

**Verordnung (EU) 2019/6 für Tierarzneimittel -  
Allgemeine Zielsetzung der Verordnung mit Fokus  
auf die Antibiotikaresistenzproblematik und die  
Verschreibungskaskade**

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit  
zur Erlangung des Titels

**„Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.“**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Dr. med. vet. Birthe Inken Sumpf

aus Celle

Köln 2022

Betreuer und Erster Referent: Dr. Niels Krebsfänger

Zweiter Referent: Prof. Dr. Tanja Schneider

## **Danksagung**

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Dr. Niels Krebsfänger, der meine Masterarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken. Auch möchte ich Frau Prof. Dr. Tanja Schneider für das Zweitgutachten danken.

Einen ganz herzlichen Dank an das gesamte Team der DGRA-Geschäftsstelle für die Organisation des MDRA-Studiums auch während der Pandemie. Für die Beratung zu den organisatorischen Fragestellungen zur Masterarbeit möchte ich Frau Dr. Jasmin Fahnenstich besonders danken.

Nicht zuletzt möchte ich diese Arbeit meiner Familie und meinen Freunden widmen. Besonderer Dank gilt dabei meiner Schwester Julia Sumpf und meiner Freundin Jacqueline Wending für Ihre tatkräftige Unterstützung sowie meinem Partner Martin Gubelt für seine Geduld und Hilfe.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Verordnung (EU) 2019/6 - Regulatorischer Hintergrund und Ziele .....</b>	<b>3</b>
2.1	Regulatorischer Hintergrund und Historie der neuen Veterinärgesetzgebung	3
2.1.1	Erste Erhebungen und Folgeabschätzungen zur Entwicklung der neuen Verordnung.....	4
2.2	Kernelemente/ziele der Verordnung (EU) Nr. 2019/6 .....	6
2.2.1	Neue Regelungen in den Zulassungsbedingungen.....	7
2.2.2	Neue Regelungen im Bereich der Pharmakovigilanz .....	9
2.2.3	Kennzeichnung von TAM "Labelling"/ Texte.....	10
2.2.4	Datenschutz-Fristen.....	11
2.2.5	Datenbanken .....	12
2.2.6	Versand von Tierarzneimitteln .....	13
<b>3.</b>	<b>Antibiotikaresistenzproblematik.....</b>	<b>15</b>
3.1	Verordnung (EU) 2019/6 - Änderungen in der Anwendung von Antibiotika ..	18
3.1.1	Delegierter Rechtsakt - Artikel 37 (4): Die Ausarbeitung von Kriterien für die Festlegung antimikrobieller Wirkstoffe, die der Humanmedizin dienen .....	21
3.1.2	Delegierter Rechtsakt - Artikel 57 (3): Festlegung spezifischer Anforderungen für die Erhebung von Daten über antimikrobielle Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden.....	26
3.2	Diskussion der resultierenden AB-Resistenzproblematik .....	28
<b>4.</b>	<b>Verschreibungskaskade für Arzneimittel in der Veterinärmedizin .....</b>	<b>37</b>
4.1	Rechtliche Grundlagen .....	37
4.2	Verschreibungskaskade bei Therapienotstand .....	38
4.2	Änderungen im Hinblick auf die Kaskade durch die neue Regulation .....	41
4.2.1	Konsequenzen der geänderten Umwidnungskaskade für nicht lebensmittelliefernde Tiere (N-LMT).....	41
4.2.2	Konsequenzen der geänderten Umwidnungskaskade für an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere (LMT-L).....	43
4.2.3	Konsequenzen der geänderten Umwidnungskaskade für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere (LMT-W).....	45
4.2.4	Mindestwartezeitfestlegung bei der Umwidnung von Arzneimitteln für an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere .....	46
4.3	Diskussion der resultierenden Problematik der neuen Umwidnungskaskade .....	47
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung/Ausblick.....</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur- /Quellenverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Erklärung an Eides statt.....</b>	<b>70</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Wichtige Änderungen in der tierärztlichen Praxis durch die EU-Tierarzneimittelverordnung** **20**
- Abbildung 2: Vergleichende Darstellung der alten und der aktuell geltenden Umwidmungskaskade von Arzneimitteln bei nicht lebensmittelliefernden Tieren** **42**

## Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMR	Antibiotikaresistenz
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
ATCvet	Anatomical Therapeutic Chemical Veterinary
Bpt	Bundesverband praktizierender Tierärzte
CMDv	Coordination group for mutual recognition and decentralized procedures veterinary medicinal products
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
DDPS	Detailed Description of the Pharmacovigilance System
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ERA	Environmental Risk Assessment
EU	Europäische Union
DA	Delegierter Rechtsakt
GMA	Global Marketing Authorisation/Globale Marktzulassung
HAM	Humanarzneimittel
HMAv	Heads of Medicines Agencies Veterinary
HPCIA	Highest Priority Critically Important Antimicrobials
IA	Durchführungsrechtsakt
IFAH	International Federation for Animal Health (heute: "Animal Health Europe")
LMT-L	An Land lebende lebensmittelliefernde Tiere
LMT-W	Im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere
N-LMT	Nicht lebensmittelliefernde Tiere
MRL	Maximum Residue Levels
MRP	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung
MUMS	Minor Use Minor Species
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhV	Pharmakovigilanz
PSMF	Pharmakovigilanz-Stammdokument

PSUR	Periodic Safety Update Report
RKI	Robert-Koch-Institut
SARs	Serious adverse reaction
SMEs	Small and Medium Enterprises
SmPC	Summary of product characteristics
TAM	Tierarzneimittel
TAMG	Tierarzneimittelgesetz
TAM-VO	Tierarzneimittel-Verordnung
VNRA	Variations not requiring assessment
VRA	Variations requiring assessment
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

Am 28.01.2022 ist eine neue Tierarzneimittelgesetzgebung, genauer die Verordnung (EU) 2019/6<sup>1</sup> des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG zusammen mit dem neuen Tierarzneimittelgesetz (TAMG)<sup>2</sup>, in Anwendung getreten. Die neue Tierarzneimittel-Verordnung (TAM-VO) umfasst harmonisierte Vorschriften über die Bereiche der Herstellung, Zulassung, Pharmakovigilanz, Ein- und Ausfuhr sowie Abgabe und Anwendung von Tierarzneimitteln (TAM). Sie gilt, als EU-Verordnung, unmittelbar in allen europäischen Mitgliedstaaten, wobei einige Bereiche durch ergänzende delegierte Rechtsakte (DA) und Durchführungsrechtsakte (IA), die teilweise noch zu erlassen sind, sowie nationale Bestimmungen (TAMG) geregelt werden. Neben einer Verringerung des Verwaltungsaufwands für Pharmaunternehmen und Behörden, sollen diese neuen Regelungen zum einen die Sicherheit und die Verfügbarkeit von TAM weiter erhöhen und zum anderen das Risiko antimikrobieller Resistenzen verringern.<sup>1</sup>

Dies gilt sowohl für Tierarzneimittel, die der medikamentösen Versorgung von Haustieren dienen, als auch für TAM, die der Behandlung von lebensmittelliefernden Tieren dienen. Die Herausforderung besteht darin, Arzneimittel zu entwickeln, die den verschiedenen Stoffwechselforgängen der Tierarten gerecht werden. In diesem Zusammenhang ist es auf der einen Seite wichtig weiterhin Anreize für die Entwicklung von TAM zu setzen und auf der anderen Seite mit Einführung einer flexibleren Umwidnungskaskade bei Therapienotstand neue Möglichkeiten in der Anwendung und besseren Verfügbarkeit von Arzneimitteln im tiermedizinischen Sektor zu schaffen.

Gleichzeitig ist es von großer Bedeutung, die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität der TAM weiterhin sicher zu stellen. Darüber hinaus geht es bei der Anwendung von TAM um die Sicherheit von Lebensmitteln, die für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind, und um die Vermeidung von Resistenzbildung bei der Anwendung von Antibiotika, die auch die Humanmedizin beeinträchtigen könnte. Ein besonders wichtiger Aspekt in der Veterinärmedizin sowie auch in der Humanmedizin ist diesbezüglich der „*prudent use*“ - der sorgsame Einsatz von Antibiotika.<sup>3</sup>



Das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen bei der Behandlung von bakteriellen Erkrankungen in der Human- und Veterinärmedizin ist in der EU und weltweit ein wachsendes Gesundheitsproblem geworden, das aufgrund seiner Komplexität, der hohen wirtschaftlichen Belastung sowie seiner schwerwiegenden Auswirkungen für die Gesundheit von Mensch und Tier ein globales koordiniertes Handeln, gemäß dem „*One-Health-Konzept*“<sup>4</sup> erforderlich macht.<sup>1</sup>

So zielt die neue Tierarzneimittel-Verordnung darauf ab, dass Maßnahmen ergriffen werden, die „*die Stärkung des umsichtigen Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe, die Vermeidung ihrer routinemäßigen prophylaktischen und metaphylaktischen Verwendung*“ fördern und „*Maßnahmen zur Einschränkung der Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren, die für die Verhütung oder Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen beim Menschen von entscheidender Bedeutung sind*“ einzuführen, sowie „*die Förderung von und Anreize für die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe*“ zu schaffen.“<sup>1</sup>

Ziel dieser Masterarbeit ist die Darstellung der Ziele und Änderungen, die mit dem Eintreten der neuen Verordnung (EG) 2019/6 für Tierarzneimittel am 28. Januar 2022 zur Anwendung kommen.

Der Fokus liegt dabei in der Bewertung und kritischen Diskussion der neuen Vorgaben zur Anwendung von Antibiotika, insbesondere Reserveantibiotika, in der Tiermedizin und den damit verbundenen Folgen. Des Weiteren sollen die mit der neuen Verordnung 2019/6 eingetretenen Änderungen im Hinblick auf die Verschreibungskaskade, im Fall eines Therapienotstandes, bei Haus- und Heimtieren sowie von an Land und im Wasser lebenden lebensmittelliefernden Tieren beschrieben und kritisch hinterfragt werden.

Einleitend werden allgemein die Kernelemente der neuen Verordnung beschrieben und im Hinblick auf die fünf Ziele der neuen TAM-Verordnung diskutiert.

## **2. Verordnung (EU) 2019/6 - Regulatorischer Hintergrund und Ziele**

### **2.1 Regulatorischer Hintergrund und Historie der neuen Veterinärgesetzgebung**

Das Zulassungsverfahren für TAM hat seinen Ursprung in der Richtlinie 65/65/EWG von 1965, in der die drei Kriterien Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit festgelegt wurden.<sup>5,6</sup> In den 90er Jahren wurden mit Einführung der Verordnung (EEC) Nr. 2377/90 die Kontrollen weiter harmonisiert und verschärft. Dazu gehörten die Einführung von Rechtsvorschriften über Rückstände in Lebensmitteln (MRLs - Maximum Residue Limits).<sup>6-8</sup> Mit Einführung der europäischen Richtlinie (EG) 2001/82/EG<sup>9</sup> - Gemeinschaftskodex für Tierarzneimittel - sollte das Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel in der EU weiter verbessert und vereinheitlicht werden. 2004 wurde die Gesetzgebung mit Einführung der Richtlinie 2004/28/EG weiterentwickelt, um die Effizienz der Verfahren weiter zu erhöhen. Dazu gehörten die Einführung des MRPs (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung), des Datenschutzes, Generika und der Pharmakovigilanz (PhV).<sup>6,8</sup> Mit der Verordnung (EG) 726/2004 wurde schließlich das Gemeinschaftsverfahren zur zentralisierten Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln in der Europäischen Union eingeführt und geregelt. Mit der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für AM-Rückstände in Lebensmitteln tierischen Ursprungs ist die Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgehoben sowie die Richtlinie 2001/82/EG und die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 abermals weiter entwickelt worden.<sup>6,8</sup> 2019 trat schließlich die neue Tierarzneimittel-Verordnung (EU) 2019/6 in Kraft, die nach einer dreijährigen Übergangsfrist ab dem 28. Januar 2022 Anwendung findet. Sie hebt die Richtlinie Nr. 2001/82/EG über TAM auf und ersetzt und übernimmt zusätzlich die Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für das zentralisierte Verfahren für die Zulassung von TAM.<sup>1,10</sup> Dies macht die Schaffung der Verordnung (EU) 2019/6 bemerkenswert, da sie einen eigenständigen Rechtsrahmen für TAM darstellt, der erstmals von den Rechtsvorschriften für die Gesetzgebung von Humanarzneimitteln vollständig getrennt ist und alle Verfahren (zentralisierte und nationale Verfahren) für die Erteilung

von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von TAM in einem einzigen Dokument vereint.

Es ist jedoch auch zu beachten, dass die derzeitige nationale Gesetzgebung, z.B. das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), ebenfalls überarbeitet werden musste und somit an anderer Stelle mit der Einführung eines separaten Tierarzneimittelgesetzes (TAMG) zu neuem Verwaltungsaufwand geführt hat.<sup>3</sup> Die neue TAM-VO umfasst Bestimmungen zur Zulassung, zur Herstellung, Einfuhr, Ausfuhr, Abgabe und Anwendung von Tierarzneimitteln sowie zu Beschränkungen. Zudem sollen, insbesondere Kontrollen der Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen in der Veterinärmedizin verstärkt werden, Investitionen angeregt und Innovationen sowie neuartige Therapien gefördert werden.<sup>1,6</sup>

### **2.1.1 Erste Erhebungen und Folgeabschätzungen zur Entwicklung der neuen Verordnung**

Bereits im Jahr 2006 gab es erste Überlegungen zur Umgestaltung und Verbesserung der Richtlinie 2001/82/EG durch die Europäische Kommission. 2009 legte die Kommission erstmals eine Declaration/Verpflichtung zur Überprüfung des Tierarzneimittelrechts im Jahr 2010 vor. Die *Heads of Medicines Agencies Veterinary* (HMAv) veröffentlichte ein Entwurfsdokument (*HMAv reflection paper (draft) 2009*) mit 10 Schwerpunkten und 5 *key drivers* zur Überarbeitung der alten Tierarzneimittelgesetzgebung.<sup>3,8</sup>

Auf der *International Federation for Animal Health* (IFAH) Europa Konferenz 2009 stellt die IFAH-Europa ihr "1-1-1-Konzept" (*1 vision: 1 final step to 1 market*) vor, einen Plan zur Optimierung des derzeitigen Rechtsrahmens der Tierarzneimittelgesetzgebung in Vorbereitung auf die Überarbeitung des Tierarzneimittelrechts im Jahr 2010. In diesem sollen Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in einem einzigen EU-Dossier bewertet werden und als Grundlage für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tierarzneimitteln dienen. Ziel sollte es sein mit einer einzigen Beurteilung des Dossiers, unter Verwendung des besten verfügbaren Fachwissens, über die Genehmigung für das Inverkehrbringen der TAM zu entscheiden.<sup>3,8</sup>

Es folgten weitere Konsultationen der Kommission sowie Konferenzen mit dem Ziel einer "besseren Rechtsetzung" in der Tierarzneimittelgesetzgebung, gefolgt von CVMP

(*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) -Analysen über die Funktionsweise des geltenden Veterinärrechts.<sup>3,8</sup>

Im Jahr 2011 wurde der EPEC (*European Policy Evaluation Consortium*) Bericht veröffentlicht: *Assessment of the Impact of the Revision of Veterinary Pharmaceutical Legislation* und *Report on the Commission's Public Online Consultation* mit der Analyse und Bewertung verschiedener politischer Ziele. Diese Analysen bezogen sich u.a. auf die Vereinfachung des Zulassungsprozederes von TAM, der Vereinfachung von gesetzlichen Anforderungen nach der Zulassung und das Erfüllen von öffentlichen Forderungen wie zum Beispiel das Bekämpfen und Verhindern von Antibiotikaresistenzen. Diese Bewertungen lieferten die Grundlage für den im September 2014 eingereichten ersten Entwurf der neuen TAM-Verordnung, der folgende Ziele beinhaltete:

- Erhöhung der Verfügbarkeit von TAM
- Verringerung des Verwaltungsaufwands während des Zulassungsverfahrens
- Stärkung und Harmonisierung des Binnenmarktes
- Förderung von Forschung und Innovation
- Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz (AMR)

Am 11. Dezember 2018 wurde schließlich die neue Gesetzgebung, die Verordnung (EU) 2019/6 für Tierarzneimittel verabschiedet und am 07. Januar 2019 im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlicht.<sup>1,11</sup> Die neue Verordnung (EU) 2019/6 für Tierarzneimittel findet nach einer Übergangsfrist von drei Jahren ab dem 28. Januar 2022 verbindlich und unmittelbar in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union Anwendung. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden in allen EU-Ländern verschiedene delegierte Rechtsakte (DAs) und Durchführungsrechtsakte (IAs) verabschiedet, um enthaltene Regelungen weiter zu konkretisieren und wirksam umsetzen zu können. In den letzten Jahren hat die Kommission auf den Erlass von rund 25 delegierten Rechtsakten und Durchführungsakten zur Ergänzung dieser Verordnung hingearbeitet, wovon nur die Hälfte bis zum Anwendungsbeginn der Verordnung am 28.01.2022 erlassen wurden.<sup>15</sup>

Bei einem delegierten Rechtsakt wird die Europäische Kommission vom Europäischen Parlament und vom Ministerrat beauftragt Ausarbeitungen oder Änderungen zu bestimmten Abschnitten eines Rechtsakts zu erlassen. EU-Parlament und Ministerrat

können bei einem DA Widerspruch gegen den Entwurf der Kommission einlegen oder deren Beauftragung vollständig widerrufen. Ein Durchführungsakt dient der Umsetzung der Verordnung durch die Etablierung einheitlicher konkreter Regelungen. Ein IA wird ebenfalls von der Kommission erlassen, allerdings beauftragt die Kommission in diesem Fall ein Expertengremium, das sich aus Mitgliedern der einzelnen EU-Länder zusammensetzt. Gegen einen IA kann zwar Widerspruch erhoben werden, dieser kann aber nicht vollständig widerrufen werden. So besteht seit 2019 und noch bis 2024, also auch nach Anwendung der Verordnung seit dem 28. Januar 2022, noch die Möglichkeit einige Aspekte der TAM-Verordnung zu überarbeiten und umzusetzen.<sup>16</sup>

Einer der Erwägungsgründe für die neue TAM-Verordnung war die wachsende Antibiotikaresistenzproblematik, die aufgrund ihrer ernstzunehmenden Konsequenzen für die Gesundheit von Mensch und Tier ein koordiniertes Vorgehen erforderte.

Delegierte Rechtsakte und Durchführungsakte mit Bezug zur Antibiotikaresistenzproblematik sind unter anderem der DA - Artikel 37 (4): *„die Ausarbeitung von Kriterien für die Festlegung antimikrobieller Wirkstoffe, die der Humanmedizin vorbehalten sind“* sowie der Artikel 57 (3): *„Festlegung spezifischer Anforderungen für die Erhebung von Daten über antimikrobielle Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden“*.<sup>17</sup>

## **2.2 Kernelemente/ziele der Verordnung (EU) Nr. 2019/6**

Mit der neuen VO (EU) 2019/6 wird ein neuer regulatorischer Rahmen geschaffen, der den Merkmalen und Besonderheiten des Tierarzneimittelsektors, unabhängig vom Humanarzneimittelsektor, Rechnung trägt. Die Ziele der neuen Verordnung sind die Verwaltungslast zu verringern, die Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln zu verbessern, Forschung und Innovation zu fördern sowie die Stärkung und Harmonisierung des Binnenmarktes.

Ein weiteres wichtiges Ziel ist es Antibiotikaresistenzen zurückzudrängen und zu verhindern und gleichzeitig das höchste Maß an Sicherheit für die Gesundheit von Mensch und Tier zu gewährleisten (Erwägungsgrund 5 der VO (EU) 2019/6).<sup>1</sup>

Die Verordnung (EU) 2019/6 ist im Gegensatz zur Richtlinie 2001/82/EG vollständig und unmittelbar in allen EU-Mitgliedstaaten verbindlich. Das TAMG (Tierarzneimittelgesetz) ergänzt die TAM-VO und enthält konkretisierende Durchführungsvorschriften.<sup>2</sup> Die unmittelbare Anwendbarkeit der Verordnung wird u.a. dazu beitragen, den Verwaltungsaufwand zu verringern, da die Bestimmungen der Verordnung (EU) 2019/6 nicht in nationales Recht umgesetzt werden müssen. Insgesamt soll das neue Tierarzneimittelrecht mit der neuen Verordnung einheitlicher, transparenter und moderner werden. Im Weiteren sollen die bedeutendsten Änderungen der neuen Tierarzneimittelgesetzgebung im Hinblick auf die 5 Ziele der TAMV erläutert werden:

### **2.2.1 Neue Regelungen in den Zulassungsbedingungen**

Die neue Verordnung (EU) 2019/6 legt fest, dass eine erteilte Zulassung für ein TAM unbefristet gültig ist und dass die Verpflichtungen zur Verlängerung der Zulassung „*Renewal*“ (bisher nach 5 Jahren) nicht mehr gelten.<sup>1</sup> Zudem wird mit Anwendung der neuen Gesetzgebung die *Sunset-Clause* gestrichen. Das heißt es besteht kein Risiko mehr, dass die Zulassung verfällt, wenn ein Produkt über einen längeren Zeitraum nicht vermarktet wurde. Ausnahmen hiervon bilden Zulassungen, die nur für begrenzte Märkte zugelassen sind und Zulassungen, die unter bestimmten Bedingungen zugelassen wurden. In diesen Fällen sind weiterhin *Renewals*, also Überprüfungen der Zulassungen nach fünf Jahren, vorgesehen.<sup>19</sup>

Diese Änderungen tragen zum einen dazu bei den Verwaltungsaufwand für Antragsteller und zuständige Behörden zu verringern und zum anderen die Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln zu verbessern. Um die Verfügbarkeit von TAM weiter zu erhöhen, trägt die Verordnung (EU) 2019/6 ebenso dazu bei den Zugang von kleinen - und mittelständischen Unternehmen (SMEs - *Small and Medium Enterprises*) zum zentralisierten Zulassungsverfahren zu erleichtern und bietet damit für alle TAM die Möglichkeit das zentralisierte Zulassungsverfahren zu nutzen.<sup>1,10</sup> Darüber ist es für alle neuen Wirkstoffe sowie Produkte, die gentechnisch verändertes Gewebe oder Zellen enthalten oder aus solchen bestehen, einschließlich neuartige Therapie-TAM, obligat das zentrale Zulassungsverfahren zu verwenden.<sup>1,3,10</sup> Diese neue Verpflichtung wird auch dazu beitragen, die Verfügbarkeit von TAM in der gesamten Union zu verbessern. In diesem

Sinne harmonisiert die Verordnung (EU) 2019/6 nicht nur die Regeln für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von TAM, sondern trägt auch dazu bei, den freien Verkehr in der Europäischen Union durch einheitliche Zulassungen zu fördern, um somit den Binnenmarkt für TAM in der EU zu stärken<sup>1,10</sup>

Nationale Verfahren sowie das MRP/DCP bleiben erhalten. Die neue Gesetzgebung kann die derzeit geltenden nationalen Regelungen außer Kraft setzen, so dass separate nationale Zulassungen möglich sind, selbst wenn sie bereits in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen sind.<sup>3</sup> Mit der neuen Verordnung (EU) 2019/6 werden auch mehrere Änderungen der Fristen eingeführt, z.B. dass das Verfahren zur Erteilung oder Verweigerung einer nationalen Zulassung für ein TAM innerhalb von maximal 210 Tagen abgeschlossen werden kann.<sup>1,19</sup> Darüber hinaus ist die zuständige nationale Behörde verpflichtet, einen Beurteilungsbericht zu erstellen und diesen der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.<sup>1,3</sup> Potentielle Gründe für die Verweigerung einer Zulassung sind z.B. Antibiotika, die nach der neuen TAM-Verordnung, der Behandlung bestimmter menschlicher Infektionen vorbehalten sein sollen oder wenn das Risiko der Entstehung von antimikrobiellen Resistenzen als größer bewertet wird als der eigentliche Nutzen des TAM. Des Weiteren wurde ein aktualisiertes CMDv /Referral-Verfahren (*Coordination group for mutual recognition and decentralized procedures veterinary medicinal products*) bei Unstimmigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten ("*Review Procedure*", auch "*CMDv referral*" genannt) eingeführt. Kann die CMDv bei Unstimmigkeiten unter den Mitgliedstaaten keinen Konsens erzielen, dann kann sie die Entscheidung an die Europäische Kommission weitergeben, die ihrerseits den CVMP um Klärung ersuchen kann, um anschließend mittels eines Durchführungsrechtsakts eine endgültige Entscheidung zu treffen.<sup>3</sup> Kritisch zu betrachten ist allerdings, dass keine Fristen für diese Klärungsphase festgelegt sind, so dass es bei dem Überprüfungsverfahren zu Verzögerungen kommen könnte.<sup>19</sup>

Eine weitere wichtige Änderung ist die Umstellung beim Einreichen von *Variations*. In Anlehnung an die VO (EU) Nr. 1234/2008 gab es bisher drei verschiedene Änderungskategorien (Typ 1a, Typ 1b und Typ 2). Mit der neuen TAM-Verordnung gibt es nur noch zwei Kategorien: sogenannte „einfache“ Änderungen (VNRA - *Variations not requiring assessment*), die keine Bewertung erfordern, und solche, die weiterhin eine inhaltliche Bewertung (über die Produktdatenbank der Union innerhalb von 30 Tagen) erfordern (VRA - *Variations requiring assessment*).<sup>1,3,19</sup>

Hinsichtlich der elektronischen Formate bestimmt die Verordnung (EU) 2019/6 nun, dass die elektronische Einreichung von Zulassungsanträgen nicht mehr fakultativ, sondern verpflichtend sein wird. Diese neue Bestimmung gilt sowohl für Erstanträge als auch für Änderungsanträge, unabhängig davon, ob das zentralisierte Verfahren oder ein nationales Verfahren angewendet wird.<sup>1,3</sup> Diese Erneuerung verringert nicht nur den Verwaltungsaufwand, sondern auch die finanzielle Belastung des pharmazeutischen Unternehmers durch das Sparen der Papierkosten für die Einreichung von Papieranträgen.

### **2.2.2 Neue Regelungen im Bereich der Pharmakovigilanz**

Die wahrscheinlich umfangreichste Aktualisierung der Anforderungen betrifft den Abschnitt über Pharmakovigilanz in der neuen TAM-Verordnung, in dem eine kontinuierliche Sicherheitsüberwachung anstelle einer periodischen Sicherheitsüberprüfung vorgesehen ist. Das DDPS (*Detailed Description of the Pharmacovigilance System*), das bisher mit jedem Antrag auf Genehmigung eingereicht werden musste, wird durch eine Zusammenfassung des neu eingeführten PhV-Stammdokuments (PSMF) ersetzt.<sup>1,19</sup>

Darüber hinaus werden keine PSURs (*Periodic Safety Update Report*) mehr verlangt, stattdessen wird der Schwerpunkt auf ein kontinuierliches Signalmanagement gelegt. Der Zulassungsinhaber muss nur noch dann Bericht erstatten, wenn sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis ändert. Darüber hinaus muss er in einem *annual statement* bescheinigen, dass er Signalmanagement betrieben hat und keine Signale aufgetreten sind. Dies scheint auf den ersten Blick zwar weniger umfangreich, führt aber letztlich zu mehr administrativem Aufwand. Eine bemerkenswerte Änderung wird es auch bei der Meldung spontaner SARs (*Serious Adverse Reaction*) geben: Nicht schwerwiegende SARs, die bisher nur in PSURs gemeldet wurden, müssen nun innerhalb von 30 Tagen an die PhV-Datenbank gemeldet werden, was den neuen Meldefristen für schwerwiegende SARs entspricht.<sup>1,19</sup>

Zudem wurden mit der neuen Verordnung neue Anforderungen für antimikrobiell wirksame TAM eingeführt, für welche eine Bewertung des antimikrobiellen Risikos sowie ein Vorschlag zur Minderung des AMR-Risikos mit in das Zulassungsdossier aufgenommen werden muss.<sup>19</sup>



Es sollte auch beachtet werden, dass viele der PhV-Verpflichtungen jetzt in Anhang III aufgeführt sind, für die die Europäische Kommission Geldstrafen verhängen kann, wenn MAHs diesen Verpflichtungen nicht nachkommen - was die große Bedeutung unterstreicht, die PhV-Systemen beigemessen wird. Dies ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass mit der neuen Gesetzgebung weder *Renewals* noch PSURs eingereicht werden müssen.<sup>1,19</sup> Zudem orientiert sich eine Reihe anderer Staaten noch an den alten EU PhV-Regelungen, so dass es zu einer regulatorischen Divergenz kommen kann.

### **2.2.3 Kennzeichnung von TAM "Labelling"/ Texte**

Darüber hinaus werden mit der Verordnung (EU) 2019/6 vereinfachte Regeln für die Verpackung und Kennzeichnung eingeführt, die dazu beitragen werden, den Verwaltungsaufwand zu verringern. Die Entlastung wird hier durch die Verwendung von standardisierten Abkürzungen und Piktogrammen sowie eine Reduzierung der Pflichtangaben auf der Verpackung erreicht.<sup>1,3</sup> Dies ist wichtig für mehrsprachige Verpackungen, bei denen ein einziges Piktogramm oder eine Abkürzung den Text in mehreren Sprachen ersetzen kann. Ein fakultativer Identifikationscode, der von jedem Mitgliedstaat individuell festgelegt wird, kann auf der Verpackung angebracht werden. Dieser Code kann die Zulassungsnummer auf der äußeren Verpackung ersetzen und muss in der gesamten Europäischen Union standardisiert sein.<sup>1</sup> Außerdem können die Mitgliedstaaten entscheiden, ob die Packungsbeilage auf Papier, elektronisch oder in beiden Formaten zur Verfügung gestellt wird.<sup>1,13</sup>

Die mit der neuen TAM-VO erzielte Harmonisierung der SmPC von nationalen Zulassungen erfolgt nicht auf der Ebene von Produktgruppen mit demselben Wirkstoff oder derselben Klasse, sondern beschränkt sich auf Gruppen derselben Produkte mit demselben Zulassungsinhaber, bei denen die SmPC in den verschiedenen Mitgliedstaaten nicht harmonisiert ist. Der Harmonisierungsprozess konzentriert sich damit auf bisher nicht harmonisierte SmPCs von einzelnen Unternehmen bei denen die Produkte vor der Einführung des MRP zugelassen wurden.<sup>1,19</sup>

Zunächst werden die Referenzprodukte harmonisiert, und zwar auf der Grundlage einer jährlich von der CMDv erstellten Liste. Sobald das Harmonisierungsverfahren für das Referenzprodukt abgeschlossen ist, haben die Generika (und Hybride), die auf dem

Referenzprodukt basieren, 60 Tage Zeit, um die Harmonisierung ihrer entsprechenden SmPC zu beantragen.<sup>19</sup>

Die von der CMDv erstellte Liste der zu harmonisierenden SmPCs darf keine TAM enthalten, die vor Oktober 2005 zugelassen wurden und für die noch keine ERA (*Environmental Risk Assessment* - Umweltverträglichkeitsprüfung) durchgeführt wurde. Für diese Produkte muss zuerst eine ERA durchgeführt werden, bevor eine Harmonisierung der SmPC stattfinden kann. Zudem müssen bis 2017 alle SmPCs auf das neue QRD template v9 umgestellt werden, was zu einem enormen Anstieg des *admin burden* führt, da diese Änderungen - VRAs - ein *assessment* bzw. ein *approval* erfordern.<sup>19</sup>

#### **2.2.4 Datenschutz-Fristen**

Die Verordnung (EU) 2019/6 zielt auch darauf ab, die Forschung und Entwicklung neuer TAM zu unterstützen. Insbesondere die Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen soll gefördert werden, aber auch Produkte zur Behandlung oder Vorbeugung von Tierkrankheiten, die selten oder nur in begrenzten geografischen Gebieten auftreten oder für die Behandlung und Anwendung von kleineren Tierarten (MUMS - Minor Use Minor Species), wie z.B. Bienen, Lachse, Puten und Ziegen soll gefördert werden.<sup>3</sup> Da die Unternehmen wenig Interesse an der Entwicklung von Tierarzneimitteln für eher kleine Märkte haben, ist die Verfügbarkeit von TAM für diese sogenannten *limited markets* gering.<sup>1,20</sup>

Um die Innovation von TAM diesbezüglich zu fördern, wurden die Datenschutzfristen erheblich überarbeitet, wobei das Konzept der globalen Marktzulassung (GMA - *global marketing authorization*) weiter bestehen bleibt. Die neuen Schutzfristen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die allgemeine Datenschutzfrist für ein TAM für „*major species*“ (z.B. Hunde) beträgt 10 Jahre;
- Für „*minor species*“ (wird dieser Zeitraum auf 14 Jahre bzw. 18 Jahre (z.B. TAM für Bienen) verlängert);
- Neue antimikrobielle Mittel haben ebenfalls eine Schutzfrist von 14 Jahren;
- Das Hinzufügen weiterer Tierarten zu einer bestehenden Zulassung, entweder in der ursprünglichen Zulassung oder in einem Verlängerungsverfahren, erhöht die

Schutzdauer um ein Jahr bei einer *major species* und um vier Jahre bei Hinzufügen einer *minor species*, bis zu einem Maximum von 18 Jahren;

- Die Einführung neuer Rückstandshöchstmengen (MRL) führt zu einem zusätzlichen Schutz von fünf Jahren;
- „alte“ zugelassene TAM, bei denen alle früheren Schutzfristen bereits abgelaufen sind, für die jetzt neue Daten vorliegen, die eine Verringerung der Resistenz gegen antimikrobielle oder antiparasitäre Mittel belegen oder ein verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis belegen, erhalten vier Jahre Schutz für die neuen Daten.<sup>19</sup>

Zudem bietet die Verordnung einige Anreize wie die Vereinfachung der Verfahren für die Erteilung der Zulassungen für solch begrenzte Märkte. Hierdurch wird es möglich sein eine Genehmigung für das Inverkehrbringen auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Bewertung zu erteilen ohne die Verpflichtung ein vollständiges Antragsdossier einzureichen.<sup>1</sup> Diese Ausnahme in der neuen Gesetzgebung könnte dazu beitragen, die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel für MUMS zu verbessern.

Es sollte allerdings in Erwägung gezogen werden das Konzept der globalen Marktzulassung (GMA) für das Inverkehrbringen ebenfalls zu adaptieren, um die Entwicklung neuer TAM zu fördern und damit deren Verfügbarkeit in der Union zu erhöhen.

### **2.2.5 Datenbanken**

Neben diesen Änderungen wurden mit der Verordnung (EU) 2019/6 drei neue Datenbanken für Tierarzneimittel eingerichtet: Die "Produktdatenbank", die der Speicherung aller Informationen über die in der Union erteilten Zulassungen, einschließlich der auf nationaler Ebene zugelassenen TAM dienen soll und auch für die Öffentlichkeit zugänglich ist. Öffentlich zugänglich wird hier u.a. der Zugang zu den Packungsbeilagen, zum öffentlichen Beurteilungsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sowie zur Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) sein. Der Antragsteller muss hier, zum Beispiel, den Status des Inverkehrbringens seines TAM erfassen.<sup>1,3</sup>

Es wurde eine Pharmakovigilanz-Datenbank für die Meldung und Erfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen eingerichtet. Diese europäische Pharmakovigilanz-

Datenbank wird mit der Produktdatenbank vernetzt und Teile werden ebenfalls für die Öffentlichkeit zugänglich sein.<sup>1</sup>

Die dritte Datenbank, die eingeführt wurde, ist eine Herstellungs- und Großhandelsvertriebsdatenbank, in der u.a. Angaben zur Erteilung, Aussetzung oder dem Ruhen oder Widerruf der Erlaubnisse für die Herstellung und den Großhandelsvertrieb durch die zuständigen Behörden gespeichert werden sollen.<sup>1</sup>

Obwohl diese Datenbanken sowohl für den Antragsteller als auch für die zuständigen Behörden einen höheren Verwaltungsaufwand bedeuten, dienen sie doch in erster Linie zur Verbesserung der Transparenz und erleichtern den Informationsfluss zwischen den Behörden.<sup>1,3</sup>

### **2.2.6 Versand von Tierarzneimitteln**

Die unterschiedliche Auslegung und Umsetzung der Bestimmungen der Richtlinie 2001/82/EG in den EU Ländern resultierte in der Vergangenheit in ungleichmäßigen Maßnahmen des Schutzes der Gesundheit von Mensch und Tier sowie auch zu einer Behinderung des innereuropäischen Binnenmarktes.<sup>14</sup> Es wurde daher mit der neuen Tierarzneimittel-Verordnung eine Harmonisierung der Regulierungsprozesse für TAM angestrebt, um einen zweckmäßigen und verhältnismäßigen Rechtsrahmen zu schaffen, der in allen EU Ländern verbindlich ist.<sup>1,14</sup>

Der Einzelhandel mit Tierarzneimitteln wird in Artikel 104 der neuen VO(EU) 2019/6 geregelt. So dürfen verschreibungspflichtige Tierarzneimittel, mit wenigen Ausnahmen, nicht versandt werden und zwar weder innerhalb von Deutschland noch innerhalb der Europäischen Union. Nicht verschreibungs- aber apothekenpflichtige TAM dürfen von Apotheken und Tierärzten im Rahmen ihres tierärztlichen Dispensierrechts versandt werden. Das bedeutet, dass ein TAM, das in einem EU-Mitgliedstaat, indem es auch zugelassen ist, verschrieben wird auch in einem anderen EU-Mitgliedstaat anerkannt werden sollte und als TAM abgegeben werden darf.<sup>1,10</sup> So können legale Einzelhändler, die TAM im Fernabsatz öffentlich anbieten, indem sie ihre Arzneimittel mit einem auf den Internetseiten deutlich sichtbaren, gemeinsamen Logo kennzeichnen (Artikel 104 (6)<sup>1</sup>). Das einheitliche Logo soll der Öffentlichkeit helfen, Websites zu erkennen, die legal

Tierarzneimittel anbieten. Auf diese Weise kann Missbrauch, insbesondere im Hinblick auf den Online-Handel, entgegengewirkt werden.

Für EU-Mitgliedstaaten mit sicheren Handelsstrukturen besteht zudem die Möglichkeit ebenso Versandhandel mit verschreibungspflichtigen Tierarzneimitteln zu betreiben, allerdings nur innerhalb ihres Hoheitsgebietes und nur für dort niedergelassene Personen.<sup>1,11</sup> Darüber hinaus werden in Artikel 105 der VO (EU) 2019/6 die Einzelheiten der tierärztlichen Verschreibung eines TAM oder HAM (Humanarzneimittel) geregelt. So ist nach Artikel 105 Absatz 7 eine tierärztliche Verschreibung zukünftig in der gesamten europäischen Union gültig<sup>1</sup> und darf erst nach einer klinischen Untersuchung des Tieres oder einer anderen angemessenen Prüfung des Gesundheitsstandes des Tieres oder der Tiergruppe durch einen Tierarzt ausgestellt werden (Artikel 105 Absatz 3).<sup>1,11</sup> Die Menge der verschriebenen Arzneimittel wird auf die Menge, die für die zu betreffende Tierart zu behandelnde Erkrankung notwendig ist, festgelegt (Artikel 105 (6)). Des Weiteren dürfen Antibiotika zur meta- und prophylaktischen Behandlung nur für einen begrenzten, den Risikozeitraum umfassenden Zeitraum, verschrieben werden (Artikel 105 (6)). Eine tierärztliche Verschreibung eines Antibiotikums ist nach Ausstellung fünf Tage gültig (Artikel 105 (10)).<sup>1,11</sup>

Zusammengenommen werden die oben genannten Änderungen sowohl die Verfügbarkeit von TAM verbessern als auch zur Harmonisierung des Binnenmarktes beitragen.

Zwei weitere bedeutende Schlüsselemente der Verordnung (EU) Nr. 2019/6 sind zum einen der Kampf gegen antimikrobielle Resistenzen im Rahmen der Anwendung von Antibiotika in der Tiermedizin sowie die flexiblere Verwendung von TAMs außerhalb der Zulassungsbedingungen, indem die bisher bekannten Regeln der "Kaskade" gelockert werden. Für die Verwendung von antimikrobiellen Substanzen, wird die Verwendung außerhalb der Zulassungsbedingungen jedoch verschärft oder gänzlich entfallen. Auf diese beiden Aspekte wird in den weiteren Kapiteln dieser Masterarbeit näher eingegangen.

### 3. Antibiotikaresistenzproblematik

Die Antibiotikaresistenz (AMR) ist weltweit eine ernstzunehmende Ursache für die Morbidität und Mortalität beim Menschen.<sup>28–30</sup> Von einer Antibiotikaresistenz spricht man, wenn eine Infektionskrankheit, die durch einen Mikroorganismus ausgelöst wird, nicht mehr auf die gängige Antibiotikatherapie anspricht. Ein bekanntes Beispiel für ein Bakterium, das gegen eine Reihe von Antibiotika resistent ist, ist der *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus* (MRSA). Dieser ist in der gesamten Europäischen Union (EU) vertreten und verursacht therapieresistente Infektionen.<sup>31</sup>

Die schnelle Verbreitung von multiresistenten Keimen wird als "One Health Problem"<sup>32</sup> anerkannt, welches eine enorme Bedrohung für die Gesellschaft darstellt. Jedes Jahr ist die AMR für etwa 33.000 Todesfälle verantwortlich und verursacht in den Gesundheitssystemen der EU/EWR-Länder Kosten in Höhe von 1,1 Milliarden Euro [5].<sup>31,33,34</sup> Zwischen 2007 und 2015 hat die gesundheitliche Belastung durch Infektionen aufgrund von Bakterien mit AMR in der EU/EWR zugenommen. Die Zahl der Todesfälle, insbesondere aufgrund von Infektionen mit *Klebsiella pneumoniae*, die gegen Carbapeneme resistent sind, stieg um das Sechsfache. Die Zahl der Todesfälle aufgrund von Infektionen mit Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* der dritten Generation stieg um das Vierfache.<sup>35</sup>

Die wirksame Prävention und Behandlung einer stetig wachsenden Zahl von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Parasiten, Viren und Pilze, die nicht mehr auf die gängigen Medikamente ansprechen, ist daher zu einem großen Teil nicht mehr möglich.

Derzeit ist fast jede fünfte Infektion in der EU/EWR auf antibiotikaresistente Bakterien zurückzuführen. Wenn keine wirksamen Maßnahmen ergriffen werden, wird die Antibiotikaresistenz gegen Zweitlinienantibiotika im Jahr 2030 in der EU/EWR um 72 % höher sein als noch im Jahr 2005. Im gleichen Zeitraum hat sich die Antibiotikaresistenz bei der Behandlung mit Reserveantibiotika mehr als verdoppelt.<sup>28,35</sup> Der erhöhte Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin gilt als Hauptursache für die Zunahme der Antibiotikaresistenzen.<sup>28,35</sup> Zwar ist der Einsatz von Antibiotika ein wichtiger Faktor für die Zunahme der Antibiotikaresistenz, doch die Verbreitung resistenter Bakterien, bedingt durch mangelnde Hygienekonzepte oder den falschen bzw. unnötigen Einsatz von

Antibiotika bei viralen Erkrankungen, ist wahrscheinlich mindestens ebenso wichtig für die Verbreitung und Prävalenz der Antibiotikaresistenzen.<sup>28,36</sup> Allerdings können auch andere Faktoren zu einer erhöhten Prävalenz der AMR beitragen, wie zum Beispiel der Austritt vieler pharmazeutischer Unternehmen aus der Antibiotikaentwicklung, sowohl im humanmedizinischen als auch im veterinärmedizinischen Bereich, was zu einer Abnahme von innovativen Therapien in diesem Bereich führt.

Angesichts dieser Realität besteht Handlungsbedarf, damit eine sich entwickelnde globale Krise im Gesundheitswesen abgewendet werden kann.<sup>37</sup> Die Bekämpfung dieser Bedrohung, insbesondere der Antibiotikaresistenz, hat für die Europäische Arzneimittel-Agentur als auch für die Regulatorischen Behörden in der Europäischen Union eine hohe Priorität.<sup>31</sup>

Obwohl die Entwicklung von Resistenzen auf natürliche Weise erfolgt, wenn sich Mikroorganismen fehlerhaft vermehren oder wenn resistente Merkmale zwischen ihnen ausgetauscht werden, beschleunigen der Einsatz und der Missbrauch antimikrobieller Arzneimittel das Auftreten resistenter Stämme.<sup>31</sup> Die antimikrobielle Resistenz hat damit auch Folgen für die Gesundheit und das Wohlergehen von Tieren sowie die Lebensmittelproduktion.<sup>33,38</sup>

Um die Entwicklung von Resistenzen zum Wohle der Tiergesundheit und der öffentlichen Gesundheit zu begrenzen, fördert die EMA den umsichtigen Einsatz antimikrobieller Mittel bei Tieren, als auch Menschen und führt zahlreiche Maßnahmen durch, um der Bedrohung durch die Verwendung medizinisch wichtiger antimikrobieller Mittel bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren zu begegnen.<sup>39</sup> Sie sammelt Daten über den Einsatz antimikrobieller Mittel in der Europäischen Union und gibt wissenschaftliche Empfehlungen für den Einsatz bestimmter antimikrobieller Mittel bei Tieren ab.<sup>39</sup> Die Verwendung antimikrobieller Mittel bei Tieren kann zum Auftreten resistenter Bakterien beitragen, die über die Nahrungskette oder durch direkten Kontakt auf den Menschen übertragen werden können, welches die Wirksamkeit von antimikrobiellen Mitteln bei der Behandlung menschlicher Krankheiten verringern kann.<sup>39</sup>

Das wohl bekannteste Beispiel für die Übertragung von Resistenzgenen vom Tier auf den Menschen ist die Übertragung des nutztierassoziierten MRSA auf beruflich exponierte Personen, z.B. in der Schweinehaltung.<sup>40,41</sup> Andere Studien konnten entsprechende

Hinweise auch für Milchkühe<sup>40,42</sup>, Mastkälber<sup>43</sup>, Geflügel<sup>44</sup> sowie Pferde<sup>45</sup> zeigen. Für andere Bakterienspezies scheint dieser Übertragungsweg allerdings weniger bedeutend zu sein. So konnten Dohmen et al. in verschiedenen Studien in den Niederlanden zwar zeigen, dass die Übertragung von *extended spectrum beta-lactamases* (ESBL)/AmpC-bildenden *E.coli* auf den Menschen erhöht ist, während entsprechende Untersuchungen in Deutschland ein erhöhtes Risiko der Übertragung von ESBL auf Landwirte nicht bestätigen konnten.<sup>46</sup> Eine Studie von Mughini-Gras et al. zeigte darüber hinaus, dass die Übertragung von ESBL-EC von Mensch zu Mensch in der offenen Gemeinschaft einen größeren Einfluss auf die Entstehung von Resistenzen haben dürfte als andere mutmaßliche Quellen der direkten ESBL-EC- und pAmpC-EC-Übertragung, wie etwa der direkte Kontakt mit Nutz- und Haustieren, einiger Umweltquellen und/oder der Verzehr von Fleisch, Meeresfrüchten und rohem Gemüse. Es wird vielmehr vermutet, dass sich die Resistenzübertragung in der menschlichen Population, ohne die Übertragung zu und von nicht-menschlichen Quellen wahrscheinlich, nicht selbst erhaltend sei.<sup>47,39</sup> Des Weiteren konnte keine Beziehung zwischen dem Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation in der Tierhaltung und der Resistenz von *E.coli* beim Menschen gezeigt werden, während ein solcher Zusammenhang für Fluorochinolone gezeigt werden konnte.<sup>40,48</sup>

Der 2017 angenommene Europäische *One-Health*-Aktionsplan zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz (AMR)<sup>4</sup> erkennt die schwerwiegende soziale und wirtschaftliche Belastung durch AMR an und schlägt vor, einen *One-Health*-Ansatz zu verfolgen, der den Zusammenhang zwischen menschlicher Gesundheit, Tiergesundheit und Umwelt anerkennt. Der Aktionsplan bietet einen Rahmen für konkrete Maßnahmen, von denen einige als Maßnahmen in der **Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel** (Amtsblatt der Europäischen Union, 2019)<sup>1</sup>, die Ende 2018 vom Europäischen Parlament und vom Rat ratifiziert wurde, verankert worden sind. So sind folgende Aspekte in der neuen TAM-Verordnung niedergelegt: „*Antimikrobielle Resistenzen gegen Human- und Tierarzneimittel sind in der Union und weltweit ein wachsendes Gesundheitsproblem. Aufgrund der Komplexität des Problems, seiner grenzüberschreitenden Dimension und der hohen wirtschaftlichen Belastung gehen deren Auswirkungen über ihre schwerwiegenden Folgen für die Gesundheit von Mensch und Tier hinaus und sind zu einem globalen Anliegen der öffentlichen Gesundheit geworden, das die gesamte Gesellschaft betrifft und dringend ein*



*koordiniertes bereichsübergreifendes Handeln gemäß dem Konzept „Eine Gesundheit“ erfordert. Diese Maßnahmen umfassen die Stärkung des umsichtigen Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe, die Vermeidung ihrer routinemäßigen prophylaktischen und metaphylaktischen Verwendung, Maßnahmen zur Einschränkung der Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren, die für die Verhütung oder Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen beim Menschen von entscheidender Bedeutung sind, sowie die Förderung von und Anreize für die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe.“<sup>1</sup>*

### **3.1 Verordnung (EU) 2019/6 - Änderungen in der Anwendung von Antibiotika**

Ein "antimikrobieller Wirkstoff" wird in der Verordnung definiert als *„jeder zur Therapie oder Abwehr von Infektionen oder Infektionskrankheiten eingesetzte Stoff mit unmittelbarer Wirkung auf Mikroorganismen, einschließlich Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika“*.<sup>1</sup>

Um die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu begrenzen wird der Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren in der neuen Tierarzneimittelverordnung weiter eingeschränkt. Eine gewisse Problematik besteht darin, dass neben antimikrobiellen Wirkstoffen auch die Anwendung von antiviral, antimykotisch und antiprotozoisch wirkenden Stoffen eingeschränkt wird, was sich negativ auf Forschung und Innovation der pharmazeutischen Unternehmen auswirken könnte. Diese Änderungen betreffen allerdings auch die Regulatorische Behörden sowie die praktizierenden Tierärzte. So dürfen antimikrobielle Wirkstoffe nach der neuen Verordnung zum Beispiel nicht mehr routinemäßig eingesetzt werden, um schlechte Hygiene und Haltung in der Tierhaltung zu kompensieren. Die Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe insbesondere bei lebensmittelliefernden Tieren muss daher besser kontrolliert werden. Die Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel zielt darauf ab, den verantwortungsvollen und sorgfältigen Umgang mit Antibiotika zu fördern und ihren Missbrauch zu verhindern<sup>1,33</sup> In dieser Hinsicht führt sie wichtige Kontrollen in Bezug auf die Verwendung antimikrobieller Produkte zur "Prophylaxe" und "Metaphylaxe" (Artikel 107)<sup>1</sup> ein und spiegelt die

Empfehlungen des gemeinsamen EMA/EFSA-RONAFA-Gutachtens wider (EMA/EFSA, 2017). Die Verordnung (EU) 2019/6 beschränkt daher den präventiven (prophylaktischen) Einsatz von Antibiotika in Gruppen von Tieren, die noch nicht erkrankt sind, und deren Behandlung nur dann zulässig ist, wenn sie von einem Tierarzt begründet und gerechtfertigt ist<sup>1,20,49</sup>. In ähnlicher Weise wird auch die metaphylaktische Anwendung von antimikrobiellen Mitteln weiter eingeschränkt und darf nur dann erfolgen, wenn keine geeignete Alternative zur Verfügung steht, um eine weitere Ausbreitung der Infektion zu verhindern<sup>1,20,49</sup>. Unterschiedliche Auslegungen der Terminologie, die in der Vergangenheit zu Unklarheiten für die Nutzer geführt haben, wurden durch die Bereitstellung von Definitionen in der Verordnung behoben. In Bezug auf die Prophylaxe heißt es in der Verordnung, dass die Verwendung antimikrobieller Arzneimittel nur in Ausnahmefällen zulässig ist, und zwar für die Verabreichung an ein Individuum oder eine begrenzte Anzahl von Tieren und wenn das Infektionsrisiko hoch ist und die Folgen wahrscheinlich schwerwiegend sein werden. Diesbezüglich dürfen antimikrobielle Wirkstoffe für die Pro- oder Metaphylaxe nur noch für einen bestimmten Zeitraum, der den Risikozeitraum umfasst (Artikel 105 Abs. 6 VO (EU) 2019/6), verschrieben werden.<sup>11</sup> Eine tierärztliche Verschreibung eines Antibiotikums ist laut Art. 105 Abs. 4 der neuen TAM-Verordnung<sup>1</sup> zukünftig nur noch 5 Tage lang gültig.<sup>11</sup> Des Weiteren wird die Verwendung von antimikrobiellen Mitteln zur Wachstumsförderung und Ertragssteigerung verboten sowie die Einfuhr von Tieren und tierischen Produkten aus Betrieben in Drittländern, die Antibiotika zur Wachstumsförderung verwenden.<sup>1,20,49</sup>. Darüber hinaus sollen bestimmte antimikrobielle Mittel nur noch für die Behandlung von Menschen zugelassen sein und sind damit für die Anwendung in der Veterinärmedizin verboten.<sup>1,49</sup> Ebenso besteht ein Verbot über die Einfuhr von Tieren oder tierischen Produkten aus Betrieben in Drittländern, die Antibiotika verwenden, die der Humanmedizin vorenthalten sind. Abbildung 1 fasst die entsprechenden Änderungen in der tierärztlichen Praxis, die mit Einführung der neuen TAM-VO eingeführt wurden, noch einmal zusammen.

## Wichtige Änderungen in der tierärztlichen Praxis durch die EU-Tierarzneimittel-Verordnung

Ab dem 28. Januar 2022 wird die Verordnung (EU) 2019/6 in allen Mitgliedsstaaten anzuwenden sein. Für die Tierärzteschaft und für Tierhaltende wird dies einige Veränderungen bewirken.

Zur Begrenzung der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen wird der Einsatz von Antibiotika bei Tieren weiter eingeschränkt werden.

Die Überwachung der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) wird künftig schwerpunktmäßig auf der statistischen Auswertung von Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen beruhen.

Die Meldung durch Tierärzteschaft und Tierhaltende gewinnt an Bedeutung. Bitte melden Sie hier: [www.vet-uaw.de!](http://www.vet-uaw.de!)



- Einrichtung öffentlich zugänglicher EU-Datenbanken, u.a.: Produktdatenbank zur Erfassung aller zugelassenen Tierarzneimittel, Pharmakovigilanzdatenbank u.a. zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Erfassung von Verbrauchs- und Abgabemengen von antimikrobiellen Wirkstoffen (Antibiotika)
- Verbot der prophylaktischen Anwendung von Antibiotika in ganzen Tiergruppen
- Metaphylaktische Anwendung von Antibiotika in Tiergruppen nur nach Diagnose einer Infektionskrankheit, bei hohem Ausbreitungsrisiko und fehlenden Alternativen
- Umwidmung von Humanarzneimitteln nur, wenn innerhalb der EU kein Tierarzneimittel für das Anwendungsgebiet oder die Tierart verfügbar ist
- Verbot der Anwendung von Antibiotika, die als der Humanmedizin vorbehalten gelistet werden
- Verbot der Einfuhr von Tieren und tierischen Produkten aus Betrieben in Drittländern, die Antibiotika verwenden, die der Humanmedizin vorbehalten sind
- Verbot der Einfuhr von Tieren und tierischen Produkten aus Betrieben in Drittländern, die Antibiotika zur Wachstumsförderung verwenden

\*Sichtweise des BVL

Abbildung 1: Wichtige Änderungen in der tierärztlichen Praxis durch die EU-Tierarzneimittelverordnung, Quelle: Wiese/BVL<sup>18</sup>

Anfang 2020 veröffentlichte die EMA eine Aktualisierung der *Antimicrobial Advice Ad hoc Expert Group* (AMEG) Kategorisierung von Antibiotika in der Europäischen Union (EMA/CVMP/CHMP, 2019a).<sup>33,50</sup> Dieser Bericht baut auf der vorherigen Kategorisierung (2014) auf, umfasst alle in der EU zugelassenen antibiotischen Substanzen und stärkt den *One-Health-Ansatz*, indem er die Verfügbarkeit alternativer antibiotischer Behandlungsoptionen für wichtige Krankheiten in der Tiermedizin stärker betont. In dem Bericht wird anerkannt, dass die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel und deren Verwendung ein dynamisches Umfeld ist, wie die im Jahr 2016 aufgetretenen Bedenken hinsichtlich der Antibiotikaresistenz im Zusammenhang mit Colistin zeigen; daher wird eine rechtzeitige Überprüfung der Einstufung empfohlen.<sup>33</sup> Dies betrifft insbesondere die *Beschlüsse über die Ablehnungen von Zulassungen*, dargelegt unter Artikel 37 VO (EU) 2019/6, der einen Vorbehalt antimikrobieller Wirkstoffe für die Humanmedizin beinhaltet.

In der Verordnung (EU) 2019/6 wird daher die Notwendigkeit anerkannt, bestimmte besonders wichtige antimikrobielle Mittel (Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und Antiprotozoika) für den menschlichen Gebrauch zu reservieren, die als letztes Mittel zur Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen eingesetzt werden.<sup>1,33</sup> Unter Berücksichtigung der Arbeit internationaler und regionaler Sachverständigengruppen hat der CVMP die Kommission wissenschaftlich zu den Kriterien für die Ausweisung dieser Stoffe beraten. Auf der Grundlage des Risikos der Übertragung einer Resistenz von Tieren auf Menschen und der Verfügbarkeit alternativer Behandlungen für Tiere wurden anschließend Kandidaten für die "Reserveliste" vorgeschlagen (siehe auch 3.1.1).<sup>50</sup>

Mit Blick auf die neu geschaffenen Datenbanken sollen auch Daten über den Verkauf und die Verwendung von antimikrobiellen Mitteln gesammelt werden.<sup>1,49</sup> Die Festlegung spezifischer Anforderungen für die Erhebung von Daten über mikrobielle Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden, ist im Artikel 57 (3) der VO (EU) 2019/6 dargelegt. Schließlich gelten die neuen Vorschriften auch für importierte Tiere und Erzeugnisse tierischen Ursprungs von Handelspartnern außerhalb der EU.<sup>1,20,49</sup>

Die Berücksichtigung der Rolle der Umwelt als Reservoir für die Verbreitung von Antibiotikaresistenzgenen ist ebenso ein zu berücksichtigender Aspekt in Hinblick auf die Bekämpfung von sich entwickelnden Antibiotikaresistenzen. Auf EU-Ebene legte die Kommission 2019 ihr strategisches Konzept für Arzneimittel in der Umwelt vor und bekräftigte die Notwendigkeit, der in der Verordnung enthaltenen Maßnahmen zur Begrenzung der präventiven Verwendung antimikrobieller Tierarzneimittel als direkten Ansatz zur Verringerung der Umweltexposition. Der CVMP hat seinen Ansatz für die Umweltrisikobewertung von TAM im Hinblick auf die AMR überprüft<sup>51</sup>, wobei er Wissenslücken feststellte und zu dem Schluss kam, dass die Risikobewertungsmethodik weiterentwickelt werden muss.<sup>33</sup>

### **3.1.1 Delegierter Rechtsakt - Artikel 37 (4): Die Ausarbeitung von Kriterien für die Festlegung antimikrobieller Wirkstoffe, die der Humanmedizin dienen**

Die Festlegung von antimikrobiellen Wirkstoffen, die in Zukunft nur noch in der Humanmedizin angewendet werden sollen, bedurfte einer weiteren Konkretisierung und

Ausgestaltung auf europäischer Ebene sowie einer Anpassung des nationalen Arzneimittelrechts. Die dafür erlassenen delegierten Rechtsakte (DA - *delegated act*) und Durchführungsrechtsakte (IA - *implemented act*) wurden mit dem Vertrag von Lissabon (2009) eingeführt und dienen der Umsetzung der in der Verordnung festgelegten Änderungen, durch die Festlegung von einheitlichen Regelungen. Ein delegierter Rechtsakt dient, wie bereits unter 2.1.1 erläutert, der Ergänzung oder Änderung einer nicht wesentlichen Vorschrift eines Basisrechtsaktes auf EU-Ebene.<sup>52</sup> Für den Erlass eines delegierten Rechtsaktes wird die Europäische Kommission von einem dafür zuständigen Fachausschuss beraten. Das Europäische Parlament und der Rat können die übertragene Befugnis zum Erlass eines DA widerrufenden delegierten Rechtsakt jederzeit widerrufen sowie dessen Inkrafttreten verhindern.<sup>52</sup> Wird die Europäische Kommission durch einen Basisrechtsakt zum Erlass eines Durchführungsaktes ermächtigt, dient das der Sicherstellung der einheitlichen Durchführung der verbindlichen Rechtsakte. Bei einem IA ist eine Beteiligung des Parlamentes sowie des Rates ausgeschlossen.<sup>52</sup>

In Bezug auf die Festlegung von antimikrobiellen Wirkstoffen, die in Zukunft der Humanmedizin vorbehalten sein sollen, wurde folgender DA erlassen.

Der delegierte Rechtsakt - Artikel 37 (4) beinhaltet Beschlüsse über die Ablehnung von Zulassungen, die Kriterien für die Bestimmung der antimikrobiellen Wirkstoffe festlegen, die für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorenthalten bleiben müssen, damit die Wirksamkeit dieser antimikrobiellen Wirkstoffe erhalten bleibt.<sup>1,53</sup>

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte in diesem Zusammenhang bereits eine Priorisierung aller verfügbaren Wirkstoffklassen, anhand ihrer Bedeutung für die Humanmedizin, vorgenommen. Diesen so genannten HPClAs (*Highest Priority Critically Important Antimicrobials*) wird dabei die größte Wichtigkeit für die Behandlung schwerwiegender bakterieller Infektionskrankheiten des Menschen zugesprochen. Zu diesen Wirkstoffklassen gehören Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Fluorchinolone, Makrolide und Polymyxine, insbesondere der Wirkstoff Colistin.<sup>54</sup>

Der unsachgemäße oder übermäßige Einsatz von antimikrobiellen Mitteln in der Tiermedizin kann diesbezüglich eine wichtige Quelle für antimikrobiell resistente Bakterien

darstellen, die sich über verschiedene Kanäle auf den Menschen ausbreiten können. Aus diesem Grund ist die Verbesserung des Managements, wenn es um den Einsatz von antimikrobiellen Mitteln bei Tieren geht, von größter Bedeutung. Insbesondere um die Wirksamkeit dieser antimikrobiellen Mittel für den Menschen zu erhalten.<sup>55</sup> Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings auch, dass die wissenschaftliche Evidenz nicht für alle antimikrobiellen Klassen klar gegeben ist und die kritische Hinterfragung der einschränkenden Maßnahmen damit durchaus nachvollziehbar bleibt.

Dennoch folgerichtig ist ein Schwerpunkt der neuen Tierarzneimittel-Verordnung, dass die Verwendung bestimmter antimikrobieller Mittel der Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten sein soll, wodurch ihre Verwendung im tiermedizinischen Kontext ausgeschlossen wird (Artikel 37 (3); Artikel 107 (5))<sup>1</sup>.

Diesbezüglich wurde von einem Expertengremium der EMA auf eine Anforderung durch die Europäische Kommission, ein Bericht (*Advice on implementing measures under Article 37 (4) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products - Criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for treatment of certain infections in humans*) über die Kriterien für die Ausweisung von antimikrobiellen Mitteln erstellt, der für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen reserviert werden soll, um die Wirksamkeit dieser antimikrobiellen Mittel zu erhalten.<sup>53</sup>

Unter den ermittelten möglichen Kriterien wird empfohlen, dass die Ausweisung von antimikrobiellen Mitteln, die nur für den menschlichen Gebrauch bestimmt sind, auf den folgenden drei Kriterien beruhen sollte:<sup>53</sup>

#### 1. Hohe Bedeutung des antimikrobiellen Wirkstoffes für die menschliche Gesundheit:

- Das antimikrobielle Mittel oder die antimikrobielle Klasse ist entweder das einzige oder letzte Mittel, die im Rahmen einer Therapie für schwere, lebensbedrohliche Infektionen beim Menschen zur Verfügung stehen und die bei unsachgemäßer Behandlung zu einer erheblichen Sterblichkeit oder dauerhaften gesundheitlichen Einschränkungen führen würden.<sup>17</sup>

- Antimikrobielle Wirkstoffe, die in der Europäischen Union für die Behandlung schwerer bakterieller Infektionen bei Patienten mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten zugelassen sind und die im Zusammenhang mit Arzneimittelresistenzen stehen.<sup>17,53</sup>

## 2. Risiko der Resistenzübertragung

- Die Übertragung von Bakterien, die gegen den antimikrobiellen Wirkstoff oder die antimikrobielle Klasse resistent sind oder die Übertragung von Genen, die eine Resistenz gegen diese Wirkstoffe enthalten, ist bei der Verwendung des antimikrobiellen Wirkstoffes oder der antimikrobiellen Klasse bei Tieren, gegeben.
- Beim Vorliegen von Daten, die das tatsächliche Auftreten, die Verbreitung und die Übertragung von Resistenzen gegen dieses antimikrobielle Mittel/diese antimikrobielle Klasse, nach der Verwendung bei Tieren belegen oder
- das Vorliegen von Daten, die das Potenzial des Auftretens der Verbreitung und der Übertragung von Resistenzen belegen.

Im Allgemeinen sind die negativen Auswirkungen der Verwendung eines antimikrobiellen Mittels bei Tieren auf die öffentliche Gesundheit am größten, wenn durch seine Verwendung selektierte Resistenzgene, eine Resistenz oder Kreuzresistenz gegen Verbindungen entstehen bzw. übertragen werden können, die für die Humanmedizin von entscheidender Bedeutung sind. Die ist zum Beispiel der Fall, wenn die Übertragung der Resistenz sowohl vertikal als auch horizontal erfolgen kann oder bei einer Beteiligung von zoonotischen Krankheitserregern, bei der die Übertragung auf eine Reihe verschiedener Tierarten möglich ist.<sup>17,53</sup>

## 3. Geringe Bedeutung für die Tiergesundheit

- Der mikrobielle Wirkstoff ist nicht essentiell für die Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen bei Tieren, die unbehandelt zu einer erheblichen Morbidität und/oder Mortalität führen würden.
- Es gibt Alternativen zur Verwendung der antimikrobiellen/antimikrobiellen Klasse für die Behandlung schwerer lebensbedrohlicher Infektionen bei Tieren.
- Ein Verbot der Verwendung der antimikrobiellen Klasse bei Tieren hätte keine größeren Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Tiere oder die menschliche Gesundheit, da es andere Behandlungsmöglichkeiten gibt, um solche Infektionen zu verhindern, zu behandeln oder zu kontrollieren.<sup>17,53</sup>

Die Empfehlungen der EMA besagen im Allgemeinen folglich, dass ein humanmedizinischer Vorbehalt dann vorliegt, wenn ein antimikrobieller Wirkstoff von höchster Bedeutung für die Behandlung schwerer menschlicher Krankheiten ist und bei dem die Gefahr eines Resistenztransfers besteht. Darüber hinaus muss der antimikrobielle Wirkstoff von geringer Bedeutung für die Tiergesundheit sein.

Festgeschrieben wurden die Kriterien des Expertenrates der EMA schließlich in der EU-Verordnung 2021/1760<sup>56</sup>. Damit ist nun festgelegt, wann ein Antibiotikum für den humanmedizinischen Einsatz reserviert wird.

Auf Basis der Kriterien dieses Rechtsakts sowie weiterer wissenschaftlicher Bewertungen durch die EMA konnte die Kommission dann gem. Art. 37 Abs. 5 VO 2019/6 mit einem Durchführungsrechtsakt eine konkrete Liste solcher Wirkstoffe vorschlagen. Diese Liste wurde im März 2022 veröffentlicht und enthält die antimikrobiellen Wirkstoffe:

- Carboxy- und Ureidopenicilline,
- Kombinationen von Cephalosporinen mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren sowie
- Glycopeptide und Makrozykline

Diese Wirkstoffe sollen nun nach Empfehlung der EMA nicht mehr zur Behandlung von Tieren eingesetzt werden. Vorgesehen ist auch ein Importverbot für tierische Produkte, bei deren Erzeugung die betreffenden Wirkstoffe eingesetzt werden. Die vorgeschlagenen Wirkstoffe haben demnach in Anlehnung an die dafür festgelegten Kriterien alle eine hohe Bedeutung für Behandlung von schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Infektionen beim



Menschen, können potentiell die Übertragung von Resistenzen verursachen und sind zugleich im veterinärmedizinischen Einsatzbereich ohne Alternativen. Die Liste soll anschließend im Arbeitsgremium der Europäischen Kommission diskutiert werden und mit dem Entwurf eines Durchführungsrechtsaktes abgeschlossen werden.<sup>57</sup>

Die weitere kritische Auseinandersetzung mit den delegierten Rechtsakten findet im Folgenden unter Punkt 3.2. statt.

### **3.1.2 Delegierter Rechtsakt - Artikel 57 (3): Festlegung spezifischer Anforderungen für die Erhebung von Daten über antimikrobielle Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden**

Die neue Tierarzneimittel-Verordnung sieht vor, dass alle Mitgliedstaaten verpflichtet sind, Daten über das Verkaufsvolumen von Antibiotika und deren Verwendung bei Tieren zu sammeln. Die Erhebung und Analyse dieser Daten soll auf Betriebsebene geschehen und die Bewertung der Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei lebensmittelliefernden Tieren ermöglichen (Artikel 57 Absatz 1).<sup>1</sup>

Zur Erfüllung dieser Verpflichtung sind unterschiedlichen Zeitangaben festgelegt, die zwischen den verschiedenen Tierarten unterscheiden (Artikel 57 Absatz 5).<sup>1</sup> Ein solcher Ansatz dürfte die mit der Durchführung dieser Maßnahmen verbundene Arbeit erleichtern und einen schrittweisen Aufbau von Kapazitäten ermöglichen.

Die von den Mitgliedstaaten an die Agentur zu übermittelnden Daten umfassen das Verkaufsvolumen und Angaben über die Verwendung der antimikrobiellen Wirkstoffe bezogen auf die verschiedenen Tierarten. Diese Daten sollten dann in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und anderen einschlägigen Einrichtungen der Union analysiert und in Form eines Jahresberichts veröffentlicht werden. Diese Bewertung soll schließlich die Grundlage für alle einschlägigen Leitlinien und Empfehlungen der Agentur bilden (Artikel 57 Absatz 2).<sup>58</sup>

Die EMA hat diesbezüglich einen Bericht vorgelegt, in dem die spezifischen Anforderungen beschrieben werden, die bezüglich der folgenden Punkte festgelegt werden müssen:

1. Es sind die Arten der antimikrobiellen Arzneimittel, die bei Tieren verwendet werden und für die Daten zu erheben sind, festzulegen.

2. Es ist eine, von den Mitgliedstaaten und der Agentur vorzunehmende Qualitätssicherung zu etablieren, um die Qualität und Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.
3. Es müssen Regeln für die Methoden zur Erhebung dieser Daten und ihre Übermittlung an die Agentur festgelegt werden.<sup>58</sup>

Diese Anforderungen wurden von der Kommission durch delegierte Rechtsakte festgelegt (Artikel 57 Absatz 3) und gemäß Artikel 153 Absatz 3<sup>1</sup> spätestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Anwendung der neuen TAM-Verordnung erlassen.<sup>58</sup>

Um die Arten der antimikrobiellen Arzneimittel festzulegen, die bei Tieren verwendet werden und für die Daten erhoben sollen, wurden die Klassifizierungssysteme *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) und *Anatomical Therapeutic Chemical Veterinary* (ATCvet) verwendet.<sup>17,59</sup> Es wird eine obligatorische Erhebung von Verkaufs- und Verwendungsdaten für alle Antidiarrhoika, entzündungshemmende/antiinfektiöse Mittel für den Darm, gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika, Antiinfektiva und Antiseptika zur intrauterinen Anwendung, Antibiotika zur systemischen Anwendung, Antibiotika zur intramammären Anwendung sowie Antiprotozoika mit antibakterieller Wirkung von der EMA empfohlen. Darüber hinaus soll eine obligatorische Erhebung von Verkaufsdaten für die folgenden antimikrobiellen Kategorien (gemäß ATCvet-Index) erfolgen: Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung, andere Nasenzubereitungen (die antimikrobielle Mittel enthalten), Antimykobakterielle Mittel zur intramammären Anwendung, ophthalmologische Antiinfektiva und otologische Antiinfektiva. Auf freiwilliger Basis können die weiteren Antiprotozoika, topische und systemische Antimykotika, systemische antimykobakterielle Tierarzneimittel und systemische Virostatika erfasst werden. Bei der Verbrauchsmengenerfassung sollen sowohl Tier- als auch Humanarzneimittel erfasst werden, wobei Verkaufsdaten alleine für Tierarzneimittel zu erheben sind, während die Erhebung von Verwendungsdaten auch Humanarzneimittel umfassen sollte, die ausnahmsweise bei Tieren verwendet werden.<sup>17,59</sup>

Da der Artikel 57 (5) einen stufenweisen Aufbau der Verbrauchsmengenerfassung nach Tierarten vorsieht, hat die EMA ebenfalls Empfehlungen zu den zu erfassenden Tierarten verfasst. So sollen die Mitgliedstaaten bis spätestens Januar 2023 unter Berücksichtigung der aufgeführten Arten und Kategorien mit der Erhebung der Daten über die Verwendung der Arzneimittel bei Rindern, Schweinen, Hühnern und Truthühnern beginnen und der Agentur ab 2024 die gesammelten Daten aus dem Jahr 2023 melden.<sup>1</sup>

Bis spätestens im Januar 2026 sollen die Mitgliedstaaten Verwendungsdaten für die übrigen der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten erheben. Unter diese fallen sonstiges Geflügel (Enten, Gänse), Schafe, Ziegen, Flossenfische, Pferde und Kaninchen. Die zusammengestellten Daten aus dem Jahr 2026 sind der Agentur ab 2027 zu melden. Die gesammelten Daten über nicht-lebensmittelliefernde Tierarten wie Hunde, Katzen und Pelztiere (Nerze und Füchse) sollen bis spätestens Januar 2029 ergänzt werden und der EMA im Jahr 2030 gemeldet werden. Die erhobenen Daten sollen zunächst von den Mitgliedstaaten validiert werden, um eine gute Datenqualität sowie eine gute Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Es soll ein aktives Datenqualitätsmanagementsystem für die Erhebung von Verkaufs- und Verwendungsdaten von den Mitgliedstaaten etabliert werden, um eine angemessene Qualitätssicherung während des gesamten Datenerhebungsprozesses zu gewährleisten und insbesondere um sicherzustellen, dass die Mindestqualitätsanforderungen, wie die Vollständigkeit, Genauigkeit, Richtigkeit, Gültigkeit und Zuverlässigkeit erfüllt werden. Entsprechend sollen noch Anleitungen, Protokolle und Vorlagen erarbeitet werden.<sup>17,59</sup>

### **3.2 Diskussion der resultierenden AB-Resistenzproblematik**

Am 28. Januar 2022 ist die neue Tierarzneimittelverordnung, die in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union umgesetzt werden muss, zur Anwendung gekommen. Ab diesem Zeitpunkt ist die prophylaktische Verwendung von Antibiotika in Tiergruppen verboten, die metaphylaktische Verwendung in Tiergruppen eingeschränkt und bestimmte antimikrobielle Mittel nur noch für den Menschen reserviert.<sup>1,60</sup>

Darüber hinaus sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, Daten über den Verkauf und die Verwendung von AM bei Tieren zu sammeln. Diese Änderungen sind dringend notwendig, um Antibiotika-Resistenzen zu bekämpfen, die als eine der wichtigsten globalen Herausforderungen für die Gesundheit von Menschen, Tieren, Pflanzen und der Umwelt angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Rangliste kritisch wichtiger antimikrobieller Substanzen für die Humanmedizin erstellt.<sup>61</sup> Erfüllen diese CIAs (*critically important antimicrobials*) weitere von der WHO definierte Kriterien, werden sie als HPCIA (*highest priority critically important antimicrobials*) eingestuft. Nach Ansicht der WHO müssen dringend Maßnahmen ergriffen werden, um die Wirksamkeit dieser Stoffe zu erhalten.<sup>61</sup>

Die folgenden fünf von der WHO als HPCIA eingestuften Wirkstoffklassen sind derzeit in der EU für zur Lebensmittelerzeugung genutzte Tiere zugelassen und werden in der industriellen Tierhaltung überproportional häufig eingesetzt:

1. Makrolide
2. Polypeptide (Colistin)
3. Fluorchinolone
4. Cephalosporine 3. und 4. Generation<sup>61</sup>

Dies belegt eine aktuelle Studie, die gleichzeitig verdeutlicht, dass im Gegensatz dazu die Menge der Verabreichung von HPCIA an einzelne Haustiere verschwindend gering ist.<sup>62</sup>

So werden fast 40 % der Infektionen mit resistenten Bakterien verursacht, die gegen Reserveantibiotika wie Carbapeneme und Colistin resistent sind, was ein deutlicher Anstieg gegenüber dem Jahr 2007 ist.<sup>34,62,63</sup> Ursache dafür könnte die potentielle Übertragbarkeit des Colistinresistenz-Gens vom Tier auf den Menschen sein.<sup>64</sup> Es ist nachgewiesen, dass das Colistinresistenz-Gen häufiger bei Tieren und auf Fleisch zu finden ist, als beim Menschen und der vermehrte Einsatz von Colistin bei lebensmittelliefernden Tieren auf diese Weise zu Resistenzen beim Menschen führen kann.<sup>62,64</sup> So ergab eine Studie, die von Germanwatch durchgeführt wurde, dass jede zweite Hähnchenprobe mit antibiotikaresistenten Keimen belastet ist.<sup>65</sup> Werden diese Keime beim Verzehr oder bei der Zubereitung von verunreinigtem Fleisch vom Menschen aufgenommen, kann dies zu

schweren Infektionen führen, bei denen Antibiotika kaum oder gar nicht mehr wirken. Die vorliegenden Studienergebnisse bestätigen die Erforderlichkeit für ein EU-weites Verbot von Reserveantibiotika in industriellen Tierhaltungen. Darüber hinaus ist ein Wandel in der Zucht und Haltung von lebensmittelliefernden Tieren unabdingbar, um vor allem den metaphylaktischen Einsatz von Antibiotika weiter zu reduzieren.<sup>65</sup>

Die dadurch bedingte Notwendigkeit einer gemeinsamen Herangehensweise von Human- und Veterinärmedizin sowie der Landwirtschaft bei der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen wird als *One-Health*-Konzept bezeichnet und wurde 2015 von den Vereinten Nationen und den europäischen Staaten in einem Aktionsplan beschlossen.<sup>4,62</sup> Die WHO verfasste zudem 2017 Leitlinien zur Verwendung medizinisch wichtiger antimikrobieller Mittel bei lebensmittelliefernden Tieren.<sup>66</sup> Die Grundlage für diese Leitlinien bilden diverse Studien über die Entstehung, Verbreitung und Übertragung von antimikrobiellen Resistenzgenen zwischen Menschen und Tieren. Dabei wurde einerseits zwischen der Notwendigkeit zum Schutz der menschlichen Gesundheit und andererseits darüber abgewogen welche nicht erwünschten Folgen bei lebensmittelliefernden Tieren zu erwarten sind, wenn HPClAs dort nicht mehr eingesetzt werden dürfen. Die WHO ist bei ihrer Einstufung zu dem Ergebnis gekommen, dass potenziell unerwünschte Folgen, die mit einem Verbot der Reserveantibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren einhergehen, relativ geringe nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Tiere haben.<sup>62</sup> Eine Erklärung dafür ist, dass neben der Wirksamkeit der Arzneimittel auch ökonomische Gründe eine bedeutende Rolle für die Wahl des Antibiotikums in der Landwirtschaft spielen. So werden bevorzugt Antibiotika eingesetzt, die keine oder nur eine geringe Wartezeit aufweisen, auch wenn alternative Antibiotika zur Verfügung stehen. Dieses ist allerdings problematisch, wenn es sich dabei um HPClAs handelt, da auch deren Wirkstoffe oder deren Metaboliten in beträchtlichen Mengen über die Milch ausgeschieden werden können und damit potentiell die Entstehung von Resistenzen fördern können.<sup>62,67</sup>

Die Verringerung des Antibiotika-Einsatzes sowohl bei Menschen als auch bei Tieren sowie deren Ergänzung durch Maßnahmen, die die Übertragung von Resistenzen verhindern, sind folglich wichtige Faktoren bei der Bekämpfung von Resistenzen.<sup>28,62</sup> Um dem gerecht zu

werden, wurden in der neuen TAM-Verordnung (EU) 2019/6 Bestimmungen zur Verwendung von antimikrobiellen Arzneimitteln (vgl. Art. 107 der Verordnung (EU) Nr. 2019/6) festgelegt sowie weitere Bestimmungen (Art. 37 der Verordnung (EU) 2019/6) erarbeitet, die die Verwendung bestimmter antimikrobieller Tierarzneimittel ausschließlich der Humanmedizin vorbehalten und deren Verwendung in der Tiermedizin zukünftig verboten sein wird.<sup>1</sup>

Die Festlegung dieser Kriterien ist allerdings nicht ganz unproblematisch, da sie nicht klar definiert sind und damit einen großen Interpretationsspielraum lassen. In der neuen TAM-Verordnung werden zum Beispiel nicht dieselben Kriterien verwendet, wie von der WHO zur Festlegung der Kriterien für antimikrobielle Mittel. Es werden keine klaren Kriterien für die Bestimmung von Wirkstoffen festgelegt, sondern auslegungsfähige Begriffe, wie z.B. das Kriterium „*des nicht essentiellen Bedarfs für die Tiergesundheit*“ verwendet.<sup>1,68</sup>

Diese Terminologie kann dazu führen, dass eine metaphylaktische Behandlung von insbesondere lebensmittelliefernden Tieren mit HPClAs weiterhin zulässig ist. Das vom Gesetzgeber mit der neuen Tierarzneimittelverordnung erzielte Verbot des metaphylaktischen Einsatzes von HPClAs in der industriellen Tierhaltung (Gruppenbehandlung) kann damit also nicht vollständig gewährleistet werden.<sup>68</sup>

Das Verbot der Einzeltierbehandlung nach Artikel 107 Absatz 5 der Verordnung (EU) 2019/6<sup>1</sup> stellt ein weiteres Problem dar, da die Liste der antimikrobiellen Mittel, die der Behandlung beim Menschen vorbehalten sein sollen, keine Ausnahmen mehr zulässt. Das bedeutet, dass jedes einzelne antimikrobielle Arzneimittel, das letztlich auf dieser Liste steht, unter keinen Umständen mehr verwendet werden darf, also auch nicht im Rahmen der Einzeltierbehandlung in Notfällen. Dieses Verbot ist in der Verordnung in Artikel 107 Absatz 5 verankert.<sup>1</sup> Die aufgelisteten antimikrobiellen Arzneimittel, für die im Rahmen des vorliegenden Rechtsakts Kriterien festgelegt werden sollen, verlieren nicht nur ihre Zulassung in der Tiermedizin (vgl. Artikel 37 Absatz 3 der Verordnung (EU) 2019/6)<sup>1</sup>, sondern sie sind auch von der *Off-Label*-Anwendung von (nicht zugelassenen) Arzneimitteln in einzelnen Notfällen ausgeschlossen, d.h. bei unzumutbarem Leiden eines Tieres gemäß den Anforderungen der Art. 112 ff. VO (EU) 2019/6.<sup>1,68</sup>

Ein solches Verbot wird zu Recht kritisch gesehen.<sup>69</sup> Um das Ziel der Verordnung zu erreichen, wäre ein Verbot des Einsatzes von Reserveantibiotika in der Gruppenbehandlung von Tieren eine sinnhafte Maßnahme, wobei ein Verbot der

Behandlung einzelner Tiere in Notfällen jedoch weder notwendig noch im Ergebnis verhältnismäßig erscheint.<sup>68</sup>

Ein entsprechender Einwand gegen den delegierten Rechtsakt der Europäischen Kommission wurde erhoben<sup>70</sup> und forderte im Ergebnis nichts anderes als die konsequente Umsetzung dessen, was der Unionsgesetzgeber gewollt hat.<sup>69</sup> So argumentierte die Mehrheit der Mitglieder des Umwelt- und Gesundheitsausschusses des EU-Parlaments unter Leitung von Martin Häusling, dass die vorgeschlagenen Kriterien der Kommission keinen ausreichenden Schutz zur Unterbindung der AMR gewährleisten.<sup>69</sup> Des Weiteren belegen Studien, dass auch im Tierfutter aus der Fleischproduktion resistente Mikroorganismen gefunden werden und somit nicht nur die Gesundheit der Menschen, sondern auch der Haustiere gefährdet sei.<sup>69</sup>

Um den Einsatz von Reserveantibiotika zu umgehen, ist damit, laut Einwand von Martin Häusling, eine Verbesserung der Tierhaltungsbedingungen in der Massentierhaltung erforderlich, um der Entstehung von Krankheiten vorzubeugen.<sup>70</sup> Zudem sind einige häufig in der Massentierhaltung eingesetzten Antibiotika, wie z.B. Cephalosporine, durch andere Antibiotika ersetzbar, die lediglich längere Wartezeiten aufweisen.<sup>62</sup> Es sollte außerdem auf regulatorischer Ebene eine Unterscheidung zwischen der Einzeltierbehandlung, insbesondere im Haus- und Heimtierbereich sowie der Massentierbehandlung vorgenommen werden und kein ausnahmsloses Verbot der Behandlung einzelner Tiere in Notfällen, wie es in Art. 107 Absatz 5 der Verordnung (EU) 2019/6 geregelt ist, festgelegt werden.<sup>69,70</sup> Es sollten daher, laut EU-Bundesausschuss, die fünf Klassen, die gemäß der WHO als *von kritischer Bedeutung für den Menschen und höchster Priorität sind*<sup>61</sup>, als Reserveantibiotika benannt werden und zeitgleich die Möglichkeit der Einzeltierbehandlung gewährleistet werden. Es sollten klar definierte Kriterien, basierend auf der WHO, festgelegt werden, mit denen antimikrobielle Wirkstoffe bestimmt werden können, die dann der Behandlung des Menschen vorbehalten sind und das Verbot der Einzeltierbehandlung mit eben diesen Reserveantibiotika aufgehoben werden.<sup>70</sup> Denn nur durch eine klare Definition der Kriterien, die Erstellung einer Liste von Reserveantibiotika sowie die Aufhebung des Verbots der Einzeltierbehandlung kann, laut M. Häusling, eine metaphylaktische Behandlung von Tieren mit den wichtigsten Reserveantibiotika in Zukunft ausgeschlossen werden und gleichzeitig die weitere Behandlung von Haus- und Heimtieren mit den entsprechenden Antibiotika gewährleistet werden.<sup>68</sup>

Dieser Einwand fand im Europäischen Parlament allerdings keine Mehrheit, so dass die erzielte Änderung und Anpassung des delegierten Rechtaktes nicht stattgefunden hat. Hier spielte die Angst vieler praktizierender Tierärzte und Tierbesitzer über eine mögliche fehlende Behandlungsmöglichkeit von Haus- und Heimtieren eine große Rolle. Der Bundesverband praktizierender Tierärzte (bpt) startete diesbezüglich eine Unterschriftenaktion, welche zahlreiche besorgte Tierbesitzer nutzten, um gegen den Vorschlag des EU-Abgeordneten M. Häusling vorzugehen. So argumentierte eine Tierärztin von der LMU München, dass Cephalosporine „*nicht nur für den Menschen, sondern auch für Tiere als „highly important“ eingestuft werden. Es könne unter Umständen ein Therapienotstand auf die Tiermedizin zukommen*“.<sup>71</sup> Eine Einzelfallbehandlung sollte zwar, nach Häusling, weiterhin bestehen bleiben, dies hätte allerdings eine Gesetzesänderung zur Folge, welches laut Europarechtlern als sehr aufwendig bewertet wurde und daher bis zum Inkrafttreten der Verordnung nicht durchführbar gewesen sei.<sup>71</sup>

Zudem belegten Joosten et. al, dass mit 81 % der Tiere, die über ein Jahr lang keine antimikrobielle Behandlung erhielten, der Antibiotikaverbrauch bei Haustieren im Vergleich zum Antibiotikaverbrauch in Schweine- und Geflügelbetrieben eher gering zu betrachten ist.<sup>72,73</sup> Wenn dennoch ein antimikrobielles Mittel eingesetzt wurde, handelte es sich jedoch häufig um ein HCIA. Aus diesem Grund liegt das Problem, das in Bezug auf AMR bei Haustieren zu lösen ist, nicht so sehr in der Quantität, sondern vielmehr in der Qualität der verwendeten antimikrobiellen Mittel. Insbesondere aus der *One-Health*-Perspektive könnten Begleittiere eine Quelle der Übertragung von Resistenzgenen und/oder resistenten Bakterien auf den Menschen sein. Auf Länderebene scheint die höhere Resistenz bei Begleittieren dem Trend zu folgen, dass mehr antimikrobielle Mittel eingesetzt werden (sowohl bei Tieren, die zur Lebensmittelerzeugung genutzt werden, als auch bei Begleittieren), wie von ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) berichtet<sup>74</sup>, was darauf hindeutet, dass die Resistenz bei Begleittieren durch andere Faktoren als nur den direkten Selektionsdruck durch die antimikrobielle Behandlung von Katzen und Hunden bedingt sein könnte.<sup>75</sup>

Zudem stammen laut bpt nur fünf Prozent der multiresistenten Keime aus der Tierhaltung und der Großteil aus der Humanmedizin, was auch das Robert-Koch-Institut (RKI)



bestätigte.<sup>71</sup> Das Antibiotikum Colistin bildet dabei allerdings eine gegenteilige Ausnahme. Der Mehrverbrauch an Colistin, aus der Gruppe der Polymyxine lag bei lebensmittelliefernden Tieren 2017 in Europa mit 3,2 mg /kg PCU (*Population Correction Unit*) bei weitem höher als beim Menschen (0,06 mg/ kg PCU).<sup>62</sup> So wird nach wie vor, insbesondere in der Geflügelmast häufig metaphylaktisch Antibiotika verabreicht, d.h. es werden auch gesunde Tiere unnötig mit Antibiotika behandelt.<sup>71</sup> Die Verabreichung der Antibiotika erfolgt hier in der Regel oral, d.h. über Futter oder Trinkwasser, das der gesamten Tiergruppe zur Verfügung gestellt wird. Es besteht demnach ein Risiko der Verschleppung von Antibiotikarückständen in Rohr- und Leitungssystemen. Zudem ist eine ungenaue Dosierung des Antibiotikums beim einzelnen Tier zu befürchten, da vor allem kranke Tiere in der Regel nicht so viel Futter und Wasser aufnehmen wie gesunde Tiere.<sup>76</sup> Insbesondere die Unterdosierungen von Antibiotika können hier zur Bildung von Resistenzen beitragen, da das einzelne kranke Tier nicht ausreichend mit Antibiotikum versorgt wird.<sup>62,76</sup>

Die Konsequenzen, der unter Artikel 37 Absatz 5 gelisteten Kriterien werden allerdings ein Umwidmungsverbot nach Artikel 107 (5) der VO (EU) 2019/6<sup>1</sup>, Einfuhrbeschränkungen für Tiere oder tierische Erzeugnisse aus Drittländern, die nicht konform mit den neuen EU-Anwendungsbeschränkungen für Antibiotika sind (Artikel 118 (1)VO (EU) 2019/6<sup>1</sup>) sowie die Aufhebung der Gültigkeit bestehender Zulassungen ab dem 30.01.2027 (Artikel 152 (1)<sup>1</sup>) nach sich ziehen.<sup>11</sup> Nach Artikel 107 Absatz 6 der Verordnung kann zudem ein Verzeichnis erstellt werden, aus dem ein Umwidmungsverbot (Artikel 107 Absatz 6a) oder eine Umwidmungsbeschränkung (Artikel 107 Absatz 6b) für die gelisteten Wirkstoffe resultiert.<sup>11</sup> Hierdurch könnte es zukünftig zu Einschränkungen in der Pharmakotherapie von nicht lebensmittelliefernden Tieren kommen.<sup>11</sup> Zu welchen Einschränkungen es in der Kleintiermedizin tatsächlich kommt, wird allerdings erst klar, wenn die Liste der Reserveantibiotika, die ausschließlich dem Menschen vorbehalten sein sollen, die Liste mit Antibiotika, die nicht mehr umgewidmet werden dürfen sowie die Liste von Antibiotika, die nur noch unter bestimmten Bedingungen umgewidmet werden dürfen, verbindlich zur Verfügung stehen.<sup>11</sup>

Diese Liste der Reserveantibiotika, die ausschließlich dem Menschen vorbehalten sein sollen, wurde, wie bereits unter Punkt 3.1.1 genannt, mit der Listung folgender Wirkstoffe im März 2022 veröffentlicht:

- Carboxy- und Ureidopenicilline,
- Kombinationen von Cephalosporinen mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren sowie
- Glycopeptide und Makrozykline<sup>57</sup>

Diese Wirkstoffe sollen nun nach Empfehlung der EMA nicht mehr zur Behandlung von Tieren eingesetzt werden. Vorgesehen ist auch ein Importverbot für tierische Produkte, bei deren Erzeugung die betreffenden Wirkstoffe eingesetzt werden.<sup>57</sup>

Kritisch zu bewerten ist hierbei, dass die aufgeführten Wirkstoffe bisher gar nicht in der EU für Tiere zugelassen sind und die Liste daher praktisch gar keine mit der Verordnung angekündigte Einschränkung des Antibiotikaeinsatzes in der Tiermedizin darstellt, sondern lediglich „präventiven“ Charakter hat. Keine der auf der WHO-Liste, als in der Humanmedizin kritisch angesehene antimikrobielle Substanz, die in der EU zur Verwendung in der Tiermedizin zugelassen ist, wird im Vorschlag der EMA aufgegriffen. Es wird lediglich eine Substanzklasse (Glykopeptide) aufgegriffen, die der Humanmedizin vorbehalten sein. Diese ist allerdings die einzige Substanzklasse auf der Liste, die ohnehin nicht für die Tiermedizin in der EU zugelassen ist.<sup>77</sup>

Die Empfehlung der EMA wird daher zu keiner Änderung in der Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft führen und damit auch nicht dazu beitragen die zunehmende Bedrohung durch die AMR einzudämmen. Es können vielmehr weiterhin kritisch betrachtete Antibiotika ohne Einschränkung in der Massentierhaltung eingesetzt werden. Martin Häusling kommentierte diesbezüglich die vorgeschlagene Liste mit den Worten: *"Auch für Colistin, eines der meistgenutzten Antibiotika in der Tiermast, legt die EMA kein überzeugendes Argument dafür vor, warum es weiterhin in der Tiermast eingesetzt werden darf. Zwischen 2011 und 2020 hat der Verbrauch von Colistin in europäischen Krankenhäusern um 67 % zugenommen. Colistin wird in der Gesundheitsversorgung in Europa immer wichtiger und sollte besonders sorgsam eingesetzt werden. Ein großflächiger Einsatz in der Schweinemast, als Ausgleich für die zu frühe Entwöhnung der Ferkel von der Muttermilch, ist aber weder artgerecht noch hilft es, Colistin als Lebensretter zu bewahren.*

*Diese falsche Empfehlung der EMA zu Colistin ist Anlass genug, auch die Empfehlungen der EMA zu den anderen Antibiotika zu überprüfen.*<sup>78</sup>

Da die in die Liste aufgenommenen antimikrobiellen Mittel auch für Lebensmittel aus Drittländern gelten, die für die EU bestimmt sind, wäre es außerdem eine verpasste Gelegenheit für die EU, im weltweiten Kampf gegen die Antibiotikaresistenz eine bedeutende Rolle zu spielen, sollte die Kommission beschließen, dem Rat der EMA zu folgen.<sup>77</sup>

Wie zu erwarten war, gab es allerdings auch Befürworter der Liste, so lobte der Bundeverband Praktizierender Tierärzte die Empfehlung der EMA mit den Worten: „Das Ergebnis sichert die Verfügbarkeit aller wichtigsten Substanzen für die Veterinärmedizin, darunter Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Polymyxine, Makrolide und Fluorchinolone und trägt damit dem Tierschutz in besonderem Maße Rechnung.“ Laut bpt sind die EU-Institutionen „erfreulicherweise ihrem evidenzbasierten und ganzheitlichen Ansatz treugeblieben“.<sup>79</sup>

Es bleibt jetzt also abzuwarten wie sich die Europäische Kommission mit dem Entwurf eines Durchführungsakts entscheidet und ob die weitreichende Kritik wahrgenommen und zumindest zu Teilen in den Entschluss mit aufgenommen wird.

## 4. Verschreibungskaskade für Arzneimittel in der Veterinärmedizin

### 4.1 Rechtliche Grundlagen

Gemäß § 50 Abs. 1-4 TAMG<sup>2,80</sup> dürfen, nach der Verordnung (EU) 2019/6 oder nach den Vorschriften dieses Gesetzes, verschreibungspflichtige Tierarzneimittel oder veterinärmedizintechnische Produkte vom Tierhalter nur gemäß den Festlegungen der tierärztlichen Verschreibung angewandt werden. Die Anwendung von TAM durch nicht-Tierärzte oder Tierärztinnen hat gemäß der tierärztlichen Behandlungsanweisung, die die Tierärztin oder der Tierarzt für den betreffenden Fall ausgehändigt hat, zu erfolgen. Die TAM müssen vom Tierarzt verschrieben oder abgegeben worden sein (§50 Abs.2-3 TAMG).<sup>2</sup> Laut §50 Abs. 4 TAMG dürfen *„Apothekenpflichtige Tierarzneimittel und veterinärmedizintechnische Produkte, deren Anwendung nicht auf Grund einer tierärztlichen Behandlungsanweisung erfolgt, dürfen bei Tieren nur angewendet werden,*

- 1. wenn die Tierarzneimittel und veterinärmedizintechnische Produkte zugelassen oder registriert sind,*
- 2. für die in der Kennzeichnung oder Packungsbeilage bezeichneten Tierarten,*
- 3. soweit es sich um zugelassene Tierarzneimittel handelt, für die in der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage bezeichneten Anwendungsgebiete und*
- 4. in einer Menge, die nach der Dosierung und der Anwendungsdauer der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage des jeweiligen Tierarzneimittels entspricht (gemäß § 50 Abs.4) Nr.1-4 TAMG).“*

Folglich ist die tierärztliche Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln durch den § 50 TAMG streng an gesetzliche Regelungen gebunden, womit gewährleistet wird, dass Arzneimittel nur in einer dafür vorgesehenen Behandlungssituation eingesetzt werden und die Auswahl des Arzneimittels streng auf die zu behandelnde Tierart und Indikation limitiert wird.<sup>2,81</sup>

Eine dem zugrunde liegende Problematik entsteht allerdings, wenn in einem bestimmten Behandlungsszenario für die zu behandelnde Tierart und Indikation kein Tierarzneimittel zugelassen ist. Führt dies zu einer ernstlichen Gefährdung der ärztlichen Versorgung des zu behandelnden Tieres, spricht man von einem sogenannten „Therapienotstand“. Für diesen Fall sieht das TAMG in § 39 Abs. 1 eine sogenannte Kaskadenregelung („Umwidnungskaskade“) vor, die es dem Tierarzt ermöglicht, auch Arzneimittel zu verabreichen oder abzugeben, die nicht für das entsprechende Tier und/oder die bestehende Indikation zugelassen sind. Allerdings erlischt hier die Produkthaftung des pharmazeutischen Unternehmers, da nach dem Wortlaut von Artikel 106 (1) der neuen Tierarzneimittel-Verordnung Tierarzneimittel in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen angewendet werden müssen.<sup>1</sup> *„Es ist verboten, ein Tierarzneimittel oder ein veterinärmedizinisches Produkt entgegen den Zulassungsbedingungen anzuwenden. Dies gilt nicht, wenn das Tierarzneimittel nach den Artikeln 112 bis 114 der Verordnung (EU) 2019/6 vom Tierarzt selbst oder auf Grund einer tierärztlichen Behandlungsanweisung angewendet wird.“<sup>1,12</sup>*

## 4.2 Verschreibungskaskade bei Therapienotstand

Die Kaskadenregelung ist ein stufenweises Verfahren, das bei Therapienotstand von Tierärzten angewandt wird, wenn für eine bestimmte Tierart in der entsprechenden Indikation kein zugelassenes Tierarzneimittel vorliegt. Die entsprechenden Rechtsvorschriften sind in Artikel 112 (nicht-lebensmittelliefernde Tiere), 113 (an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere) und Artikel 114 (im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere) der Verordnung (EU) 2019/6 festgelegt.<sup>9,80,82</sup>

In einem ersten Schritt kann der Tierarzt somit nach Artikel 112 (1) der TAM-VO für den Fall, dass es in einem Mitgliedstaat für das entsprechenden Anwendungsgebiet für eine nicht der Lebensmittelgewinnung dienende Tierart kein zugelassenes Tierarzneimittel gibt, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden, in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise das betreffende Tier mit folgenden Arzneimitteln behandeln:

- a) *„mit einem gemäß dieser Verordnung in dem betroffenen Mitgliedstaat oder einem anderen Mitgliedstaat für die Anwendung bei derselben Tierart oder einer*

*anderen Tierart für dasselbe Anwendungsgebiet oder für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassenes Tierarzneimittel,*

- b) wenn kein Tierarzneimittel gemäß Buchstabe a dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Humanarzneimittel, das gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassen ist,*
- c) wenn kein Arzneimittel gemäß Buchstabe a oder b dieses Absatzes verfügbar ist, mit einem Tierarzneimittel, das fallweise nach tierärztlicher Verschreibung zubereitet wird.“*

Hierbei ist zu beachten, dass der Tierarzt das Vorliegen eines Therapienotstandes sorgfältig und objektiv, beruhend auf Untersuchungsbefunden abwägen muss. Ein Therapienotstand liegt also nicht vor, wenn bei der Behandlung einer leichten Erkrankung das entsprechende zugelassene Tierarzneimittel für die Tierart und Indikation nicht zur Verfügung steht. Vielmehr muss beim Vorliegen eines Therapienotstandes eine schwere Erkrankung des Tieres vorliegen und damit die Versorgung des Tieres ernstlich gefährdet sein.<sup>81</sup>

Lebensmittelliefernde Tiere können ebenfalls nach der "Kaskade" behandelt werden, allerdings gelten hier hinsichtlich der Kaskadenregelung einige Unterschiede. So sind zum Beispiel nur Wirkstoffe zulässig, die in der Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010<sup>26</sup> aufgeführt sind (§56a Abs. 2 Satz 2 AMG). In dieser Tabelle werden alle zulässigen Stoffe, ihre Einstufung und zum Teil deren Rückstandsmengen (*Maximum Residue Levels*, MRLs) genannt. Wird vom Tierarzt ein Wirkstoff verabreicht, der eine bestimmte Rückstandsmenge im Tier hinterlässt, sollte auf dem Rezept eine Wartezeit angegeben werden. Die Wartezeit ist der Zeitraum, der nach der letzten Verabreichung des Tierarzneimittels, eingehalten werden muss, bevor das Tier geschlachtet werden darf oder dessen erzeugte Produkte, wie Milch oder Eier, zum menschlichen Verzehr verwendet werden dürfen. Diese Fristen sind für jedes TAM und für jede Tierart spezifisch. Da es keine Daten für umgewidmete Arzneimittel gibt, muss der Tierarzt Standard-Wartezeiten angeben, die unter §12a Abs. 2 der Tierärztlichen Hausapothekenverordnung (TÄHAV) für Deutschland zu finden sind.<sup>81</sup>

Bei der Umwidmung von TAM bei der Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren muss der Tierarzt zudem in Zukunft zwischen landlebenden (LMT-L) und im Wasser lebenden Tierarten (LMT-W) unterscheiden, da für diese beiden Tiergruppen separate Umwidmungskaskaden vorgesehen sind.

So definiert Artikel 113 VO (EG) 2019/6, die in den Zulassungsbedingungen nicht genannte Anwendung von TAM bei LMT-L wie folgt:

1. In einem ersten Schritt kann der Tierarzt, bei Therapienotstand, insbesondere zur Vermeidung unzumutbarer Leiden und in direkter Eigenverantwortung ausnahmsweise das betreffende Tier mit einem TAM behandeln, das für dieselbe oder eine andere lebensmittelliefernde Tierart mit dem gleichen oder anderen Anwendungsgebiet in DE oder einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist.
2. Verabreichung eines TAM, das in Deutschland für eine nicht lebensmittelliefernde Tierart für dasselbe Anwendungsgebiet zugelassen ist. Dies jedoch nur, wenn die im TAM enthaltenden Wirkstoffe für LMT zugelassen sind, sie also in der Tabelle 1 der VO (EU) Nr. 37/2010 gelistet sind
3. Verabreichung eines Humanarzneimittels, das in DE oder einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist und ausschließlich für LMT zulässige Stoffe enthält
4. Verabreichung eines zubereiteten Arzneimittels nach tierärztlicher Verschreibung
5. Verabreichung eines TAM, das in einem Drittland für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen ist.<sup>1,2,83</sup>

Für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tierarten wird die Umwidmungskaskade, gemäß Artikel 114 der VO (EU) 2019/6 wie folgt geregelt<sup>1,83</sup>:

1. In der ersten Stufe darf zukünftig ein TAM, das für eine LMT-W in DE oder in einem anderen Mitgliedstaat für dasselbe oder ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen ist, verabreicht werden.

2. In Stufe 2 dürfen dann TAM verabreicht werden, die für die Behandlung von LMT-L in Deutschland oder einem anderen Mitgliedstaat zugelassen sind.
3. In Stufe 3 darf ein Humanarzneimittel, das in DE oder einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist, verwendet werden
4. Verabreichung eines, nach tierärztlicher Verschreibung, hergestelltes AM, das aus LMT zulässigen Stoffen besteht
5. Anwendung eines TAM aus einem Drittland

Mit Anwendung der neuen TAM-VO wird es in Zukunft auch eine Liste geben, in der alle Stoffe gelistet sein werden, die zur Anwendung bei LMT-W erlaubt sein werden. Bis dahin dürfen noch alle Stoffe, die zur Behandlung von LMT-L zugelassen sind, sowie Humanarzneimittel, die in der Liste für zulässige Stoffe zur Anwendung bei LMT-L stehen, also in Tabelle 1 der VO (EU) Nr. 37/2010 gelistet sind, zur Behandlung von LMT-W umgewidmet werden.<sup>83</sup>

Das zu erstellende Verzeichnis von Wirkstoffen, das die Wirkstoffe listet, die für die Behandlung von LMT-W zugelassen sein sollen, soll spätestens ab dem 28.01.2027 gelten. Die Europäische Kommission berücksichtigt dabei Umweltrisiken, die durch die Behandlung von LMT-W entstehen könnten, Auswirkungen auf die Gesundheit von Tier und Mensch sowie die Verfügbarkeit anderer Arzneimittel, Behandlungsverfahren oder Maßnahmen zur Verhütung oder Behandlung von Krankheiten von LMT-W.<sup>83</sup>

## **4.2 Änderungen im Hinblick auf die Kaskade durch die neue Regulation**

### **4.2.1 Konsequenzen der geänderten Umwidnungskaskade für nicht lebensmittelliefernde Tiere (N-LMT)**

Mit der neuen Verordnung (EU) 2019/6 soll der Einsatz von TAM außerhalb ihrer Zulassung für nicht lebensmittelliefernde Tiere nach Artikel 112 der VO (EU) 2019/6<sup>1</sup> flexibler werden. So wird in Artikel 112, die in den Zulassungsbedingungen eines TAM nicht genannte Indikation und deren Anwendung wie folgt definiert: Mit der neuen Regelung darf ein



Tierarzneimittel jetzt bereits in der 1. Stufe der Umwidmung verschrieben werden, wenn dieses für die gleiche/andere Tierart, das gleiche/anderes Anwendungsgebiet in Deutschland oder in einem EU-Mitgliedstaat zugelassen ist. Ist kein veterinärmedizinisches Präparat in der EU zugelassen, darf bereits in der 2. Stufe ein in Deutschland oder in einem anderen EU-Mitgliedstaat zugelassenes Humanpräparat umgewidmet werden und beim Tier angewendet werden. In einer 3. Stufe, wenn weder ein TAM noch ein HAM in der EU verfügbar ist, darf ein zubereitetes Arzneimittel nach tierärztlicher Verschreibung angewendet werden und einer 4. Stufe darf unter bestimmten Voraussetzungen sogar Tierarzneimittel aus einem Drittland, das dort für die entsprechende Tierart und die entsprechende Indikation zugelassen ist, bezogen und angewendet werden (siehe auch Abb.2).<sup>1,11</sup>

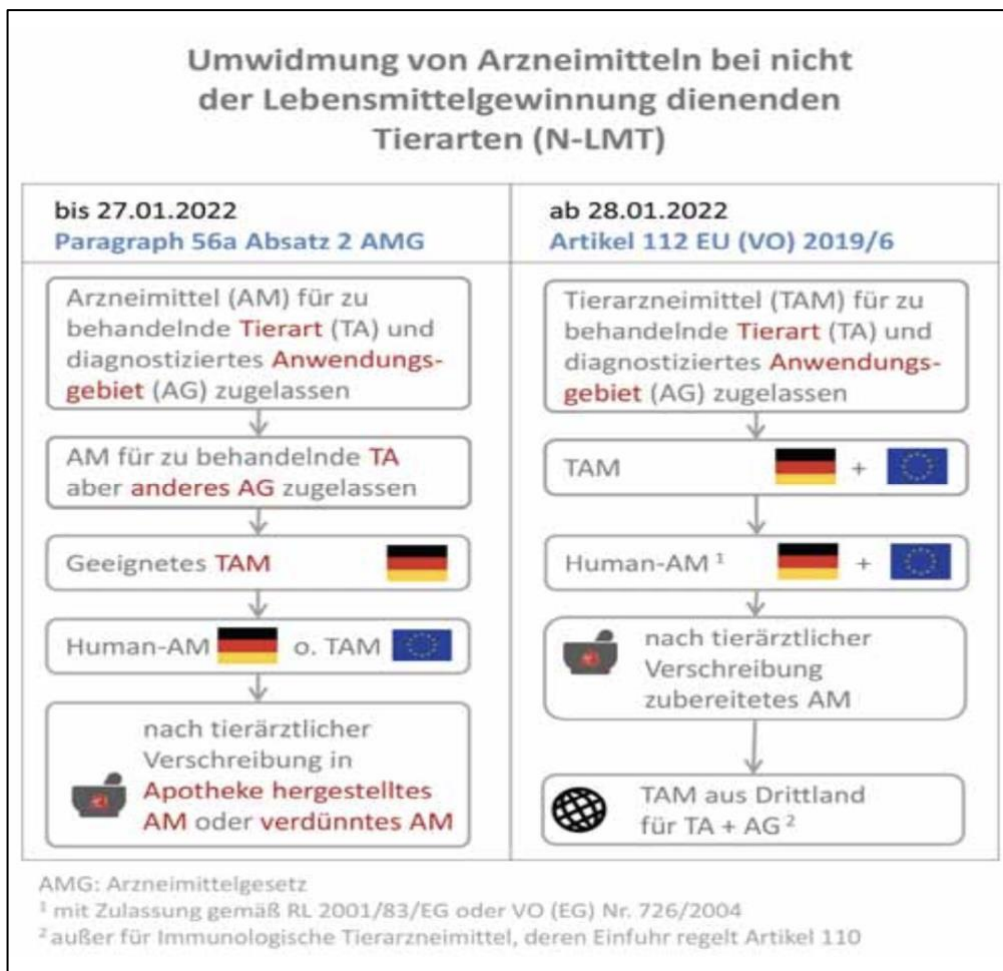


Abbildung 2: Vergleichende Darstellung der alten und der aktuell geltenden Umwidmungskaskade von Arzneimitteln bei nicht lebensmittelliefernden Tieren.<sup>11</sup> Grafik: Ika Ute Emmerich

#### **4.2.2 Konsequenzen der geänderten Umwidnungskaskade für an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere (LMT-L)**

Die Verschreibung von TAM und HAM, die für die Behandlung von lebensmittelliefernden Tieren verschrieben werden, werden von einer Liste von Stoffen abhängig sein. Diese Liste wird von der Europäische Kommission spätestens innerhalb von fünf Jahren, nachdem die Verordnung am 28. Januar 2022 in Anwendung getreten ist, erstellt.<sup>1</sup>

In der ersten Stufe der Kaskade für LMT-L ist nach der neuen TAM-VO bei Therapienotstand die Möglichkeit gegeben nicht nur ein TAM, das für ein anderes Anwendungsgebiet oder für eine andere LMT-L in Deutschland zugelassen ist, zu verabreichen, sondern auch ein TAM, das in einem anderen Mitgliedstaat für eine lebensmittelliefernde Tierart zugelassen ist. Das bedeutet eine Flexibilisierung der Verschreibungskaskade von in Deutschland zugelassenen TAM für lebensmittelliefernde Tiere, da nicht erst ein für die entsprechende Therapie geeignetes TAM, das für die entsprechende Tierart, jedoch ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen ist, verschrieben werden muss, sondern direkt auch andere in Deutschland zugelassene geeignete TAM verschrieben werden dürfen. Des Weiteren wird mit der neuen TAM-VO die Möglichkeit eröffnet direkt in der ersten Stufe der Umwidnungskaskade ein TAM zu verabreichen, das in einem anderen Mitgliedstaat für die entsprechende Zieltierart zugelassen ist, auch wenn in Deutschland ein geeignetes TAM für eine andere LMT-L zugelassen ist.<sup>1,83</sup>

Im Rahmen dieser Flexibilisierung wird die Zieltiersicherheit erhöht und der Verbraucherschutz verbessert. Hierzu trägt auch die mit der neuen TAM-VO, gemäß Artikel 55, eingeführte Produktdatenbank bei, in der alle in der EU zugelassenen Tierarzneimittel, deren Fachinformationen, Packungsbeilagen und Bewertungsberichte aufgeführt sein sollen.

Der Tierarzt darf also in Stufe 1 nur ein TAM verschreiben, das entweder in Deutschland oder in einem anderen EU Land für ein lebensmittellieferndes Tier zugelassen ist, verabreichen. Erst in der 2. Stufe der Verschreibungskaskade darf er ein in Deutschland für ein nicht lebensmittellieferndes Tier zugelassenes TAM anwenden und das auch nur, wenn es für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen ist. In diesem Fall wird die alte im AMG § 56a Abs. 2 Nr.3 AMG festgelegte Regelung fortgeschrieben, dass nur ein TAM, das

für lebensmittelliefernde Tiere zugelassen ist, auch für diese Tiere innergemeinschaftliche verbracht werden darf.<sup>83</sup>

Die mit der neuen TAM-VO eingeführte Flexibilisierung der Kaskade bei lebensmittelliefernden Tieren bedingt demnach, dass alle TAM, die für das entsprechende Anwendungsgebiet für lebensmittelliefernde Tiere in der EU zugelassen sind vorrangig, vor den in Deutschland zugelassenen TAM für nicht lebensmittelliefernde Tiere eingesetzt werden müssen.<sup>83</sup>

In Stufe 3 der Kaskade dürfen nach der neuen Regelung alle in Deutschland und in der gesamten EU zugelassenen HAM eingesetzt werden. Auf diese Weise können zum Beispiel Therapielücken geschlossen werden, wenn in Deutschland ein entsprechendes HAM nicht existiert, aber dafür z.B. aus Frankreich importiert werden darf.<sup>1,80,83</sup>

Die Möglichkeit der Zubereitung eines Arzneimittels auf tierärztliche Verschreibung bleibt im Gegensatz zur Verdünnung eines TAM in Stufe 4 erhalten. Befugt sind hierbei der Tierarzt selbst oder eine, nach dem nationalen Gesetz, befugte Person.

In Stufe 5 der Kaskade dürfen nach der neuen Gesetzgebung bei Therapienotstand auch Tierarzneimittel für lebensmittelliefernde Tiere aus Drittländern, wenn sie dort für das entsprechende Anwendungsgebiet und die entsprechende Tierart zugelassen sind, importiert und verabreicht werden. Auf diese Weise könnten mit der neuen TAM-VO ebenfalls Therapielücken geschlossen werden. Eine Ausnahme bilden hierbei jedoch immunologische TAM. Eine Umwidmung von immunologischen TAM ist nur bis Stufe 4 möglich, da der Import von immunologischen TAM aus Drittländern separat durch Artikel 110 der VO (EU) 2019/6 geregelt wird.<sup>1</sup>

Die mit der neuen TAM-VO eingetretenen Änderungen bezüglich der Wartezeiten im Falle eines Therapienotstands werden ebenfalls flexibler. So werden die standardmäßigen Wartezeiten für lebensmittelliefernde Tiere werden durch ein Multiplikatorsystem ersetzt, das von der Zieltierart abhängt.<sup>1,3</sup> Gleich bleibt allerdings, dass die, für die entsprechende Tierart, genannte Wartezeit anzugeben ist, auch wenn das Anwendungsgebiet nach Anwendung der Kaskade ein anderes ist. Wird nach der neuen Kaskadenregelung ein TAM verabreicht, das nicht für die entsprechende Tierart zugelassen ist, kann von der Einhaltung von mindestens einzuhaltenden Wartezeiten abgewichen werden, wenn auf dem umgewidmeten TAM mindestens eine Wartezeit für das essbare Gewebe angegeben ist. Dadurch werden die Wartezeiten insgesamt kürzer, da die bisher angewendeten

starren Wartezeiten nicht mehr eingehalten werden müssen. Enthält das verschriebene umgewidmete TAM allerdings keine Vorgaben zu Wartezeiten gelten weiterhin die alten vorgegeben Wartezeiten.<sup>1,83</sup>

Die Bedingungen für die Verwendung von Antibiotika bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tierarten wird mit der neuen Verordnung strenger. So dürfen bestimmte Reserveantibiotika, die ausnahmslos der Behandlung von Menschen vorbehalten sind, gar nicht mehr in der Tiermedizin angewendet werden, auch nicht über die Umwidnungskaskade (Art. 107 Abs. 5 VO (EU) 2019/6). Mit dieser Einschränkung soll die öffentliche Gesundheit von Mensch und auch Tier weiterhin gewährleistet werden.<sup>3,20</sup> Arzneifuttermittel sind in der neuen Verordnung ausdrücklich eingeschlossen.<sup>20 1,3</sup>

#### **4.2.3 Konsequenzen der geänderten Umwidnungskaskade für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere (LMT-W)**

Nach der neuen Regelung ist in Stufe 1 der Umwidnungskaskade für LMT-W darf zukünftig nicht nur ein TAM, das für ein anderes Anwendungsgebiet oder für eine andere LMT-W in Deutschland zugelassen ist verwendet werden, sondern auch ein TAM, das in einem anderen EU-Land für eine LMT-W zugelassen ist. Die zukünftige Regelung ermöglicht im Gegensatz zur alten Regelung, dass es bei Therapienotstand möglich ist ein TAM anzuwenden, das für die entsprechende Tierart oder ein anderes LMT-W zugelassenes TAM in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist, trotz einer eventuellen Zulassung für eine andere Zielart in Deutschland. Diese Flexibilisierung erhöht wie auch bei den an Land lebenden lebensmittelliefernden Tieren die Zieltiersicherheit und verbessert den Verbraucherschutz. Da allerdings in Stufe 1 nur TAM verabreicht werden dürfen, die für im Wasser lebenden Tierarten zugelassen sind, ist es erforderlich als praktizierender Tierarzt einen guten Überblick darüber zu bekommen, welche AM überhaupt zugelassen sind. Dies soll mit der neu eingeführten Produktdatenbank gewährleistet werden.

Erst in Stufe 2 darf dann ein, für ein an Land lebendes lebensmittellieferndes Tier in Deutschland und der EU zugelassenes TAM angewendet werden. Allerdings wird die Auswahl an den für LMT-L zugelassenen TAM für LMT-W in Zukunft beschränkt sein, da wie bereits erwähnt bis 2027 eine Liste erstellt werden soll, die alle Wirkstoffe enthält, die bei im Wasser lebenden lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden dürfen (Art. 114

der VO (EU) 2019/6). In Stufe 3 dürfen auch bei LMT-W für den Menschen zugelassene AM angewendet werden. Hierbei spielt es keine Rolle, ob diese in Deutschland oder in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen sind. Allerdings wird auch hier die Auswahl, mit der zu 2017 eingeführten Liste, aller für LMT-W erlaubten Wirkstoffe, begrenzt sein.<sup>83</sup>

Auch für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere ist eine Zubereitung nach tierärztlicher Verschreibung in einer Apotheke nach der neuen Verordnung möglich. In diesem Fall wird die zu erstellende Liste mit Wirkstoffen zur Anwendung bei LMT-W nicht gelten, wie es in Stufe 1 und 2 der Fall ist. Die Wirkstoffe, die zur Zubereitung verwendet werden dürfen, müssen allerdings in der Tabelle 1 der VO (EU) 37/2010 enthalten sein. Die Möglichkeit zur Verdünnung eines Fertigarzneimittels wird nach der neuen Gesetzgebung, wie auch für LMT-L, bei LMT-W nicht mehr zur Verfügung stehen.<sup>83</sup>

Die letzte Stufe der Kaskade wird zukünftig auch bei den LMT-W möglich sein, das heißt es dürfen TAM, die für die entsprechende Indikation und die entsprechende Tierart, in einem Drittland zugelassen sind, importiert und angewendet werden. Auf diese Weise können auch bei LMT-W in Zukunft Therapielücken vermieden werden.

#### **4.2.4 Mindestwartezeitfestlegung bei der Umwidmung von Arzneimitteln für an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere**

Mit der neuen TAM-VO werden auch die Mindestwartezeiten für umgewidmete Arzneimittel geändert bzw. flexibilisiert (Artikel 115 VO (EU) 2019/6). Gleich bleibt allerdings, dass die für die entsprechende Tierart genannte Wartezeit anzugeben ist, auch wenn beispielsweise das Anwendungsgebiet umgewidmet wird. Ist das umgewidmete Arzneimittel allerdings nicht für die entsprechende Tierart zugelassen, kommt es durch eine Neuberechnung zu einer Änderung der alten verbindlich vorgeschriebenen Wartezeit. Voraussetzung für diese Neuberechnung ist allerdings, dass auf dem umgewidmeten Arzneimittel mindestens eine Wartezeit für das essbare Gewebe und/oder das tierische Produkt Ei oder Milch angegeben ist. Durch die Möglichkeit dieser neuen Berechnung können die Wartezeiten in Zukunft kürzer sein als die bisher vorgegebenen Wartezeiten. Ist auf dem umgewidmeten Arzneimittel aber weder eine Wartezeit für das essbare Gewebe noch für das beanspruchte Produkt Milch oder Ei angegeben, dann müssen weiterhin die alten verbindlich vorgegebenen Wartezeiten eingehalten werden.<sup>1,83</sup>

Je nach beanspruchter Tierart gelten mit der neuen TAM-Verordnung folgende Mindestwartezeiten: Für essbares Gewebe von Säugetieren, Geflügel und Zuchtfederwild wird die längste zugelassene Wartezeit x 1,5 multipliziert, jedoch muss die Wartezeit mindestens 1 Tag bei einer anderen taxonomischen Familie betragen, ansonsten 28 Tage. Bei den tierischen Produkten Milch und Ei wird die längste zugelassene Wartezeit ebenso mit 1,5 multipliziert, jedoch ist sie mindestens 1 Tag, ansonsten 7 Tage bei Milch oder 10 Tage bei Eiern. Beträgt das Produkt den Bruchteil eines Tages, wird die Wartezeit auf die nächste Anzahl voller Tage aufgerundet. Ist die längste Wartezeit mit 0 Tagen angegeben, dürfen bei Umwidmungen innerhalb einer taxonomischen Familie 0 Tage angegebene werden. Ist die längste Wartezeit auf Eier mit 0 Tagen angegeben, dürfen auch bei Umwidmung 0 Tage angegeben werden.<sup>83,84</sup>

Die neue Wartezeitregelung stellt im Vergleich zur alten Regelung eine Verbesserung dar, da nicht bei jeder Widmung eine Wartezeit von 28 Tagen auf essbares Gewebe und 7 Tage auf Milch bzw. 10 Tage auf Eier eingehalten werden muss. Die alten Wartezeiten müssen allerdings weiterhin eingehalten werden, wenn keine Wartezeit für das entsprechende Gewebe oder tierische Produkt angegeben ist.<sup>84</sup>

#### **4.3 Diskussion der resultierenden Problematik der neuen Umwidmungskaskade**

Bisher war der Umgang mit der „Kaskade“ im § 56a Absatz 2 des AMG beschrieben. Mit der neuen TAM-Verordnung soll der Einsatz von TAM und HAM außerhalb ihrer Zulassung „*legalisierter off-label use*“ flexibler werden. Wie in Artikel 106 (1) der Verordnung (EU) 2019/6 beschrieben ist, darf der Tierarzt Tierarzneimittel nur in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen anwenden oder verschreiben. Hiervon darf nur im Fall der Artikel 112-114 der Verordnung (EU) 2019/6 abgewichen werden. So darf der Tierarzt, unter Beachtung der Zulassungsbedingungen, zukünftig insbesondere zur Vermeidung von unzumutbarem Leiden des Tieres in direkter Eigenverantwortung und nur in Ausnahmefällen das Tier mit einem TAM behandeln, das entweder in Deutschland oder in einem anderen EU-Mitgliedstaat für die Anwendung derselben Tierart oder für dieselbe Indikation bei einer anderen Tierart zugelassen ist, anwenden.<sup>1</sup> Der in der Verordnung verwendete Begriff „*insbesondere*“ ermöglicht dem Tierarzt hier eine flexiblere Auslegung

der Gründe, warum er ein nicht entsprechend zugelassenes TAM, neben der „*Vermeidung von unzumutbarem Leiden*“ als Therapie anwenden möchte.<sup>11</sup> Welche weiteren Begründungen hier vom Gesetzgeber akzeptiert werden, bedarf allerdings noch einer weiteren Festlegung.

Die Erneuerungen in der Umwidnungskaskade bedeuten also zum einen den flexibleren Umgang mit in Deutschland zugelassenen TAM, da nicht erst ein für die Therapie geeignetes TAM, das für die beanspruchte Tierart, jedoch für ein anderes Anwendungsgebiet zugelassen ist verwendet werden muss und erst dann ein geeignete TAM zu berücksichtigen ist. Zum anderen bedeutet es auch, dass bevor ein in Deutschland zugelassenes HAM verschrieben werden kann, erst alle in der EU zugelassenen Tierarzneimittel berücksichtigt werden müssen.<sup>11</sup> Im Unterschied zur alten Rechtslage ist die Anwendung eines zugelassenen TAM aus einem anderen Mitgliedstaat möglich, auch wenn ein entsprechendes Arzneimittel für eine andere Zielart in Deutschland zugelassen ist. Auf diese Weise wird die Zieltiersicherheit und ebenso die Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten verbessert. Zudem wird der Bezug eines TAM, das in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist, durch den Wegfall der Anzeigepflicht, erleichtert.

Damit wird allerdings in Zukunft auch die Wahl zwischen einem in Deutschland zugelassenen HAM und einem in einem anderen EU-Land zugelassenen TAM untersagt, da die Verwendung des TAM hier obligatorisch wird.<sup>11</sup> Gemäß Artikel 55 ist daher seit dem 28.01.2022 eine Produktdatenbank eingerichtet worden, in der Tierärzte als Vertreter der Öffentlichkeit eine Liste aller in der EU zugelassenen Tierarzneimittel, inklusive ihrer Texte (Fachinformation und Gebrauchsanweisung) sowie deren Bewertungsberichte einsehen können.<sup>11</sup>

Die Auswahl an Humanarzneimitteln zur Verwendung bei Haustieren wird mit der neuen TAM-Verordnung erweitert, da das Humanarzneimittel ebenfalls aus einem EU-Mitgliedstaat bezogen werden darf, selbst wenn in Deutschland ein entsprechendes Arzneimittel auf dem Markt ist. Auf diese Weise können Therapielücken geschlossen werden, wenn zum Beispiel zur Behandlung einer bestimmten Krankheit kein in Deutschland zugelassener Wirkstoff zur Verfügung steht. Zudem können Lieferengpässe umgangen werden, wenn entsprechende Arzneimittel im eigenen Land zeitweise nicht lieferbar ist.<sup>11</sup>

Die Möglichkeit Arzneimittel auf Verschreibung des Tierarztes selbst herzustellen bleibt erhalten und erfolgt zukünftig in einer Apotheke oder von einer nach nationalem Recht hierzu befugten Person.<sup>1,11</sup>

Unter bestimmten Bedingungen können mit der neuen Verordnung sogar Arzneimittel aus Drittländern bezogen werden und bei nicht lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden. Auf diese Weise können Therapielücken vermieden werden, indem zum Beispiel Arzneimittel zur Immobilisation von Wildtieren rechtmäßig aus Südafrika importiert werden dürfen.<sup>11</sup>

Eine Ausnahme bilden hier allerdings immunologische Tierarzneimittel, für welche die Umwidnungskaskade nur bis zur Stufe 3 bzw. Stufe 4 angewendet werden darf. Der Import von immunologischen Tierarzneimitteln aus Drittländern wird separat durch Artikel 110 der VO (EU) 2019/6 geregelt.<sup>1</sup>

Diese flexiblere Gestaltung der Umwidnungskaskade ist allerdings auch kritisch zu betrachten, da es fraglich ist, ob dieser Weg zu mehr Innovation in der Entwicklung von Tierarzneimitteln führt. Wenn es einfacher wird auf nicht zugelassene TAM oder HAM zurückzugreifen, dann sinkt unter Umständen das Interesse der pharmazeutischen Unternehmen, spezielle Tierarzneimittel zu entwickeln. Des Weiteren könnte die Verabreichung von umgewidmeten HAM an Tiere negative Auswirkungen auf die Umwelt haben, da die Anforderungen an das ERA im Zulassungsverfahren von HAM nicht so streng sind und es bei dessen Bewertung nicht zur Versagung der Zulassung kommen kann. Des Weiteren erfolgt die Bewertung anhand der Anwendung beim Menschen und nicht wie es in diesem Fall sinnvoll wäre am Tier. Auf diese Weise können weiterhin Arzneimittelrückstände aus der off-label Anwendung unbedacht und unkontrolliert in die Umwelt gelangen. Zudem können wir nicht sicher sein, dass zum Beispiel ein TAM sicher und wirksam ist, wenn wir es „*off label*“ bei einer anderen Tierart anwenden, da wir keine zuverlässigen Daten hierfür haben. Was für Hunde wirksam ist, wie zum Beispiel der Wirkstoff Permethrin, der zur Parasitenbehandlung eingesetzt wird, kann für Katzen tödlich sein.<sup>85</sup>

Zudem entfallen durch die neuen Regelungen der Umwidnungskaskade, trotz der Schaffung von erweiterten Therapieoptionen, auch ehemals noch bestandene Therapieoptionen. So besteht zum Beispiel seit dem 28.01.2022 mit Anwendung der neuen



TAM-VO nicht mehr die Möglichkeit TAM, die für ein anderes Anwendungsgebiet bei nicht lebensmittelliefernden Tieren zugelassen sind für die Behandlung von an Land oder im Wasser lebensmittelliefernden Tieren umzuwidmen. Für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere bleibt die Auswahl in Stufe 2 der Kaskade streng auf TAM beschränkt, die für an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere zugelassen sind. Des Weiteren dürfen TAM, die ausschließlich für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere zugelassen sind, generell nicht mehr bei an Land lebenden lebensmittelliefernden Tieren eingesetzt werden. Eine weitere Einschränkung stellt das zu erstellende Wirkstoffverzeichnis für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere dar, das bis zum 28.01.2027 fertiggestellt werden soll und die Wirkstoffe enthält, die ab diesem Zeitpunkt für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere angewendet werden dürfen. Allerdings gilt dieses Verzeichnis in Stufe 4 bei LMT-W nicht. Bei der Herstellung von AM nach tierärztlicher Verschreibung für LMT-W muss lediglich die Tabelle 1 der VO (EU) 37/2010 berücksichtigt werden. Warum das in diesem Fall so ist, bleibt offen. Sicher ist jedoch, dass dadurch eine weitere Therapieoption geschaffen wird.<sup>83</sup>

Auch die Einschränkungen in der Anwendung von antimikrobiellen Mittel könnten die Pharmakotherapie von nicht- und lebensmittelliefernden Tieren einschränken. Welche Wirkstoffe tatsächlich nur noch beim Menschen eingesetzt werden dürfen und/oder nicht oder nur unter bestimmten Bedingungen umgewidmet werden dürfen, steht noch nicht abschließend fest und wird in Zukunft weiterhin zu kontroversen Diskussionen führen.

## 5. Zusammenfassende Diskussion

Am 28. Januar 2022 ist die neue Tierarzneimittelverordnung, die in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union umgesetzt werden muss, zur Anwendung gekommen und löst ab diesem Zeitpunkt die Richtlinie 2001/82/EG ab. Dieser Rechtsaktwechsel bedingt eine neue Rechtssystematik, da mit Ablösung der Richtlinie durch eine Verordnung, die neuen Regelungen gleichermaßen und unmittelbar in allen Mitgliedstaaten umgesetzt werden müssen und da erstmals die TAM Gesetzgebung komplett von der HAM Gesetzgebung entkoppelt wird. Allerdings regelt die neue TAM-VO nicht alle Inhalte des Tierarzneimittelrechts, sondern lässt den Mitgliedstaaten die Möglichkeit, bestimmte Bereiche selbst zu regeln, wie z.B. den Erhalt des Dispensierrechts in Deutschland. Um die Tierarzneimittelgesetzgebung auch national zukünftig vom humanen Arzneimittelrecht zu separieren wurde mit Einführung der neuen Verordnung ebenfalls ein neues Tierarzneimittelgesetz (TAMG) eingeführt, welches ab dem 28.01.2022 die nationalen Vorschriften zum Tierarzneimittelrecht regelt. Allerdings regeln sowohl die Verordnung (EU) 2019/6 als auch das TAMG nicht alle Bereiche abschließend, sondern enthalten dafür eine Reihe von Durchführungsrechtsakten sowie delegierten Rechtsakten, die dem Gesetzgeber die Möglichkeit gewähren, weitere Regelungen in einem vorgegebenen Rahmen zu treffen.

Mit Eintreten der verbindlichen Anwendung der neuen TAM-Verordnung sind u.a. wichtige Änderungen im Umgang mit Antibiotika umzusetzen. So ist seit dem 28.01.2022 die prophylaktische Verwendung von Antibiotika in Tiergruppen verboten, die metaphylaktische Verwendung in Tiergruppen eingeschränkt und die Anwendung bestimmter antimikrobielle Mittel zukünftig dem Menschen vorbehalten.<sup>1,60</sup> Darüber hinaus sind die Mitgliedstaaten verpflichtet, Daten über den Verkauf und die Verwendung von AM bei Tieren zu sammeln. Diese Änderungen sind dringend notwendig, um Antibiotika-Resistenzen zu bekämpfen, die als eine der wichtigsten globalen Herausforderungen für die Gesundheit von Menschen, Tieren, Pflanzen und der Umwelt angesehen werden.

Die Verringerung des Antibiotika-Einsatzes und deren „*prudent use*“ sowohl bei Menschen als auch bei Tieren sowie deren Ergänzung durch Maßnahmen, die die Übertragung von Resistenzen verhindern, sind wichtige Faktoren bei der Bekämpfung von Resistenzen.<sup>28,62</sup> Um dem gerecht zu werden, wurden in der neuen TAM-Verordnung (EU) 2019/6 Bestimmungen zur Verwendung von antimikrobiellen Arzneimitteln (vgl. Art. 107 der Verordnung (EU) Nr. 2019/6) festgelegt sowie weitere Bestimmungen (Art. 37 der Verordnung (EU) 2019/6) erarbeitet, die die Verwendung bestimmter antimikrobieller Tierarzneimittel ausschließlich der Humanmedizin vorbehalten und deren Verwendung in der Tiermedizin zukünftig verboten sein wird.<sup>1</sup> Die Festlegung dieser Kriterien ist allerdings nicht ganz unproblematisch, da sie nicht klar definiert sind und damit einen großen Interpretationsspielraum lassen. In der neuen TAM-Verordnung werden zum Beispiel nicht dieselben Kriterien verwendet, wie von der WHO zur Festlegung der Kriterien für antimikrobielle Mittel. Es werden keine klaren Kriterien für die Bestimmung von Wirkstoffen festgelegt, sondern auslegungsfähige Begriffe, wie z.B. das Kriterium „*des nicht essentiellen Bedarfs für die Tiergesundheit*“ verwendet.<sup>1,68</sup>

Diese Terminologie kann dazu führen, dass eine metaphylaktische Behandlung von insbesondere lebensmittelliefernden Tieren mit HPClAs weiterhin zulässig ist. Das vom Gesetzgeber mit der neuen Tierarzneimittelverordnung erzielte Verbot des metaphylaktischen Einsatzes von HPClAs in der industriellen Tierhaltung (Gruppenbehandlung) kann damit also nicht vollständig gewährleistet werden.<sup>68</sup>

Das Verbot der Einzeltierbehandlung nach Artikel 107 Absatz 5 der Verordnung (EU) 2019/6<sup>1</sup> stellt ein weiteres Problem dar, da die Liste der antimikrobiellen Mittel, die der Behandlung beim Menschen vorbehalten sein sollen, keine Ausnahmen mehr zulässt. Das bedeutet, dass jedes einzelne antimikrobielle Arzneimittel, das letztlich auf dieser Liste steht, unter keinen Umständen mehr verwendet werden darf, also auch nicht im Rahmen der Einzeltierbehandlung in Notfällen. Dieses Verbot ist in der Verordnung in Artikel 107 Absatz 5 verankert.<sup>1</sup> Die aufgelisteten antimikrobiellen Arzneimittel, für die im Rahmen des vorliegenden Rechtsakts Kriterien festgelegt werden sollen, verlieren nicht nur ihre Zulassung in der Tiermedizin (vgl. Artikel 37 Absatz 3 der Verordnung (EU) 2019/6)<sup>1</sup>, sondern sie sind auch von der Off-Label-Anwendung von (nicht zugelassenen) Arzneimitteln in einzelnen Notfällen ausgeschlossen, d.h. bei unzumutbarem Leiden eines Tieres gemäß den Anforderungen der Art. 112 ff. VO (EU) 2019/6.<sup>1,68</sup> Ein solches Verbot

wird zu Recht kritisch gesehen.<sup>69</sup> Um das Ziel der Verordnung zu erreichen, wäre ein Verbot des Einsatzes von Reserveantibiotika in der Gruppenbehandlung von Tieren eine sinnhafte Maßnahme, wobei ein Verbot der Behandlung einzelner Tiere in Notfällen jedoch weder notwendig noch im Ergebnis verhältnismäßig erscheint.<sup>68</sup> Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings auch, dass die wissenschaftliche Evidenz nicht für alle antimikrobiellen Klassen klar gegeben ist und eine kritische Hinterfragung der einschränkenden Maßnahmen damit durchaus nachvollziehbar bleibt.

Die Konsequenzen, der unter Artikel 37 Absatz 5 gelisteten Kriterien werden allerdings ein Umwidmungsverbot nach Artikel 107 (5) der VO (EU) 2019/6<sup>1</sup>, Einfuhrbeschränkungen für Tiere oder tierische Erzeugnisse aus Drittländern, die nicht konform mit den neuen EU-Anwendungsbeschränkungen für Antibiotika sind (Artikel 118 (1)VO (EU) 2019/6<sup>1</sup>) sowie die Aufhebung der Gültigkeit bestehender Zulassungen ab dem 30.01.2027 (Artikel 152 (1)<sup>1</sup>) nach sich ziehen.<sup>11</sup> Nach Artikel 107 Absatz 6 der Verordnung kann zudem ein Verzeichnis erstellt werden, aus dem ein Umwidmungsverbot (Artikel 107 Absatz 6a) oder eine Umwidmungsbeschränkung (Artikel 107 Absatz 6b) für die gelisteten Wirkstoffe resultiert.<sup>11</sup> Hierdurch könnte es zukünftig zu Einschränkungen in der Pharmakotherapie von nicht lebensmittelliefernden Tieren kommen.<sup>11</sup> Zu welchen Einschränkungen es in der Kleintiermedizin tatsächlich kommt, wird allerdings erst klar, wenn die Liste der Reserveantibiotika, die ausschließlich dem Menschen vorbehalten sein sollen, die Liste mit Antibiotika, die nicht mehr umgewidmet werden dürfen sowie die Liste von Antibiotika, die nur noch unter bestimmten Bedingungen umgewidmet werden dürfen, verbindlich zur Verfügung stehen.<sup>11</sup> Folgende Wirkstoffe wurden diesbezüglich im März 2022 von der EMA vorgeschlagen und veröffentlicht: Carboxy- und Ureidopenicilline, Kombinationen von Cephalosporinen mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren sowie Glycopeptide und Makrozykline<sup>57</sup>

Kritisch zu bewerten ist hierbei, dass die aufgeführten Wirkstoffe bisher gar nicht in der EU für Tiere zugelassen sind und die Liste daher praktisch gar keine mit der Verordnung angekündigte Einschränkung des Antibiotikaeinsatzes in der Tiermedizin darstellt, sondern lediglich „präventiven“ Charakter hat. Keine der auf der WHO-Liste, als in der Humanmedizin kritische antimikrobielle Substanz (CIA), die in der EU zur Verwendung in der Tiermedizin zugelassen ist, wird im Vorschlag der EMA aufgegriffen. Es wird lediglich eine Substanzklasse (Glykopeptide) aufgegriffen, die der Humanmedizin vorbehalten sein soll. Dies ist allerdings die einzige Substanzklasse auf der Liste, die ohnehin nicht für die

Tiermedizin in der EU zugelassen ist.<sup>77</sup> Die Empfehlung der EMA wird daher zu keiner Änderung in der Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft führen und damit auch nicht dazu beitragen die zunehmende Bedrohung durch die AMR einzudämmen. Es können vielmehr weiterhin kritisch betrachtete Antibiotika ohne Einschränkung in der Massentierhaltung eingesetzt werden.

Des Weiteren wurden mit der neuen Tierarzneimittelgesetzgebung Änderungen im Vorgehen bei Therapienotstand, außerhalb des Zulassungsbereiches, eingeführt. So war der Umgang mit der „Kaskade“ im § 56a Absatz 2 des AMG beschrieben. Mit der neuen TAM-Verordnung soll der Einsatz von TAMs und HAMs außerhalb ihrer Zulassung „*off-label use*“ flexibler werden. Wie in Artikel 106 (1) der Verordnung (EU) 2019/6 beschrieben ist, darf der Tierarzt Tierarzneimittel nur in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen anwenden oder verschreiben. Hiervon darf nur im Fall der Artikel 112-114 der Verordnung (EU) 2019/6 abgewichen werden. So darf der Tierarzt, unter Beachtung der Zulassungsbedingungen, zukünftig insbesondere zur Vermeidung von unzumutbaren Leiden des Tieres in direkter Eigenverantwortung und nur in Ausnahmefällen das Tier mit einem TAM behandeln, das entweder in Deutschland oder in einem anderen EU-Mitgliedstaat für die Anwendung derselben Tierart oder für dieselbe Indikation bei einer anderen Tierart zugelassen ist, anwenden.<sup>1</sup> Der in der Verordnung verwendete Begriff „*insbesondere*“ ermöglicht dem Tierarzt hier eine flexiblere Auslegung der Gründe, warum er ein nicht entsprechend zugelassenes TAM, neben der „*Vermeidung von unzumutbarem Leiden*“ als Therapie anwenden möchte.<sup>11</sup> Welche weiteren Begründungen hier vom Gesetzgeber akzeptiert werden, bedarf allerdings noch einer weiteren Festlegung.

Die Erneuerungen in der Umwidnungskaskade bedeuten also zum einen den flexibleren Umgang mit in Deutschland zugelassenen TAM und zum anderen auch, dass bevor ein in Deutschland zugelassenes HAM verschrieben werden kann, alle in der EU zugelassenen Tierarzneimittel berücksichtigt werden müssen.<sup>11</sup> Im Unterschied zur alten Rechtslage ist die Anwendung eines zugelassenen TAM aus einem anderen Mitgliedstaat möglich, auch wenn ein entsprechendes Arzneimittel für eine andere Zielart in Deutschland zugelassen ist. Auf diese Weise wird die Zieltiersicherheit und ebenso die Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten verbessert. Damit wird allerdings in Zukunft auch die Wahl zwischen einem in Deutschland zugelassenen HAM und einem in einem anderen EU-Land

zugelassenen TAM untersagt, da die Verwendung des TAM hier obligatorisch wird.<sup>11</sup> Gemäß Artikel 55 ist daher seit dem 28.01.2022 eine Produktdatenbank eingerichtet worden, in der Tierärzte als Vertreter der Öffentlichkeit eine Liste aller in der EU zugelassenen Tierarzneimittel, inklusive ihrer Texte (Fachinformation und Gebrauchsanweisung) sowie deren Bewertungsberichte einsehen können.<sup>11</sup>

Die Auswahl an Humanarzneimitteln zur Verwendung bei Haustieren wird mit der neuen TAM-Verordnung erweitert, da das Humanarzneimittel ebenfalls aus einem EU-Mitgliedstaat bezogen werden darf, selbst wenn in Deutschland ein entsprechendes Arzneimittel auf dem Markt ist. Auf diese Weise können Therapielücken geschlossen werden, wenn zum Beispiel zur Behandlung einer bestimmten Krankheit kein in Deutschland zugelassener Wirkstoff zur Verfügung steht. Zudem können Lieferengpässe umgangen werden, wenn entsprechende Arzneimittel im eigenen Land zeitweise nicht lieferbar sind.<sup>11</sup>

Die flexiblere Gestaltung der Umwidnungskaskade ist allerdings auch kritisch zu betrachten, da es fraglich ist, ob dieser Weg zu mehr Innovation in der Entwicklung von Tierarzneimitteln führt. Wenn es einfacher wird auf nicht zugelassene TAM oder HAM zurückzugreifen, dann sinkt unter Umständen das Interesse der pharmazeutischen Unternehmen, spezielle Tierarzneimittel zu entwickeln. Des Weiteren könnte die Verabreichung von umgewidmeten HAM an Tiere negative Auswirkungen auf die Umwelt haben, da die Anforderungen an das ERA im Zulassungsverfahren von HAM nicht so streng sind und es bei dessen Bewertung nicht zur Versagung der Zulassung kommen kann. Des Weiteren erfolgt die Bewertung anhand der Anwendung beim Menschen und nicht wie es in diesem Fall sinnvoll wäre am Tier. Auf diese Weise können weiterhin Arzneimittelrückstände aus der off-label Anwendung unbedacht und unkontrolliert in die Umwelt gelangen. Zudem können wir nicht sicher sein, dass zum Beispiel ein TAM sicher und wirksam ist, wenn wir es „*off label*“ bei einer anderen Tierart anwenden, da wir keine zuverlässigen Daten hierfür haben. Was für Hunde wirksam ist, wie zum Beispiel der Wirkstoff Permethrin, der zur Parasitenbehandlung eingesetzt wird, kann für Katzen tödlich sein.<sup>85</sup> Zudem entfallen durch die neuen Regelungen der Umwidnungskaskade, trotz der Schaffung von erweiterten Therapieoptionen, auch ehemals noch bestandene Therapieoptionen. So besteht zum Beispiel seit dem 28.01.2022 mit Anwendung der neuen TAM-VO nicht mehr die Möglichkeit TAM, die für ein anderes Anwendungsgebiet bei nicht

lebensmittelliefernden Tieren zugelassen sind für die Behandlung von an Land oder im Wasser lebensmittelliefernden Tieren umzuwidmen. Für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere bleibt die Auswahl in Stufe 2 der Kaskade streng auf TAM beschränkt, die für an Land lebende lebensmittelliefernde Tiere zugelassen sind. Des Weiteren dürfen TAM, die ausschließlich für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere zugelassen sind, generell nicht mehr bei an Land lebenden lebensmittelliefernden Tieren eingesetzt werden. Eine weitere Einschränkung stellt das zu erstellende Wirkstoffverzeichnis für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere dar, das bis zum 28.01.2027 fertiggestellt werden soll und die Wirkstoffe enthält, die ab diesem Zeitpunkt für im Wasser lebende lebensmittelliefernde Tiere angewendet werden dürfen. Allerdings gilt dieses Verzeichnis in Stufe 4 bei LMT-W nicht. Bei der Herstellung von AMs nach tierärztlicher Verschreibung für LMT-W muss lediglich die Tabelle 1 der VO (EU) 37/2010 berücksichtigt werden. Warum das in diesem Fall so ist, bleibt offen. Sicher ist jedoch, dass dadurch eine weitere Therapieoption geschaffen wird.<sup>83</sup>

## 6. Schlussfolgerung/Ausblick

Mit in Kraft treten der neuen Tierarzneimittel-Verordnung (EU) 2019/6 sind viele neue, effektive Maßnahmen zum Schutz vor der weiteren Entstehung von Antibiotika-Resistenzen anzuwenden, die das Ziel haben, in der Tiermedizin, aber vor allem in der Humanmedizin, wirksame Antibiotika zu erhalten. Die Beziehungen zwischen der Resistenzsituation in der Tierhaltung und in der Humanmedizin sind komplex. So ist die Bedeutung der drei wesentlichen Übertragungswege, wie der enge Kontakt zu den Tieren, der Konsum von tierischen Lebensmitteln sowie die Aufnahme über die Umwelt, bisher für viele Bakterien nicht vollständig verstanden. Das Verbot der prophylaktischen Anwendung von Antibiotika in der Tiermedizin, die Einschränkung des metaphylaktischen Einsatzes von Antibiotikum in der Massentierhaltung sowie die zukünftige strengere Erfassung von Verschreibungsdaten von Antibiotika bieten einen ersten vielversprechenden Weg den Einsatz von Antibiotika zumindest im tiermedizinischen Sektor weiterhin zu reduzieren. Nichtsdestotrotz bleibt es fraglich, ob diese Maßnahmen ausreichen, um das grundlegende Problem, das in einer schlechten Tierhaltung zu sehen ist, damit behoben werden kann. Denn solange eine unzureichende, nicht tierschutzgerechte Tierhaltung, Tierernährung sowie ein sorgloser Umgang mit Antibiotika in der Landwirtschaft möglich sind, ist es fraglich, ob allein durch die neue Verordnung mit deren *nicht eindeutig definierte Kriterien* bezüglich der Anwendung von Antibiotika, besonders der Einsatz von HPClAs in der Massentierhaltung gestoppt werden kann. Des Weiteren muss eine Einschränkung von Antibiotika gleichzeitig den Tierschutz und die Tiergesundheit, besonders in der Einzeltierbehandlung, gewährleisten. Das heißt es darf durch das Verbot der Antibiotika nicht zu einem Therapienotstand kommen. Ein Leiden von Tieren sollte mit diesem Verbot vermieden werden. Ob und in welchem Umfang die genannten Maßnahmen auch zu einer Reduktion von Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin beitragen und wie groß der Nutzen für den gesundheitlichen Verbraucherschutz ist bleibt weiterhin zu untersuchen. Des Weiteren ist neben einem bewussten und eingeschränkten Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin allerdings ebenso der sorgsame Umgang mit Antibiotika in der Humanmedizin zu berücksichtigen. So sind zum Beispiel nicht allen EU/EWR Ländern Leitlinien zur Förderung des umsichtigen Umsatzes von Antibiotika verfügbar.<sup>35</sup> Der *One-*



*Health*-Aktionsplan der Europäischen Kommission zielt darauf ab die Mitgliedstaaten im Kampf gegen die AMR unterstützen und Innovation und Forschung fördern. Denn nur wenn auch im humanmedizinischen Sektor weitreichende Maßnahmen wie die Verbesserung der Hygiene in Gesundheitseinrichtungen, ein umsichtiger Umgang beim Verschreiben von Antibiotika sowie die Einführung von Schnelldiagnostiktests in der Primärversorgung zur Abgrenzung bakterieller von viralen Infektionen umgesetzt werden, kann ein Eindämmen der AMR auf allen Ebenen erreicht werden.<sup>35</sup>

Um den Verbraucherschutz und die Tiergesundheit zu gewährleisten, sind Tierarzneimittel auch nach der neuen Verordnung in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen einzusetzen. Um die Verfügbarkeit von TAM zu erhöhen sieht der Gesetzgeber allerdings mit der neuen Tierarzneimittel-Verordnung eine Flexibilisierung der bisherigen Umwidnungskaskade vor. So wird, im Falle eines Therapienotstands, das Verbringen und Anwenden von Tierarzneimitteln aus EU-Mitgliedstaaten und aus Drittländern ermöglicht bzw. erleichtert. Es gibt zukünftig drei Umwidnungskaskaden: für nicht Lebensmittel liefernde Tiere, für Lebensmittel liefernde Landtiere und für Lebensmittel liefernde Wassertiere. Für die Wartezeit bei lebensmittelliefernden Tieren sind neue rechtliche Vorgaben gemäß Artikel 115 der Verordnung (EU) Nr. 2019/6 zu beachten.

Ob diese Flexibilisierung der Kaskade, neben der Erhöhung der Verfügbarkeit von TAM, jedoch auch zu mehr Innovation und Forschung in der Tierarzneimittelentwicklung führt, bleibt allerdings fraglich. Der administrative Aufwand soll mit Einführung einer Produktdatenbank, die mit einer Datenbank für Arzneimittelsicherheit und einer Datenbank zur Herstellung, Einfuhr und dem Vertrieb von Tierarzneimitteln verknüpft sein wird, zwar den Anreiz für mehr Innovationen und neue Produktentwicklungen erhöhen. Dem gegenüber bietet die erhöhte Verfügbarkeit von TAM, die durch die neuen Umwidnungskaskaden gegeben wird, wohl keinen Anreiz mehr für Pharmaunternehmen neue TAM zu entwickeln. Zudem bleibt abzuwarten, welche Wirkstoffe die noch zu erstellenden Listen enthalten, die zukünftig dem Menschen vorbehalten sein sollen oder/und nur eingeschränkt umgewidmet werden dürfen.

## 7. Zusammenfassung

Seit dem 28.01.2022 ist die neue europäische Tierarzneimittel-Verordnung (Verordnung (EU) 2019/6) in Anwendung getreten. Sie löst die Richtlinie 2001/82/EG ab und ist unmittelbar von allen Mitgliedstaaten umzusetzen. Eine Umsetzung in nationales Recht ist damit nicht notwendig. Lediglich in Teilbereichen, die von der Verordnung nicht erfasst werden, sind nationale Regelungen möglich. So sind auf europäischer, als auch auf nationaler Ebene noch delegierte Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte zu erlassen und anzupassen. Diese Masterarbeit zielt darauf ab die mit der neuen Gesetzgebung erfolgten Änderungen darzulegen. Der Fokus liegt dabei auf der Bewertung und kritischen Diskussion der neuen Vorgaben zur Anwendung von Antibiotika in der Tiermedizin und den damit verbundenen Folgen. Des Weiteren werden die mit der neuen Verordnung eingeführten Änderungen im Hinblick auf die Umwidnungskaskade, im Fall eines Therapienotstandes, kritisch hinterfragt.

Die fünf großen Ziele der Tierarzneimittel-Verordnung sind i) die Erhöhung der Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln (TAM), ii) die Verringerung des Verwaltungsaufwands für Unternehmen und Behörden, iii) die Harmonisierung des europäischen Binnenmarktes für Tierarzneimittel, iv) die Förderung von Forschung und Innovation von TAM sowie v) die Einführung einer gemeinsamen Eindämmungsstrategie für Antibiotikaresistenzen zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt.

Antimikrobielle Resistenzen werden als weltweit wachsendes Gesundheitsproblem für Mensch und Tier angesehen und erfordern ein koordiniertes europäisches Vorgehen, um die aufsteigende Gefahr von Antibiotikaresistenzen einzudämmen.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden von der EU auf Grundlage der Verordnung (EU) 2019/6 folgende Maßnahmen ergriffen: Die routinemäßige prophylaktische sowie die metaphylaktische Anwendung von Antibiotika soll zukünftig vermieden werden. Es sollen vergleichbare Daten zum Verkaufsvolumen und zur Anwendung von antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln erfasst werden. Darüber hinaus werden in ergänzenden Rechtsakten, unter anderem Verzeichnisse mit antimikrobiell wirksamen Stoffen, die der Humanmedizin vorbehalten sind, beziehungsweise die nicht oder nur unter bestimmten

Bedingungen umgewidmet werden dürfen, erlassen. Diese noch ausstehenden Listen werden und wurden kontrovers diskutiert, so könnte ein Verbot von Reserveantibiotika in der Pharmakotherapie von Haus- und Heimtieren zu Engpässen führen. Auf der anderen Seite könnte der weitere massenhafte Einsatz von Reserveantibiotika in der Nutztier-/Massentierhaltung die Antibiotikaresistenzproblematik weiter begünstigen.

Um den Verbraucherschutz und die Tiergesundheit zu gewährleisten, sind Tierarzneimittel auch nach der neuen Verordnung in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen einzusetzen. Um die Verfügbarkeit von TAM zu erhöhen sieht der Gesetzgeber allerdings mit der neuen Tierarzneimittel-Verordnung eine Flexibilisierung der bisherigen Umwidmungskaskade vor. So wird, im Falle eines Therapienotstands, das Verbringen und Anwenden von Tierarzneimitteln aus EU-Mitgliedstaaten und aus Drittländern ermöglicht bzw. erleichtert. Es gibt zukünftig drei Umwidmungskaskaden: für nicht Lebensmittel liefernde Tiere, für Lebensmittel liefernde Landtiere und für Lebensmittel liefernde Wassertiere. Für die Wartezeit bei lebensmittelliefernden Tieren sind neue rechtliche Vorgaben gemäß Artikel 115 der Verordnung (EU) Nr. 2019/6 zu beachten.

Ob diese Flexibilisierung der Kaskade, neben der Erhöhung der Verfügbarkeit von TAM, jedoch auch zu mehr Innovation und Forschung in der Tierarzneimittelentwicklung führt, bleibt allerdings fraglich, da die erhöhte Verfügbarkeit von TAM wohl keinen Anreiz mehr für Pharmaunternehmen bietet neue TAM zu entwickeln. Zudem bleibt abzuwarten, welche Wirkstoffe die noch zu erstellenden Listen enthalten, die zukünftig dem Menschen vorbehalten sein sollen oder/und nur eingeschränkt umgewidmet werden dürfen.

## 8. Literatur- /Quellenverzeichnis

1. REGULATION (EU) 2019/6 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. (2019).
2. Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel<sup>1</sup> (Tierarzneimittelgesetz - TAMG). (2022).
3. Krebsfänger, Dr. N.: Veterinary Medicinal Products (VMPs). (2020).
4. European Commission, E. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).  
[https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr\\_2017\\_action-plan\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf)  
letzter Zugriff: 28.01.2022
5. Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten. (1965).
6. Bundesverband für Tiergesundheit (BfT): Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel in Europa.  
[https://www.bft-online.de/fileadmin/bft/publikationen/BfT\\_Broschuere\\_Zulassungsverfahren\\_fuer\\_Tierarzneimittel\\_in\\_Europa.pdf](https://www.bft-online.de/fileadmin/bft/publikationen/BfT_Broschuere_Zulassungsverfahren_fuer_Tierarzneimittel_in_Europa.pdf).  
letzter Zugriff: 05.04.2022
7. VERORDNUNG (EWG) Nr. 2377/90 DES RATES vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs. (1990).
8. Krebsfänger, Dr. N., Health, E. A. & Monheim. The New Veterinary Medicines Regulation (EU) 2019/6 (NVR). (2022).
9. RICHTLINIE 2001/82/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. (2001).
10. Be, V. Veterinary Medicines – Publication of Regulation (EU) 2019/6 of 11 December 2018 Modernising EU Regulatory Framework.  
[https://www.vbb.com/media/Newsletters/Memorandum\\_Regulation\\_on\\_Veterinary\\_Medicinal\\_Products.pdf](https://www.vbb.com/media/Newsletters/Memorandum_Regulation_on_Veterinary_Medicinal_Products.pdf).  
Letzter Zugriff: 27.01.2022
11. Emmerich, I. U. Das neue EU-Tierarzneimittelrecht - wichtige Änderungen für die Kleintierpraxis ab 28.01.2022. *Kleintierpraxis* 67, Heft 01/2022, Seiten 4-11  
doi:10.2377/0023-2076-67-4.

12. VERORDNUNG (EU) 2019/4 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 11. Dezember 2018 über die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Arzneifuttermitteln, zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 183/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates sowie zur Aufhebung der Richtlinie 90/167/EWG des Rates. (2018).

13. VERORDNUNG (EU) 2019/5 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 11. Dezember 2018 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel und der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. (2018).

14. European Commission, E. C. Safe and Effective Veterinary Medicinal Products. [https://ec.europa.eu/food/animals/animal-health/vet-meds-med-feed\\_en](https://ec.europa.eu/food/animals/animal-health/vet-meds-med-feed_en).  
Letzter Zugriff: 27.01.2022

15. Pressemitteilung, Europäische Kommission - Tierarzneimittel: Neue Vorschriften für mehr Tiergesundheit und gegen Antibiotikaresistenzen gelten nun. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/IP\\_22\\_663](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/IP_22_663).  
Letzter Zugriff: 10.05.2022

16. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Delegierte Rechtsakte, Durchführungsrechtsakte und nationale Anpassungen. [https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05\\_Tierarzneimittel/06\\_EU\\_TAM\\_VO/02\\_Rechtsakte/Rechtsakte\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/06_EU_TAM_VO/02_Rechtsakte/Rechtsakte_node.html).  
Letzter Zugriff: 03.05.2022

17. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Erwägungsgrund Antibiotikaresistenzen. [https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05\\_Tierarzneimittel/06\\_EU\\_TAM\\_VO/Erwaegungsgrund\\_Antibiotikaresistenzen/Erwaegungsgrund\\_node.html#doc13592388bodyText2](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/06_EU_TAM_VO/Erwaegungsgrund_Antibiotikaresistenzen/Erwaegungsgrund_node.html#doc13592388bodyText2).  
Letzter Zugriff: 03.02.2022

18. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Die Ziele der EU-Tierarzneimittel-Verordnung. <file:///Users/birthesumpf/Library/Mobile%20Documents/com~apple~CloudDocs/Desktop/BVL%20-%20Die%20Ziele%20der%20EU-Tierarzneimittel-Verordnung.html>.  
Letzter Zugriff: 09.03.2022

19. Bate, Dr. K. The new veterinary medicines regulation: What we know and what we don't. [https://www.cyton.com/sites/default/files/New-EU-Veterinary-Medicines-Regulations\\_Cyton.pdf](https://www.cyton.com/sites/default/files/New-EU-Veterinary-Medicines-Regulations_Cyton.pdf).

20. MEMO, E. C. Q&A on veterinary medicines and medicated feed proposals. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO\\_14\\_522](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_14_522) (2014).

Letzter Zugriff: 27.01.2022

21. VICH GL6 - Guideline on Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I. (2000).

22. VICH GL38 - Guideline on Environmental impact assessments for veterinary medicinal products - Phase II. (2005).

23. European Medicines Agency: Maximum residue limits (MRL).

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl>.

Letzter Zugriff: 09.03.2022

24. VERORDNUNG (EG) Nr. 470/2009 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. Mai 2009. (2009)

25. VERORDNUNG (EU) 2018/782 DER KOMMISSION vom 29. Mai 2018 zur Festlegung der Grundsätze zur Methodik der Risikobewertung und der Empfehlungen für das Risikomanagement gemäß der Verordnung (EG) Nr. 470/2009. (2018).

26. VERORDNUNG (EU) Nr. 37/2010 DER KOMMISSION vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs. (2009).

27. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Festlegung von Rückstandshöchstmengen für pharmakologisch wirksame Stoffe in Tierarzneimitteln.

[https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05\\_Tierarzneimittel/Festlegung\\_von\\_Rueckstandshoechstmengen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Festlegung_von_Rueckstandshoechstmengen.pdf?__blob=publicationFile&v=6).

Letzter Zugriff: 09.03.2022

28. Silva, A. C., Nogueira, P. J. & Paiva, J.-A. Determinants of Antimicrobial Resistance among the Different European Countries: More than Human and Animal Antimicrobial Consumption. *Antibiotics* **10**, 834 (2021).

29. Laxminarayan, R. *et al.* Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* **387**, 168–175 (2016).

30. World Health Organization (WHO): GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. (2016).

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

letzter Zugriff: 09.03.2022

31. European Medicines Agency (EMA): Antimicrobial resistance.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance>.

Letzter Zugriff: 28.01.2022

32. Robinson, T. P. *et al.* Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *T Roy Soc Trop Med H* **110**, 377–380 (2016).
33. CVMP, CVMP strategy on antimicrobials 2021-2025. (2021).  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/cvmp-strategy-antimicrobials-2021-2025\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/cvmp-strategy-antimicrobials-2021-2025_en.pdf)  
letzter Zugriff: 28.01.2022
34. Cassini, A. *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* **19**, 56–66 (2019).
35. OECD, E. Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union - Briefing Note for EU/EEA.  
<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>  
letzter Zugriff: 15.05.2022
36. Holmes, A. H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* **387**, 176–187 (2016).
37. Prestinaci, F., Pezzotti, P. & Pantosti, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* **109**, 309–318 (2015).
38. Bengtsson, B. & Greko, C. Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala J Med Sci* **119**, 96–102 (2014).
39. European Medicines Agency (EMA): Antimicrobial resistance in veterinary medicine.  
<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine>.  
Letzter Zugriff: 28.01.2022
40. Tenhagen, B.-A., Werner, N., Käsbohrer, A. & Kreienbrock, L. [Transmission pathways for resistant bacteria between animals and humans: antibiotics resistance in the One Health context]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **61**, 515–521 (2018).
41. Reynaga, E. *et al.* Prevalence of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. *Bmc Infect Dis* **16**, 716 (2016).
42. Spohr, M. *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Three Dairy Herds in Southwest Germany. *Zoonoses Public Hlth* **58**, 252–261 (2011).
43. Graveland, H. *et al.* Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in Veal Calf Farming: Human MRSA Carriage Related with Animal Antimicrobial Usage and Farm Hygiene. *Plos One* **5**, e10990 (2010).

44. RICHTER, A. *et al.* Prevalence of types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in turkey flocks and personnel attending the animals. *Epidemiol Infect* **140**, 2223–2232 (2012).
45. Cuny, C., Strommenger, B., Witte, W. & Stanek, C. Clusters of Infections in Horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a Veterinary Hospital. *Microb Drug Resist* **14**, 307–310 (2008).
46. Fischer, J. *et al.* Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing Enterobacteriaceae on pig farms and in nasal and stool samples from farmers. *Vet Microbiol* **200**, 107–113 (2017).
47. Mughini-Gras, L. *et al.* Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing  $\beta$ -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *Lancet Planet Heal* **3**, e357–e369 (2019).
48. (ECDC), (EMA), (EFSA): *ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals.*  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4872> (2017).
49. European Commission: RULES ON VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICATED FEED.  
[https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-02/ah\\_vet-med\\_feed\\_factsheet-2018\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-02/ah_vet-med_feed_factsheet-2018_en.pdf).
50. (CHMP), Categorisation of antibiotics in the European Union. (2019).
51. (CVMP), Reflection paper on antimicrobial resistance in the environment: considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products EMA/CVMP/ERA/632109/2014. (2021).
52. Weber-Rey, D. & Horak, Dr. T. *Europäischer Finanzsektor und Gesetzgebungsverfahren - Ein Zwischenbericht.*  
<https://www.cliffordchance.com/content/dam/cliffordchance/briefings/2012/12/europaischer-finanzsektor-und-gesetzgebungsverfahren-ein-zwischenbericht.pdf> (2012).
53. Advice on implementing measures under Article 37(4) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products – Criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for treatment of certain infections in humans. (2019).
54. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Antibiotikaresistenzen - Antibiotika mit kritischer Bedeutung für den Menschen.  
[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05\\_Tierarzneimittel/03\\_Tieraerzte/05\\_Antibiotikaresistenzen/01\\_ABR\\_Einfuehrung/ABR\\_Einfuehrung\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/03_Tieraerzte/05_Antibiotikaresistenzen/01_ABR_Einfuehrung/ABR_Einfuehrung_node.html).  
 Letzter Zugriff: 28.02.2022



55. European Commission: Establishment of the criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for treatment of certain infections in humans in order to preserve the efficacy of those antimicrobials, as required under Article 37(4) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products. (2019).  
[https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-09/ah\\_vet-med\\_imp-reg-2019-06\\_mandate\\_del\\_art-37-4.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-09/ah_vet-med_imp-reg-2019-06_mandate_del_art-37-4.pdf)  
letzter Zugriff: 03.02.2022
56. DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) 2021/1760 DER KOMMISSION vom 26. Mai 2021 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung der Kriterien für die Bestimmung antimikrobieller Wirkstoffe, die der Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten bleiben müssen. (2021).
57. EMA: Advice on the designation of antimicrobials or groups of antimicrobials reserved for treatment of certain infections in humans - in relation to implementing measures under Article 37(5) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products. (2022).
58. Delegated acts under Article 57(3) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products in relation to the collection of data on antimicrobial medicinal products used in animals. (2019).
59. Advice on implementing measures under Article 57(3) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products - Report on specific requirements for the collection of data on antimicrobial medicinal products used in animals. (2019).
60. More, S. J., McCoy, F. & McAloon, C. I. The new Veterinary Medicines Regulation: rising to the challenge. *Irish Vet J* **75**, 2 (2022).
61. World Health Organization (WHO): Model List of Essential Medicines, 21 th List 2019. (2019).
62. Benning/Strietzel. Recherche zu reserveantibiotika bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen.
63. Ceccini & Monnet. *Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union*. <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf> (2019).
64. Liu, Y.-Y. *et al.* Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* **16**, 161–168 (2016).
65. Germanwatch. Hähnchenfleisch im Test auf Resistenzen gegen Reserveantibiotika. <https://www.germanwatch.org/de/19459>.  
Letzter Zugriff: 17.03.2022

66. World Health Organization (WHO): GUIDELINES ON USE OF MEDICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS IN FOOD-PRODUCING ANIMALS. (2017).
67. Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) (CH): Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte -Umsichtiger Einsatz von Antibiotika bei Rindern, Schweinen, kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden. (2022).
68. Günther, R.: *Kurzanalyse zur Entschließung des Europäischen Parlaments zu der delegierten Verordnung der Kommission vom 26. Mai 2021 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung der Kriterien für die Ausweisung von antimikrobiellen Mitteln, die für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten sind.* [https://www.martin-haeusling.eu/images/210906\\_RA\\_Bruhn\\_juristische\\_Kurzanalyse\\_zu\\_TAM\\_VA2019-6\\_DA\\_Kriterien\\_Reserveantibiotika\\_end.PDF](https://www.martin-haeusling.eu/images/210906_RA_Bruhn_juristische_Kurzanalyse_zu_TAM_VA2019-6_DA_Kriterien_Reserveantibiotika_end.PDF) (2021).
69. Häusling, M. & grünen/EFA, A. der F. D. Kurz-Info zum Widerspruch auf den Vorschlag der EU-Kommission hinsichtlich Kriterien für die Festlegung von Reserveantibiotika für die Humanmedizin.  
[https://martin-haeusling.eu/images/210813\\_FAQ\\_Tiermedizin\\_final.pdf](https://martin-haeusling.eu/images/210813_FAQ_Tiermedizin_final.pdf) (2021).  
Letzter Zugriff: 01.03.2022
70. Committee on the Environment, Public Health and Food Safety: MOTION FOR A RESOLUTION pursuant to Rule 111(3) of the Rules of Procedure on the Commission delegated regulation of 26 May 2021 supplementing Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council by establishing the criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for the treatment of certain infections in humans (C(2021)03552 – 2021/2718(DEA)). (2021).
71. Reinhard & Fenske, R.: EU-Parlament gegen weitreichendes Antibiotikaverbot bei Tieren.  
<https://www.br.de/nachrichten/deutschland-welt/antibiotikaverbot-ist-das-leben-von-haus-tieren-in-gefahr,SgSWbVj>.  
Letzter Zugriff: 09.03.2022
72. Joosten, P. *et al.* Quantitative and qualitative analysis of antimicrobial usage at farm and flock level on 181 broiler farms in nine European countries. *J Antimicrob Chemother* **74**, 798–806 (2019).
73. Sarrazin, S. *et al.* Quantitative and qualitative analysis of antimicrobial usage patterns in 180 selected farrow-to-finish pig farms from nine European countries based on single batch and purchase data. *J Antimicrob Chemother* **74**, 807–816 (2018).
74. European Medicines Agency, EMA: Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 19 EU/EEA Countries in 2010: Second ESVAC Report. 2018. (2012).  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-19-european-union/european-economic-area-countries-2010-second-european-surveillance-veterinary-antimicrobial\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-19-european-union/european-economic-area-countries-2010-second-european-surveillance-veterinary-antimicrobial_en.pdf)

letzter Zugriff: 14.03.2022

75. Joosten, P. *et al.* Antimicrobial Usage and Resistance in Companion Animals: A Cross-Sectional Study in Three European Countries. *Antibiotics* **9**, 87–0 (2020).

76. Heller, O. *et al.* Effect of antimicrobials administered via liquid feed on the occurrence of sulphonamide and trimethoprim resistant Enterobacteriaceae: case-control study. *Porcine Health Management* **3**, 20 (2017).

77. Häusling, M. *et al.* Concern about EMA's advice on the designation of (groups of) antimicrobials for treatment of certain infections in humans. (2022).

[https://www.martin-haeusling.eu/images/220331\\_Letter\\_to\\_Kyriakides\\_on\\_EMA\\_proposal\\_critically\\_important\\_antimicrobials.pdf](https://www.martin-haeusling.eu/images/220331_Letter_to_Kyriakides_on_EMA_proposal_critically_important_antimicrobials.pdf)

letzter Zugriff: 31.03.2022

78. Häusling, M. EMA-GUTACHTEN ZU RESERVEANTIBIOTIKA: KLAR ABGELEHNT IM UMWELT- UND GESUNDHEITSAUSSCHUSS DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS.

<https://www.martin-haeusling.eu/presse-medien/pressemitteilungen/2842-appell-an-entscheidenden-ausschuss-reserveantibiotika-streng-regulieren.html>

Letzter Zugriff: 12.05.2022

79. topAgrar online. Empfehlung: Diese Antibiotika-Wirkstoffe sollen für Menschen reserviert sein.

<https://www.topagrar.com/schwein/news/empfehlung-diese-antibiotika-wirkstoffe-sollen-fuer-menschen-reserviert-sein-12907596.html>

letzter Zugriff: 15.05.2022

80. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)"Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) geändert worden ist". (1976).

81. Althaus, J. & Laacks, J. Arzneimittelrecht für Tierärzte. (2018) doi:10.1055/b-0037-146798.

82. REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. (2004).

83. Emmerich, I. U. Das neue EU-Tierarzneimittelrecht - wichtige Änderungen für die Großtierpraxis ab 28.01.2022. *Der Praktische Tierarzt, Heft 102, 05/2021, Seiten 500-514* doi:10.2376/0032-681x-2124.

84. Emmerich, I. & Sommerhäuser, J. Das neue Tierarzneimittelrecht - Erläuterung zur geänderten Rechtssystematik, Umwidnungskaskade und Festlegung der Mindestwartezeit. *Deutsches Tierärzteblatt* (2022).

85. DYMOND, N. & SWIFT, I. Permethrin toxicity in cats: a retrospective study of 20 cases. *Aust Vet J* **86**, 219–223 (2008).

## **9. Erklärung an Eides statt**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Köln, den 23.06.2022