

Gesetzliche Verpflichtungen des RKI und BfArM im Rahmen der Einstufung von Reserveantibiotika

Hintergrund

Antibiotikaresistenzen sind eine zunehmende Bedrohung und führen weltweit zu ca. 1,27 Millionen Todesfällen pro Jahr.¹ Um der Herausforderung der zunehmenden Antibiotikaresistenzen zu begegnen, werden Konzepte entwickelt, die in der Regel auf multisektoralen Maßnahmen basieren. Die Gewährleistung des Zugangs zu wirksamen Antibiotika und zur Erregerdiagnostik, die Erhaltung der Wirksamkeit bestehender Antibiotika durch Surveillance und Antibiotic Stewardship (ABS) sowie die Förderung von Innovationen für neue Therapieansätze sind dabei neben Infektionspräventionsmaßnahmen zentrale Ziele.² Im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2030)³ und des begleitenden Aktionsplans wird ein sektorübergreifender One-Health-Ansatz verfolgt, um die Behandlungsfähigkeit von Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren sicherzustellen.

Herausforderungen bei der Entwicklung neuer Antibiotika

Ein Baustein zur Bewältigung der Resistenzproblematik ist die Entwicklung neuer Wirkstoffe, insbesondere von wirksamen Antibiotika zur Behandlung multiresistenter Erreger (MRE). Zur Verfügung stehende Antibiotika erweisen sich zunehmend als unzureichend wirksam. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verursachen Antibiotikaresistenzen weltweit jährlich etwa 700.000 Todesfälle und bis 2050 könnten es bis zu 10 Millionen sein, wenn keine wirksamen Maßnahmen ergriffen werden.^{4,5} Viele der neuen Antibiotika, die sich derzeit in der klinischen Entwicklung befinden, sind Modifikationen bereits bekannter Wirkstoffe. Dies bedeutet, dass sie zwar einige Verbesserungen bieten, aber keine grundlegend neuen Behandlungsmöglichkeiten darstellen. Laut einem Bericht des Pew Charitable Trusts sind etwa 75 % der Antibiotika, die sich in der klinischen Entwicklung befinden, Derivate bestehender Klassen, was ihre Fähigkeit, gegen neu auftretende resistente Bakterien zu wirken, begrenzt.⁶

Eingeschränkte Gewinnperspektiven sind ein wesentlicher Grund für die Zurückhaltung pharmazeutischer Unternehmen (pU) bei der Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika. Da Marktmechanismen keine Gewinngarantien bieten und neue Antibiotika aufgrund ihres gezielten und sparsamen Einsatzes nur kurze Behandlungszeiten ermöglichen, entsprechen sie nicht den Verkaufsinteressen und Gewinnmargen der Unternehmen.⁷ Um dennoch Fortschritte in diesem Bereich zu erzielen, sind innovative Ansätze zur Finanzierung und Unterstützung der Antibiotikaforschung erforderlich.

WHO-Initiativen und globale Koordination

Im Jahr 2017 veröffentlichte die WHO erstmals eine Liste prioritärer antibiotikaresistenter Erreger (WHO Priority Pathogen List [PPL]),⁸ die 12 Bakterienfamilien mit verschiedenen Resistenzprofilen umfasst und welche nach internationalen Expertenmeinungen die größte Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen. Die Liste wurde nach der Dringlichkeit und dem Bedarf an neuen Antibiotika in drei Prioritätsgruppen unterteilt (*critical, high, medium*). Eine aktualisierte Liste wurde im Mai 2024 publiziert.⁹

Die WHO PPL wurde entwickelt, um Investitionsschwerpunkte festzulegen und die weltweite Koordination von Forschungs- und Entwicklungsstrategien zu unterstützen. Sie dient somit als Orientierung für den öffentlichen und privaten Sektor, um die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika mit Maßnahmen und Investitionen in besonders benötigten Bereichen gezielt zu fördern. Organisationen und Institutionen, die sich direkt mit der Herausforderung der Entwicklung neuer Antibiotika befassen, sind z. B. das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF),¹⁰ die Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP)¹¹ und Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (CARB-X).¹²

Ein Instrument, das darauf abzielt, den verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika zu unterstützen und die Entstehung von Antibiotikaresistenzen zu verlangsamen, ist die „AWaRe“-Kategorisierung (*Access, Watch, Reserve*)¹³ der WHO. Diese Kategorisierung erleichtert die Entwicklung und Implementierung von Leitlinien, Richtlinien und Qualitätsindikatoren zur Förderung eines rationalen Antibiotikaeinsatzes.

Förderung der Entwicklung neuer Antibiotika in Deutschland durch gesetzliche Maßnahmen

In Deutschland liegt ein besonderer Fokus auf der Markteinführung neuer Antibiotika gegen MRE und deren Einstufung als „Reserveantibiotika“. Seit 2021 ermöglicht eine Änderung des § 35a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), neue Antibiotika als Reserveantibiotika einzustufen und damit von der Notwendigkeit der Zusatznutzenbewertung zu befreien.¹⁴ Gemäß dieser Regelung gilt für Antibiotika, die vom G-BA als Reserveantibiotika eingestuft werden, der Zusatznutzen im Vergleich zu möglichen Therapiealternativen als belegt, ohne dass der pU diesen durch entsprechende Studien nachweisen muss. Diese Maßnahme zielt darauf ab, die Forschung, Entwicklung und Markteinführung neuer Antibiotika zur Bekämpfung von MRE zu fördern,

indem finanzielle und wirtschaftliche Anreize geschaffen werden (s. Infobox 1).

Die Rolle von RKI und BfArM bei der Reserveantibiotika-Einstufung

Im Kontext der Einstufung eines Arzneimittels als Reserveantibiotikum durch den G-BA gemäß § 35a SGB V hat der Gesetzgeber dem Robert Koch-Institut (RKI) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) folgende Aufgaben zugewiesen¹⁵:

- ▶ Entwicklung von Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum,
- ▶ Erstellung einer nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger,
- ▶ Erstellung einer Stellungnahme zur qualitätsgesicherten Anwendung eines Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzlage im Falle einer Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum durch den G-BA.

Methodik

1. Entwicklung von Kriterien zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum

Die Kriterien (s. Abb. 1) wurden mittels Konsultation von Expertinnen und Experten unter Verwendung

INFOBOX 1

Beispiele für Incentivierungsmechanismen zur Förderung der Erforschung und Entwicklung neuer antibiotischer Wirkstoffe in Deutschland

In Deutschland gibt es mehrere Anreizmechanismen zur Förderung von Forschung und Entwicklung (F&E) neuer Antibiotika, die sich in Push- und Pull-Mechanismen unterteilen lassen. Push-Mechanismen zielen darauf ab, die Kosten und Risiken der frühen F&E-Phase zu verringern. Dazu gehören direkte Subventionen, Steueranreize und Förderprogramme wie das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV),* das finanzielle Unterstützung für F&E bereitstellt. Pull-Mechanismen hingegen bieten Belohnungen für erfolgreiche Entwicklungen und Marktzulassungen, um die Markteinführung zu fördern. Beispiele hierfür sind Marktprämien, verlängerte Marktexklusivität und garantierte Kaufverträge durch öffentliche Institutionen.

Seit März 2023 sollen Reserveantibiotika mit neuartigen Wirkstoffen zur Bekämpfung von MRE gemäß dem neuen Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfung- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG)** unter den überarbeiteten Preis- und Erstattungsgesetzen wesentlich bevorzugt werden. Diese Anreize sollen die Attraktivität der Antibiotikaforschung erhöhen und die Entwicklung dringend benötigter neuer Wirkstoffe fördern.

* https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Daten/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_bgb119_S.1202_150819.pdf

** ALBVVG | BMG (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvvg.html>)

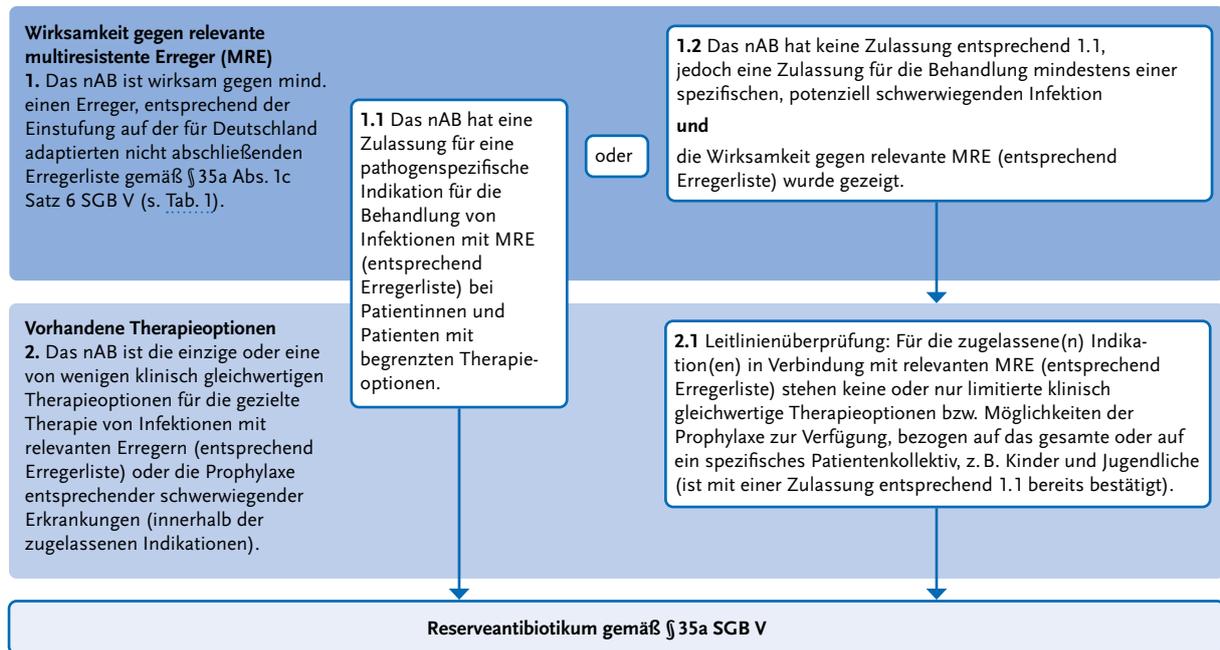


Abb. 1 | Flowchart zur Einstufung von Reserveantibiotika gemäß § 35a SGB V (s. auch Originalpublikation¹⁹)
nAB = neues Antibiotikum

der DELPHI-Methode* und anschließender Kommentierung von Vertreterinnen und Vertretern der Nationalen Referenzzentren, relevanten Fachgesellschaften und Institutionen definiert.

2. Erstellung einer nicht abschließenden Liste multiresistenter bakterieller Krankheitserreger

Grundlage für die Auswahl der Bakterien zur Erstellung einer nicht abschließenden MRE-Liste (s. Tab. 1) bildete die Prioritätenliste bakterieller Krankheitserreger der WHO PPL 2017.¹⁶ Weitere Kriterien wurden festgelegt, um jene zusätzlichen MRE zu charakterisieren, die für Deutschland von besonderer Relevanz sind:

- ▶ Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen für den jeweiligen Krankheitserreger,
- ▶ Anteil und Trend resistenter Isolate unter allen Isolaten in der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)¹⁷,
- ▶ Übertragbarkeit und Optionen zur Prävention von Infektionen mit dem Krankheitserreger,
- ▶ bundesweite Meldepflicht des Erregers gemäß § 7 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG)¹⁸,
- ▶ besondere klinische Relevanz eines Erregers in Deutschland.

* Die DELPHI-Methode ist ein strukturierter Prozess, bei dem Expertinnen und Experten in anonymen Befragungsrounds konsensbasierte Prognosen oder Lösungen entwickeln.

<i>Acinetobacter baumannii</i> , CR <i>Burkholderia-cepacia</i> -Komplex, CR <i>Burkholderia-cepacia</i> -Komplex, 3GCR <i>Campylobacter</i> spp., FQR <i>Citrobacter</i> spp., 3GCR <i>Enterobacter</i> spp., CR <i>Enterobacter</i> spp., 3GCR <i>Enterococcus faecium</i> , VR <i>Escherichia coli</i> , CR	<i>Escherichia coli</i> , 3GCR <i>Haemophilus influenzae</i> , AmpR <i>Helicobacter pylori</i> , ClAR <i>Klebsiella</i> spp., CR <i>Klebsiella</i> spp., 3GCR <i>Morganella</i> spp., 3GCR <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , FQR <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3GCR <i>Proteus</i> spp., 3GCR	<i>Providencia</i> spp., 3GCR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , CR <i>Salmonella</i> (non-typhoidal), FQR <i>Serratia</i> spp., 3GCR <i>Shigella</i> spp., FQR <i>Staphylococcus aureus</i> , MR <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , FQR
--	---	--

Tab. 1 | Nicht abschließende Liste relevanter multiresistenter bakterieller Krankheitserreger (2024) – angepasst für Deutschland gemäß WHO Pathogens Priority List.

AmpR = Ampicillin-resistent, CR = Carbapenem-resistent, ClAR = Clarithromycin-resistent, 3GCR = resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation, FQR = Fluorchinolon-resistent, MR = Methicillin-resistent, VR = Vancomycin-resistent

3. Einstufung als Reserveantibiotikum basierend auf den Kriterien und der MRE-Liste

Als Hauptkriterien für die Einstufung als Reserveantibiotikum wurden die Wirksamkeit gegen relevante MRE in Kombination mit begrenzten Therapieoptionen festgelegt. Die Klassifizierung erfolgt mit Hilfe einer Indikatortabelle und eines Flussdiagramms unter Einbezug der Erregerliste. Nach aktueller Einschätzung wurden außer Fluorchinolone-resistenten *Salmonella typhi*, Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* und Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* sämtliche Erreger der WHO PPL in Deutschland als relevant eingeschätzt. Zusätzlich sind *Burkholderia-cepacia*-Komplex und *Stenotrophomonas maltophilia* gelistet, die in Deutschland von besonderer klinischer Relevanz sind (s. Tab. 1).

Die Kriterien und die Erregerliste wurden in der ersten Version im Januar 2021 auf der RKI-Webseite veröffentlicht, die Aktualisierung im Februar 2024.¹⁹ Die nicht abschließende MRE-Liste wird mindestens alle fünf Jahre unter Berücksichtigung der aktuellen Antibiotikaresistenzentwicklung aktualisiert. Daher ist die systematische und kontinuier-

liche Überwachung der Antibiotikaresistenzen und des -verbrauchs mit Hilfe der Surveillancesysteme am RKI, insbesondere ARS und der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS), siehe Infobox 2,¹⁹ besonders wichtig.

4. Qualitätsgesicherte Anwendung von Reserveantibiotika

Nach der Einstufung als Reserveantibiotikum legt der G-BA Vorgaben für eine qualitätsgesicherte Anwendung in Behandlungseinrichtungen fest, welche einen adäquaten Einsatz garantieren sollen. Dabei können Empfehlungen im Rahmen einer gesetzlich vorgegebenen Stellungnahme vom RKI und vom BfArM einbezogen werden. Wichtige Aspekte beinhalten unter anderem den indikationsgerechten Einsatz nach Erregernachweis gemäß den entsprechenden Leitlinien, die Verschreibung von Reserveantibiotika nur nach Rücksprache mit qualifiziertem ärztlichem Personal sowie die Einhaltung lokaler Freigaberegulungen. Die Umsetzung sollte insbesondere im Rahmen des hausinternen ABS-Programms erfolgen. Dies beinhaltet auch eine systematische Surveillance von Antibiotikaresistenzen und -verbrauch.

INFOBOX 2

Überblick über Surveillancesysteme am RKI^{17,20}

Das RKI hat die Surveillancesysteme **ARS** (Antibiotika-Resistenz-Surveillance), **AVS** (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) und **ARVIA** (ARS und AVS integrierte Analyse) etabliert, um Daten zur Antibiotikaresistenz und zum Antibiotikaverbrauch zu erfassen und zu analysieren. Für die Verbrauchsurveillance im ambulanten Bereich steht **SAMBA** (Surveillance ambulanter Antibiotikaverbrauch) zur Verfügung.

Diese Systeme liefern wichtige Informationen für die Eindämmung und Kontrolle der Antibiotikaresistenz, unterstützen Einrichtungen bei der Erfüllung gesetzlicher Vorgaben und tragen zur Einschätzung der Resistenzsituation bei. Lokale Maßnahmen für einen umsichtigen Antibiotikaeinsatz, sog. Antibiotic-Stewardship-Maßnahmen, werden durch die Bereitstellung von individuellen Feedback-Reports unterstützt. Zudem sind Referenzdaten öffentlich abrufbar.

ARS ist konzipiert als ein laborgestütztes Surveillancesystem zur kontinuierlichen Erhebung von Daten zur Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitsprüfung nach EUCAST* aus Routinediagnostikdaten für das gesamte Spektrum klinisch relevanter Erreger – Bakterien, Pilze und Viren. Teilnehmer an ARS sind Labore, die Proben aus Krankenhäusern und ärztlichen Praxen mikrobiologisch untersuchen.

AVS ist ein elektronisches, webbasiertes Surveillancesystem für den stationären Bereich zur Erfassung von Verbrauchsdaten von Antibiotika, Virustatika und Antimykotika aus Krankenhäusern, mit Teilnehmenden aus Deutschland und Österreich.

ARVIA ist ein Surveillancetool für Krankenhäuser, mit dem Daten zu Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenz in Bezug zueinander ausgewertet werden können.

* <https://www.eucast.org/>

Kliniken und Einrichtungen, welche gemäß § 35a SGB V eingestufte Reserveantibiotika einsetzen, sind seit dem 1.1.2024 zu einer Teilnahme an den hier beschriebenen Surveillancesystemen verpflichtet.²¹ In den Beschlüssen zum Freistellungsverfahren der jeweiligen Reserveantibiotika heißt es hierzu: „Die Verbrauchs- und Resistenzsurveillance gemäß § 23 Abs. 4 IfSG ist umzusetzen. Diese soll über die Teilnahme an den Systemen AVS und ARS bzw. ARVIA (ARS und AVS – Integrierte Analyse) erfolgen.“

5. Bisherige Freistellungsverfahren

Cefiderocol war das erste Antibiotikum, das gemäß den oben beschriebenen Kriterien als Reserveantibiotikum eingestuft und für das Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung formuliert wurden. Seither wurden das RKI und das BfArM in sechs weitere Freistellungsverfahren mit einbezogen (Imipenem/Cilastatin/Relebactam; Ceftolozan/Tazobactam; Ceftazidim/Avibactam, Eravacyclin, Dalbavancin, Cefepim/Enmetazobactam).²²

Zusammenfassung

Um der wachsenden Problematik der Antibiotikaresistenz entgegenzuwirken, wurden global und in

Deutschland Strategien und Maßnahmen entwickelt mit dem Ziel, Investitionen in die Entwicklung neuer Antibiotika, v. a. gegen MRE, zu unterstützen. In Deutschland soll dies u. a. durch eine Einstufung als Reserveantibiotika gemäß § 35a SGB V und damit einer Freistellung von der Zusatznutzenbewertung und einer potenziell höheren Vergütung erreicht werden. RKI und BfArM haben entsprechend der Gesetzesvorgabe Kriterien und eine nicht abschließende Liste bakterieller Krankheitserreger entwickelt, auf deren Basis der G-BA eine Einstufung neuer Antibiotika als Reserveantibiotika vornimmt. Der adäquate Einsatz der Reserveantibiotika wird durch verbindliche Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung geregelt. Essenzieller Bestandteil sind ABS-Maßnahmen und die Surveillance der Antibiotikaresistenzen und des Antibiotikaverbrauchs, um eine Beurteilung des quantitativen Einsatzes und der Resistenzsituation nach Einführung der Reserveantibiotika im zeitlichen Verlauf vornehmen zu können. Kliniken, welche entsprechende Reserveantibiotika einsetzen, sollen an den vom RKI entwickelten Systemen ARS und AVS bzw. ARVIA teilnehmen.

Literatur

- 1 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
- 2 Hoffman SJ, Caleo GM, Daulaire N, Elbe S, Matoso P, Mossialos E, Rizvi Z, Røttingen JA. Strategies for achieving global collective action on antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2015 Dec 1;93(12):867-76. doi: 10.2471/BLT.15.153171. Epub

2015 Oct 13. PMID: 26668439; PMCID: PMC4669731.

- 3 <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/dart-2030.html> (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 4 <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections> (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 5 https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/2019-ar-threats-report-508.pdf?CDC_AA-ref_Val=https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)

- 6 <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development> (zuletzt aufgerufen am 22.7.2024)
- 7 <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/antibiotika/antibiotika-forschung-braucht-neue-anstrengungen> (zuletzt aufgerufen am 22.7.2024)
- 8 Tacconelli E et al, WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.
- 9 <https://www.who.int/publications/item/9789240093461>
- 10 <https://www.dzif.de/> (zuletzt aufgerufen am 22.7.2024)
- 11 <https://gardp.org/> (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 12 <https://carb-x.org/> (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 13 AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023 (who.int) (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 14 <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/reserveantibiotika/> (zuletzt aufgerufen am 17.6.2024)
- 15 https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___35a.html (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 16 Tacconelli E et al, WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051. Nach Veröffentlichung der Kriterien und Erregerliste im Februar 2024 auf der RKI-Website wurde die aktualisierte WHO PPL 2024 publiziert. (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 17 <https://amr.rki.de/> (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 18 https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/___7.html (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 19 https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.html (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)

- 20 <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/RKI-Aktivitaeten/SAMBA.html> (zuletzt aufgerufen am 12.6.2024)
- 21 <https://www.g-ba.de/service/fachnews/40/>
- 22 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/> (zuletzt aufgerufen am 17.6.2024)

Autorinnen und Autoren

^{a)} Karin Gröschner | ^{a)} Dr. Jane Hecht |

^{a)} Dr. Muna Abu Sin | ^{b)} Dr. Ellen Pantke |

^{b)} Dr. Nils Lilienthal | ^{b)} Barbara Stommel |

^{a)} Dr. Tim Eckmanns

^{a)} RKI, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance
von Antibiotikaresistenz und -verbrauch

^{b)} BfArM

Korrespondenz: groeschnerk@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Gröschner K, Hecht J, Abu Sin M, Pantke E, Lilienthal N, Stommel B, Eckmanns T: Gesetzliche Verpflichtungen des RKI und BfArM im Rahmen der Einstufung von Reserveantibiotika

Epid Bull 2024;35:3-8 | DOI 10.25646/12483

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.