

CPD–inbreng voor overleg ‘Nationaal Veterinair Antibioticumbeleid 2021–2025’ ten behoeve van Diergeneesmiddelenautoriteit SDa

In december 2020 hebben dierenartsen (KNMvD en CPD) wat betreft het nationale veterinaire antibioticumbeleid gepleit uit te gaan van het Europees *level playing field* op basis van de zienswijze ‘antibiotica’ van de Raad voor Dierenaangelegenheden [1] en voortschrijdende inzichten met betrekking tot antimicrobiële resistentie (AMR) [2]. Het uitgangspunt daarvoor is het beleid van *European Medicine Agency* (EMA). Het voorstel is op 2 december 2020 in bespreking gebracht in de Raad van Advies van de Diergeneesmiddelenautoriteit SDa [3] waarbij het verzoek is gedaan nader duiding te geven aan structuur en werkwijze.

Uitgangspunt is het volledige EMA–advies ‘*Categorisation of antibiotics in the European Union*’ d.d. 12 december 2019 [4.1] opgesteld op grond van de Richtsnoer van de Europese Commissie voor verstandig gebruik van antibiotica bij dieren [4.2], het EMA–persbericht d.d. 28 januari 2020 [4.3] en de publicatie van de EMA–infographic ‘Indeling van antibiotica voor verstandig en verantwoord gebruik bij dieren’ d.d. 9 juli 2020 [4.4]. EMA beschouwt in het volledige advies [4.1] recent werk over de classificatie van antimicrobiële stoffen en pathogenen i.c. World Health Organization (WHO), World Organisation for Animal Health (OIE) en de beschreven verfijning door de EMA *Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group* (AMEG) met een uitgebreide wetenschappelijk onderbouwing.

In de EMA/AMEG–indeling voor verstandig en verantwoord gebruik bij dieren worden antibiotica voor toepassing onderverdeeld in vier categorieën A t/m D. De definitie van deze vier categorieën komt overeen met de definities zoals die ook in de huidige WVAB–richtlijn d.d. 20 januari 2015 voor het opstellen van de formularia [5] worden gehanteerd (zie Tabel 1).

Tabel 1: vergelijk EMA/AMEG indeling, WVAB richtlijn [7] en Nederlandse wetgeving

EMA/AMEG–indeling	verstandig en verantwoord gebruik	WVAB–richtlijn	Ned. wetgeving
A vermijden	Antibiotica in deze categorie zijn niet toegelaten als diergeneesmiddel in de EU (last resort antimicrobiële middelen humane geneeskunde)	Verboden voor voedselproducerende dieren	Geen middelen toegelaten
B beperken	Antibiotica in deze categorie zijn van cruciaal belang in de humane geneeskunde (derde vierde generatie cefalosporinen, polymyxinen, (fluoro–) chinolonen).	Derde keus	Ministeriele aanwijzing in Besluit Diergeneeskundigen artikel 5.7
C voorzichtig gebruiken	Voor antibiotica in deze categorie bestaan alternatieven in de humane geneeskunde.	Tweede keus	
D verstandig gebruiken	Moeten waar mogelijk worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling.	Eerste keus	

Voor de Nederlandse situatie is aanvullend de beschouwing van de denkbare en wenselijke oplossingsrichtingen van de Gezondheidsraad beschreven in ‘Antibiotica en de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen’ d.d. 31 augustus 2011 [6.1] van belang. De aanbevelingen zijn opgesteld in navolging op de vraag om advies van de Ministeries van VWS en LNV d.d. 14 juli 2010 over veegerelateerde antibioticumresistentie (brief

PG/CI-309915). De aanbevelingen van de Gezondheidsraad hebben betrekking op de aangemerkte top drie van resistente bacteriën die het grootste risico vormen voor de volksgezondheid: vancomycineresistente enterococcon (VRE), veegerelateerde methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (v-MRSA) en de Extended Spectrum Bèta-Lactamase (ESBL) producerende bacteriën ¹. In de daaropvolgende Tweede Kamerbrief van 22 september 2011 [6.2] zijn op grond van de aanbevelingen van de Gezondheidsraad korte en lange termijn maatregelen benoemd. Op 16 december 2015 heeft de Gezondheidsraad op basis van een verzoek van de Ministeries van VWS en LNV (kenmerk 750179-135172-PG) een actualisering per briefadvies 'Aanscherping antibioticumgebruik bij dieren' uitgebracht [6.3]. Door de Gezondheidsraad voorgestelde maatregelen hebben betrekking op een gefaseerde invoering. Wat betreft de categorisering van antimicrobiële middelen maken deze onderdeel uit van het EMA-beleid. Zo is, wat betreft het gebruik van kritische antibiotica voor de humane gezondheidszorg bij dieren, colistine in het EMA-beleid gecategoriseerd onder B, de categorie waaronder derde en vierde generatie cefalosporinen en (fluoro-) chinolonen vallen. Voor de EMA-categorie A antimicrobiële middelen 'vermijden' zijn in Nederland geen producten voor dieren tot de markt toegelaten. Daarbij volgt Nederland in de jaarlijkse 'Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in The Netherlands' (MARAN) voor zoönotische pathogenen nauwgezet het optreden van resistentie in relatie tot het gebruik van antimicrobiële middelen. Tevens wordt voor de aangewezen diersoorten: (melk-) rundvee, melkgeiten, vleeskalveren, varkens, kippen, kalkoenen en konijnen de voorgeschreven en geleverde antimicrobiële middelen permanent gemonitord en vallen de overige diersoorten onder periodiek onderzoek uitgevoerd onder de Diergeneesmiddelenautoriteit SDa.

Voor een aantal groepen van antimicrobiële middelen zal de EMA/AMEG-indeling aansluiten bij reeds gangbare praktijk o.a. de voorzorgen bij inzet van colistine (zie Tabel 2)

Tabel 2: verschillen WVAB-richtlijn versus EMA/AMEG-indeling

Werkzame stof/groep	WVAB-richtlijn	EMA/AMEG-indeling
Amphenicolen	Eerste keuze	Categorie C (vergelijkbaar met tweede keuze)
Lincosamiden	Eerste keuze	Categorie C
Macroliden	Verschillende werkzame stoffen eerste keuze	Alle werkzame stoffen Categorie C
Pleuromutilinen	Eerste keuze	Categorie C
Quinolonen	Tweede keuze	Categorie B (vergelijkbaar met derde keus)
Polymyxinen	Tweede keuze	Categorie B
Amoninopenicillinen zonder beta-lactamase remmers (ampicilline, amoxicilline)	Tweede keuze	Categorie D (vergelijkbaar met eerste keuze)
Spectinomycine	Tweede keuze	Categorie D

¹ De Gezondheidsraad verstaat onder ESBL-producerende bacteriën zowel de Extended Spectrum Bèta-Lactamase (ESBL) producerende bacteriën als de plasmide-gemedieerde AmpC bèta-lactamase producerende bacteriën.

Voor de toekomstbestendige structuur en werkwijze biedt artikel 5.7 Besluit diergeneeskundigen voor antimicrobiële middelen die van cruciaal belang zijn in de humane geneeskunde (EMA-categorie B), in het kader van de implementatie van Verordening 2019/6 [7], de mogelijkheid algemeen verbindende bepalingen vast te leggen met betrekking tot kiemisolatie en gevoeligheidsbepaling. Wat betreft *last resort*-middelen (EMA-categorie A) waarvoor in Nederland geen middelen tot de markt zijn toegelaten en er een gebruiksverbod geldt bij voedselproducerende dieren biedt de cascaderegelgeving de mogelijkheid een algemeen verbindende verbodsbepaling op te nemen om tegemoet te komen aan de aanbevelingen van de Gezondheidsraad. Tevens bestaan er bij de toelating van antimicrobiële middelen tot de Nederlandse markt in de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) mogelijkheden voorwaarden te stellen in speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik.

Het EMA/AMEG-beleid [4] als uitgangspunt voor het nationale veterinaire antibioticumbeleid biedt een diersoort brede aanpak voor het verstandig en verantwoord gebruik bij dieren. Op grond van Verordening (EU) 2019/6 die 11 december 2018 in werking is getreden [7] kan als algemeen beginsel worden gehanteerd: ‘De dierenarts die antimicrobiële middelen voorschrijft draagt er in de praktijk zorg voor dat op grond van een (waarschijnlijkheids-) diagnose een geschikt middel wordt geselecteerd uitgaande van de meest recente informatie over het functioneren van de verschillende indelingen van antimicrobiële stoffen en daarmee gerelateerde risico’s op resistentie en de gezondheidswinst op basis van farmacodynamiek en farmacokinetiek van het geselecteerde middel’.

Bronnen / verwijzingen

1. Aanbeveling uit zienswijze ‘antibiotica’ Raad voor Dierenaangelegenheden d.d. 7 maart 2016: <https://www.rda.nl/publicaties/publicaties/2016/03/07/zienswijze-antibiotica>
2. Voortschrijdende inzichten AMR sinds 2012 enkele relevante publicaties:
 - 2.1. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012 25 maart 2014: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3590>
 - 2.2. Antimicrobial resistance remains commonly detected in bacteria in humans, animals and food: EFSA ECDC report 25 maart 2014: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/140325>
 - 2.3. Bonten MJ, Mevius D. Less evidence for an important role of food-producing animals as source of antibiotic resistance in humans. Clin Infect Dis. 2015 Jun15;60(12):1867: <https://academic.oup.com/cid/article/60/12/1867/2462888>
 - 2.4. Rapport ESBL-Attributieanalyse (ESBLAT). Op zoek naar de bronnen van antibioticaresistentie bij de mens. Projectnummer Topsector TKI-AF 12067 februari 2018 https://www.1health4food.nl/upload_mm/f/5/6/ef82476f-f31d-4ceb-a0dd-563799f398e4_Rapport%20Esblat.pdf
 - 2.5. Mughini-Gras L, Dorado-García A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, Bootsma MCJ, Schmitt H, Hald T, Evers EG, de Koeijer A, van Pelt W, Franz E, Mevius DJ, Heederik DJJ; ESBL Attribution Consortium. Attributable sources of community-acquired carriage of Escherichia coli containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. Lancet Planet Health. 2019 Aug;3(8): e357–e369. [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(19\)30130-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(19)30130-5/fulltext)
 - 2.6. Dorado-García A, Smid JH, van Pelt W, Bonten MJM, Fluit AC, van den Bunt G, Wagenaar JA, Hordijk J, Dierikx CM, Veldman KT, de Koeijer A, Dohmen W, Schmitt H, Liakopoulos A, Pacholewicz E, Lam TJGM, Velthuis AG, Heuvelink A, Gonggrijp MA, van Duijkeren E, van

- Hoek AHAM, de Roda Husman AM, Blaak H, Havelaar AH, Mevius DJ, Heederik DJJ. Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing Escherichia coli from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. J Antimicrob Chemother. 2018 Feb 1;73(2):339–347. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165596/>
- 2.7. Onderzoeken met betrekking tot risico's voor AMR in mensen, dieren, de voedselketen en het milieu zijn ondergebracht in 'Netherlands Centre for One Health' (NCOH) o.a. 'Tackling AMR' en 'Smart & Healthy Farming': <https://ncoh.nl/research/research-themes/#wf-themes-menu-AMR>
 3. Notitie KNMvD en CPD 'Nationaal Veterinair Antibioticumbeleid' 2021–2025 in relatie tot de implementatie van Verordening 2019/6: https://www.cpd-online.nl/download_file/708/0
 4. European Medicine Agency (EMA):
 - 4.1. EMA full advice 12 December 2019: 'Advice on impacts of using antimicrobials in animals': https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
 - 4.2. EU – Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine (2015/C 299/04) 11 September 2015: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf
 - 4.3. Press release 28 January 2020: 'Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health': https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health_en.pdf
 - 4.4. EMA infographic 'Indeling van antibiotica voor gebruik bij dieren voor verstandig en verantwoord gebruik': https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_en.pdf
 5. WVAB actuele versie richtlijn 20 januari 2015: <https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2018/09/180904-wvab-richtlijn-3.4-definitief.pdf>
 6. Gezondheidsraad
 - 6.1. Advies Gezondheidsraad 'antibiotica en de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen' referentienummer 2011/16: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2011/08/31/antibiotica-in-de-veeteelt-en-resistente-bacterien-bij-mensen>
 - 6.2. Kamerbrief: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-29683-104.html>
 - 6.3. Gezondheidsraad briefadvies 'aanscherping antibioticumgebruik bij dieren' referentienummer 2015/31: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2015/12/16/aanscherping-antibioticagebruik-bij-dieren>
 7. Verordening (EU) 2019/6 van het Europese Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>