, gezielter eingesetzt werden, und die Erforschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe muss gestärkt werden. Diese Ziele hat das Bundesministerium für Gesundheit zusammen mit den Bundesministerien für Ernährung und Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung in der überarbeiteten Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ festgeschrieben, die 2015 vom Bundeskabinett verabschiedet wurde. Dazu gehört auch die Überwachung verabreichter Antibiotika und die frühzeitige Erkennung von Resistenzentwicklungen durch Monitoring- und Surveillance-Programme, um u. a. Therapie- und Hygieneempfehlungen an die aktuelle Situation anpassen zu können (82). Eine Fortführung des Projekts mit aktualisierter Strategie ist 2023 gestartet worden DART 2030 (56).

Dem hohen Bedarf an neuen Reserveantibiotika wurde auch im „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AM-VSG)“ Rechnung getragen: „Vor dem Hintergrund der hohen Bedeutung von Antibiotika und zunehmend auftretender Antibiotika-Resistenzen ist die Versorgung mit Antibiotika eine Herausforderung von nationaler und internationaler Bedeutung. Dies soll sich auch in der Diagnostik für einen zielgenauen Einsatz von Antibiotika sowie bei der Bildung von Festbetragsgruppen und der Bewertung des Zusatznutzens abbilden“ (83). Reserveantibiotika als möglicherweise letzte Therapiemöglichkeit gegen multiresistente Bakterien werden daher auch in der Nutzenbewertung privilegiert behandelt, um einen Anreiz für mehr Forschung und Entwicklung für dringend benötigte Reserveantibiotika zu schaffen (4). In diesem Sinne wurde auch mit dem Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FKG), das im März 2020 vom Deutschen Bundestag beschlossen wurde, festgelegt, dass für Reserveantibiotika ein Zusatznutzen als belegt gilt (84). Durch das am 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) werden die Regeln zur Preisbildung so angepasst, dass der finanzielle Anreiz für die Forschung und Entwicklung von neuen Reserveantibiotika für pharmazeutische Unternehmen gestärkt wird (85).

Zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger

Antibiotika-Resistenzen sind niemals nur ein lokales oder nationales Problem, sondern eine globale Herausforderung, die auch die Gesundheitssysteme erheblich belastet (78, 86). Durch die zunehmende Globalisierung, den internationalen Handel, Reisen und Verlegung von

Patient:innen wird die Verbreitung von resistenten Erregern gefördert (39, 87, 88). Das Risiko einer Kolonisation mit ESBL-bildenden Enterobakterien beispielsweise liegt bei Reisen nach Indien und in andere südasiatische Länder bei 75 % (89).

Resistenzvermittelnde Gene, die auf Plasmiden kodiert sind, können leicht zwischen verschiedenen Stämmen derselben Bakterienspezies und auch zwischen verschiedenen Bakterienspezies übertragen werden und sich so ausbreiten. Die Resistenzraten bei gramnegativen Erregern (wie *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) stiegen in den letzten Jahren in der Gesamtbevölkerung europaweit deutlich an (90, 91). Insbesondere *P. aeruginosa* weist eine hohe Anpassungsfähigkeit auf und kann aufgrund seiner verschiedenen intrinsischen Resistenzmechanismen schnell eine Multiresistenz gegen Antibiotika entwickeln (92–95). Daher sind nosokomiale *P. aeruginosa*-Infektionen häufig nur schwer behandelbar und gehen mit einer hohen Morbidität und Letalität einher (92, 95).

Auch wenn Daten zur Resistenzlage spezifisch für pädiatrische Patient:innen in der Altersgruppe 0-3 Monate nicht vorliegen, wird angesichts der Entwicklung in der deutschen Gesamtbevölkerung in den letzten 10 Jahren hinsichtlich der Entwicklung zu Carbapenemase-bildenden Erregern deutlich, wie kritisch die Resistenzsituation betrachtet werden muss. So stieg die Zahl der Carbapenemase-Nachweise in Deutschland unter den vom NRZ für gramnegative Krankenhauserreger untersuchten Isolaten allein 2022 im Vergleich zum Vorjahr um knapp 60 % an, was den höchsten jemals im NRZ verzeichneten Anstieg darstellt. Desweiteren besteht eine Dynamik der in Deutschland dominierenden Carbapenemasen unter anderem dahingehend, dass der Anteil von Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase kontinuierlich zunimmt sowie in jedem Untersuchungsjahr Carbapenemasen erstmalig nachgewiesen werden (96). Kommt es bei ESBL-Bildnern zum Erwerb einer Carbapenemase (4MRGN), oder werden Carbapenem-resistente Subpopulationen unter Therapie selektioniert, so werden die verfügbaren Therapieoptionen durch den Wegfall der bei Infektionen durch ESBL-Bildner empfohlenen Carbapenem-Antibiotika stark eingeschränkt. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung der Resistenzmechanismen verdeutlicht dies die Relevanz von ABS und einer flächendeckende Surveillance sowie die Kenntnis der lokalen Epidemiologie.

Resistenz-Surveillance in Deutschland, insbesondere hinsichtlich Carbapenem-Resistenzen

Daten zur Antibiotikaresistenz werden in Deutschland zum einen über verschiedene Surveillance-Programme gesammelt und ausgewertet, an denen Krankenhäuser und Arztpraxen bzw. mikrobiologische Laboratorien auf freiwilliger Basis teilnehmen und Erregernachweise mitteilen. Zum anderen besteht seit 2016 in Deutschland eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für den Nachweis von Enterobacteriaceae mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante (97). Über die beim RKI angesiedelte Datenbank SurvStat@RKI besteht die Möglichkeit, meldepflichtige Erregernachweise individuell abzufragen (98). Für andere in der Klinik wichtige gramnegative Erreger mit Carbapenem-Resistenz, wie z. B. *P. aeruginosa*, gilt derzeit noch keine Meldepflicht.

Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am RKI sammelt Resistenzinformationen von Laboratorien, die Proben aus medizinischen Versorgungszentren und Arztpraxen mikrobiologisch untersuchen. Die Daten des ARS bilden auch die Grundlage für die Beteiligung Deutschlands an den internationalen Surveillance-Systemen EARS-Net sowie am Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) der WHO (99). In Deutschland gilt für alle Antibiotika mit Reservestatus gemäß der qualitätsgesicherten Anwendung seit dem 1. Januar 2024 eine verpflichtende Meldung von Resistenzen und Verbräuchen in die RKI Meldesysteme ARS und AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) durch die Behandlungseinrichtungen (100).

Seit 1995 werden Laboratorien mit entsprechender Expertise als NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) für einen jeweils 3-jährigen Zeitraum berufen. Bei der Entscheidung, welche Referenzzentren berufen werden sollen, werden u. a. Überlegungen zur epidemiologischen Relevanz von Erregern sowie zur Resistenzsituation und zu Maßnahmen des Infektionsschutzes berücksichtigt (101). Das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum ist seit 2009 als Referenzlabor für die Diagnostik von MRGN-Erregern zuständig und bietet kostenlos Untersuchungen zur Abklärung eines Verdachts auf Carbapenemasen bei Enterobacterales, *A. baumannii* und *P. aeruginosa* an (102). Das NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen ist für eine standardisierte Überwachung von Infektionen und Erregern in Krankenhäusern zuständig. Dort wird das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) geführt. Nach Einweisung in die Methodik der Datenerfassung können Krankenhäuser standardisiert und nach Funktionsbereichen getrennt eine Überwachung nosokomialer Infektionen durchführen (103).

Resistenz-Situation in Deutschland

Daten basierend auf der Meldepflicht: In den Jahren 2022 und 2023 wurden auf Grundlage der Meldepflicht in der Altersgruppe ≤ 1 Jahr 133 bzw. 150 Nachweise von Carbapenem-resistenten Enterobacterales beim RKI registriert (104). Die Fallzahlen beeinhaltet sowohl Infektions- als auch Kolonisationsnachweise, die beide gleichermaßen unter die Meldepflicht fallen. Eine Differenzierung zwischen Infektion und Kolonisation ist in der Datenbank nicht möglich.

Daten basierend auf der ARS-Datenbank: 2022 lag der Anteil an Carbapenem-Resistenzen (alle gemeldeten Fälle, keine Einschränkung auf Altersgruppen vorhanden) entsprechend ARS-Datenbank des RKI im stationären Versorgungsbereich für *E. coli* bei 0,1 % (jeweils Ertapenem- und Imipenem-Resistenz), für *K. pneumoniae* je nach Carbapenem bei 0,8-1,6 % (Ertapenem: 1,6 %, Imipenem: 1,2 %, Meropenem: 0,8 %). Bei *P. aeruginosa* lag die Imipenem-Resistenz bei 14,8 % und die Meropenem-Resistenz bei 5,9 % (105).

Daten basierend auf NRZ-Einsendungen: An das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger wurden im Jahr 2023 10.257 Isolate zur Abklärung einer verminderten Carbapenemempfindlichkeit eingesandt (alle gemeldeten Fälle, keine Einschränkung auf Altersgruppen vorhanden). Dies entspricht einem Anstieg von 9,3 % im Vergleich zu 2022 und

übertrifft das Niveau vor der COVID-19-Pandemie von 2019 (n=9.369) (46, 96). Bei 4.473 Isolaten wurde eine Carbapenemase nachgewiesen. Bei den Enterobacterales wiesen 60,6 % der untersuchten Isolate Carbapenemasen auf (3.568 Carbapenemase-bildende Isolate). Wie in den Vorjahren auch, war OXA-48 die am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase in Deutschland (n=623), gefolgt von NDM-1 (n=491), KPC-2 (n=439), NDM-5 (n=402) und VIM-1 (n=337). OXA-48-Varianten (wie OXA-244 [n=387], OXA-181 [n=189], OXA-162 [n=11] und OXA-232 [n=49]) wurden ebenfalls mit steigender Häufigkeit nachgewiesen. Bei *P. aeruginosa* wurde in 27,2 % der Isolate eine Carbapenemase festgestellt (530 Carbapenemase-bildende Isolate, wobei *P. aeruginosa* fast ausschließlich Metallo-Beta-Lactamasen ausbildet). Am häufigsten wurde VIM-2 detektiert (n=297), gefolgt von NDM-1 (n=62), German Imipenemase (GIM)-1 (n=41) und IMP-1 (n=35) (46). Das NRZ konnte im Jahr 2022 erneut bislang unbekannte Carbapenemasen (4 neue OXA-Carbapenemasen, die neuen Metallo-Beta-Lactamasen IMP-90 und eine neue Klasse-A-Carbapenemase) weltweit zum ersten Mal nachweisen (96).

Nach Einschätzung des NRZ für gramnegative Krankenhausreger zeigen die erhobenen Daten deutlich, dass der Nachweis von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden und somit therapeutisch noch schwerer zu adressieren sind, seit Jahren ansteigt. 2012 wurde bei lediglich 5 Isolaten eine solche Konstellation nachgewiesen, 2016 war dies bereits bei 54 Isolaten der Fall, im Jahr 2021 bei 110 Isolaten. 2022 lag die Zahl an Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase bei 394 Isolaten (96). Insgesamt stieg die Zahl der Carbapenemase-Nachweise im Jahr 2023 im Vergleich zum Vorjahr bei den bearbeiteten Isolaten um fast 17 % an, was den höchsten jemals im NRZ beobachteten Anstieg darstellt (46).

Daten basierend auf KISS: Das KISS am NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen sammelt u. a. Daten zur MRGN-Prävalenz auf Intensivstationen (ITS-KISS mit 561 teilnehmenden Intensivstationen), Normalstationen (STATIONS-KISS mit 417 teilnehmenden Normalstationen) und Neonatologien (NEO-KISS mit 218 teilnehmenden Intensivstationen für Frühgeborene). Es handelt sich hierbei nicht um eine gezielte Untersuchung zur Kolonisation bzw. Infektion mit MRGN, sondern um Patientenbefunde aus der klinischen Routine der teilnehmenden Einrichtungen (klinische und/oder Screening-Befunde). Das KISS ermöglicht eine systematische und standardisierte Überwachung der wichtigsten multiresistenten Erreger inklusive MRGN (32). In der Publikation von Maechler et al. wurde die MRGN-Prävalenz 2013-2015 ausgewertet. Dabei zeigte sich eine deutlich höhere MRGN-Prävalenz auf Intensivstationen als auf Normalstationen und einen Anstieg insbesondere von 3MRGN-E. coli. Desweiteren können Daten zur MRGN-Prävalenz aus den letzten Referenzdaten der KISS-Module entnommen werden, diese enthalten jedoch lediglich gepoolte Daten für die Jahre 2018-2022 (siehe Tabelle 3-6). Es ist zu beachten, dass die gezeigten KISS-Module Daten aus Intensiv- und Normalstationen enthalten und sich diese Prävalenzen von denen unterscheiden könnte, die man bei pädiatrischen Patient:innen finden würde.

Tabelle 3-6: MRGN-Prävalenz an nosokomialen Infektionen (Anteil Patient:innen mit MRGN pro 100 Patient:innen) nach KISS

	Intensivstationen				Normalstationen			
	2013	2014	2015	2018-2022 ^a	2013	2014	2015	2018-2022 ^a
3MRGN								
E. coli	0,70	0,72	1,02	0,20	0,46	0,37	0,42	0,08
K. pneumoniae	0,23	0,22	0,29	0,08	0,07	0,08	0,08	0,02
P. aeruginosa	0,20	0,19	0,26	0,06	0,03	0,04	0,04	0,02
4MRGN								
E. coli	0,01	0,01	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,01
K. pneumoniae	0,04	0,03	0,04	0,02	0,01	< 0,01	0,01	-
P. aeruginosa	0,17	0,16	0,16	0,05	0,02	0,02	0,02	0,03
Quelle: Referenzdaten Intensivstation (ITS)-KISS- und STATIONS-KISS-Erreger-Surveillance 2013-2015 und 2018-2022 gemäß (32) und (106, 107)								
a: in den Berichten zu den Referenzdaten der KISS-Module des NRZ werden arithmetische Mittel für die Jahre 2018 bis 2022 gebildet und keine Einzeljahre berichtet.								
3/4MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; E. coli: Escherichia coli; KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System; K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae; P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.								

Den Referenzdaten der neonatologischen Abteilungen kann jedoch entnommen werden, dass in den Jahren 2018-2022 im Durchschnitt 1,11 von 100 Patient:innen eine nosokomiale Infektion mit einem 3MRGN-Erreger hatten. Für 4MRGN-Erreger liegt der Wert bei 0,08. Eine weitere Differenzierung der MRGN-Erreger wird in den Referenzdaten leider nicht vorgenommen (108).

In Deutschland ist der Nachweis von Carbapenem-Resistenz wie beschrieben derzeit insgesamt noch selten und bei pädiatrischen Patient:innen noch seltener als bei Erwachsenen. Jedoch wurde schon 2012 vom RKI vermutet, dass die steigende Zahl an Einsendungen Carbapenem-resistenter Isolate an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger darauf hindeutet, dass sich Deutschland ebenfalls am Beginn einer Zunahme Carbapenem-resistenter K. pneumoniae-Stämme befindet (41). Im europäischen Vergleich variiert insbesondere die Carbapenem-Resistenz von K. pneumoniae-Isolaten sehr stark mit Werten von unter 1 % bis über 50 % in Griechenland. Auch bei P. aeruginosa variiert die Carbapenem-Resistenz ebenfalls stark zwischen verschiedenen Ländern (< 5 % - > 50 %) (47). P. aeruginosa ist ein Hauptverursacher nosokomialer Infektionen, der bereits über eine hohe natürliche Resistenz gegenüber einer Mehrzahl der verfügbaren Antibiotika verfügt, so dass jede weitere erworbene Resistenz die Behandlung der betroffenen, typischerweise bereits geschwächten Patientengruppen zusätzlich erschwert. In Deutschland lag der Anteil von invasiven P. aeruginosa-Isolaten mit einer Resistenz gegenüber 3 oder mehr Antibiotikagruppen im Jahr 2022 bei 6,9 %. Der Anteil getesteter invasiver P. aeruginosa-Isolate mit Carbapenemresistenz in Deutschland zeigte zuletzt keine signifikante Veränderung, liegt aber für 2022 mit 13,0 % immer noch im

zweistelligen Bereich (siehe auch Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) (47). Auch wenn die Prävalenz in Deutschland aktuell nicht ansteigt, nehmen die Diversität der nachgewiesenen Carbapenemase und der relative Anteil an Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, deutlich zu (96, 109).

Carbapenem-Resistenz droht Behandlungsmöglichkeiten schwerer Infektionen empfindlich einzuschränken

Die derzeit bedrohlichste Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen stellt die weltweite Ausbreitung von Carbapenemase bei gramnegativen Bakterien dar. Die Resistenz gegen Reserveantibiotika aus der Klasse der Carbapeneme bedeutet in der Regel auch eine Resistenz gegen fast alle anderen Antibiotikaklassen, sodass im Fall einer Infektion fast alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten unwirksam sind (110). Seit 2019 erfolgt beim Nachweis einer Carbapenemase unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung automatisch die Einstufung als 4MRGN (siehe auch Tabelle 3-1) (42). Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien sind v. a. durch den häufig verzögerten Beginn einer wirksamen Behandlung und die limitierte Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen mit hoher Mortalität assoziiert (111).

Die aktuellen Surveillance-Daten des EARS-Net des ECDC, die gemeldete Testergebnisse von invasiven Isolaten (aus Blut und Cerebrospinalflüssigkeit) in der Gesamtbevölkerung aus allen Ländern der Europäischen Union (EU) und des Europäischen Wirtschaftsraumes berücksichtigen, illustrieren die Ausbreitung multiresistenter Erreger (47, 112). Dabei zeigt sich eine hohe Variabilität in der Resistenzsituation abhängig von Erregerart, Antibiotikaklasse und geographischer Region. Bei etlichen Kombinationen von Erregern und Antibiotikaresistenzen lassen sich ein Nord-Süd- und ein West-Ost-Gradient erkennen. Insgesamt zeigten zwar die meisten Kombinationen von Erregern und Antibiotikaresistenzen über den Zeitraum 2018-2022 entweder einen (signifikant) rückläufigen Trend oder keine signifikante Veränderung in ihren bevölkerungsbasierten Mittelwerten. Eine Ausnahme hiervon stellt allerdings die Carbapenem-Resistenz bei *K. pneumoniae* sowie die Resistenzen bei *S. pneumoniae* (Penicillin, Makrolide und kombinierte Resistenzen) und *Enterococcus faecalis* (Gentamicin-Hochresistenz) dar (112). Hier zeigte sich eine signifikante Zunahme im Beobachtungszeitraum. Deutschland befindet sich derzeit noch unter den am wenigsten stark betroffenen Ländern. Der Anteil an Resistenzen gegen einzelne Antibiotikaklassen ist in Deutschland jeweils geringer als im bevölkerungsgewichteten Durchschnitt der europäischen Länder (siehe auch Tabelle 3-3). Bezüglich CRPA liegt Deutschland im europäischen Mittelfeld.

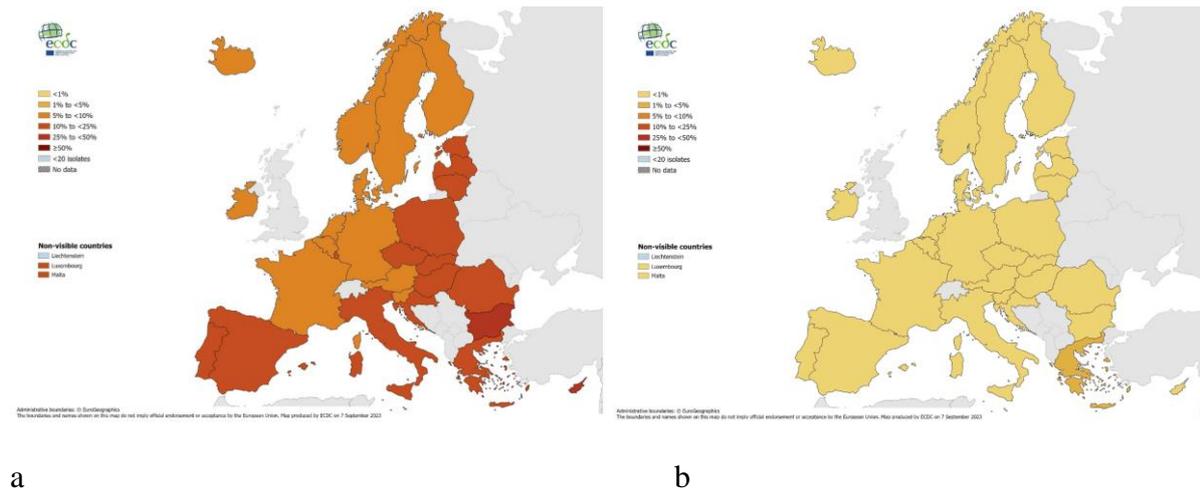


Abbildung 3-5: Anteil an invasiven E. coli-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022

Quelle: nach (112).

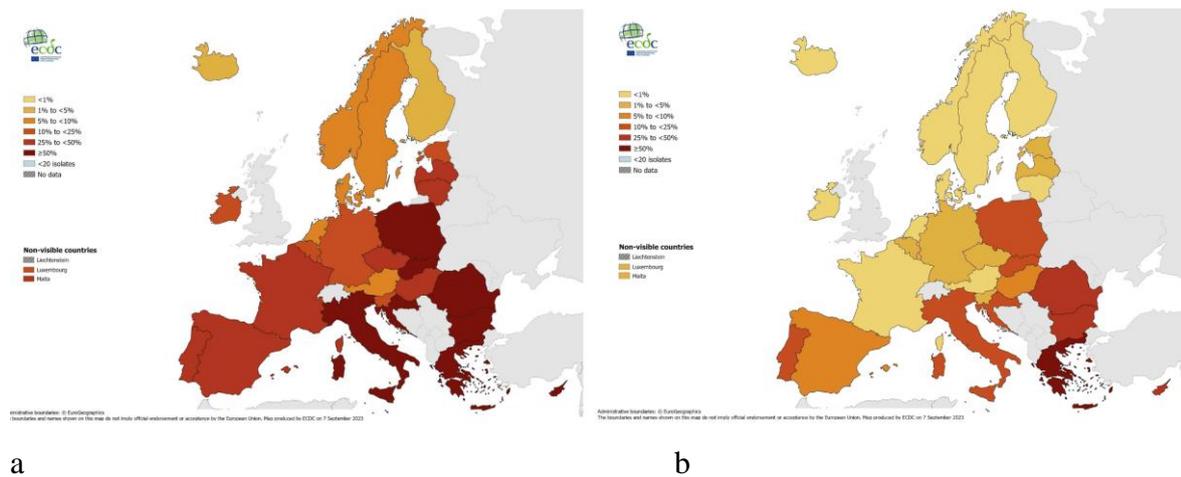


Abbildung 3-6: Anteil an invasiven K. pneumoniae-Isolaten mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim) (a) bzw. Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) (b) nach Land im Jahr 2022

Quelle: nach (112).

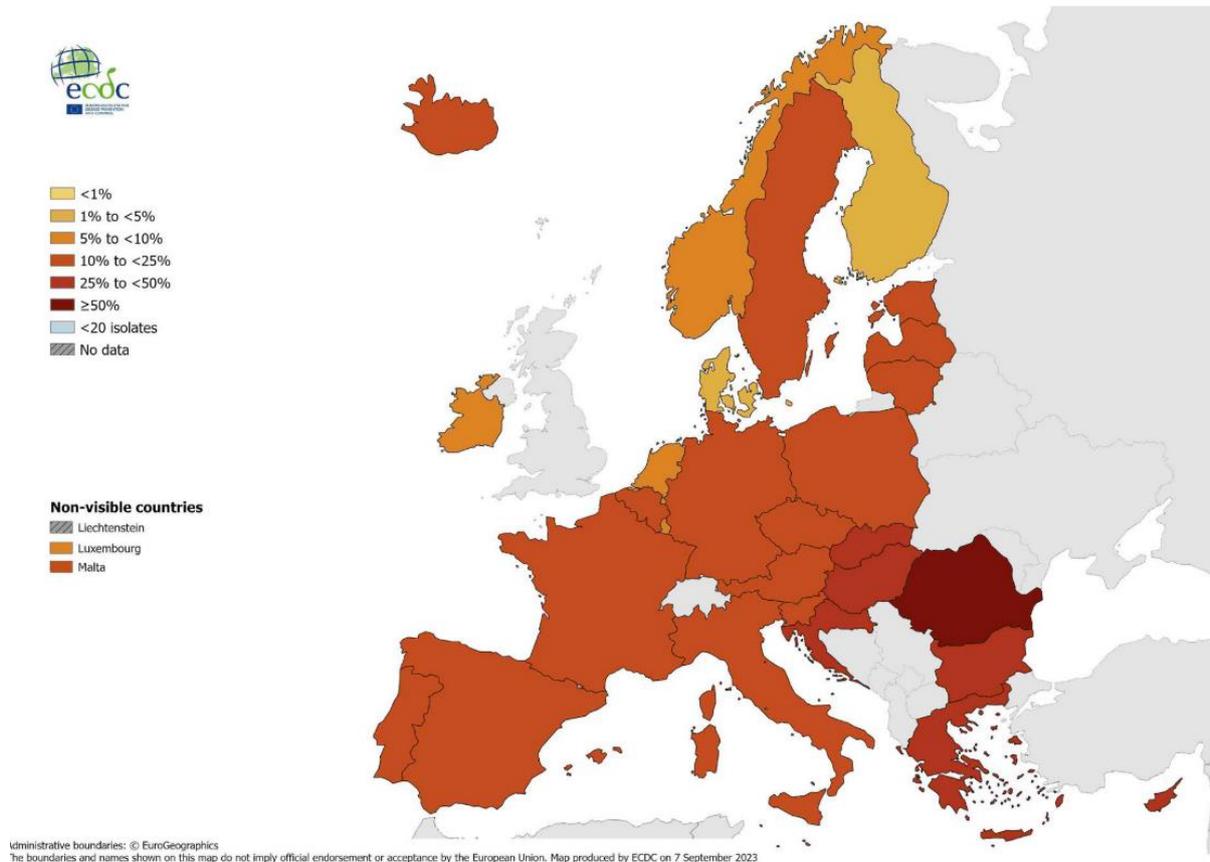
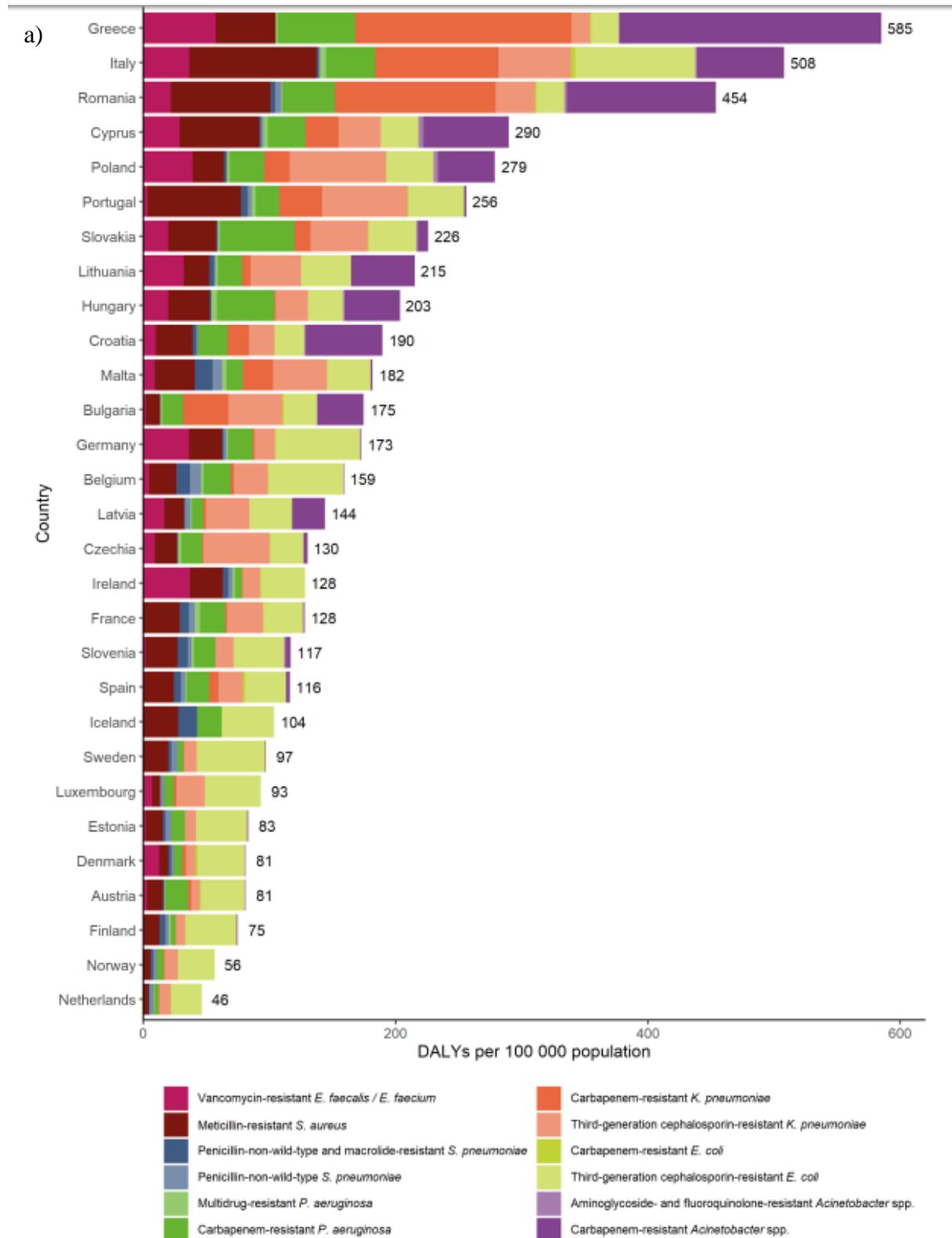


Abbildung 3-7: Anteil an invasiven *P. aeruginosa*-Isolaten mit Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) nach Land im Jahr 2022

Quelle: nach (112)

Auch wenn in Deutschland die derzeit nachgewiesene Prävalenz von MRGN-Erregern (noch) gering ist, so ist doch für die Zukunft eine Zunahme zu befürchten, die durch konsequente Beachtung der Regeln des ABS möglichst verhindert werden soll. Basierend auf den im Zeitraum von 2016-2020 gesammelten Daten des EARS-Net wurde vom ECDC eine Abschätzung der Todesfälle je 100.000 Einwohner und der Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Erregern vorgenommen, ausgedrückt in behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs [Disability-adjusted life-years] je 100.000 Einwohner, siehe Abbildung 3-8) sowie der Infektionszahlen je 100.000 Einwohner. Über den gesamten EU/EEA- und Zeitraum hinweg betrachtet konnte ein signifikanter Anstieg in allen drei Variablen beobachtet werden. Auf Länderebene stiegen die Infektionszahlen signifikant in 18 Ländern, darunter auch Deutschland. Die größte Belastung ging dabei von Erregern mit Resistenz gegen 3. Generations-Cephalosporine (*E. coli*, *K. pneumoniae*), MRSA und Carbapenem-resistenten *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. und *P. aeruginosa* aus. Die Carbapenem-resistenten Erreger waren dabei für etwa ein Drittel der Gesamtbelastung, ausgedrückt in DALY, verantwortlich. In den Ländern Griechenland, Italien und Rumänien war die Belastung durch resistente Erreger mit Abstand am höchsten. In Deutschland gingen 7 Todesfälle je 100.000 Einwohner auf resistente Erreger zurück (113).



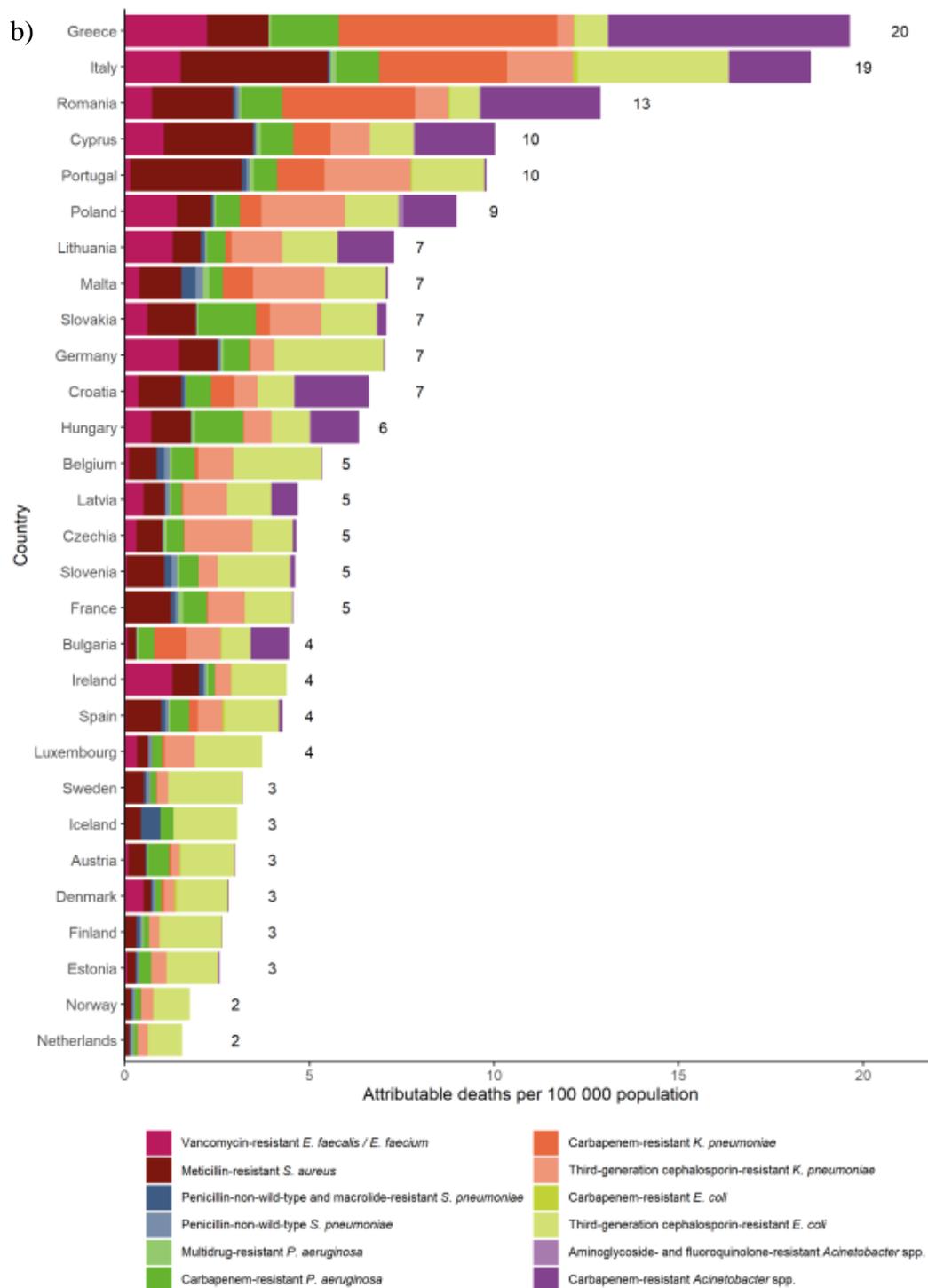
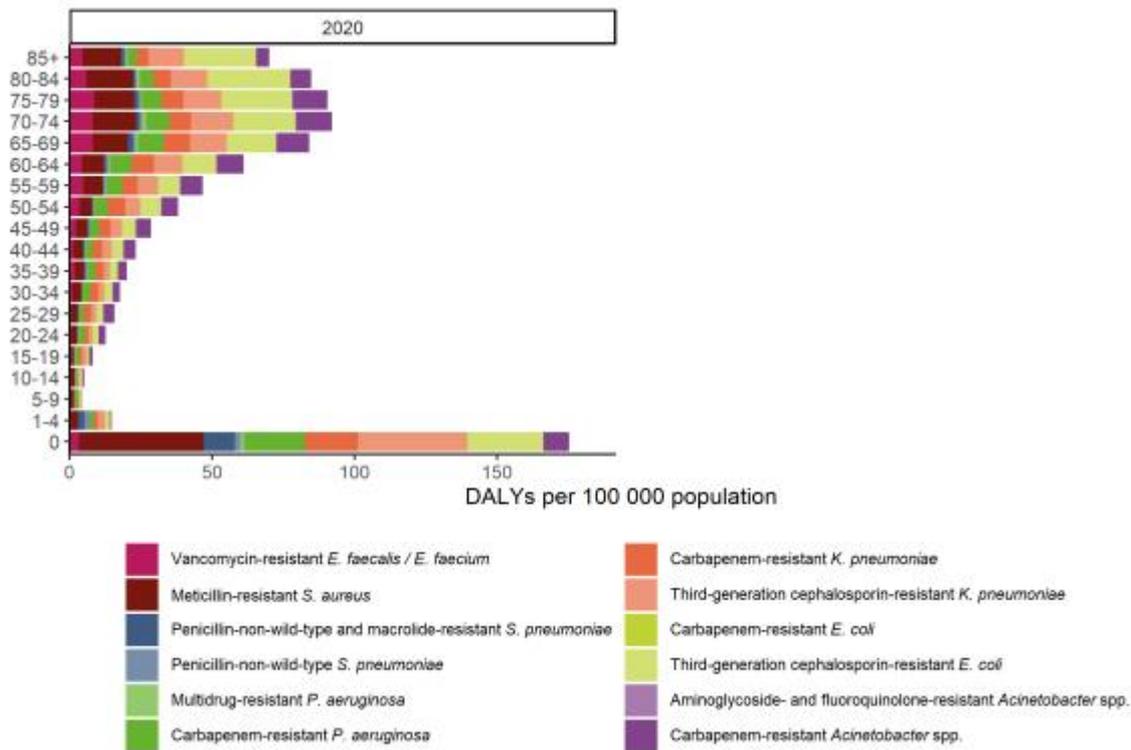


Abbildung 3-8: Krankheitslast durch Infektionen mit verschiedenen resistenten Krankheitserregern in Europa, gemessen in (a) behinderungsbereinigten Lebensjahren (DALYs, Disability-adjusted life-years) und (b) Todesfällen je 100.000 Einwohner in 29 europäischen Ländern basierend auf Daten des EARS-Net für 2020.

Quelle: (113).

DALY: Disability-adjusted life-year

Über alle Altersgruppen hinweg war die Belastung durch resistente Erreger in der Altersgruppe der unter Einjährigen mit Abstand am höchsten (siehe Abbildung 3-9).



Limitationen vorhandener Behandlungsmöglichkeiten

Reserveantibiotika

Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam ist ein Kombinationspräparat aus einem Cephalosporin und einem Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor und ist für pädiatrische Patient:innen ab der Geburt zugelassen zur Behandlung von cIAI, akuter Pyelonephritis und cUTI. In der Indikation HAP/VAP ist Ceftolozan/Tazobactam ausschließlich für Erwachsene, nicht aber für pädiatrische Patient:innen zugelassen. Tazobactam hemmt zahlreiche Klasse-A-Beta-Lactamasen einschließlich Cefotaxime-M (CTX-M), Sulphydrial variable (SHV) und Temoniera (TEM), ist aber unwirksam gegen Ampicillinase C (AmpC)-Enzyme von Enterobacteriaceae, Serin-basierte Carbapenemase (z. B. KPC), Metallo-Beta-Lactamasen und Klasse-D-Beta-Lactamasen (z. B. OXA). Damit werden ESBL-Bildner und CRPA, die keine Carbapenemase exprimieren, erfasst; gegen CRE sowie andere Carbapenemase-Bildner ist jedoch keine Wirksamkeit zu erwarten. Die häufigsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhoe und Fieber (66). Ceftolozan/Tazobactam hat derzeit den Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Weitere Substanzen

Colistin

Colistin zählt zur alten Antibiotikaklasse der Polymyxine. Diese wurden 1947 eingeführt, aufgrund von Nephro- und Neurotoxizität 1980 zunächst vom Markt genommen und im Zuge der zunehmenden Resistenzentwicklung seit 2012 als „Last-Line“-Antibiotika für MRGN-Infektionen wieder eingeführt (114, 115). Colistin ist bereits für Neugeborene zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachte Infektionen mit begrenzten Therapieoptionen zugelassen. Zur Anwendung bei Neugeborenen liegen jedoch nur in beschränktem Umfang Informationen vor (116). Colistin ist in-vitro wirksam gegen sowohl ESBL- als auch Carbapenemase-bildende Enterobacterales, gegen Carbapenem-resistente *A. baumannii*-Stämme und multiresistente *P. aeruginosa*-Isolate. Andere, in der Klinik problematische gramnegative Erreger wie *Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Serratia* spp. sind inhärent resistent. 2015 wurde das übertragbare Resistenzgen *mcr-1* entdeckt, das eine Colistin-Resistenz vermittelt. Weitere *mcr*-Gene wurden seither beschrieben (117). Besonders bei Monotherapie wurde die Entstehung von Resistenzen beobachtet, weshalb eine Kombinationstherapie empfohlen wird (118). Häufige Nebenwirkungen sind neurotoxische Symptome, Pruritus und Nierenfunktionsstörungen (114, 118). Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (118). Neuere Studien zeigen eine hohe Inzidenz von Nephrotoxizität bei kritisch kranken Patient:innen (119). Eine Studie zur Nichtunterlegenheit von Colistin gegenüber Meropenem bei VAP wurde wegen erhöhter Nephrotoxizität in der Colistin-Gruppe vorzeitig abgebrochen (120). Eine retrospektive Kohortenstudie zeigte ein höheres Risiko für akute Nierenschädigung und Sterblichkeit bei Colistin-Behandlung im Vergleich zu Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitoren (121). Eine Meta-Analyse ergab ein signifikant höheres Risiko für Nephrotoxizität unter Polymyxin-Behandlung. Etwa 39 % der

Patient:innen entwickelten Nephrotoxizität, 13 % davon schwere (122). Colistin hat derzeit keinen offiziellen Reservestatus nach der Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Aminoglykoside

Aminoglykoside (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) haben eine geringe therapeutische Breite. Sie sind gut wirksam bei Harnwegsinfekten und Bakteriämie, weisen jedoch nur eine eingeschränkte Gewebepenetration bei Weichteil- und abdominalen Infektionen auf. Aminoglykoside sind bereits für Neugeborene bei schweren Infektionen zugelassen (123–125). Limitierend wirken das oto- und nephrotoxische Potential: Alle Aminoglykosid-Antibiotika schädigen die Haarzellen des Innenohrs und die Zellen des proximalen Nierentubulus. Das Risiko für toxische Schäden steigt mit der Dauer der Anwendung (länger als 8 Tage) oder wenn der/die Patient:in innerhalb der letzten 6 Wochen vor Beginn der Therapie schon einmal mit einem Aminoglykosid behandelt wurde (28, 45). Zudem sollten Aminoglykoside wegen der Unreife der Nieren bei Frühgeborenen und Neugeborenen nur mit Vorsicht angewendet werden (124, 125). Aminoglykoside haben derzeit keinen offiziellen Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Fosfomycin

Fosfomycin ist für alle Altersklassen, einschließlich Neugeborene, für eine Reihe von Infektionen u. a. cUTI, cIAI und Bakteriämie zugelassen (126). Das Epoxid-Antibiotikum hat ein breites antimikrobielles Spektrum mit Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien. Fosfomycin sollte in hoher Dosierung und zur Vermeidung des Risikos einer Resistenzentwicklung unter Therapie immer nur im Rahmen einer Kombinationstherapie gegeben werden. Häufigste Nebenwirkungen unter i. v.-Therapie sind erythematöse Hauteruptionen, Hypernatriämie und Hypokaliämie, weswegen unter Anwendung die Serum-Elektrolyte zu kontrollieren sind, sowie Reaktionen an der Injektionsstelle, Dysgeusie und gastrointestinale Störungen (126). Dies ist insbesondere relevant bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus (114). Fosfomycin weist zwar positive Eigenschaften wie hohe Wirkspiegel, sehr gute Penetration in Muskel, Lunge, Knochen, Liquor und Biofilme sowie fehlende Ototoxizität und Nephrotoxizität auf, jedoch wurde mit steigender Zahl von Verordnungen ein Anstieg der Resistenzrate bei ESBL-positiven *E. coli*-Stämmen gegenüber Fosfomycin berichtet, was die Anwendung in Zukunft beschränken könnte (28). 2020 empfahl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Fosfomycin intravenös nur noch zur Behandlung bestimmter schwerer Infektionen einzusetzen, wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind (127, 128). Diese Beschränkung der Anwendung geht auch aus der Fachinformation hervor (126). Fosfomycin hat derzeit keinen Reservestatus nach der offiziellen neuen Reserveantibiotikum-Regelung in Deutschland.

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

Die Behandlungsmöglichkeiten sind gerade bei Infektionen mit 4MRGN extrem limitiert, sodass ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten mit einem günstigen Sicherheitsprofil besteht. Die Anteile von initialem Therapieversagen bei Verdacht auf Infektionen mit MRGN-Erregern bei erwachsenen Patient:innen sind hoch (cIAI bis zu 36,4 %;

cUTI bis zu 27,3 % und HAP/VAP bis zu 31,0 %) und spiegeln sich in erhöhter Mortalität und Morbidität wider (129–131). Die Anzahl der Todesfälle bei Neugeborenen, welche direkt zurückzuführen waren auf eine Infektion mit resistenten Erregern, wurde im Jahr 2019 allein in Ländern mit hohem Einkommen auf 458 und weltweit auf fast 140.000 beziffert (78). Die Datenlage lässt in Zukunft einen weiteren Anstieg in der Häufigkeit von MRGN-Erregern auch im pädiatrischen und neonatologischen Bereich befürchten, sodass neben dem sorgsamem und sachgerechten Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung einer Resistenzbegünstigung die Entwicklung neuer Therapiealternativen höchste Priorität hat (59). Zudem hat die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika in den letzten 30 Jahren abgenommen; die geringe Anzahl neuer Antibiotika in den Produkt Pipelines steht im Kontrast zur zunehmenden Resistenzentwicklung (132, 133). Förderprogramme auf nationaler und internationaler Ebene wie der „Action Plan against Antimicrobial Resistance“ der EU-Kommission sowie „Global Antibiotic Research & Development Partnership“ der WHO sind Ansätze, dieser Entwicklung entgegenzuwirken und die Rahmenbedingungen für die Entwicklung neuer Antibiotika gegen multiresistente Erreger zu verbessern (134). Weitere Ansätze stellen das „Transferable Exclusivity Extension“ (TEE) Modell der Europäischen Kommission dar, das die Förderung der Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika zum Ziel hat (135). Das staatliche Gesundheitssystem des Vereinigten Königreiches NHS (National Health Service) schloss erfolgreich das Pilotprojekt „subscription model“ ab, das zur Förderung der Entwicklung innovativer Antibiotika und zur Vermeidung von Antibiotika-Übergebrauch initiiert wurde (136).

Das nationale und internationale Interesse und die Beteiligung verschiedener Organisationen an der Thematik zeigen, wie wichtig die Antibiotika-Entwicklung, insbesondere für die Behandlung multiresistenter gramnegativer Erregerinfektionen, ist. Den Ärzt:innen müssen, gerade bei Vorliegen multipler Resistenzen bzw. dem Risiko einer zukünftigen Resistenzentwicklung, mehrere und möglichst auch Antibiotika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen und akzeptablem Sicherheitsprofil zur Verfügung stehen, um eine erfolgreiche Behandlung sicherzustellen. Auch das Risiko einer Resistenzentwicklung durch Selektionsdruck unter Therapie, insbesondere bei langer oder wiederholter Antibiotikagabe, ist zu berücksichtigen. Bei der Therapieentscheidung müssen Begleitmedikation und Komorbiditäten der Patient:innen sowie die lokale Resistenzsituation, das lokale Erregerspektrum und die Erregersensibilität berücksichtigt werden (28). Hier ist CAZ/AVI als Reserveantibiotikum für Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen eine wichtige Therapieoption.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch CAZ/AVI

CAZ/AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Cephalosporin-Antibiotikum Cefotaxim und dem Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam, der ein breiteres Inhibitionsspektrum aufweist als ältere Beta-Lactamase-Inhibitoren. Avibactam hemmt Beta-Lactamasen der Klassen A (wie ESBL und KPC-Carbapenemasen), AmpC sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. OXA-48). Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen). Durch seine Wirksamkeit gegen AmpC-Enzyme, ESBL und in der

Klinik relevante Carbapenemasen wie KPC und OXA-48 bietet Avibactam Schutz vor einer Vielzahl von Beta-Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen (siehe auch Modul 2).

Die Daten einer Phase-II-Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von CAZ/AVI bei Neugeborenen und pädiatrischen Patient:innen bis zu einem Alter von 3 Monaten zeigen die Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen gramnegative Erreger bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Bei 50 % der Patient:innen traten unerwünschte Ereignisse unter Behandlung (TEAE, Treatment emergent adverse event) auf, welche überwiegend von milder bis moderater Ausprägung waren. Schwerwiegende TEAE waren in 17,4 % der Patient:innen zu beobachten, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Zwei Patient:innen brachen die Studie aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ab. Zwei Patient:innen verstarben, die Todesursache war nekrotisierende Enterokolitis bzw. septischer Schock. Ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation bestand hierbei nicht. Die gemessenen Plasmakonzentrationen waren vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Studien mit pädiatrischen Patient:innen im Alter von > 3 Monaten. In der überwiegenden Zahl der Patient:innen wurde eine klinische Heilung erreicht und in fast allen Patient:innen mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion bei Baseline wurde eine Erregereradikation nachgewiesen (137, 138). Abgesehen von Metallo-Beta-Lactamasen, die nicht im Wirkspektrum von Avibactam liegen, unterstreicht die Evidenz aus in-vitro-Untersuchungen an Erregerisolaten von Patient:innen mit unterschiedlichen Infektionen die Wirksamkeit von CAZ/AVI auch gegen Carbapenem-resistente Erreger (139–144).

Die Studie von Kazmierczak et al. (Globale INFORM-Surveillance 2012-2015) zur Untersuchung der in-vitro-Aktivität von CAZ/AVI gegen Enterobacterales aus europäischen Ländern wurde an 96 Zentren in 18 Europäischen Ländern durchgeführt. Von den 24.750 gewonnenen Isolaten zeigten 99,4 % eine Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI. 99,9 % der CAZ/AVI-empfindlichen Isolate waren MBL-negativ, 9,2 % MBL-positiv und 96,7 % MDR. Bei 8.184 Isolaten handelte es sich um E. coli, bei 6.719 um K. pneumoniae. (143). Die in-vitro-Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen 1.992 Carbapenemase-bildende Enterobacterales- und 784 Carbapenemase-bildende Pseudomonas-Isolate aus Afrika, Asien, Europa und Lateinamerika wurde 2016-2018 in einer Studie von Kiratisin et al. untersucht. Aus den europäischen Daten ergab sich, dass 99,4 % der Carbapenemase-bildenden, aber MBL-negativen Enterobacterales empfindlich gegenüber CAZ/AVI waren (98,5 % sensibel bei KPC-Bildnern). 91,4 % der Carbapenemase-bildenden, aber MBL-negativen P. aeruginosa-Isolate waren empfindlich gegenüber CAZ/AVI (145). Die Studie von Sader et al. verglich die in-vitro-Aktivität von CAZ/AVI und Ceftolozan-Tazobactam gegen gramnegative Bakterien. Diese Bakterien wurden an 70 medizinischen Zentren in den USA (2017-2018) aus an Pneumonie erkrankten Patient:innen isoliert, bei 3.269 handelte es sich um Enterobacterales, bei 2.215 um P. aeruginosa. Insgesamt zeigten 99,9 % der Enterobacterales eine Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI. 100 % der K. pneumoniae- und E. coli-Isolate waren empfindlich gegenüber CAZ/AVI. Von 285 ESBL-Bildnern waren 100 %, von 79 CRE 97,5 % empfindlich gegenüber CAZ/AVI. Von den untersuchten P. aeruginosa-Isolaten zeigten insgesamt 96 % eine Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI. Hiervon waren 83,5 % MDR und 78,2 % XDR (146). In einer weiteren Studie von Sader et al. zur Untersuchung der in-vitro-Aktivität von CAZ/AVI

gegen *P. aeruginosa* waren 86,5 % der Meropenem-resistenten Erreger, 85,2 % der Piperacillin/Tazobactam-resistenten Erreger und 79,2 % der Ceftazidim-resistenten Erreger empfindlich gegenüber CAZ/AVI. Insgesamt zeigten 88,9 % der multiresistenten Erreger Empfindlichkeit gegenüber CAZ/AVI (147). Es ist zu erwarten, dass die Erregerempfindlichkeit auf Basis der Ergebnisse der hier dargestellten in-vitro Studien auch auf die Situation bei Neugeborenen übertragbar ist.

Evidenz zur Wirksamkeit von CAZ/AVI bei pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt aus der klinischen Praxis liegt bisher nur im Rahmen weniger publizierter Einzelfallberichte bzw. Fallserien vor (148–156). Hierbei handelte es sich überwiegend um Infektionen mit *K. pneumoniae* (häufig Bakteriämie). Die Mehrzahl der Patient:innen zeigte ein klinisches Ansprechen auf CAZ/AVI bei guter Verträglichkeit.

In der nicht abschließenden Liste des RKI von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V sind unter anderem folgende Erreger enthalten (5):

- *E. coli* (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen),
- *E. coli* (Carbapenem-resistent),
- *Klebsiella* spp. (resistent gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen),
- *Klebsiella* spp. (Carbapenem-resistent),
- CRPA.

Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst Enterobacterales (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie CRPA und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V entscheidend sind. Daten aus der klinischen Praxis und Leitlinien-Empfehlungen zeigen, dass CAZ/AVI nur bei 4MRGN-Erregern zum Einsatz kommt.

Durch die Kombination mit Avibactam besitzt Ceftazidim eine therapeutische Wirksamkeit auch bei Vorliegen von Carbapenemasen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und stellt somit eine relevante Therapieoption dar, wenn Carbapeneme bei der Behandlung von Infektionen durch 4MRGN versagen. CAZ/AVI ist somit eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen, insbesondere bei vorliegender Carbapenem-Resistenz, und hilft, den dringenden Bedarf an einer antibiotischen Therapieoption in diesen Fällen zu decken. Insbesondere für Neugeborene bzw. Säuglinge als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe ist die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel sehr wichtig. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß

§ 35a Absatz 1c SGB V ist CAZ/AVI neben Ceftolozan/Tazobactam das einzige mit einer Zulassung für pädiatrische Patient:innen.

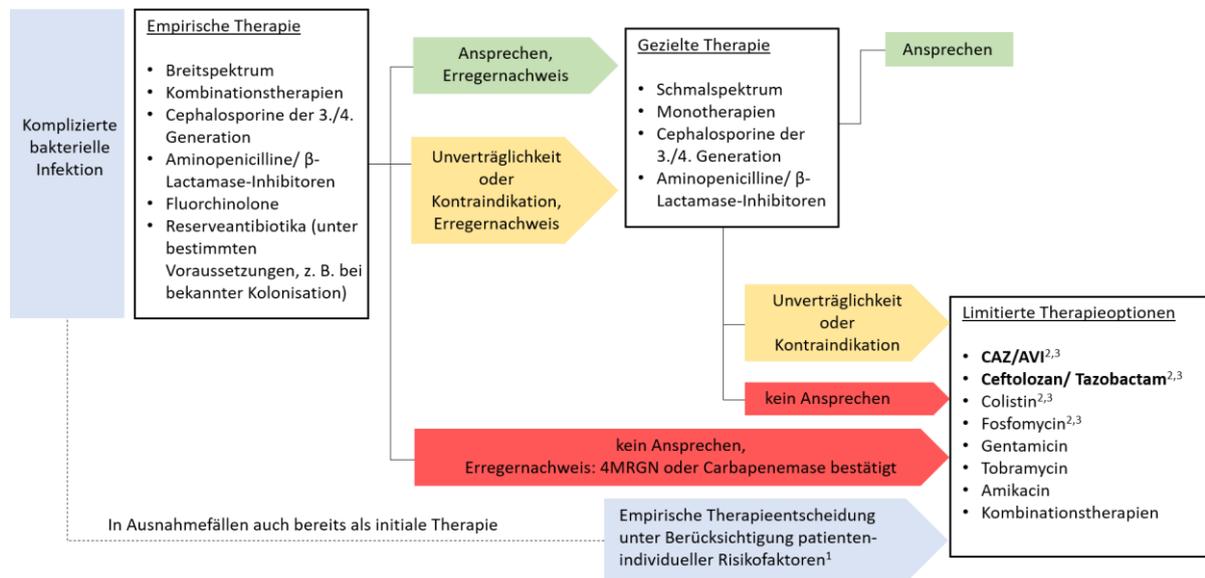


Abbildung 3-10: Eigene Darstellung: Einordnung von CAZ/AVI in die Therapielandschaft bei Behandlung komplizierter bakterieller Infektionen.

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

¹Gegebenenfalls Deeskalation nach Erregernachweis.

²Reservestatus entsprechend AWaRe Klassifikation 2023, ³EMLc 2023.

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für die weitgefaste Zielpopulation im AWG A „LTO“ – Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen – liegen Daten aus

dem Datenportal des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) vor. Das InEK ist die Datenannahmestelle für Daten, die insbesondere der Fortentwicklung des Diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG)-Systems dienen. Jeder stationäre Behandlungsfall in Deutschland wird an das InEK gemeldet.

Durch eine gestaffelte Abfrage des InEK-Datenportals können die Fallzahlen für Patient:innen im AWG „LTO“ abgeleitet werden. Dafür wird in einem ersten Schritt nach den ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) sowie U81.50 (Pseudomonas mit Multiresistenz 4MRGN) als Nebendiagnose gesucht. In einem zweiten Schritt wird die Suche wiederholt, jedoch zusätzlich mit den Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 und Z22.9 (Nachweise des Erregers ohne Infektion – Carrier) verknüpft. Im dritten Schritt werden die beiden Fälle voneinander subtrahiert. Die allgemeinen Schritte zur Herleitung der Patienten- und Fallzahlen sind in Abbildung 3-11 dargestellt.

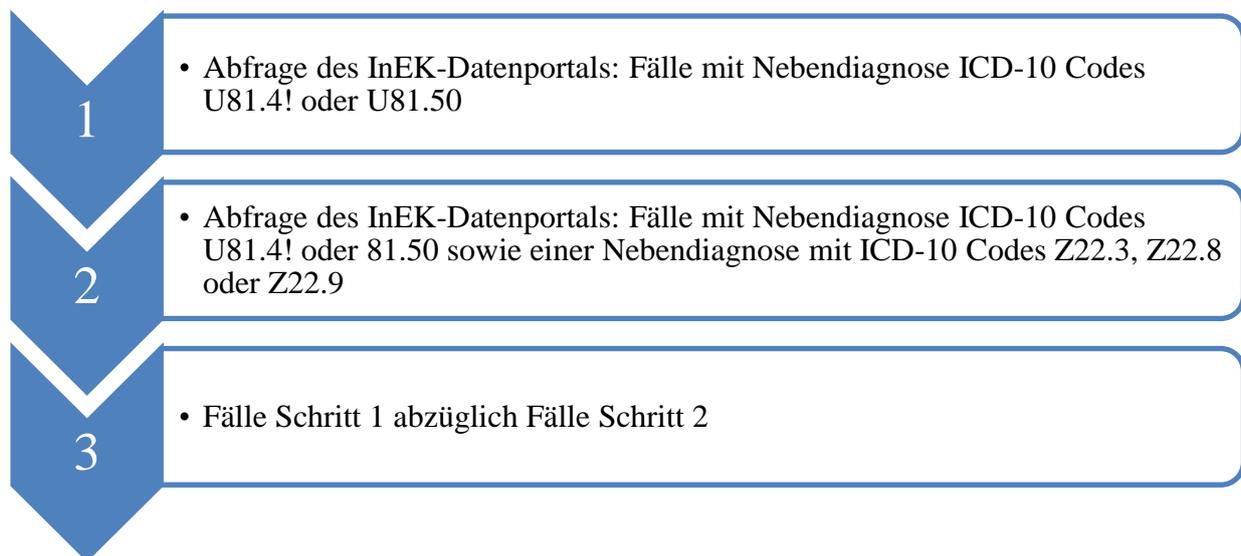


Abbildung 3-11: Übersicht zu den allgemeinen Schritten der Ableitung der Patienten- und Fallzahlen für das AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“

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

Die Daten des InEK können in bestimmten Altersgruppen ausgegeben werden (< 28 Tage, < 28 Tage bis 1 Jahr, > 1 Jahr), sodass lediglich eine Näherung der Bestimmung der Fälle im vorliegenden AWG möglich ist. Dafür wird als Untergrenze die Anzahl der Fälle < 28 Tagen angenommen, und als Obergrenze die Anzahl der Fälle < 1 Jahr. Es ist davon auszugehen, dass die Obergrenze eine Überschätzung der Fallzahlen darstellt, auch wenn vermutlich der Großteil der Infektionen bei Patient:innen zwischen 28 Tagen und 1 Jahr zu Beginn dieser Periode auftritt. Dies liegt darin begründet, dass CR-Erreger überwiegend im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen auftreten, und diese insbesondere im zeitlichen Zusammenhang mit

der Geburt bzw. intensivmedizinischer Behandlung von Frühgeborenen oder infolge geburtlicher Komplikationen zu erwarten sind.

Um ein möglichst umfangreiches Bild der Fälle wiederzugeben, werden im Folgenden die Fallzahlen der letzten fünf Jahre dargestellt. Damit soll unter anderem ein möglicher Einfluss der Corona-Pandemie abgemildert werden, die durch die verminderte Reisetätigkeit zeitweise zu einem Rückgang der Infektionen geführt hat.

Schritt 1: Abfrage des InEK-Datenportals zu Fallzahlen mit Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! oder U81.50.

In der nachfolgenden Tabelle 3-7 sind die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal dargestellt, die über die ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) oder U81.50 (Pseudomonas mit Multiresistenz 4MRGN) kategorisiert sind. Die ICD-10 Codes der Gruppe U sind als Nebendiagnose hinterlegt, da sie im InEK-Datenportal nicht als Hauptdiagnose eingegeben werden. Die Fallzahlen sind erwartungsgemäß auf einem niedrigen absoluten Niveau. Nach dem oben erwähnten Corona-Pandemie-bedingtem Rückgang der Fallzahlen von 2019 bis 2021 zeigt sich ein Anstieg der Fallzahlen bis zum Jahr 2023.

Tabelle 3-7: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 aus dem InEK-Datenportal

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen gesamt	130	102	91	107	110
Alter < 28 Tage	64	42	35	24	40
Alter 28 Tage bis < 1 Jahr	66	60	56	83	70
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus					

Schritt 2: Abfrage des InEK-Datenportals zu Fallzahlen mit Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4! oder U81.50 sowie Z22.3, Z22.4 und Z22.9.

In der nachfolgenden Tabelle 3-8 sind die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal dargestellt, die über die Nebendiagnosen der ICD-10 Codes U81.4! (Enterobacterales mit Multiresistenz 4MRGN) oder U81.50 (Pseudomonas mit Multiresistenz 4MRGN) sowie die ICD-10 Codes Z22.3 (Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten; Keimträger bakterieller Krankheit durch Meningokokken, Staphylokokken oder Streptokokken), Z22.8 (Keimträger sonstiger Infektionskrankheiten) oder Z22.9 (Keimträger von Infektionskrankheit, nicht näher bezeichnet) kategorisiert sind. Das entspricht der Anzahl von Fällen, die Träger des entsprechenden Erregers sind, ohne dass dabei eine behandlungsbedürftige Infektion vorliegt (Carrier Fälle). Dabei muss beachtet werden, dass die abgefragten Z-Codes nicht zwangsläufig den abgefragten U-Codes und somit den 4MRGN-Erregern zuzuordnen sind, sondern theoretisch auch einem anderen (nicht explizit abgefragten aber dennoch im individuellen Fall

zusätzlich kodierten) ICD-10 Code zugeordnet werden können. Somit ist die Anzahl der Carrier-Fälle in Tabelle 3-8 möglicherweise überschätzt. Darüber hinaus werden die ICD-10 Codes im InEK-Datenportal gemeinhin zeitnah nach der Behandlung der Patient:innen eingetragen. Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer:m Patient:in, der:die bei Aufnahme im Krankenhaus als Carrier klassifiziert wurde, der Erreger im weiteren Verlauf doch noch zu einer behandlungsbedürftigen Infektion geführt hat. Die ursprüngliche Codierung der Z-Codes könnte erhalten bleiben und somit zu einer Unterschätzung der Fallzahlen in diesem Rechenschritt führen.

Tabelle 3-8: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen gesamt	92	70	65	87	79
Alter < 28 Tage	49	29	26	21	28
Alter 28 Tage bis < 1 Jahr	43	41	39	66	51
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus					

Schritt 3: Fälle ohne Carrier

Im dritten Schritt werden die Fälle aus Schritt 2 von den Fällen aus Schritt 1 abgezogen. Das Ergebnis ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Die um die Carrier-Fälle bereinigte Anzahl an Fällen mit Infektionen durch 4MRGN Enterobacterales oder 4MRGN Pseudomonas liegt in den letzten Jahren zwischen n=20 (im Jahr 2022) und n=38 (im Jahr 2019). Wie oben erwähnt, ist aufgrund des Modus der Abfrage der Z-Codes im InEK-Datenportal eine Unterschätzung der Fallzahlen aus Schritt 2 möglich, was eine Überschätzung der Fallzahlen im Schritt 3 zur Folge hätte.

Tabelle 3-9: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 ohne Carrier-Fälle

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen gesamt	38	32	26	20	31
< 28 Tage	15	13	9	3	12
28 Tage bis < 1 Jahr	23	19	17	17	19
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10					

Da aus dem InEK-Datenportal nur die oben dargestellten Altersgruppen extrahiert werden können, ist eine exakte Abschätzung der neu auftretenden Fälle bei Neugeborenen bis zu einem

Alter von 3 Monaten nicht möglich. Als Näherung wird eine Spanne gebildet: Die Untergrenze ist die Anzahl an Fällen < 28 Tage, und die Obergrenze bilden sämtliche Fälle < 1 Jahr. Es ist davon auszugehen, dass die Untergrenze eine Unterschätzung, und die Obergrenze eine Überschätzung der tatsächlichen Fälle darstellt. Es wird erwartet, dass der Großteil der neu auftretenden Fälle aufgrund der Infektion direkt nach der Geburt zu Beginn des ersten Lebensjahres auftritt. Mit dieser Annahme erhält man für das vorliegende AWG die in Tabelle 3-10 dargestellten Fallzahlen.

Tabelle 3-10: Fallzahlen für das AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“

Fallzahlen	2019	2020	2021	2022	2023
Minimum ($\hat{=}$ Anzahl Fälle < 28 Tage)	15	13	9	3	12
Maximum ($\hat{=}$ Anzahl Fälle < 1 Jahr)	38	32	26	20	31

Die Fallzahlen in Tabelle 3-10 bilden die absolute Anzahl an möglichen Patient:innen im vorliegenden AWG ab. Für die Berechnung der Fallzahlen in diesem Dossier wird die Anzahl der Fälle mit der Anzahl der Patient:innen gleichgesetzt, da davon auszugehen ist, dass bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 3 Monaten das Verhältnis von Fall zu Patient:in nahezu identisch ist und eine Mehrfachinfektion in der kurzen Zeitspanne unwahrscheinlich ist.

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

Wesentliche Änderung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in den nächsten 5 Jahren sind nicht zu erwarten. Die Fallzahlen im Verlauf der untersuchten Jahre sind auf niedrigem Niveau sehr stabil, weshalb hinsichtlich der Fallzahlentwicklung nicht von einer starken steigenden Dynamik auszugehen ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
CAZ/AVI	12-31	10-27
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde entsprechend der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik ermittelt. Die oberen und unteren Grenzen der angegebenen Spanne ergeben sich aus der Abfrage des InEK-Datenportals mit den darin ausgewiesenen Altersgrenzen. Als Untergrenze wurden die Infektionen bei Patient:innen < 28 Tage verwendet während die Obergrenze sämtliche Fälle < 1 Jahr abbildet. Dargestellt ist der letzte verfügbare gesicherte Wert für das Jahr 2023.

Um die Anzahl an GKV-Patient:innen zu erhalten wurde die Anzahl der Patient:innen aus Tabelle 3-10 mit dem Anteil der GKV-Versicherten in der Allgemeinbevölkerung multipliziert. Dieser liegt für den Stichtag 31.12.2022 bei 87,28 % (157, 158).

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
CAZ/AVI	Gesamte Zielpopulation des AWG „LTO“	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	10-27 ^a
<p>a: Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Population im AWG A „LTO“ Patient:innen mit cIAI, cUTI und HAP/VAP mit 4MRGN-Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen neben allen sonstigen bakteriellen Infektionen mit 4MRGN-Erregern beinhaltet, die CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LTO: begrenzte Behandlungsoptionen.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen von CAZ/AVI ergibt sich aus seiner antimikrobiellen Wirksamkeit und seinem Status als Reserveantibiotikum. Diese sind in erster Linie durch den Krankheitserreger definiert und in allen Patientengruppen der Zielpopulation unabhängig von Parametern wie Infektionsort oder Patientencharakteristika gleichermaßen vorhanden. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht deshalb über die ganze Zielpopulation. Nach Sozialgesetzbuch (SGB) V §35a Absatz 1c gilt der Zusatznutzen eines vom G-BA von der Nutzenbewertung freigestellten Reserveantibiotikums als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten (84).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

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

Alle für die Bestimmung der Patienten- bzw. Fallzahlen notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die entsprechende Excel-Datei ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (159).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta: Stand: Oktober 2024; 2024 [Data on File].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung. Frühe Nutzenbewertung: Freistellung von Reserveantibiotika geregelt; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/947/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des

fünftens Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünftens Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf.

5. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35A SGB V. Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35A Absatz 1 SGB V Version 2; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile.

6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections: CPMP/EWP/558/95 Rev 3; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf.

7. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines for Children - 9th List; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371091/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03-eng.pdf?sequence=1>.

8. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 23rd List; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>.

9. World Health Organization (WHO). The 2023 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. WHO/MHP/HPS/EML/2023.04; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>.

10. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>.

11. Robert Koch-Institut. ESBL und AmpC: β -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. Epidemiologisches Bulletin 2007; 28:247–50.

12. Antibiotic Stewardship Initiative. ABS-Programme; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.antibiotic-stewardship.de/abs-initiative/>.

13. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ – Version 1.12.2018: AWMF-Registernummer 048/15; 2018 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://dgpi.de/wp-content/uploads/2019/01/S2k_LL_ABS_Konzeption-Umsetzung.pdf.

14. Dülligen M, Kirov A, Unverricht H. Hygiene und medizinische Mikrobiologie: Lehrbuch für Pflegeberufe. 7th ed.: Schattauer; 2017. (Lehrbuch für Pflegeberufe) 2017.

15. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Infektionskrankheiten/Erregerarten/Bakterien; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.infektionsschutz.de/infektionskrankheiten/erregerarten/bakterien/>.
16. Piper W. Infektionskrankheiten. Innere Medizin 2013;841–951.
17. Robert Koch Institut (RKI). Pseudomonas aeruginosa: Stand: 16.11.2017; 2017 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/nosokomiale_Erreger/Pseudomonas.html.
18. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie: Fachwörter - Definitionen - Interpretationen; 2015 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publicationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile.
19. Fauler J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. Prävention und Gesundheitsförderung 2014; (9):159–65.
20. Witte W, Mielke M, Robert Koch-Institut. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum - Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2003; 46(10):881–90.
21. Li XZ, Plesiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. Clinical microbiology reviews 2015; 28(2):337–418.
22. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018; 2018 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf.
23. Hagel S, Stallmach A, Keller P, Pletz M. Multiresistente Erreger. Zentralbl Chir 2015; (4):417–25.
24. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2022: Abschlussbericht; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Projekte/PPS%202022/PPS_2022_Abschlussbericht_Final_Upload.pdf.
25. Robert Koch-Institut (RKI). Nationale Referenzzentren und Konsiliarlabore: Stand: Oktober 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_liste.pdf?__blob=publicationFile.
26. Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille G, Härtel C, Küster H et al. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Leitlinie 024-008; 2018 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-0081_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03-abgelaufne.pdf.
27. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 2006; (6 Suppl 1):S3-10; discussion S62-70.
28. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2018. 2. Aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019; 2019 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar

unter: URL: <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf>.

29. Lübbert C. Antibiotika und der Gastrointestinaltrakt. Gastroenterologie up2date 2015; (03):161–82.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V am 30.10.2019. Beratungsanforderung 2019-B-150/2019-B-151; 2019 [Data on File].

31. Bialek R, Borte M, Forster J. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI; 2018.

32. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Pena Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. Wo stehen wir wirklich? Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2017; (3):186–91.

33. Robert Koch-Institut (RKI). Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie: Grundsätze der Antibiotika-Therapie.: Stand: 08.01.2020; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Links/Grundsaeetze-der-Therapie.html>.

34. Robert Koch-Institut (RKI). Grundwissen Antibiotikaresistenz.: Stand: 09.05.2019; 2019 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html.

35. Kern WV. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018; (5):580–8.

36. Hooper DC. Bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://cdn-assetservice.ecom-api.beck-shop.de/productattachment/readingsample/14649965/30813773_9783132435247_musterseite_1314_1320.pdf.

37. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. Chirurg 2016; (1):26–33.

38. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern - Häufigkeit und Sterblichkeit. Dtsch Med Wochenschr 2016; (6):421–6.

39. Antao EM, Wagner-Ahlf C. Antibiotikaresistenz. Eine gesellschaftliche Herausforderung. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018; (5):499–506.

40. Robert Koch-Institut (RKI). Häufigkeit, Eigenschaften und Verbreitung von MRSA in Deutschland 2021/2022; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/44_23.pdf?__blob=publicationFile.

41. Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012:1311–54.

42. Robert Koch-Institut. Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im

Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epidemiologisches Bulletin 2019; (9):82–3.

43. Robert Koch Institut. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiologisches Bulletin. Epidemiologisches Bulletin 2013; (42):421–36.

44. Schmoch T. Differenzierte Behandlung von multiresistenten gramnegativen Erregern im Intensivbereich. Schmoch T, Heininger A, Richter D, Brenner T, Weigand MA: Differenzierte Behandlung von multiresistenten gramnegativen Erregern im Intensivbereich 2021; (9-2021):398–409.

45. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. Dtsch Ärztebl 2018; (115):345–52.

46. Pfennigwerth N, Cremanns M, Eisfeld J, Hans JB, Anders A, Gatermann S. Carbapenemases in Germany in 2023: Report of the German National Reference Centre for Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: P1510; 2024 [Data On File].

47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2022; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country_profiles_2022_2023_2.pdf

48. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance; 2015 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf;jsessionid=BFF874A15EEB53A74EC7B91934D787D9?sequence=1.

49. Holst J, Wagner-Ahlf C. Antibiotika-Resistenzen – Eine globale, vielschichtige Herausforderung; 2017 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: <https://www.2030report.de/de/bericht/1400/kapitel/3-antibiotika-resistenzen-eine-globale-vielschichtige-herausforderung>.

50. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e, V., Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e, V., Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e, V., Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e, V., Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e, V., Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie beim Robert Koch-Institut et al. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2020; (63):749–60.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Imipenem/Cilastatin/Relebactam (Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete); 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8970/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_TrG.pdf.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cefiderocol (Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger); 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8975/2022-11-03_AM-RL-XII_Cefiderocol_D-741_TrG.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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); 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8972/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftolozan-Tazobactam_D-815_TrG.pdf.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Eravacyclin; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8443/2022-04-21_AM-RL_Freistellung_Eravacyclin_R-002_TrG.pdf.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Dalbavancin; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9447/2023-04-20_AM-RL-XII_Dalbavancin_2023-R-001_TrG.pdf.
56. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART 2030: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/DART_2030_bf.pdf.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment: NICE guideline; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: www.nice.org.uk/guidance/ng195.
58. Simon A, Zemlin M, Geipel M, Gärtner B, Armann J, Meyer S. Hygienestandards auf einer neonatologischen Intensivstation. Gynakologe 2021; 54(6):428–34.
59. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. Pediatr Res 2022; 91(2):380–91.
60. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit. Allergo Journal 2019; (5):121–51.
61. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). Update der S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF-Register-Nr. 020-013.; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter:

URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-013l_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie__2024-03.pdf.

62. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTRP. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases* 2022; (75):187–212.

63. Tamma P, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections: Infectious Diseases Society of America 2024; Version 4.0; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V: Cefepim/Enmetazobactam; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10568/2024-05-02_AM-RL-XII_Cefepim-Enmetazobactam_2023-R-002_Freistellung_TrG.pdf.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Meropenem/Vaborbactam; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10278/2024-03-07_AM-RL-XII_Meropenem-Vaborbactam_2023-R-004_TrG.pdf.

66. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Zerbaxa®: Stand: Juli 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/9a1e1ffa-62e3-4054-8175-f1f7188293da.pdf>.

67. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Meropenem Kabi Meropenem Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung Meropenem Kabi 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung: Stand: Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/6e9fbff7-a0be-4b80-85a7-2962773e015d.pdf>.

68. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tigecyclin-ratiopharm® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Februar 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/c82d17b1-e577-4a07-8ca1-5814f98c4fb3.pdf>.

69. Shionogi B.V. Fachinformation Fetcroja 1g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: November 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/20779d91-d683-4b34-8c16-4aed9a2af367.pdf>.

70. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Recarbrio® 500 mg/500 mg/250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: November 2020; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/7c57ad50-b81b-4017-8169-1f30478fa8e0.pdf>.
71. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Cayston®75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler: Stand: Februar 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/548fe1fe-1986-4035-9374-14b574ace1c1.pdf>.
72. PAION Deutschland GmbH. Fachinformation Xerava 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2024; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/5ed5f55f-e7d6-4309-8bd1-892097a1e42c.pdf>.
73. Europäische Kommission. Bessere Arzneimittel für Kinder – Vom Konzept zur Wirklichkeit. Allgemeiner Bericht über die bei der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel gewonnenen Erfahrungen; 2013 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0443&from=NL>.
74. Guggenbichler JP. Infektionen im Kindesalter – Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Antibiotika Monitor 2005:113–8.
75. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 22st List; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://list.essentialmeds.org/>.
76. Grzegorek K. Multiresistente Erreger. Nach der Keimkrise ist vor der Keimkrise; 2015 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Nach-der-Keimkrise-ist-vor-der-Keimkrise-246502.html?bPrint=true>.
77. Hoheisel R, Zinn GC, Zöllner B. Effektives Ausbruchsmanagement: Was können wir aus „prominenten Ausbrüchen“ lernen? Hyg Med 2016; 41 (1/2): D5-10:5–10.
78. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; (10325):629–55.
79. Balasegaram M, Pecoul B, Gray G, Sharland M, Swaminathan S. Hard to study, hard to treat: putting children at the centre of antibiotic research and development. The Lancet. Infectious diseases 2019; (6):573–4.
80. Zweigler J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. Pädiatrie up2date 2017; (02):123–37.
81. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Überblick DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie; 2011 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Bericht_DART_Deutsche_Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf.

83. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG); 2016 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/18/102/1810208.pdf>.

84. Bundesgesetzblatt (BGBl). Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz - GKV-FGK) vom 22. März; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%2A%5B%40attr_id=%27bgbl120s0604.pdf%27%5D#__bgbl__%2F%2F%2A%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0604.pdf%27%5D__1712239430037.

85. Bundesgesetzblatt (BGBl). Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfung- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG); Bundesgesetzblatt; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/197/VO.html>.

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

87. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet. Infectious diseases* 2010; (9):597–602.

88. Izdebski R, Bojarska K, Baraniak A, Literacka E, Herda M, Zabicka D et al. NDM-1- or OXA-48-producing Enterobacteriaceae colonising Polish tourists following a terrorist attack in Tunis, March 2015. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2015; 20(23):1–4.

89. Langford BJ, Schwartz KL. Bringing home unwelcome souvenirs: Travel and drug-resistant bacteria. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada* 2018; 44(11):277–82.

90. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2021 data.; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>.

91. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bericht zur DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier; 2015 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf.

92. Umweltbundesamt. Empfehlung des Umweltbundesamtes. Empfehlung zu erforderlichen Untersuchungen auf *Pseudomonas aeruginosa*, zur Risikoeinschätzung und zu Massnahmen beim Nachweis im Trinkwasser : Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der

Trinkwasserkommission. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2017; 60(10):1180–3.

93. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K. Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Pneumonia at a Single University Hospital Center in Germany over a 10-Year Period. PLoS One 2015; 10(10):e0139836.

94. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. International journal of antimicrobial agents 2015; 45(6):568–85.

95. Sonmezer MC, Ertem G, Erdinc FS, Kaya Kilic E, Tulek N, Adiloglu A et al. Evaluation of Risk Factors for Antibiotic Resistance in Patients with Nosocomial Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Can J Infect Dis Med Microbiol 2016; 2016:1321487.

96. Robert Koch-Institut. NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger. Epidemiologisches Bulletin 2023; 27:3–9.

97. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung - IfSGMeldAnpV). § 2 Anpassung der Meldepflicht in Bezug auf namentlich meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern; 2016 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://dip.bundestag.de/vorgang/verordnung-zur-anpassung-der-meldepflichten-nach-dem-infektionsschutzgesetz-an-die/72167?f.deskriptor=Meldepflicht&start=175&rows=25&pos=185>.

98. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_node.html.

99. Robert Koch-Institut (RKI). Information zur Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) in Deutschland; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://ars.rki.de/Content/Project/Main.aspx>.

100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). G-BA beschließt Qualitätsanforderungen für drei Reserveantibiotika — Neue Frist für Kliniken zur Erfassung von Antibiotikaresistenzen über RKI-Systeme – Beschluss zu Cefiderocol angepasst: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/40/>.

101. Robert Koch-Institut (RKI). Information zu Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboren; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_node.html.

102. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. Untersuchung auf Carbapenemasen im NRZ. Stand: 18.08.2020; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/leistungsspektrum_nrz_carbapenemase-detektion.html.

103. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) Projektbeschreibung.; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.nrz-hygiene.de/kiss>.

104. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://survstat.rki.de>.

105. Robert Koch Institut (RKI). Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS). Resistenzstatistik.; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>.
106. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS: Referenzdaten, 2018-2022; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/ITS/Erreger/201801_202212_ITS_ROUTINEADMISSIONS_SCREENING_ALLPATIENTS_MRECDADRef.pdf.
107. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Erreger-Surveillance im Modul STATIONS-KISS: Referenzdaten, 2018-2022; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/STATIONS/Erreger/201801_202212_STATION_ROUTINEADMISSIONSCREENING_ALLPATIENTS_MRECDADRef.pdf.
108. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Modul NEO-KISS: Referenzdaten, 2018-2022; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/NEO/201801_202212_NEORef_DE.pdf.
109. Robert Koch Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2020. Epidemiologisches Bulletin 2021; 36:4–10.
110. Robert Koch-Institut. Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. Epidemiologisches Bulletin 2013; 19:167–76.
111. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2020 data; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>.
112. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net): Annual Epidemiological Report for 2022; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-resistance.pdf>.
113. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>.
114. Forstner C, Hagel S, Löffler B, Thalhammer F, Pletz MW. Therapieoptionen bei Infektion durch nosokomiale multiresistente Erreger. Krankenhaushygiene up2date 2014; 09:301–18.
115. Robert Koch-Institut. Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2016; 46:513–6.
116. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder einer Lösung für einen Vernebler. Stand: April 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/ded82096-76a7-4a6d-8df4-e6796b6edce2.pdf>.

117. Bundesamt für Risikobewertung (BfR). Fragen und Antworten zum Antibiotikum Colistin und zur übertragbaren Colistin-Resistenz von Bakterien - Fragen und Antworten des BfR vom 03. August 2021; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zum-antibiotikum-colistin-und-zur-uebertragbaren-colistin-resistenz-von-bakterien.pdf>.
118. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation ColistiFlex® 1 Million I.E.: Stand: April 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/574a0381-602e-4ce6-a76b-49bce8f8f0d9.pdf>.
119. Fiaccadori E, Antonucci E, Morabito S, d'Avolio A, Maggiore U, Regolisti G. Colistin Use in Patients With Reduced Kidney Function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016; 68(2):296–306.
120. Cisneros JM, Rosso-Fernandez CM, Roca-Oporto C, Pascale G de, Jimenez-Jorge S, Fernandez-Hinojosa E et al. Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care* 2019; 23(1):383.
121. Doremus C, Marcella SW, Cai B, Echols RM. Utilization of Colistin Versus β -Lactam and β -Lactamase Inhibitor Agents in Relation to Acute Kidney Injury in Patients with Severe Gram-Negative Infections. *Infectious Diseases and Therapy* 2021:187–99.
122. Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, Soriano A, Tavoschi L, Steele VR et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *Clin Microbiol Infect* 2021:671–86.
123. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Gentamicin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung: Stand: März 2024; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/355bad62-3ad4-4de2-bb82-fb4d165afeed.pdf>.
124. B. Braun Melsungen AG. Fachinformation Tobramycin B. Braun: Stand: September 2021; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/012764>.
125. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Amikacin Kabi 5 mg/ml Infusionslösung: Stand: Februar 2024; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/fcb9af7f-f2aa-4b30-a64f-8dbaf67edb40.pdf>.
126. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation INFECTOFOS® 2 g/3 g/5 g/8 g: Stand: Februar 2024; 2024 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/62ed3fde-3525-46df-ac34-6308c42ece2f.pdf>.
127. European Medicines Agency (EMA). Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics; 2020 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics_en.pdf.

128. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Wichtige Arzneimittelinformation. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen; 2019 [Abgerufen am: 01.10.2024].
129. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(12):1533–9.
130. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJ. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(2):242–8.
131. Matsukawa M, Kunishima Y, Takahashi S, Takeyama K, Tsukamoto T. Time courses of bacterial density in urine during antibacterial chemotherapy and influential factors in patients having positive bacteriuria with a complicated urinary tract. *J Infect Chemother* 2007; 13(2):99–104.
132. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical report: The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents; 2009 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report/bacterial-challenge-time-react_en.pdf.
133. Sharma P, Towse A. New drugs to tackle antimicrobial resistance. Analysis of EU policy options; 2011 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.ohe.org/publications/new-drugs-tackle-antimicrobial-resistance-analysis-eu-policy-options#>.
134. Europäische Kommission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR); 2017 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf.
135. Anderson M, Wouters OJ, Mossialos E. Transferable exclusivity extensions to stimulate antibiotic research and development: what is at stake? *Lancet Microbe* 2023; 4(3):e127-e128.
136. Glover RE, Singer A, Roberts AP, Kirchhelle C. Why is the UK subscription model for antibiotics considered successful? *Lancet Microbe* 2023; 4(11):e852-e853.
137. Bradley JS, Roilides E, England R, Tawadrous M, Yan J, Soto E et al. 2890. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Neonates and Young Infants with Bacterial Infections: Results from a Phase 2a, 2-part, Open-label, Non-randomized, Multicenter Trial. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10(Supplement_2):S1271-2.
138. Bradley JS, Roilides E, England R, Tawadrous M, Yan J, Soto E et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Neonates and Young Infants with Bacterial Infections: Results from a Phase 2a, 2-part, Open-label, Non-randomized, Multicenter Trial: [Data on file]; 2023.
139. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in

hospitalised patients, including ventilated patients. *International journal of antimicrobial agents* 2016; 47(3):235–42.

140. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2018; 23(31):2–13.

141. García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, Pitart C, Oviaño M, Gracia-Ahufinger I et al. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *International journal of antimicrobial agents* 2018; 51(3):511–5.

142. Kazmierczak KM, Jonge BLM de, Stone GG, Sahn DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018; 73(10):2777–81.

143. Kazmierczak KM, Jonge BLM de, Stone GG, Sahn DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of Enterobacteriaceae collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018; 73(10):2782–8.

144. Viala B, Zaidi FZ, Bastide M, Dumont Y, Le Moing V, Jean-Pierre H et al. Assessment of the In Vitro Activities of Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam in a Collection of Beta-Lactam-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates at Montpellier University Hospital, France. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)* 2019; 25(9):1325–9.

145. Kiratisin P, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparators against carbapenemase-producing Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally between 2016 and 2018. *J Glob Antimicrob Resist* 2021:132–41.

146. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017-2018). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020; 96(3):114833.

147. Sader HS, Duncan LR, Doyle TB, Castanheira M. Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *JAC Antimicrob Resist* 2021; 3(3):dlab126.

148. Mangarov I, Georgieva R, Petkova V, Nikolova I. Off-Label Use of Ceftazidime/Avibactam for the Treatment of Pan-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Neonate: Case Report and Literature Review. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(8):1–10.

149. Asfour SS, Alaklobi FA, Abdelrahim A, Taha MY, Asfour RS, Khalil TM et al. Intravenous Ceftazidime-Avibactam in Extremely Premature Neonates With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Two Case Reports. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27(2):192–7.

150. Coskun Y, Atici S. Successful Treatment of Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection With Ceftazidime-avibactam in a Preterm Infant: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(9):854–6.
151. Da Nascimento AS, Passaro MF, Silva PSdS, Rodriguez SF, Martins MK, Oliveira SCP et al. Off-Label Use of Ceftazidime-Avibactam in a Premature Infant With Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Case Report. *J Pharm Pract* 2023; 36(4):1020–5.
152. Esposito P, Sbrana F, Di Toro A, Gombos S, Tascini C. Ceftazidime-avibactam salvage therapy in newborn with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* invasive infections. *Minerva Anesthesiol* 2019; 85(7):804–5.
153. Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volakli E et al. Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children <5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(8):812–5.
154. Ji Z, Sun K, Li Z, Cheng W, Yang J. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Osteomyelitis Treated with Ceftazidime-Avibactam in an Infant: A Case Report. *Infect Drug Resist* 2021; 14:3109–13.
155. Marino A, Pulvirenti S, Campanella E, Stracquadanio S, Ceccarelli M, Micali C et al. Ceftazidime-Avibactam Treatment for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Preterm Infants in NICU: A Clinical Experience. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(7):1–10.
156. Ftergioti A, Degli Antoni M, Kontou A, Kourti M, Pantzartzi K, Zarras C et al. Off-label Use of Ceftazidime/Avibactam in Neonatal Intensive Care Unit: A Real-life Experience and Literature Review. *Pediatr Infect Dis J* 2024:1–6.
157. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: KF23BUND, Stand: August 2023; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024].
Abrufbar unter: URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
158. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2022 nach Altersjahren; 2023.
159. PFIZER PHARMA GmbH. Epidemiologie - Ergebnistabellen zur Berechnung aller Anwendungsgebiete und Populationen. [Data on file]; 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^c
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^c
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 12 Std.	1	5-14 Tage ^c
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^c
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Es wird von einer Infektionsperiode pro Patient:in pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>c: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund der:s Patient:in. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (1).</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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

Der in Tabelle 3-13 dargestellte Behandlungsmodus wird entsprechend den Angaben in der Fachinformation bezogen auf eine Infektionsepisode dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass in dem Lebensabschnitt der Patient:innen, der durch die Indikationserweiterung abgedeckt wird, keine Mehrfachinfektionen auftreten. Deshalb wird von einem Behandlungszyklus pro Patient:in pro Jahr ausgegangen. Auch in allen nachfolgenden Tabellen basieren die dargestellten Angaben und Berechnungen auf einer Infektionsepisode pro Jahr.

CAZ/AVI steht als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die Infusionslösung wird kontinuierlich über 2 Stunden intravenös verabreicht. Die Behandlung sollte alle 8 Stunden (bzw. bei Frühgeborenen im Alter 26 bis < 31 Wochen postmenstruelles Alter alle 12 Stunden) wiederholt werden. Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen bzw. der Pathogene und dem klinischen und bakteriologischen Befund der:s Patient:in. Basierend

auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angenommen (1).

Es wird empfohlen, dass CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (1).

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:in 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)^a
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^c
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^c
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 26 bis < 31 Wochen PMA mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und	Infusion alle 12 Std.	5-14 Tage ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
	begrenzten Behandlungsoptionen		
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^c
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^c
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Es wird von einer Infektionsperiode pro Patient:in pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>c: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund der:s Patient:in. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (1).</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

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:in (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) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	30 mg/7,5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	10-28 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , 44 bis < 53 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	5-14 Tage ^d	30 mg/7,5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^e
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p>a: Es wird von einer Infektionsperiode pro Patient:in pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Darstellung von gerundeten Werten, es wurde mit ungerundeten Werten weitergerechnet.</p> <p>c: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>d: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund der:s Patient:in. Basierend auf den Behandlungsdauern bei der Behandlung von cIAI, cUTI und HAP/VAP wird hier eine Spanne von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (1).</p> <p>e: Berücksichtigung von Verwurf, da jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch gedacht ist.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); g: Gramm; HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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).

CAZ/AVI wird gemäß Fachinformation für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen in einer Dosierung von 20 mg Ceftazidim/5 mg Avibactam bis 30 mg Ceftazidim/7,5 mg Avibactam pro Infusion eingesetzt. Die Infusionen sollen alle 8 Stunden bzw. bei Frühgeborenen mit einem postmenstruellen Alter von 26 bis < 31 Wochen alle 12 Stunden wiederholt werden (1). Bei einer Behandlungsdauer von 5-14 Tagen entspricht dies 15-42 Durchstechflaschen bzw. 10-28 Durchstechflaschen (Tabelle 3-15), da jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist (1).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
CAZ/AVI	1.368,50 € Zavicefta [®] , Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen à 2/0,5 g CAZ/AVI	1.368,50 €
zVT:		
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.		
Stand Lauer-Taxe: 01.10.2024 a: Klinik-Einkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer.		
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

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

CAZ/AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird daher nur über Krankenhausapotheken und krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben. Der in der Lauer-Taxe gelistete Einkaufspreis von 10 Durchstechflaschen à 2/0,5 g CAZ/AVI für Kliniken beträgt inklusive 19 % Mehrwertsteuer 1.368,50 €.

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
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	-	-
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen			

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
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
a: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.				
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

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.

In der Fachinformation von CAZ/AVI wird keine regelhafte Anwendung von zusätzlichen Behandlungen im Zusammenhang mit der Therapie von CAZ/AVI beschrieben. Somit fallen in der Regel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Allerdings sind bei vermuteter oder bestätigter Beteiligung von grampositiven Erregern am Infektionsprozess entsprechende Kombinationstherapien anzuwenden. Beim Vorliegen einer cIAI oder einer Infektion aufgrund gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen, bei denen anaerobe Erreger am Infektionsgeschehen beteiligt sind oder sein könnten, gilt darüber hinaus, CAZ/AVI mit Metronidazol als Kombinationstherapie zu verabreichen (1).

Insoweit zusätzliche Leistungen der GKV im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels CAZ/AVI notwendig sind, werden diese als Bestandteil der Fallpauschalen nach den entsprechenden aG-DRG von den behandelnden Kliniken erbracht und von den Krankenkassen erstattet. Leistungen der Krankenhäuser werden damit - weitestgehend unabhängig vom patientenindividuellen Leistungsrahmen - pauschal vergütet. Zusätzliche Ausgaben fallen für die Krankenkassen nur an, wenn für dieses Arzneimittel eine zusätzliche Vergütung rechtlich möglich ist. Dies setzt voraus, dass für das Arzneimittel einem NUB-Antrag stattgegeben oder ein Zusatzentgelt auf Bundesebene oder auf Krankenhausebene vereinbart wird. Dies ist bei CAZ/AVI nicht der Fall.

Folglich werden die zusätzlich anfallenden Leistungen bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAZ/AVI in der Klinik im Rahmen der entsprechenden DRG abgerechnet.

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

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

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

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:in)

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
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	Keine	0,00 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen		

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
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen		
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
a: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.			
CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			

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:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b,c}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{a,b,c,d}
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	1.368,50 €-3.831,80 €	0,00 €	0,00 €	1.368,50 €-3.831,80 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b,c}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro ^{a,b,c,d}
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen	2.052,75 €- 5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €- 5.747,70 €
zVT:					
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.					
<p>a: Klinik-Einkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer. b: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr c: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht (1) und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht. d: Es wird von einer Infektionsperiode pro Patient:in pro Jahr ausgegangen. e: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>					

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.

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

CAZ/AVI als Reserveantibiotikum für komplizierte Infektionen ist für die stationäre Therapie bestimmt. CAZ/AVI wird ausschließlich als Klinikpackung und nur über Krankenhausapotheken oder krankenhausbeliefernde Apotheken vertrieben.

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

In der pivotalen Studie REPRIME, in der erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger enthalten waren, brachen 0,6 % der Patient:innen unter einer Therapie mit CAZ/AVI die Therapie ab. Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit CAZ/AVI bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten sowie Daten aus dem Versorgungsalltag existieren jedoch nicht, sodass hierzu keine Angaben gemacht werden können (4).

Daten zu Patientenpräferenzen unter einer Therapie mit CAZ/AVI im Versorgungsalltag liegen nicht vor.

CAZ/AVI wird als Reserveantibiotikum nur im Ausnahmefall, d. h. bei Verdacht auf oder bestätigtem Vorliegen einer Infektion, verursacht durch multiresistente Erreger, eingesetzt, für die CAZ/AVI eine Wirksamkeit zeigt. Natürlich müssen bei Vorliegen bestimmter Faktoren gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien statt CAZ/AVI bevorzugt bei den Patient:innen eingesetzt werden. Die Anwendung soll streng kontrolliert und im Rahmen von ABS-Programmen zur Erhaltung seiner Wirksamkeit und der Vermeidung von Resistenzentwicklung, überwacht werden (siehe Abschnitt 3.2) (3, 5, 6).

Daher kommt CAZ/AVI nur bei einem Teil der Zulassungspopulation zum Einsatz, d. h. nur bei einem Teil der Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben aus diesem Abschnitt beruhen auf der Fachinformation zu CAZ/AVI und dem aktuellen Eintrag in der Lauer-Taxe Datenbank (Stand 01.10.2024).

Die Berechnung der Kosten kann der beigelegten Datei entnommen werden (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta: Stand: Oktober 2024; 2024 [Data on File].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V – Ceftazidim/Avibactam; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf.
3. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018; 2018 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004027/0000; 2016 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zavicefta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines for Children - 9th List; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371091/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03-eng.pdf?sequence=1>.
6. World Health Organization. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22nd WHO Model List of Essential Medicines and the 8th WHO Model List of Essential Medicines for Children); 2021. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351172/9789240041134-eng.pdf?sequence=1>.
7. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Kosten für Zavicefta; 2024 [Data on File].

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 CAZ/AVI entnommen (1).

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

Es wird empfohlen, dass CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

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

Tabelle 3-21 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min¹

Art der Infektion	Dosis an Ceftazidim/Avibactam	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
cIAI ^{2, 3}	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5 bis 14 Tage
cUTI, einschließlich Pyelonephritis ³	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5 bis 10 Tage ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	7 bis 14 Tage
Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	Dauer der Behandlung abhängig vom Ort der Infektion
Infektionen aufgrund gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen ^{2,3}	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes der:s Patient:in ⁵

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.
² Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
³ Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen grampositive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
⁴ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage.

Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabelle 3-22 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für pädiatrische Patient:innen mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73 m² (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten mit einer geschätzten CrCl¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Art der Infektion	Altersgruppe ⁸	Dosis an Ceftazidim/ Avibactam ⁷	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
cIAI ^{2, 3} ODER cUTI, einschließlich Pyelonephritis ³ ODER HAP/VAP ³ ODER Infektionen aufgrund gramnegativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options, LTO) ^{2,3}	6 Monate bis < 18 Jahre	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg bis maximal 2 g/ 0,5 g	Alle 8 Stunden	2 Stunden	cIAI: 5 bis 14 Tage cUTI ⁴ : 5 bis 14 Tage HAP/VAP: 7 bis 14 Tage
			Alle 8 Stunden	2 Stunden	
	3 Monate bis < 6 Monate ⁶	40 mg/kg/ 10 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	LTO: Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes der:s Patient:in ⁵

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel.
² Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
³ Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen grampositive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
⁴ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage.
⁶ Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis < 6 Monaten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
⁷ Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).
⁸ Die untersuchten pädiatrischen Patient:innen im Alter von 3 bis 12 Monaten waren reife Neugeborene (≥ 37. Schwangerschaftswoche).

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierung für pädiatrische Patient:innen im Alter von unter 3 Monaten⁹

Art der Infektion	Altersgruppe		Dosis an Ceftazidim/Avibactam ⁵	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
cIAI ^{1,2} ODER cUTI einschließlich Pyelonephritis ² ODER HAP/VAP ² ODER Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen (Limited treatment options, LTO) ^{1,2}	Reife Neugeborene und Säuglinge	> 28 Tage bis < 3 Monate	30 mg/kg/ 7,5 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	cIAI: 5 bis 14 Tage cUTI ³ : 5 bis 14 Tage HAP/VAP: 7 bis 14 Tage LTO: Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes der: Patient:innen ⁴
		Geburt bis ≤ 28 Tage	20 mg/kg/ 5 mg/kg			
	Frühgeborene und Säuglinge ⁶	> > 44 bis < 53 Wochen PMA ⁷	30 mg/kg/ 7,5 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	
		31 bis ≤ 44 Wochen PMA ⁷	20 mg/kg/ 5 mg/kg			
		26 bis < 31 Wochen PMA ^{7,8}	20 mg/kg/ 5 mg/kg	Alle 12 Stunden	2 Stunden	

¹ Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
² Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
³ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
⁴ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage.
⁵ Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).
⁶ Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.
⁷ Postmenstruelles Alter.
⁸ Die Dosierungsempfehlungen für Patient:innen mit einem PMA von 26 bis < 31 Wochen basieren nur auf einem pharmakokinetischen Modell (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
⁹ Patient:innen mit Serum-Kreatinin gleich oder unterhalb des oberen Grenzwerts des Normbereichs für das Alter.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patient:innen**

Bei älteren Patient:innen ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Tabelle 3-24 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen bei Erwachsenen mit einer geschätzten $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Dosierung bei Erwachsenen mit $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$ Tabelle 3-24: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten $\text{CrCl}^1 \leq 50 \text{ ml/min}$

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min)	Dosis an Ceftazidim/Avibactam ^{2, 4}	Häufigkeit	Infusionsdauer
Erwachsene	31 bis 50	1 g/0,25 g 0,75 g/0,1875 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30		alle 12 Stunden	
	6 bis 15		alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		alle 48 Stunden	

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.
² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
³ CAZ und AVI werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosierung von CAZ/AVI an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.
⁴ Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 zeigen die empfohlenen Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patient:innen mit einer geschätzten $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ entsprechend den verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von ≥ 2 Jahren mit $CrCl \leq 50$ ml/min/1,73 m²

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren mit einer geschätzten $CrCl^1 \leq 50$ ml/min/1,73 m²

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis an Ceftazidim/Avibactam ^{2,4}	Häufigkeit	Infusionsdauer
Pädiatrische Patient:innen im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren	31 bis 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg bis maximal 1 g/0,25 g	Alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg bis maximal 0,75 g/0,1875 g	Alle 12 Stunden	
	6 bis 15		Alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		Alle 48 Stunden	

¹ Geschätzte CrCL unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel.

²Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

³ Ceftazidim und Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2 der Fachinformation). Die Dosierung von CAZ/AVI an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.

⁴ Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit $CrCl \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit einer geschätzten $CrCl^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Altersgruppe ⁴	Geschätzte $CrCl$ (ml/min/1,73 m ²)	Dosis an Ceftazidim/ Avibactam ^{2,3}	Häufigkeit	Infusionsdauer
6 Monate bis < 2 Jahre	31 bis 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden
3 bis < 6 Monate		20 mg/kg/5 mg/kg	Alle 8 Stunden	
6 Monate bis < 2 Jahre	16 bis 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Alle 12 Stunden	
3 bis < 6 Monate		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Alle 12 Stunden	

¹ Berechnet mithilfe der revidierten Schwartz-Formel.
² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
³ Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).
⁴ Die untersuchten pädiatrischen Patient:innen im Alter von 3 bis 12 Monaten waren reife Neugeborene (≥ 37 . Schwangerschaftswoche).

Es liegen unzureichende Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit einer $CrCl < 16 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu empfehlen.

Für die Empfehlung eines Dosierungsschemas für pädiatrische Patient:innen im Alter ab der Geburt bis 3 Monate mit Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung liegen unzureichende Daten vor.

Leberinsuffizienz

Bei Patient:innen mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Die Dauer der intravenösen Infusion von CAZ/AVI beträgt 120 Minuten bei einem angemessenen Infusionsvolumen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation). Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit CAZ/AVI unverzüglich beendet werden. Geeignete Notfallmaßnahmen sind einzuleiten.

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die zum Kounis-Syndrom voranschritten (akuter allergischer koronarer Arteriospasmus, der zu einem Myokardinfarkt führen kann, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder jegliche andere Art von Beta-Lactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Bei Patient:innen mit einer nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeit gegen Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme in der Anamnese sollte Ceftazidim/Avibactam mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Unter Ceftazidim/ Avibactam wurde über *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patient:innen in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von CAZ/AVI auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte ein Abbruch der Therapie mit CAZ/AVI und die Einleitung einer spezifischen Therapie von *Clostridioides difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Niereninsuffizienz

Ceftazidim und Avibactam werden über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis dem Grad der Niereninsuffizienz entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Neurologische Folgeerkrankungen, einschließlich Tremor, Myoklonie, nicht-convulsiver Status Epilepticus, Konvulsion, Enzephalopathie und Koma, wurden gelegentlich im Zusammenhang mit der Anwendung von Ceftazidim berichtet, wenn die Dosis bei Patient:innen mit Niereninsuffizienz nicht reduziert wurde.

Bei Patient:innen mit Niereninsuffizienz wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance empfohlen. Bei einigen Patient:innen kann sich insbesondere zu Beginn

der Infektionsbehandlung die Kreatinin-Clearance, die aus dem Serum-Kreatinin bestimmt wird, rasch ändern.

Nephrotoxizität

Die begleitende Behandlung mit hochdosierten Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln, wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid), kann die Nierenfunktion nachteilig beeinträchtigen.

Direkter Antiglobulintest (DAGT oder Coombs-Test) – Serokonversion und potenzielles hämolytische Anämie

Die Anwendung von Ceftazidim/Avibactam kann die Entwicklung eines positiven direkten Antiglobulin-Tests (DAGT oder Coombs-Test) verursachen, was eine Kreuzprobe im Blut beeinträchtigen und/oder eine arzneimittelinduzierte immunbedingte hämolytische Anämie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Während in klinischen Studien bei Patient:innen, die CAZ/AVI erhielten, eine DAGT-Serokonversion sehr häufig auftrat (der geschätzte Serokonversionsbereich betrug über alle Phase-III-Studien hinweg 3,2 % bis 20,8 % bei Patient:innen mit einem negativen Coombs-Test bei Studienbeginn und mindestens einem nachfolgenden Kontrolltest), gab es keinen Hinweis auf eine Hämolyse bei Patient:innen, die unter der Behandlung einen positiven DAGT entwickelten. Allerdings kann die Möglichkeit, dass eine hämolytische Anämie in Zusammenhang mit einer Behandlung mit CAZ/AVI auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patient:innen, bei denen während oder nach der Behandlung mit CAZ/AVI eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Limitationen der klinischen Daten

Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von CAZ/AVI wurden in cIAI, cUTI und HAP (einschließlich VAP) durchgeführt.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen bei Erwachsenen

In zwei Studien mit cIAI-Patient:innen war die häufigste Diagnose (ca. 42 %) Appendizitis-Perforation oder perityphlitischer Abszess. Ca. 87 % der Patient:innen hatten APACHE-II-Scores von ≤ 10 und 4 % hatten zu Studienbeginn eine Bakteriämie. Todesfälle traten bei 2,1 % (18/857) der Patient:innen auf, die CAZ/AVI und Metronidazol erhielten, und bei 1,4 % (12/863) der Patient:innen, die Meropenem erhielten.

Innerhalb einer Subgruppe mit einer CrCL 30 bis 50 ml/min traten zu Studienbeginn Todesfälle bei 16,7 % (9/54) der Patient:innen auf, die CAZ/AVI und Metronidazol erhielten und bei 6,8 % (4/59) der Patient:innen, die Meropenem erhielten. Die Patient:innen mit einer CrCl 30 bis 50 ml/min erhielten eine geringere Dosis von CAZ/AVI als jetzt für die Patient:innen in dieser Subgruppe empfohlen wird.

Komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

In zwei Studien mit cUTI-Patient:innen wurden 381/1091 (34,9 %) Patient:innen mit cUTI ohne Pyelonephritis eingeschlossen, während 710 (65,1 %) mit akuter Pyelonephritis (mMITT-

Population) eingeschlossen wurden. Insgesamt hatten 81 Patient:innen mit cUTI (7,4 %) zu Studienbeginn Bakteriämie.

Nosokomiale Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien) bei Erwachsenen

In einer einzigen Studie an Patient:innen mit nosokomialer Pneumonie hatten zu Studienbeginn 280/808 (34,7 %) der Patient:innen eine VAP und 40/808 (5 %) eine Bakteriämie.

Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen

Die Anwendung von Ceftazidim/ Avibactam zur Behandlung von Patient:innen mit Infektionen aufgrund von Gram-negativen aeroben Pathogenen mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf Erfahrungen mit Ceftazidim allein und auf Analysen der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Zusammenhänge von Ceftazidim/ Avibactam (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wirkspektrum von Ceftazidim/ Avibactam

Ceftazidim hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die Mehrheit Gram-positiver Organismen und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Ceftazidim inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Nicht-empfindliche Erreger

Eine längere Anwendung kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Organismen zur Folge haben (z. B. Enterokokken, Pilze), was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Behandlungsmaßnahmen erforderlich machen kann.

Interferenz mit Labortests

Ceftazidim kann Kupfer-Reduktionsmethoden (Benedict-Probe, Fehling-Probe, Clinitest) zum Nachweis einer Glykosurie beeinträchtigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen. Ceftazidim beeinträchtigt nicht enzymbasierte Tests zum Nachweis einer Glykosurie.

Natriumkontrollierte Diät

Dieses Arzneimittel enthält ca. 146 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 7,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die Tageshöchstdosis dieses Arzneimittels entspricht 22 % der von der WHO empfohlenen täglichen Höchstmenge für die Natriumaufnahme. CAZ/AVI wird als Arzneimittel mit hohem

Natriumgehalt eingestuft. Dies sollte bei der Anwendung von CAZ/AVI bei Patient:innen, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden.

CAZ/AVI kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation); dies sollte im Hinblick auf die Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patient:innen verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein potenzielles Überdosierungsrisiko, insbesondere bei pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt bis zu einem Alter unter 12 Monaten. Bei der Berechnung des Verabreichungsvolumens der Dosis ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.9 und 6.6 der Fachinformation).

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

Avibactam ist *in vitro* ein Substrat von OAT-1 und OAT3-Transportern, was zur aktiven Aufnahme von Avibactam aus dem Blutkompartiment beitragen kann und daher seine Ausscheidung beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert diese Aufnahme *in vitro* um 56 % bis 70 % und hat daher das Potenzial, die Eliminierung von Avibactam zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von Avibactam und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung von Avibactam und Probenecid nicht empfohlen.

Avibactam zeigte *in vitro* keine signifikante Inhibierung von Cytochrom-P450-Enzymen. Avibactam und Ceftazidim zeigten *in vitro* keine Cytochrom-P450-Induktion in klinisch relevanten Konzentrationen. Avibactam und Ceftazidim inhibieren nicht die größten renalen oder hepatischen Transporter innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereiches, daher wird das Potenzial für Wechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

Klinische Daten haben gezeigt, dass es keine Wechselwirkung zwischen Ceftazidim und Avibactam und zwischen Ceftazidim/ Avibactam und Metronidazol gibt.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Die begleitende Behandlung mit hochdosierten Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Chloramphenicol wirkt *in vitro* antagonistisch gegenüber Ceftazidim und anderen Cephalosporinen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt, jedoch sollte diese Arzneimittelkombination aufgrund der Möglichkeit eines Antagonismus *in vivo* vermieden werden.

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

Tierexperimentelle Studien mit Ceftazidim geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryonale/ fötale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit Avibactam haben eine Reproduktionstoxizität ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ceftazidim/ Avibactam sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

Ceftazidim tritt in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Avibactam in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/ Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens für das Kind, gestillt zu werden, und des Nutzens einer Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung unterbrochen bzw. von einer Behandlung mit Ceftazidim/ Avibactam abgesehen wird.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ceftazidim/ Avibactam auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien mit Ceftazidim vor. Tierexperimentelle Studien mit Avibactam geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Es können nach der Anwendung von CAZ/AVI Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) auftreten (z. B. Schwindel), die sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Eine Überdosierung mit Ceftazidim/ Avibactam kann infolge des Ceftazidim-Anteils neurologische Folgen haben, einschließlich Enzephalopathie, Krampfanfälle und Koma.

Serumspiegel von Ceftazidim können durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse reduziert werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse wurde die Avibactam-Dosis zu 55 % entfernt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der RMP benennt die im Folgenden aufgeführten Risiken und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung (3).

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

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

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

Tabelle 3-27: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige potentielle Risiken	Hepatotoxizität Entwicklung bakterieller Resistenz
Fehlende Information	Exposition während der Schwangerschaft Exposition während der Stillzeit Exposition immungeschwächter Personen

Es gibt keine Sicherheitsbedenken, die als wichtige identifizierte Risiken gelten.

Tabelle 3-28: Wichtige potentielle Risiken – Hepatotoxizität

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Klinische Studien, bekannte Klasseneffekte und medizinische/wissenschaftliche Literatur. Die Inzidenz von Nebenwirkungen, die mögliche hepatotoxische Ereignisse darstellen, war in den klinischen Studien zwischen den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ausgeglichen. Fälle, die die Kriterien von Hy's Law erfüllen und Fälle tatsächlicher Hepatotoxizität wurden nicht identifiziert.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Vorgeschichte von Alkoholkonsum, Hepatitis und andere bereits bestehende Lebererkrankungen; gleichzeitige Einnahme von hepatotoxischen Arzneimitteln; Infektionen; Alter; Geschlecht; tägliche Arzneimitteldosis.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Angaben in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der SmPC. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-29: Wichtige potentielle Risiken – Entwicklung bakterieller Resistenz

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	Nichtklinische Studien, klinische Studien und medizinische/wissenschaftliche Literatur. Nebenwirkungen zur Entwicklung bakterieller Resistenz wurden in den Studien des Entwicklungsprogrammes von CAZ/AVI nicht berichtet. Ein Patient der Studie REPROVE war mit einem Stamm von <i>K. pneumoniae</i> infiziert, der zu Studienbeginn als empfindlich bestätigt wurde. Trotz klinischer Heilung enthielten die Proben, die 14 Tage nach Ende der Therapie genommen wurden, einen resistenten Stamm.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Faktoren, die zur Entwicklung von Resistenz beitragen können, umfassen unzureichende Maßnahmen zur Infektionskontrolle, hohen Antibiotika-Einsatz in einem bestimmten geographischen Gebiet pro Zeiteinheit, verstärkter Einsatz zur Prophylaxe, verstärkter Einsatz zur empirischen polymikrobiellen Therapie, höherer Schweregrad der Erkrankung bei hospitalisierten Patient:innen, stark immungeschwächte Patient:innen, Geräte und Verfahren, landwirtschaftliche Nutzung antimikrobieller Mittel, soziale Faktoren, internationale Reisen und die Evolution von Pathogenen. Es gibt Hinweise darauf, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verwendung von Antiinfektiva und der Resistenz gegen Antiinfektiva besteht (z. B. haben Krankenhäuser mit hohem Antibiotikaverbrauch hohe Resistenzraten, Änderungen im Antibiotikagebrauch in entsprechenden Settings werden häufig von Veränderungen im Resistenz-Muster begleitet und eine längere Dauer der antimikrobiellen Exposition wird von einem erhöhten Risiko der Kolonisation mit resistenten Organismen begleitet).
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Angabe in Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der SmPC. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Tabelle 3-30: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Schwangerschaft

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Die Anwendung von CAZ/AVI wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Es liegen nur begrenzt klinische Daten zur Anwendung von CAZ/AVI in schwangeren Frauen vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien mit CAZ oder AVI zur embryonalen/fötalen Entwicklung geben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Auswirkungen bei Exposition entsprechend der therapeutischen Konzentration. Nach Administration von AVI während der Schwangerschaft und Stillzeit in Ratten bei maternaler Exposition größer oder gleich dem etwa 1,5-fachen der humanen therapeutischen Exposition, gab es geringfügige Veränderungen der Morphologie der Niere und der Harnleiter bei einigen (< 10 %) Rattenwelpen.</p> <p>CAZ/AVI sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und nur, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Angaben in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC.</p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>

Tabelle 3-31: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Stillzeit

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Die Anwendung von CAZ/AVI wurde bei stillenden Frauen nicht untersucht. Schwangere oder stillende Frauen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Angaben in den Abschnitten 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der SmPC.</p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>

Tabelle 3-32: Wichtige potentielle Risiken – Exposition immungeschwächter Personen

Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Diese Patient:innen wurden vom klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossen. Im Gegensatz zu Patient:innen, die eine normale Immunreaktion auf ihre Infektion haben, erleiden immungeschwächte Patient:innen, wenn sie eine Infektion entwickeln, wahrscheinlich eine schwerere Infektion mit mehr damit assoziierten Komplikationen. Darüber hinaus werden sie wahrscheinlich in sekundären oder tertiären Zentren mit höherem Risiko der Exposition gegenüber multiresistenten Organismen behandelt.</p> <p>Population, die weiter charakterisiert werden muss:</p>
---	--

	Patient:innen mit Nachweis einer signifikanten immunologischen Erkrankung, bestimmt durch: Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, mit entweder einer aktuellen, das erworbene Immunschwächesyndrom definierenden Erkrankung (z. B. Kaposi-Sarkom, Pneumocystis-Pneumonie), oder einer CD4+ T-Lymphozyten Zahl <200/mm ³ bei Aufnahme in die Studie, metastasierende oder hämatologische Erkrankung, die chemotherapeutische Interventionen und immunsuppressive Therapie erfordert, einschließlich Kortikosteroid-Therapie (>40 mg/Tag Äquivalentdosis Prednisolon).
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine vorgeschlagen. Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 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 20. Januar 2022 hat der G-BA den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt (4).

Im AWG „Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger von pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ ist die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patient:innen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist (4). Die Zulassung für eine pathogenspezifische Indikation (gemäß EMA/844951/2018 Rev. 3) für die Behandlung von Infektionen mit MRE (entsprechend Einstufung Erregerliste des RKI) bei Patient:innen mit begrenzten Therapieoptionen ist für CAZ/AVI gegeben. Dementsprechend ist über den Text in der Fachinformation die strenge Indikationsstellung geregelt. Die Einstufung als Reserveantibiotikum wird nicht indikationsbezogen, sondern erregerspezifisch vorgenommen. Daher bezieht sich der Beschluss des G-BA über den Reservestatus eines Arzneimittels auf das Arzneimittel und dessen Einsatz insgesamt (5). Wie der G-BA in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung zur Anwendung von CAZ/AVI vom 03. November 2022 dargestellt hat, gelten strenge Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung. Demnach ist die Konsultation eines Facharztes mit entsprechender Qualifikation oder Erfahrung der Infektionsbehandlung

bei multiresistenten Erregern erforderlich (4). Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass ein Einsatz von CAZ/AVI nur gezielt und nach entsprechendem Erregernachweis, sowie basierend auf dem Nachweis der Erregersensibilität erfolgen soll. Eine empirische Anwendung ohne Erregernachweis darf lediglich in Ausnahmefällen, wie bei bekannten Resistenzen in der Versorgungseinrichtung, bei mangelndem Ansprechen auf Standardantibiotika oder bei Verdacht auf einen MRGN Keim erfolgen. Die Behandlungsdurchführung sollte nach den Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika und im Rahmen hausinterner ABS-Programme erfolgen (4). Zudem gilt in Deutschland für alle Antibiotika mit Reservestatus gemäß der qualitätsgesicherten Anwendung seit dem 1. Januar 2024 eine verpflichtende Meldung von Resistenzen und Verbräuchen in den Meldesystemen ARS und AVS bzw. ARVIA durch die Behandlungseinrichtungen (6). Die Vorgaben des G-BA zur qualitätsgesicherten Anwendung gemäß des Beschlusses vom 03. November 2022 sind wie nachfolgend angeführt auch der Fachinformation von CAZ/AVI zu entnehmen.

Die Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1. der Fachinformation) (1). Demnach soll CAZ/AVI entsprechend Leitlinien als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden. Die österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaawendungen im Krankenhaus“ beschreibt Strategien und Aktivitäten von ABS-Programmen (7). Auch in der S2k-Leitlinie zur Konzeption und Umsetzung von ABS-Programmen in der Kinder- und Jugendmedizin werden Strategien und Maßnahmen zum verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika bezüglich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer definiert (8).

Die Verschreibung von CAZ/AVI ist auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1).

Entsprechend den Anforderungen aus den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation unterliegt CAZ/AVI einer strengen Indikationsstellung. Bei einer Therapieentscheidung wird daher entsprechend geprüft, ob eine Behandlung mit CAZ/AVI in Betracht kommt. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.

Daten zum klinischen Einsatz von CAZ/AVI bei neugeborenen pädiatrischen Patient:innen zeigen, dass CAZ/AVI dementsprechend restriktiv, überwiegend zur Behandlung von Infektionen mit CRE angewendet wird. Es konnten einzelne Fallberichte bzw. Fallserien identifiziert werden, in denen bei insgesamt über 40 pädiatrischen Patient:innen die Sicherheit und Wirksamkeit von CAZ/AVI in der klinischen Praxis berichtet wurde. Wie in den angeführten Publikationen deutlich wird, erfolgt der Einsatz von CAZ/AVI auch im Versorgungsalltag erst nach Erschöpfung alternativer Therapiemöglichkeiten und/oder nach der Bestätigung von Carbapenem-resistenten Erregern (9–17).

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta: Stand: Oktober 2024; 2024 [Data on File].
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zavicefta: Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2024 [Abgerufen am: 05.11.2024]. Abrufbar unter: URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241021164194/anx_164194_de.pdf.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Zavicefta: EPAR - Risk-management-plan summary: Version number: 3.3; 2024 [Data on File].
4. 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); 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5703/2022-11-03_AM-RL-XII_Ceftazidim-Avibactam_D-816_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung des fünften Kapitels – Verfahren zur Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) wegen Reservestatus – Reserveantibiotikum; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7430/2021-04-01_VerfO_Reserveantibiotikum_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). G-BA beschließt Qualitätsanforderungen für drei Reserveantibiotika — Neue Frist für Kliniken zur Erfassung von Antibiotikaresistenzen über

RKI-Systeme – Beschluss zu Cefiderocol angepasst: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/40/>.

7. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018; 2018 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf.

8. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ – Version 1.12.2018: AWMF-Registernummer 048/15; 2018 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://dgpi.de/wp-content/uploads/2019/01/S2k_LL_ABS_Konzeption-Umsetzung.pdf.

9. Asfour SS, Alaklobi FA, Abdelrahim A, Taha MY, Asfour RS, Khalil TM et al. Intravenous Ceftazidime-Avibactam in Extremely Premature Neonates With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Two Case Reports. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27(2):192–7.

10. Coskun Y, Atici S. Successful Treatment of Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection With Ceftazidime-avibactam in a Preterm Infant: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(9):854–6.

11. Da Nascimento AS, Passaro MF, Silva PSdS, Rodriguez SF, Martins MK, Oliveira SCP et al. Off-Label Use of Ceftazidime-Avibactam in a Premature Infant With Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Case Report. *J Pharm Pract* 2023; 36(4):1020–5.

12. Esposito P, Sbrana F, Di Toro A, Gombos S, Tascini C. Ceftazidime-avibactam salvage therapy in newborn with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* invasive infections. *Minerva Anesthesiol* 2019; 85(7):804–5.

13. Ftergioti A, Degli Antoni M, Kontou A, Kourti M, Pantartzzi K, Zarras C et al. Off-label Use of Ceftazidime/Avibactam in Neonatal Intensive Care Unit: A Real-life Experience and Literature Review. *Pediatr Infect Dis J* 2024:1–6.

14. Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volakli E et al. Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children <5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(8):812–5.

15. Ji Z, Sun K, Li Z, Cheng W, Yang J. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Osteomyelitis Treated with Ceftazidime-Avibactam in an Infant: A Case Report. *Infect Drug Resist* 2021; 14:3109–13.

16. Mangarov I, Georgieva R, Petkova V, Nikolova I. Off-Label Use of Ceftazidime/Avibactam for the Treatment of Pan-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Neonate: Case Report and Literature Review. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(8):1–10.

17. Marino A, Pulvirenti S, Campanella E, Stracquadiano S, Ceccarelli M, Micali C et al. Ceftazidime-Avibactam Treatment for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Preterm Infants in NICU: A Clinical Experience. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(7):1–10.

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 3-33 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 3-33 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 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von CAZ/AVI hat den Stand Januar 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-33, 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 3-33 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta: Stand: Oktober 2024; 2024 [Data on File].