

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aztreonam/Avibactam (Emblaveo®)

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von AVI.....	9
Abbildung 2: Klasseneinteilung der Beta-Lactamasen und Inhibitionsspektrum von AVI.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3GC	Drittgenerations-Cephalosporin
3GCR	resistent gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen
3MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen drei Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger mit Resistenz gegen vier Antibiotikagruppen
AmpC	Ampicillinase C
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATM	Aztreonam
ATM-AVI	Aztreonam-Avibactam
AVI	Avibactam
BLI	Beta-Lactamase-Inhibitor
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacterales
CTX-M	Cefotaximase
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
IMP	Imipenemase
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MBL	Metallo-Beta-Lactamasen
MRGN	Multiresistente(r) gramnegative(r) Erreger
NDM	New Delhi Metallo-Beta-Lactamase
OXA	Oxacillinase
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulphydryl variable Beta-Lactamase
TEM	Temoneira Beta-Lactamase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VIM	Verona integron-encoded Metallo Beta-Lactamase
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Aztreonam/Avibactam
Handelsname:	Emblaveo®
ATC-Code:	J01DF51

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19222855	EU/1/24/1808/001	Jede Durchstechflasche enthält 1,5 g Aztreonam und 0,5 g Avibactam (als Avibactam-Natrium)	10 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Antibiotika werden zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt. Sie unterstützen das Abwehrsystem des Körpers bei der Bekämpfung von Bakterien, indem sie die Erreger abtöten (bakterizide Antibiotika) oder sie in ihrem Wachstum hemmen (bakteriostatische Antibiotika). Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass die Substanz unter anderem die Zellwand oder den Stoffwechsel der Mikroorganismen angreift [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATM ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobactame und das einzige zugelassene Monobactam in der EU. ATM ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobactame. Es wirkt inhibierend auf die Biosynthese der bakteriellen Zellwand, was zur Zellyse und zum Tod der Bakterien führt [2]. ATM wird zur Behandlung verschiedener durch gramnegative Bakterien verursachter Infektionen, wie Lungenentzündung, komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI) und Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und weiterer Infektionen angewendet [3]. In Deutschland wird ATM lediglich zur lokalen pulmonalen Anwendung bei Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) vermarktet.

In den letzten Jahren wurde der klinische Nutzen von Beta-Lactam-Antibiotika durch die Entstehung von Resistenzen signifikant reduziert; zu den am weitesten verbreiteten Resistenzmechanismen zählt die enzymatische Inaktivierung der Antibiotika durch Beta-Lactamasen [4, 5]. Diese werden vor allem von gramnegativen Bakterien, insbesondere aus der Ordnung der Enterobacterales und der Gruppe der Nonfermenter, gebildet [6]. ATM kann durch zahlreiche Beta-Lactamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum (sog. Extended-Spektrum- β -Lactamasen [ESBL]) oder durch konstitutiv gebildete Beta-Lactamasen vom AmpC (Ampicillinase C)-Typ. Eine Besonderheit stellt die Stabilität von ATM gegenüber einer Untergruppe der Beta-Lactamasen – den Metallo-Beta-Lactamasen (MBL) - dar, die wiederum in der Lage sind, fast alle anderen therapeutisch eingesetzten Beta-Lactame, was auch Carbapeneme miteinschließt, zu zerstören. Da MBL-bildende Erreger jedoch in der Regel zusätzlich weitere Resistenzmechanismen ausbilden, gegenüber denen ATM nicht stabil ist, ist ein Einsatz von ATM allein auch bei MBL-bildenden Erregern nicht möglich.

AVI ist selbst nicht antibiotisch wirksam, hemmt jedoch eine Vielzahl an Beta-Lactamasen, die zu Resistenzen gegen Beta-Lactam-Antibiotika führen. Als kompetitiver Inhibitor der Beta-Lactamase verhindert AVI den Abbau des eigentlichen Beta-Lactam-Antibiotikums ATM und kann so die Aktivität von ATM gegen Bakterien mit solchen Resistenzmechanismen wiederherstellen.

AVI enthält keinen Beta-Lactam-Ring und bindet kovalent an die Beta-Lactamase. Anders als bei den älteren Beta-Lactamase-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam, die einen Beta-Lactam-Ring besitzen und von der Beta-Lactamase irreversibel zu einem inaktiven Produkt hydrolysiert werden, ist die Bindung von AVI langsam reversibel (siehe Abbildung 1). Löst sich die Bindung, steht AVI erneut als Inhibitor zur Verfügung [7-9].

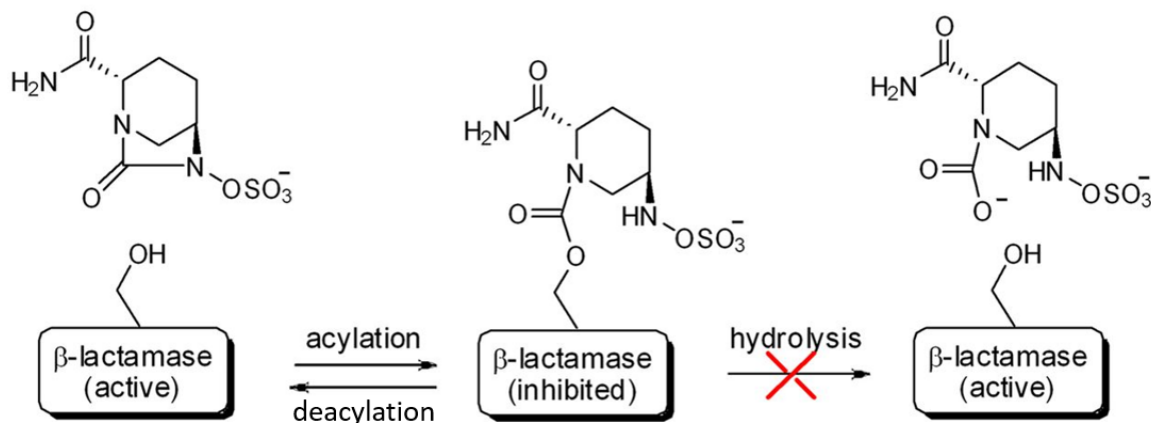


Abbildung 1: Wirkmechanismus von AVI.

Abbildung modifiziert nach [9]. Die kovalente Inhibition der Beta-Lactamase durch AVI ist reversibel. Durch Deacylierung wird aktives AVI regeneriert, anstatt durch Hydrolyse verbraucht zu werden [7-9]. AVI: Avibactam.

Während die älteren Beta-Lactamase-Inhibitoren nur einige Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A inhibieren, hemmt AVI Beta-Lactamasen der Klassen A (einschließlich ESBL und Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemasen [KPC]), C (AmpC), sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. Oxacillinase [OXA]-48). AVI inhibiert jedoch keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen). Durch seine Wirksamkeit gegen AmpC-Enzyme, ESBL und in der Klinik relevante Carbapenemasen wie KPC und OXA-48 bietet AVI Schutz vor einer Vielzahl von Beta-Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen (siehe auch Abbildung 2) [3, 8].

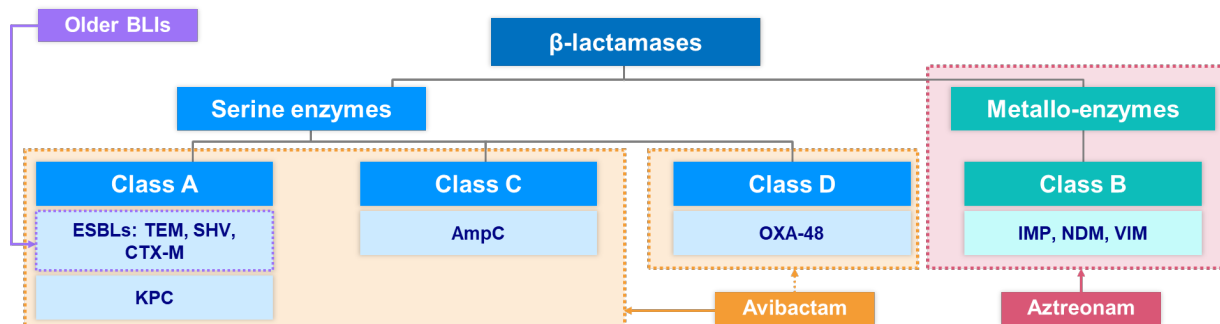


Abbildung 2: Klasseneinteilung der Beta-Lactamasen und Inhibitionsspektrum von AVI.

Quelle: Eigene Darstellung nach [8, 10, 11]. AVI inhibiert sowohl Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A (wie ESBL und KPC), C (AmpC), sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. OXA-48) und bietet so Schutz vor einer Vielzahl von Beta-Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen. AVI inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen). ATM ist jedoch stabil gegenüber Enzymen der Klasse B (Metallo-Beta-Lactamasen).

AmpC, Ampicillinklasse C; BLI, Beta-Lactamase-Inhibitor; CTX-M, Cefotaximase; ESBL, Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen; IMP, Imipenemase; KPC, Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; NDM, New Delhi Metallo-Beta-Lactamase; OXA, Oxacillinase; SHV, Sulfhydryl variable Beta-Lactamase; TEM, Temoneira Beta-Lactamase; VIM, Verona integron-encoded Metallo Beta-Lactamase.

MBL unterscheiden sich strukturell stark von den anderen Beta-Lactamasen. Sie gehören zur Ambler Klasse B und zählen aufgrund ihrer Fähigkeit, alle verfügbaren Beta-Lactame mit Ausnahme von ATM und Cefiderocol zu hydrolysieren, zu den besonders kritischen Resistenzmutationen und schränken damit die Therapieoptionen gegen Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) weiter ein. Keiner der derzeit zur Therapie zur Verfügung stehenden Beta-Lactamase-Inhibitoren ermöglicht eine Inhibition von Carbapenemasen aller drei Ambler-Klassen (A, B, D) [12-14]. AVI wird in Deutschland seit 2017 i.v. bereits in der fixen Kombination mit Ceftazidim (Zavicefta®) eingesetzt [15].

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

Die national und international gebräuchliche Nomenklatur multiresistenter gramnegativer Erreger ist vielfältig. Die Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) gruppiert multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) anhand ihrer Resistenz gegenüber 4 Antibiotikagruppen, die primär bei schweren Infektionen eingesetzt werden: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Es werden Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und solche mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen bzw. mit Nachweis einer Carbapenemase (4MRGN) unterschieden [16]. Der wichtigste Unterschied zu den 3MRGN- besteht bei 4MRGN-Erregern in einer Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika [17, 18]. International geläufig und so auch unter anderem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verwendet, wird hingegen in Drittgenerations-Cephalosporin-resistente (3GCR) und CRE unterschieden. Die WHO klassifiziert Rifampicin-resistente Mycobacterium tuberculosis und Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii sowie 3GCR Enterobacterales und CRE als ‘Critical Priority’ bzw. ‘Serious Threat’, da hier der größte Bedarf neuer, wirksamer Therapieoptionen besteht [19, 20]. Mit dem Bescheid vom 04.04.2024 hat der G-BA den Status von Aztreonam-Avibactam (ATM-AVI) als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c Sozialgesetzbuch (SGB) V bestätigt [21].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Emblaveo ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.			
Emblaveo ist auch für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b	nein	22.04.2024	A
Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)	nein	22.04.2024	B
Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	nein	22.04.2024	C
Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)	nein	22.04.2024	D
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Anwendungsgebiet A ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von ATM-AVI und entspricht dem tatsächlichen Anwendungsgebiet von ATM-AVI.</p> <p>cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: „Es wird empfohlen, Emblaveo für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Infektionskrankheiten anzuwenden.“</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die aktuelle Fachinformation von ATM-AVI zugrunde [3].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf Daten der internen Datenbanken von PFIZER PHARMA GmbH. Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der Fachinformation entnommen.

Für Abschnitt 2.2

Angaben zum Wirkmechanismus von ATM-AVI wurden anhand der aktuellen Fachinformation sowie anhand von in einer orientierenden Handsuche identifizierten Sekundärliteratur (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Tenover, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1): S3-10; discussion S62-70.
2. Gilead Sciences Ireland UC. Cayston® 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler: Fachinformation [online]. Stand: 02.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011965> [Zugriff: 17.07.2024]. 2023.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Emblaveo® 1,5 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.pfizerpro.de/files/Emblaveo-15g05g-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionslsung.pdf> [Zugriff: 16.07.2024]. 2024.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 28/2007. ESBL und AmpC: β -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. [online]. Stand: 13.07.2007. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgabenlinks/28_07.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.07.2024]. 2007.
5. Witte, W., Mielke, M. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2003; 46(10): 881-890.
6. Rohde, H., Angermair, S., Huber, K. Multiresistente Infektionserreger: Gramnegative Bakterien – eine zunehmende Herausforderung [online]. 2019.
7. Ehmman, D. E., Jahić, H., Ross, P. L., Gu, R. F., Hu, J. et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(29): 11663-8.
8. Lahiri, S. D., Johnstone, M. R., Ross, P. L., McLaughlin, R. E., Olivier, N. B. et al. Avibactam and class C β -lactamasen: mechanism of inhibition, conservation of the binding pocket, and implications for resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(10): 5704-13.

9. Lahiri, S. D., Mangani, S., Durand-Reville, T., Benvenuti, M., De Luca, F. et al. Structural insight into potent broad-spectrum inhibition with reversible recyclization mechanism: avibactam in complex with CTX-M-15 and *Pseudomonas aeruginosa* AmpC β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(6): 2496-505.
10. DrugBank. Aztreonam [online]. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00355> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
11. Vrancianu, C. O., Gheorghe, I., Dobre, E. G., Barbu, I. C., Cristian, R. E. et al. Emerging Strategies to Combat β -Lactamase Producing ESKAPE Pathogens. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22).
12. Nordmann, P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014; 44(2): 51-6.
13. Nordmann, P., Naas, T., Poirel, L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10): 1791-8.
14. Poirel, L., Dortet, L., Bernabeu, S., Nordmann, P. Genetic features of bla_{NDM-1}-positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(11): 5403-7.
15. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta[®] 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 01.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/016060> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.
16. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012; 55(10): 1311-1354.
17. Fritzenwanker, M., Imirzalioglu, C., Herold, S., Wagenlehner, F. M., Zimmer, K.-P. et al. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115(20-21): 345-52.
18. Hagel, S., Stallmach, A., Keller, P., Pletz, M. Multiresistente Erreger. *Zentralbl Chir* 2015; 140(4): 417-25.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019 [online]. Stand: 12.2019. URL: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/2019-ar-threats-report->

[508.pdf?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf](https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf) [Zugriff: 17.07.2024]. 2019.

20. World Health Organization (WHO). WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. [online]. Stand: 17.05.2024. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> [Zugriff: 17.07.2024]. 2024.

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