



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Die Liste der zur Anwendung beim Menschen vorbehaltenen antimikrobiellen Substanzen

Ihre Entwicklung im Rahmen der Umsetzung der Tierarzneimittelverordnung, Verordnung (EU) 2019/6

6. Workshop Antibiotikaresistenz
Robert Koch Institut und Bundesinstitut für Risikobewertung

Vorgetragen von Barbara Freischem
Head of Surveillance and Regulatory Support





Die Tierarzneimittelverordnung, Verordnung (EU) 2019/6

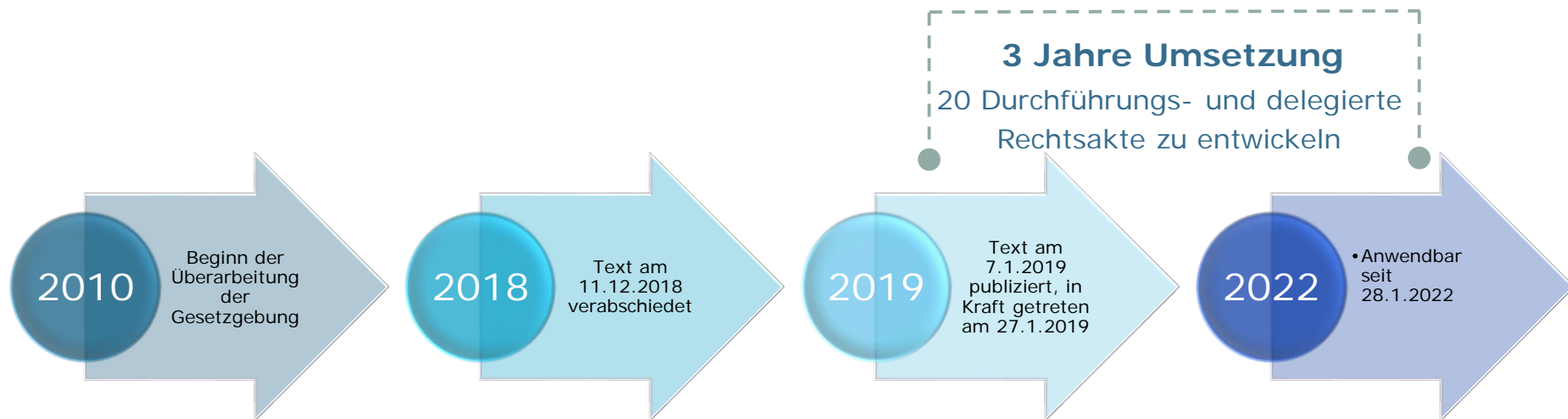
Ersetzt Richtlinie 2001/82/EG und Verordnung (EG) Nr. 726/2004; Ziel: 'Besseren Regulierung'



- *Schafft einen modernen, innovativen, zweckgerichteten gesetzlichen Rahmen*
- *Gibt Anreize zur Anregung von Innovation*
- *Gibt Anreize zur Erhöhung der Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln*
- *Verstärkt die EU-Maßnahmen zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz*



Zeitraahmen



- Kriterien für die Bestimmung antimikrobieller Wirkstoffe, die der Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben müssen (Delegierte Verordnung (EU) 2021/1760 der Kommission vom 26. Mai 2021)
- Liste von antimikrobiellen Wirkstoffen, die der Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben müssen (Durchführungsverordnung (EU) 2022/1255 der Kommission vom 19. Juli 2022)



Die Kriterien

- Mitbestimmung von EU Rat und Parlament
- Kriterien gemäß der Vorgaben der Tierarzneimittelverordnung
 - a) Kriterium der großen Bedeutung für die menschliche Gesundheit
 - b) Kriterium des Risikos der Resistenzübertragung
 - c) Kriterium des nicht wesentlichen Bedarfs im Tiergesundheitsbereich
- Unterschied zur WHO Critically Important Antimicrobials Liste
 - WHO – Priorisierung für Risikomanagement
 - EU-Liste – strikteste Risikomanagement-Maßnahme
- Ausschluss von erlaubter Umwidmung bei Therapienotstand (Art. 112-114)



Die Liste

- Mandat von der Kommission an die EMA am 1. Juli 2019
 - Wissenschaftliche Empfehlungen bis 31. Oktober 2020, verschoben auf 28 Februar 2022
 - 5 Monate nach dem Mandat für wissenschaftlichen Empfehlungen zu den Kriterien Arbeit kurzzeitig parallel, dann erst Kriterien, danach die Liste.
- Eingebundene Experten: Mikrobiologen, Humanmediziner (Kliniker mit Spezialisierung in Infektionskrankheiten), Tiermediziner (Kliniker mit Spezialisierung in Infektionskrankheiten), EFSA & ECDC
- Peer-review durch Experten von ESCMID
- Durchführungsverordnung bekanntgemacht innerhalb von nur 4.5 Monaten



Die Liste – Methodik

Antibiotische Wirkstoffe

- In **pharmakologischen (Unter)Klassen** bewertet, mit Ausnahme weniger Substanzen, die auf Grund bestimmter Eigenschaften individuell betrachtet wurden
- Zusätzliche Wirkstoffe/Klassen, **außerhalb der EU** eingesetzt, wurden identifiziert
- Alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein, damit eine Substanz für die Behandlung bestimmter Erkrankungen beim Menschen vorbehalten werden kann => **schrittweise Bewertung**

ALLE Klassen auf **Kriterium A** (große Bedeutung - menschliche Gesundheit) bewertet

Nur solche, auf die **'A'** zutrifft, werden auf **Kriterium 'B'** (Resistenzübertragung) bewertet

Nur solche auf die **'A' + 'B'** zutreffen, werden auf **Kriterium 'C'** bewertet (nicht wesentlich für die Tiergesundheit)



Ergebnis: Antibiotische Klassen/Wirkstoffe, die alle 3 Kriterien erfüllen und als zur Anwendung beim Menschen vorbehalten empfohlen wurden

Carboxypenicilline und Ureidopenicilline, einschließlich Kombinationen mit Betalaktamase-Hemmern (z.B. Piperacillin, Piperacillin-Tazobactam)

Ceftobiprol* und *Ceftarolin

Kombinationen von Cephalosporinen mit Beta-laktamase-Hemmern (z.B. Ceftolozan-Tazobactam)

Siderophore Cephalosporins (z.B. Cefiderocol)

Carbapeneme, einschließlich Kombinationen mit Betalaktamase-Hemmern (z.B. Meropenem, Meropenem-Vaborbactam)

Peneme (e.g. Faropenem)

Monobactame (e.g. Aztreonam)

Phosphonsäurederivate (z.B. Fosfomycin)

Glykopeptide (z.B. Vancomycin)

Lipopeptide (z.B. Daptomycin)

Oxazolidinone (z.B. Linezolid)

Fidaxomicin

Plazomicin

Glycylcycline (z.B. Tigecyclin)

Eravacyclin

Omadacyclin



Die Liste – Methodik

Antivirale Wirkstoffe

- Betrachtung in Gruppen, gemäß **wichtiger Erkrankungen des Menschen** die damit behandelt werden (Kriterium A):

- HIV, Retroviren, Lentiviren
- Influenza
- Chronische virale Hepatitis
- Herpesviren
- Andere, e.g. Pocken-, Flaviviren

- Belege, ob diese antiviralen Stoffe zur effektiven Behandlung **viraler Tierkrankheiten** eingesetzt werden, und ob der Stoff ein breites Wirkspektrum hat.
- Bestimmung, ob ein **Weg für die Übertragung von Resistenzen** zwischen Mensch und Tier besteht, e.g. wenn die identifizierten Krankheiten zu bestimmten zoonotischen Erkrankungen die in der EU endemisch sind gehören (Kriterium B).
- **Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen für Tiere** für die identifizierten schwerwiegenden Erkrankungen (Kriterium C)



Ergebnis: Antivirale Wirkstoffe, die alle 3 Kriterien erfüllen und als zur Anwendung beim Menschen vorbehalten empfohlen wurden

Amantadin

Baloxavirmarboxil

Celgosivir

Favipiravir

Galidesivir

Lactimidomycin

Laninamivir

Methisazon/Metisazon

Molnupiravir

Nitazoxanid (auch ein Antiprotozoikum)

Oseltamivir

Peramivir

Ribavirin

Rimantadin

Tizoxanid

Triazavirin

Umifenovir

Zanamivir



Die Liste – Methodik

Antimykotika und Antiprotozoika

Betrachtung der **wichtigen Pilz- und Protozoen-Erkrankungen des Menschen** in der EU und der anerkannten medizinischen Behandlungen (Kriterium A):

Bewertung des **Auftreten von Resistenzen** gegen die Wirkstoffe und des Bestehens eines **Übertragungswegs von Tier zu Mensch** für solche Resistenzen (Kriterium B).

Überprüfen der **Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen** für schwerwiegende Pilz- und Protozoen-Erkrankungen **bei Tieren** (Kriterium C)

⇒ **Ergebnis: Keine Antimykotika und Antiprotozoika erfüllen alle 3 Kriterien**

Beispiele berücksichtigter menschlicher

Pilzkrankungen:

Candidiasis, Aspergillose, Kryptokokkose, Mukormykose, Pneumocystis Pneumonie

Beispiele berücksichtigter menschlicher **Protozoen-**

Erkrankungen:

Amoebiasis, Giardiose, Malaria, Toxoplasmose, Kryptosporidiose, Leishmaniose



Die Liste in Zahlen

- 55** antibiotische Wirkstoffe/Klassen geprüft
- > 50** antivirale Wirkstoffe betrachtet
 - 6** Klassen Antimykotika (**12** Krankheiten)
 - 10** Protozoen-Erkrankungen (**>40** Wirkstoffe)
- 31** Experten
- 923** Literaturnachweise

Vorbehalten:

Antibiotika: **11** Klassen & **6** Wirkstoffe

Antivirale Substanzen: **18** Wirkstoffe

Antimykotika, Antiprotozoika: **0** Stoffe



Haben Sie Fragen?

Further information

barbara.freischem@ema.europa.eu

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Telephone +31 (0)88 781 6000

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact

Follow us on  **@EMA_News**