

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cefiderocol (Fetroja®)

Shionogi GmbH

Modul 3 A

*Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch
aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte
Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen*

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

Stand: 02.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
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.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften	15
Tabelle 3-2: Prävalenz Metallo-Beta-Laktamasen bei Carbapenemasen für <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> in Deutschland für das Jahr 2020.....	28
Tabelle 3-3: Resistenzraten für <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> in Deutschland für das Jahr 2019 und 2020.....	29
Tabelle 3-4: In-vitro Aktivität von Cefiderocol bei weltweit gesammelten Isolaten (SIDERO-WT 2014-2016).....	34
Tabelle 3-5: Infektionen mit <i>Acinetobacter</i> spp. und <i>Enterobacterales</i> mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit im Jahr 2019	40
Tabelle 3-6: Bevölkerung und GKV-Anteil in Deutschland.....	41
Tabelle 3-7: Fälle mit 4MRGN- <i>P. aeruginosa</i>	42
Tabelle 3-8: Vollstationäre Patientinnen und Patienten in den Krankenhäusern im Jahr 2019	43
Tabelle 3-9: Prävalenz nosokomiale Infektionen mit 4MRGN Erregern für einzelne Erreger	44
Tabelle 3-10: Nosokomiale Infektionen mit 4MRGN Erregern gesamt	45
Tabelle 3-11: Zu erwartende Infektionen mit 4MRGN-Erregern in der GKV-relevanten Zielpopulation	46
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)	49
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
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.....	67
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 71

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mechanismen der Carbapenem-Resistenz (4MRGN).....	16
Abbildung 2: Einteilung der Beta-Laktamasen nach der Amber-Klassifikation	17
Abbildung 3: Die häufigsten dokumentierten nosokomialen Infektionen (unter Ausschluss von nosokomialen Infektionen, die ausschließlich durch grampositive Erreger verursacht werden) in der PPS des NRZ aus dem Jahr 2016.....	19
Abbildung 4: Mortalitätsraten bei Infektionen mit 4MRGN	21
Abbildung 5: Nosokomiale Neutropenie-assoziierte Infektionsrate (Neutropenie-assoziierte Infektionen pro 1.000 Neutropenietage)	22
Abbildung 6: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger	36
Abbildung 7: Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate bezogen auf Spezies im Jahr 2020	37
Abbildung 8: Carbapenemasen bei <i>Enterobacterales</i> im zeitlichen Verlauf 2012 bis 2020 ...	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen drei der Antibiotikaklassen Acylureidopenicilline, Cephalosporine 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone
4MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen alle vier Antibiotikaklassen Acylureidopenicilline, Cephalosporine 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ABS	Antibiotic Stewardship
ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
ATS	American Thoracic Society
AWG	Anwendungsgebiet
BAT	Best available therapy
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMEL	Bundesministerien für Ernährung, Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (Community-acquired pneumonia)
CDAD	<i>Clostridioides difficile</i> -assoziierte Diarrhoe
CHMP	Committee for medicinal products for human use
CR	Carbapenem-Resistenz
DRG	Diagnosis Related Group
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Center for Disease Control and Prevention)
EPAR	European Public Assessment Report
ESBL	<i>Extended Spectrum</i> -Beta-Laktamase
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Hospital-acquired pneumonia)
HCAP	Gesundheitssystem-assoziierte Pneumonie (Healthcare-associated pneumonia)
HWI	Harnwegsinfektionen
I	Sensibel bei erhöhter Exposition
ITS	Modul Intensivstation
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KBE	Koloniebildende Einheiten (Colony forming units)
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistent gramnegativ
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PPS	Punkt-Prävalenzstudie
PSUR	Periodic Safety Update Report
R	Resistent
R&D	Research & Development
RCT	Randomised controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
S	Sensibel bei normaler Exposition
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstation
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	Species pluralis
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-associated pneumonia)

Abkürzung	Bedeutung
vHAP	Beatmungspflichtige im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Ventilated hospital-acquired pneumonia)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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.

Cefiderocol (Fetcroja[®]) ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe auch die Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) (Shionogi 2020).

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist Cefiderocol basierend auf den Kriterien des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Robert Koch-Instituts (RKI) mit dem Bescheid vom 21.10.2021 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt worden (G-BA 2021a; RKI 2021). Damit gilt laut 5. Kapitel § 12a VerfO des G-BA der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind gemäß Gesetz nicht zu bewerten.

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).

Am 10.05.2019 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2019-B-017) mit dem G-BA bzgl. der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (G-BA 2019). Die zVT wurde nach den Kriterien des 5. Kapitels, Abschnitt 6 der VerfO des G-BA bestimmt (G-BA 2021b).

Aufgrund der Änderung der gesetzlichen Rahmenbedingungen in § 35a Abs. 1c SGB V und den entsprechenden Anpassungen der VerfO des G-BAs muss kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT vorgelegt werden (G-BA 2021b).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Wichtige Quellen für die Angaben in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 stellen die Fachinformation von Cefiderocol mit Stand April 2020, die Niederschrift des G-BA vom 18.06.2019 zum Beratungsgespräch am 10.05.2019, sowie die VerfO des G-BAs und die Bestätigung zur Freistellung von Reserveantibiotika dar (G-BA 2019; Shionogi 2020; G-BA 2021a, 2021b).

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) 2019. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-017. Data on file.*
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35 a Abs. 1c SGB V für das Fertigarzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol. Aktenzeichen: 2020-R-002. Data on file.*
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.*
4. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *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. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserve_antibiotikum.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.09.2021.*
5. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Cefiderocol (Fetcroja[®]) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Shionogi 2020).

Definition der Indikation

Bakterien werden anhand verschiedener Eigenschaften unterschieden, unter anderem nach ihrem Gramstatus. Es gibt grampositive und gramnegative Bakterien. Diese unterscheiden sich in ihrer Zellstruktur, d. h. Zellwand und der zellumgebenden Plasmamembran, sowie in mehreren metabolischen Eigenschaften (Panawala 2017). Des Weiteren können Bakterien in aerob und anaerob unterteilt werden. Während aerobe Bakterien zur Vermehrung Sauerstoff benötigen, ist dies bei anaeroben Bakterien nicht der Fall (GBE 2019). Zudem kann zwischen obligat pathogenen Bakterien und fakultativ pathogenen Bakterien differenziert werden. Obligat pathogene Bakterien führen immer zu Infektionen (DZIF 2021). Dementgegen führen fakultativ pathogene Bakterien erst dann zu Infektionen, wenn das mikrobiologische Gleichgewicht, die anatomischen Barrieren oder das Immunsystem gestört werden und der Körper dadurch anfällig für sie wird (BZgA 2019; DZIF 2021).

Gramnegative Bakterien weisen besonders bedenkliche Eigenschaften auf, wodurch Infektionen, die durch diese Bakterien verursacht werden, schwierig zu behandeln sind. Sie weisen eine Vielzahl an Resistenzmechanismen auf, wobei mehrere Resistenzmechanismen gegen das gleiche oder verschiedene Antibiotika oder ein einzelner Mechanismus gegen mehrere Antibiotika eingesetzt werden können. Die gramnegativen Bakterien sind zudem sehr effizient beim Erwerb und/oder der Hochregulierung von Genen, die Mechanismen für Antibiotika-Resistenzen kodieren. Resistenzgene gegen Antibiotika können innerhalb einzelner Spezies leicht verteilt und darüber hinaus zwischen verschiedenen gramnegativen Bakterienspezies ausgetauscht werden (Peleg und Hooper 2010). Darüber hinaus haben einige gramnegative Bakterienspezies zusätzlich zu den erworbenen Mechanismen intrinsische (natürliche) Resistenzmechanismen gegen Antibiotika (RKI 2020d). Entsprechend können sich Resistenzmechanismen immer weiter ausbreiten und zu Multiresistenzen gegen mehrere Antibiotikaklassen führen. Die Ausbildung von Multiresistenzen bei gramnegativen Bakterien wurde über die letzten Jahre ausgiebig beobachtet und dokumentiert (ECDC 2020a; RKI

2020b). Insbesondere eine Resistenzentwicklung gegen Carbapeneme, die als eine letzte Instanz gegen multiresistente Erreger (MRE) eingesetzt werden, führt zu einer deutlichen Verknappung der verfügbaren Therapieoptionen. Mit ihrer Vielzahl an Resistenzmechanismen stellen gramnegative Erreger ein bedeutendes Problem für die Gesundheitsversorgung weltweit dar (Oliveria und Reygaert 2020). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat daher gramnegative Erreger unter der Kategorie „Priority 1: Critical“ für die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika gelistet (WHO 2017). Dies unterstreicht das Ausmaß und die Schwere dieses Problems für die Gesundheitsversorgung und Infektionskontrolle. Neue wirksame Antibiotika und Behandlungsstrategien, vor allem gegen Carbapenem-resistente gramnegative (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen alle vier Antibiotikaklassen Acylureidopenicilline, Cephalosporine 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone, 4MRGN)-Bakterien werden benötigt.

Begrenzte Behandlungsoptionen können in der Praxis verschiedene Ursachen haben:

- Die Bestätigung einer Multi-, insbesondere einer Carbapenem-Resistenz (CR),
- Der Verdacht einer Multi-, insbesondere einer Carbapenem-Resistenz.

Im Folgenden wird näher auf diese Aspekte für begrenzte Behandlungsoptionen eingegangen.

Aspekt 1: Begrenzte Behandlungsoptionen durch eine bestätigte Carbapenem-Resistenz

Eine nachgewiesene CR (4MRGN) mit bestimmten Bakterien, z. B. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) oder *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) sowie Bakterien mit bestimmten Resistenzmechanismen (z. B. Metallo-Beta-Laktamasen) stellen eine besonders große Gefahr dar und bedeuten, dass es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt (Fritzenwanker et al. 2018; Bodmann et al. 2019).

Aspekt 2: Begrenzte Behandlungsoptionen durch eine vermutete Carbapenem-Resistenz

Der Verdacht auf eine CR kann ein großes Problem darstellen, insbesondere bei kritisch kranken, älteren und/oder hospitalisierten Patienten (Metan und Akova 2016). Dies begründet sich dadurch, dass es für 4MRGN-Erreger kaum wirksame und zuverlässige Behandlungsoptionen gibt (Fritzenwanker et al. 2018; Bodmann et al. 2019).

Risikofaktoren für die Entwicklung bzw. den Erwerb einer CR sind u. a. eine vorhergehende Antibiotikabehandlung, eine vorausgegangene Kolonisation einschließlich Carbapenem-resistenten Isolaten, mechanische Beatmung, ein vorausgegangener Aufenthalt auf einer Intensivstation, eine Nierenerkrankung, die Aufnahme aus einer anderen Gesundheitseinrichtung, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation oder in einer anderen Gesundheitseinrichtung, Dialyse, die Verwendung eines Katheters, Komorbiditäten und Intubation. Zudem ist es möglich, dass in Regionen mit hoher Endemizität ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erhalt eines Antibiotikum, insbesondere eines Carbapenems und einer CR besteht (Palacios-Baena et al. 2021). Weitere Risikofaktoren umfassen den Erhalt eines Carbapenems oder eines Arzneimittels gegen einen Methicillin-resistenten

Staphylococcus aureus (Anti-MRSA) in den letzten 30 Tagen sowie der Nachweis von *P. aeruginosa* in bakteriologischen Proben, die vor der Behandlung entnommen wurden (Labaste et al. 2019; Richter et al. 2019).

Besonders bei schweren Erkrankungen mit einem hohen Risiko für einen tödlichen Verlauf und der Dringlichkeit für eine schnelle Behandlung wie Bakteriämie bzw. einer Sepsis oder einer nosokomialen Pneumonie sollte eine antibiotische Therapie möglichst schnell eingeleitet werden. Meist ist zum Zeitpunkt der Diagnose oder den ersten Symptomen einer Infektion der zugrundeliegende Erreger noch nicht bekannt (Bodmann et al. 2019). Der Erregernachweis durch ein Antibiotogramm dauert oft mehrere Tage (Syal et al. 2017). Daher wird in diesen Fällen meist mit einer kalkulierten Therapie begonnen. Für diese Patienten besteht keine Option eine nur mäßig wirksame oder unwirksame Therapie zu erhalten, da dringend eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes erwirkt werden muss. Um möglichst gute Chancen auf eine Heilung zu erzielen, sollte ein Antibiotikum mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Wirksamkeit eingesetzt werden. Die kalkulierte Therapie hat zum Ziel das erwartete Erregerspektrum bestmöglich und schnellstmöglich abzudecken (Bodmann et al. 2019). Zusammenfassend kann somit die Dringlichkeit der Behandlung einer Erkrankung zusammen mit dem Risiko bzw. Verdacht auf eine Resistenz zu begrenzten Behandlungsoptionen führen.

Zudem können bestimmte individuelle Patientencharakteristika zu begrenzten Behandlungsoptionen führen. Dazu zählen mögliche Komorbiditäten, eine Immunsuppression und/oder Kontraindikationen. Auftretende Kontraindikationen sind per Definition behandlungs-limitierend und können z. B. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten gegen ein Antibiotikum oder eine Antibiotikaklasse umfassen. Diese Limitationen erfordern besondere Beachtung bei der Auswahl an vorhandenen Behandlungsoptionen und können diese stark einschränken.

Schlussfolgerung zur Definition von begrenzten Behandlungsoptionen

Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass begrenzte Behandlungsoptionen vor allem dann auftreten, wenn eine bestätigte Carbapenemresistenz vorliegt oder diese vermutet wird.

Phänotypische Klassifikation von Resistenz nach KRINKO

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) hat im Jahr 2012 eine Klassifikation für multiresistente gramnegative (MRGN) *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* entwickelt. Die Definitionen für MRGN basieren auf der Resistenz gegen die vier klinisch-therapeutisch wichtigsten Antibiotikaklassen bei schweren Infektionen. Diese umfassen Acylureidopenicilline, Cephalosporine dritter und vierter Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone (RKI 2012; NRZ und RUB 2019). Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften. 3MRGN bezeichnet eine Resistenz gegen drei der vier wichtigsten Antibiotikaklassen. Per Definition sind somit 3MRGN *Enterobacterales* und 3MRGN *A. baumannii* gegenüber Carbapenemen noch sensibel. 4MRGN bezeichnet dahingegen eine Resistenz gegen alle vier Antibiotikaklassen. Dies schließt auch die Panresistenz ein (NRZ und RUB 2019).

Tabelle 3-1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften

Antibiotikaklasse	Leitsubstanz	<i>Enterobacterales</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
3MRGN				
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	Nur für eine der vier Antibiotikaklassen sensibel	R
Cephalosporine 3. und 4. Generation	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R		R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S		S
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R		R
4MRGN				
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	R
Cephalosporine 3. und 4. Generation	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	R	R	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R	R
R: resistent; S: sensibel bei normaler Exposition Quellen: RKI 2012; NRZ und RUB 2019				

Es ist hierbei zu beachten, dass die MRGN-Klassifikation zwar Auskunft über vorliegende Resistenzen gibt, jedoch nicht für die Bestimmung von therapeutischen Maßnahmen gedacht ist. Stattdessen dient die MRGN-Klassifikation ausschließlich krankenhaushygienischen Zwecken und wurde auch nur für diese entwickelt (NRZ und RUB 2019).

Resistenzmechanismen

Gramnegative Bakterien können verschiedene Resistenzmechanismen aufweisen. Diese sind meistens bedingt durch die Herunterregulierung oder die Mutation von Porinkanälen, einem erhöhten Einsatz an Effluxpumpen oder dem Vorliegen von Beta-Laktamasen (Delcour 2009; Peleg und Hooper 2010). Alle drei Resistenzmechanismen können in demselben Bakterium gleichzeitig auftreten, so dass ein Antibiotikum gewählt werden sollte, das alle Mechanismen umgeht.

Resistenzmechanismen können nach ihrem Wirkmechanismus gruppiert werden, auf welche im Folgenden nochmal genauer eingegangen wird.

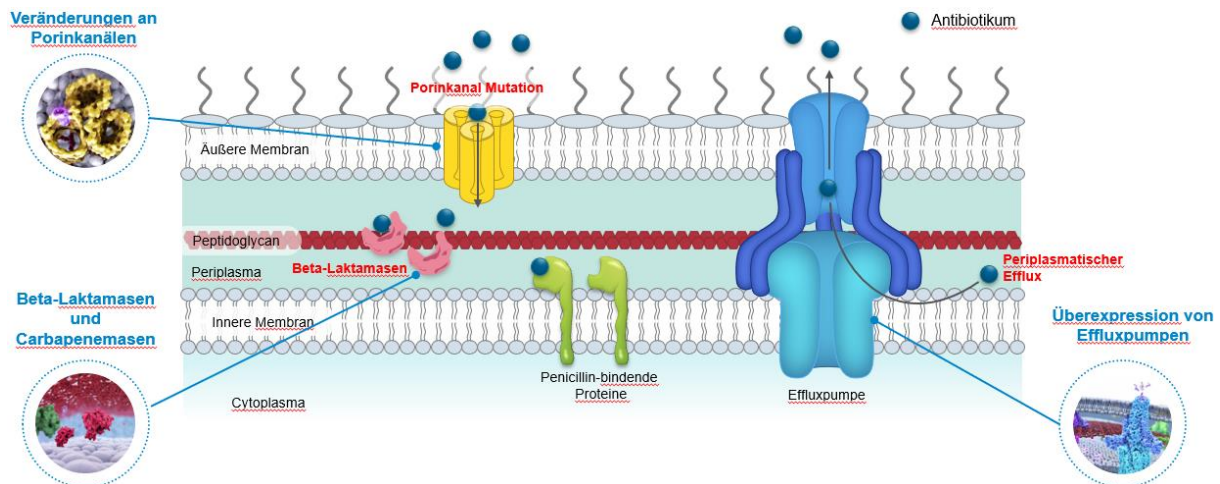


Abbildung 1: Mechanismen der Carbapenem-Resistenz (4MRGN)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Fernández und Hancock 2012; Meletis et al. 2012; Blair et al. 2015

Veränderte Porinkanäle

Ein etablierter Mechanismus der intrinsischen bakteriellen Resistenz bei gramnegativen Bakterien sind Veränderungen der Porinkanäle, die die Durchlässigkeit der äußeren Membran verringern. Diese Veränderungen umfassen sowohl die Verringerung der Anzahl der Porinkanäle als auch die Veränderung der Struktur der Porinkanäle, was zu einer verminderten Fähigkeit der Antibiotika führt, die äußere Membran zu durchqueren und das intrazelluläre Ziel zu erreichen (Munita und Arias 2016). Bei *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* tragen Reduktionen der Porinexpression signifikant zur Resistenz gegen Carbapeneme und Cephalosporine bei (Fernández und Hancock 2012).

Effluxpumpen

Ein weiterer häufiger Resistenzmechanismus ist die Überexpression von Effluxpumpen. Die Effluxpumpen transportieren Antibiotika aktiv aus dem bakteriellen Zytoplasma heraus und verringern die Wirkung innerhalb der Zelle (Fernández und Hancock 2012). Die Überexpression von Effluxpumpen kann Bakterien eine hohe Resistenz gegen zuvor klinisch nützliche Antibiotika wie Carbapenemen verleihen (Blair et al. 2015). Effluxpumpen sind ein häufiger Resistenzmechanismus bei Nonfermenter Bakterien wie *P. aeruginosa* und *A. baumannii* (Miethke und Marahiel 2007; Giedraitienė et al. 2011; Fernández und Hancock 2012; Moyá et al. 2012; Li et al. 2015).

Vorliegen von Beta-Laktamasen

Beta-Laktam-Antibiotika können durch bestimmte Enzyme - den Beta-Laktamasen - im periplasmatischen Raum abgebaut und damit deaktiviert werden. Durch die induzierte Spaltung des Beta-Laktamrings dieser Antibiotika wird der Verlust der therapeutischen Wirkung erreicht (Peleg und Hooper 2010).

Klassifikation von Beta-Laktamasen

Nach der Ambler-Klassifikation können Beta-Laktamasen in vier Klassen unterteilt werden (siehe Abbildung 2). Beta-Laktamasen der Klasse A, C und D haben an ihren aktiven Zentren Serin-Aminosäuren (Serin-Beta-Laktamasen), wohingegen Beta-Laktamasen der Klasse B ein Zinkion benötigen (Metallo-Beta-Laktamasen) (Lübbert 2016). Zwei Arten von Beta-Laktamasen sind von bedeutendem Interesse, da sie besonders schwer therapierbar sind. Zum einen sind dies die Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (*Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen*, ESBL) und zum anderen die Carbapenemase.

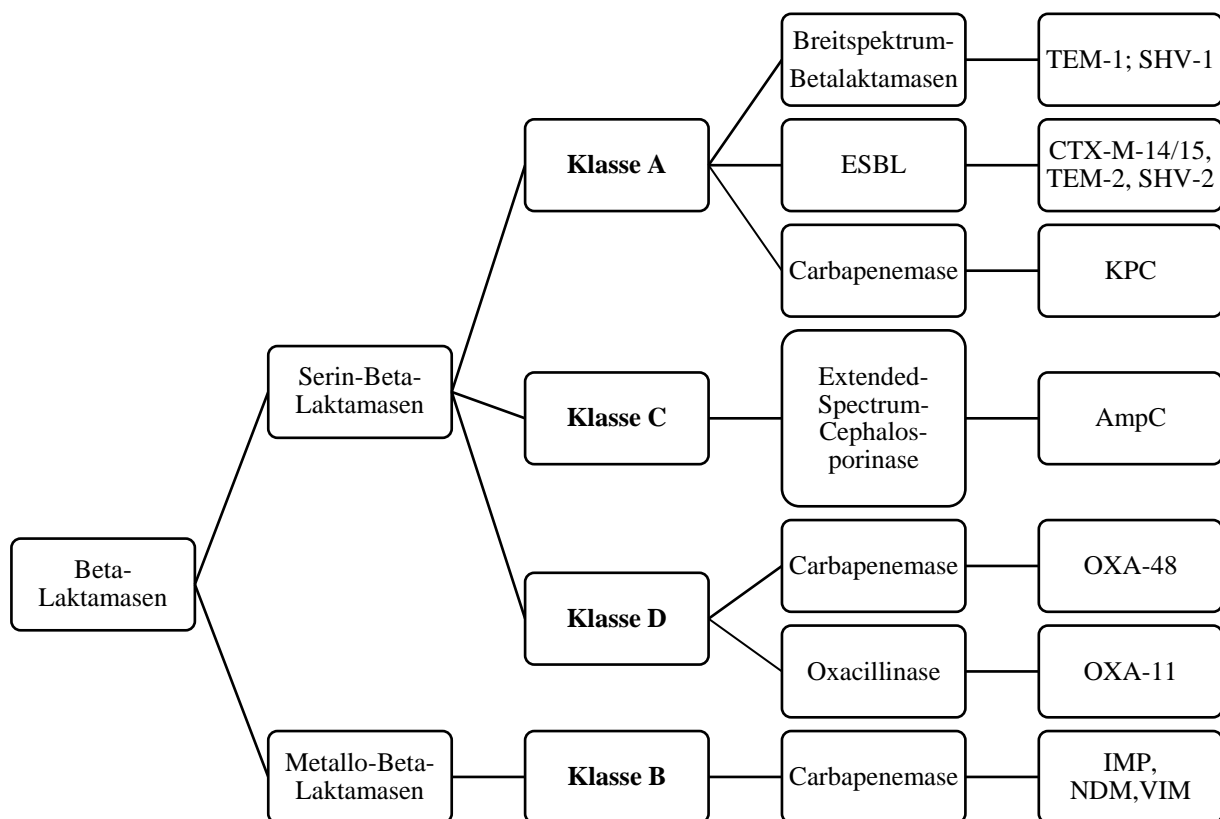


Abbildung 2: Einteilung der Beta-Laktamasen nach der Amber-Klassifikation

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Thalhammer 2018

AmpC: AmpC Beta-Laktamase; CTX-M: Cefotaxime-Munich; IMP: Active-on-imipenem; KPC: *K. pneumoniae* Carbapenemase; NDM: New Delhi Metallo-beta-Laktamase; OXA: Oxacillinase; SHV: Sulfhydryl reagent variable; TEM: Temoniera; VIM: Verona integron-encoded Metallo-Beta-Laktamase

ESBLs sind Beta-Laktamasen, die Resistenzen gegen die meisten Beta-Laktam-Antibiotika, einschließlich Penicillinen, Cephalosporinen und dem Monobactam Aztreonam, nicht aber

gegenüber den Carbapenemen aufweisen (Morrill et al. 2015). Bei Carbapenemasen handelt es sich um besonders potente Betalaktam-spaltende Enzyme, die neben Penicillinen und Cephalosporinen auch Carbapeneme unterschiedlich stark hydrolysieren und damit inaktivieren können (Mischnik et al. 2015). Resistenzen sind mittlerweile gegen alle bisherigen Antibiotika, einschließlich der neueren Antibiotika-Inhibitor-Kombinationen bekannt (Shields et al. 2018). Ein besonderes Problem sind die Metallo-Beta-Laktamasen, für die es bisher jedoch keine geeigneten Therapiemöglichkeiten gibt; damit stellen sie ein drängendes, therapeutisches Problem dar (siehe 3.2.2) (Mischnik et al. 2018; Bodmann et al. 2019).

Die Resistenzsituation aufgrund von Carbapenemasen

In Deutschland steigt laut einem Bericht von Mischnik et al. die Inzidenz von Infektionen mit 4MRGN-Erregern an (Mischnik et al. 2015). Dies wird durch aktuelle Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) bekräftigt, welche zeigen, dass die übermittelten Fälle der Infektionen mit *Acinetobacter* und *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit ansteigen (RKI 2019b, 2020c). Die Erreger *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacterales* haben über die letzten Jahre beständig CR-Mechanismen aufgewiesen und die Anzahl an Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase stieg in den letzten Jahren deutlich an und hat sich seit dem Jahr 2012 verzehnfacht (RKI 2016a, 2016b, 2017, 2018, 2019a, 2020a, 2021a). Vom Erreger abhängig wird eine CR am häufigsten durch eine Kombination aus Porinverlust gemeinsam mit einer Carbapenemase oder Beta-Laktamase mit erweitertem Wirkspektrum (ESBL und/oder AmpC) hervorgerufen (Mischnik et al. 2015). Manche Erreger zeigen eine intrinsische Resistenz gegen Carbapeneme oder besitzen intrinsisch codierte Carbapenemasen (z. B. *S. maltophilia*) (NRZ und RUB 2019; RKI 2020d). Das Vorkommen von Metallo-Beta-Laktamasen variiert zwischen den verschiedenen Erregertypen und liegt bei circa 5 % bei *A. baumannii* bis 93 % in *P. aeruginosa* Isolaten, die zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eingesandt wurden (RKI 2021a). Da Infektionen mit Carbapenemasen besonders schwer zu behandeln sind, ist dies eine beunruhigende Entwicklung. In Abschnitt 3.2.3 wird auf die Inzidenz von Carbapenemasen näher eingegangen.

Weitere Resistenzmechanismen

Neben den oben genannten Resistenzmechanismen können gramnegative Bakterien durch Mutationen oder Modifikationen der angezielten Bindungsstellen verhindern, dass das Antibiotikum an seinen Wirkort bindet. Zudem kann eine Mutation im Lipopolysaccharid verhindern, dass Polymyxine an ihren Wirkort anbinden (Peleg und Hooper 2010). Des Weiteren können gramnegative Bakterien durch die Bildung von bakteriellen Biofilmen Abwehr- und Schutzmechanismen anwenden (Sharma et al. 2019).

Infektionen durch gramnegative Erreger

Beschreibung der häufigsten nosokomialen Infektionen durch gramnegative Erreger

Nach einer Punkt-Prävalenzerhebung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen zu nosokomialen Infektionen und zur Antibiotika-Anwendung aus dem Jahr 2016 in Deutschland wurden 42,5 % aller nosokomialen Infektionen durch

gramnegative Erreger verursacht (NRZ 2017). Die in der Punkt-Prävalenzstudie (PPS) am häufigsten dokumentierten nosokomialen Infektionen, unter Ausschluss solcher, die ausschließlich durch grampositive Erreger verursacht werden, waren untere Atemwegsinfektionen (24,0 %), postoperative Wundinfektionen (POWI) (22,4 %), Harnwegsinfektionen (HWI) (21,6 %), die primäre Sepsis (5,1 %), andere gastrointestinale Infektionen (3,4 %) und Haut- und Weichteilinfektionen (2,3 %) (siehe Abbildung 3) (NRZ 2017).

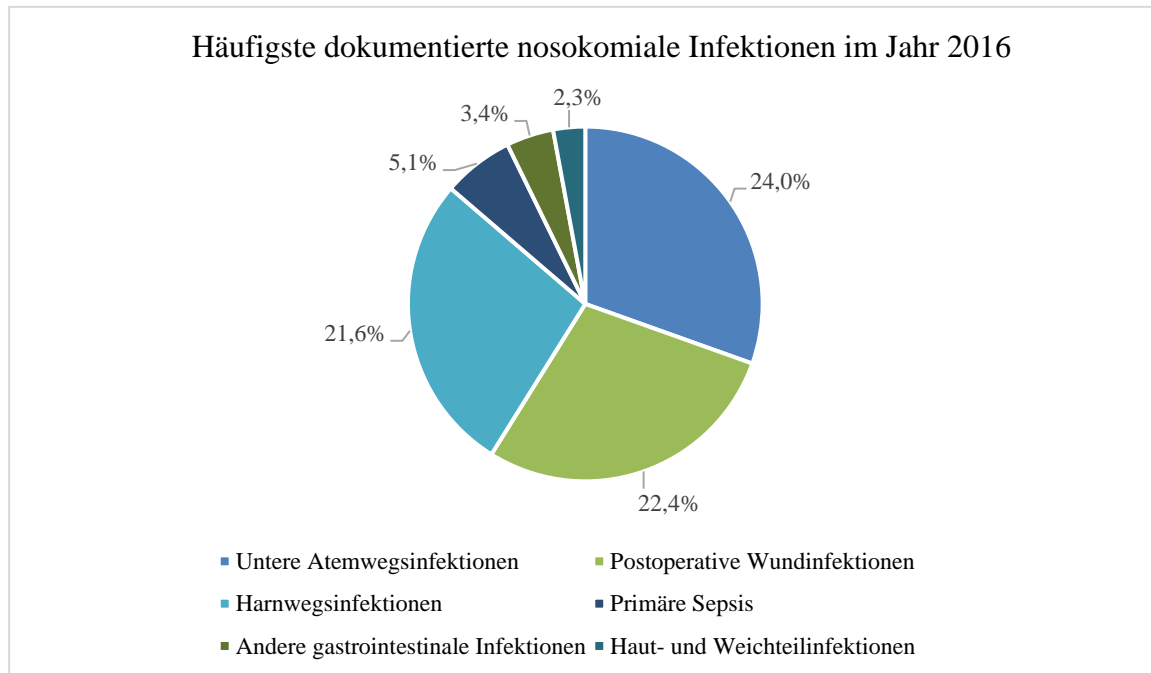


Abbildung 3: Die häufigsten dokumentierten nosokomialen Infektionen (unter Ausschluss von nosokomialen Infektionen, die ausschließlich durch grampositive Erreger verursacht werden) in der PPS des NRZ aus dem Jahr 2016

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf NRZ 2017

NRZ: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen;

PPS: Punkt-Prävalenzstudie

Infektionen der Atemwege stellen die häufigsten Infektionen bei Patienten im stationären sowie im ambulanten Sektor dar (Bodmann et al. 2019). Bei Pneumonien wird zwischen der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP), der HAP, der beatmungspflichtigen nosokomialen Pneumonie (vHAP), der beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) und der Gesundheitssystem-assoziierten Pneumonie (HCAP) unterschieden (Bodmann et al. 2019; Kollef 2020). Bei der CAP handelt es sich um eine Pneumonie, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurde. Die HAP ist definiert als eine Pneumonie, die > 48 Stunden nach der Aufnahme im Krankenhaus auftritt und zum Zeitpunkt der Aufnahme noch nicht vorlag und keine Ventilation benötigt (Bodmann et al. 2019). Die vHAP ist eine HAP, die aufgrund der Schwere der Pneumonie und/oder Komorbiditäten eine künstliche Beatmung notwendig macht, nachdem bereits eine HAP diagnostiziert wurde (Kollef 2020). Die VAP bezeichnet eine Pneumonie, die im Krankenhaus

erworben wurde und die > 48 Stunden nach der mechanischen Beatmung mit einem Endotrachealtubus oder einer Tracheotomie auftritt und höchstwahrscheinlich durch die Beatmung verursacht wurde (Kalanuria et al. 2014). Das Konzept der HCAP bezeichnet Pneumonien, die „bei Personen auftreten, die sich in regelmäßigem, engem Kontakt mit stationären oder teilstationären Bereichen des Gesundheitssystems befinden oder in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind, aber nicht stationär aufgenommen wurden“ (Dalhoff et al. 2017). Dies schließt die „nursing home-acquired pneumonia“ (NHAP) ein. Dieses Konzept wurde im Jahr 2005 von der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) eingeführt und in erster Linie entwickelt, um eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für MRE zu definieren und entsprechend zu behandeln (Bodmann et al. 2019).

Mortalitätsraten bei Infektionen mit gramnegativen Erregern

Pneumonien sind unter den nosokomialen Infektionen von besonderer Bedeutung, da sie eine hohe Mortalität aufweisen. Hierbei weist nach Talbot et al. Die vHAP mit 27,8 % die höchste Mortalität auf, gefolgt von der VAP (18,0 %) und der nicht-beatmeten HAP (14,5 %) (Talbot et al. 2019). Demnach steigt die Mortalität mit einer Beatmung der Patienten. Neben Pneumonien sind auch Sepsen und septische Schocks mit Mortalitätsraten von 30 % bis 50 % sehr ernstzunehmende Infektionen (Bodmann et al. 2019). Daten des Europäischen Zentrums für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) zeigen, dass nosokomiale Infektionen zu höheren Mortalitätsraten auf Intensivstationen führen. Demnach wurden für Patienten mit Bakteriämie oder Sepsis, HWI und Pneumonie höhere Mortalitätsraten als für Patienten ohne diese Infektionen dokumentiert (ECDC 2018). Insbesondere die kritische Situation von Infektionen durch 4MRGN-Erreger ist durch besonders hohe Mortalitätsraten gekennzeichnet. In einer retrospektiven Studie mit der Beteiligung von medizinischen Zentren in europäischen Ländern lag die Mortalität für Bakteriämien bei 32,1 %, für HAP bei 33,3 %, für VAP bei 35,0 % und für schwere HWI/ akute Pyelonephritis bei 17,3 %. Bei einer gleichzeitig vorhandenen Bakteriämie/Sepsis erhöhte sich die Mortalität für schwere HWI/ akute Pyelonephritis auf 22,2 % (siehe Abbildung 4) (Alexander et al. 2017). Folglich sind Infektionen durch 4MRGN-Erreger mit noch schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert, was durch die hohen Mortalitätsraten widerspiegelt wird (Morrill et al. 2015).

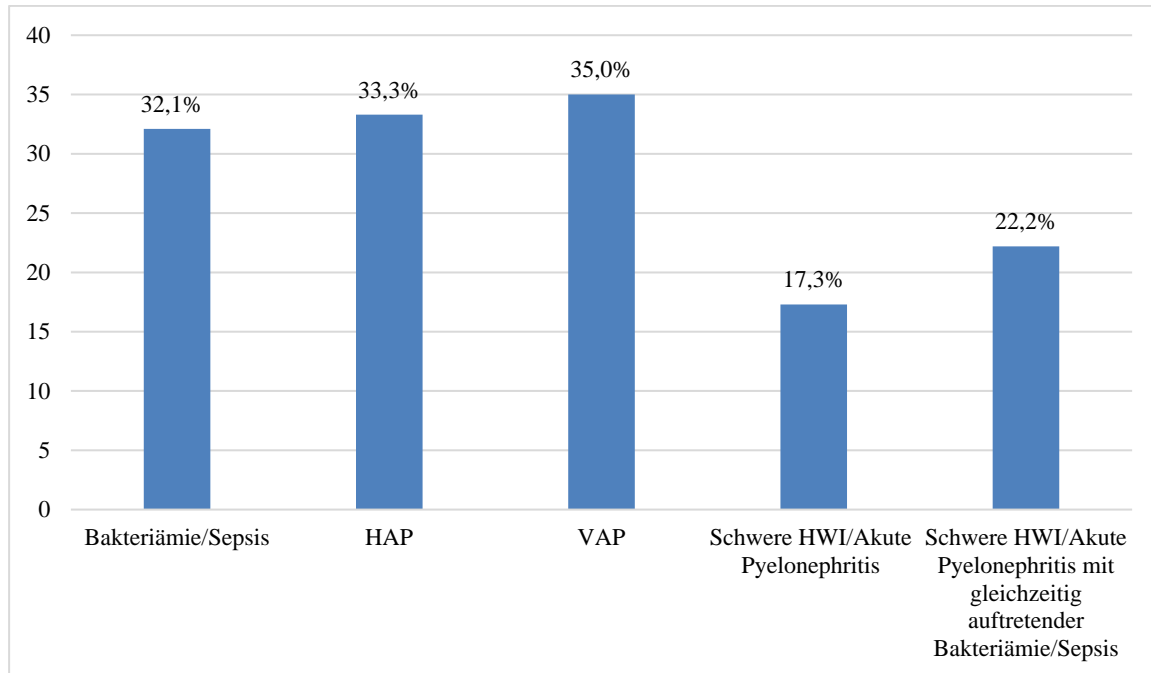


Abbildung 4: Mortalitätsraten bei Infektionen mit 4MRGN

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Alexander et al. 2017

HAP: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Hospital-acquired pneumonia);

HWI: Harnwegsinfektion; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-associated pneumonia)

Besonderes Risiko für bestimmte Patientengruppen durch nosokomiale Infektionen

Bei Patienten mit hämatologischen und/oder onkologischen Erkrankungen unter einer Chemotherapie oder nach einer Stammzelltransplantation stellen Infektionen die häufigsten Komplikationen dar (Biehl et al. 2014; Zaorsky et al. 2017). Angesichts der steigenden Inzidenz maligner Erkrankungen und des zunehmenden Einsatzes von Chemotherapien sowie hohe Investitionen in diese Chemotherapien werden Infektionen zu einem immer wichtigeren Thema in diesem Bereich (Maschmeyer und Sandherr 2009). Infektionen, wie Pneumonien oder Bakteriämien/ Sepsen, sind auch eine Ursache für den Nicht-Krebstod bei Krebspatienten und stellen daher eine zusätzliche Bedrohung im Bereich der Hämato-Onkologie dar (Biehl et al. 2014; Zaorsky et al. 2017). Nach einem Bericht des NRZ treten insbesondere bei Patienten mit Stammzelltransplantationen nosokomiale Pneumonien und Bakteriämien/ Sepsen auf. Bei Patienten mit Neutropenie steigen diese Zahlen deutlich an (siehe Abbildung 5) (NRZ 2021b, 2021c).

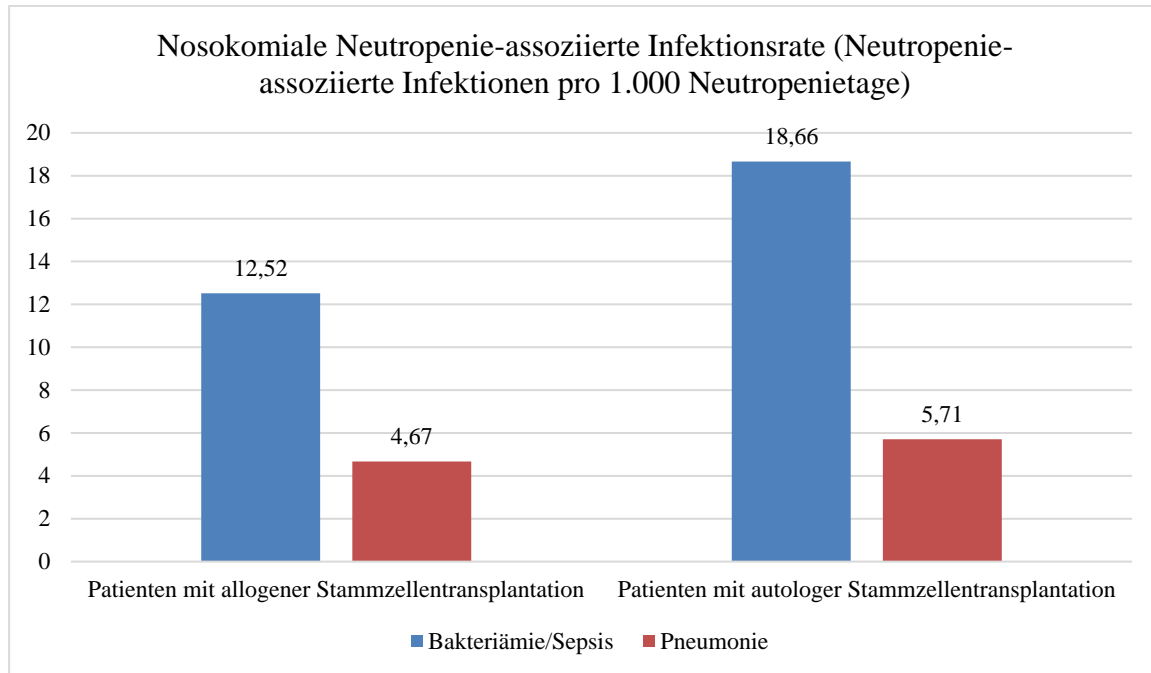


Abbildung 5: Nosokomiale Neutropenie-assoziierte Infektionsrate (Neutropenie-assoziierte Infektionen pro 1.000 Neutropenietage)

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf NRZ 2021b, 2021c

Erregerspektren bei Infektionen mit gramnegativen Erregern

Gramnegative Erreger können Infektionen an den verschiedenen Infektionsorten hervorrufen. Die unterschiedlichen Infektionen, verursacht durch gramnegative Erreger, weisen hierbei jedoch typische Erregerspektren auf. Die PPS des NRZ aus dem Jahr 2016 hat die häufigsten Erreger bei Patienten mit Bakteriämie/ Sepsis, HWI, HAP inklusive VAP und postoperative Wundinfektionen dokumentiert: Diese waren *E. coli*, *P. aeruginosa* sowie *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) bei den gramnegativen Erregern (NRZ 2017). Generell zeigt der stationäre Bereich deutlich höhere Resistenzraten als der ambulante Bereich für *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacterales* (*E. coli* und *K. pneumoniae*) auf. Der Großteil an Infektionen durch 4MRGN-Erreger werden durch *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (vor allem *A. baumannii*) und *Enterobacterales*, wie *K. pneumoniae* und *E. coli* verursacht (ARS und RKI 2015a, 2015c, 2015b; ECDC 2019b).

Diagnose

Zu Beginn der ersten Symptome bzw. der Behandlung der Infektion ist der zugrundeliegende Erreger in der Regel meist noch nicht bekannt. Daher ist eine mikrobiologische Diagnostik für die Erreger-spezifische und Patienten- und Infektions-individuelle Therapie erforderlich. Diese dauert allerdings oft mehrere Tage und ist nicht immer erfolgreich (Syal et al. 2017; Bodmann et al. 2019). Das Fehlen eines mikrobiologischen Befundes am Krankenbett und der daraus resultierende Zeitbedarf der mikrobiologischen Diagnostik stellen eine große Herausforderung dar, um den Patienten angemessen und frühzeitig gezielt zu behandeln. Die Verfügbarkeit einer

schnellen Diagnose, idealerweise am Krankenbett des Patienten, ist von hoher Wichtigkeit für die Bestimmung des richtigen Antibiotika-Regimes und somit für die wirksame Behandlung der Infektion.

Um Informationen über die Resistenz oder Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika zu erhalten und das geeignete Antibiotika-Behandlungsschema zu bestimmen, ist die Probeentnahme beim Patienten zur Identifizierung des verursachenden Erregers unerlässlich. Hierfür ist ein Antibiogramm bzw. Resistogramm notwendig. Es handelt sich dabei um eine mikrobiologische Untersuchungsmethode der Empfindlichkeiten bzw. Resistenzen der bakteriellen Erreger (BMASGK 2021). Für das Antibiogramm und die Resistenzbestimmung in Europa sind die Grenzwerte (Breakpoints) des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) relevant. Diese werden für die Bestimmung der Resistenz anhand der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Antibiotikums verwendet und vom EUCAST auf der Basis epidemiologischer Erregereigenschaften und pharmakokinetischer/ pharmakodynamischer Daten aus klinischen Studien festgelegt (Rodloff et al. 2008). Die Resistenztestung kann drei Kategorien zum Ergebnis haben: sensibel bei normaler Antibiotika-Exposition (S), sensibel bei erhöhter Exposition (I) und resistent (R). Bei einem Mikroorganismus, der als S eingestuft wird, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit auf einen therapeutischen Erfolg unter Anwendung der normalen Dosierung (EUCAST 2019). Zum 01.01.2019 wurde die Definition der Kategorie I geändert. Diese bedeutet seitdem nicht mehr die Wertung als resistent zu Hygienezwecken, sondern dass „ein Therapieerfolg mit diesem Antibiotikum bei Gabe einer hohen Dosis bzw. einer erhöhten Exposition des Erregers [Anmerkung: am Infektionsort] sehr wahrscheinlich ist“ (NRZ und RUB 2019). Die Einstufung als R bedeutet, dass auch bei einer erhöhten Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit auf ein Versagen der Behandlung besteht (EUCAST 2019).

Das Antibiogramm bzw. die Resistenztestung eines Erregers stellt die Grundlage für die antibiotische Behandlung eines Patienten dar mit dem Ziel den zugrundeliegenden Erreger bestmöglich zu eliminieren. Das Ziel der Therapie ist dabei die Heilung des Patienten. Hierbei wird zwischen einer mikrobiologischen und klinischen Heilung unterschieden. Beide sind wichtig, um den Erfolg einer Behandlung zu bewerten. Die Prüfung auf mikrobiologische Heilung und die Überwachung der Anzahl infektiöser Bakterien des Patienten ist notwendig, um den Erfolg der Antibiotika-Behandlung oder das Erreichen der Heilung zu bestimmen. Dies erfordert Informationen zu den Bakterienmengen, die in Koloniebildenden Einheiten (KBE) ausgedrückt werden. Die Abwesenheit oder die deutliche Reduktion der KBE wird als mikrobiologische Heilung verstanden. Im Gegensatz dazu ist die klinische Heilung definiert als das Verschwinden der klinischen Symptome einer Infektion (Kalil et al. 2016).

Therapieauswahl in der klinischen Praxis

Grundsätzlich wird für die Behandlung von Infektionen zwischen einer kalkulierten und einer gezielten Therapie unterschieden.

Bei der kalkulierten Therapie liegt keine Kenntnis über den Erreger vor und die Therapie wird unter Berücksichtigung des für die Infektion typischen Erregerspektrums und der lokalen

Resistenzsituation eingeleitet (Kleber und Trampuz 2014). Die kalkulierte Therapie spielt eine wichtige Rolle in klinisch herausfordernden Situationen, in denen ein schneller Behandlungserfolg erzielt oder die Infektion unter Kontrolle gehalten werden muss und nur begrenzt Informationen zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere für kritisch kranke Patienten und Infektionen mit hoher Letalität wie Pneumonien und Bakteriämien/ Sepsen, bei denen eine Therapie möglichst schnell eingeleitet werden sollte (Villegas und Lyon 2018). Das Vorhandensein bzw. die Entwicklung von Resistenzen stellen jedoch ein Risiko und eine Unsicherheit für die kalkulierte Behandlung dar. Sobald der Erreger identifiziert ist, sollte bei einer kalkuliert gestarteten Therapie eine Deeskalationsstrategie in Betracht gezogen werden, die eine Änderung der Antibiotika-Behandlung hin zu einem gezielteren und weniger breitem Vorgehen zum Ziel hat (Bodmann et al. 2019).

Die gezielte Therapie erfolgt nach dem mikrobiologischen Nachweis oder dem Antibiogramm bzw. Resistogramm. In diesem Fall sind der verursachende Erreger und vorliegende Resistenzen bekannt und die Therapie kann somit gezielt erfolgen (Kleber und Trampuz 2014). Herausforderungen für die behandelnden Ärzte stellen insbesondere Infektionen mit 4MRGN-Erregern dar. Die klinische Überwachung und mikrobiologische Beurteilung des Patienten muss während der gesamten Antibiotika-Therapie gesichert sein.

Für eine erfolgreiche Antibiotikabehandlung müssen Ärzte in der Lage sein zwischen verschiedenen wirksamen Antibiotika auswählen zu können. Dies gilt zum einen bei der Behandlung auf Grundlage des Antibiogramms. Zum anderen im Falle einer kalkulierten Therapie, wenn der Zustand des Patienten eine schnelle Therapie, ohne detaillierte mikrobiologische Informationen, benötigt (Geiss 2016; Bodmann et al. 2019). Eine inadäquate Therapie kann zu höherer Mortalität und Resistenzentwicklungen führen (Bodmann et al. 2019). Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei Patienten mit adäquater und nicht-verzögerter Therapie geringer ist als bei Patienten mit einer Verzögerung bei Therapieinitiierung (Zasowski et al. 2020). Eine verzögerte oder ineffektive Therapie ist beispielsweise bei der Behandlung einer VAP mit einer Mortalität von 64 % im Vergleich zu einer Mortalität von 29 % bei einer rechtzeitigen, effektiven Therapie assoziiert (Luna 2006).

Die Behandlung von Infektionen mit 4MRGN-Erregern ist besonders bei kritisch kranken Patienten eine komplexe Aufgabe. Sie erfordert Fachwissen und Kenntnis über die medizinische Historie des Patienten (Bassetti et al. 2019). Die Auswahl der adäquaten Therapie sollte patientenindividuell unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums, der lokalen Resistenz, des Risikos für Infektionen mit MRE gemäß allgemein anerkanntem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Erregersensibilität bei Vorliegen eines Antibiogramms getroffen werden (With et al. 2018). Unter Berücksichtigung dieser Kriterien und entsprechend dem Anwendungsgebiet (AWG) von Cefiderocol „wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen“ ergibt sich der therapeutische Bedarf vorwiegend für Risiko-, anfällige, ältere und/oder hospitalisierte Patienten mit einem hohen Risiko für eine vermutete oder bestätigte 4MRGN-Infektion (EMA 2020; Shionogi 2020).

Die mikrobiologische Wirksamkeit ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal für die Wahl des richtigen Antibiotikums. Gleichzeitig zeigt sie deutlich die Unzulänglichkeiten der gegenwärtig

verfügbaren Antibiotika auf. Tabelle 3-4 stellt die in vitro-Suszeptibilität einer Sammlung von Carbapenemase-produzierenden Isolaten gegenüber Cefiderocol und relevanten Antibiotika im AWG dar (EMA 2020).

Antibiotic Stewardship (ABS)

Neben den behandelnden Ärzten spielt auch das ABS-Team eine wichtige Rolle bei der Auswahl der adäquaten Antibiotika-Therapie. Die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“, auf die auch das RKI verweist, beinhaltet u. a. die „Schaffung und Aufrechterhaltung von bestimmten organisatorischen und strukturellen Voraussetzungen wie z. B. die Etablierung eines multidisziplinären ABS-Teams, die Einrichtung der Funktion eines ABS-beauftragten Arztes und/oder eines infektiologischen Konsiliardienstes sowie die Fortbildung des Klinikpersonals (With et al. 2018). Unter ABS versteht man den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika. ABS-Programme zielen darauf ab, den ordnungsgemäßen Einsatz von Antibiotika zu gewährleisten, um beste Patientenergebnisse zu erzielen, das Risiko unerwünschter Ereignisse zu verringern, die Kostenwirksamkeit von Interventionen zu fördern sowie die Resistenzraten zu senken oder zu stabilisieren (MacDougall und Polk 2005). Auch im Rahmen der Deutschen Antibiotika Resistenzstrategie (DART 2020) der Bundesregierung wurde erkannt, dass „die Fortbildung in rationaler Antibiotika-Therapie eine besondere Bedeutung hat“ (BMG 2017). Die Erfüllung von Anforderungen des Infektionsschutzgesetzes im Bereich des ABS einschließlich der strukturierten curricularen Fortbildung von ärztlichem und pharmazeutischem Personal wird auch heute schon bis ins Jahr 2022 mit einem pauschalen Zuschuss von 5.000 € unterstützt (§ 4 Abs. 9 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG)) (BMJV und BfJ 2021).

ABS-Programme können verschiedene Formen annehmen. Sie können als Antibiotika-Management oder zur Antibiotika-Kontrolle dienen oder zur Steuerung in einer Gesundheitseinrichtung Richtlinien für den Antibiotika-Einsatz erstellen (MacDougall und Polk 2005). Nach der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie sollte für die Durchführung von ABS-Programmen ein multidisziplinäres ABS-Team etabliert werden, das von der Krankenhausleitung den Auftrag erhält und mit Ressourcen ausgestattet wird. Nach der S3-Leitlinie sollte das Team aus einem Infektiologen bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Facharzt, einem Apotheker mit Bereichsweiterbildung Infektiologie bzw. einem ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Apotheker sowie einem für die mikrobiologische Diagnostik zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt bestehen (With et al. 2018).

Ökonomische Aspekte der Therapiewahl

Die Auswahl der richtigen Antibiotika-Therapie ist nicht nur aus klinischer, sondern auch aus wirtschaftlicher Sicht relevant, nicht zuletzt, da eine inadäquate Antibiotika-Therapie mit verlängerten Krankenhausaufenthalten und somit höheren Kosten verbunden ist (Bodmann 2019; Bonine 2019; Zilberberg 2017). Insbesondere nosokomiale Infektionen bergen neben patientenindividuellen Risiken wie erhöhte Mortalitätsraten eine erhebliche wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem (Angelis et al. 2010; Kraker et al. 2011; WHO 2014). Die

Kosten entstehen vor allem durch zusätzliche Behandlungen und Krankenhaustage (Lee et al. 2006; Defez et al. 2008; Kraker et al. 2011). In einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass die durchschnittlichen Krankenhauskosten für Patienten mit einer adäquaten Antibiotikatherapie niedriger sind. Im Gegensatz dazu zeigte die Studie 1,5-fach erhöhte Kosten bei einer inadäquaten Antibiotikatherapie (Bassetti et al. 2020b). Eine verspätete Rückkehr zu normalen täglichen Aktivitäten und zum Arbeitsplatz führen zudem zu höheren indirekten Kosten für die Gesellschaft und die Familien der Betroffenen (Bartsch et al. 2017).

Schlussfolgerung zur Therapieauswahl in der klinischen Praxis

Angesichts der komplexen klinischen Herausforderung der auftretenden Resistenzen bei Krankheitserregern ist es wichtig sicherzustellen, dass wirksame Behandlungsoptionen für Infektionen zur Verfügung stehen und dass diese in der optimalen therapeutischen Weise eingesetzt werden. Für eine erfolgreiche Antibiotika-Therapie müssen Kliniker oder ABS-Teams zwischen verschiedenen Antibiotika wählen können. Die Wahl für einen gezielten Einsatz erfolgt entsprechend eines Antibiogramms; für die kalkulierte Behandlung erfolgt die Wahl für Antibiotikum mit einem breiten therapeutischen Ansatz, wenig Resistenzen gegen dieses Antibiotikum und hoher Wirksamkeit. Eine adäquate initiale Antibiotika-Therapie ist insbesondere bei kritisch kranken Patienten von hoher Wichtigkeit (Bodmann et al. 2019). Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen benötigen im Rahmen der kalkulierten Therapie bei einem hohen Risiko für 4MRGN-Bakterien ein breitwirksames Antibiotikum. Dies trifft vor allem zu, wenn es keine oder nur begrenzt wirksame Alternativen für Pathogene mit bestimmten Resistenzmechanismen gibt oder wenn die Patienten aktuelle Therapien nicht vertragen können (Metan und Akova 2016). Sobald der zugrundeliegende Erreger bekannt ist, kann die kalkulierte Therapie deeskaliert werden, was bedeutet von einer breiten Therapie hin zu einer gezielteren Therapie zu wechseln (Bodmann et al. 2019).

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.

Nach Aussage der WHO stellen Antibiotika-Resistenzen eine der größten Herausforderungen und Bedrohungen für die Gesundheitsversorgung und Gesundheitssysteme im 21. Jahrhundert dar (WHO 2014). In allen WHO-Regionen wurden besonders hohe Resistenzraten bei Bakterien beobachtet, die häufige ambulant erworbene und nosokomiale Infektionen wie Pneumonien, Bakteriämien/ Sepsen und HWI verursachen (WHO 2014). Die WHO hat in ihrer “Priority List for Research and Development (R&D) of New Antibiotics” folgende drei Erreger mit höchster Priorität genannt:

- *A. baumannii*, Carbapenem-resistent
- *P. aeruginosa*, Carbapenem-resistent
- *Enterobacterales*, Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine dritter Generation

Bei Infektionen durch diese drei kritischen Erreger(klassen) besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Antibiotika. Auch in Deutschland stellen Antibiotika-Resistenzen ein wichtiges Thema in der Gesundheitspolitik dar. Im Jahr 2015 hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zusammen mit den Bundesministerien für Ernährung, Landwirtschaft sowie Bildung und Forschung (BMEL) die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet. Diese fasst Maßnahmen, die für die Senkung von Antibiotika-Resistenzen erforderlich sind, zusammen (BMG 2017).

Erregerspektrum und Resistenzsituation

Gegen alle drei der von der WHO genannten Erreger sowie weitere gramnegative Bakterien ist Cefiderocol gemäß seiner Fachinformation wirksam (Shionogi 2020):

- *Acinetobacter baumannii complex*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacterales*
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Citrobacter freundii complex*
 - *Enterobacter cloacae complex*
 - *Morganella morganii*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Die drei von der WHO benannten kritischsten Erreger werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 3-2: Prävalenz Metallo-Beta-Laktamasen bei Carbapenemasen für *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* und *K. pneumoniae* in Deutschland für das Jahr 2020

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Prävalenz Metallo-Beta-Laktamasen bei Carbapenemasen ^a	93 %	5 %	41 % ^b	
a: Eigene Berechnungen basieren auf den Daten des Epidemiologischen Bulletins (Nr. 29/2020) b: Eigene Berechnungen basieren auf den Daten des Epidemiologischen Bulletins (Nr. 29/2020); nicht separat für <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> , sondern für <i>Enterobacterales</i> im Allgemeinen berechnet. <i>A. baumannii</i> : <i>Acinetobacter baumannii</i> ; <i>E. coli</i> : <i>Escherichia coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> : <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quelle: RKI 2021a				

P. aeruginosa

P. aeruginosa verursachte im Jahr 2016 nach der PPS des NRZ circa 13,6 % aller nosokomialen Infektionen durch gramnegative Erreger (NRZ 2017). *P. aeruginosa* verfügt über eine hohe Anzahl an intrinsischen Resistenzen und kann zudem verschiedene Resistenzmechanismen erwerben und exprimieren (RKI 2012, 2020d). Insbesondere Chromosomenmutationen führen zu den Resistenzmechanismen, zumeist aufgrund von reduzierten Porinkanälen. Hingegen sind Carbapenemasen relativ selten (RKI 2012). Zudem zeigt der Erreger seit dem Jahr 2014 stets hohe Resistenzraten gegen die vier wichtigsten Antibiotikaklassen. Für Isolate mit Carbapenemasen waren für *P. aeruginosa* (N = 360) nach einer Recherche des NRZ circa 93 % Metallo-Beta-Laktamasen (N_{VIM} = 277, N_{FIM} = 3, N_{GIM} = 22, N_{NDM} = 12, N_{IMP} = 23, N_{HMB} = 1) die zugrundeliegende Carbapenemasen (siehe Tabelle 3-2). Weitere nachgewiesene Carbapenemasen waren u. a. GES-5 (RKI 2021a). *P. aeruginosa* werden auf Intensivstation mit einem Anteil von 5,9 % bis 7,7 % und im ambulanten Bereich mit einem Anteil von 0,7 % bis 1,7 % als 4MRGN charakterisiert (ARS und RKI 2015a, 2015c).

Enterobacterales

Zu den *Enterobacterales* gehören viele Spezies, wie z. B. *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp. oder *Citrobacter* spp. (RKI 2012). Vor allem bei nosokomialen Infektionen sind *E. coli* und *K. pneumoniae* die häufigsten Erreger unter den *Enterobacterales*. Im Vergleich zu *A. baumannii* und *P. aeruginosa* verfügen *Enterobacterales* über weniger intrinsische Resistenzen (RKI 2020d). Eine durch ESBL-vermittelte Multiresistenz ist bei *Enterobacterales* von hoher Bedeutung, da sie Resistenzen gegen Penicillin, Cephalosporine dritter Generation und Monobactam zeigen. Nach einer Veröffentlichung des NRZ lagen für CR *Enterobacterales* (N = 1.567) neben weiteren Laktamasen mit circa 41 % vor allem die problematischen Metallo-Beta-Laktamasen (N_{VIM} = 303, N_{NDM} = 324, N_{GIM} = 14, N_{IMP} = 4) zugrunde (siehe Tabelle 3-2) (RKI 2019a). *Enterobacterales* werden auf Intensivstationen mit einem Anteil von < 0,1 % bis 1,8 % und im ambulanten Bereich mit einem Anteil von < 0,1 % bis 0,2 % als 4MRGN charakterisiert (ARS und RKI 2015a, 2015c).

A. baumannii

A. baumannii bzw. *Acinetobacter* spp. traten im Jahr 2017 in Deutschland bei nosokomialen Pneumonien in 1,5 %, bei nosokomialer Bakteriämie/ Sepsis in 0,6 % und bei nosokomialen HWI in 0,4 % der Isolate auf (ECDC 2019b). *A. baumannii* verfügt über eine hohe Anzahl an intrinsischen Resistenzen und hat eine außergewöhnliche Fähigkeit Resistenzen gegen Antibiotika zu bilden (Lin und Lan 2014; RKI 2019b, 2020d). In den meisten Fällen wird eine CR durch Carbapenemasen verursacht (RKI 2012, 2019b). Für Isolate mit Carbapenemasen waren für *A. baumannii* (N = 334) nach einer Recherche des NRZ circa 5 % Metallo-Beta-Laktamasen (N_{NDM} = 17) die zugrundeliegenden Carbapenemasen (siehe Tabelle 3-2). Die mit Abstand am häufigsten auftretenden Carbapenemasen waren OXA-23 und OXA-72, wobei es sich um Serin-Beta-Laktamasen handelt (RKI 2020b). Die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen hilft *A. baumannii* sich gegen antibakterielle Behandlungen zu „schützen“ und trägt zu zusätzlichen Problemen im Krankenhaus bei (Eze et al. 2018). *A. baumannii* werden auf Intensivstationen mit einem Anteil von 10,1 % bis 21,5 % und im ambulanten Bereich mit einem Anteil von 1,0 % bis 1,8 % als 4MRGN charakterisiert (ARS und RKI 2015a, 2015c).

Resistenzraten für *P. aeruginosa*, *A. baumannii* und *Enterobacterales*

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der Resistenzraten für *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *E. coli* und *K. pneumoniae* in Deutschland für das Jahr 2019.

Tabelle 3-3: Resistenzraten für *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* spp., *E. coli* und *K. pneumoniae* in Deutschland für das Jahr 2019 und 2020

Resistenz gegen	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter</i> spp. ^a	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Aminoglykoside	1,8 – 4,9 %	4,3 – 6,1 %	4,2 %	1,3 – 11,1 %	1,2 – 10,9 %
Carbapeneme	5,4 – 14,8 %	3,0 – 3,3 %	2,2 %	0,0 – 0,1 %	0,4 – 1,0 %
Kombiniert auftretende Resistenzen ^a	6,3 % ^b	n/v	1,4 % ^c	3,1 % ^d	4,8 % ^d

a: Daten basieren auf der Erhebung für das Jahr 2019.

b: Resistenz gegen drei oder mehr Antibiotikaklassen darunter Piperacillin/ Tazobactam, Ceftazidim, Fluorchinolone, Aminoglykoside und Carbapeneme.

c: Kombiniert auftretende Resistenz gegen Fluorchinolone, Aminoglykoside und Carbapeneme.

d: Kombiniert auftretende Resistenz gegen Fluorchinolone, Cephalosporine dritter Generation und Aminoglykoside.

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*;
n/v: nicht verfügbar; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; spp: species pluralis

Quellen: ECDC 2020c; ARS und RKI 2021b, 2021c, 2021d, 2021f

S. maltophilia

Zunehmend kritisch ist der Erreger *S. maltophilia*, ein weltweit neu entstehender MRE, der am häufigsten bei Atemwegsinfektionen vorkommt (Brooke 2012). Nosokomiale Infektionen durch *S. maltophilia* nehmen zu, insbesondere bei immungeschwächten Patienten. *S. maltophilia* tritt aber auch im ambulanten Bereich auf. Der Erreger bringt bereits eine hohe

Anzahl an intrinsischen Resistenzen mit sich und es besteht ein hohes Risiko, dass er zusätzliche Resistenzen erwirbt (Brooke 2012). Unter allen Erregern ist *S. maltophilia* der Erreger mit den meisten intrinsische Carbapenemasen (NRZ und RUB 2019; RKI 2020d). *S. maltophilia* besitzt eine intrinsische Resistenz gegen Carbapeneme und ist daher per se gegen diese nicht empfindlich (Bodmann et al. 2019). Im Jahr 2018 zeigte *S. maltophilia* Resistenzraten von 75,8 % gegen Ceftazidim, 3,0 % gegen Cotrimoxazol und 33,0 % gegen Tigecyclin (ARS und RKI 2019).

Steigende Resistenzraten

In Deutschland sind steigende Resistenzraten bei bestimmten gramnegativen Erregern und zunehmend 4MRGN Erregern zu beobachten (RKI 2012; Mischnik et al. 2015; Noll und Eckmanns 2018). Darunter nehmen die Resistenzraten von *K. pneumoniae* gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenemen und von *E. coli* gegenüber Cephalosporinen dritter Generation und Aminoglykosiden zu (ECDC 2020c; Noll et al. 2020).

Nach SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstation) sind Acylureidopenicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone die Antibiotikaklassen mit dem höchsten Verbrauch auf deutschen Intensivstationen. Penicillin-Beta-Laktamase-Inhibitoren, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone machen mehr als die Hälfte (54 %) des gesamten Antibiotikaverbrauchs nach definierten Tagesdosen auf Intensivstationen aus (Remschmidt et al. 2017). Insbesondere Carbapeneme nehmen eine wichtige Rolle in der klinischen Praxis als gut verträgliche und wirksame Antibiotika für die Therapie von schweren Infektionen mit Multiresistenzen ein (Gerlach 2016; Bodmann et al. 2019). Schlussfolgernd haben vorliegende Resistenzen gegen die aus therapeutischer Sicht wichtigsten Antibiotikaklassen eine deutlich negative Auswirkung auf verfügbare Behandlungsoptionen, insbesondere auf Intensivstationen.

Vor allem CRs sind mit einer hohen Mortalitätsrate und schlechten therapeutischen Ergebnissen verbunden (Fritzenwanker et al. 2018; ECDC 2019a). Infektionen, wie Pneumonien oder Bakteriämien/ Sepsen, sind auch eine Ursache für den Nicht-Krebstod bei Krebspatienten und stellen daher eine zusätzliche Bedrohung im Bereich der Hämato-Onkologie dar (Biehl et al. 2014; Zaorsky et al. 2017). Infolgedessen können Infektionen durch gramnegative Bakterien zum Tod führen. Der Patient verstirbt nicht an der Ersterkrankung und die Bemühungen der komplexen und kostenintensiven onkologischen Behandlung werden untergraben.

Nach einem von der Regierung Großbritanniens in Auftrag gegebenen Review aus dem Jahr 2014, könnte ein anhaltender Anstieg der Resistenzraten zu dem Tod von zehn Millionen Menschen jährlich führen. Darüber hinaus wäre ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzraten mit Kosten von 100 Billionen US-Dollar (in Quelltext: „100 Trillions“ – US-Notation) bis zum Jahr 2050 verbunden (O'Neill 2014). Dies bekräftigt die dringende Notwendigkeit zuverlässig wirksamer Behandlungsoptionen für Infektionen durch multi-resistente und insbesondere Carbapenem-resistente Erreger.

Therapielandschaft für Infektionen durch multiresistente Erreger

Leitlinien

Nach den deutschen Leitlinien gibt es nur wenige Therapieoptionen für Infektionen mit 4MRGN-Erregern.

- Die S3-Leitlinie zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie empfiehlt zur Behandlung von 4MRGN-Erregern Colistin, möglichst in einer Kombinationstherapie. Als Kombinationspartner kommen Aminoglykoside, Fosfomycin, Carbapeneme und Ceftazidim/ Avibactam in Betracht (Dalhoff et al. 2017).
- Die S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen empfiehlt vor allem für Pneumonien und Bakteriämie/ Sepsis eine Kombinationstherapie mit Colistin und Meropenem, Tigecyclin, Fosfomycin, Sulbactam oder Aminoglykoside als mögliche Kombinationspartner (Bodmann et al. 2019).
- Weitere mögliche Antibiotika sind Ceftolozan/ Tazobactam, Meropenem/ Vaborbactam (Aguado et al. 2018; Fritzenwanker et al. 2018; Papst et al. 2018; Gudiol et al. 2019; EMA 2020, 2021), und Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam (MSD 2021).

Empfohlene Therapieoptionen und ihre Limitationen

Die empfohlenen Therapieoptionen sind jedoch mit Limitationen verbunden. So haben Antibiotika wie z. B. Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin, eine dokumentierte in-vitro-Aktivität gegen 4MRGN-Erreger und sind von der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen, (Bodmann et al. 2019), weisen aber Limitationen in ihrer Wirksamkeit, häufigere unerwünschte Ereignisse, ausgeprägte Nebenwirkungen, eine rasche Resistenzentwicklung während der Behandlung und eine weltweit zunehmende Resistenz auf (ECDC 2019a). Bis vor kurzem gab es darüber hinaus einen Mangel an klinischer Evidenz aus multizentrischen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized controlled trials, RCTs) (nur in-vitro-Studien, nicht-randomisierte Vergleichsstudien, Fallserien und Expertenmeinungen) (Bodmann et al. 2019).

Andere Beta-Laktamantibiotika-Kombinationen

Kombinationen aus Beta-Laktam-Antibiotikum und Beta-Laktamase-Inhibitor sind Kombinationen aus bereits vorhandenen, „älteren“ Antibiotika mit einem neuen Inhibitor, so zu finden bei Ceftazidim/ Avibactam, Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam oder Meropenem/ Vaborbactam. Oder es handelt sich um die Kombination von einem neuen Cephalosporin mit einem „älteren“ Inhibitor wie bei Ceftolozan/ Tazobactam.

Ceftazidim/ Avibactam und Ceftolozan/ Tazobactam stellen Behandlungsoptionen bei MRE dar (EMA 2020). Jedoch sind *Acinetobacter* und *Stenotrophomonas* spp. gegen diese beiden nicht empfindlich (van Duin und Bonomo 2016). Für Metallo-Beta-Laktamasen gibt es bis dato keine wirksamen Behandlungsoptionen, was eine große therapeutische Lücke bedeutet. In vitro-Resistenzen gegen Ceftolozan/ Tazobactam und Ceftazidim/ Avibactam wurden

bereits beobachtet und es ist dokumentiert, dass sich schon während der Behandlung mit diesen beiden Antibiotika Resistenzen gegen diese bilden (Shields et al. 2018). Darüber hinaus werden die Resistenzraten von *Enterobacterales* und *Pseudomonas* spp. gegen diese beiden Antibiotika, so wie es bei anderen Antibiotika beobachtet wurde, höchstwahrscheinlich zunehmen (van Duin und Bonomo 2016). Schlussfolgernd lässt sich daher sagen, dass Kombinationen aus Beta-Laktam-Antibiotikum und Beta-Laktamase-Inhibitor Resistenzmechanismen unzureichend überwinden können und weder wirksam noch adäquat für die Behandlung von Erregern mit Metallo-Beta-Laktamasen sind. Auch gegen *S. maltophilia*, welcher zahlreiche intrinsische Resistenzen aufweist und gegen *Acinetobacter* spp. wirken Kombinationen aus Beta-Laktam-Antibiotikum und Beta-Laktam-Inhibitor nicht oder nur unzureichend (van Duin und Bonomo 2016; MSD 2020; Pfizer 2021).

Colistin

Ein weiteres Antibiotikum, das für die Behandlung von Infektionen bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen eingesetzt werden kann, ist Colistin (Bodmann et al. 2019; TEVA GmbH 2019). Die S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen empfiehlt vor allem eine Kombinationstherapie mit Colistin und Meropenem, Tigecyclin, Fosfomycin, Sulbactam oder Aminoglykoside (Bodmann et al. 2019). Heutzutage wird Colistin als Reserveantibiotikum bei Infektionen mit vorliegender CR eingesetzt. Die Verwendung von Colistin ist allerdings aufgrund seiner Verträglichkeit und Sicherheit mit erheblichen Limitationen verbunden (Biswas et al. 2012; ECDC 2019a). So kann Colistin hohe Raten an Nephrotoxizitäten, Symptomen von Parästhesien im Bereich des Gesichts und des Mundes, Kopfschmerzen und Muskelschwächen und anderen unerwünschten Ereignisse wie Juckreiz zeigen (Bodmann et al. 2019). Aufgrund seiner schweren unerwünschten Ereignisse und insbesondere seiner sehr hohen Nephrotoxizität wurde Colistin vom Markt genommen und erst im Jahr 2012 aufgrund der immensen Resistenzentwicklung gegen Antibiotika und dem Mangel an wirksamen Therapieoptionen wieder für die Behandlung von MRGN-Erregern zugelassen (Biswas et al. 2012; Ordoei Javan et al. 2015). Mit dem steigenden Verbrauch von Colistin haben auch die Resistenzen gegen Colistin zugenommen und vor allem in Krankenhäusern können sich Resistenzen unter 4MRGN-Erregern rasch entwickeln (ECDC 2019a). In ganz Europa zeichnet sich eine Colistin-Resistenz ab, wobei sich das Plasmid vermittelte *mcr-1*-Gen, das Colistin-Resistenz in *E. coli* und *K. pneumoniae* verleiht, zunehmend ausbreitet. Deutschland weist im Vergleich zu anderen europäischen Ländern eine hohe Rate solcher Isolate auf (Poirel et al. 2017; Wang et al. 2018).

Für die Kombinationspartner von Colistin bestehen ebenfalls Einschränkungen. Fosfomycin ist bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert und es besteht eine Warnung der EMA („EMA Warning“), u. a. hinsichtlich des Einsatzes von Fosfomycin als Monotherapie aufgrund von Resistenzentwicklungen und des Auftretens von *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) (ECDC 2020b; Uropharm AG 2020). Tigecyclin ist für die Behandlung der HAP nicht zugelassen und sollte nach der deutschen S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie nur im Rahmen einer gezielten „Salvage“-Therapie von Infektionen mit MRE eingesetzt werden, wenn keine geeigneteren Therapieoptionen zur Verfügung stehen (Dalhoff et al. 2017). Aminoglykoside haben laut der S2k-Leitlinie Antibiotika ein

ausgeprägtes oto- und nephrotoxisches Potenzial, so dass sie nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollen (Bodmann et al. 2019).

Daher werden wirksame Alternativen zu Colistin und seinen Kombinationspartner dringend benötigt.

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Bei einer bestätigten CR und dem Bedarf einer gezielten antibiotischen Therapie sowie bei einer vermuteten CR und der Bedarf einer kalkulierten Therapie sind die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen begrenzt. Verschiedene Resistenzmechanismen wie eine Reduktion der Porinkanäle, das Vorliegen von Effluxpumpen oder Beta-Laktamasen, insbesondere die Metallo-Beta-Laktamasen und Carbapenemasen verhindern eine wirksame antibiotische Therapie. Je nach Spezies liegen diese Resistenzmechanismen unterschiedlich häufig vor. Insgesamt ist ein Anstieg bei den Resistenzen zu verzeichnen, vor allem auch in Kombination mit verschiedenen Resistenzmechanismen. Die wichtigsten Bakterien sind *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacterales* (*E. coli* und *K. pneumoniae*) und auch *S. maltophilia*, der aufgrund seiner intrinsischen Resistenz zu einem Problemkeim avanciert. Durch diese Erreger werden Infektionen wie Pneumonien, komplizierte HWI, gastrointestinale Infektionen, postoperative Wundinfektionen oder Bakteriämien/ Sepsen ausgelöst. Bei Vorliegen einer Multiresistenz der Erreger zeichnen sich diese Infektionen häufig, insbesondere bei kranken oder geschwächten Patienten durch eine erhöhte Mortalität aus (Mortalitätsraten bis zu 50 %). Die S2k-Leitlinie benennt als Therapieoptionen vor allem die Kombinationstherapie mit Colistin. Jedoch zeigen sich unter einer Therapie mit Colistin u. a. hohe Nephrotoxicitäten. Aufgrund der begrenzten Therapieoptionen und den Besonderheiten in der Indikation durch die stetige Resistenzentwicklung gibt es einen hohen therapeutischen Bedarf für jedes weitere Antibiotikum mit einer hohen Wirksamkeit und guten Sicherheit für die Patienten.

Cefiderocol als neue, einzigartige therapeutische Option

Cefiderocol bietet eine einzigartige und exzellente *in vitro*-Wirksamkeit und erfüllt den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf für die wirksame und sichere Behandlung von Infektionen durch 4MRGN-Erreger.

Seine Wirksamkeit hat Cefiderocol in zahlreichen klinischen Studien (Portsmouth et al. 2018; Bassetti et al. 2020a; Wunderink et al. 2020) sowie mittels *in-vitro* Daten (Hackel et al. 2017, 2018; Karlowsky et al. 2019; Kazmierczak et al. 2019; Kresken et al. 2020; Longshaw et al. 2020) erfolgreich demonstriert.

Tabelle 3-4: In-vitro Aktivität von Cefiderocol bei weltweit gesammelten Isolaten (SIDERO-WT 2014-2016)

Erreger		Cefiderocol ^a (%)
CR Enterobacterales ^b	n=578	81,1
CR <i>P. aeruginosa</i> ^b	n=1.154	98,5
CR <i>A. baumannii</i> ^b	n=1.891	91,8
<i>S. maltophilia</i> ^b	n=1.173	99,7
a. Der Anteil (%) der empfindlichen Stämme wurde mit folgenden MHK-Kriterien berechnet: Cefiderocol MIC \leq 2 μ g/mL (EUCAST Breakpoint) b. CR Stämme wurden definiert mit Meropenem MHK \geq 4 μ g/mL CR: Carbapenem resistent; MHK: Minimale Hemmkonzentration (Minimal Inhibitory Concentration) Quelle: EMA 2020		

Cefiderocol überwindet die drei relevanten Resistenzmechanismen Carbapenem-resistenter Erreger (Porinkanalmutationen, gesteigerte Expression der Effluxpumpen, Beta-Laktamasen) und ist auch dann noch wirksam, wenn die Erreger gegen andere Reserveantibiotika bereits resistent sind (Longshaw et al. 2020).

Zusammenfassend ermöglicht Cefiderocol eine neue Therapie für Patienten mit Infektionen durch 4MRGN-Erreger, vor allem in anfälligen, älteren und kritisch kranken Patienten und kann damit Leben retten. Es ist das erste, neuere Antibiotikum, welches gegen alle drei von der WHO genannten Erreger mit höchster Priorität wirksam ist (WHO 2017). Daher deckt Cefiderocol mit seiner Wirksamkeit bei 4MRGN-Erregern den hohen therapeutischen Bedarf. Dass Cefiderocol von dem Europäischen Netzwerk für Health Technology Assessment (EUnetHTA) für ein Joint Assessment aufgerufen wurde, welches bisher hauptsächlich bei Präparaten mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf Anwendung findet, trägt dieser Tatsache Rechnung (eunetha 2016).

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.

Cefiderocol ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Shionogi 2020). Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen, welche vor allem kritisch kranke, ältere und/oder hospitalisierte Patienten umfassen, benötigen meist eine kalkulierte Therapie bei einem hohen Risiko für Carbapenem-resistente Bakterien. Ebenso sind die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt, wenn eine Infektion mit bestätigter CR vorliegt. Dies trifft vor allem in beiden Situationen zu, wenn es keine oder nur begrenzt wirksame Alternativen für Pathogene mit bestimmten Resistenzmechanismen gibt oder wenn die Patienten verfügbare Therapien nicht vertragen können (Metan und Akova 2016).

Die Resistenzraten gegenüber Antibiotika variieren nicht nur innerhalb von Europa, sondern auch innerhalb von einzelnen Ländern. So sind beispielsweise in Europa die Resistenzraten bei *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. und *P. aeruginosa*-Isolaten im Allgemeinen in südlichen und östlichen Ländern höher als in nördlichen Ländern. Zudem können Resistenzraten auch innerhalb von Krankenhäusern variieren und bei Normalstationen höher als bei Intensivstationen sein. Auch zeigen sich Unterschiede bei den einzelnen Bakterientypen und Infektionsstellen. So treten z. B. bei *P. aeruginosa*-Isolaten in Pneumonien häufiger Resistenzen auf als bei Bakteriämien (Villegas und Lyon 2018). Folglich wurden für die Schätzung der Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankung ausschließlich deutschlandspezifische Daten herangezogen. Im Folgenden wird die Inzidenz und Prävalenz als ein Konzept betrachtet, da Infektionen, die mit Cefiderocol behandelt werden können, meist durch eine verhältnismäßig kurze Erkrankungsdauer charakterisiert sind. Es wird daher angenommen, dass die Inzidenz in diesem Falle der Prävalenz gleichgestellt werden kann. Die ermittelte Zielpopulation entspricht den auftretenden Infektionszahlen innerhalb von einem Jahr.

Die Resistenzsituation aufgrund von Carbapenemasen

In Deutschland steigt laut einem Bericht von z. B. Mischnik et al. die Inzidenz von Infektionen mit 4MRGN-Erregern an (Mischnik et al. 2015). Das NRZ führt seit einigen Jahren Untersuchungen zum Auftreten von Carbapenemasen durch, basierend auf einer Analyse von eingesendeten Isolaten, die an das NRZ geschickt werden, um eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen abzuklären. Ab dem Jahr 2009 ist ein stetiger Anstieg der Anzahl an eingeschickten Isolaten zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen bzw. einer erhöhten Carbapenem-MHK zu beobachten, was ein Indiz dafür sein könnte, dass jährlich insgesamt auch mehr Carbapenem-resistente Erreger auftreten (siehe Abbildung 6). Die geringfügige Abnahme der Einsendungen im Jahr 2020 lässt sich vermutlich auf die Situation während der COVID-10-Pandemie zurückführen. Abbildung 6 zeigt zudem die Anzahl der Isolate mit nachgewiesenen Carbapenemasen in den Jahren 2012 bis 2020.

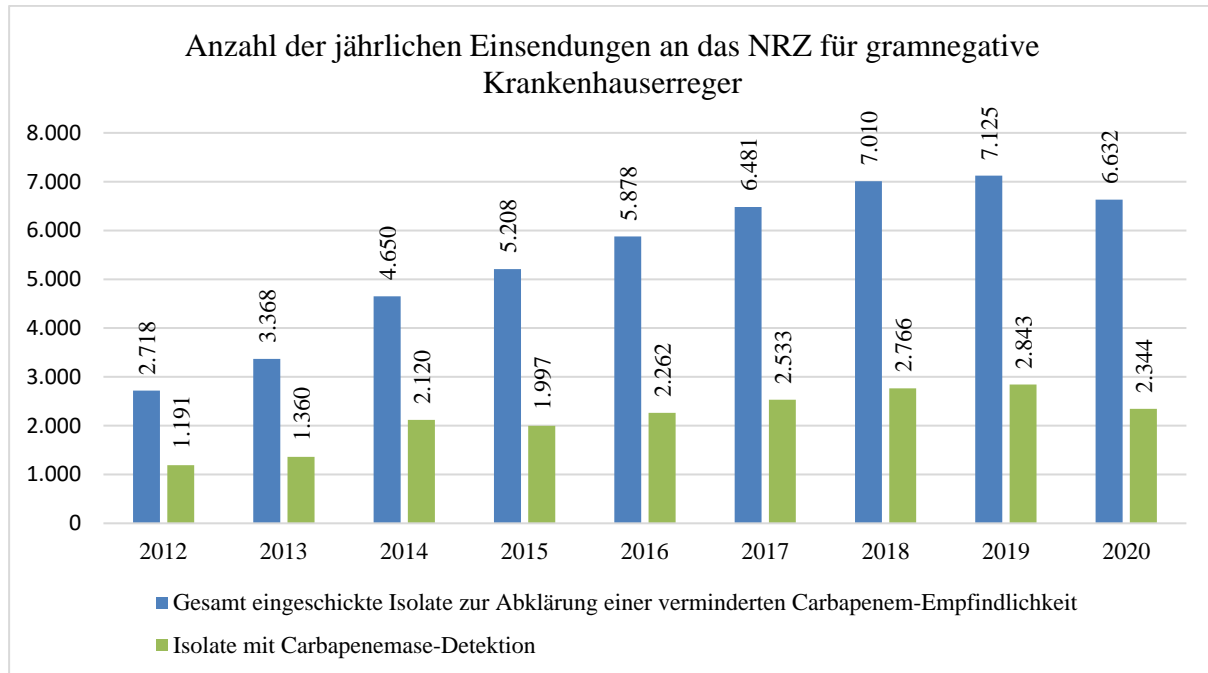


Abbildung 6: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger

Quellen: RKI 2013, 2014, 2016b, 2016a, 2017, 2018, 2019a, 2020b, 2021a

NRZ: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen

Hierbei unterscheidet sich die Häufigkeit von Carbapenemasen deutlich zwischen den verschiedenen gramnegativen Bakterienspezies. Im Folgenden wird auf die Unterschiede bei den einzelnen Bakterienspezies innerhalb der letzten neun Jahre näher eingegangen. Im Jahr 2020 zeigten in Bezug auf die eingesendeten Isolate mit Verdacht auf eine Carbapenemase 96,5 % der *A. baumannii*-Isolate (N = 334), 63,4 % der *E. coli*-Isolate (N = 460), 42,3 % der *K. pneumoniae*-Isolate (N = 533), 20,2 % der *P. aeruginosa*-Isolate (N = 360), 34,5 % der *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*)-Isolate (N = 244) und 3,5 % der *K. aerogenes*-Isolate (N = 13) ein Vorliegen einer Carbapenemase (siehe Abbildung 7) (RKI 2021a). Die vorherigen Jahre zeigten vergleichbare Zahlen (RKI 2013, 2014, 2016a, 2016b, 2017, 2018, 2019a, 2020b). Für *Enterobacteriales* war die in den letzten Jahren am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase OXA-48 (27 % im Jahr 2020). Der Nachweis von OXA-48 stieg von 2009 bis 2017 kontinuierlich an, blieb von 2017 bis 2019 stabil und sank im Jahr 2020 erheblich (siehe Abbildung 8). Auch andere Carbapenemasen wie VIM-1 und NDM-1 stiegen in ihrem Nachweis kontinuierlich an, blieben von 2017 bis 2018 auf einem stabilen Niveau und stiegen von 2018 auf 2019 wieder an (siehe Abbildung 8). Für *P. aeruginosa* war die Metallo-Beta-Laktamase VIM-2 die häufigste nachgewiesene Carbapenemase in den letzten Jahren (68 % im Jahr 2020). Der Nachweis für VIM-2 stieg in den Jahren 2012 bis 2017 an und ist seit dem Jahr 2018 rückläufig, jedoch aufgrund der geringeren Zahl von Einsendungen bemerkenswert (RKI 2021a). Des Weiteren ist bei *P. aeruginosa* eine Zunahme der Diversität an anderen vorkommenden Carbapenemasen deutlich zu erkennen (RKI 2019a). *A. baumannii* zeigt ebenfalls eine steigende hohe Diversität an Carbapenemasen. Hier war die häufigste

nachgewiesene Carbapenemase der letzten Jahre OXA-23 (59 % im Jahr 2020) mit einem insgesamt stabilen Vorkommen über die letzten neun Jahre, gefolgt von OXA-72 und NDM-1 (28 % bzw. 2 % im Jahr 2020) (RKI 2013, 2014, 2016b, 2016a, 2017, 2018, 2019a, 2020b, 2021a).

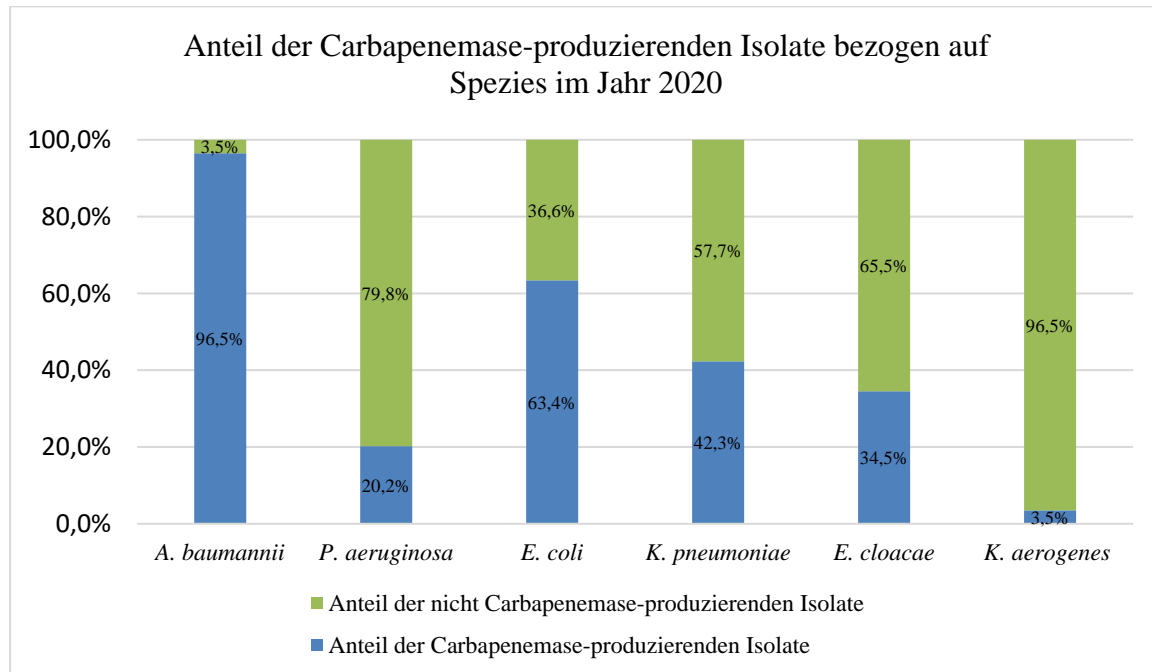


Abbildung 7: Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate bezogen auf Spezies im Jahr 2020

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf RKI 2021a

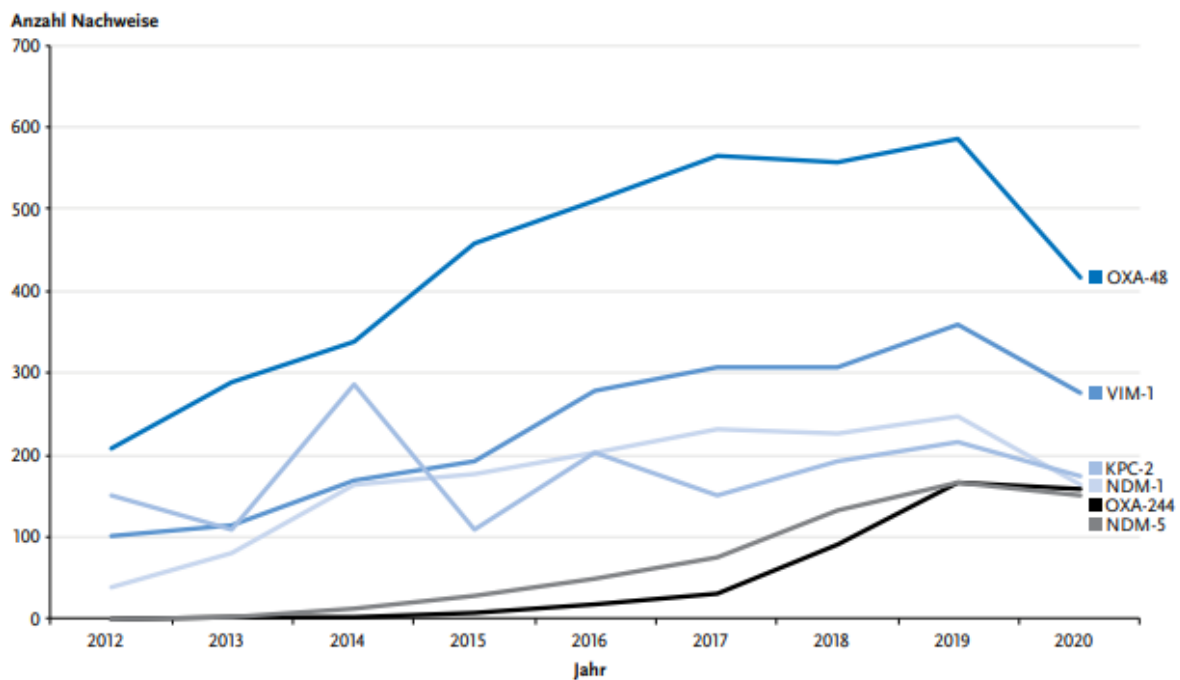


Abbildung 8: Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im zeitlichen Verlauf 2012 bis 2020
Quelle: RKI 2021a

Neben der Tatsache, dass die drei Erreger mit der höchsten Priorität nach der WHO – *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacterales*– über die letzten neun Jahre stetig mehr einzelne Carbapenem-Resistenzmechanismen bzw. Carbapenemasen aufwiesen, sind seit dem Jahr 2018 Isolate mit mehr als einer Carbapenemase in allen drei untersuchten Bakterienspeziesgruppen zu finden. Die Anzahl an Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase stieg über die letzten Jahre deutlich an. Insgesamt wurde im Jahr 2020 bei 85 Isolaten mehr als eine Carbapenemase nachgewiesen. Einen solchen Nachweis gab es im Jahr 2012 nur bei fünf Isolaten und im Jahr 2016 bei 54 Isolaten. Gemessen an der Gesamtzahl der eingeschickten Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen, hat sich der relative Anteil an Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzieren, somit nach Angaben des NRZ seit dem Jahr 2012 verzehnfacht. (RKI 2021a). Das NRZ hat zudem in seinen Untersuchungen in den letzten Jahren weltweit zahlreiche unbekannte Carbapenemasen zum ersten Mal nachgewiesen, was auf eine zunehmende Resistenzentwicklung schließen lässt. Zusammenfassend zeigen die NRZ-Untersuchungen, dass eine CR immer häufiger nachgewiesen wird, Kombinationen aus verschiedenen Resistenzmechanismen und auch die Anzahl der Resistenzen durch Metallo-Beta-Laktamasen zunehmen und daher zu einem wachsenden Problem werden (RKI 2013, 2014, 2016b, 2016a, 2017, 2018, 2019a, 2020b, 2021a).

Berechnung der Zielpopulation

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden mehrere Quellen herangezogen. Es ist zu beachten, dass für die Zielpopulation nicht die Anzahl an Patienten, sondern die Anzahl an

Infektionen berechnet wurde, da ein Patient an mehreren Infektionen innerhalb eines Jahres erkranken kann und daher die Zielpopulation sonst nicht adäquat abgebildet werden würde. Als Hauptquellen für die Ermittlung der Zielpopulation dienten das Infektionsepidemiologische Jahrbuch des RKI von 2020 zum Jahr 2019, sowie der Bericht zur Erreger-Surveillance im Modul Intensivstation (ITS)-Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des NRZ von 2020 zu den Jahren 2015 bis 2020 (NRZ 2020; RKI 2020c). Für das Infektionsepidemiologische Jahrbuch, sowie für den Bericht zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS liegen auch Daten für das Jahr 2020 vor (NRZ 2021a; RKI 2021b). Für die folgenden Berechnungen wurden die Daten für das Jahr 2019 verwendet, um eine vergleichbare Grundlage zu gewährleisten. Darüber hinaus kann für das Jahr 2020 eine Verzerrung des Infektionsgeschehen durch die Covid-19-Pandemie nicht ausgeschlossen werden. Zum einen wurden weniger Daten gemeldet, wie es sich im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch sowie beim ITS-KISS-Report zeigt (NRZ 2021a; RKI 2021b). Zum anderen kam es im Jahr 2020 laut BARMER-Report zu einem Anstieg der Krankenhausinfektionen, der von den geringeren Anzahl an Einsendungen während der Pandemie maskiert wurde (Augurzky et al. 2021).

Berechnung der Zielpopulation anhand des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs des RKI für das Jahr 2019

Das RKI stellt in seinem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch die gesammelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten zusammen und bewertet diese. Seit dem 01.05.2016 besteht die Meldepflicht für *Acinetobacter* spp. und *Enterobacterales* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen. Das RKI veröffentlichte bisher für die Jahre 2017 bis 2020 Daten zu dieser Meldepflicht. Verminderte Empfindlichkeit wurde hierbei definiert als sensibel bei erhöhter Exposition/ intermediär oder resistent gegen eins der Carbapeneme Imipenem oder Meropenem. Es wurden hierbei Fälle ausgewertet, die die Referenzdefinition erfüllen. Diese umfasste drei Kategorien: Infektionen oder Todesfälle wurden der Kategorie klinisch-labordiagnostisch bestätigte Erkrankung, eine Kolonisationen der Kategorie labordiagnostische nachgewiesene Infektionen bei nicht erfülltem klinischen Bild, und die Fälle mit fehlender Angabe zum Infektionsstatus der Kategorie labordiagnostisch nachgewiesene Infektion bei unbekanntem klinischen Bild, zugeordnet (RKI 2020c, 2021b). Da Cefiderocol gemäß AWG bei Infektionen eingesetzt wird, wurden für die Ermittlung der Zielpopulation ausschließlich Infektionen, und somit nur ein Teil der Referenzdefinition, berücksichtigt.

Für *Acinetobacter* spp. mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen wurden für das Jahr 2019 insgesamt 711 Fälle nach Referenzdefinition für ganz Deutschland übermittelt. Bei den 523 übermittelten Fällen mit Informationen zum Infektionsstatus (74 %) lag in 34 % (= 179 Fälle) eine Infektion und in 66 % (= 344 Fälle) eine Kolonisation vor. Bei insgesamt 26 % der 711 übermittelten Fälle für verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit lag keine Information zum Infektionsstatus vor, d. h. ob es sich um eine Infektion oder Kolonisation handelte. Für die Fälle ohne übermittelten Infektionsstatus (= 188 Fälle) wurde angenommen, dass Infektionen hierbei ebenfalls einen Anteil von 34 % ausmachen. Es würden sich somit 64 zusätzliche Infektionen ergeben. Zuzüglich der 179 übermittelten Infektionen ergeben sich somit insgesamt 243 Infektionen mit Carbapenem-nichtempfindlichen *Acinetobacter* spp. (siehe Tabelle 3-5).

Für *Enterobacterales* mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber einem Carbapenem wurden für das Jahr 2019 insgesamt 4.673 Fälle nach Referenzdefinition für ganz Deutschland übermittelt. Bei den 3.386 übermittelten Fällen mit Informationen zum Infektionsstatus (72 %) lag in 31 % (= 1.050 Fälle) eine Infektion und in 69 % (= 2.336 Fälle) eine Kolonisation vor. Bei insgesamt 28 % der 4.673 übermittelten Fälle für verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit lag keine Information zum Infektionsstatus vor, d. h. ob es sich um eine Infektion oder um eine Kolonisation handelte. Für die Fälle ohne übermittelten Infektionsstatus (= 1.287 Fälle) wurde angenommen, dass Infektionen hierbei ebenfalls einen Anteil von 31 % ausmachen. Es würden sich somit 399 zusätzliche Infektionen ergeben. Zuzüglich der übermittelten 1.050 Infektionen ergeben sich somit insgesamt 1.449 Infektionen mit *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Infektionen mit *Acinetobacter* spp. und *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit im Jahr 2019

	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Enterobacterales</i>
Gemeldete Fälle insgesamt	711	4.673
Davon Infektionen (Informationen zum Infektionsstatus liegen vor)	179	1.050
Fälle mit unbekanntem Infektionsstatus, bei denen anteilig davon ausgegangen wird, dass es sich um Infektionen handelt ^a	64	399
Infektionen gesamt pro Erreger	243	1.449
Infektionen gesamt		1.692
a: Entspricht für <i>Acinetobacter</i> spp. 34 % und für <i>Enterobacterales</i> 31 % spp.: species pluralis Quelle: RKI 2020c		

Insgesamt ergeben sich dadurch 1.692 Fälle für *Acinetobacter* spp. und *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit für das Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-5). Da diese Fälle jedoch auch < 18-Jährige umfassen, wurde im nächsten Schritt der Anteil an Erwachsenen ermittelt, um die Zielpopulation von Cefiderocol adäquat darzustellen. Des Weiteren ist neben der Eingrenzung auf Erwachsene auch der GKV-relevante Anteil zu berücksichtigen. Tabelle 3-6 zeigt die Basis für diese Berechnungen. Es wird von einem Anteil an ≥ 18 -Jährigen von 83,55 % und von einem GKV-Anteil von 87,84 % ausgegangen (BMG 2020; Destatis 2021a). Diese Anteile werden auch für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen. Für *Acinetobacter* spp. mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit ergeben sich dadurch 203 und für *Enterobacterales* 1.211 Infektionen bei erwachsenen Patienten. Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,84 % ergeben sich daher insgesamt **1.242 Infektionen**.

Tabelle 3-6: Bevölkerung und GKV-Anteil in Deutschland

Population	Anzahl	Jahr	Quelle
1. Bevölkerung Deutschland insgesamt	83.166.711	2019	Destatis 2021a
2. Bevölkerung Deutschland \geq 18 Jahre	69.488.809	2019	Destatis 2021a
3. Anteil \geq 18 Jahre	83,55 %	2019	Eigene Berechnung basierend auf 1. und 2.
4. GKV-Versicherte insgesamt	73.052.555	2019	BMG 2020
5. GKV-Anteil gesamt	87,84 %	2019	Eigene Berechnung basierend auf 1. und 4.
6. GKV-Versicherte \geq 18 Jahre	61.038.064	2019	Eigene Berechnung basierend auf 3. und 4.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Aktuelle Zahlen zeigen, dass im Jahr 2020 weniger *Acinetobacter* spp.- und *Enterobacterales*-Infektionen oder -Kolonisationen mit einer verminderten Carbapenem-Empfindlichkeit im Vergleich zum Jahr 2019 übermittelt wurden. Im Jahr 2019 waren es 711 Fälle mit *Acinetobacter* spp. mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit und im Jahr 2020 481 Fälle. Für *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit waren es im Jahr 2019 4.683 Fälle und im Jahr 2020 3.533 Fälle. Das RKI merkt dazu an, dass durch die COVID-19 Pandemie im Jahr 2020 den Vergleich der Daten erschwert und Auswirkungen auf das Auftreten anderer meldepflichtiger Infektionskrankheiten hatte (RKI 2020a, 2021b).

Da *Pseudomonas* spp. mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit nicht der Meldepflicht unterliegen und daher nicht im RKI Jahrbuch zu meldepflichtigen Krankheiten und entsprechend nicht in der zuvor ermittelten Zielpopulation berücksichtigt sind, wurden in einem weiteren Schritt die Fälle mit 4MRGN *P. aeruginosa* ermittelt. Hierfür dienten Publikationen von Gastmeier et al. und dem RKI (Gastmeier und Fätkenheuer 2015; ARS und RKI 2021a, 2021e). Laut Gastmeier et al. liegt die Anzahl an nosokomialen Infektionen in Deutschland bei etwa 400.000 bis 600.000 pro Jahr (Gastmeier und Fätkenheuer 2015). Laut Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) des RKI machte *P. aeruginosa* 4,7 % aller Erregernachweise im stationären Bereich im Jahr 2019 aus. Demnach würden 18.800 bis 28.200 nosokomiale Infektionen mit *P. aeruginosa* vorliegen. Nach einem Bericht der ARS des RKI waren im Jahr 2019 im stationären Bereich 14,0 % der *P. aeruginosa*-Erreger gegen Imipenem und 5,4 % der Erreger gegen Meropenem resistent (ARS und RKI 2021e). Im Mittelwert ergibt sich somit eine Resistenz gegenüber Carbapenemen von 9,7 %. Basierend auf diesem Mittelwert werden 1.824 bis 2.735 Infektionen durch CR *P. aeruginosa* verursacht. Im Folgenden ergeben sich ausgehend von einem Anteil von 83,55 % an \geq 18 Jährigen in Deutschland (siehe Tabelle 3-6), 1.524 bis 2.286 Fälle bei erwachsenen Patienten. Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,84 % folgen hieraus somit 1.338 bis 2.008 Fälle mit 4MRGN-*P. aeruginosa* in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-7: Fälle mit 4MRGN-*P. aeruginosa*

	min	max	Quelle
Nosokomiale Infektionen in Deutschland	400.000	600.000	Gastmeier und Fätkenheuer 2015
Anteil <i>P. aeruginosa</i> an Erregern gesamt	4,7 %	4,7 %	ARS und RKI 2021a
Nosokomiale Infektionen mit <i>P. aeruginosa</i>	18.800	28.200	Eigene Berechnung basierend auf Gastmeier und Fätkenheuer 2015 und ARS und RKI 2021a
CR <i>P. aeruginosa</i>	9,7 %	9,7 %	ARS und RKI 2021e
Anzahl an Fällen mit <i>P. aeruginosa</i>	1.824	2.735	Eigene Berechnung basierend ARS und RKI 2021e
Anzahl an Fällen mit <i>P. aeruginosa</i> bei Erwachsenen (83,55 %)	1.524	2.286	Eigene Berechnung basierend auf Destatis 2021a
Anzahl an Fällen mit <i>P. aeruginosa</i> bei Erwachsenen – GKV-Anteil (87,84 %)	1.338	2.008	Eigene Berechnung basierend auf Destatis 2021a und BMG 2020
CR: Carbapenem Resistenz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			

Bei der Berechnung der Anzahl der Fälle mit CR-*P. aeruginosa* in der GKV-Zielpopulation ist zu beachten, dass der vom ARS veröffentlichte Anteil an *P. aeruginosa* Erregern sich nicht zwingend auf nosokomiale Infektionen bezieht. Diese Unsicherheit kann jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht beziffert werden und somit zu einer Über- oder Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Unter Betrachtung der vom RKI publizierten Anzahl an Infektionen mit *Acinetobacter* spp. und *Enterobacterales* mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit und der errechneten Fälle an *P. aeruginosa* mit Carbapenem-Resistenz ergeben sich in der Gesamtheit **2.580 bis 3.250 Infektionen mit CR** in der GKV-Zielpopulation pro Jahr. Insgesamt ist hier zu beachten, dass diese Prävalenz nicht alle Erreger abdeckt, gegen die Cefiderocol wirkt.

Berechnung der Zielpopulation anhand des Berichts zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS für das Jahr 2019

Das NRZ erfasst und interpretiert fortlaufend in seinem KISS das Auftreten von nosokomialen Infektionen und MRE. Dazu können sich die Krankenhäuser für die Teilnahme an KISS anmelden. Das Patientenkollektiv umfasst hierbei ausschließlich stationäre Patienten und die Dokumentation bzw. Überwachung erfolgt Stationsbezogen. Für die Ermittlung der Zielpopulation von Cefiderocol wurde der Bericht zur Erreger-Surveillance herangezogen.

Dieser umfasst die Referenzdaten für den Zeitraum Januar 2015 bis Dezember 2019 und berücksichtigt alle Krankenhausstationen.

Die Ermittlung der Zielpopulation anhand des Erreger-Surveillance Berichts basierte auf zwei Herangehensweisen. Bei Herangehensweise 1 wurde die Prävalenz von MRE-Infektionen für die einzelnen Erreger ermittelt und im nächsten Schritt aufsummiert. Bei Herangehensweise 2 wurde die Prävalenz von Infektionszahlen mit 4MRGN in ihrer Gesamtheit betrachtet. Als Basis für beide Herangehensweisen dienten in der Kategorie „Erreger“ die Daten für 4MRGN und für die Kategorie „Kategorie der Rate“ die Daten für die Prävalenz von MRE-Infektionen. Anstatt des bereits vorgegebenen arithmetischen Mittelwerts wurde der Mittelwert anhand der publizierten Zähler und Nenner ermittelt und die ungerundete Zahl mit mehr Nachkommastellen für die Berechnungen herangezogen.

Um aus der Prävalenz für MRE-Infektionen die Infektionszahlen für Gesamtdeutschland zu ermitteln, stellte die Anzahl an stationären Patienten in Deutschland im Jahr 2019 die Basis für die weiteren Berechnungen dar (siehe Tabelle 3-8). Hierbei wurde die Patientenanzahl ohne Stundenfälle und Kurzlieger (ein bis drei Tage) als relevant für die Berechnungen erachtet. Dies begründet sich in dem ernsthaft erkrankten Patientenkollektiv, welches für eine Behandlung mit Cefiderocol in Betracht kommt und daher keine Stundenfälle und Kurzlieger umfasst.

Tabelle 3-8: Vollstationäre Patientinnen und Patienten in den Krankenhäusern im Jahr 2019

	Gesamt	≥ 18 Jahre ^a
Patientenanzahl gesamt (einschließlich Stundenfälle und Kurzlieger 1 – 3 Tage)	19.855.784	16.590.229
Patientenanzahl ohne Stundenfälle und Kurzlieger 1 – 3 Tage	10.416.055	8.702.992

a: Anzahl wurde anhand des in Tabelle 3-6 unter 3. dargestellten Anteils an ≥ 18-Jährigen ermittelt. Die Berechnung basiert auf der Annahme, dass der Anteil an vollstationären Patienten ≥ 18 Jahre dem Anteil an ≥ 18-Jährigen in der Gesamtbevölkerung gleichgesetzt werden kann.
Quelle: Destatis 2021b

Herangehensweise 1: Ermittlung der Infektionszahlen mit 4MRGN mit Hinblick auf die verschiedenen Bakterienspezies

Der Bericht legt erregerspezifische Daten für *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) und *P. aeruginosa* dar. Tabelle 3-9 zeigt die Prävalenz an 4MRGN-Infektionen für Deutschland gesamt für die einzelnen Erreger. Als Basis für die Berechnung diente die Anzahl an Fällen mit 4MRGN-Infektionen pro 100 Patienten (ungerundet), ermittelt anhand der dargestellten Zähler und Nenner. Diese wurden mit der in Tabelle 3-8 dargestellten Anzahl an ≥ 18-jährigen Krankenhauspatienten verrechnet und aufsummiert. Daraus ergeben sich für das Jahr 2018 insgesamt 6.223 4MRGN-Infektionen für erwachsene Patienten. Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,84 % resultieren daraus 5.466 Infektionen. Für das Jahr 2020 war die Prävalenz nur geringfügig niedriger. Damit eine einheitliche Datenbasis

genutzt und die Verzerrung durch die Covid-19-Pandemie vermieden werden konnte, wurden die Zahlen für das Jahr 2019 verwendet.

Tabelle 3-9: Prävalenz nosokomiale Infektionen mit 4MRGN Erregern für einzelne Erreger

Nosokomiale Infektionen mit 4MRGN nach Erreger	Jahr	Zähler	Nenner	Anzahl Fälle mit Infektion pro 100 Patienten	Gesamt	≥ 18 Jahre ^a
<i>K. pneumoniae</i>	2019	244	1.925.967	0,0127	1.334	1.115
	2020	256	1.919.967	0,0133	1.389	1.159
<i>E. coli</i>	2019	59	1.925.967	0,0031	323	270
	2020	65	1.919.967	0,0034	353	294
<i>E. cloacae</i>	2019	68	1.925.967	0,0035	372	311
	2020	65	1.919.967	0,0034	353	294
<i>C. freundii</i>	2019	19	1.925.967	0,0010	104	87
	2020	17	1.919.967	0,0009	92	77
<i>P. aeruginosa</i>	2019	972	1.925.967	0,0505	5.314	4.440
	2020	903	1.919.967	0,0470	4.899	4.089
Gesamt	2019	-	-	-	7.447	6.223
GKV-Anteil^b		-	-	-		5.466
Gesamt	2020	-	-	-	7.086	5.913
GKV-Anteil^b		-	-	-		5.210

a: Anteil in 2019: 83,55 %; Anteil in 2020: 83,47 %.
b: Anteil der GKV-Patienten in 2019: 87,84 %; Anteil der GKV-Patienten in 2020: 88,12 %
C. freundii: *Citrobacter freundii*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *E. coli*: *Escherichia coli*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*
Quelle: NRZ 2020, 2021a

Da im Bericht des NRZ nicht alle Erreger aus dem AWG von Cefiderocol dargestellt sind, ist mit einer Unterschätzung der Infektionszahlen zu rechnen. Des Weiteren ist es möglich, dass unter den untersuchten Fällen bzw. Patienten der NRZ-Surveillance auch Stundenfälle und Kurzlieger waren. Auf der anderen Seite können Patienten an einer Infektion mit zwei oder mehr Erregern erkranken. In diesem Fall würde die Anzahl der Infektionen eine Überschätzung darstellen. Abschließend sollten die Unsicherheiten bei der Bestimmung der Infektionszahlen berücksichtigt werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die mit der Berechnung verbunden Über- und Unterschätzungen sich ausgleichen.

Herangehensweise 2: Ermittlung der Infektionszahlen mit 4MRGN unabhängig von der Bakterienspezies

Neben den erregerspezifischen Daten stellt der Bericht auch allgemeine Prävalenzen dar. So beträgt die Anzahl der Fälle mit 4MRGN-Infektionen pro 100 Patienten, ermittelt anhand der dargestellten Zähler und Nenner 0,09 (ungerundet). Ungerundet verrechnet mit den in Tabelle 3-8 dargestellten Angaben zu den Krankenhauspatienten (ohne Stundenfälle und Kurzlieger) ergeben sich 7.583 4MRGN-Infektionen bei Erwachsenen. Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,84 % ergeben sich somit 6.661 Infektionen in der GKV-relevanten Zielpopulation. Für das Jahr 2020 war die Prävalenz nur geringfügig niedriger. Damit eine einheitliche Datenbasis genutzt und die Verzerrung durch die Covid-19-Pandemie vermieden werden konnte, wurden die Zahlen für das Jahr 2019 verwendet.

Tabelle 3-10: Nosokomiale Infektionen mit 4MRGN Erregern gesamt

Nosokomiale Infektionen mit 4MRGN gesamt		Zähler	Nenner	Anzahl Fälle mit Infektion pro 100 Patienten	Gesamt	≥ 18 Jahre ^a
Gesamt	2019	1.660	1.925.967	0,09	9.075	7.583
GKV-Anteil^b		-	-	-	-	6.661
Gesamt	2020	1.559	1.919.967	0,08	8.458	7.060
GKV-Anteil^b		-	-	-	-	6.221

a: Anteil in 2019: 83,55 %; Anteil in 2020: 83,47 %.
b: Anteil der GKV-Patienten in 2019: 87,84 %; Anteil der GKV-Patienten in 2020: 88,12 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: NRZ 2020, 2021a

Auch hier ist zu beachten, dass möglicherweise Stundenfälle und Kurzlieger in der NRZ-Surveillance eingeschlossen sind und daher mit einer Unterschätzung der ermittelten Infektionszahlen zu rechnen ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach den Daten vom RKI Jahrbuch und dem NRZ KISS-Report ergibt sich eine Spanne von **2.435 bis 6.589 Infektionen mit 4MRGN-Erregern** bei Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation.

Die tatsächliche Infektionszahl bewegt sich voraussichtlich in dieser Spanne und wird durch eine aktuelle Studie von Cassini et al. bekräftigt. Demnach wird die Gesamtzahl der Infektionen mit 4MRGN-Erregern in Deutschland auf etwa 4.200 bis 5.900 jährlich geschätzt. Dies schließt Erreger mit einer zusätzlichen Resistenz gegen Colistin aus (Cassini et al. 2018).

Da sich die Anzahl von 2.435 bis 6.661 Infektionen auf das Jahr 2019 bezieht, wurden im nächsten Schritt die Infektionszahlen auf das Jahr 2021 extrapoliert, um die aktuelle zu

erwartende Zielpopulation darzustellen. Als Basis für die Ermittlung der zu erwarteten Änderungsrate dienten die Berichte der ECDC aus den Jahren 2015 und 2019 zur „Surveillance of antimicrobial resistance in Europe“. Es wurden hierfür die Daten zu Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae*-, *E. coli*-, *P. aeruginosa*- und *Acinetobacter* spp./ *A. baumannii*-Isolaten der Jahre 2012 bis 2019 berücksichtigt, um eine Annahme treffen zu können (ECDC 2017, 2020c). Die durchschnittliche Änderungsrate von Carbapenem-resistenten Isolaten über sieben Jahre lag hierbei für *K. pneumoniae* bei 0,13 %, für *E. coli* bei 0,00 %, für *P. aeruginosa* bei 0,16 % und für *A. baumannii* bei -0,04 %. Für die Ermittlung der gesamten durchschnittlichen Änderungsrate, wurden die Erreger basierend auf ihrem Anteil in der unteren bzw. der oberen Grenze der Zielpopulation gewichtet. Unter Berücksichtigung der Gewichtung aller vier Erreger ergibt sich dadurch insgesamt eine durchschnittliche Änderungsrate von 0,05 % (untere Grenze) bzw. 0,03 % (obere Grenze). Diese Änderungsrate wurde für die Hochrechnung der Infektionszahlen auf das Jahr 2021 herangezogen (siehe Tabelle 3-11). Unter Annahme einer Änderungsrate von 0,05 bzw. 0,03 % jährlich sind **im Jahr 2021 zwischen 2.582 bis 6.593 Infektionen mit 4MRGN-Erregern zu erwarten**.

Die Hochrechnung beruht auf der Annahme, dass die Infektionszahl in den nächsten Jahren linear ansteigen wird, was die ermittelte Infektionszahl für 2021 mit weiteren Limitationen behaftet.

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.

Aus der Literatur liegen keine konkreten Informationen dazu vor, wie viele Infektionen mit 4MRGN-Erregern in den nächsten fünf Jahren zu erwarten sind. Es wurde daher auf Basis der ermittelten Infektionszahlen für das Jahr 2019 eine Vorausberechnung durchgeführt. Hierfür wurde wie im vorherigen Abschnitt von einer Änderungsrate von 0,05 bzw. 0,03 % ausgegangen. Die Ermittlung dieser Änderungsrate ist im vorherigen Abschnitt beschrieben.

Es sind somit zwischen 2.582 bis 6.593 Infektionen mit 4MRGN-Erregern im Jahr 2021 und bis zu 2.587 und 6.603 Infektionen mit 4MRGN-Erregern im Jahr 2026 in der GKV-relevanten Zielpopulation zu erwarten (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Zu erwartende Infektionen mit 4MRGN-Erregern in der GKV-relevanten Zielpopulation

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Min	2.580	2.581	2.582	2.583	2.584	2.585	2.586	2.587
Max	6.589	6.591	6.593	6.595	6.597	6.599	6.601	6.603

Für die Vorausberechnung wurde angenommen, dass die Infektionszahlen linear ansteigen. Die zu erwartenden Infektionszahlen sind daher mit einer Unsicherheit behaftet.

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) ^{a, b}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a, b}
Cefiderocol	2.939 bis 7.506 ^c	2.582 bis 6.593
<p>a: Für das Jahr 2021.</p> <p>b: Es handelt sich hierbei um die Anzahl der Infektionen, nicht um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>c: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basierend auf der Annahme, dass der GKV-Anteil im Jahr 2021 dem GKV-Anteil des Jahres 2019 (87,84%) gleichzusetzen ist.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

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

In Abschnitt 3.2.3 wurde eine GKV-relevante Zielpopulation von 2.582 bis 6.593 Infektionen für das Jahr 2021 ermittelt. Unter der Annahme, dass im Jahr 2021 der gleiche GKV-Anteil wie im Jahr 2019 (87,84 %) zu erwarten ist, ergeben sich für die Zielpopulation 2.939 bis

7.506 Infektionen. Im Vergleich hierzu lag der GKV-Anteil im Jahr 2020 bei 88,12 % (BMG 2020; Destatis 2021a). Es kann somit ein vergleichbarer Anteil für das Jahr 2021 erwartet werden. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Zielpopulation nicht die Anzahl an Patienten, sondern die Anzahl an Infektionen darstellt. Dies begründet sich dadurch, dass bei einem Patienten mehrere Infektionen innerhalb von einem Jahr auftreten können.

Die einzelnen Herangehensweisen und Schritte zur Ermittlung der Zielpopulation und die zu berücksichtigenden Unsicherheiten sind in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben. Als Hauptquellen für die Ermittlung der Zielpopulation dienten das Infektionsepidemiologische Jahrbuch des RKI von 2020 zum Jahr 2019, sowie der Bericht zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS des NRZ von 2020 (NRZ 2020; RKI 2020c).

Auf der einen Seite ist mit einer Unterschätzung der Infektionszahlen in der Zielpopulation zu rechnen, da diese nicht unbedingt die Infektionen abdecken, für welche eine kalkulierte Therapie vorgesehen ist. Cefiderocol kann neben der gezielten Therapie auch im Rahmen der kalkulierten Therapie eingesetzt werden, d. h. bei Infektionen für die noch kein Antibiogramm und Erregernachweis verfügbar ist. Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, dass die Berechnung der Zielpopulation auf unterschiedlichen Quellen basiert, die nicht alle die gleiche Datenbasis aufweisen. Diese Unsicherheiten lassen sich jedoch nicht beziffern, was in der Gesamtheit zu einer Über- oder Unterschätzung der Zielpopulation führen könnte.

Alle Berechnungsschritte zur Ermittlung der Zielpopulation wurden in einer Excel-Tabelle durchgeführt. Diese ist dem Dossier als Quelle angehängt (Shionogi GmbH 2021).

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
Cefiderocol	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	Als Reserve-Antibiotikum ist der Zusatznutzen für Cefiderocol bereits belegt.	2.582 bis 6.593
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.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung der Anzahl der Infektionen mit 4MRGN-Erregern in der GKV ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Insgesamt sind im Jahr 2021 2.582 bis 6.593 Infektionen zu erwarten.

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.

Informationsquellen zur Krankheitsbeschreibung von Infektionen durch gramnegative Erreger wurden im November 2019 und September 2021 anhand einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert. Des Weiteren wurde eine nicht-systematische Leitlinienrecherche durchgeführt. Als primäre Leitlinie wurde die zweite aktualisierte Version der deutschen S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 (erstellt am 25.07.2019) herangezogen.

Die primären Publikationen zur Ermittlung der Zielpopulation stellten das Infektions-epidemiologische Jahrbuch des RKI von 2020 zum Jahr 2019, sowie der Bericht zur Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS des NRZ von 2020 dar. Diese wurden über eine Handrecherche identifiziert.

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. Aguado J. M., Silva J. T., Fernández-Ruiz M., Cordero E., Fortún J., Gudíol C., Martínez-Martínez L., Vidal E., Almenar L., Almirante B., Cantón R., Carratalá J., Caston J. J., Cercenado E., Cervera C., Cisneros J. M., Crespo-Leiro M. G., Cuervas-Mons V., Elizalde-Fernández J., Fariñas M. C., Gavalda J., Goyanes M. J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Hernández D., Len O., López-Andujar R., López-Medrano F., Martín-Dávila P., Montejo M., Moreno A., Oliver A., Pascual A., Pérez-Nadales E., Román-Broto A., San-Juan R., Serón D., Solé-Jover A., Valerio M., Muñoz P. und Torre-Cisneros, J. 2018. *Management of Multidrug Resistant Gram-negative Bacilli Infections in Solid Organ Transplant Recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI Recommendations*. *Transplantation reviews* 32 (1), S. 36–57.
2. Alexander E. L., Loutit J., Tumbarello M., Wunderink R., Felton T., Daikos G., Fusaro K., White D., Zhang S. und Dudley, Michael N. 2017. *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Results From a Retrospective Series and Implications for the Design of Prospective Clinical Trials*. *Open forum infectious diseases* 4 (2), S. ofx063.
3. Angelis G. de, Murthy A., Beyersmann J. und Harbarth, S. 2010. *Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (12), S. 1729–1735.

4. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2015a. *Multiresistente Erreger im ambulanten Bereich*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx>, abgerufen am: 20.10.2019.
5. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2015b. *Multiresistente Erreger im stationären Bereich*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx>, abgerufen am: 20.10.2019.
6. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2015c. *Multiresistente Erreger im stationären Bereich: Stationstyp: Intensivstation*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx>, abgerufen am: 20.10.2019.
7. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Resistenzübersicht Stenotrophomonas maltophilia*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
8. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021a. *Erregerstatistik: Bakterien: Zeitraum: 2019, Versorgungsbereich: stationär*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/PathogenOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
9. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021b. *Resistenzstatistik: Acinetobacter baumannii complex: Zeitraum: 2020; Versorgungsbereich stationär*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
10. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021c. *Resistenzstatistik: Escherichia coli: Zeitraum: 2020; Versorgungsbereich stationär*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
11. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021d. *Resistenzstatistik: Klebsiella pneumoniae: Zeitraum: 2020; Versorgungsbereich stationär*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
12. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021e. *Resistenzstatistik: Pseudomonas aeruginosa: Zeitraum: 2019; Versorgungsbereich stationär*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
13. Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021f. *Resistenzstatistik: Pseudomonas aeruginosa: Zeitraum: 2020; Versorgungsbereich stationär*. Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>, abgerufen am: 20.09.2021.
14. Augurzky B., Decker S., Leber R. und Mensen, Anne 2021. *BARMER Krankenhausreport 2021: Krankenhausinfektionen während der COVID-19-Pandemie*. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/339106/ff2b0b22a57702364f9e208ced270f86/data/dl-barmer-krankenhausreport-2021.pdf>, abgerufen am: 27.09.2021.
15. Bartsch S. M., McKinnell J. A., Mueller L. E., Miller L. G., Gohil S. K., Huang S. S. und Lee, B. Y. 2017. *Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States*. Clinical microbiology and infection : the official publication

- of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 23 (1), S. 48.e9-48.e16.
16. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R., Lodise T. P., Naas T., Niki Y., Paterson D. L., Portsmouth S., Torre-Cisneros J., Toyozumi K., Wunderink R. G. und Nagata, Tsutae D. 2020a. *Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial*. The Lancet. Infectious diseases 21 (2), S. 226–240.
 17. Bassetti M., Peghin M., Vena A. und Giacobbe, Daniele Roberto 2019. *Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria*. Frontiers in medicine 6 (74), S. 1–10.
 18. Bassetti M., Rello J., Blasi F., Goossens H., Sotgiu G., Tavošchi L., Zasowski E. J., Arber M. R., McCool R., Patterson J. V., Longshaw C. M., Lopes S., Manissero D., Nguyen S. T., Tone K. und Aliberti, Stefano 2020b. *Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections*. International journal of antimicrobial agents 56 (6), S. 106184.
 19. Biehl L. M., Schmidt-Hieber M., Liss B., Cornely O. A. und Vehreschild, Maria J. G. T. 2014. *Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective*. Critical reviews in microbiology 42 (1), S. 1–16.
 20. Biswas S., Brunel J.-M., Dubus J.-C., Reynaud-Gaubert M. und Rolain, Jean-Marc 2012. *Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century*. Expert review of anti-infective therapy 10 (8), S. 917–934.
 21. Blair J. M. A., Webber M. A., Baylay A. J., Ogbolu D. O. und Piddock, Laura J. V. 2015. *Molecular mechanisms of antibiotic resistance*. Nature reviews. Microbiology 13 (1), S. 42–51.
 22. Bodmann K.-F., Grabein B., Kresken M., Derendorf H., Stahlmann R., Ott S. R., Olzowy B., Eckmann C., Wagenlehner F. M., Sunderkötter C., Voßen M., Dohmen P. M., Shash P. M., Walger P. und Wilke, Michael 2019. *S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 - Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
 23. Brooke J. S. 2012. *Stenotrophomonas maltophilia: an emerging global opportunistic pathogen*. Clinical microbiology reviews 25 (1), S. 2–41.
 24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) und Bundesamt für Justiz (BfJ) 2021. *Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG) § 4 Vereinbarung eines Erlösbudgets*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/_4.html, abgerufen am: 20.09.2021.
 25. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK) 2021. *Antibiogramm*. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/lexikon/a/antibiogramm>, abgerufen am: 20.09.2021.

26. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *DART 2020: 2. Zwischenbericht 2017*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/DART2020_Zwischenbericht_2017.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
27. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019: (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 14. April 2020*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
28. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) 2019. *MRGN - Multiresistente gramnegative Bakterien: Informationen über Krankheitserreger beim Menschen – Hygiene schützt!* Verfügbar unter: <https://www.infektionsschutz.de/erregersteckbriefe/mrgn/>, abgerufen am: 20.09.2021.
29. Cassini A., Hogberg L. D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G. S., Colomb-Cotinat M., Kretzschmar M. E., Devleeschauwer B., Cecchini M., Ouakrim D. A., Oliveira T. C., Struelens M. J., Suetens C. und Monnet, Dominique L. 2018. *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis*. The Lancet. Infectious diseases N.A. (N.A.), S. 1-11.
30. Dalhoff K., Abele-Horn M., Andreas S., Deja M., Ewig S., Gastmeier P., Gatermann S., Gerlach H., Grabein B., Heußel C., Höffken G., Kolditz M., Kramme E., Kühl H., Lange C., Mayer K., Nachtigall I., Panning M., Pletz M., Rath P.-M., Rohde G., Rosseau S., Schaaf B., Schreier D., Schütte H., Seifert H., Spies C. und Welte, Tobias 2017. *S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0131_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
31. Defez C., Fabbro-Peray P., Cazaban M., Boudemaghe T., Sotto A. und Daurès, J. P. 2008. *Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital*. The Journal of hospital infection 68 (2), S. 130–136.
32. Delcour A. H. 2009. *Outer membrane permeability and antibiotic resistance*. Biochimica et biophysica acta 1794 (5), S. 808–816.
33. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) 2021. *Pathogen*. Verfügbar unter: <https://www.dzif.de/de/glossar/pathogen>, abgerufen am: 06.10.2021.
34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2017. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET)*. Verfügbar unter:

- <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>, abgerufen am: 20.09.2021.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2018. *Surveillance Report: Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe: 2008-2012*. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-report-HAI-Net-ICU-mortality-2008-2012.pdf>, abgerufen am: 20.09.2021.
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2019a. *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - second update: 26 September 2019*. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-second-update>, abgerufen am: 20.09.2021.
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2019b. *Healthcare-associated infections acquired in intensive care units: Annual Epidemiological Report for 2017*. Verfügbar unter: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
38. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020a. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net): Annual Epidemiological Report for 2019*. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>, abgerufen am: 20.09.2021.
39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020b. *Assessment Report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Fosfomycin-containing medicinal products. Procedure number: EMEA/H/A-31/1476*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fosfomycin-article-31-referral-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
40. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2020c. *Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2019*. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country%20summaries-AER-EARS-Net%20202019.pdf>, abgerufen am: 20.09.2021.
41. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2019. *New definitions of S, I and R from 2019*. Verfügbar unter: <http://www.eucast.org/newsiandr/>, abgerufen am: 20.09.2021.
42. European Medicines Agency (EMA) 2020. *European Public Assessment Report (EPAR) Fetroja - International non-proprietary name: cefiderocol: EMA/136096/2020 - Procedure No. EMEA/H/C/004829/0000*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetroja>, abgerufen am: 20.09.2021.
43. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Annex 1 - Summary of Product Characteristics Vaborem*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_en.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
44. European Network for Health Technology Assessment (eunetha) 2016. *Evidence submission templates to support production of core HTA information and rapid assessment: Pharmaceuticals evidence submission template short version: FETCROJA (CEFIDEROCOL). [Data on file]*.

45. Eze E. C., Hafizah C. Y. und Zowalaty, Mohamed E. El 2018. *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infection and Drug Resistance* 11 (2018), S. 2277–2299.
46. Fernández L. und Hancock, Robert E. W. 2012. *Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance*. *Clinical microbiology reviews* 25 (4), S. 661–681.
47. Fritzenwanker M., Imirzalioglu C., Herold S., Wagenlehner F. M., Zimmer K.-P. und Chakraborty, Trinad 2018. *Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern [Treatment Options for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections]*. *Deutsches Ärzteblatt international* 115 (20-21), S. 345–352.
48. Gastmeier P. und Fätkenheuer, Gerd 2015. *Dilemma mit Begriffen und Zahlen: Medizinreport*. *Deutsches Ärzteblatt* 112 (15), S. A674-A675.
49. Geiss H. 2016. *S3-Leitlinie „Antibiotic Stewardship“*. *Bayerisches Ärzteblatt* 71 (3), S. 72–79.
50. Gerlach U.-J. 2016. *Patienten mit multiresistenten Erregern in der Klinik*. *Trauma und Berufskrankheit* 18 (S5), S. 494–498.
51. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2019. *Bakterien*. Verfügbar unter: www.gbe-bund.de/glossar/Bakterien.html, abgerufen am: 20.09.2021.
52. Giedraitienė A., Vitkauskienė A., Naginienė R. und Pavilionis, Alvydas 2011. *Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria*. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 47 (3), S. 137–146.
53. Gudiol C., Aguilar-Guisado M., Azanza J. R., Candel F. J., Cantón R., Carratalà J., Garcia-Vidal C., Jarque I., Lizasoain M., Gil-Bermejo J. M., Ruiz-Camps I., Sánchez-Ortega I., Solano C., Suárez-Lledó M., Vázquez L. und La Cámara, Rafael de 2019. *Consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 38 (4), S. 174–181.
54. Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R., Karlowsky J. A. und Sahm, Daniel F. 2017. *In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study)*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 61 (9), S. 1–16.
55. Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R., Karlowsky J. A. und Sahm, Daniel F. 2018. *In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62 (2), S. e01968-17.
56. Kalanuria A. A., Zai W. und Mirski, Marek 2014. *Ventilator-associated pneumonia in the ICU*. *Critical Care* 18 (208), S. 1–8.
57. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D. A., Palmer L. B., Napolitano L. M., O'Grady N. P., Bartlett J. G., Carratalà J., El Solh A. A., Ewig S., Fey

- P. D., File T. M., Restrepo M. I., Roberts J. A., Waterer G. W., Cruse P., Knight S. L. und Brozek, Jan L. 2016. *Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 63 (5), S. e61-e111.
58. Karlowsky J. A., Hackel M. A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R. und Sahn, Daniel F. 2019. *In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015*. International journal of antimicrobial agents 53 (4), S. 456–466.
59. Kazmierczak K. M., Tsuji M., Wise M. G., Hackel M., Yamano Y., Echols R. und Sahn, Daniel F. 2019. *In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study)*. International journal of antimicrobial agents 53 (2), S. 177–184.
60. Kleber C. und Trampuz, Andrej 2014. *Antibiotikaprophylaxe in der Orthopädie und Unfallchirurgie – was, wann und wie lange applizieren?* OP-JOURNAL 30 (01), S. 8–10.
61. Kollef M. 2020. *Clinical presentation and diagnostic evaluation of ventilator-associated pneumonia*. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnostic-evaluation-of-ventilator-associated-pneumonia/print>, abgerufen am: 26.06.2020.
62. Kraker M. E. A. de, Davey P. G. und Grundmann, Hajo 2011. *Mortality and hospital stay associated with resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe*. PLoS medicine 8 (10), S. e1001104.
63. Kresken M., Korte-Berwanger M., Gatermann S. G., Pfeifer Y., Pfennigwerth N., Seifert H. und Werner, Guido 2020. *In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany*. International journal of antimicrobial agents 56 (4), S. 106128.
64. Labaste F., Grossac J., Bounes F. V., Conil J.-M., Ruiz S., Seguin T., Grare M., Fourcade O., Minville V. und Georges, Bernard 2019. *Risk factors for acquisition of carbapenem-resistance during treatment with carbapenem in the intensive care unit: a prospective study*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 38 (11), S. 2077–2085.
65. Lee S. Y., Kotapati S., Kuti J. L., Nightingale C. H. und Nicolau, David P. 2006. *Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study*. Infection control and hospital epidemiology 27 (11), S. 1226–1232.
66. Li X.-Z., Plésiat P. und Nikaido, Hiroshi 2015. *The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria*. Clinical microbiology reviews 28 (2), S. 337–418.
67. Lin M.-F. und Lan, Chung-Yu 2014. *Antimicrobial resistance in Acinetobacter baumannii: From bench to bedside*. World journal of clinical cases 2 (12), S. 787–814.
68. Longshaw C., Manissero D., Tsuji M., Echols R. und Yamano, Yoshinori 2020. *In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against molecularly characterized,*

- carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria from Europe*. JAC-Antimicrobial Resistance 2 (3), S. 1–13.
69. Lübbert C. 2016. *Epidemiologie und Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) in Deutschland*. Arzneiverordnung in der Praxis 43 (2), S. 80–91.
70. Luna C. M. 2006. *Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia*. European Respiratory Journal 27 (1), S. 158–164.
71. MacDougall C. und Polk, Ron E. 2005. *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clinical microbiology reviews 18 (4), S. 638–656.
72. Maschmeyer G. und Sandherr, M. 2009. *Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. Epidemiologie--Diagnostik--risikoadaptierte Therapie--Prävention*. Der Internist 50 (2), S. 187-99; quiz 200-1.
73. Meletis G., Exindari M., Vavatsi N., Sofianou D. und Diza, E. 2012. *Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa*. Hippokratia 16 (4), S. 303–307.
74. Metan G. und Akova, Murat 2016. *Reducing the impact of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on vulnerable patient groups: what can be done?* Current opinion in infectious diseases 29 (6), S. 555–560.
75. Miethke M. und Marahiel, Mohamed A. 2007. *Siderophore-based iron acquisition and pathogen control*. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR 71 (3), S. 413–451.
76. Mischnik A., Kaase M., Lübbert C., Seifert H. und Kern, Winfried V. 2015. *Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 140 (3), S. 172–176.
77. Mischnik A., Lübbert C. und Mutters, Nico T. 2018. *Neue β -Laktam-Antibiotika und β -Laktamase-Inhibitoren gegen multiresistente Gram-negative Erreger*. Der Internist 59 (12), S. 1335–1343.
78. Morrill H. J., Pogue J. M., Kaye K. S. und LaPlante, Kerry L. 2015. *Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections*. Open forum infectious diseases 2 (2), S. 1-15.
79. Moyá B., Beceiro A., Cabot G., Juan C., Zamorano L., Alberti S. und Oliver, Antonio 2012. *Pan- β -lactam resistance development in Pseudomonas aeruginosa clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities*. Antimicrobial agents and chemotherapy 56 (9), S. 4771–4778.
80. MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD) 2020. *Fachinformation Zerbaxa®: Stand August 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
81. MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD) 2021. *Fachinformation Recarbrio®: Stand November 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
82. Munita J. M. und Arias, Cesar A. 2016. *Mechanisms of Antibiotic Resistance*. Microbiology spectrum 4 (2), S. 1–37.
83. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2017. *Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika Anwendung 2016: Abschlussbericht*. Verfügbar unter: <https://www.nrz->

- hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
84. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2020. *Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten. Stratifizierung: Alle Stationen: Berechnungszeitraum: Januar 2015 bis Dezember 2019. Erstellungsdatum: 4.März 2020.* Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/201501_201912_ITS_ALL_MRECDADRef.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
85. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2021a. *Erreger-Surveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten Stratifizierung: Alle Stationen: Berechnungszeitraum: Januar 2016 bis Dezember 2020, Erstellungsdatum: 16.Juni 2021.* Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/mre/201601_202012_ITS_ALL_MRECDADRef.pdf, abgerufen am: 26.09.2021.
86. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2021b. *Modul ONKO-KISS: Referenzdaten für Patienten mit allogener Transplantation: Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2020, Erstellungsdatum: 29. April 2021.* Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/onko/201701_202012_ONKO2Reference_allogen_exter_n.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
87. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) 2021c. *Modul ONKO-KISS: Referenzdaten für Patienten mit autologer Transplantation: Berechnungszeitraum: Januar 2017 bis Dezember 2020, Erstellungsdatum: 29. April 2021.* Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/onko/201701_202012_ONKO2Reference_autolog_exter_n.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
88. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) und Ruhr Universität Bochum (RUB) 2019. *Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) im Zusammenhang mit der Klassifikation durch mikrobiologische Laboratorien.* Verfügbar unter: http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/FAQ_zur_MRGN-Klassifikation_20190228.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
89. Noll I. und Eckmanns, Tim 2018. *Gegenläufige Entwicklungen.* Deutsches Ärzteblatt 115 (49), S. A2291-A2292.
90. Noll I., Eckmanns T. und Abu Sin, Muna 2020. *Antibiotikaresistenzen: Ein heterogenes Bild.* Deutsches Ärzteblatt 117 (1-2), S. 28.
91. Oliveria J. und Reygaert, Wanda C. 2020. *Gram Negative Bacteria.* Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>, abgerufen am: 20.09.2021.
92. O'Neill J. 2014. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.* Verfügbar unter: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
93. Ordooei Javan A., Shokouhi S. und Sahraei, Zahra 2015. *A review on colistin nephrotoxicity.* European journal of clinical pharmacology 71 (7), S. 801–810.

94. Palacios-Baena Z. R., Giannella M., Manissero D., Rodríguez-Baño J., Viale P., Lopes S., Wilson K., McCool R. und Longshaw, Christopher 2021. *Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 27 ([Heftnummer fehlt!]), S. 228–235.
95. Panawala L. 2017. *Difference between gram positive and gram negative bacteria*. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/315757324_Difference_Between_Gram_Positive_and_Gram_negative_Bacteria, abgerufen am: 20.09.2021.
96. Papst L., Beović B., Pulcini C., Durante-Mangoni E., Rodríguez-Baño J., Kaye K. S., Daikos G. L., Raka L. und Paul, M. 2018. *Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 24 (10), S. 1070–1076.
97. Peleg A. Y. und Hooper, David C. 2010. *Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria*. *The New England journal of medicine* 362 (19), S. 1804–1813.
98. Pfizer Pharma PFE GmbH (Pfizer) 2021. *Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juli 2021*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.09.2021.
99. Poirel L., Jayol A. und Nordmann, Patrice 2017. *Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes*. *Clinical microbiology reviews* 30 (2), S. 557–596.
100. Portsmouth S., van Veenhuizen D., Echols R., Machida M., Ferreira J. C. A., Ariyasu M., Tenke P. und Nagata, Tsutae Den 2018. *Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. *The Lancet. Infectious diseases* 18 (12), S. 1319–1328.
101. Remschmidt C., Schneider S., Meyer E., Schroeren-Boersch B., Gastmeier P. und Schwab, Frank 2017. *Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI)*. *Deutsches Arzteblatt international* 114 (50), S. 858–865.
102. Richter S. E., Miller L., Needleman J., Uslan D. Z., Bell D., Watson K., Humphries R. und McKinnell, James A. 2019. *Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods*. *Open forum infectious diseases* 6 (3), S. ofz027.
103. Robert Koch-Institut (RKI) 2012. *Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI)*. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (10), S. 1311–1354.
104. Robert Koch-Institut (RKI) 2013. *Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien: Ein Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger*. *Epidemiologisches Bulletin* 2013 (19), S. 167–176.

105. Robert Koch-Institut (RKI) 2014. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger: 1. Januar 2013 bis 31. Dezember 2013.* Epidemiologisches Bulletin 2014 (43), S. 419–428.
106. Robert Koch-Institut (RKI) 2016a. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger: Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014.* Epidemiologisches Bulletin 2016 (2), S. 11–22.
107. Robert Koch-Institut (RKI) 2016b. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger: Zeitraum 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2015.* Epidemiologisches Bulletin 2016 (25), S. 214–220.
108. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger: Zeitraum 1. Januar 2016 - 31. Dezember 2016.* Epidemiologisches Bulletin 2017 (26), S. 229–238.
109. Robert Koch-Institut (RKI) 2018. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger: Zeitraum 1. Januar 2017 - 31. Dezember 2017.* Epidemiologisches Bulletin 2018 (28), S. 263–270.
110. Robert Koch-Institut (RKI) 2019a. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger, 2018: 1. August 2019.* Epidemiologisches Bulletin 2019 (31), S. 289–298.
111. Robert Koch-Institut (RKI) 2019b. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018.* Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 21.09.2021.
112. Robert Koch-Institut (RKI) 2020a. *Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health.* Epidemiologisches Bulletin 2020 (26), S. 24–26.
113. Robert Koch-Institut (RKI) 2020b. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhausreger: Zeitraum 1. Januar 2019 bis 31. Dezember 2019.* Epidemiologisches Bulletin 2020 (29), S. 3–10.
114. Robert Koch-Institut (RKI) 2020c. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019: Datenstand: 1. März 2020.* Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 21.09.2021.
115. Robert Koch-Institut (RKI) 2020d. *Resistenzübersicht: Erreger x Antibiotika.* Verfügbar unter: <https://ars.rki.de/Docs/DrugBugMatrix.pdf>, abgerufen am: 21.09.2021.
116. Robert Koch-Institut (RKI) 2021a. *Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhausreger: Zeitraum 1. Januar 2020 bis 31. Dezember 2020.* Epidemiologisches Bulletin 2021 (36), S. 4–11.
117. Robert Koch-Institut (RKI) 2021b. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020: Datenstand: 1. März 2021.* Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 26.09.2021.
118. Rodloff A., Bauer T., Ewig S., Kujath P. und Müller, Eckhard 2008. *Susceptible, intermediate, and resistant - the intensity of antibiotic action.* Deutsches Arzteblatt international 105 (39), S. 657–662.

119. Sharma D., Misba L. und Khan, Asad U. 2019. *Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities*. Antimicrobial Resistance and Infection Control 8 (N.A.), S. 76–85.
120. Shields R. K., Nguyen M. H., Chen L., Press E. G., Kreiswirth B. N. und Clancy, Cornelius J. 2018. *Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections*. Antimicrobial agents and chemotherapy 62 (5), S. 1–12.
121. Shionogi GmbH 2021. *Epidemiologische Berechnungen: Ermittlung der GKV-Zielpopulation. [Data on file]*.
122. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
123. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021a. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1632686366319&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, abgerufen am: 26.09.2021.
124. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021b. *Krankenhäuser: Eckdaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten: Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle)*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/entlassene-patienten-eckdaten.html>, abgerufen am: 21.09.2021.
125. Syal K., Mo M., Yu H., Iriya R., Jing W., Guodong S., Wang S., Grys T. E., Haydel S. E. und Tao, Nongjian 2017. *Current and emerging techniques for antibiotic susceptibility tests*. Theranostics 7 (7), S. 1795–1805.
126. Talbot G. H., Das A., Cush S., Dane A., Wible M., Echols R., Torres A., Cammarata S., Rex J. H., Powers J. H., Fleming T., Loutit J. und Hoffmann, Steve 2019. *Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia*. The Journal of infectious diseases 219 (10), S. 1536–1544.
127. TEVA GmbH 2019. *Colist-Infusion 1 Million I.E., 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand April 2019*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 05.04.2020.
128. Thalhammer F. 2018. *Behandlung multiresistenter Enterobakterien*. Infektiologie & Gastroenterologie-Hepatologie 1 (N.A.), S. 10–12.
129. Uropharm AG 2020. *Fosfomycin-Uropharm 3 g Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.09.2021.
130. van Duin D. und Bonomo, Robert A. 2016. *Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 63 (2), S. 234–241.

131. Villegas M. V. und Lyon, Sue 2018. *Gram-negative infections: evolving treatments with expanding options*. Future science OA 4 (9), S. FSO339.
132. Wang R., van Dorp L., Shaw L. P., Bradley P., Wang Q., Wang X., Jin L., Zhang Q., Liu Y., Rieux A., Dorai-Schneiders T., Weinert L. A., Iqbal Z., Didelot X., Wang H. und Balloux, Francois 2018. *The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene mcr-1*. Nature communications 9 (1), S. 1179–1187.
133. With K. de, Wilke K., Kern W. B., Strauß R., Kramme E., Friedrichs A., Holzmann T., Geiss H., Isner C., Fellheuer M., Ameln-Mayerhofer A. von, Abele-Horn M., Häcker G., Walger P., Deja M., Vehreschild J. und Kather, Anna 2018. *S3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus: AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/092-001.html>, abgerufen am: 20.09.2021.
134. World Health Organization (WHO) 2014. *Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=BFED7A57F05762CB031E06C1EDFCEBBC?sequence=1, abgerufen am: 20.09.2021.
135. World Health Organization (WHO) 2017. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf, abgerufen am: 05.10.2021.
136. Wunderink R. G., Matsunaga Y., Ariyasu M., Clevenbergh P., Echols R., Kaye K. S., Kollef M., Menon A., Pogue J. M., Shorr A. F., Timsit J.-F., Zeitlinger M. und Nagata, Tsutae D. 2020. *Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. The Lancet. Infectious diseases 21 (2), S. 213–225.
137. Zaorsky N. G., Churilla T. M., Egleston B. L., Fisher S. G., Ridge J. A., Horwitz E. M. und Meyer, J. E. 2017. *Causes of death among cancer patients*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (2), S. 400–407.
138. Zasowski E. J., Bassetti M., Blasi F., Goossens H., Rello J., Sotgiu G., Tavošchi L., Arber M. R., McCool R., Patterson J. V., Longshaw C. M., Lopes S., Manissero D., Nguyen S. T., Tone K. und Aliberti, Stefano 2020. *A Systematic Review of the Effect of Delayed Appropriate Antibiotic Treatment on the Outcomes of Patients With Severe Bacterial Infections*. Chest 158 (3), S. 929–938.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cefiderocol (Fetcroja®)	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	2 g alle 8 Stunden	1 Infektion ^a	5 bis 14
<p>a: Es wird von der Behandlung einer Infektion pro Jahr ausgegangen. Die Zielpopulation berücksichtigt die Anzahl der Infektionen pro Jahr unabhängig von Mehrfacherkrankungen.</p> <p>g: Gramm</p> <p>Quelle: Shionogi 2020</p>				
<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>				

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

Es ist zu berücksichtigen, dass die Angaben in der Tabelle 3-14 und in den darauffolgenden Tabellen sich nicht auf den einzelnen Patienten, sondern auf die einzelne Infektion beziehen. Für den Behandlungsmodus wurden die Angaben der Fachinformation von Cefiderocol (Fetcroja®) berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Cefiderocol beträgt die empfohlene Dosis 2 g alle acht Stunden. Die empfohlene Behandlungsdauer ist lokalisationsabhängig und beträgt fünf bis 14 Tage, mit dem Hinweis, dass eine Behandlungsdauer von bis zu 21 Tagen erforderlich sein kann. Cefiderocol wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von drei Stunden verabreicht (Shionogi 2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cefiderocol (Fetroja®)	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	2 g alle 8 Stunden (3 Gaben pro Tag)	5 bis 14
g: Gramm Quelle: Shionogi 2020			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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)	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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cefiderocol (Fetroja®)	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	5 bis 14 (3 Gaben pro Tag)	2 Durchstechflaschen à 1 g	30 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g
g: Gramm Quelle: Shionogi 2020				

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).

Die Angaben in Tabelle 3-16 basiert auf der Fachinformation von Cefiderocol. Die empfohlene Behandlungsdauer entspricht einer Infektion pro Jahr. Mehrfachinfektionen werden in der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

2 Durchstechflaschen à 1 g x 3 Gaben pro Tag x 5 Tage = 30 Durchstechflaschen

2 Durchstechflaschen à 1 g x 3 Gaben pro Tag x 14 Tage = 84 Durchstechflaschen

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cefiderocol (Fetroja®)	1.500,00 € ^a PZN: 16325862 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 Stück	1.785,00 € ^b
a: Klinik-Einkaufspreis b: Klinik-Einkaufspreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer g: Gramm; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: Lauer Fischer 2021		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 wurden am 26.09.2021 der Lauer-Taxe entnommen (Lauer Fischer 2021). Cefiderocol wird ausschließlich an stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Folglich wurde für den relevanten Preis für die GKV (Gesetzliche Krankenversicherung), der in der Lauer-Taxe hinterlegte Herstellerabgabepreis zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer berücksichtigt. Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V wurden nicht berücksichtigt.

Cefiderocol ist in der Wirkstärke 1 g verfügbar. Der Klinik-Einkaufspreis beträgt für eine Packung mit 10 Stück 1.500,00 €. Zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer ergeben sich GKV-relevante Arzneimittelkosten von 1.785,00 € pro Packung.

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cefiderocol (Fetroja®)	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	Nicht zutreffend.	Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Shionogi 2020				

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.

Die Behandlung mit Cefiderocol wird stationär betreut. Folglich sind für Cefiderocol zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zutreffend. Die gegebenenfalls anfallenden Leistungen werden regulär, unabhängig von der Behandlung durchgeführt und sind über eine diagnosebezogene Fallpauschale (Diagnosis Related Group, DRG) abgegolten.

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.

In Tabelle 3-18 wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt. Daher entfällt die Berechnung der Kosten pro Leistung.

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cefiderocol (Fetroja®)	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	Nicht zutreffend	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Shionogi 2020			

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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cefiderocol (Fetroja®)	Bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen	5.355,00 € bis 14.994,00 €	Keine	Keine	5.355,00 € bis 14.994,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Shionogi 2020					

Die Arzneimittelkosten pro Infektion für Cefiderocol wurden berechnet, indem der in Tabelle 3-16 ermittelte Jahresdurchschnittsverbrauch mit den in Tabelle 3-17 dargestellten GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Packung multipliziert wurde.

Für die Berechnung der in Tabelle 3-21 dargestellten Jahrestherapiekosten bzw. Kosten pro Infektion wurde ohne Verwurf bei den benötigten Packungen gerechnet, basierend auf der Annahme, dass in stationären Behandlungseinrichtungen angebrochene Packungen nicht verworfen, sondern für mehrere Patienten aufgeteilt werden können.

Es ist zu beachten, dass die dargestellten Jahrestherapiekosten sich auf eine Infektion und nicht auf einen Patienten beziehen. Dabei können bei einem Patienten mehrere Infektionen innerhalb von einem Jahr auftreten. Dies wird in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4) berücksichtigt.

Wie in Tabelle 3-16 ermittelt, beträgt der Verbrauch für Cefiderocol 30 bis 84 Durchstechflaschen à 1 g pro Infektion pro Jahr. Es werden daher 3 bis 8,4 Packungen der 1 g Wirkstärke mit 10 Stück benötigt. Bei GKV-relevanten Arzneimittelkosten von 1.785,00 € pro Packung der 1 g Wirkstärke ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 5.355,00 € bis 14.994,00 € pro Infektion pro Jahr.

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.

Cefiderocol wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, eingesetzt.

Aufgrund dessen wird Cefiderocol ausschließlich im stationären Bereich eingesetzt. Es handelt sich um ein Antibiotikum, das vor allem bei Verdacht auf oder nachgewiesener Carbapenem-Resistenz, folglich bei Patienten mit begrenzten Therapieoptionen eingesetzt wird. Cefiderocol hat insbesondere einen hohen Stellenwert in der kalkulierten Therapie bei einem Verdacht auf Carbapenem-Resistenz in älteren, hospitalisierten, immunsupprimierten und kritisch kranken Patienten.

Bisher standen für Infektionen mit 4MRGN-Erregern nur sehr begrenzt Therapieoptionen zur Verfügung. Cefiderocol ist das erste und einzige Antibiotikum mit einer Wirksamkeit gegen alle drei von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) benannten Erreger mit der höchsten Priorität (WHO 2017):

- *A. baumannii*, Carbapenem resistent
- *P. aeruginosa*, Carbapenem resistent
- *Enterobacterales*, Carbapenem resistent, resistent gegen Cephalosporine der dritten Generation

Gemäß den in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Berechnungen zur Ermittlung der Zielpopulation für Cefiderocol, kommen 2.582 bis 6.593 Infektionen pro Jahr in Frage, die mit Cefiderocol behandelt werden können. Da Cefiderocol eine hohe Wirksamkeit bei gramnegativen 4MRGN-Erregern aufweist, ist davon auszugehen, dass Cefiderocol selektiv bei schweren Infektionen mit diesen Erregern eingesetzt wird.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Cefiderocol bei Hypersensibilität gegen Cefiderocol selbst, gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe oder gegen ein antibakterielles Arzneimittel mit einem Cephalosporin, sowie bei einer schweren Hypersensibilität (z. B. eine anaphylaktische Reaktion oder eine schwere Hautreaktion) gegen jede Art von antibakteriellem Beta-Lactam (z. B. Penicilline, Monobaktame oder Carbapeneme) kontraindiziert (Shionogi 2020).

Therapieabbrüche

Cefiderocol kann bei der gezielten sowie bei der kalkulierten Therapie eingesetzt werden. Während bei der gezielten Therapie der zugrundeliegende Erreger und die Erregersensibilität bereits bekannt ist, liegt bei der kalkulierten Therapie noch kein Antibiotogramm/Resistogramm vor und zielt daher darauf ab, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt das richtige Antibiotikum zu verwenden, um die größtmögliche Chance auf Heilung zu erzielen. Es ist empfohlen die Therapie, sobald der Erreger nachgewiesen wurde, zu de-eskalieren (Bodmann et al. 2019). Es ist daher möglich, dass Cefiderocol, besonders bei Hochrisikopatienten, bei Verdacht auf eine Carbapenem-Resistenz im Rahmen einer kalkulierten Therapie eingesetzt wird. Nach dem Nachweis der Erregersensibilität durch ein Antibiotogramm wird die Therapie gegebenenfalls auf ein anderes Antibiotikum angepasst. Cefiderocol würde in diesem Fall nicht über die gesamte Behandlungsdauer der Infektion eingesetzt werden.

Patientenpräferenzen

Aufgrund von klinischen Umständen des Patienten, ist davon auszugehen, dass bei einem Teil der für eine Behandlung mit Cefiderocol in Frage kommenden Infektionen, Cefiderocol nicht als Therapie eingesetzt wird.

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

Die beschriebenen Jahrestherapiekosten stellen aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile eine Überschätzung dar. Es ist davon auszugehen, dass Cefiderocol selektiv bei schweren Infektionen mit 4MRGN-Erregern, wie in Abschnitt 3.2.4 ermittelt, 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 zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Cefiderocol entnommen (Shionogi 2020). Die Kosten für Cefiderocol wurden am 26.09.2021 aus der Lauer-Taxe entnommen (Lauer Fischer 2021).

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. Bodmann K.-F., Grabein B., Kresken M., Derendorf H., Stahlmann R., Ott S. R., Olzowy B., Eckmann C., Wagenlehner F. M., Sunderkötter C., Voßen M., Dohmen P. M., Shash P. M., Walger P. und Wilke, Michael 2019. *S2k-Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018: 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019 - Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
2. Lauer Fischer 2021. *LAUER-TAXE-Export: Cefiderocol. [Data on file]*.
3. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
4. World Health Organization (WHO) 2017. *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Verfügbar unter: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf, abgerufen am: 05.10.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Cefiderocol (Fetroja®) mit Stand April 2020 entnommen (Shionogi 2020).

Anforderungen an die Diagnostik

Es bestehen keine spezifischen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird empfohlen, Fetroja bei Patienten einzusetzen, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Allerdings muss zuvor Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat.

Anforderungen an die Infrastruktur

Es bestehen keine spezifischen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

Anwendungsgebiet

Cefiderocol wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen (With et al. 2018).

Dosierung

Tabelle 3-A zeigt die empfohlene Dosierung von Cefiderocol bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 90 ml/min, ermittelt anhand der Cockcroft-Gault-Formel.

Tabelle 3-A: Dosierungsempfehlungen von Cefiderocol bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 90 ml/min

Nierenfunktion	Dosierung	Häufigkeit	Behandlungsdauer
Normale Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 bis < 120 ml/min)	2 g	Alle 8 Stunden	Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Lokalisation der Infektion ^a
Erhöhte renale Clearance (CrCl ≥ 120 ml/min)	2 g	Alle 6 Stunden	Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Lokalisation der Infektion ^a

a: Die Behandlungsdauer ist abhängig von der Infektionsstelle. Zum Beispiel beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, und bei komplizierten intraabdominellen Infektionen 5 bis 10 Tage. Bei nosokomialer Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie, beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 7 bis 14 Tage. Es kann eine Behandlungsdauer von bis zu 21 Tagen notwendig sein.
CrCl: Kreatinin-Clearance; g: Gramm; min: Minute; ml: Milliliter

Besondere Patientengruppen

Tabelle 3-B zeigt die empfohlene Dosierung von Cefiderocol bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung; Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel.

Tabelle 3-B: Dosierungsempfehlungen Dosierung von Cefiderocol bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung

Nierenfunktion	Dosierung	Häufigkeit
Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 60 bis < 90 ml/min)	2 g	Alle 8 Stunden
Mäßige Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 bis < 60 ml/min)	1,5 g	Alle 8 Stunden
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 15 bis < 30 ml/min)	1 g	Alle 8 Stunden
Terminale Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min)	0,75 g	Alle 12 Stunden
Patient mit intermittierender Hämodialyse ^a	0,75 g	Alle 12 Stunden

a: Da Cefiderocol durch Hämodialyse entfernt wird, ist Cefiderocol an Hämodialysetagen zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Abschluss der Hämodialyse zu geben.
CrCl: Kreatinin-Clearance; g: Gramm; min: Minute; ml: Milliliter

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Cefiderocol wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von drei Stunden gegeben.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Die Herstellung und die Applikation der Lösung müssen mit standardmäßiger aseptischer Technik erfolgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt „Liste der sonstigen Bestandteile“ genannten sonstigen Bestandteile (Sucrose, Natriumchlorid, Natriumhydroxid).

Überempfindlichkeit gegen Cephalosporin-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Arten von Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeit gegen Cefiderocol vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbapeneme, Penicilline oder andere antibakterielle Beta-Laktam-Arzneimittel können auch überempfindlich auf Cefiderocol sein. Vor Einleitung einer Cefiderocol-Therapie sollte sorgfältig abgeklärt werden, ob in der Vergangenheit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Beta-Laktam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Cefiderocol sofort abgesetzt werden und es muss eine angemessene Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhoe

Es liegen Berichte über *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) Anwendung von Cefiderocol vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Schweregrad der Erkrankung kann von leichter Diarrhoe bis zu einer tödlich verlaufenden Kolitis reichen. Bei Patienten, die während oder nach der Behandlung mit Cefiderocol eine Diarrhoe entwickeln, ist an diese Diagnose zu denken. In einem solchen Fall ist zu erwägen, die Cefiderocol-Therapie zu beenden und unterstützende Maßnahmen sowie eine spezifische Behandlung gegen

Clostridioides difficile einzuleiten. Es sollten keine Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Darmperistaltik gegeben werden.

Krampfanfälle

Cephalosporine wurden mit der Auslösung von Krampfanfällen in Verbindung gebracht. Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollten ihre Antikonvulsiva-Therapie fortsetzen. Patienten, die fokalen Tremor, Myoklonus oder Krampfanfälle entwickeln, sollten neurologisch untersucht und mit Antikonvulsiva behandelt werden, sofern eine solche Therapie nicht bereits besteht. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Cefiderocol auf Grundlage der Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Alternativ ist Cefiderocol abzusetzen.

Begrenzungen der vorliegenden klinischen Daten

In klinischen Prüfungen wurde Cefiderocol nur zur Behandlung von Patienten mit folgenden Arten von Infektionen eingesetzt: komplizierte Harnwegsinfektionen, beatmungsassoziierte Pneumonie, verschiedene andere Formen von nosokomialer Pneumonie (HAP, Hospital-acquired pneumonia; HCAP, Healthcare-associated pneumonia), Sepsis und Bakteriämie (darunter Patienten, bei denen kein primärer Infektionsherd identifiziert werden konnte).

Die Verwendung von Cefiderocol zur Behandlung von Patienten mit Infektionen durch gramnegative aerobe Erreger, für die es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt, stützt sich auf pharmakokinetisch-pharmakodynamische Analysen für Cefiderocol und auf begrenzte klinische Daten aus einer randomisierten klinischen Studie, in der 80 Patienten mit Cefiderocol und 38 Patienten mit der besten verfügbaren Therapie (Best available therapy, BAT) gegen Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger behandelt wurden.

Gesamtmortalität bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien

In einer randomisierten, offenen klinischen Prüfung an schwerstkranken Patienten mit Infektionen, die nachweislich oder wahrscheinlich auf Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien zurückzuführen waren, wurde bei den mit Cefiderocol behandelten Patienten eine höhere Gesamtmortalitätsrate festgestellt als bei Patienten, die die BAT erhielten. Die höhere Gesamtmortalitätsrate unter Cefiderocol an Tag 28 betraf Patienten, die wegen nosokomialer Pneumonie, Bakteriämie und/oder Sepsis behandelt wurden (25/101 (24,8 %) vs. 9/49 (18,4 %) unter BAT; Differenz zwischen den Behandlungen: 6,4 %, 95 %-Konfidenzintervall (KI) (-8,6, 19,2)). Die höhere Gesamtmortalität bei den mit Cefiderocol behandelten Patienten war bis zum Ende der Studie zu beobachten (34/101 (33,7 %) vs. 9/49 (18,4 %) unter BAT; Differenz zwischen den Behandlungen: 15,3 %, 95 %-KI (-0,2, 28,6)). Die Ursache der höheren Mortalität konnte nicht festgestellt werden. In der Cefiderocol-Gruppe bestand ein Zusammenhang zwischen Mortalität und einer Infektion mit *Acinetobacter* spp. Diese Spezies waren für die meisten Infektionen durch nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter) verantwortlich. Demgegenüber war die Mortalität unter Cefiderocol bei Infektionen durch andere Nonfermenter nicht höher als unter der BAT.

Wirkungsspektrum von Cefiderocol

Cefiderocol hat nur eine schwache oder gar keine Wirkung gegen die meisten grampositiven und anaeroben Erreger (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass an der Infektion auch solche Erreger beteiligt sind, müssen zusätzliche Antibiotika angewendet werden.

Unempfindliche Erreger

Die Anwendung von Cefiderocol kann zu einer Überbesiedelung mit unempfindlichen Erregern führen, was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere angemessene Maßnahmen erforderlich machen kann.

Überwachung der Nierenfunktion

Es sollte in regelmäßigen Abständen die Nierenfunktion kontrolliert werden, da im Verlauf der Therapie Dosisanpassungen erforderlich sein können.

Beeinflussung von Laborergebnissen durch das Arzneimittel

Cefiderocol kann zu falsch-positiven Ergebnissen bei Urinstreifentests (auf Protein, Ketone oder okkultes Blut im Urin) führen. Positive Tests sollten durch alternative Testverfahren bestätigt werden.

Serokonversion im Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Während der Behandlung mit Cefiderocol kann es zu positiven Ergebnissen im direkten oder indirekten Coombs-Test kommen.

Natrium-kontrollierte Diät

Jede Durchstechflasche mit 1 g enthält 7,64 mmol Natrium (circa 176 mg).

Jede 2 g-Dosis Cefiderocol enthält nach der Rekonstitution mit 100 ml 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion 30,67 mmol (705 mg) Natrium, entsprechend etwa 35 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die durch Cefiderocol-Therapie (2 g dreimal täglich) zugeführte tägliche Gesamtdosis an Natrium beträgt 2,1 g und liegt damit knapp über der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Jede 2 g-Dosis Cefiderocol enthält nach der Rekonstitution mit 100 ml 5 %iger Glukoselösung zur Injektion 15,28 mmol (352 mg) Natrium. Die tägliche Gesamtdosis an Natrium, die nach Rekonstitution mit 5 %iger Glukoselösung zur Injektion durch die Cefiderocol-Therapie (2 g dreimal täglich) zugeführt wird, beträgt 1.056 mg, was ungefähr 53 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cefiderocol induziert in vitro das Cytochrom-P450-Enzym (CYP) 3A4. Daher kann die Metabolisierung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 sind, zunehmen, wodurch die systemischen Konzentrationen dieser Arzneimittel abnehmen können. Wenn Cefiderocol zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, sind die Patienten auf eine verminderte Wirkung des begleitend angewendeten Arzneimittels zu überwachen.

Da die in vitro beobachtete induzierende Wirkung von Cefiderocol auf CYP3A4 durch PXR vermittelt wird, können auch andere durch PXR induzierbare Proteine, wie z. B. die CYP2C-Familie und PgP, induziert werden. Die klinische Relevanz einer derartigen Induktion ist nicht bekannt. Daher sind die Patienten bei Anwendung von Cefiderocol zusammen mit Substraten der CYP2C-Familie oder PgP-Substraten auf eine verminderte Wirkung des begleitend angewendeten Arzneimittels zu überwachen.

Auf der Grundlage von in vitro-Studien und einer klinischen Untersuchung der Phase I werden keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cefiderocol und Substraten oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder intestinalen, renalen oder hepatischen Arzneistofftransportern erwartet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Cefiderocol-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cefiderocol während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cefiderocol/ Metabolite mit der menschlichen Milch ausgeschieden werden oder in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cefiderocol verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Cefiderocol zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Cefiderocol auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht untersucht. Ausgehend von den präklinischen Daten einer Studie mit subklinischer Exposition gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass Cefiderocol einen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cefiderocol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (8,2 %), Erbrechen (3,6 %), Übelkeit (3,3 %) und Husten (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien mit Cefiderocol gemeldet (siehe Tabelle 3-C). Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOC) klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3-C: Tabellarische Liste der unerwünschten Reaktionen

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, einschließlich orale Candidose, vulvovaginaler Candidose, Candida im Urin und Candida-Infektion, <i>Clostridioides difficile</i> -Kolitis, einschließlich pseudomembranöse Kolitis und <i>Clostridioides difficile</i> -Infektion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, einschließlich Hautreaktionen und Pruritus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, einschließlich makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematöser Hautausschlag und Medikamentenausschlag	

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Infusionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle und Phlebitis an der Injektionsstelle	
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktion anomal, einschließlich Leberfunktionstest erhöht, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht und Leberfunktionstest anomal	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Es liegen keine Informationen über die klinischen Befunde und Symptome einer Überdosierung mit Cefiderocol vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten überwacht werden und es ist zu überlegen, die Behandlung abzusetzen. Falls erforderlich ist eine allgemeine supportive Therapie einzuleiten.

Bei einer drei- bis vierstündigen Hämodialysesitzung werden etwa 60 % des Cefiderocol entfernt.

Dauer der Haltbarkeit

Pulver

Drei Jahre.

Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei 25 °C für die Dauer von eine Stunde nach der Rekonstitution belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Infusionslösung unverzüglich appliziert werden, es sei denn, das Öffnen/ die Rekonstitution erfolgten mit Verfahren, die eine mikrobielle Kontamination ausschließen. Wird die Infusionslösung nicht unverzüglich

angewendet, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, und die Aufbewahrungsdauer sollte eine Stunde bei 25 °C nicht überschreiten.

Stabilität der verdünnten Lösung im Infusionsbeutel

Die chemische, mikrobiologische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach der Verdünnung ist für sechs Stunden bei 25 °C sowie für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und anschließend für sechs Stunden bei 25 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung unverzüglich appliziert werden. Wird die Infusionslösung nicht unverzüglich angewendet, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrungsdauer sollte im Normalfall sechs Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und anschließend sechs Stunden bei 25 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Der 6-Stunden-Zeitraum bei 25 °C sollte den Zeitraum der dreistündigen Infusion einschließen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Falls die Infusionslösung im Kühlschrank gelagert wurde, muss der Infusionsbeutel nach Entnahme aus dem Kühlschrank vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen.

Hinweise zur Zubereitung der Lösung für die Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Dem Abschnitt B des Anhangs II der Produktinformation des EPAR von Cefiderocol sind folgende Informationen zu entnehmen (EMA 2020a):

Bedingungen oder Einschränkungen für Abgabe und den Gebrauch von Cefiderocol

Es wird empfohlen, Cefiderocol bei Patienten einzusetzen, für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Allerdings muss zuvor Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

Der EPAR benennt keine Anforderungen an die Bedingungen oder Beschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind (EMA 2020a).

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Informationen sind der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (RMP) entnommen (EMA und CHMP 2020).

Es sind keine Risiken von Cefiderocol bekannt, die spezielle Risikomanagementaktivitäten benötigen, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren.

Tabelle 3-D zeigt die Zusammenfassung der vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for medicinal products for human use, CHMP) wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken sowie fehlenden Informationen von Cefiderocol. Es wurden keine (potentiellen) Risiken identifiziert, die für den einzelnen Patienten und das Nutzen-Risiko-Profil als relevant erachtet werden. Zudem gibt der RMP an, dass die in der Produktinformation aufgeführten Sicherheitsinformationen, die Packungsgröße und die Hinweise auf der Packung sowie der legale Status für das Management aller Risiken ausreichend sind.

Tabelle 3-D: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Studienplanung nach der Zulassung

Es waren keine weiteren Studien Voraussetzung oder Pflicht für eine Zulassung von Cefiderocol. Auch nach der Zulassung werden keine weiteren Studien benötigt.

Der Abschnitt D im Anhang II der Produktinformation von Fetcroja gibt zudem folgende Informationen zum RMP (EMA 2020b):

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

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Cefiderocol ist seit dem 23.04.2020 von der Europäischen Kommission bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, zugelassen (EC 2020; EMA 2020a; Shionogi 2020). Cefiderocol weist damit eine pathogen spezifische Indikation gemäß EMA/844951/2018 Rev.3 auf. So ist Cefiderocol wirksam gegen mehrere Erreger, entsprechend der Einstufung der für Deutschland adaptierten Erregerliste des Robert Koch-Instituts (Erregerliste gemäß § 35a Abs. 1c S. 6 SGB V) (Shionogi 2020; RKI 2021b).

Für die Anwendung von Cefiderocol muss gemäß Fachinformation zuvor Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden, der angemessene Erfahrung mit der Behandlung von Infektionskrankheiten hat (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Shionogi 2020).

Zusätzlich sind die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen (Abschnitt 4.1 der Fachinformation, sowie Summary RMP Abschnitt I) (EMA 2020c). Insbesondere die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ thematisiert hierbei schwerpunktmäßig die Anforderungen an Antibiotic Stewardship (ABS) in Deutschland (With et al. 2018).

Gemäß § 35a Abs. 1c SGB V und 5. Kapitel § 15a Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist Cefiderocol basierend auf den Kriterien des BfArM und RKI mit dem Bescheid vom 21.10.2021 der Status als Reserveantibiotikum bescheinigt worden (G-BA 2021; RKI 2021a).

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation und Produktinformation von Cefiderocol (Fetroja[®]), dem EPAR und der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für Cefiderocol entnommen (EMA 2020a, 2020b; EMA und CHMP 2020; Shionogi 2020). Die Angaben im Abschnitt 3.4.5 wurden dem Freistellungsantrag von der Nutzenbewertung nach §35a Abs. 1c SGB V sowie dem Bescheid des G-BA entnommen (G-BA 2021; Shionogi 2021).

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. Europäische Kommission (EC) 2020. *Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. April 2020 bis 30. April 2020: Veröffentlichung gemäß Artikel 13 bzw. Artikel 38 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (2020/C 181/01). Cefiderocol*. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:C:2020:181:TOC>, abgerufen am: 08.07.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020a. *European Public Assessment Report (EPAR) Fetcroja - International non-proprietary name: cefiderocol: EMA/136096/2020 - Procedure No. EMEA/H/C/004829/0000*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetcroja>, abgerufen am: 20.09.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020b. *Fetcroja® Produktinformation: EPAR ANHANG I: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020c. *Summary of risk management plan for Fetcroja (cefiderocol)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/fetcroja-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, abgerufen am: 08.07.2021.
5. European Medicines Agency (EMA) und Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2020. *Summary of risk management plan (RMP) for Fetcroja (cefiderocol)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/fetcroja-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, abgerufen am: 20.09.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen Reservestatus gemäß § 35 a Abs. 1c SGB V für das Fertigarzneimittel Fetcroja mit dem Wirkstoff Cefiderocol*. Aktenzeichen: 2020-R-002. *Data on file*.
7. Robert Koch-Institut (RKI) 2021a. *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*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.09.2021.
8. Robert Koch-Institut (RKI) 2021b. *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. Verfügbar unter:

https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.09.2021.

9. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetcroja: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.
10. Shionogi GmbH (Shionogi) 2021. *Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1c SGB V - Reserveantibiotika. [Data on file]*.
11. With K. de, Wilke K., Kern W. B., Strauß R., Kramme E., Friedrichs A., Holzmann T., Geiss H., Isner C., Fellheuer M., Ameln-Mayerhofer A. von, Abele-Horn M., Häcker G., Walger P., Deja M., Vehreschild J. und Kather, Anna 2018. *S3 Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus: AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018*. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html>, abgerufen am: 20.09.2021.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Cefiderocol entspricht dem Stand von April 2020 (Shionogi 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Cefiderocol wird ausschließlich im stationären Sektor eingesetzt. Alle ärztlichen Leistungen und damit verbundene anfallenden Kosten werden über DRG abgerechnet. Ärztliche Leistungen entsprechend des EBM fallen nicht an.

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. Shionogi GmbH (Shionogi) 2020. *Fachinformation Fetroja: Stand April 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.09.2021.