



Stellungnahme der Bundesärztekammer

zum Entwurf einer Durchführungsverordnung der Europäischen Kommission vom 19. April 2022 zur Bestimmung antimikrobieller Wirkstoffe oder Gruppen derselben, die für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben, gemäß EU Tierarzneimittel-Verordnung (EU) 2019/6

Berlin, 17.05.2022

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

1. Grundlegende Bewertung des Verordnungsentwurfs

Die Europäische Kommission ist gemäß Art. 37 (4) und (5) der EU-Tierarzneimittel-Verordnung verpflichtet, Kriterien für die Bestimmung von Antibiotika festzulegen, die für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben, und daher nicht bei Tieren eingesetzt werden dürfen, damit die Wirksamkeit dieser antimikrobiellen Wirkstoffe erhalten bleibt. Anhand dieser Kriterien soll die Kommission eine Liste zurückzustellender Antibiotika (-gruppen) erstellen.

Die Kriterien für die Bestimmung der zurückzustellenden Antibiotika wurden mit der delegierten Verordnung (EU) 2021/1760 festgelegt.

Die Bundesärztekammer hat gegenüber der Bundesregierung, der Europäischen Kommission und dem Europäischen Parlament kritisiert, dass die Formulierung der Kriterien in der delegierten Verordnung nicht gewährleistet, dass bei der Auswahl der zurückzustellenden Antibiotika dem Schutz menschlichen Lebens und menschlicher Gesundheit ausreichend Rechnung getragen wird (siehe hierzu unsere [Pressemitteilung](#) vom 8. September 2021).

Die Kommission hat am 19. April 2022 den Entwurf einer Durchführungsverordnung mit einer Auflistung der zurückzustellenden Antibiotika (-gruppen) veröffentlicht. Die Auswahl folgt einer [Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur](#) (EMA).

Die Bundesärztekammer spricht sich dagegen aus, die von der EMA vorgelegte Liste zur Grundlage eines Durchführungsrechtsaktes gemäß Artikel 37(5) der Tierarzneimittelverordnung (EU) 2019/6 zu machen. Hiergegen sprechen sowohl medizinische Gründe (siehe unten Abschnitt 2 A.) wie rechtliche Gründe (siehe unten Abschnitt 2 B.).

Medizinische Erwägungen - Zusammenfassung:

Die folgenden Antibiotika (-gruppen) sollten aufgrund ihrer Bedeutung für die menschliche Gesundheit zurückgestellt werden:

Polymyxine, Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation sind von großer Bedeutung als Reserveantibiotika, wenn keine oder nur wenige Behandlungsalternativen existieren. Es besteht aus medizinischer Sicht kein Bedürfnis, drei Klassen von für Menschen relevanten Antibiotika für die Behandlung von Tieren zuzulassen. Ebenfalls sollte **Mupirocin** in die Liste aufgenommen werden.

2. Stellungnahme im Einzelnen

A. Bewertung aus medizinischer Sicht:

Die Einordnung von Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen erfolgt gemäß Verordnung (EU) 2021/1760 nach drei Kriterien, die alle erfüllt sein sollen, um ein Antiinfektivum als nur für den Gebrauch beim Menschen zu klassifizieren. Die Kriterien sind:

- A. Essenziell für den Gebrauch beim Menschen
- B. Evidenz für eine Transmission von entsprechenden Resistenzen aus dem Tierreich auf den Menschen (eigentlich: auf humanpathogene Bakterien)
- C. Nicht essenziell für die Tiergesundheit

Die Kriterien für A sind dabei nur teilweise den WHO-Kriterien (*AWaRe*-Liste 2021) entsprechend, die Kriterien für C sind andererseits nur teilweise denen der OIE (*World Organisation for Animal Health*) entsprechend (bzgl. Klassifizierung als „*veterinary critically important antimicrobial*“). Auch sind bei Wirkstoffen unter C solche, die in der Veterinärmedizin hier nicht zugelassen sind (und insofern sehr wahrscheinlich keinen hochvolumigen Verbrauch haben dürften). Zu berücksichtigen ist daneben auch die Kategorisierung der EMA von Antibiotika zur Anwendung bei Tieren im Sinne eines sorgfältigen und verantwortungsvollen Einsatzes (<https://bit.ly/30ZEuRi>), die durch eine „*Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*“ (AMEG) erfolgt ist, und die die Notwendigkeit der Anwendung in der Veterinärmedizin kategorisiert (A: vermeiden; B: einschränken; C: Vorsicht; D: sorgfältig als Erstlinientherapie einzusetzen).

Folgende Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen, bei den nach Auffassung der EMA alle Kriterien (EMA:ABC) erfüllt sind, sind zugleich auch seitens der WHO als „*reserve*“ klassifiziert:

- Carbapeneme (mit oder ohne Betalaktamase-Inhibitoren)
- Cefiderocol
- so genannte Fünftgenerations-Cephalosporine bzw. Cephalosporin/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen
- Monobactame
- Oxazolidinone
- Glykopeptide/Lipopeptide
- Tigecyclin sowie Eravacyclin und Omadacyclin
- Fosfomycin

Für diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen würde man den Konsensus als sehr hoch einstufen dürfen. Sie gehören auch zu den seitens WHO als „*critically important*“ eingestuften Antibiotika. Aus klinisch-infektiologischer Sicht kann man dieser Einordnung als für die Humanmedizin zu reservierenden Antibiotika uneingeschränkt zustimmen.

Weitere EMA:ABC-Wirkstoffe sind:

- „*Carboxypenicillins and ureidopenicillins, including their combinations with beta-lactamase inhibitors*“, d.h. im Wesentlichen (in der Humanmedizin) Piperacillin mit oder ohne Tazobactam
- Peneme (aktuell nur Faropenem erhältlich in einigen wenigen Ländern, Sulopenem ist in einigen Ländern im Zulassungsprozess)
- Makrozyklische Antibiotika, d.h. im Wesentlichen (in der Humanmedizin) Fidaxomicin
- Plazomicin (in den USA zugelassen und auch vermarktet, in Europa wurde der Zulassungsantrag zurückgezogen)

Auch diese Zuordnung wird uneingeschränkt unterstützt.

Diskrepanzen zwischen der Klassifizierung WHO:*reserve* und der (in diesem Fall nicht vorhandenen) Klassifizierung als EMA:ABC gibt es für folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen:

- Polymyxine (Colistin und Polymyxin B)
- Lefamulin (Pleuromutilin-Klasse) (Vermarktung in Europa erst 2021 gestartet, geringer Bedarf bei der zugelassenen Indikation)
- Minocyclin (parenteral, in der EU nicht zugelassen) (Ersatzpräparat: Tigecyclin)

- Dalfopristin/Quinupristin (bzw. die Streptogramin-Klasse) (nicht mehr vermarktet, die nicht-synthetischen Streptogramine wie z.B. Pristinamycin sind nur in wenigen Ländern wie z.B. Frankreich auf dem Markt)
- Iclaprim (Trimethoprim-Derivat, bisher nicht zugelassen, geringer Bedarf in der Humanmedizin, wird vermutlich in der EU nicht zugelassen/vermarktet)

Diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen gelten als WHO:*reserve*, aber sind seitens der EMA-Klassifikation sämtlich nicht eingeschränkt worden als für den Gebrauch in der Humanmedizin zu reservieren. **Problematisch darunter erscheint die Klassifizierung von Polymyxinen**, während der Einordnung der sonstigen Wirkstoffe zugestimmt werden kann - hier gibt es in der Humanmedizin gute Alternativen, oder aber die Wirkstoffe sind in der Humanmedizin bisher oder zuletzt kaum in Gebrauch, und aus Expertensicht wird sich daran in der Zukunft vermutlich nicht viel ändern.

Polymyxine sind nach WHO „*reserve*“ und „*critically important*“ und werden zwar in der Humanmedizin wenig verwendet (topisch, systemisch), haben jedoch einen relevanten Stellenwert als Reserveantibiotika (daher auch in der WHO:*reserve*-Liste) bei multiresistenten Gram-negativen Bakterien incl. solcher, für die es aufgrund der Metallobetalaktamase-Produktion sehr wenig Alternativen gibt (die zudem noch extrem teuer sind). Insbesondere Aztreonam, das stabil gegenüber Metallobetalaktamasen ist, hat bei resistenten Nonfermentern (wie *Acinetobacter* und *Pseudomonas aeruginosa* – im Unterschied z.B. bei *Klebsiella*) keine hohe intrinsische antibakterielle Aktivität und ist daher mit vermehrtem Therapieversagen assoziiert. Alternativen sind allenfalls Cefiderocol, (bei *Acinetobacter*) die neuen Tetrazykline oder auch Plazomicin, das aber in Europa nicht zur Verfügung steht. Polymyxine sind andererseits zugelassen und werden auch intensiv eingesetzt in der Veterinärmedizin, u.a. auch als orale (nicht-resorbierbare) Wirkstoffe mit einem entsprechend hohen Selektionsdruck auf die intestinale Mikroflora auch bei fleischliefernden Nutztieren.

Zugleich würden nach dem vorliegenden Dokument Fluorchinolone und so genannte Viertgenerations-Cephalosporine als Alternative in der aktuellen Einordnung (im Falle von *P. aeruginosa*) ebenfalls veterinärmedizinisch als einsetzbar gelten, sodass hier nicht direkt ersichtlich ist, warum mehrere solche veterinärmedizinischen Wirkstoffklassen benötigt werden, die auch zugleich in der Humanmedizin eine wichtige Rolle spielen und auch WHO:*critically important* sind – zumal sie alle nicht einmal AMEG-Kategorie A (sondern B) sind. Es wird daher vorgeschlagen, Polymyxine als EMA:ABC einzuordnen oder aber als EMA:AB zu belassen, dann aber als AMEG-Kategorie A zu reklassifizieren.

Weitere problematische Einordnungen sind die Fluorchinolone und die so genannten Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporine. Beide Gruppen haben einen hohen Stellenwert in der Humanmedizin und sind WHO:*critically important*, auch wenn bedingt durch Toxizität und/oder Kollateralschäden im Sinne von Resistenzentwicklung und Begünstigung von *C. difficile*-Infektionen ihre Verordnungshäufigkeit eingeschränkt und reduziert wurde. Beide Gruppen werden wie auch Colistin lediglich als AMEG-Kategorie B (Vermeiden) klassifiziert und sind im jetzigen Dokument EMA:AB. Beide Gruppen werden in der Tiermedizin intensiv eingesetzt, sowohl bei Haus- als auch bei Nutztieren. Es ist dabei nicht klar, wie häufig sie tatsächlich nach Erregersicherung und Empfindlichkeitsprüfung eingesetzt werden – eine Forderung, die es mit sehr wenigen Ausnahmen bei diesen Wirkstoffen in der Humanmedizin gilt.

Der aktuelle Vorschlag der Einordnung von insgesamt drei für die Humanmedizin relevanten Wirkstoffklassen (Polymyxine, Fluorchinolone, Dritt- bzw. Viertgenerations-

Cephalosporine) hier als EMA:AB und zugleich als AMEG-Kategorie B ist nicht akzeptabel und nicht ausreichend begründet. Damit wäre der veterinärmedizinische Bereich bevorteilt und der humanmedizinische Bereich im Sinne der zunehmenden Notwendigkeit, weitere teilweise sehr teure Reserveantibiotika einsetzen zu müssen, benachteiligt. Der Vorschlag verfolgt hier keinerlei präventiven Ansatz (wie kann man über Arzneimittelregelungen in der Veterinärmedizin am ehesten die Notwendigkeit des Einsatzes von zunehmend breiter wirksamen, neuen, teuren Wirkstoffen in der Humanmedizin minimieren?) und sollte an dieser Stelle revidiert werden.

Eine weitere problematische Einordnung wurde für Mupirocin als EMA:AB vorgenommen. Mupirocin wird als topisch verabreichte Wirkstoff für die Dekolonisierung von MRSA-Trägern in der Humanmedizin benötigt und ist WHO:*critically important*. In der EMA-Empfehlung wird unter Kriterium C (siehe Seite 77) angeführt, der Wirkstoff sei in der EU für die Anwendung bei fleischliefernden Tieren nicht zugelassen und würde bei Haustieren „*outside the terms of the marketing authorisation in companion animals*“ eingesetzt. Auch die weitere Begründung „*where possible, early topical treatment is preferred*“ für schwere Infektionen bei Haustieren ist medizinisch nicht nachvollziehbar. Ein drittes vermeintliches Argument „*the only alternatives may be of higher importance in human medicine*“ ohne weitere Details ist ebenfalls nicht ausreichend, um eine Reservierung für die Humanmedizin zu umgehen. Der Wirkstoff sollte als EMA:ABC eingeordnet werden.

Die in der EMA-Empfehlung aufgelisteten antiviralen Wirkstoffe, Antimykotika und Antiprotozoika sind adäquat eingeordnet.

Literatur:

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

<https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

<https://www.oie.int/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>

B. Bewertung aus rechtlicher Sicht:

Die Liste beruht auf der Anwendung der in der delegierten Verordnung (EU) 2021/1760 festgelegten Kriterien durch die EMA.

Wie die EMA in ihrer Stellungnahme darlegt (S.20, Absatz „*Stepwise assessment against the criteria*“), wurden die Kriterien A-C isoliert voneinander angewendet. Eine solche Anwendung der Kriterien hat zur Folge, dass ein wesentlicher Bedarf in der Tiergesundheit (Kriterium C) eine Zurückstellung eines Antibiotikums verhindert, unabhängig davon, wie hoch dessen Bedeutung in der Humanmedizin (Kriterium A) und das Risiko einer Übertragung von Resistenzen von Tier zum Menschen (Kriterium B) ist. Damit würde ein Vorrang des Tierwohls und der Interessen der Tierhaltung über den Schutz des menschlichen Lebens und der menschlichen Gesundheit begründet.

Eine solche Betrachtungsweise wäre jedoch unvereinbar mit der Zielsetzung der Tierarzneimittel-Verordnung (EU) 2019/6, und mit Artikel 168 (1) des Vertrags über die Arbeitsweise der EU (AEUV).

Die Tierarzneimittel-Verordnung zielt darauf ab, „... das höchste Maß an Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier und der Umwelt zu gewährleisten.“ (Erwägungsgrund 5).

Es muss also ein Ausgleich hergestellt werden zwischen menschlicher Gesundheit und Tiergesundheit. Eine Auslegung, welches die Zurückstellung von Antibiotika nur ermöglicht, wenn kein wesentlicher Bedarf in der Tiergesundheit besteht, unterlässt jedoch die geforderte Abwägung.

Erklärtes Ziel der Tierarzneimittel-Verordnung ist es, *„die Wirksamkeit bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe bei der Behandlung von Infektionen beim Menschen möglichst lange zu erhalten“* (Erwägungsgrund 46), siehe auch Art. 37 (4): *„damit die Wirksamkeit dieser antimikrobiellen Wirkstoffe erhalten bleibt.“*

Dementsprechend sind zu treffen: *„Maßnahmen zur Einschränkung der Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren, die für die Verhütung oder Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen beim Menschen von entscheidender Bedeutung sind,“* (Erwägungsgrund 41).

Art. 37 (4) verpflichtet die Kommission, hierzu die betreffenden Rechtsakte zu erlassen. Durch eine Zurückstellung allein solcher Antibiotika, die in der Tierhaltung ohnehin nicht eingesetzt werden, wie sie die EMA vorschlägt, käme die Kommission dieser Pflicht nicht nach.

Die Zurückstellung der von der EMA gelisteten Antibiotika hätte den alleinigen Effekt, dass für Tiere nicht zugelassene Antibiotika nicht mehr außerhalb ihrer Zulassung für tiermedizinische Zwecke eingesetzt werden dürften. Der Ausschluss allein solcher Ausnahmeanwendungen kann das Ziel, die Wirksamkeit bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe bei der Behandlung von Infektionen beim Menschen möglichst lange zu erhalten, nicht erreichen.

Art. 168 (1) AEUV verpflichtet die Europäische Kommission, bei der Durchführung aller Maßnahmen, einschließlich des Erlasses von Durchführungsrechtsakten, ein hohes Gesundheitsschutzniveau sicherstellen. Eine Nichtbeachtung der Bedeutung der betreffenden Antibiotika für die Humanmedizin bei Feststellung eines wesentlichen Bedarfs in der Tiergesundheit würde diese Pflicht missachten, und wäre damit rechtlich angreifbar.

3. Ergebnis

Die Empfehlung der EMA erkennt die durch die Tierarzneimittel-Verordnung und Art. 168 (1) AEUV gebotene Pflicht, eine Abwägung vorzunehmen, die die Interessen der menschlichen Gesundheit hinreichend berücksichtigt und ein hohes Schutzniveau sicherstellt. Somit kann die geplante Durchführungsverordnung nicht auf die Empfehlung der EMA gestützt werden.

Wie in Abschnitt 2.A dargelegt, ergibt eine angemessene Berücksichtigung des humanmedizinischen Bedarfs, dass Polymyxine, Fluorquinolone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, sowie Mupirocin in die Liste zurückzustellender Antibiotika aufzunehmen sind.

Insgesamt wäre eine differenzierte Regelung auf EU-Ebene wünschenswert, die im Rahmen der zulässigen veterinärmedizinischen Verwendung zwischen der Tierhaltung zu Nahrungsmittelzwecken und Heimtierhaltung, sowie zwischen verschiedenen Tierarten und Verabreichungsformen unterscheidet, weitere Erfordernisse wie eine Antibioigrammpflicht und die Darlegung fehlender Behandlungsalternativen vorsieht, sowie eine Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen Inzidenz von Antibiotikaresistenzen in den Regionen der Mitgliedstaaten zulässt.