

Stand 12/2024

Hintergrundpapier zur Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen und dem Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen

Die WHO zählt antimikrobielle Resistenzen (AMR) zu den zehn größten Bedrohungen für die globale Gesundheit. Schätzungen zufolge waren im Jahr 2019 weltweit 1,27 Millionen Todesfälle direkt auf arzneimittelresistente Infektionen zurückzuführen [1]. Falls die Ausbreitung Antibiotika-resistenter Erreger nicht kontrolliert wird, könnten es bis 2050 jährlich bis zu 10 Millionen Todesfälle sein [2]. Zudem würde das BIP jährlich um 3,4 Billionen US-Dollar sinken und weitere 24 Millionen Menschen im nächsten Jahrzehnt in extreme Armut stürzen [3].

Im Juni 2023 verabschiedete der Rat der EU eine Empfehlung zur Intensivierung der EU-Maßnahmen zur Bekämpfung von AMR mit Zielen, die bis 2030 erreicht werden sollen [4]. So soll die Gesamtinzidenz von Blutstrominfektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) um 15 Prozent, die von Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* um 10 Prozent und die von Carbapenem-resistenten *Klebsiella pneumoniae* um 5 Prozent gegenüber dem Basisjahr 2019 sinken. Während die Inzidenz von Blutstrominfektionen sowohl mit MRSA als auch mit 3. Generations-Cephalosporin-resistenten *E. coli* zwischen 2019 und 2022 jeweils einen rückläufigen Trend zeigte (von 5,63 auf 4,94 bzw. von 10,42 auf 8,67 pro 100.000 Einwohner), ist die Inzidenz von Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae* um fast 50 Prozent (von 2,18 auf 3,26 pro 100.000 Einwohner) gestiegen [5]. Bemerkenswert ist außerdem der hohe Anteil (36,3 Prozent) von Carbapenem-resistenten Stämmen bei den *Acinetobacter*-Blutstromisolaten in der EU [5].

Die WHO hat Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, Carbapenem-resistente Enterobacterales und 3. Generations-Cephalosporin-resistente Enterobacterales als „kritisch“ auf der Liste der vorrangigen bakteriellen Krankheitserreger (Bacterial Priority Pathogens [BPP] list) mit Bedeutung für die öffentliche Gesundheit zur Steuerung von Forschung, Entwicklung sowie Strategien zur Vermeidung und Kontrolle von AMR eingestuft [6].

In den zurückliegenden Jahren sind einige neue Antibiotika mit Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien zugelassen worden. Hierzu gehören u. a. Cefiderocol und die Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Imipenem/Relebactam, Meropenem/Vaborbactam und Aztreonam/Avibactam, die – mit Ausnahme des erst kürzlich zugelassenen Aztreonam/Avibactam – vom G-BA gemäß den von BfArM und RKI festgelegten Kriterien (z. B. Wirksamkeit gegen mindestens einen multiresistenten bakteriellen Krankheitserreger) als Reserveantibiotika anerkannt wurden.

Das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger (NRZ) hat im Jahr 2022 in mehr als der Hälfte der Carbapenem-resistenten Bakterienstämme mindestens eine Carbapenemase nachgewiesen. Bei den Carbapenemasen unterscheidet man zwischen Serin-Betalaktamasen und Metallo-Betalaktamasen (MBL), wobei letztere Enzymklasse in *P.*

aeruginosa und nunmehr auch in Enterobacterales überwiegt. Dies hat therapeutische Konsequenzen, da Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Imipenem/Relebactam und Meropenem/Vaborbactam gegen bakterielle Infektionserreger, die eine MBL produzieren, unwirksam sind [7]. Eine neuere Untersuchung des NRZ zeigt, dass bestimmte MBL zudem häufig eine Resistenz gegen Cefiderocol bewirken. Auch sind Resistenzen gegen Aztreonam/Avibactam beschrieben [8] und keines der genannten Reserveantibiotika ist in der EU zur Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* zugelassen. Vor diesem Hintergrund stellt die kontinuierliche Entwicklung neuer wirksamer antibakterieller Arzneimittel eine globale Herausforderung dar. Erfreulich ist, dass sich die Zahl der in der klinischen Entwicklung befindlichen antibakteriellen Wirkstoffe mit breitem Wirkungsspektrum im gramnegativen Bereich, das auch BPPs einschließt, zwischen 2017 und 2023 deutlich erhöht hat [9].

Referenzen

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
2. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O’Neil, December 2014. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
3. UN Environment Programme. Antimicrobial resistance: a global threat. <https://www.unep.org/topics/chemicals-and-pollution-action/pollution-and-health/antimicrobial-resistance-global-threat>
4. Amtsblatt der Europäischen Union. 2023/C 220/01 - Empfehlung des Rates zur Intensivierung der EU-Maßnahmen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenz im Rahmen des Konzepts Eine Gesundheit. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=OJ%3AC%3A2023%3A220%3AFULL>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023. Stockholm, November 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-resistance.pdf>
6. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/376776>
7. Pfennigwerth N, Cremanns M, Eisfeld J, Hans J, Anders A, Gatermann SG: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger – Zeitraum 1. Januar 2022 bis 31. Dezember 2022. Epid Bull. 2023; 27:3-10. doi: 10.25646/11589
8. Tellapragada C, Razavi M, Peris PS, Jonsson P, Vondracek M, Giske CG. Resistance to aztreonam-avibactam among clinical isolates of *Escherichia coli* is primarily mediated by altered penicillin-binding protein 3 and impermeability. Int J Antimicrob Agents. 2024 Jun 24;64(3):107256. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107256
9. 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094000>

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Michael Kresken, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (PEG), Mitglied im Deutschen Netzwerk gegen Antimikrobielle Resistenzen (DNAMR)