

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
Operations Support Group

Modul 3C

*Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI)
einschließlich Pyelonephritis bei Patienten im Alter ab
der Geburt bis unter 3 Monaten*

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

Stand: 14.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
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.....	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	107

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 108

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: Erregerspektrum in verschiedenen Regionen und Ländern bei 486 Patient:innen mit nosokomial erworbener Harnwegsinfektion	30
Tabelle 3-4: Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika für die komplizierte Pyelonephritis, insbesondere bei Vorliegen von multiresistenten Erregern	33
Tabelle 3-5: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 aus dem InEK-Datenportal	41
Tabelle 3-6: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 mit Nebendiagnosen Z22.3, Z22.8 oder Z22.9 aus dem InEK-Datenportal.....	42
Tabelle 3-7: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 ohne Carrier-Fälle	42
Tabelle 3-8: Fallzahlen für das AWG A „LTO“	43
Tabelle 3-9: Übersicht Patienten- und Fallzahlen > 3 Monate aller AWG in der DADB und BM-DB für das Jahr 2019 aus (88–91)	44
Tabelle 3-10: Gewichtungsfaktoren für die Einzel-Indikationen im Verhältnis zur Indikation LTO.....	45
Tabelle 3-11: Fallzahlen für das AWG cUTI.....	45
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ¹	84
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 3 Monaten mit einer geschätzten CrCl ¹ > 50 ml/min/1,73 m ²	85
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierung für pädiatrische Patient:innen im Alter von unter 3 Monaten ⁹	86
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl ¹ ≤ 50 ml/min.....	87
Tabelle 3-26: 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	88
Tabelle 3-27: 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	89
Tabelle 3-28: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information.....	96
Tabelle 3-29: Wichtige potentielle Risiken – Hepatotoxizität.....	97
Tabelle 3-30: Wichtige potentielle Risiken – Entwicklung bakterieller Resistenz.....	97
Tabelle 3-31: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Schwangerschaft.....	98
Tabelle 3-32: Wichtige potentielle Risiken – Exposition während der Stillzeit.....	98
Tabelle 3-33: Wichtige potentielle Risiken – Exposition immungeschwächter Personen.....	98
Tabelle 3-34: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.....	102
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.	16
Abbildung 3-2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI.....	36
Abbildung 3-3: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AmpC	Ampicillinase C
AWaRe	Access, Watch, Reserve
AWG	Anwendungsgebiet
BM-DB	Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank der INMED GmbH
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CNS	Koagulase-negative Staphylokokken (coagulase-negative staphylococci)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CT	Computertomographie
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EML	WHO Model List of Essential Medicines
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen

Abkürzung	Bedeutung
ESIU	Europäische Sektion für Infektionen in der Urologie
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IE	Internationale Einheiten
IU	International Unit
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KG	Körpergewicht
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
MDR	Multi-Drug Resistant
MRE	Multiresistenter bakterieller Krankheitserreger
Mio.	Million
MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
MRT	Magnetresonanztomographie
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
SGB	Sozialgesetzbuch
sp./spp.	Spezies
Tsd.	Tausend
u. a.	Unter anderem
UTI	Harnwegsinfektion (Urinary Tract Infection)
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XDR	Extensively Drug Resistant

Abkürzung	Bedeutung
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 3C beschriebenen Anwendungsgebiet (AWG) cUTI:

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 3C enthält die für diese Nutzenbewertung aufgrund der Indikationserweiterung relevante Patientengruppe:

- cUTI bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten.

Gemäß Fachinformation von CAV/AVI kommen mit der Indikationserweiterung bei der Behandlung von cUTI prinzipiell 2 Behandlungssituationen in Betracht:

Behandlungssituation 1:

Behandlung von Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis (nur formell dargestellt).

Behandlungssituation 2:

Behandlung von Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis durch Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen (tatsächlicher Einsatz des Reserveantibiotikums CAZ/AVI).

Aufgrund des Reservestatus wird Behandlungssituation 1 nur formell beschrieben, da in der klinischen Praxis nur die Behandlungssituation 2 zum Tragen kommt.

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 für die alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind. Zudem muss der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegen – es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob ein Antibiotikum ohne Reservestatus 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). Der vom G-BA im Jahr 2022 erteilte Reservestatus von CAZ/AVI bei Erwachsenen und pädiatrischen 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.

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).

Nach Beschluss des G-BA 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. Die Entscheidung des G-BAs basiert dabei auf den vom RKI gelisteten Erregern (5). All diese Voraussetzungen sind für CAZ/AVI gemäß des entsprechenden Reserveantibiotika-Bescheids erfüllt (2). Damit ist durch den G-BA-Bescheid zum Reservestatus offiziell für Deutschland bestätigt, dass CAZ/AVI nur für begrenzte Behandlungssituation mit aeroben, gramnegativen, multiresistenten Erregern eingesetzt wird, die ein Reserveantibiotikum bedürfen. Der Zusatznutzen ist damit gemäß § 35a Absatz 1c SGB V 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 eine der kritischen Erregergruppen der „Pathogen Priority List“ der WHO (10) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell

¹ derzeit auf Basis der Pathogen Priority List von 2017

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)-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). Zudem werden bereits im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung von Reserveantibiotika strikte Vorgaben zur Anwendung der Substanzen wie z. B. eine strenge Indikationsstellung und die Verpflichtung der Behandlungseinrichtung zu Verbrauchs- und Resistenzsurveillance festgelegt (2, 14–18). 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 und der qualitätsgesicherten Anwendung 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.

Der tatsächliche Einsatz von CAZ/AVI kommt auch in diesem AWG „cUTI“ dementsprechend ausschließlich bei Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen in Betracht, die CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen (Behandlungssituation 2); dieses AWG ist in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ umfassend dargestellt.

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 Antibiogramms, 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. Allerdings ist Ceftolozan/Tazobactam bei Carbapenemase-bildenden Erregern nicht wirksam, während für Colistin ein erhebliches Toxizitätspotential – insbesondere in Bezug auf Nephro- und Neurotoxizität – belegt ist. Auch unter den Antibiotika mit G-BA Reservestatus besitzen lediglich CAZ/AVI und Ceftolozan/Tazobactam eine pädiatrische Zulassung. Vor diesem Hintergrund und im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren – z. B. dem Vorliegen von Resistenzmechanismen wie der Ausbildung von Carbapenemasen, von Toxizitäten und anderen patientenindividuellen Aspekten – kann CAZ/AVI im individuellen Fall demnach auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen.

Im Folgenden werden die Erkrankung, bakterielle Infektionen, Multiresistenzentwicklung und das AWG cUTI im Allgemeinen aus formellen Gründen vollständig beschrieben. Die ausführlichere Beschreibung zum tatsächlichen Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bei Infektionen mit multiresistenten, aeroben, gramnegativen Erregern mit begrenzten

Behandlungsoptionen - auch bei cUTI - erfolgt im Modul 3A „Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options, LTO)“.

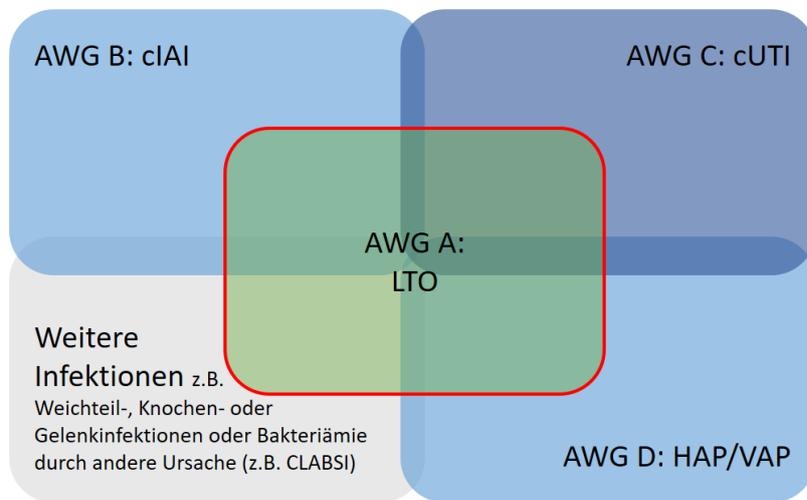


Abbildung 3-1: Tatsächliches Einsatzgebiet von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum.

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

Blau/grün: Anwendungsgebiete von CAZ/AVI entsprechend Fachinformation. Grau: Indikationen außerhalb der Fachinformation von CAZ/AVI. Rot umrandet: Im vorliegenden Modul dargestelltes Anwendungsgebiet.

cIAI: Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); CLABSI: Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (Central Line-associated Bloodstream Infection); cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).

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 (19, 20). 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*) (20, 21).

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 (19, 21). 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 (22).

Das Eindringen von Bakterien in einen Wirtsorganismus wird dann als Infektion bezeichnet, wenn die Vermehrung der Bakterien zu einer Reaktion des Wirtes führt (23). 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 (19). 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 (24). 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 (19).

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 (19, 25). 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 (25).

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 (25, 26).

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 (25, 28). 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 (27). 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 (29).

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 (30). 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 (29).

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 (24). 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 (31).

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 (32):

- 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 (28). Die klassischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von Bakterien lassen sich in 3 Kategorien zusammenfassen (28, 33, 34):

- 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 (28). 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 (33). 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 (33).

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 (35). Aufgrund der hohen Vulnerabilität dieser Patientengruppe bringt die Behandlung von Infektionen bei Früh- und Neugeborenen zusätzliche Herausforderungen mit sich (36). 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 (35).

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 (31, 37, 38). Bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Reifgeborenen wird zusätzlich ein Kolonisationsscreening empfohlen (31). 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 (31). Bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion oder Meningitis werden entsprechende mikrobiologische Untersuchungen des Harns bzw. des Liquors empfohlen (31). Nach Erhalt des Ergebnisses folgen eine gemeinschaftliche fachärztliche Bewertung sowie die Abstimmung über eine rationale Therapie unter Berücksichtigung von Leitlinien, Kontraindikationen und Wechselwirkungen. (27, 33, 38).

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 (31, 33, 36). 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 (31). 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 (31).

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 (31). 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 (31). 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 (31). 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 (31). Bei negativen Blutkulturen sowie negativen klinischen und laborchemischen Infektionszeichen kann die kalkulierte Antibiotika-Therapie nach 36-48 Stunden beendet werden (31).

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 (39). 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 (28). Dabei ist der Zusammenhang zwischen intensivem Antibiotikaeinsatz und ansteigenden bakteriellen Resistenzraten belegt (40). 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 (41). 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 (41).

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) (42). 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 (42). 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 (28) (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

Multiresistente gramnegative Erreger: 3MRGN/4MRGN

Der Begriff der Multiresistenz ist nicht einheitlich definiert (43). 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 (44, 45). 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 (37, 46). 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 (47).

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 (48).

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 (28, 46). 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 (49). 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 (28).

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 (47, 48)

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 (28). 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 (28). 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 (28, 50, 51). Bei den Enterobacterales bilden gemäß aktueller Untersuchungen 60,6 % der getesteten Isolate Carbapenemasen aus (51). 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 (51).

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 (28, 46) (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 (33, 46)</p> <p>3/4MRGN: multiresistenter gramnegativer Erreger mit Resistenz gegen 3/4 Antibiotikagruppen; AmpC: Ampicillinase C; <i>E. coli</i>: <i>Escherichia coli</i>; ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen; IMP: Imipenemase; <i>K. pneumoniae</i>: <i>Klebsiella pneumoniae</i>; <i>P. aeruginosa</i>: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; spp. Spezies; Verona-Integron-mediated Metallo-Beta-Lactamase; z. B.: zum Beispiel.</p>	

AWG C von CAZ/AVI: Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis

Harnwegsinfektionen (UTI) gehören zu den häufigsten, lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen unter Neugeborenen (52, 53). UTI bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen werden zwischen 7-15 % beziffert (52, 54). Durch den enormen Einsatz von Antibiotika und die damit einhergehende Resistenzentwicklung stellen sie ein erhebliches Problem im klinischen Alltag dar (55, 56).

Entstehung und Klassifizierung

Im Allgemeinen entstehen UTI vorwiegend durch das Aufsteigen von Darmbakterien über die Harnröhre zur Blase. Bei schweren Infektionen können diese weiter durch die Harnleiter in den Bereich des Nierenbeckens gelangen und sogar in die Blutbahn übertreten. Somit kann das Ausmaß der Infektion von einer unkomplizierten Blasenentzündung (Zystitis) bis hin zu einer schweren, lebensgefährlichen Urosepsis reichen (57). Die Diagnose UTI umfasst folglich unterschiedliche Lokalisationen und lässt sich daher über verschiedene International Classification of Diseases (ICD)-10 Codes erfassen.

cUTI können in jedem Lebensalter und unabhängig vom Geschlecht auftreten (58). In der Pädiatrie stellen UTI ein häufiges Problem mit der Gefahr einer langfristigen Morbidität dar (59). Wie bei erwachsenen Patient:innen erfolgt die Infektion im Allgemeinen durch in den Harntrakt aufsteigende Bakterien. In seltenen Fällen kann bei Säuglingen auch eine hämatogene Infektion auftreten (59, 60).

Eine Klassifizierung in kompliziert und unkompliziert kann analog zu Erwachsenen auch in der pädiatrischen Population grundsätzlich vorgenommen werden, wobei dieses Modell nicht unbedingt das klinische Management widerspiegelt (61). Faktoren, die eine UTI bei Neugeborenen prädisponieren, sind u. a. niedriges Gestationsalter, angeborene Anomalien wie z. B. vesikoureteraler Reflux, Hydronephrose oder Pyelektasie und männliches Geschlecht (insbesondere unbeschnittene Jungen) (54, 62). Eine cUTI wird zudem ähnlich wie bei Erwachsenen häufig mit einer anderen Grunderkrankung in Verbindung gebracht, die das Risiko eines Therapieversagens erhöht. Solche Zustände sind bei pädiatrischen Patient:innen im Allgemeinen u. a. das Vorhandensein einer schweren Obstruktion, ein verweilender Harnröhrenkatheter, Stents, aktuelle und häufige Verwendung von antimikrobiellen Mitteln mit breitem Spektrum, Niereninsuffizienz sowie Immunsuppression bzw. Immundefizienz (60, 63).

Entsprechend der S2k-Leitlinie für Harnwegsinfektionen im Kindesalter der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) und des Arbeitskreises Kinder- und Jugendurologie in der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) tragen Neugeborene und Säuglinge ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Urosepsis. Aufgrund dessen kann in dieser Altersgruppe jede symptomatische UTI als kompliziert eingestuft werden (63). Bei Harnwegsfehlbildung und anhaltender Bakteriämie besteht die Gefahr einer akuten Morbidität und langfristiger Niereninsuffizienz (61).

Symptomatik und Diagnose

Symptome allgemein bei pädiatrischen Patient:innen mit cUTI sind vielfältig und hängen weitgehend von der Lokalisation der Infektion (unterer oder oberer Harntrakt) sowie dem Alter des Kindes ab (36, 60, 63). Unspezifische Symptome sowie Anzeichen, die von lebensbedrohlicher Urosepsis bis zu asymptomatischer Bakteriurie reichen, sind für Neugeborene bzw. Säuglinge und Kleinkinder mit Harnwegsinfektionen charakteristisch (59, 60). Zu den unspezifischen Symptomen bei Neugeborenen und Säuglingen gehören u. a. Fieber, Tachypnoe schlechte Nahrungsaufnahme durch Trinkschwäche bzw. Trinkunlust, Reizbarkeit, Entwicklungsstörungen, konjugierte Hyperbilirubinämie bzw. Ikterus, gastrointestinale Symptome, Krämpfe, Hypotonie, Blässe und Zyanose. Aufgrund der unspezifischen Symptome wird eine cUTI oftmals erst spät diagnostiziert (54, 63). Ältere Kinder weisen dagegen häufiger spezifischere Symptome auf, die denen von Erwachsenen ähneln. Im Allgemeinen sind Kinder mit komplizierter Harnwegsinfektion schwerer erkrankt. Mit dieser können mitunter Sepsis, multiples Organversagen, Schock und/ oder akutes Nierenversagen einhergehen (60).

cUTI sollten allgemein bei jedem Kind vermutet werden, das nach 48-72 Stunden einer antimikrobiellen Therapie oder innerhalb weniger Wochen nach der Behandlung anhaltende Symptome aufweist; insbesondere bei Kindern mit einer Grunderkrankung, die das Risiko eines Therapieversagens erhöht (60). Die Entnahme einer geeigneten nicht-invasiven (bspw. Urinbeutel) oder invasiven (bspw. Blasenkatheter) Urinprobe für die Analyse mit Teststreifen und mittels Urinkultur sollte bei Verdacht auf eine cUTI obligatorisch durchgeführt werden (59, 60). Beim Neugeborenen bzw. jungen Säugling muss bei jedem unklaren Fieber eine Urindiagnostik erfolgen (63). Die Einleitung einer antibakteriellen Therapie vor Asservierung einer Urinprobe für die mikrobiologische Diagnostik ist im Neugeborenen- bzw. Säuglings- und Kindesalter obsolet. Ein solches Vorgehen erschwert eine unter Umständen notwendige Therapieumstellung nach Erhalt des Ergebnisses der Urinkultur (63).

Die Diagnose und Bewertung erfolgt letztendlich in der Zusammenschau von klinischer Symptomatik, Hinweisen auf eine Entzündungsreaktion im Urin (Leukozyturie) und Bakteriennachweis in der Urinkultur mit signifikanter Erregerzahl (36). Blutuntersuchungen gehören nicht zur Basisdiagnostik der UTI. Bei Früh- und Neugeborenen und bei Säuglingen mit einem schweren Krankheitsbild, hämodynamischer Instabilität oder anderen Hinweisen auf eine Sepsis sollte jedoch stets eine Blutkultur-Diagnostik angelegt werden (63).

Zusätzlich zur Labordiagnostik stellt die Nierensonographie ein sehr leicht zugängliches und nicht-invasives Instrument dar, um pädiatrische Patient:innen auf das Vorhandensein einer zugrundeliegenden anatomischen Anomalie des Harntrakts zu untersuchen. Es wird somit empfohlen, dass diese bei allen pädiatrischen Patient:innen mit akuter Harnwegsinfektion so schnell wie möglich durchgeführt wird (63). In Fällen, in denen ein Ultraschall keine eindeutige Diagnose liefert oder das genaue Ausmaß unklar ist, können andere bildgebende Verfahren, wie z. B. MRT und CT, angewendet werden (60).

Mikrobiologie

Harnwegsinfekte im Allgemeinen zählen zu den am häufigsten nosokomial erworbenen Infektionen. Das Erregerspektrum nosokomialer UTI unterscheidet sich von dem ambulant erworbener Infektionen (64). Aufgrund der limitierten Datenlage in der pädiatrischen Population, insbesondere der Neugeborenen und Säuglinge bis zum Alter von unter 3 Monaten, werden im Folgenden Erkenntnisse auf Basis von Daten erwachsener Patient:innen präsentiert. In der Publikation von Johansen et al. wurden Studiendaten über Uroweb, das Internetportal der EAU, erhoben, um Informationen über das Erregerspektrum bei nosokomial erworbenen Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patient:innen in verschiedenen Regionen und Ländern zu gewinnen. Die mikrobiologische Diagnose erfolgte anhand von Urin- (91 %) und Blutkulturen (7 %) sowie Kulturen aus anderen Quellen (2 %). Hierbei trat *E. coli* als häufigster Erreger auf, gefolgt von Pseudomonaden, Enterococcus spp., Klebsiellen, Enterobacter spp. und Proteus spp.; Candida spp. und Koagulase-negative Staphylokokken wurden hauptsächlich in Mischkulturen gefunden. Die relative Verteilung der Krankheitserreger ist in Tabelle 3-3 angegeben (64).

Tabelle 3-3: Erregerspektrum in verschiedenen Regionen und Ländern bei 486 Patient:innen mit nosokomial erworbener Harnwegsinfektion

	Deutschland	Ungarn	Russland	Türkei	Europa ^a	Asien ^a	Gesamt
Erreger	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Gramnegativ							
<i>E. coli</i> *	20 (27)	49 (30)	35 (36)	22 (49)	25 (21)	24 (35)	175 (31)
<i>Pseudomonas</i> spp.*	5 (7)	24 (15)	17 (17)	5 (11)	15 (12)	9 (13)	75 (13)
<i>Klebsiella</i> spp.*	7 (10)	10 (6)	12 (12)	7 (16)	12 (10)	8 (12)	56 (10)
<i>Proteus</i> spp.*	3 (4)	9 (6)	20 (20)	1 (2)	1 (1)	1 (1)	35 (6)
<i>Enterobacter</i> spp.*	8 (11)	12 (7)	3 (3)	1 (2)	4 (3)	5 (7)	33 (6)
Grampositiv							
<i>Enterococcus</i> spp.	8 (11)	20 (12)	3 (3)	4 (9)	18 (15)	6 (9)	59 (10)
CNS	6 (8)	13 (8)	0 (0)	2 (4)	5 (4)	1 (1)	27 (5)
<i>Candida</i> spp.	4 (5)	6 (4)	0 (0)	0 (0)	8 (7)	4 (6)	22 (4)
Andere	12 (16)	20 (12)	8 (8)	3 (7)	33 (27)	11 (16)	87 (15)
Summe	73 (100)	163 (100)	98 (100)	45 (100)	121 (100)	69 (100)	569^b (100)

Quelle: nach (64).

*Erreger, gegen die Wirksamkeit von CAZ/AVI in klinischen Studien nachgewiesen wurde.

a: Die Länder mit der höchsten Rekrutierungsrate wurden in der Studie separat betrachtet, während alle weiteren teilnehmenden Länder in einer der beiden Gruppen „Europa“ (Estland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Italien, Lettland, Litauen, Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Serbien und Montenegro, Slowakei, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Usbekistan) oder „Asien“ (Japan, Südkorea, Oman, Pakistan, Singapur) zusammengefasst wurden.

b: 83 Patient:innen hatten 2 Harnwegserreger

CNS: Koagulase-negative Staphylokokken (coagulase-negative staphylococci).

Auch cUTI werden bei erwachsenen Patient:innen mehrheitlich durch gramnegative Bakterien verursacht, darunter Enterobacterales wie *K. pneumoniae* und *Enterobacter* spp., aber auch durch den Nonfermenter *P. aeruginosa*. Allerdings ist auch hier *E. coli* der am häufigsten nachgewiesene Erreger, insbesondere, wenn die Harnwegsinfektion eine Erstinfektion darstellt (65, 66). Im Vergleich zu unkomplizierten Infektionen ist das Spektrum der beteiligten Bakterienspezies bei einer cUTI deutlich größer und weist ein höheres Risiko für die Beteiligung resistenter Erreger auf (65). Das Bakterienspektrum kann im Laufe der Zeit und von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren. Auch grampositive Kokken (z. B. Staphylokokken und Enterokokken) können in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Bedingungen ebenfalls eine wichtige Rolle spielen (65). Viele der Erreger von cUTI, vor allem *E. coli* und *P. aeruginosa*, weisen Resistenzmechanismen (insbesondere Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen [ESBL]) gegen Antibiotika auf, was die antibiotische Therapie erschwert und zu längeren Aufenthalten in Krankenhäusern und auf Intensivstationen führt (56, 66) (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

Die Mehrheit (bis zu 90 %) der neonatalen UTI ebenfalls durch *E. coli* verursacht (53). Gelegentlich können auch andere gramnegative Bakterien, einschließlich *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonaden* und *Enterobacter* spp., auftreten, während grampositive Bakterien, wie *Enterococcus* spp., Gruppe B-Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*, selten Ursache für UTI bei Neugeborenen sind. Eine durch *Candida* ssp. verursachte UTI ist eher bei extrem Frühgeborenen anzutreffen (54). Das mikrobielle Spektrum der cUTI bei pädiatrischen Patient:innen im Allgemeinen ist hingegen breiter und umfasst alle oben genannten Erreger sowie *Serratia*- und *Providencia*-Arten (36, 63). Bei jungen Säuglingen finden sich häufiger als in den anderen Altersgruppen Non-*E. coli*-Stämme wie beispielsweise Enterokokken (36, 63). Ihr Anteil erreicht bis zu 20 % bei Jungen und bis zu 15 % bei Mädchen im Alter von 0 bis 4 Wochen (36).

Die Datenlage zur Epidemiologie von Infektionen mit MRE bei Kindern, insbesondere bei Neugeborenen bzw. Säuglingen, ist in Deutschland sehr gering. Zwar liegen Zahlen zur Kolonisation sowie zu einzelnen Ausbrüchen mit MRE in Deutschland vor, nicht jedoch zur Prävalenz von Infektionen (67).

Therapie von cUTI

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 (68).

Die erfolgreiche Behandlung einer Infektion setzt die Wahl eines wirksamen Antibiotikums voraus. Ein Grundsatz einer rationalen antimikrobiellen Behandlung besteht darin, möglichst gezielt, d. h. so schmal wie möglich und so breit wie nötig, zu behandeln. Aussagekräftige Befunde einer mikrobiologischen Untersuchung (Isolierung und Identifizierung des infektiöser verursachenden Erregers sowie eine anschließende Resistenztestung) zu erhalten, ist im Kindesalter jedoch erheblich schwieriger als bei erwachsenen Patient:innen (69). Besonders

bei der Gewinnung von Harnproben bei Neugeborenen bzw. Säuglingen und Kleinkindern treten Schwierigkeiten auf; die Gewinnung eines Mittelstrahlharns ist meist erst nach dem 3. Lebensjahr möglich. Der Beutelurin ist immer mit einer gewissen Keimmenge kontaminiert und muss sofort bearbeitet werden, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen (69).

Für eine erfolgreiche Behandlung kommt es nicht nur auf die Wahl eines wirksamen Antibiotikums, sondern auch auf eine Reihe weiterer Parameter, u. a. die Bioverfügbarkeit, die Halbwertszeit und die Eliminationsrate eines Antibiotikums, an. 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. Weitere Kriterien wie das zu erwartende Erregerspektrum, das individuelle Risiko der Patient:innen, die Schwere und Lokalisation der Infektion, das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die lokale bzw. regionale Resistenzsituation sollen bei der Wahl des Antibiotikums ebenfalls Berücksichtigung finden (63). Dass sich die Therapiedauer nach der Eradikation des ätiologischen Agens zu richten hat, ist für die Kinderheilkunde nur bedingt korrekt. Wichtiger ist es, sich an der Verbesserung der klinischen Symptomatik zu orientieren (69). Daneben bestehen weitere Hauptziele der Behandlung in der Vermeidung einer Urosepsis und infektionsbedingter Komplikationen wie Urolithiasis und Nierenabszessen sowie in der Vermeidung persistierender Nierenparenchymschäden (63).

Empfehlungen zur Therapie von cUTI bei pädiatrischen Patient:innen sind in der S2k-Leitlinie zu Harnwegsinfektionen im Kindesalter formuliert. Die aktuelle Version erschien im Jahr 2021 (63).

Behandlungssituation 1 (nur formelle Darstellung)

Sprechen Symptomatik und Urinbefund für das Vorliegen einer cUTI, so soll grundsätzlich eine antibakterielle Therapie eingeleitet werden (63). Dies trifft insbesondere auf eine fieberhafte cUTI in den ersten 3 Lebensmonaten zu. Hier soll die Behandlung sofort eingeleitet werden und unter stationären Bedingungen erfolgen (36). Die Entscheidung zur parenteralen oder peroralen Therapie hängt von der Schwere der Infektionszeichen, dem Alter des:der pädiatrischen Patient:in, möglichen komplizierenden Faktoren, vom erwarteten Erregerspektrum und von den Zulassungsbestimmungen ab. Bei Früh- und Neugeborenen und Säuglingen in den ersten 3 Lebensmonaten ist eine initial parenterale Antibiotikagabe aufgrund der hohen Inzidenz einer Bakteriämie bzw. Urosepsis von ca. 20 % in dieser Altersgruppe indiziert (36, 63). Zur kalkulierten Therapie der Pyelonephritis bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von unter 3 Monaten wird eine Kombinationsbehandlung aus einem Aminoglykosid (Tobramycin, Gentamicin) zusammen mit Ampicillin oder aus einem Cephalosporin der Gruppe 3 zusammen mit Ampicillin vorgeschlagen (63). Die Therapie mit einem Aminoglykosid sollte möglichst nicht länger 5 Tage lang durchgeführt werden. Die Kombination mit Ampicillin wird unter anderem wegen der im frühen Säuglingsalter häufiger auftretenden Enterokokken-Infektionen empfohlen. Sobald die Ergebnisse der mikrobiologischen Resistenztestung vorliegt, ist die Therapie gegebenenfalls entsprechend

anzupassen (63). Die Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger ist abhängig von der natürlichen Resistenz und der aktuellen lokalen bzw. regionalen Resistenzlage (36). Die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist, falls möglich, von der lokalen bzw. regionalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Gabe einer parenteralen Therapie wird bis mindestens 2 Tage nach Entfieberung, gefolgt von einer oralen Behandlung gemäß Antibiogramm bei einer Gesamttherapiedauer von mindestens 7 bis 14 Tagen unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs empfohlen (36, 63). Die Dosierung sollte den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) folgen (36).

Therapie bei multiresistenten Erregern – Behandlungssituation 2 (tatsächlicher Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum)

Wenn auch die absolute Zahl an cUTI verursacht durch multiresistente Erreger unter Neugeborenen bzw. Säuglingen niedrig ist, so gewinnen MRGN-Infektionen dennoch zunehmend auch bei pädiatrischen cUTI an Bedeutung. Dies gilt für nosokomiale Infektionen wie auch für außerhalb des Krankenhauses erworbene cUTI (36, 63, 70, 71). Zu den prädisponierenden Faktoren gehören rezidivierende UTI, kürzliche Krankenhausaufenthalte und eine vorausgegangene antibakterielle Therapie oder Prophylaxe, v. a. mit Cephalosporinen (63). Bei cUTI und insbesondere bei nosokomial erworbenen Pyelonephritiden lassen sich häufiger multiresistente Erreger nachweisen als bei unkomplizierten UTI. Vor allem bei einer komplizierten Pyelonephritis ist ein konsequentes ABS-Programm von hoher Relevanz (63). 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 (36). Eine Therapieumstellung auf ein gegen MRGN-Erreger wirksames Antibiotikum ist gemäß Antibiogramm durchzuführen. Falls ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit 3MRGN-Erregern oder ein schwerer Krankheitsverlauf vorliegt, kann bereits für die empirische Therapie der Einsatz eines Carbapenems erwogen werden (63). Eine erneute Evaluation und ggf. Deeskalation der Therapie findet nach Vorliegen des Resistogramms bzw. spätestens nach 48 Stunden statt (31). Die Indikation für Carbapeneme zur empirischen Therapie ist aufgrund der globalen Zunahme von 4MRGN-Erreger streng zu stellen. Empfehlungen zur Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika sowie zur Dosierung gemäß S2k-Leitlinie kann Tabelle 3-4 entnommen werden.

Tabelle 3-4: Auswahl von parenteralen Reserveantibiotika für die komplizierte Pyelonephritis, insbesondere bei Vorliegen von multiresistenten Erregern

Substanz	Dosierungshinweise im Kindesalter bei normaler Nierenfunktion
3MRGN-wirksame Antibiotika	
Carbapeneme	
Meropenem*	Säuglinge \geq 3 Monate und Kinder: 20 mg/kg alle 8 Stunden intravenös (max. 6 g/Tag), Kinder ab 50 kg KG: 3x2.000 mg

Substanz	Dosierungshinweise im Kindesalter bei normaler Nierenfunktion
3MRGN-wirksame Antibiotika	
Imipenem-Cilastatin*	Kinder und Jugendliche ≥ 1 Jahr: 15/15 oder 25/25 mg/kg alle 6 Stunden intravenös
Ertapenem*	Säuglinge, Kleinkinder und Kinder ≥ 3 Monate bis 12 Jahre: 15 mg/kg KG zweimal täglich intravenös (maximal 1 g/Tag)
4MRGN-wirksame Antibiotika	
Beta-Laktam-Antibiotika + Beta-Laktamase-Inhibitor	
Ceftazidim-Avibactam ¹ (CAZ/AVI)	Bei Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73 m ² : Kinder 6 Monate bis < 18 Jahre: 50 mg/kg/12,5 mg/kg bis maximal 2 g/ 0,5 g alle 8 Stunden intravenös, Säuglinge 3 bis < 6 Monate: 40 mg/kg/10 mg/kg alle 8 Stunden intravenös.
Ceftolozan-Tazobactam ¹	Leitlinie enthält keine Dosierungsempfehlung
Siderophor-Cephalosporin	
Cefiderocol ^{1,*}	Leitlinie enthält keine Dosierungsempfehlung
Sonstige (auf die Bakterienzellwand einwirkende) Antiinfektiva	
Fosfomycin	Frühgeborene (Alter < 40 Wochen) 100 mg/kg KG in 2 Teildosen intravenös, Neugeborene (Alter 40 bis 44 Wochen) 200 mg/kg KG in 3 Teildosen intravenös, Säuglinge im Alter von 1 bis 12 Monaten (bis zu 10 kg KG) 200-300 mg/kg KG in 3 Teildosen intravenös, Säuglinge und Kinder im Alter von 1 bis ≤ 12 Jahren ($10 \leq 40$ kg KG) 200-400 mg/kg KG in 3 bis 4 Teildosen intravenös
Quelle: modifiziert nach (63) g: Gramm, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, min: Minute, mg: Milligramm, m ² : Quadratmeter Körperoberfläche *Substanz ist im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patient:innen im Alter von $0 \leq 3$ Monaten in Deutschland nicht zugelassen ¹ Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V	

Am 21. Oktober 2024 wurde CAZ/AVI auch für pädiatrische Patient:innen ab der Geburt zugelassen. Unter den Antibiotika mit anerkanntem Reservestatus gemäß § 35a Absatz 1c SGB V ist CAZ/AVI neben Ceftolozan/Tazobactam das einzige mit einer Zulassung zur Behandlung von cUTI bei pädiatrischen Patient:innen.

Zielpopulation von CAZ/AVI

Die Behandlungsmöglichkeiten von cUTI sind stark eingeschränkt, wenn die Infektion durch multiresistente, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger verursacht wird (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“). Aufgrund des breiten Inhibitionsspektrums von Avibactam gegenüber Beta-Lactamasen (inklusive Carbapenemasen) ist CAZ/AVI insbesondere für den Einsatz gegen Carbapenem-resistente Enterobakterien sowie gegen multiresistente Pseudomonaden geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren

Therapieoptionen bei diesen Infektionen mit aeroben, gramnegativen Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen dar. 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 Antibiogramms bei bestimmten, oft unterschiedlichen multiresistenten Erregern eingesetzt. Im Zusammenspiel mit mehreren Faktoren von z. B. Resistenzmechanismen und anderen patientenindividuellen Aspekten kann CAZ/AVI im individuellen Fall auch die einzige wirksame Therapieoption darstellen. Dies gilt insbesondere für Neugeborene im Alter von 0-3 Monaten, für die aufgrund des Zulassungsstatus neben CAZ/AVI oftmals keine andere Therapieoption zur Verfügung steht. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI entsprechend den Grundsätzen des ABS in all seinen AWG nur gezielt eingesetzt, nämlich bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen (Erregernachweis) einer Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente, Erreger. Bereits im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung von CAZ/AVI müssen strikte Vorgaben eingehalten werden wie z. B. eine strenge Indikationsstellung und die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance durch die Behandlungseinrichtung (2, 14–18). CAZ/AVI wird daher in der klinischen Praxis nicht bei denjenigen cUTI eingesetzt, für die keine begrenzten Behandlungsoptionen bei multiresistenten, aeroben, gramnegativen Erregern bestehen und die daher keinen Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum benötigen (2, 27, 72).

Aufgrund seiner Stellung als Reserveantibiotikum definiert sich das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI im AWG C (cUTI), wie folgt (Abbildung 3-2):

- Patienten:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI mit begrenzten Behandlungsoptionen bei aeroben gramnegativer Erregern, *die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum erfordern.*

Das tatsächliche Einsatzgebiet liegt in AWG A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ und wird entsprechend in Modul 3A dargestellt.

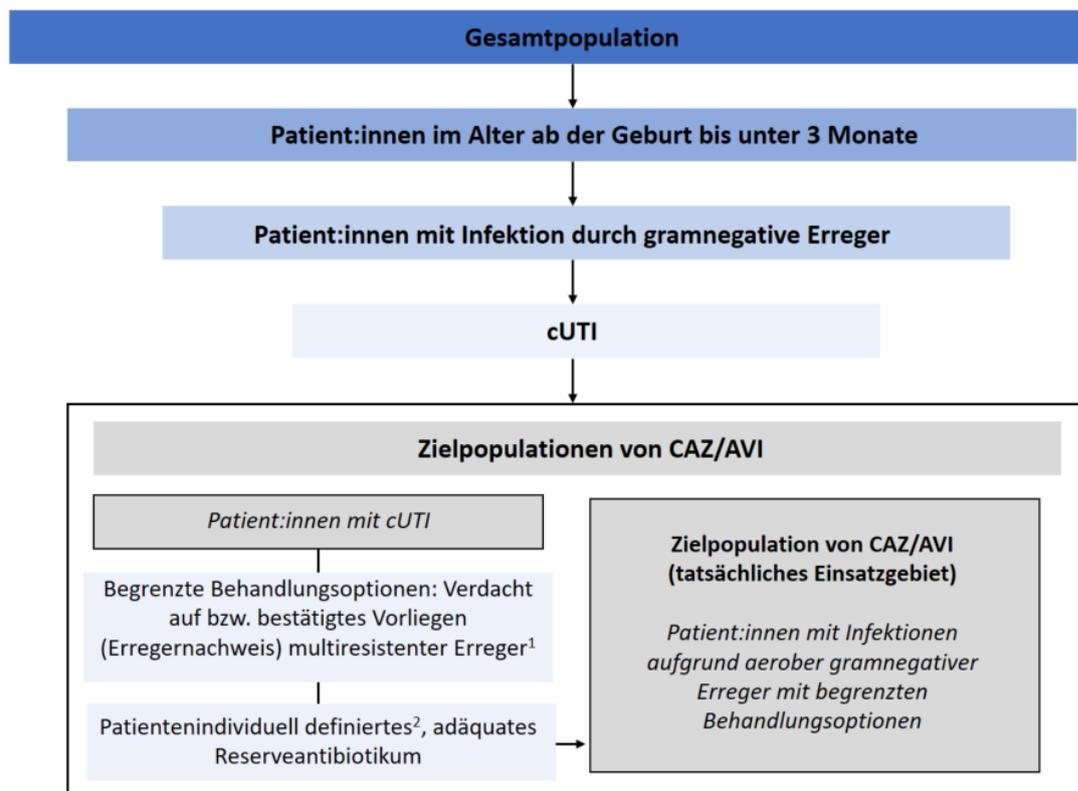


Abbildung 3-2: Zielpopulation (tatsächliches Einsatzgebiet) von CAZ/AVI

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 dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität (bei Vorliegen des Antibiogramms).

CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection).

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.

Die Gruppe der cUTI umfasst eine sehr heterogene Patientenklientel mit dem gemeinsamen Merkmal eines oder mehrerer komplizierender Faktoren, die sich von Patient:in zu Patient:in stark unterscheiden können. Das Erregerspektrum ist wesentlich breiter als bei unkomplizierten UTI; neben E. coli und anderen gramnegativen Enterobakterien spielen Pseudomonas spp. und Enterokokken eine wichtige Rolle (siehe Tabelle 3-3) (73, 74).

Dringender Bedarf an Reserveantibiotika gegen Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

UTI gehören zu den häufigsten, lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen unter Neugeborenen (52, 53). UTI bei Neugeborenen in den ersten Lebenstagen werden zwischen 7-15 % beziffert (52, 54). Weltweit wird unabhängig von der Altersgruppe der betroffenen Patient:innen ein Resistenzanstieg bei fast allen Erregern von UTI registriert, der bei cUTI und/oder im Krankenhaus erworbenen UTI besonders ausgeprägt ist (73–75). Die globale Verbreitung multiresistenter Erreger führte zu einem Anstieg an schwer zu behandelnden UTI bei pädiatrischen Patient:innen im Allgemeinen (76). cUTI bei immunsupprimierten Patient:innen oder bei Patient:innen mit strukturellen oder funktionellen Anomalien der Harnwege sind mit einer erhöhten Rate an Therapieversagen und schweren Komplikationen, wie Re-Infektionen oder die Entwicklung einer Antibiotikaresistenz, assoziiert (75, 77). Infektionen mit resistenten Erregern tragen zudem zu einer erhöhten Mortalität immungeschwächter Patient:innen, zu denen Neugeborene gehören, bei (52). Bei pädiatrischen Patient:innen spielen durch CRE verursachte UTI zunehmend eine Rolle (63). Eine cUTI mit Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern geht mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einer Infektion mit Carbapenem-sensiblen gramnegativen Erregern einher. So bestand beispielsweise in einer multizentrischen Kohortenstudie mit hospitalisierten pädiatrischen Patient:innen ein sechsfach höheres Risiko in Bezug auf die 30-Tage-Sterblichkeit bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern als mit Carbapenem-sensiblen gramnegativen Erregern. 39 % der untersuchten Infektionen waren UTI (78). In pädiatrischen Studien, in denen auch Neugeborene und Säuglinge bis zu einem Alter von unter 3 Monaten mit UTI eingeschlossen waren, erreichte zudem der Anteil an ESBL-produzierender Erreger bis zu 48 % (52, 76). Dabei sind deutliche regionale Unterschiede zu beobachten: während weltweit Anteile bis zu 90 % berichtet werden, liegen diese für die europäischen Länder zwischen 5-17,1 % (76). Die Wahrscheinlichkeit für eine Re-Hospitalisierung sowie einen längeren Krankenhausaufenthalt bei Patient:innen mit Infektionen durch multiresistente Erreger höher (79). Dies gilt vor allem dann, wenn kaum noch wirksame Antibiotika mehr verfügbar sind oder der Einsatz einer adäquaten antimikrobiellen Therapie zu spät erfolgt (67).

Eine ausführliche Beschreibung des therapeutischen Bedarfs bei Infektionen mit MRGN-Erregern erfolgt in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“.

Eine weitere Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien wäre besonders in der Pädiatrie besorgniserregend, da hier die Therapieoptionen v. a. für Neugeborene und Säuglinge bis zu einem Alter von unter 3 Monaten besonders eingeschränkt sind. Insbesondere eine weitere Zunahme der Carbapenem-Resistenz wäre für die Behandlung von Infektionen im Kindesalter bedrohlich (67). MRGN-Infektionen bei pädiatrischen Patient:innen im Allgemeinen 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 wären.

In der Indikation cUTI besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf zur Behandlung von pädiatrischen Patient:innen mit multiresistenten gramnegativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Erregern. Hier ist das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI, welches in Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“ dargestellt ist. CAZ/AVI sollte als Reserveantibiotikum im Bereich multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) eingesetzt werden. Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente *P. aeruginosa* und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. Dementsprechend wurde CAZ/AVI vom G-BA als Reserveantibiotikum nach § 35a Abs. 1 SGB V anerkannt (2). Aufgrund seiner Wirksamkeit gegen diese auch von der WHO mit höchster Prioritätsstufe eingeordneten Erregergruppen ist CAZ/AVI auch international durch die WHO als Reserveantibiotikum anerkannt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch CAZ/AVI

CAZ/AVI ist ein Kombinationspräparat aus dem Cephalosporin-Antibiotikum Ceftazidim und dem Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam, der ein breiteres Inhibitionsspektrum aufweist als herkömmliche Beta-Lactamase-Inhibitoren. Avibactam hemmt Beta-Lactamasen der Klassen A (wie ESBL und *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase [KPC]), C (AmpC) sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. Oxacillinase [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 Studiendaten, welche auch Daten von Neugeborenen bzw. Säuglingen bis zu einem Alter von unter 3 Monaten einbeziehen, zeigen die Wirksamkeit von CAZ/AVI gegen eine Vielzahl gramnegativer Erreger bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (1, 56, 80–84). 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 (56, 80–83, 85–87).

CAZ/AVI ist somit eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung der cUTI bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt, insbesondere bei vorliegender Carbapenem-Resistenz, und hilft, den dringenden Bedarf an Therapieoptionen 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 ab der Geburt zur Behandlung von cUTI.

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.

CAZ/AVI ist u. a. zugelassen zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

Zur Epidemiologie der cUTI sowie zur Epidemiologie der cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern liegen für Deutschland keine aussagekräftigen publizierten Untersuchungen vor. Die für das vorliegende Dossier relevanten Patientenzahlen von CAZ/AVI für Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen sind in AWG A dargestellt. Im Folgenden wird aus formellen Gründen eine Abschätzung der Anzahl an Patient:innen mit cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern durchgeführt.

Um die Zahl der betroffenen Patient:innen mit cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern besser abzuschätzen, wurde ein zweistufiges Verfahren angewandt. Zum einen wurden die Fallzahlen für das AWG A („Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“, Limited Treatment Options [LTO]) aus dem InEK-Datenportal extrahiert (s. Modul 3 A). In einem zweiten Schritt wurden diese Ergebnisse mit einem Faktor gewichtet, der in einem vorangegangenen Verfahren das Verhältnis der Patienten- bzw. Fallzahlen zwischen dem AWG „LTO“ und dem AWG „cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern“ beschreibt (88). Die so ermittelten Patienten- bzw. Fallzahlen stellen eine Überschlagsrechnung dar, die aus Sicht von Pfizer aufgrund der geringen Anzahl an Patient:innen im vorliegenden AWG ausreichend ist, zumal in der Praxis ausschließlich das AWG „LTO“ das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI darstellt. Eine Abschätzung der Patientenzahlen alleine über das InEK-Datenportal wie in AWG A ist aufgrund der beschränkten Eingabe von Nebendiagnosen leider nicht möglich.

Das Vorgehen zur Berechnung der Patienten- bzw. Fallzahlen ist in Abbildung 3-3 dargestellt.

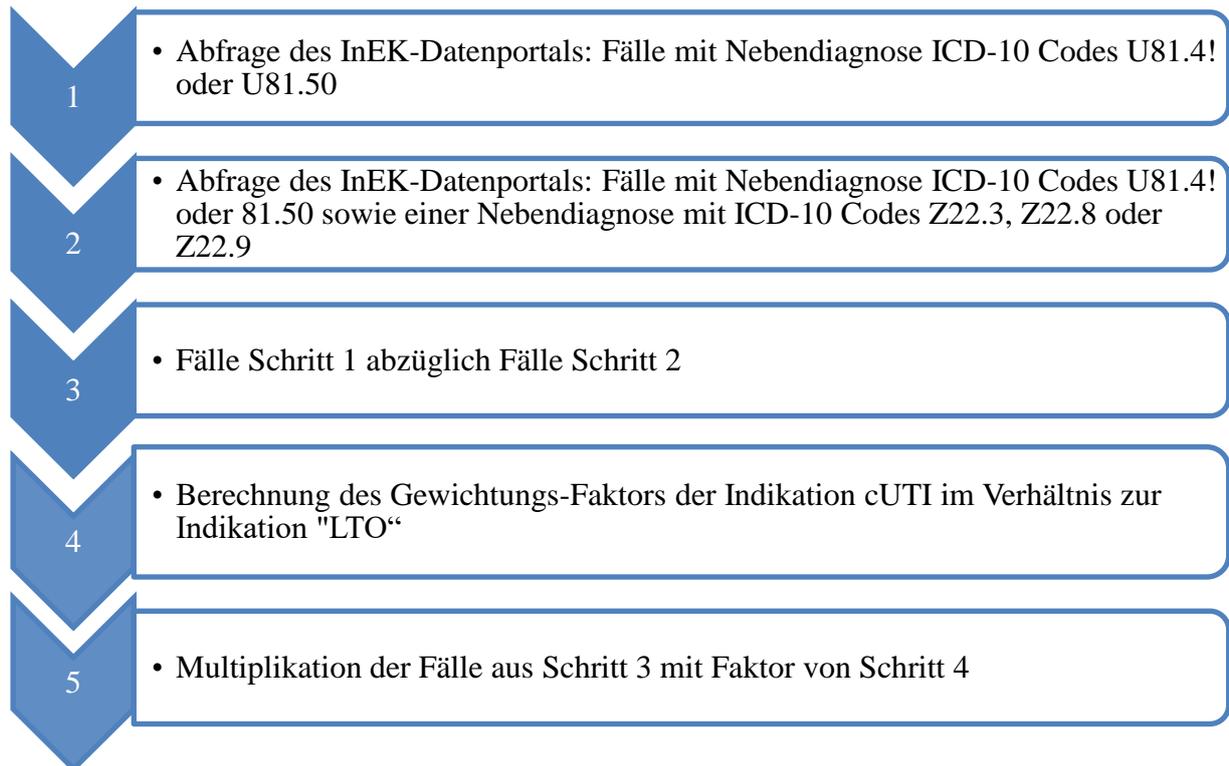


Abbildung 3-3: Übersicht Ableitung der Zielpopulation in der Indikation cUTI mit multiresistenten, aeroben gramnegativen Erregern

cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen; MRGN: Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases), Revision 10; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)

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

In der nachfolgenden Tabelle 3-5 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) kategorisiert sind. Die Fallzahlen sind erwartungsgemäß auf einem niedrigen absoluten Niveau. Nach dem Corona-Pandemie-bedingten Rückgang der Fallzahlen von 2019 bis 2021 zeigt sich ein Anstieg der Fallzahlen bis zum Jahr 2023.

Tabelle 3-5: 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 3-6 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) bei gleichzeitigem Vorliegen der 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 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 angefragten, aber dennoch vorhandenen) ICD-10 Code zugeordnet werden können. Somit ist die Anzahl der Carrier-Fälle in Tabelle 3-6 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 führt. Die ursprüngliche Codierung der Z-Codes könnte erhalten bleiben und somit zu einer Unterschätzung der Fallzahlen in diesem Rechenschritt führen.

Tabelle 3-6: 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 bis Alter 1 Jahr	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 3-7 dargestellt. Die um die Carrier-Fälle bereinigte Anzahl an Fällen mit multiresistenter Enterobacterales oder multiresistenter 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 3-7: Fallzahlen der Nebendiagnosen ICD-10 Codes U81.4!, U81.50 ohne Carrier-Fälle

	2019	2020	2021	2022	2023
Fallzahlen gesamt bis Alter 1 Jahr	38	32	26	20	31
Alter < 28 Tage	15	13	9	3	12
Alter 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 unter 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 innerhalb des ersten Jahres zu Beginn auftritt. Mit dieser Annahme erhält man für das vorliegende AWG die in Tabelle 3-8 dargestellten Fallzahlen.

Tabelle 3-8: Fallzahlen für das AWG A „LTO“

Fallzahlen	2019	2020	2021	2022	2023
Minimum ($\hat{=}$ Anzahl Fälle Alter < 28 Tage)	15	13	9	3	12
Maximum ($\hat{=}$ Anzahl Fälle Alter < 1 Jahr)	38	32	26	20	31
AWG: Anwendungsgebiet; LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)					

Die Fallzahlen in Tabelle 3-8 bilden die absolute Anzahl an möglichen Patient:innen im AWG A „LTO“ ab. Für die Berechnung der Fallzahlen wird die Anzahl der Fälle mit der Anzahl der Patient:innen gleichgesetzt, da davon auszugehen ist, dass bei Neugeborenen bis zu einem Alter von unter 3 Monaten das Verhältnis von Fall zu Patient:in nahezu identisch ist und eine Mehrfachinfektion in der kurzen Zeitspanne unwahrscheinlich ist.

Schritt 4: Berechnung des Gewichtungsfaktors der Indikation cUTI im Verhältnis zur Indikation „LTO“

Um die Anzahl an Patient:innen für das vorliegende AWG cUTI zu erhalten, wird die errechnete Anzahl an Patient:innen mit begrenzten Behandlungsoptionen mit einem Faktor multipliziert, der in einem früheren Verfahren das Verhältnis der beiden Patientengruppen wiedergibt. Dazu wird das Dossier von CAZ/AVI bei Patient:innen ab 3 Monaten zugrunde gelegt (88–91). Dort wurden die Patientenzahlen für die verschiedenen AWG mithilfe einer eigenen Studie basierend auf mehreren Datenbanken hergeleitet. Für eine detaillierte Beschreibung der Methodik sei an dieser Stelle auf das Dossier von 2022 für die Patientenpopulation > 3 Monate verwiesen. Die zugrundeliegenden Datenbanken waren die BM-DB (Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank) sowie die DADB (Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung). In beiden Datenbanken wurde die Anzahl der Patient:innen in allen AWG (u.a. „LTO“ sowie cUTI) berechnet, die entsprechenden Fallzahlen sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Übersicht Patienten- und Fallzahlen > 3 Monate aller AWG in der DADB und BM-DB für das Jahr 2019 aus (88–91)

Indikation	Fälle GKV- Population	
	DADB	BM-DB
4MRGN Infektionsgruppe mit begrenzten Behandlungsoptionen (LTO): Gesamt ohne Kolonisationen	4.950	9.083
cIAI	1.238	1.368
cUTI	2.423	2.892 ^a
HAP/VAP	1.702	1.688
<p>a: Die Zahl unterscheidet sich vom Erwachsenen-Dossier, da dort ein Fehler im Übertragen der Zahlen vorlag</p> <p>4MRGN: Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen; BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; cIAI: Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; HAP: Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); LTO: Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options); VAP: Beatmungssassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)</p>		

Aus den Zahlen der Tabelle 3-9 wird ein Gewichtungsfaktor berechnet, der das Verhältnis zwischen den Fallzahlen in der Indikation cUTI und den Fällen im gesamten AWG „LTO“ (gesamt ohne Kolonisation) wiedergibt. Dieser beträgt für die Datenbank DADB 48,95 % (2.423/4.950), und für die Datenbank BM-DB 31,84 % (2.892/9.083) (s. Tabelle 3-10). Mit diesen Faktoren werden im Anschluss die Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal für das AWG „LTO“ für Neugeborene bis zu einem Alter von unter 3 Monaten multipliziert, um so eine Abschätzung für die Fallzahlen für das vorliegende AWG zu erhalten.

Tabelle 3-10: Gewichtungsfaktoren für die Einzel-Indikationen im Verhältnis zur Indikation LTO

Indikation	Gewichtungs-Faktor	
	DADB	BM-DB
cIAI	25,01 %	15,06 %
cUTI	48,95 %	31,84 %
HAP/VAP	34,38 %	18,58 %

BM-DB: Krankenhaus-Benchmarking-Datenbank; cIAI: Komplizierte intraabdominale Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; HAP: Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)

Schritt 5: Multiplikation der Fälle aus dem InEK-Datenportal mit dem Gewichtungsfaktor für die Indikation cUTI

Durch die Multiplikation der Fallzahlen aus dem InEK-Datenportal mit dem Gewichtungsfaktor für das AWG cUTI ergeben sich Fallzahlen von 4–15 Patient:innen für das Jahr 2023. Für die vorhergehenden Kalenderjahre liegen die Zahlen in einer ähnlichen Größenordnung (s. Tabelle 3-11). Der niedrigere Gewichtungsfaktor, basierend auf BM-DB, wird angerechnet auf das Minimum der Fallzahlen für das AWG „LTO“ zur Bestimmung des Fallzahlminimums für das AWG cUTI. Zur Berechnung des Maximums der Fallzahlen des AWG cUTI wird der höhere Gewichtungsfaktor, basierend auf den Daten der DADB, auf das Fallzahlmaximum für das AWG „LTO“ angerechnet.

Tabelle 3-11: Fallzahlen für das AWG cUTI

Fallzahlen	2019	2020	2021	2022	2023
Minimum (\cong Anzahl Fälle Alter < 28 Tage)	4	4	3	1	3
Maximum (\cong Anzahl Fälle Alter < 1 Jahr)	16	14	11	9	13

AWG: Anwendungsgebiet; cUTI: Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)

Die Fallzahlen in Tabelle 3-11 bilden die absolute Anzahl an möglichen Patient:innen im vorliegenden AWG ab. Es muss jedoch beachtet werden, dass keine krankheitsspezifischen Daten vorliegen und eine Herleitung über die oben erwähnten Limitationen des InEK-Datenportals nicht möglich war. Die fehlenden indikationsspezifischen Daten sind auch darauf zurückzuführen, dass in der zugrunde liegenden Patientenpopulation (Geburt bis 3 Monate) keine indikationsspezifischen Fälle vorliegen, da die klinischen Symptome nicht eindeutig genug sind. Dementsprechend konnte die Herleitung nicht direkt über krankheitsspezifische epidemiologische Daten erfolgen, sondern über den oben beschriebenen Multiplikations-

Faktor, der das Verhältnis der Fallzahlen des vorliegenden AWG mit den Fallzahlen der AWG „LTO“ beschreibt. Dieser Faktor basiert auf den Fallzahlen des Dossiers für Patient:innen ab 3 Monaten. Wie dort im Detail beschrieben wird, ist davon auszugehen, dass pro Jahr mehr Fälle mit den entsprechenden Infektionen behandelt werden als es Patient:innen gibt. Das liegt daran, dass ein:e Patient:in mehrere Infektionen pro Jahr haben kann. 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 unter 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 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-12: 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	4–15	3–13
Diese Patientengruppe ist teilweise auch in den Zielpopulationen der AWG C (cUTI), D (HAP/VAP) und vollumfänglich in der Zielpopulation des AWG A („LTO“) enthalten. CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde entsprechend der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik ermittelt. Dargestellt ist der letzte verfügbare gesicherte Wert für das Jahr 2023.

Für die Anzahl an Neugeborenen bis zu einem Alter von unter 3 Monaten in der GKV wurde die Anzahl an Patient:innen mit cUTI aus Tabelle 3-11 mit dem Anteil an Patient:innen in der GKV multipliziert. Dieser beträgt 87,3 % (92, 93).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
CAZ/AVI	Gesamte Zielpopulation	Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1c SGB V) gilt für Reserveantibiotika der Zusatznutzen als belegt.	3-13 ^a
a: Diese Patient:innen sind in der Anzahl der Patient:innen des AWG A „LTO“ enthalten. CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam, GKV: gesetzliche Krankenversicherung.			

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

Der Zusatznutzen von 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 (94).

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 wurde auf eine Herleitung mithilfe eines Multiplikations-Faktors zurückgegriffen, der das Verhältnis der Fall- bzw. Patientenzahlen zwischen den AWG des Dossiers von CAZ/AVI bei Patient:innen ab 3 Monaten widerspiegelt. Damit wurden die Fallzahlen des InEK-Datenportals für das AWG „LTO“ multipliziert, um eine Abschätzung der Patientenzahlen des jeweiligen AWG zu erhalten. Die Fallzahlen des Dossiers von CAZ/AVI bei Patient:innen > 3 Monaten basiert auf einer eigens durchgeführten Studie mit Schwerpunkt auf Krankenhausaufenthalten. Anhand zweier Routinedatenbanken, der DADB (repräsentativer Pool der GKV-Versicherten in Deutschland) und der BM-DB (repräsentativer Pool der Krankenhauspatienten), wurden die Fälle mit cIAI, cUTI, HAP/VAP und Bakteriämie in Zusammenhang mit cIAI, cUTI, HAP/VAP sowie begrenzten Behandlungsoptionen für die Jahre 2017-2019 analysiert.

Alle für die Bestimmung der Inzidenz notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die entsprechende Excel-Datei ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt (95).

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 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.

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. 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: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8970/2022-11-03_AM-RL-XII_Imipenem-Cilastatin-Relebactam_D-814_TrG.pdf.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Dülligen M, Kirov A, Unverricht H. Hygiene und medizinische Mikrobiologie: Lehrbuch für Pflegeberufe. 7th ed.: Schattauer; 2017. (Lehrbuch für Pflegeberufe) 2017.

20. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Infektionskrankheiten/Erregerarten/Bakterien; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: <https://www.infektionsschutz.de/infektionskrankheiten/erregerarten/bakterien/>.
21. Piper W. Infektionskrankheiten. Innere Medizin 2013:841–951.
22. 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.
23. 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/Publikationen/Fachwoerterbuch_Infektionsschutz.pdf?__blob=publicationFile.
24. Fauler J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. Prävention und Gesundheitsförderung 2014; (9):159–65.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Hagel S, Stallmach A, Keller P, Pletz M. Multiresistente Erreger. Zentralbl Chir 2015; (4):417–25.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; (6 Suppl 1):S3-10; discussion S62-70.
33. 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>.
34. Lübbert C. Antibiotika und der Gastrointestinaltrakt. *Gastroenterologie update* 2015; (03):161–82.
35. 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].
36. Bialek R, Borte M, Forster J. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGPI; 2018.
37. 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.
38. 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>.
39. 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.
40. Kern WV. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2018; (5):580–8.
41. 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.
42. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz. *Chirurg* 2016; (1):26–33.
43. 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.
44. Antao EM, Wagner-Ahlf C. Antibiotikaresistenz. Eine gesellschaftliche Herausforderung. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2018; (5):499–506.

45. 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.
46. Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;1311–54.
47. 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.
48. Robert Koch Institut. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiologisches Bulletin. Epidemiologisches Bulletin 2013; (42):421–36.
49. 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.
50. 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.
51. 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].
52. Bazaid AS, Aldarhami A, Gattan H, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G et al. Antibiogram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. Children (Basel) 2022; 9(5).
53. Lugira YS, Kimaro FD, Mkhoyi ML, Mafwenga SG, Joho AA, Yahaya JJ. Prevalence, aetiology, antimicrobial susceptibility testing, and predictors of urinary tract infection among neonates with clinical sepsis: a cross-sectional study. Egypt Pediatric Association Gaz 2022; 70(1).
54. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol 2015; 42(1):17-28, vii.
55. Johansen TEB, Naber KG. Urinary Tract Infections. Antibiotics (Basel) 2014; 3(3):375–7.
56. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clinical

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016; 63(6):754–62.

57. Nicolle LE. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16(6):349–60.

58. Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. *Current infectious disease reports* 2008; 10(6):499–504.

59. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(2):417–22.

60. Levart TK, Kenda RB. Complicated urinary tract infections in children. *Novel Insights into Urinary Tract Infections and their Management* 2014:72–85.

61. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatric clinics of North America* 2006; 53(3):379-400, vi.

62. O'Donovan DJ. Urinary tract infections in neonates; 2023 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-neonates?topicRef=5988&source=see_link.

63. GPN und DGU. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe: Version 1, Registernummer 166 - 004; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/166-004I_S2k_Harnwegsinfektionen_im_Kindesalter_2021-08_1.pdf.

64. Johansen TE, Cek M, Naber KG, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *International journal of antimicrobial agents* 2006; 28 Suppl 1:S91-107.

65. Grabe MB, Johansen T, Botto H, Wullt B, Cek M, Naber K. Guidelines on urological infections. *EAU Guidelines*. Presented at the 26th EAU Annual Congress, Vienna 2013:78–93.

66. Kongnakorn T, Wagenlehner F, Falcone M, Tichy E, Di Virgilio R, Baillon-Plot N et al. Cost-effectiveness analysis of ceftazidime/avibactam compared to imipenem as empirical treatment for complicated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents* 2019:633–41.

67. Zweigner J, Simon A. Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 2017; (02):123–37.

68. 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>.

69. Guggenbichler JP. Infektionen im Kindesalter – Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. *Antibiotika Monitor* 2005;113–8.
70. Megged O. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9):1583–7.
71. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Kavaz A, Kadioğlu G, Elhan AH, Aysev D et al. Urinary tract infections owing to ESBL-producing bacteria: microorganisms change--clinical pattern does not. *Acta Paediatr* 2011; 100(8):e61-4.
72. 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.
73. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber K, Weidner W. Harnwegsinfektionen [Urinary tract infections]. *Aktuelle Urol* 2014; 45(2):135-45; quiz 146.
74. Kranz J, Naber KG, Wagenlehner FME. Therapie von Harnwegsinfektionen — vor 30 Jahren und heute. *Uro-News* 2017; 21(11):41–50.
75. Gomila A, Carratala J, Eliakim-Raz N, Shaw E, Wiegand I, Vallejo-Torres L et al. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study. *Infect Drug Resist* 2018; 11:2571–81.
76. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(9):1563–73.
77. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010; 65 Suppl 3:iii25-33.
78. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB et al. Increased 30-Day Mortality Associated With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(10):ofy222.
79. Tabak YP, Sung AH, Ye G, Vankeepuram L, Gupta V, McCann E. Attributable clinical and economic burden of carbapenem-non-susceptible Gram-negative infections in patients hospitalized with complicated urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2019; 102(1):37–44.
80. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *The Lancet. Infectious diseases* 2016; 16(6):661–73.

81. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016; 62(11):1380–9.
82. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious diseases* 2018; 18(3):285–95.
83. 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.
84. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(8):816–24.
85. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2021; 76(3):775–83.
86. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; 66(2):163–71.
87. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(12):ofz522.
88. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3B; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: [URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5755/2022_04_22_Modul3B_Ceftazidim_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5755/2022_04_22_Modul3B_Ceftazidim_Avibactam.pdf).
89. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3A; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: [URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022_04_22_Modul3A_Ceftazidim_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5754/2022_04_22_Modul3A_Ceftazidim_Avibactam.pdf).
90. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3C; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: [URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5756/2022_04_22_Modul3C_Ceftazidim_Avibactam.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5756/2022_04_22_Modul3C_Ceftazidim_Avibactam.pdf).

91. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) - Modul 3D; 2022 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5757/2022_04_22_Modul3D_Ceftazidim_Avibactam.pdf.
92. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2022 nach Altersjahren; 2023.
93. 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.
94. 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*%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0604.pdf%27%5D__1712239430037.
95. 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.

Gemäß Fachinformation von CAV/AVI kommen gemäß der Indikationserweiterung bei der Behandlung von cUTI prinzipiell 2 Behandlungssituationen in Betracht:

Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis.

Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger, die den Einsatz von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum bedürfen (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

Somit wird nur ein sehr kleiner Teil der Patient:innen mit cUTI einschließlich Pyelonephritis tatsächlich mit CAZ/AVI behandelt werden, nämlich nur Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die daher auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind (Behandlungssituation 2). Diese Patient:innen sind in der Zielpopulation des AWG A enthalten (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“). Daraus ergibt sich, dass im vorliegenden AWG CAV/AVI nur in Behandlungssituation 2 angewendet wird. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit wird im Folgenden jedoch ebenfalls die Kostenberechnung für Behandlungssituation 1 dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden

*Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):				
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 12 Std.	1	5-14 Tage
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage

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 cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^c:				
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^d
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^d
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 12 Std.	1	5-14 Tage ^d
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^d

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 cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	1	5-14 Tage ^d
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: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>d: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund der: Patient:in. Basierend auf der Behandlungsdauer bei der Behandlung von cUTI wird hier bei pädiatrischen Patient:innen eine Spanne 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (1).</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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

Der in Tabelle 3-14 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. Wie einleitend beschrieben sowie in Tabelle 3-14 dargestellt existieren für den Einsatz von CAZ/AVI zur Behandlung von cUTI 2 mögliche Behandlungssituationen. In seiner

Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI im Versorgungsalltag entsprechend den Grundsätzen des ABS nur bei Vorliegen von Behandlungssituation 2 eingesetzt - bei Verdacht auf, bzw. bei bestätigtem Vorliegen einer Infektion durch aerobe gramnegative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger. Behandlungssituation 1 wird lediglich aus Gründen der formellen Vollständigkeit mit aufgeführt.

Für beide Behandlungssituationen wird die Infusionslösung (100 ml) 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. Generell gilt, dass die Behandlungsdauer mit Antibiotika in den meisten Fällen zeitlich begrenzt ist. Für die Berechnung der Kosten wird im Rahmen dieses Dokuments von einem Behandlungszyklus pro Jahr ausgegangen.

Behandlungsdauer für Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

Gemäß Fachinformation beträgt die Behandlungsdauer für Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten zwischen 5-14 Tagen (1).

Behandlungsdauer für Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer und -anzahl bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis aufgrund aerober gramnegativer Erreger und begrenzten Behandlungsoptionen abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund des:r Patient:in. Basierend auf der Behandlungsdauer bei der Behandlung von cUTI einschließlich Pyelonephritis wird für die Behandlungssituation 2 eine Spanne bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten von 5-14 Tagen angenommen (1) (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“).

Es wird empfohlen, dass CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten 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 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):			
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 12 Std.	5-14 Tage
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^c:			
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^d
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 12 Std.	5-14 Tage ^d
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^d
	Frühgeborene und Säuglinge ^b , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Infusion alle 8 Std.	5-14 Tage ^d
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es wird von einer Infektionsperiode pro Patient:in pro Jahr ausgegangen.</p> <p>b: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>c: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>d: Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der Infektion, dem Pathogen/ den Pathogenen und dem klinischen und bakteriologischen Befund der: Patient:in. Basierend auf der Behandlungsdauer bei der Behandlung von cUTI wird hier eine Spanne bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (1).</p> <p>CAZ/AVI: Cefazidim/Avibactam; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; 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 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (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
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):				
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	5-14 Tage	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	5-14 Tage	30 mg/7,5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	5-14 Tage	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	10-28 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	5-14 Tage	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f

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 , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	5-14 Tage	30 mg/7,5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^d:				
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	5-14 Tage ^e	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	5-14 Tage ^e	30 mg/7,5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	5-14 Tage ^e	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	10-28 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f

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 cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	5-14 Tage ^e	20 mg/5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
	Frühgeborene und Säuglinge ^c , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	5-14 Tage ^e	30 mg/7,5 mg/kg KG CAZ/AVI (eine Durchstechflasche)	15-42 Durchstechflaschen à 2 g/0,5 g ^f
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: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>e: 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 der Behandlungsdauer bei der Behandlung von cUTI wird hier eine Spanne bei pädiatrischen Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten von 5 bis maximal 14 Tagen angelegt (1).</p> <p>f: Berücksichtigung von Verwurf, da jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch gedacht ist (1).</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); g: Gramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):

CAZ/AVI wird gemäß Fachinformation in der vorliegenden Indikation für die Behandlung von cUTI bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten 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 3-16), da jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist (1).

Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet):

CAZ/AVI wird gemäß Fachinformation für die Behandlung von cUTI einschließlich Pyelonephritis bei Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen bei Patient:innen im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten 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 3-16), da jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
CAZ/AVI	1.368,50 € 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 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

CAZ/AVI ist ausschließlich im Rahmen einer stationären Behandlung vorgesehen und wird 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 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):				
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Keine	-	-
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cUTI einschließlich Pyelonephritis			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis			
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^b:				
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Keine	-	-

	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger			
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger			
zVT:				
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.				
<p>a: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>b: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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

In der Fachinformation von 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 (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 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):			
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	Keine	0,00 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate mit cUTI einschließlich Pyelonephritis		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 26 bis < 31 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 31 bis ≤ 44 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis		
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^b:			
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	Keine	0,00 €
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , 26 bis < 31 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger		

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 cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger		
	Frühgeborene und Säuglinge ^a , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger		
zVT:			
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.			
<p>a: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>b: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMA: Postmenstruelles Alter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b,e}	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}
Behandlungssituation 1 (formelle Darstellung):					
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	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 cUTI einschließlich Pyelonephritis	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 cUTI einschließlich Pyelonephritis	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 cUTI einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA mit cUTI einschließlich Pyelonephritis	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €
Behandlungssituation 2 (tatsächliches Einsatzgebiet)^f:					
CAZ/AVI	Reife Neugeborene und Säuglinge, Geburt bis ≤ 28 Tage, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b,e}	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}
	Reife Neugeborene und Säuglinge, > 28 Tage bis < 3 Monate, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	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 cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	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 cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €
	Frühgeborene und Säuglinge ^e , > 44 bis < 53 Wochen PMA, mit cUTI einschließlich Pyelonephritis mit begrenzten Behandlungsoptionen durch aerobe, gramnegative Erreger	2.052,75 €-5.747,70 €	0,00 €	0,00 €	2.052,75 €-5.747,70 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b,e}	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}
zVT:					
Nicht auszufüllen, da die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 35a Absatz 1c SGB V vorliegen.					
<p>a: Ausgehend von einem Behandlungszyklus pro Jahr.</p> <p>b: Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch gedacht (1) und es kann deshalb pro Gabe zu Verwurf kommen. Da es sich um eine stationäre Behandlung handelt, wird angenommen, dass die noch ungeöffneten Durchstechflaschen einer angebrochenen Packung weiterverwendet werden können und an dieser Stelle kein Verwurf entsteht.</p> <p>c: Klinik-Einkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer.</p> <p>d: Es wird von einer Infektionsperiode pro Patient:in pro Jahr ausgegangen.</p> <p>e: Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.</p> <p>f: Siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen.“</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); 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 2 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 Abschnitt 3.4.5) (1).

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 Cephalosporinaantibiotika, 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 REPRISSE, in der erwachsene Patient:innen mit Infektionen aufgrund multiresistenter Erreger enthalten waren, brachen 0,6 % der Patientinnen 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 (3).

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 Patientinnen 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) (4–6).

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. Nur ein Teil der Patient:innen mit cUTI einschließlich Pyelonephritis wird tatsächlich mit CAZ/AVI behandelt, nämlich nur Patient:innen mit Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger, deren Behandlungsoptionen begrenzt sind und die daher auf die Behandlung mit einem Reserveantibiotikum angewiesen sind (Behandlungssituation 2). Eine Darstellung von Behandlungssituation 1 erfolgt nur aus formellen Gründen. Patient:innen mit Behandlungssituation 2 finden sich auch in einer Teilmenge der Zielpopulation des AWG A wieder (siehe Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“). 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) (4–6). Daher ist, auf die weitgefaste Zulassungspopulation (Behandlungssituation 1) des hier vorliegenden AWG C (cUTI) bezogen, von sehr viel geringeren Gesamtkosten pro Jahr, bezogen auf einen Behandlungszyklus (entsprechend Behandlungssituation 2), auszugehen. Zudem müssen auch in Behandlungssituation 2 gemäß einer patientenindividuellen Therapie eventuell auch andere antibiotische Therapien eingesetzt werden, so dass CAZ/AVI nur bei einem Teil der Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit cUTI einschließlich Pyelonephritis durch Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt wird.

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 Fachinformationen zu CAZ/AVI und dem aktuellen Eintrag in der Lauer-Taxe Datenbank (Stand 01.10.2024).

Die Berechnungen der Kosten können den beigelegten Dateien 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. 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.
4. 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>.
5. 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>.

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

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 3-22 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 3-22: 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 des Patienten 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 3-23 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 3-23: 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
	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 des Patienten 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 3-24: 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 3-25 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 3-25: 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 3-26 und Tabelle 3-27 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 3-26: 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 3-27: 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 4.8 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 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 3-28: 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 3-29: 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 3-30: 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 3-31: 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 3-32: 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 3-33: 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 Abs. 1c SGB V bestätigt (4).

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 (6). 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 (6).

Die Vorgaben des G-BA zur qualitätsgesicherten Anwendung gemäß dem Beschluss vom 03. November 2022 sind wie nachfolgend angeführt auch der Fachinformation von Zavicefta zu entnehmen.

Die tatbestandliche Voraussetzung, dass der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt, wird dadurch erfüllt, dass gemäß den Feststellungen der Fachinformation die Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten beschränkt ist (4). Auch im vom Zulassungstext umfassten AWG C (cUTI) wird CAZ/AVI in der Praxis nur stark eingeschränkt, entsprechend dem tatsächlichen Einsatzgebiet, in AWG A („Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen“) angewendet.

Entsprechend den Anforderungen aus den Abschnitten 4.1 und 4.2 der Fachinformation, des EPAR und des zugrundeliegenden Risikomanagementplans (RMP) unterliegt CAZ/AVI einer strengen Indikationsstellung. Bei einer Therapieentscheidung wird daher entsprechend geprüft, ob eine Behandlung mit CAZ/AVI in Betracht kommt. Die Verschreibung von CAZ/AVI ist dabei auf Ärzte beschränkt, die über infektiologische Erfahrung verfügen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1).

In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI zur Behandlung von Patient:innen mit multiresistenten gramnegativen, insbesondere Carbapenem-resistenten Enterobakterien sowie multiresistenten Pseudomonaden (4MRGN) eingesetzt. In Abschnitt 4.1 der Fachinformation wird darauf verwiesen, dass die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen zu berücksichtigen sind (1). Demnach soll CAZ/AVI, entsprechend geltender Leitlinien, die auch die Implementierung von ABS-Programmen im stationären Bereich fordern, als Reserveantibiotikum nur restriktiv verordnet werden (1, 7–11).

In der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ sind Aktivitäten im Rahmen von ABS-Programmen, wie z. B. die Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs, die Evaluation antibiotischer Behandlungen, die Verschreibung nach Therapieleitlinien bzw. Behandlungspfaden sowie die Entwicklung hauseigener Antiinfektivalisten, beschrieben (11). Dabei zielt die Implementierung von ABS-Programmen darauf ab, den individuellen Bedarf an einer angemessenen Behandlung mit dem längerfristigen gesellschaftlichen Bedarf an einem nachhaltigen Zugang zu wirksamen Therapien in Einklang zu bringen (9). Wie auch in der S2k Leitlinie zur Konzeption und Umsetzung von ABS-Programmen bei der stationären Versorgung von Kindern und Jugendlichen dargestellt wurde ist das Ziel der ABS-Programme Strategien und Maßnahmen zum rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika bezüglich der Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer zu entwickeln (12).

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 (13). Im Versorgungsalltag gibt es dementsprechend in deutschen Kliniken hausinterne Vorgaben im Rahmen des ABS-Programmes, in welchem unter anderem Maßnahmen zur Restriktion von Reserveantibiotika wie beispielsweise CAZ/AVI beschrieben werden (11).

Zu einer rationalen Antibiotikaverordnungspraxis gehört neben der Implementierung von Stewardship-Programmen auch die Ausarbeitung von Risikomanagement-Strategien. Die erstmals in 2017 von der WHO veröffentlichte globale Liste resistenter bakterieller Erreger („Pathogens Priority List“), für welche ein dringender Bedarf an neuen Therapien besteht, wurde 2024 aktualisiert (14). Sie zielt darauf ab, die weltweite Koordination im Kampf gegen resistente Erreger zu unterstützen und die Wirksamkeit bestehender Antibiotika aufrecht zu erhalten. Aufgrund seiner Aktivität gegen die in der WHO Pathogens Priority List ausgewiesenen Krankheitserreger (insbesondere gegen Carbapenem-resistente Enterobacterales und *P. aeruginosa*) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 10 bzw. 6 Antibiotika, die sowohl in der EML bzw. EMLc der WHO 2023 (15, 16) gelistet als auch im AWaRe-Klassifikationssystem der WHO (17) mit Reservestatus aufgenommen sind. Somit gilt CAZ/AVI als "last resort"-Option und soll nur nach Versagen aller Alternativen bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Bakterien eingesetzt werden.

Seit 2017 stellt Pfizer mit der Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS)-Datenbank (www.atlas-surveillance.com) einen Zugang zu in-vitro-Wirksamkeitsdaten verschiedener Antibiotikabehandlungen und sich abzeichnender Resistenzmuster in mehr als 60 Ländern zur Verfügung. Über ATLAS können für zahlreiche Antibiotika Daten ausgewertet und Analysen durchgeführt werden, die Parameter wie Pathogene, Resistenzmechanismus, geografische Region, Ort der Probenentnahme und in-vitro-Empfindlichkeitsdaten enthalten. Trends zur Resistenzentwicklung können so auch auf Länderebene abgefragt werden. Die ATLAS-Datenbank wird alle 6 Monate mit neuen Resistenzdaten aus Gesundheitsinstitutionen aktualisiert. Auch ausgewählte deutsche Kliniken beteiligen sich an der Datenerhebung. Diese Informationen sollen Ärzte dabei unterstützen, einen angemessenen Einsatz von Antibiotika zu gewährleisten und die Infektionsprävention und -kontrolle zu verbessern (18). Daher kann die ATLAS-Datenbank als Maßnahme im Sinne der qualitätsgesicherten Anwendung fungieren.

Als weitere Strategie zur Sicherstellung einer qualitätsgesicherten Anwendung von Reserveantibiotika in Deutschland ist die Meldung von Resistenzen und der Verbrauch von Reserveantibiotika nun seit dem 1. Januar 2024 verpflichtend. Die Dokumentation erfolgt mittels ARS und AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) durch die Behandlungseinrichtungen (19).

Zusammenfassend ergeben sich aus den Leitlinien folgende Anforderungen im Rahmen des klinischen Einsatzes einer erregerspezifischen Antibiotikatherapie, die eine Resistenzbildung verhindern und die Wirksamkeit des Reserveantibiotikums erhalten sollen (Tabelle 3-34).

Tabelle 3-34: Maßnahmen zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

Qualifikation des Fachpersonals	Struktur- und Prozessanforderungen	Sonstige Maßnahmen der Qualitätssicherung
Ärzte: infektiologische Erfahrung	Implementierung eines krankenhausesübergreifenden ABS-Teams sowie ABS-beauftragte Ärzte in den klinischen Fachabteilungen	Surveillance-Daten: Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenzen sollten verfügbar und einsehbar sein, um epidemiologische Zusammenhänge und entsprechende Optimierungsmöglichkeiten zu erkennen.
ABS-Team: z. B. speziell qualifizierte Ärzte und Apotheker, Infektiologe, Mikrobiologe, Krankenhaushygieniker	Sicherung einer qualifizierten Fort- und Weiterbildung des ABS-Teams	Therapieoptimierung: mikrobiologische Befundmitteilung (Antibiogramme), Therapieevaluation (z. B. Deeskalation), angepasste Therapiedauer, Oralisierung, Dosisoptimierung
	Ausarbeitung und Umsetzung eines auf die lokalen Bedürfnisse und Möglichkeiten des Krankenhauses zugeschnittenen ABS-Programms unter Berücksichtigung von Antiinfektiva-Einsatz, Erregerspektrum und Resistenzlage sowie Patientenschwerpunkten	Substanzwechsel bei MRE: Anwendungsbeschränkungen: zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklungen Reduktion des Verbrauchs bestimmter Substanzen/-klassen: geringeres Auftreten resistenter gramnegativer Bakterien (insbesondere ESBL) Einbindung der Krankenhaushygiene, Mikrobiologie und Apotheke Kritisches Hinterfragen kalkulierter Therapieempfehlungen mit Fluorchinolonen/Cephalosporinen
	Erstellung und Implementierung hausinterner Empfehlungen und Behandlungspfade zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der wichtigsten Infektionskrankheiten	
ABS: Antibiotic Stewardship; ATLAS: Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance; ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen.		

In der S2k-Leitlinie zu Harnwegsinfektionen im Kindesalter wird CAZ/AVI für die Therapie der komplizierten Pyelonephritis mit MRGN-Erregern empfohlen. Vor allem bei einer komplizierten Pyelonephritis wird auf die Relevanz eines konsequenten ABS-Programmes hingewiesen (20).

Für die Population der pädiatrischen Patient:innen ab der Geburt liegen wenige verfügbare Daten zum Einsatz in der klinischen Praxis vor. Es konnten einzelne Fallberichte bzw. Fallserien identifiziert werden, in denen bei insgesamt über 40 pädiatrische Patient:innen die Sicherheit und Wirksamkeit von CAZ/AVI in der klinischen Praxis berichtet wurde. Bei dem Großteil der überwiegend frühgeborenen Patient:innen lagen durch Carbapenem-resistente K. pneumoniae verursachte Infektionen, darunter Infektionen des Harntraktes und VAP vor. Wie in den angeführten Publikationen deutlich wird, fand die Verabreichung von CAZ/AVI auch im Versorgungsalltag erst nach Erschöpfung alternativer Therapiemöglichkeiten und/oder nach der Bestätigung von Carbapenem-resistenten Erregern statt (21–29). Auch im RMP von CAZ/AVI sind Maßnahmen zum restriktiven Einsatz, wie z. B. die Beachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften (Abschnitt 5.1 der Fachinformation) sowie die Resistenzüberwachung durch Surveillance Programme, enthalten (3).

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 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). 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.

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). 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.

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

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

9. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2017; 23(11):793–8.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. Pfizer. Pfizer Unveils ATLAS®, An Interactive, User-Friendly Website That Provides Global Antibiotic Resistance Surveillance Data Across 60 Countries; 2017.
19. 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/>.
20. GPN und DGU. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe: Version 1, Registernummer 166 - 004; 2021 [Abgerufen am: 01.10.2024]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/166-0041_S2k_Harnwegsinfektionen_im_Kindesalter_2021-08_1.pdf.
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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 3-35 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 3-35 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 3-35: 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 3-35, 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 3-35 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].