

Tierärztliche Hochschule Hannover

Verbrauch von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren im zeitlichen Verlauf

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Grades einer Doktorin
der Veterinärmedizin
- Doctor medicinae veterinariae -
(Dr. med. vet.)

vorgelegt von
Malin Hemme
Bremen

Bremen 2018

Wissenschaftliche Betreuung:

Prof. Dr. Lothar Kreienbrock;
Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung

1. Gutachter:

Prof. Dr. Lothar Kreienbrock;
Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung

2. Gutachter:

Prof. Dr. Manfred Kietzmann;
Institut für Pharmakologie

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2018

Meiner Familie.

Folgende Publikationen sind Teil der vorliegenden Dissertation und wurden in Fachzeitschriften mit Gutachtersystem veröffentlicht:

HEMME M, KÄSBOHRER A, VON MÜNCHHAUSEN C, HARTMANN M, MERLE R u. KREIENBROCK L (2017)

Unterschiede in der Berechnung des betriebsbezogenen Antibiotika-Einsatzes in Monitoringsystemen in Deutschland – eine Übersicht. Berl Münch Tierärztl Wschr 130: 93–101.

HEMME M, RUDDAT I, HARTMANN M, WERNER N, VAN RENNINGS L, KÄSBOHRER A u. KREIENBROCK L (2018)

Antibiotic use on German pig farms - A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014. PLOS ONE 13: e0199592.

Ergebnisse dieser Dissertation wurden auf folgenden Fachkonferenzen präsentiert:

HEMME M, HARTMANN M, VON MÜNCHHAUSEN C, VAN RENNINGS L, KREIENBROCK L

Vergleich der in Deutschland genutzten Monitoringsysteme für Antibiotika.

Fachgruppentreffen des VzF, Verden 2015

HEMME M, VON MÜNCHHAUSEN C, VAN RENNINGS L, KÄSBOHRER A, KREIENBROCK L

VetCAb-Sentinel-Veterinary Consumption of Antibiotics.

Junior Scientist Zoonoses Meeting, Hannover 2014

HEMME M, HARTMANN M, VON MÜNCHHAUSEN C, VAN RENNINGS L, KREIENBROCK L

Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung in Deutschland – Ergebnisse der Sentinelstudie VetCAb-S.

DACH-Epidemiologietagung, Berlin 2015

HEMME M, HARTMANN M, LIEKE F, VON MÜNCHHAUSEN C, KREIENBROCK L

Die Therapiehäufigkeit: Möglichkeiten zur Berechnung.

BbT-Seminar, Hannover 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Resistenzselektion und Antibiotika-Monitoring in der Veterinärmedizin	1
1.2	Grundlagen des Antibiotika-Monitoring	2
1.3	Evaluierung des bestehenden Systems	5
1.4	Struktur der weiteren Arbeit	5
2	Manuskripte.....	9
2.1	Manuskript I	9
2.2	Manuskript II	13
3	Übergreifende Diskussion.....	31
3.1	Methoden - Monitoring-Systeme in Europa und Deutschland	31
3.1.1	Monitoring-Systeme in Europa	31
3.1.2	Vergleichbarkeit internationaler Monitoring-Systeme.....	34
3.1.3	Monitoring-Systeme in Deutschland.....	38
3.2	Reduktion des Antibiotikaeinsatzes.....	41
3.2.1	Antibiotikaeinsatz in Deutschland	41
3.2.2	Antibiotikaeinsatz in Europa	44
3.3	Einflussfaktoren auf den Antibiotikaeinsatz.....	48
3.4	Ausblick.....	51
4	Zusammenfassung.....	55
5	Literaturverzeichnis.....	59
6	Danksagung.....	75

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz – Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AuA	Abgabe- und Anwendungsbeleg
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program
DDD _{vet} (nDDD _{vet})	(Anzahl der) Defined Daily Dose(s) for animals
DCD _{vet}	Defined Course Dose for animals
DIMDI-AMV	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information – Arzneimittelverordnung
DVFA	Dänischen Veterinär- und Lebensmittelverwaltung
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
MARAN	Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in the Netherlands
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
PCU	Population Correction Unit
PCV	<i>porzines Circovirus</i>
QS	Qualität und Sicherheit GmbH
SDa	Autoriteit Diergeneesmiddelen
SVARM	Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring
TÄHAV	Verordnung über tierärztliche Hausapotheken
TH	Therapiehäufigkeit
TI	Therapieindex
UDD (nUDD)	(Anzahl der) Used Daily Dose(s)
VetCAb	Veterinary Consumption of Antibiotics
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Resistenzselektion und Antibiotika-Monitoring in der Veterinärmedizin

Die Ausbreitung von Resistenzen bakterieller Erreger gegen antimikrobiell wirksame Substanzen ist eines der meist diskutierten Themen unserer Zeit. Weltweit nimmt das Auftreten resistenter Bakterienstämme sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin stetig zu (DART 2015). Die daraus resultierende Gefahr, in Zukunft Erkrankungen bakterieller Genese nicht mehr erfolgreich mit Antibiotika behandeln zu können, ist immens. Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, gilt es, den Antibiotikaeinsatz – und den damit einhergehenden Selektionsdruck auf resistente Erreger – zu minimieren.

Grundsätzlich birgt jeder Einsatz von Antibiotika das Risiko einer Resistenzselektion. Bakterien, die Genkomplexe zur Resistenzsteigerung besitzen oder Fremdgene aufnehmen und exprimieren, erhalten durch den Einsatz von Antibiotika einen Wachstumsvorteil, eine Resistenzentwicklung wird gefördert (UNGEMACH 1999). Da resistente Bakterien und Resistenzgene durch direkten Tierkontakt, kontaminierte Lebensmittel oder den Austausch von Resistenzgenen mit humanpathogenen Erregern vom Tier auf den Menschen übertragen werden können, birgt der Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin auch Gefahren für den Menschen (BARTON 2014, HERSHBERGER et al. 2005, MARSHALL u. LEVY 2011, PRESCOTT 2008, TEUBER 2001, UNGEMACH 1999). Die Gefahr geht dabei nicht nur von einer Übertragung von resistenten Erregern aus, sondern auch von der Etablierung von Resistenzreservoirs. Zum Beispiel wurde in einer von der EFSA (European Food Safety Authority) koordinierten Grundlagenerhebung von 2008 gezeigt, dass Schweine ein Hauptreservoir für eine neu auftretende Art von MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) bilden (EUROPEAN FOOD SAFTY AUTHORITY 2009).

Doch auch in der Veterinärmedizin sind antimikrobiell wirksame Arzneimittel unverzichtbare Therapeutika, um die Ausbreitung von (zoonotischen) Erkrankungen zu verhindern, sowie qualitativ hochwertige und sichere Lebensmittel zu gewährleisten. Es muss daher sichergestellt werden, dass erkrankte Tiere und Tierbestände adäquat behandelt werden

können, nicht zuletzt um in gleichem Maße ein Tierwohl sicherstellen zu können (BTK u. ARGEVET 2015, UNGEMACH 1999, UNGEMACH et al. 2006).

Um allen Fachgebieten der Medizin wirksame Antibiotika zu bewahren, ist es also erforderlich, den Antibiotikaeinsatz auf ein notwendiges Maß zu reduzieren. Dabei kann diese Forderung nicht auf die Humanmedizin begrenzt werden, sondern ist ebenso in der Veterinärmedizin von großer Relevanz. Antibiotika-Monitoring-Programme sollen dieses Ziel unterstützen.

Die WHO formulierte daher bereits 2000 in den "Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals for Food" die Forderung nach geeigneten Monitoring-Systemen. Daten dieser Systeme spielen eine "Schlüsselrolle bei der Entwicklung nationaler Strategien zur Eindämmung antimikrobieller Resistenzen", sowie für "die Entwicklung von Behandlungsrichtlinien für die Tiermedizin" (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2000).

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA; European Medicines Agency) und die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) konkretisierten diese Aussage: Daten aus Antibiotikaverbrauchs- und Resistenzmonitorings seien entscheidend für die Einführung wirksamer Maßnahmen zur Kontrolle der Antibiotikaresistenz (EUROPEAN MEDICINES AGENCY u. EUROPEAN FOOD SAFTY AUTHORITY 2017).

Die Relevanz einer Erhebung von Daten bezüglich des Einsatzes von Antibiotika in der Nutztiermedizin ist also unbestreitbar.

1.2 Grundlagen des Antibiotika-Monitoring

Weltweit – und vor allem in Europa – existiert eine Vielzahl von Monitoringsystemen (WERNER et al. 2018). Grundsätzlich können diese Monitoring-Systeme in zwei Gruppen unterteilt werden. Zunächst können Systeme identifiziert werden, die reine Mengenangaben eines eingesetzten Wirkstoffes dokumentieren und miteinander vergleichen. In der Regel werden dazu Verkaufszahlen verwendet. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass Mengenangaben nur in Zusammenhang mit der Populationsgröße und -art interpretierbar sind. Da diese Informationen auf Verkaufsebene in der Regel nicht vorliegen, ist es sinnvoll, auf Verbraucherebene – also auf der Ebene der Tierärzte und Landwirte – Informationen zu erheben.

Die Betrachtung reiner Mengenangaben birgt zusätzlich die Gefahr von Fehlinterpretationen, da Dosierungen je nach Wirkstoff, Tierart, Alter und Erkrankung stark variieren.

Um den Antibiotikaeinsatz – und den damit zusammenhängenden Selektionsdruck einer Population – zu beschreiben, eignet sich daher die Verwendung einer Anwendungshäufigkeit besser. Hier unterscheiden sich zwei weitere Systeme: liegen detaillierte Angaben vor, kann die Anzahl der tatsächlichen Anwendungshäufigkeit anhand von durchschnittlichen Tagesdosen (UDD; Used Daily Doses) berechnet werden. Fehlen die dafür notwendigen Informationen, besteht die Möglichkeit, die Anwendungshäufigkeit mithilfe von vordefinierten Dosierungen zu schätzen (DDD_{vet}; Defined Daily Doses for animals).

DDD_{vet} werden pro Wirkstoff in Anlehnung an Fachinformationen und Expertenmeinungen ermittelt und beschreiben die durchschnittlich empfohlene tägliche Dosis eines Wirkstoffs pro Tier. Die Dosis wird ausschließlich für die Hauptindikation der Wirkstoffe jeder Zieltierart definiert. Außerdem wird ein standardisiertes Körpergewicht angenommen. DDD_{vet} stellt also eine theoretische Größe dar, so dass auf dieser Variable basierende Ergebnisse nicht unmittelbar mit tatsächlichen Anwendungshäufigkeiten verglichen werden können (VAN RENNINGS et al. 2013, WERNER et al. 2018). Die weite Verbreitung, sowie die Erforderlichkeit einer relativ geringen Detailtiefe der zu erhebenden Informationen, stellen sicherlich die größten Vorteile der Variable dar. Auf gesetzlicher Ebene basieren die Monitoring-Systeme europaweit daher zumeist auf der Dokumentation der verkauften Menge Antibiotika und Anwendungshäufigkeiten werden mit Hilfe von angenommenen Dosierungen und Tiergewichten geschätzt.

Die Größe UDD stellt dagegen die tatsächlich verabreichte Tagesdosis eines Wirkstoffs pro Tier dar. Um die UDD aus einer verabreichten Menge berechnen zu können, werden die Anzahl der behandelten Tiere und die Anzahl der Behandlungstage benötigt. Die UDD kann für eine gesamte Tierpopulation als Durchschnittswert pro Tier berechnet werden, indem die zu jeder Behandlung verabreichte Wirkstoffmenge durch das Produkt aus der behandelten Tierzahl und den Behandlungstagen dividiert wird (TIMMERMAN et al. 2006, WERNER et al. 2018). Die für dieses Verfahren benötigten Informationen sind in der Regel nur auf Verbraucherebene zu erheben und sind aus diesem Grund nur selten verfügbar.

Deutschland bildet im internationalen Vergleich hier eine Ausnahme. Der Antibiotikaeinsatz wird hier nach dem Prinzip der Anzahl der tatsächlich verabreichten Tagesdosen (nUDD;

number of used daily doses) dargestellt. Aus der Anzahl der behandelten Tiere, der Anzahl der Behandlungstage und der Anzahl der applizierten Wirkstoffe ergibt sich die Summe der Einzelanwendungen in einer untersuchten Population für einen bestimmten Zeitraum (VAN RENNINGS et al. 2013, WERNER et al. 2018).

In Deutschland gibt es zahlreiche Studien und Monitoring-Systeme, die den Antibiotikaeinsatz auf diese Weise quantifizieren:

Das deutsche Arzneimittelgesetz verpflichtet in Deutschland seit 2014 Masttiere haltende Betriebe ab einer definierten Größe, die Anwendung von Antibiotika auf Betriebsebene zu melden. Zusätzlich werden Daten über die Betriebsart und -größe gesammelt, so dass eine Therapiehäufigkeit berechnet werden kann (ANON. 2013). Seit 2012 erfasst die Firma "QS Qualität und Sicherheit GmbH" (QS) den Antibiotikaeinsatz ihrer teilnehmenden Landwirte. Hier wird zur Ermittlung der Anwendungshäufigkeit ein sogenannter Therapieindex berechnet (QS QUALITÄT UND SICHERHEIT GMBH 2013, SCHAEKEL et al. 2017). Zahlreiche wissenschaftliche Studien bedienen sich ebenfalls einer Therapiehäufigkeit oder äquivalenter Maßzahlen. Das Projekt "VetCab – Veterinary Consumption of Antibiotics", das im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung bearbeitet wird, veröffentlichte 2012 erstmals mithilfe der Therapiehäufigkeit Daten zum Antibiotikaeinsatz in der Nutztiermedizin in Deutschland (MERLE et al. 2012b, VAN RENNINGS et al. 2013, VAN RENNINGS et al. 2015). In weiteren Studien wird zur Beurteilung des Antibiotikaeinsatzes der Tierbehandlungsindex genutzt, hier insbesondere im Zusammenhang mit der Bewertung der Herdengesundheit in der Nutztierhaltung (BLAHA et al. 2006).

Jedes dieser Systeme dient dem übergeordneten Zweck, den Antibiotikaeinsatz möglichst repräsentativ darzustellen, um den Antibiotikaeinsatz zielgerichtet minimieren und das Risiko von Resistenzselektionen senken zu können. Ob ein Verfahren für eine öffentliche Gesundheitsinitiative nützlich ist und die übergeordneten Ziele des Programms erreicht werden, kann und sollte durch die regelmäßige Evaluierung von Monitoring-Systemen geprüft werden (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2013).

1.3 Evaluierung des bestehenden Systems

Die Vielzahl von genutzten Systemen zum Antibiotika-Monitoring ermöglicht einen enormen Erkenntnisgewinn und jedes System bietet, je nach Fragestellung, Vorteile. Um sicherzustellen, dass die aus Monitoring-Systemen gewonnenen Erkenntnisse, die bei der Durchführung der Überwachung anfallenden Kosten rechtfertigen und begrenzte Ressourcen evidenz-basiert für den Schutz der Gesundheit von Tieren und Menschen eingesetzt werden, sollten Monitoring-Systeme regelmäßig evaluiert werden (DREWE et al. 2015).

Die Evaluierung eines Überwachungssystems fördert die bestmögliche Nutzung von Datenerfassungsressourcen und stellt sicher, dass ebendiese Systeme wirksam funktionieren (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2013). Die wohl am besten etablierten Leitlinien für die Bewertung von Überwachungssystemen für die öffentliche Gesundheit sind diejenigen, die von den "Centers for Disease Control and Prevention" in den USA veröffentlicht wurden. Laut dieser Richtlinien sollte ein System zunächst ausführlich beschrieben werden, bevor es hinsichtlich seiner Datenqualität, Simplizität, Flexibilität, Sensitivität, Repräsentativität, Aktualität, Stabilität, Akzeptanz sowie seines prädiktiven Wertes beurteilt wird (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 2013).

Das aktuelle deutsche Arzneimittelgesetz sieht mit dem Paragraphen 58g eine Evaluierung des gesetzlichen Antibiotika-Monitorings vor (ANON. 2013). Fünf Jahre nach Etablierung des Systems, konkret zum 1. April 2019, soll dem Deutschen Bundestag durch das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) über die Wirksamkeit der mit der 16. Arzneimittelgesetz-Novelle eingeführten Minimierungsmaßnahmen berichtet werden. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Evaluierung der in Deutschland bestehenden Monitoring-Systeme leisten.

1.4 Struktur der weiteren Arbeit

Zu diesem Zweck wurden folgende Manuskripte zur Methodik und zu Ergebnissen deutscher Monitoring-Systeme verfasst und veröffentlicht, welche im Rahmen einer übergreifenden Diskussion in Kontext gesetzt werden sollen.

Manuskript 1

Europaweit, sowie auch innerhalb Deutschlands, existiert eine Vielzahl genutzter Monitoring-Systeme. Die meisten im deutschen Antibiotika-Monitoring verwendeten Maßzahlen bedienen sich zwar demselben Grundprinzip, unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich bei der Definition und Berechnung einzelner Größen. Dies führt zu einem Mangel an Übersichtlichkeit; die gewonnenen Daten können häufig nicht oder nur unzureichend miteinander verglichen werden (WERNER et al. 2018). In Manuskript I werden daher vier der in Deutschland genutzten Berechnungssysteme detailliert vor- sowie systematisch nebeneinandergestellt und vorhandene Unterschiede beschrieben: der Tierbehandlungsindex, der Therapieindex nach Definition der Fa. QS Qualität und Sicherheit GmbH, die Therapiehäufigkeit nach Festlegung des Arzneimittelgesetzes sowie die Therapiehäufigkeit, die im Rahmen des Projektes VetCAb zur Anwendung kommt. Durch einen systematischen Vergleich dieser Maßzahlen sollen Stärken und Schwächen der einzelnen Systeme herausgearbeitet werden.

Manuskript II

Im Rahmen des zweiten Manuskriptes sollen anhand einer longitudinalen Studie über die Jahre 2011, 2013 und 2014 die Veränderung der Einsatzhäufigkeit von Antibiotika in einer möglichst konstanten Population beschrieben werden. Hierzu werden Daten des Projektes "VetCAb – Veterinary Consumption of Antibiotics" statistisch ausgewertet. Dreihundert teilnehmende Schweinehaltungsbetriebe lieferten Informationen über ihren Antibiotikaeinsatz auf der Grundlage von in Deutschland obligatorischen Abgabe- und Anwendungsbelegen (AuA-Belegen). Außerdem wurden Informationen über aktuelle Stallkapazitäten für jede gehaltene Nutzungsrichtung erhoben. Die Daten der Nutzungsrichtung Sau, Ferkel, Läufer und Mastschweine werden getrennt beschrieben, wobei die halbjährliche Therapiehäufigkeit zur Messung des Antibiotikaverbrauchs herangezogen wird.

Einige Publikationen zeigen, dass Einflussfaktoren existieren, die sowohl die Inzidenz von Erkrankungen (GARCÍA-FELIZ et al. 2009, HAUTEKIET et al. 2008, ÖSTERBERG et al. 2006) als auch das Ausmaß des Antibiotikaeinsatzes beeinflussen (VAN DER FELSKLERX et al. 2011). Aus diesem Grund werden lineare gemischte Modelle gerechnet, um die Auswirkungen der Faktoren Zeit, Betriebsgröße, Region, Betriebskategorie und behandelnder Tierarzt auf die Therapiehäufigkeit zu untersuchen. Diese Betrachtungen sollen helfen, Strategien

zur weiteren Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes zu entwickeln und den bisherigen Outcome besser verstehen und gegebenenfalls korrigieren zu können.

Übergreifende Diskussion

In der anschließenden übergreifenden Diskussion soll die in **Manuskript I** vorgestellte Methodik diskutiert und in einen europäischen Kontext gesetzt werden, um Vor- und Nachteile der angewendeten Methoden zu beleuchten. Der im **Manuskript II** thematisierte Antibiotikaeinsatz im zeitlichen Verlauf soll international verglichen und bewertet werden. Außerdem sollen Risikofaktoren für den Einsatz von Antibiotika identifiziert und diskutiert werden, um gezielte Maßnahmen zur Antibiotikareduktion entwickeln zu können. Abschließend soll diskutiert werden, ob und in welcher Form Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes in Zukunft möglich erscheinen.

2 Manuskripte

2.1 Manuskript I

Journal: Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift
Zitat: HEMME M, KÄSBOHRER A, VON MÜNCHHAUSEN C, HARTMANN M, MERLE R u. KREIENBROCK L (2017) Unterschiede in der Berechnung des betriebsbezogenen Antibiotika-Einsatzes in Monitoringsystemen in Deutschland – eine Übersicht. Berl Münch Tierärztl Wschr 130: 93–101.
DOI 10.2376/0005-9366-16065
Eingereicht: 21.Juli 2016
Angenommen: 15.November 2016
Veröffentlicht: 19.Januar 2017

Unterschiede in der Berechnung des betriebsbezogenen Antibiotika-Einsatzes in Monitoringsystemen in Deutschland – eine Übersicht

Differences in calculating farm-related antibiotic use in various monitoring systems in Germany – an overview

Malin Hemme¹, Annemarie Käsbohrer², Christiane von Münchhausen¹, Maria Hartmann¹,
Roswitha Merle³, Lothar Kreienbrock¹

¹ Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, WHO-Collaborating Centre for Research and Training for Health in the Human-Animal-Environment Interface, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

² Abteilung Biologische Sicherheit, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

³ Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, Freie Universität Berlin

Zusammenfassung

In Deutschland wird die Abgabe bzw. der Verbrauch von Antibiotika in der Nutztierhaltung kontinuierlich erfasst. Hierzu dienen unter anderem die nach Arzneimittelgesetz verpflichtende Dokumentation in der behördlichen HI-Tier Datenbank, die Dokumentation innerhalb des privatwirtschaftlichen Systems der Firma QS Qualität und Sicherheit GmbH aber auch wissenschaftliche Untersuchungen wie das Projekt VetCAB („Veterinary Consumption of Antibiotics“) oder andere bestandsspezifische Untersuchungen. Diese Systeme berechnen die Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes über die Therapiehäufigkeit oder äquivalente Maßzahlen, die jedoch in jedem System unterschiedlich definiert werden. Da häufig keine detaillierte Beschreibung der genutzten Maßzahl angeführt wird, kommt es bei der Interpretation immer wieder zu Missverständnissen.

Um eine Übersicht über die verwendeten Begriffe zu erhalten, werden vier der in Deutschland angewendeten Maßzahlen und die dazugehörigen Größen beschrieben: der Tierbehandlungsindex, der Therapieindex nach Definition der Fa. QS Qualität und Sicherheit GmbH, die Therapiehäufigkeit nach Festlegung des Arzneimittelgesetzes sowie die Therapiehäufigkeit, die im Rahmen des Projektes VetCAB zur Anwendung kommt.

Durch den Vergleich der Definitionen der Maßzahlen sowie einzelner genutzter Variablen wird deutlich, dass in den errechneten Zielgrößen (numerische) Unterschiede bestehen können und somit ein direkter Vergleich der vier Maßzahlen nicht statthaft ist. Alle Maßzahlen sind jedoch innerhalb des jeweiligen Systems geeignet, Trends zu analysieren und zu vergleichen.

Schlüsselwörter: Therapiehäufigkeit, Berechnungsverfahren, Antibiotisch wirksames Tierarzneimittel, Antibiotika-Monitoring, Nutztier

Summary

In Germany antibiotic usage in farm animals is constantly captured by various systems: The documentation in the HI-Tier-database, which is mandatory by the German drug law and the documentation within privately organized quality-assurance systems like the system of the “QS Qualität und Sicherheit GmbH”. Additional data are provided by research projects, such

as VetCAB (“Veterinary Consumption of Antibiotics”). These monitoring systems make their calculation of antibiotic usage based on the treatment frequency or equivalent metrics. Since these metrics have varying definitions within the systems and a detailed description is often missing, there is confusion about the interpretation of results from different sources.

In order to provide an overview, this study presents detailed descriptions of four of the used metrics and related variables in Germany: The animal treatment index, the therapy index according to the definition of QS Qualität und Sicherheit GmbH and the treatment frequency of the German drug law and the project “VetCAB”.

Comparisons of the metric’s definitions as well as selected variables show fundamental differences making it impossible to compare results directly. However, all indices are suitable to analyse and compare trends in antimicrobial usage within each system.

Keywords: treatment frequency, calculation procedure, veterinary antimicrobial product, monitoring of antimicrobial consumption, farm animal

2.2 Manuskript II

Journal: PLoS ONE
Zitat: Hemme M, Ruddat I, Hartmann M, Werner N, van Rennings L, Käsböhrer A, et al. (2018) Antibiotic use on German pig farms – A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014. PLoS ONE 13(7): e0199592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592>
Editor: Glenn F. Browning, The University of Melbourne, AUSTRALIA
Eingereicht: 31.Dezember 2017
Angenommen: 11.Juni 2018
Veröffentlicht: 03.Juli 2018

Antibiotic use on German pig farms – A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014

Malin Hemme^{1)*}, Inga Ruddat¹⁾, Maria Hartmann¹⁾, Nicole Werner¹⁾, Lisa van Rennings¹⁾,
Annemarie Käsböhrer^{2, 3)}, Lothar Kreienbrock¹⁾

¹⁾ Department of Biometry, Epidemiology and Information Processing, WHO Collaborating Centre for Research and Training for Health in the Human-Animal-Environment Interface, University for Veterinary Medicine, Hannover, Germany

²⁾ Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

³⁾ Institute for Veterinary Public Health, Veterinary University Vienna, Austria

RESEARCH ARTICLE

Antibiotic use on German pig farms - A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014

Mallin Hemme^{1*}, Inga Ruddat¹, Maria Hartmann¹, Nicole Werner¹, Lisa van Rennings¹, Annemarie Käsbohrer^{2,3}, Lothar Krennbrock¹

1 Department of Biometry, Epidemiology and Information Processing, WHO Collaborating Centre for Research and Training for Health in the Human-Animal-Environment Interface, University for Veterinary Medicine, Hannover, Germany, **2** Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany, **3** Institute for Veterinary Public Health, Veterinary University Vienna, Vienna, Austria

* mallin.hemme@iho-hannover.de


 OPEN ACCESS

Citation: Hemme M, Ruddat I, Hartmann M, Werner N, van Rennings L, Käsbohrer A, et al. (2018) Antibiotic use on German pig farms - A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014. *PLoS ONE* 13(7): e0199592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592>

Editor: Glenn F. Browning, The University of Melbourne, AUSTRALIA

Received: December 31, 2017

Accepted: June 11, 2018

Published: July 3, 2018

Copyright: © 2018 Hemme et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Concerning the data availability we note that our data are available upon request, but only in exceptional cases. The data were collected on an individual basis from farmers and veterinary practitioners. Each participant gave written consent with the understanding that data would not be transferred to any third party. Therefore any data transfer to interested persons is not allowed without an additional formal contract. Data are available to qualified researchers who sign a contract with the University of Veterinary Medicine Hannover. This contract will include

Abstract

To study antibiotic use in livestock in a temporal context with the development of antimicrobial resistance, long-term changes in antibiotic use must be mapped and their possible causes must be explored. Therefore, the present work assesses the changes in antibiotic use over time in German livestock husbandry. In addition, factors associated with antibiotic use were analyzed to identify possible strategies for further reducing antimicrobial usage. For 2011, 2013 and 2014, antibiotic usage data were collected and examined within the Vet-CAB project. Three hundred participating pig holdings provided information on their antibiotic use based on obligatory application and delivery forms (ADFs) filled in by their veterinarian as well as information on their current stabling capacities for each production type held. Data on sow, piglet, weaner and fattening pig holdings were described separately, using the semi-annual treatment frequency (TF) to measure antibiotic consumption. Multiple linear mixed models were used to investigate the effects of time, farm size, region and farm management category on the treatment frequency. The study yielded significant time changes with p-values below 0.001 in antibiotic administration with a decreasing median TF in piglets from 3.8 in the first half of 2011 (IQR = 1.1–10.6) to 1.7 in the second half of 2014 (IQR = 0.2–4.5) and in fattening pigs from 5.1 in the first half of 2011 (IQR = 0.2–15.4) to 0.7 in the second half of 2014 (IQR = 0.1–6.7). Meanwhile the TF fluctuated between 8.2 and 12.2 in weaners during the observational period (IQRs between zero (lower quartile) and 37.9 (upper quartile)). Piglet, weaner and fattening pig holdings belonging to the upper third of the holdings in size used significantly more antibiotics than the other holdings investigated. Particularly for weaner and fattening pig holdings, a higher TF was noted for farms without breeding units. The region was only a significant factor in weaners. In conclusion, for 2011, 2013 and 2014, the present study shows a clear reduction in antibiotic treatment frequency in German pig holdings. In addition, the association with various factors such as herd size and farm organization on the antibiotic usage frequency is indisputable. Therefore, these factors should be included in monitoring systems and considered when evaluating intervention measures.

guarantees to the obligation to maintain data confidentiality in accordance with the provisions of the German data protection law. Currently, there exists no data access committee or another body who could be contacted for the data, because there was no need until now. Interested cooperative partners, who are able to share a contract like the described above, may contact Prof. Dr. Lothar Kiehlbrock, Department of Biometry, Epidemiology and Information Processing University of Veterinary Medicine, Hannover, Bünteweg 2, 30559 Hannover, Mail: lothe.kiehlbrock@iho-hannover.de.

Funding: The VetCAB project was commissioned and funded by the Federal Institute for Risk Assessment, Diederichsstraße 1, D-12277 Berlin (Grant No.: FK 1329-525). The funders provided support in form of salaries for authors (MaHe, LvR) and employees (AK) of the funders were coauthors for reviewing the final manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: ADF, Application and Delivery Form; BW, Body Weight; DAPD, DDDA per 1,000 Animals per Day; DDDA, Defined Daily Dose for Animals; ID, Identification Number; TF, Treatment Frequency; QS, QS Qualität und Sicherheit GmbH; (n)JDD, (Number of) Used Daily Doses; VetCAB, Scientific Study "Veterinary Consumption of Antibiotics".

Introduction

Knowledge of antibiotic use is necessary for containing of antimicrobial resistance. In 1998, the EU invitational conference, "The Microbial Threat", issued recommendations on how to combat the increasing threat of developing antimicrobial resistance [1–3]. In 2000, the WHO emphasized the key role of antibiotic and resistance monitoring system data in controlling antimicrobial resistance in their "Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals intended for Food" [4]. Recently, the European Medicines Agency (EMA) and the European Food Safety Authority (EFSA) stressed that collecting antimicrobial resistance and consumption data is key to establishing effective measures to control antimicrobial resistance [5]. The World Health Organization (WHO), the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), and the World Organization for Animal Health (OIE) presented a global action plan on antimicrobial resistance considering different integrative measures [6–8].

In recent years, various systems have been developed worldwide to map the quantity and frequency of antibiotic use in veterinary medicine. In Germany, one of these monitoring systems was developed within the VetCAB (Veterinary Consumption of Antibiotics) project, which was the first project to publish representative data on antibiotic use in German livestock husbandry. In 2007 and 2008, the VetCAB feasibility study was conducted to determine whether representative monitoring of antibiotic consumption in Germany is feasible, which data can be used as a basis and how the data collection can be organized. This study's results were published by Merle et al. [9, 10]. The VetCAB pilot study followed, in which representative data on antibiotic use were collected throughout Germany for 2011 [11]. Thereafter, the VetCAB project was refunded, and the data have been collected from 2013 to present as the longitudinal VetCAB sentinel study.

Currently, the results from various monitoring systems show substantially reduced antibiotic use in German livestock husbandry [12–15], as well as in other European countries (for example MARAN [16], SVARM [17] and DANMAP [18]). Systems in other countries are often based on quantities determined by sales data [19], or the amount prescribed by animal species. In Germany, several monitoring systems present their results based on antibiotic usage frequency, such as the QS monitoring system [20], the nationwide official database implemented by the German Medicinal Products Act (the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety; [21]) and the VetCAB project.

To analyze the temporal trend in more detail, the present work focused on the change in antibiotic usage over time in German livestock husbandry, investigating the years 2011, 2013 and 2014. Since some publications have shown that various factors influence both disease incidence [22–24] and antibiotic use magnitude [25], the question arises, whether specific factors associated with antibiotic use can be identified. To develop strategies for further reducing antimicrobial usage and to correct the results of the antimicrobial use frequency for other effects, these factors must be analyzed.

Thus, in the present work, the influences of temporal trends, farm size, farm category, region and the veterinarian supervising the farms on the treatment frequency are considered via regression models.

Materials and methods

Study design

The VetCAB sentinel study is a longitudinal extension of the cross-sectional VetCAB pilot study [11] and data for 2011, 2013 and 2014 from Germany are presented. The study

population is an open cohort with ongoing recruitment of farms and veterinarians to compensate for possible withdrawals and stabilize the study size and representativeness over time. Therefore, the study population consists of farms that previously participated in 2011, and farms that were recruited later.

Every participant (farmer or veterinarian) provided information on antimicrobial substance application and/or delivery, including information on the delivery/application date, number of animals treated, name and amount of the antibiotic drug used, the medical indication and the treatment duration. Because documenting this information is mandatory for farmers and veterinarians in Germany within a five-year liability period, this information can be obtained retrospectively from the application and delivery forms (ADFs) in farming practice. Data were exported from the veterinarian's software system, the database of the company "QS Qualität und Sicherheit GmbH", who run a private monitoring system in Germany, and from manual data entry within the study system. Furthermore, farmers provided the number of livestock places for every production type kept.

As in the pilot study, all participants provided consent to use their data for this study, given that all personal data on the pig holding farmers and veterinarians were pseudonymized, as per the privacy statement given to each participant.

All data are transferred manually or imported into a database. Interfaces to several official and private computer systems containing antibiotic use data are integrated in the system. The database is based on the open-source relational database system, MySQL and was designed exclusively for this project. Plausibility checks for completeness and pharmacological plausibility are performed during data input and obvious incorrect entries are intercepted. Subsequently, the dataset is also checked in detail regarding different focuses: Farms without antibiotic use and farms with unusually high treatment frequencies (TFs) are checked for correct information. Missing or incorrect information is revised and, if obtainable, corrected or excluded from the analyses.

In this survey, four production type groups are considered: sows (averaging 200 kg), suckling piglets (averaging 4 kg), weaners (averaging 15 kg) and fattening pigs (averaging 50 kg). The average weights were used per the pilot study [11]. Group allocation is based on the ADF sheet category. Each participating farm could hold one or more production type. Each production type group held on a single farm is defined as a holding in the analysis.

Measuring antibiotic usage

The evaluation focuses on calculating the number of drug applications (treatment units; number of used daily doses; nUDD):

$nUDD = \text{number of animals treated} \times \text{number of days treated} \times \text{number of active ingredients}$,

as well as estimating the average number of treatments per animal (treatment frequency; TF):

$$TF = \frac{nUDD}{\text{farm size}}$$

[26–29]. The measurements were calculated for all applications in a holding within a six-month period (half-year).

This calculation is consistent with those used by other authors [30, 31]; however, as demonstrated in Schaeckel et al. [29], most antibiotic consumption calculations use an average body weight and DDDA to calculate the nUDD. Here, ADFs include this information directly.

In this analysis, the number of livestock places is used as the population at risk to calculate the TF, i.e., the population size refers to the possibility of keeping animals rather than the

number of animals kept [11, 26]. As livestock places for piglets are not observed directly, the number of livestock places for sows is multiplied by 10.25, the average number of piglets per litter in Germany per Frisch et al. [32].

Statistical analysis

To study the association of various factors with antibiotic use, a multiple linear regression model is performed separately for each defined production type group separately using TF as the outcome. For this purpose, a right-trimmed data set was used to guarantee robust model estimators, where the top 1% of TFs are excluded [33].

The explanatory variable set in each model contains "Time", "Farm size", "Farm category" and "Region" as fixed factors. Due to the hierarchical structure, the variable "Veterinarian" is included in the model as a random factor. To describe "farm size", holdings are categorized into three groups by means of the 33%- and 67%-percentile of the number of livestock places per holding for 2011. The factor "Farm category" is based on the type of production type groups held per farm. Category "Breeding" comprises holdings with sows and piglets only, "Fattening" comprises holdings with weaners and/or fattening pigs only, and the category "Combined" holdings comprises weaners and/or fattening pigs combined with sows and piglets. The category "Changer" represents the holdings that stops keeping one group, kept an additional group or changes the production type group kept over time during the observational period (2011, 2013 and 2014). For the factor, "Region", the examined animal husbandry collective is divided into geographical areas based on agricultural structures in Germany [34].

Antibiotic use is measured twice yearly, resulting in up to six repeated measurements per holding. Mixed models are used for the analyses to account for the hierarchical data structure [35, 36]. Because of the non-equidistant time points, a flexible correlational structure between measurements of one holding is chosen. In addition, a compound symmetry structure is used to model the random veterinarian effect. Since the TF is not normally distributed, various regression models were adapted, and a model is selected based on the distribution of residuals. Due to its non-negative right-skewed distribution, we compare the following models: a negative binomial regression model and mixed models with three different transformations of TF (square root transformation, logarithm transformation after adding 0.1, and logarithm transformation after adding 1). For each production type group, different decisions are made within the model selection process. The distributions of the residuals of multi-factorial models with different transformations for the treatment frequency are provided as supplementary data (S1–S12 Figs).

The analyses were performed using the procedures GLIMMIX and MIXED in SAS, version 9.3, TS level 1M2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, United States). To describe the influencing factors' effects on the TF, the back-transformed estimators of the least-squares means with their associated 95% confidence intervals are considered for each category of factors. F-tests are used to assess the statistical significance of the fixed effects, considering p-values below 5% as statistically significant. The impact of the veterinarian random effect is analyzed using a likelihood ratio chi-square test comparing the full model with the reduced model, thus omitting the hierarchical level.

Results

Description

Study population. In total, 51 311 ADFs from participating pig farms were analyzed. For weaners and fattening pigs, the median was 4 antibiotic substance prescriptions per holding biannually (IQR = 1–13 prescriptions per holding for weaners and IQR = 1–10 prescriptions

Table 1. Biannual treatment frequency distribution for sows, piglets, weaners and fattening pig.

Half-year	Number of holdings	Semi-annual Treatment Frequency						
		Minimum	5%-quantile	25%-quantile	Median	75%-quantile	95%-quantile	Maximum
Sows								
2011-1	149	-	-	0.2	1.2	5.0	29.9	46.4
2011-2	147	-	-	0.3	1.0	3.9	12.6	35.8
2013-1	142	-	-	0.3	1.0	5.4	22.4	53.6
2013-2	136	-	-	0.2	1.1	4.5	26.9	50.4
2014-1	167	-	-	0.3	1.2	3.5	21.4	46.5
2014-2	188	-	-	0.3	1.2	4.9	22.0	58.6
Piglets								
2011-1	142	-	-	1.1	3.8	10.6	18.8	38.6
2011-2	141	-	-	0.8	3.9	12.4	26.5	45.0
2013-1	141	-	-	1.6	4.7	9.9	20.7	56.0
2013-2	134	-	-	0.6	2.7	5.8	14.5	40.1
2014-1	168	-	-	0.4	2.1	5.3	13.0	43.2
2014-2	191	-	-	0.2	1.7	4.5	11.1	48.6
Weaners								
2011-1	141	-	-	1.6	10.0	31.3	98.4	138.8
2011-2	141	-	-	0.9	8.2	28.3	71.9	148.7
2013-1	149	-	-	0.2	9.3	26.8	90.3	159.7
2013-2	146	-	-	-	9.2	34.4	96.1	147.4
2014-1	188	-	-	1.7	12.2	37.9	89.2	135.3
2014-2	201	-	-	-	8.3	28.0	83.3	142.9
Fattening Pigs								
2011-1	323	-	-	0.2	5.1	15.4	41.4	76.0
2011-2	320	-	-	0.4	5.3	15.0	42.4	76.0
2013-1	395	-	-	0.1	2.6	11.8	27.2	71.6
2013-2	411	-	-	0.1	2.7	9.9	29.1	72.8
2014-1	502	-	-	0.0	1.2	7.9	23.2	61.5
2014-2	522	-	-	0.1	0.7	6.7	20.9	56.8

-: observed zero; 0.0: zero by rounding

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592.t001>

per holding for fattening pigs), while for sows and piglets the median were 6 and 7 prescriptions per holding (IQR = 2–14 prescriptions per holding for sows and IQR = 2–16 prescriptions per holding for piglets), respectively.

The number of participating holdings within the analyses increased over time. In the first half of 2011, 755 holdings were integrated into the evaluation, and 1 102 holdings were analyzed in the second half of 2014. The population composition changed only slightly relative to "Farm size", "Farm category" and "Region". Sow, piglet and weaner holdings comprised approximately 20% of these holdings each, while fattening pig holdings comprised approximately 40%. The increased number of evaluable fattening pig holdings per half-year was slightly more than that of other groups (see Table 1).

Antibiotic usage and treatment frequency. To describe the data basis of further statistical analyses, Table 1 shows the distribution of the biannual TF for the four production type groups. Consequently, following statements refer to a mere description of the data. In general, the median semi-annual TF constantly decreased from the first half of 2011 until the second half of 2014. This reduction is most noticeable in the fattening pigs, where the median TF

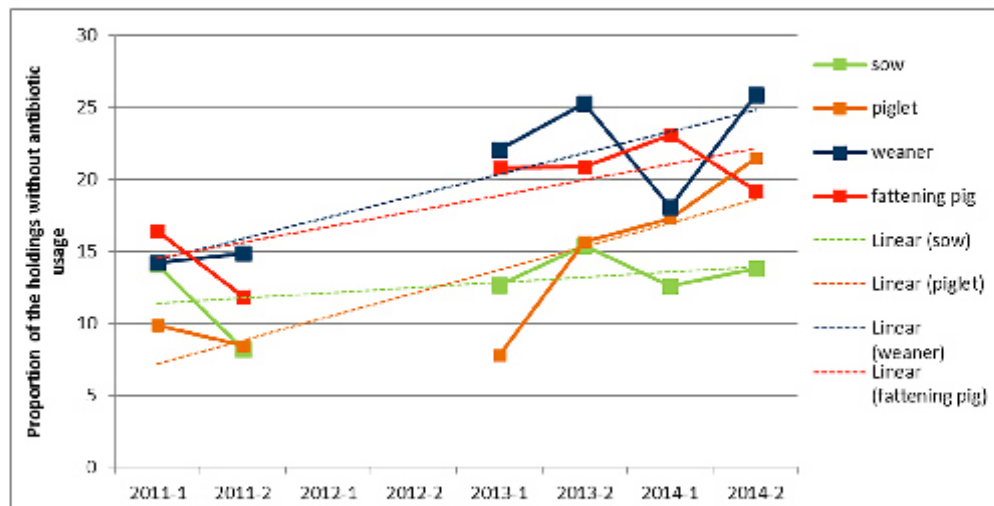


Fig 1. Percentage and trend line for participating farms with no antibiotic use by half-year for each production type group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592.g001>

decreased from 5.1 (in the first half of 2011) to 0.7 (in the second half of 2014) and furthermore in the piglets, where the median semi-annual TF decreased from 3.8 in the first half of 2011 to 1.7 in the second half of 2014. This is a TF reduction of more than 55% in piglets and 86% in fattening pigs within four years. The descriptive results of sow and weaner TF deviated. The median of both groups varied only slightly over time. For sows, the median TF remained between 1.0 and 1.2. For weaners, the values vary at higher levels between 8.2 and 12.2.

Fig 1 illustrates descriptive results about the change over time in the proportions of participants without antibiotic usage among the groups. The most obvious change occurred in the piglets. From less than 10% of holdings without antibiotic usage, their proportion increased constantly up to 21.5% in the second half of 2014. In the remaining groups, proportions varied: in 2013 and 2014, weaners and fattening pigs showed higher percentages of holdings without antibiotic use than in 2011. However, in 2013 and 2014 values varied between 18% and 26% for weaners and between 19% and 23% for fattening pigs. The proportion of sow holdings without antibiotic use always remained under 15%.

Regression models

To improve the statistical significance of the data Tables 2–5 show the regression model results for each production type group. The estimates of fixed effects regression coefficients and random effects covariance parameters are provided in the supplementary material (S1 and S2 Tables). Within the model selection process, for groups with lower TFs, the highest goodness of fit was seen using the logarithm transformation after adding 0.1 (S1–S12 Figs). This occurred in the sow data with medians between 1.0 and 1.2 (Table 1). For distributions with a slightly higher average antibiotic use, the best model fit is obtained using the square root transformation. This applied to the distribution of the residuals of the TF in piglets (median from 1.7 to 4.7), weaners (median from 8.2 to 12.2) and fattening pigs (median from 0.7 to 5.3).

Table 2. Multi-factorial model results with logarithm transformation for the treatment frequency in sows.

Factor	Category	N	Mean	CI_l	CI_u	F-value	p-value
Half-year	global					1.597	0.165
	2011-1	149	1.087	0.699	1.664		
	2011-2	147	0.877	0.573	1.317		
	2013-1	142	0.827	0.530	1.263		
	2013-2	136	0.741	0.471	1.139		
	2014-1	167	0.723	0.477	1.074		
	2014-2	188	0.848	0.557	1.270		
Farm size	global					6.838	0.003
	lower third	221	0.529	0.302	0.884		
	middle third	365	0.859	0.541	1.335		
	upper third	343	1.292	0.856	1.926		
Region	global					0.010	0.990
	Middle	403	0.845	0.569	1.235		
	Northwest	469	0.863	0.561	1.303		
	East	57	0.823	0.320	1.925		
Farm category	global					0.450	0.642
	breeding	169	0.789	0.486	1.251		
	combined	563	0.945	0.632	1.390		
	changer	197	0.804	0.427	1.450		

CI_l, CI_u: Lower and upper limit of the 95% confidence interval

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592.t002>

Table 3. Multi-factorial model results with square root transformation for the treatment frequency in piglets.

Factor	Category	N	Mean	CI_l	CI_u	F-value	p-value
Half-year	global					10.598	< .001
	2011-1	142	4.220	3.041	5.393		
	2011-2	141	4.634	3.319	6.167		
	2013-1	141	4.187	3.083	5.460		
	2013-2	134	2.303	1.565	3.183		
	2014-1	168	2.076	1.370	2.928		
	2014-2	191	1.648	1.038	2.397		
Farm size	global					20.676	< .001
	lower third	278	1.577	0.883	2.471		
	middle third	311	3.175	2.178	4.360		
	upper third	328	4.884	3.742	6.177		
Region	global					1.980	0.178
	Middle	388	3.536	2.639	4.562		
	Northwest	475	2.630	1.822	3.585		
	East	54	3.047	1.387	5.353		
Farm category	global					4.925	0.016
	breeding	157	2.599	1.667	3.737		
	combined	560	2.487	1.727	3.386		
	changer	200	4.237	2.791	5.983		

CI_l, CI_u: Lower and upper limit of the 95% confidence interval

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592.t003>

Table 4. Multi-factorial model results with square root transformation for the treatment frequency in weaners.

Factor	Category	N	Mean	CI_l	CI_u	F-value	p-value
Half-year	global					5.580	< .001
	2011-1	141	18.417	12.527	25.437		
	2011-2	141	14.735	9.663	20.873		
	2013-1	149	18.209	12.684	24.731		
	2013-2	146	21.423	15.030	28.945		
	2014-1	188	23.109	16.909	30.275		
	2014-2	201	17.201	12.055	23.259		
Farm size	global					9.142	< .001
	lower third	279	13.948	8.729	20.385		
	middle third	268	17.481	11.521	24.678		
	upper third	419	25.749	19.012	33.507		
Region	global					8.487	0.005
	Middle	391	11.366	7.535	15.982		
	Northwest	529	11.359	7.394	16.173		
	East	46	39.043	21.962	61.005		
Farm category	global					9.400	< .001
	fattening	259	25.786	18.567	34.188		
	combined	532	13.715	9.239	19.072		
	changer	175	17.714	10.413	26.944		

CI_l, CI_u: Lower and upper limit of the 95% confidence interval

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592.t004>

Table 5. Multi-factorial model results with square root transformation for the treatment frequency in fattening pigs.

Factor	Category	N	Mean	CI_l	CI_u	F-value	p-value
Half-year	global					17.541	< .001
	2011-1	323	5.090	3.636	6.787		
	2011-2	320	5.454	3.960	7.186		
	2013-1	395	3.911	2.731	5.301		
	2013-2	411	3.372	2.297	4.654		
	2014-1	502	2.294	1.452	3.329		
	2014-2	522	2.016	1.235	2.987		
Farm size	global					3.540	0.034
	lower third	534	2.782	1.703	4.123		
	middle third	893	3.741	2.572	5.129		
	upper third	1046	4.276	3.032	5.733		
Region	global					3.013	0.074
	Middle	1035	2.517	1.732	3.448		
	Northwest	1375	2.713	1.815	3.791		
	East	63	5.935	2.950	9.953		
Farm category	global					4.273	0.022
	fattening	1921	4.623	3.467	5.944		
	combined	332	3.100	1.943	4.527		
	changer	220	3.095	1.618	5.046		

CI_l, CI_u: Lower and upper limit of the 95% confidence interval

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592.t005>

During the observational period, significant changes occurred in the TF among all groups; however, for sows, the mean TF values estimated via the model remained constant between 0.7 and 1.1. For weaners, the mean values are estimated between 14.7 and 23.1. Although the p-value shows a global statistical significance, no general trend is observed. In contrast, the estimated means are significantly reduced in the piglets and fattening pigs.

"Farm size" has a significant impact on the TF in all models. The estimated TF means increased with increasing size. For all groups in the category, "Upper third", the estimated mean is at least twice as high as for the "Lower third".

The factor "Region" has no significant impact on any group's TF, except in the weaner model, since the category "East" has a nearly four-fold higher estimated mean (39.0) compared with the "Northwest" and "Middle" regions (11.4).

The factor "Farm category" significantly affects the TF in piglets, weaners and fattening pigs, while the sow model is unaffected. In piglets, the model estimated similar means in the categories, "Breeding" and "Combined", at 2.6 and 2.5. The category "Changer" has a significantly higher estimated mean of 4.2. The estimated means of the weaners and fattening pigs in the category "Fattening" are significantly higher (25.8 and 4.6) than in the categories "Combined" (13.7 and 3.1) and "Changer" (17.7 and 33.1).

In investigating the effect of veterinarians, values below 0.05 were observed for all p-values in the likelihood ratio test for each group model. This indicates that models addressing the veterinarian clusters fit the data better than models omitting the random veterinarian effect.

A sensitivity analysis to investigate the results' stability was performed by omitting the cases where one veterinarian ID is connected with only one farm ID (data not shown). The analysis showed no changes in interpreting of the p-values that assessed the fixed effects and the veterinarian random effect for all group models.

Discussion

This longitudinal study used data from mandatory ADF documentation in Germany. Veterinarians and farmers participated voluntarily in a panel study and provided data from 2011, 2013, and 2014. Based on the calculated semi-annual TF for each pig holding, the influence of various factors on antibiotic consumption on pig farms was analyzed, using regression models. This study's main achievement is observing a cohort of pig holdings over several years.

This study is a longitudinal extension of the cross-sectional VetCAB project. Van Rennings et al. [11] showed the successful implementation of a monitoring system for antibiotic use by presenting the first results representative for German pig holdings. To transfer this knowledge, the study design concerning data collection and analysis as well as the general measurement of antibiotic usage was adopted. Furthermore, recruitment focused on maintaining the pilot collective to minimize a possible selection and migration bias.

The data presented here are based on voluntary participation, thus carrying the risk of selection bias, or migration bias in longitudinal studies. The true antimicrobial use may have been higher and the reduction less pronounced than that in the presented data. However, the TF range results suggest that both selection bias [11] and migration bias are unlikely.

Additionally, a bias due to ADF misallocation must be discussed. Using ADFs as data sources risks assigning the ADFs and antibiotic treatments to the incorrect production type groups. The group designations were not standardized, and were often used in colloquial speech for the ADFs, resulting in the allocations being ambiguous. Specifically, the term "weaner" has various meanings in veterinary and farming practice in Germany. Therefore, an exalted misallocation frequency is possible; however, we assume that veterinarians will define

production types homogeneously by adhering to the Medicinal Products Act, so that this effect will decrease over the years.

In this study, antibiotic use is measured by the treatment frequency calculated based on the nUDD. Most other studies on antibiotic consumption in veterinary medicine are based on sales data (viz. amounts). Merle et al. [9], van Rennings et al. [27] and Schaeckel et al. [29] described the differences between UDD and DDDA in detail. Here, documenting data for calculating used daily doses (UDD) offers two practical advantages. First, in contrast to the theoretical DDDA (defined daily dose for animals), which estimates the use based on the sales data or amounts applied, nUDD gives direct insight into the antibiotic consumption on site. The key differences are that the TF (nUDD) provides information on the actual number of animals treated, and, if the total amount of antimicrobials used is recorded, allows assessing the actual dose of the active ingredient used. If DDDA is applied, standard dosages and standard animal weights are used instead, which will thus provide inaccurate information when animals are treated during different live periods. Consequently, the results are observed with additional variability and therefore may lead to diluted effects when comparing TFs. Thus, calculations based on UDD, especially for running risk factor models, may achieve less biased results. Because the number of treated animals and treatment days are documented on the ADFs in Germany, the nUDD can be calculated directly, without the quantity of active substances or standardized animal weights, so that these possible sources of error remain accurate. Second, the production type of the treated animal (group) is usually indicated on the ADFs in Germany; therefore, using the ADFs facilitates associating the antibiotic consumption with the group treated.

Although TF is similar to amount-based calculations for antibiotic use, its comparison to other studies is restricted due to systematically different approaches in defining standard weights and DDDA. In addition, this comparison is hindered by varying group definitions. In the present VetCAB study, the observed animal holdings are divided into the groups piglet, weaner, fattening pig and sow. In other surveys, production type groups were summarized, such as those of Bos et al. [37] and Jensen et al. [38], who analyzed piglets and sows together in one group. Conversely, some document no group separation at all, such as in Hosoi et al. [39]. Even if production types are separated into groups, the definitions of these groups may differ, such as in the surveys of Callens et al. [40], Trautfler et al. [28] and Sjölund et al. [41]. Hence, it is crucial to differentiate antibiotic use data and standardize definitions when comparing data between studies, regions, and countries.

Overall, internationally and even nationally, no harmonized approach exists for assessing antibiotic consumption; therefore, increased attention should be paid to standardizing definitions and calculation methods in antibiotic monitoring to compare antibiotic use.

Despite the many differences described above, temporal trends within the systems can be compared. In this study, sufficient data were available to assess the temporal development of antibiotic usage in all animal groups. While the median TF for sows remained unchanged and constantly low over the study period, piglets and fattening pigs showed remarkably reduced antimicrobial consumption. In contrast, antibiotic use in weaners fluctuated significantly, which requires further investigation.

In general, the marked differences in the TFs between groups may be explained by animals' different exposures to infectious hazards. Since fattening animals (piglets, weaners and fattening pigs) receive the most antibiotics in pig farming, this area should be the focus for reduction. The fluctuating TF medians in the weaner collective were striking, which could be explained by the possible misallocation described above.

In total, a statistically significant reduction in antibiotic use over time is evident in this study. This is consistent with reported sales data in Germany, where since 2011, a reduction by

468 tons to approximately 1 238 tons was observed in 2014 [12]. This trend appears to continue in the following years. In the official monitoring system, the median and the upper quartile of the TF decreased constantly. For weaners (up to 30 kg bodyweight (BW)) and fattening pigs (from 30 kg BW), the medians decreased from 4.8 and 1.2, respectively, in the second half of 2014 to 3.4 and 0.4, respectively, in the first half of 2016 [14, 15]. In the QS system, the therapy index medians decreased from 10.71 (weaners, up to 30 kg BW) and 1.76 (fattening pigs, from 30 kg BW), respectively, in the second half of 2014 to 3.53 and 0.37, respectively, in the first half of 2016 [13].

The reduced antibiotic usage can also be seen in other European countries, as shown in Sjölund et al.'s study [42]. The sixth European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) report [19] showed lower sales of veterinary antimicrobial agents for food-producing species per population corrected unit (in mg/PCU) in 2014 for all animals in countries including Belgium, the Netherlands, Sweden and Germany compared to former years. Austria, Denmark, Poland and the UK also reduced their veterinary antimicrobial agent sales for food-producing species per population corrected unit, but in these countries, the reductions began later (in 2012 and 2013, respectively) [19]. In Denmark, the total amounts of antibiotic substances as well as the DAPD (DDDA per 1 000 animals per day), increased from 2011 to 2013 in all groups, until the DAPD decreased in 2014 [43]. However, antibiotic use in Denmark was significantly reduced a few years prior; compared with 2009, the DAPD decreased in 2011 in all groups. This was related to the yellow card initiative, a benchmarking system for pig farms established by the Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) in 2010 [44]. In the Netherlands, the reduction in antimicrobial use began in 2007 and has continued since [16].

In summary, nearly all countries with antibiotic use monitoring systems in livestock husbandry document success in reducing antibiotic consumption for many reasons. One of the main reasons is that awareness in both society and the agricultural sector has improved. This increase developed due to implementing monitoring systems, publishing scientific studies from across Europe (e.g., [28, 32, 45–50]) and various measures taken by international and national policy makers [19, 51–53].

International surveys show that antibiotic use in animal husbandry cannot be reduced indefinitely. In 2015, the National Veterinary Institute of Sweden (SVA) published the yearly Swedish Veterinary Antibiotic Resistance Monitoring (SVARM) results, which showed that the temporal trend of veterinary antimicrobial consumption in Sweden has reduced over several years. In contrast, antibiotic sales for pigs remained stagnate over the past five years. However, another change occurred instead. Product sales for individual medications increased, while sales of group medications decreased [17]; thus, it appears that more individual and less metaphylactic treatments have occurred.

Diseases requiring antibiotic treatment can occur in any animal holding type. For this reason, the aim cannot be to ban antibiotic uses, but to change its application. Responsible antibiotic handling does not mean non-use, but prudent use. It must be assumed that in the future, a plateau will be reached, and the reduction will stagnate at the necessary level. Further studies are needed to assess the antimicrobial level needed to treat diseased animals without conflicting with animal welfare through the legal compulsion for further reductions.

Furthermore, all measures must be evaluated regularly and in detail to adjust the monitoring and benchmarking system if necessary. As a first step, multiple linear regression for each defined production type group was performed to investigate whether monitoring antibiotic use should be accompanied by evaluating secondary data.

In this study, the estimated means of TF rose with increasing farm size in all production type groups. In contrast, Vieira et al. [54] identified higher TF on small farms and mentioned

worse hygiene management as a possible reason. Van Rennings et al. [11] also obtained different results. The authors determined that farm size did not significantly impact the TF, except for a slight influence in the weaner model. Considering that part of van Rennings et al.'s study population [11] was also analyzed in this study, this influence appears to have changed over time, as the extended study population and more detailed model may have influenced the recent study. Van der Fels-Klerx et al. [25] noted an influence of farm size on antibiotic use in their study population in 2011. They suggested that a rising probability of infection with an increased number of animals could be responsible for this and refer to Österberg et al. [22], Hautekiet et al. [23] und García-Feliz et al. [24]. Regarding the link between herd size and antimicrobial resistance, various patterns are also described [55].

In our study, spatial factors did not significantly impact the TF, except for in weaners. This result is consistent with those of van Rennings et al. [11]. Although a high density of pig holdings prevails in some regions, and the presumption suggests higher infection pressure due to the proximity of neighboring stables [56], high farm density and high antibiotic use were not significantly associated in this study. Even in the weaner model, a statistically significant higher TF was determined in the "East" region, which comprises few but large farms [34].

The factor "Farm category" has a significant effect on the TF in piglets, weaners and fattening pigs, while the sow model was unaffected. Fattening pigs show similar results to those of van der Fels-Klerx et al. [25]; on specialized fattening farms, significantly more antibiotics were used than on combined farms / farrow-to-finish farms. This finding corresponds to the assumption that increased animal movement and pooling of animals from different stables, and thus of different farm-specific germ spectra, results in an increased risk of infection. These results concur with those published by Casal et al. [57] and Moreno [58]. The same applies to the weaners. In sow holdings, the farm category has no significant influence on the TF, whereas in piglet holdings, a significant impact could be seen, but neither "Combined" nor specialized "Breeding" farms used considerably more antibiotics. (In the piglet group, the significance of the factor seems to be due to the high-level antibiotic usage in the "Changers" group. In this group, production system conversion leading to unstable production conditions may have influenced the disease incidence, leading to increased antibiotic use.) These findings support the above hypothesis; sows and piglets were not moved to other stables, regardless of farm category. The increased infection pressure is only apparent after the first regrouping. Van der Fels-Klerx et al. [25] has received other results in this regard; specialized sow farms used fewer antibiotics for piglets than did farrow-to-finish farms. They hypothesized that this result may be due to the term "piglet" is being used longer on farrow-to-finish farms than on specialized farms.

According to van Rennings et al. [11], the influence of veterinarian is taken into account within the adjusted analyses and has again a significant effect on the TF. This could be explained by the veterinarian's different specializations or typical antimicrobial treatment routines (e.g., using combined products).

Overall, the factors, "Farm size", "Veterinarian" and "Farm category", appears to impact the TF, while the "Region" factor shows no effect when the data are adjusted for confounding. However, it has to be assumed that these three identified factors are not solely influential; thus, to improve existing systems for antibiotic monitoring or establish new intervention measures, additional studies are needed. Evaluating the secondary data may greatly benefit this.

Conclusions

In the longitudinal VetCab sentinel study, antibiotic administration decreased significantly over time in the study population. The factors, "Farm size", "Veterinarian" and "Farm

category', appeared to impact the treatment frequency. Considering these effects, these factors should complement antibiotic use monitoring.

Supporting information

S1 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 0.1 for the treatment frequency in piglets.

(TIF)

S2 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 1 for the treatment frequency in piglets.

(TIF)

S3 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with square root transformation for the treatment frequency in piglets.

(TIF)

S4 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 0.1 for the treatment frequency in sows.

(TIF)

S5 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 1 for the treatment frequency in sows.

(TIF)

S6 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with square root transformation for the treatment frequency in sows.

(TIF)

S7 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 0.1 for the treatment frequency in weaners.

(TIF)

S8 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 1 for the treatment frequency in weaners.

(TIF)

S9 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with square root transformation for the treatment frequency in weaners.

(TIF)

S10 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 0.1 for the treatment frequency in fattening pigs.

(TIF)

S11 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with logarithm transformation after adding 1 for the treatment frequency in fattening pigs.

(TIF)

S12 Fig. Distribution of the residuals of the multi-factorial model with square root transformation for the treatment frequency in fattening pigs.

(TIF)

S1 Table. Estimates of regression coefficients for fixed effects in the multi-factorial models per production type.

(DOCX)

S2 Table. Estimates of covariance parameters for random effects in the multi-factorial models per production type. The coloured lines show the estimated variances for observations within one veterinarian or within one of the six time-points. (DOCX)

Acknowledgments

The VetCab project is commissioned and funded by the Federal Institute for Risk Assessment (BfR). We would like to thank the colleagues of the Institute of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Leipzig, who supported the part of the study conducted in 2011.

Author Contributions

Conceptualization: Malin Hemme, Lothar Kreienbrock.

Data curation: Malin Hemme, Maria Hartmann.

Formal analysis: Malin Hemme, Inga Ruddat, Lothar Kreienbrock.

Funding acquisition: Lothar Kreienbrock.

Investigation: Malin Hemme, Lisa van Rennings, Lothar Kreienbrock.

Methodology: Malin Hemme, Inga Ruddat, Maria Hartmann, Lothar Kreienbrock.

Project administration: Malin Hemme.

Software: Maria Hartmann.

Supervision: Lothar Kreienbrock.

Validation: Malin Hemme, Inga Ruddat, Maria Hartmann, Lisa van Rennings.

Visualization: Malin Hemme, Inga Ruddat, Maria Hartmann.

Writing – original draft: Malin Hemme, Inga Ruddat, Lothar Kreienbrock.

Writing – review & editing: Malin Hemme, Inga Ruddat, Nicole Werner, Annemarie Käsböhrer, Lothar Kreienbrock.

References

1. The Copenhagen Recommendations. The Copenhagen Recommendations—Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat. Copenhagen, Denmark. 1998. 45 p.
2. Stege H, Bager F, Jacobsen E, Thougard A. VETSTAT—the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. *Prev Vet Med* 2003; 57: 105–115. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(02\)00233-7](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(02)00233-7) PMID: 12581594
3. Frimodt-Møller N. Microbial Threat—the Copenhagen Recommendations Initiative of the EU. *J Vet Med* 2004; 51: 400–402. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00786.x> PMID: 15525373
4. WHO. Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals for Food. Geneva, Switzerland: WHO. 2000. 27 p.
5. EMA (European Medicines Agency) and EFSA (European Food Safety Authority). EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA Journal* 2017; 15: e04686–na. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4886>
6. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. 28 p.
7. FAO. The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020. Rome. 2016. 25 p. 978-92-5-108392-4.

8. OIE. The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials. 2016. 12 p.
9. Merle R, Robanus M, Hegger-Gravenhorst C, Mollenhauer Y, Hajek P, Kasbohrer A, et al. Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany—comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication. *BMC Vet Res* 2014; 10: 7. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-7> PMID: 24401194
10. Merle R, Hajek P, Kasbohrer A, Hegger-Gravenhorst C, Mollenhauer Y, Robanus M, et al. Monitoring of antibiotic consumption in livestock: A German feasibility study. *Prev Vet Med* 2012; 104: 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.10.013> PMID: 22115924
11. van Rensburg L, von Münchhausen C, Ollie H, Hartmann M, Merle R, Honscha W, et al. Cross-Sectional Study on Antibiotic Usage in Pigs in Germany. *PLoS One* 2015; 10: e0119114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119114> PMID: 25785688
12. GERMAP. GERMAP 2015—Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. 2016. 196 p.
13. QS Qualität und Sicherheit GmbH. Übersicht: Kennzahlen QS-Antibiotikamonitoring und HIT-Datenbank (Stand: November 2016). 2016. Available from: <https://www.qs.de/qe-system/monitoringprogramme-antibiotikamonitoring.html>.
14. BVL. Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Juli bis 31. Dezember 2014 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastföndin, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes. 2015. Available from: http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloadde/05_Tierarzneimittel/bekanntmachungen/2015_03_31_Bekanntmachung_BAnz.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
15. BVL. Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Januar 2016 bis 30. Juni 2016 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastföndin, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes. 2016. Available from: http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloadde/05_Tierarzneimittel/Fachmeldungen/BAnz_Therapiehaeufigkeit_30092015.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
16. MARAN. MARAN: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2014. Lelystad, Netherlands: Central Veterinary Institute, part of Wageningen University and research Centre (CVI). 2015. 72 p.
17. SVARM. SWEDRES/SVARM 2015—Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Solna and Uppsala, Sweden: Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute. 2015. 123 p.
18. DANMAP. DANMAP 2015—Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Denmark: Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, National Food Institute, Technical University of Denmark. 2016. 144 p. ISSN 1600-2032.
19. European Medicines Agency ESoVAC. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. Trend from 2011 to 2014. 2016. 176 p.
20. QS Qualität und Sicherheit GmbH. Leitfaden Antibiotikamonitoring Schwein. 2015. Available from: <https://www.qs.de/dokumente/center/de-antibiotikamonitoring-schwein.html>.
21. Anonym (2014) Verordnung über die Durchführung von Mitteilungen nach §§ 58a und 58b des Arzneimittelgesetzes (TAMMIRDurchV).
22. Österberg J, Vågsholm I, Boqvist S, Lewerin SS. Feed-borne Outbreak of *Salmonella* Oubana in Swedish Pig Farms: Risk Factors and Factors Affecting the Restriction Period in Infected Farms. *Acta Vet Scand* 2006; 47: 13–22. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-47-13> PMID: 16722302
23. Hauttekel V, Geert V, Marc V, Rony G. Development of a sanitary risk index for *Salmonella* seroprevalence in Belgian pig farms. *Prev Vet Med* 2008; 86: 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2008.03.005> PMID: 18453017
24. Garcia-Feliz C, Carvajal A, Collazos JA, Rubio P. Herd-level risk factors for faecal shedding of *Salmonella enterica* in Spanish fattening pigs. *Prev Vet Med* 2009; 91: 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.05.011> PMID: 19539388
25. van der Fels-Klerx HJ, Puister-Jansen LF, van Asselt ED, Burgers SLGE. Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production. *J Anim Sci* 2011; 89: 1922–1929. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3048> PMID: 21806448
26. Hemme M, Kasbohrer A, von Münchhausen C, Hartmann M, Merle R, Kreienbrock L. Unterschiede in der Berechnung des betriebsbezogenen Antibiotika-Einsatzes in Monitoringssystemen in Deutschland—eine Übersicht. *Ber Münch Tierärztl Wochr* 2017; 130: 93–101. <https://doi.org/10.2378/0005-9368-16065>

27. van Rensburg L, Merle R, von Münchhausen C, Stahl J, Honecke W, Käsböher A, et al. Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier. *Berl Münch Tierärztl Wochr* 2013; 126: 297–309.
28. Trautler M, Griesbacher A, Fuchs K, Köfer J. Antimicrobial drug use in Austrian pig farms: plausibility check of electronic on-farm records and estimation of consumption. *Vet Rec* 2014; 175: 402. <https://doi.org/10.1136/vr.102520> PMID: 25053268
29. Schaefer F, May T, Seiler J, Hartmann M, Kreienbrock L. Antibiotic drug usage in pigs in Germany—Are the class profiles changing? *PLoS One* 2017; 12: e0182661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182661> PMID: 28841685
30. Timmerman T, Dewulf J, Catty B, Feyen B, Opsomer G, Krulj Ad, et al. Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Prev Vet Med* 2006; 74: 251–263. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.10.003> PMID: 16675051
31. Persoons D, Dewulf J, Smet A, Herman L, Heyndrickx M, Martel A, et al. Antimicrobial use in Belgian broiler production. *Prev Vet Med* 2012; 105: 320–325. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.02.020> PMID: 22459498
32. Frisch J, Fritzsche S, Fröbe N, Funk M, Gaio C, Grimm E, et al. Betriebsplanung Landwirtschaft 2012/13 KTBL-Datensammlung. Darmstadt: Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft 2012.
33. Huber PJ. *Robust Statistics*: Wiley; 2004.
34. Merle R, Busse M, Rechter G, Meer U. Regionalisierung Deutschlands anhand landwirtschaftlicher Strukturdaten. *Berl Münch Tierärztl Wochr* 2012; 125: 52–59.
35. Vonesh EF. *Generalized linear and nonlinear models for correlated data: theory and applications using SAS*: SAS Institute; 2012.
36. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. *Veterinary Epidemiologic Research - 2nd Edition*; MacPike S, editor. Canada: VER Inc.; 2009.
37. Bos MEH, Taveira FJ, van Geijlswijk IM, Mouton JW, Mevius DJ, Heederik DJJ, et al. Consumption of Antimicrobials in Pigs, Veal Calves, and Broilers in The Netherlands: Quantitative Results of Nationwide Collection of Data in 2011. *PLoS One* 2013; 8: e77525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077525> PMID: 24204857
38. Jensen VF, Jacobsen E, Bager F. Veterinary antimicrobial usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev Vet Med* 2004; 64: 201–215. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2004.04.001> PMID: 15325773
39. Hosoi Y, Asai T, Koike R, Tsuyuki M, Sugium K. Use of veterinary antimicrobial agents from 2005 to 2010 in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 489–490. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.01.002> PMID: 23434536
40. Callens B, Persoons D, Maes D, Laenen M, Postma M, Boyen F, et al. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev Vet Med* 2012; 106: 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.03.001> PMID: 22484805
41. Sjölund M, Backhaus A, Greko C, Emanuelson U, Lindberg A. Antimicrobial usage in 60 Swedish farrow-to-finish pig herds. *Prev Vet Med* 2015; 121: 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.07.005> PMID: 26211838
42. Sjölund M, Postma M, Collineau L, Lösken S, Backhaus A, Balbo C, et al. Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden. *Prev Vet Med* 2016; 130: 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.06.003> PMID: 27435645
43. DANMAP. DANMAP 2014—Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Denmark: Statens Serum Institut; National Veterinary Institute, Technical University of Denmark; National Food Institute, Technical University of Denmark. 2015. 112 p. ISSN 1600-2032.
44. Ministry of Food Agriculture and Fisheries. Special provisions for the reduction of the consumption of antibiotics in pig holdings (the yellow card initiative). 2015. Available from: [https://www.food.gov/system/uploads/attachmentatachment/24_PDF_worst_fer%20\(FP%20download%20Yellow%20Card%20Initiative.pdf](https://www.food.gov/system/uploads/attachmentatachment/24_PDF_worst_fer%20(FP%20download%20Yellow%20Card%20Initiative.pdf)
45. Aarestrup FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 279–285. PMID: 10493603
46. Aarestrup FM. Veterinary Drug Usage and Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 271–281. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.ptn960401.x> PMID: 15755309

47. Chauvin C, Boleil P-A, Orand J-P, Sanders P, Madec F. A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Prev Vet Med* 2002; 55: 109–120. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(02\)00091-0](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(02)00091-0) PMID: 12350315
48. Grave K, Jensen VF, Odensevik K, Wierup M, Bengten M. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev Vet Med* 2006; 75: 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.02.003> PMID: 16590756
49. Jensen VF, Emborg HD, Aarestrup FM. Indications and patterns of therapeutic use of antimicrobial agents in the Danish pig production from 2002 to 2008. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35: 33–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01291.x> PMID: 21564137
50. Merle R, Mollenhauer Y, Hajek P, Robanus M, Hegger-Gravenhorst C, Honsche W, et al. Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika beim Schwein in landwirtschaftlichen Betrieben Bef. Münch Tierärztl Wochr 2013; 126: 326–332.
51. DIMDI-AMV (2010) Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung—DIMDI-AMV). In: Bundesministerium für Gesundheit, editor. Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, BGBl. I S. 140, pp. 4.
52. Anonymous (2013) Sechzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 62, Bonn.
53. DART. DART 2020 Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2015. 1–32 p.
54. Vieira A, Pires S, Houe H, Emborg H-D. Trends in slaughter pig production and antimicrobial consumption in Danish slaughter pig herds, 2002–2008. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 1601–1609. <https://doi.org/10.1017/S0950268810002724> PMID: 21134323
55. Butow E, Käsbohrer A. Risk Factors for Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* in Pigs Receiving Oral Antimicrobial Treatment: A Systematic Review. *Microb Drug Resist* 2016; 23: 194–205. <https://doi.org/10.1007/s12015-015-0318> PMID: 27249658
56. Elbers ARW, Stegeman A, Moer H, Ekker HM, Smak JA, Plumers FH. The classical swine fever epidemic 1997–1998 in the Netherlands: descriptive epidemiology. *Prev Vet Med* 1999; 42: 157–184. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(99\)00074-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(99)00074-4) PMID: 10619154
57. Casal J, Mateu E, Mejía W, Martín M. Factors associated with routine mass antimicrobial usage in fattening pig units in a high pig-density area. *Vet Res* 2007; 38: 481–492. <https://doi.org/10.1051/veter/2007010> PMID: 17425935
58. Moreno MA. Survey of quantitative antimicrobial consumption in two different pig finishing systems. *Vet Rec* 2012; 171: 325. <https://doi.org/10.1136/vr.100818> PMID: 22915883

3 Übergreifende Diskussion

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Evaluierung des Antibiotika-Monitorings in Deutschland und der darin durchgeführten Maßnahmen leisten. Dabei soll durch einen systematischen Vergleich die Methodik der derzeit in Deutschland verwendeten Systeme diskutiert und in einen europäischen Kontext gesetzt werden, um Vor- und Nachteile der angewendeten Methoden zu beleuchten (Kapitel 3.1). Anschließend soll die Wirksamkeit des Monitorings, d.h. die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes anhand einer longitudinalen Betrachtung des Antibiotikaeinsatzes geprüft und gewonnene Erkenntnisse bewertet werden (Kapitel 3.2). Um in Zukunft gezielte Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes entwickeln zu können, werden in Kapitel 3.3 Risikofaktoren identifiziert und diskutiert. Abschließend soll ein Ausblick zur künftigen Reduktion des Antibiotikaeinsatzes gegeben werden (Kapitel 3.4).

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Monitoring-Systeme und den Antibiotikaeinsatz in Deutschland. Es soll jedoch angesichts der regen Handelsbeziehungen innerhalb der EU und der Tatsache, dass Antibiotikaresistenzen ein internationales Problem darstellen, ebenso auf Monitoring-Programme und den Einsatz von Antibiotika auf europäischer Ebene eingegangen werden.

3.1 Methoden - Monitoring-Systeme in Europa und Deutschland

3.1.1 Monitoring-Systeme in Europa

Die EU-Kommission veröffentlichte 2001 Empfehlungen des europäischen Rates zum umsichtigen Einsatz von Antibiotika als einen Teil der "European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance". Den Mitgliedsstaaten wird in dieser Richtlinie empfohlen, Surveillance-Systeme zur Überwachung der Resistenzlage und dem Einsatz von Antibiotika zu etablieren und zu stärken (BRONZWAER et al. 2004, EUROPEAN COMMISSION 2002). Hierbei handelte es sich zunächst um Empfehlungen für die Humanmedizin. Mit der Veröffentlichung des "Action plan against the rising threats from antimicrobial resistance" im Jahr

2011, wurden zudem von der EU-Kommission Empfehlungen für den Antibiotikaeinsatz in der Tiermedizin ausgesprochen.

Trotz dieser frühen Empfehlungen gibt es auf EU-Ebene bislang keine rechtliche Verpflichtung zur Erhebung von Daten über den Verbrauch antimikrobieller Arzneimittel bei Tieren. Dieser Missstand soll mit einer neuen Tierarzneimittel-Verordnung aufgehoben werden. In dem Entwurf der europäischen Kommission für diese Tierarzneimittel-Verordnung ist, neben zahlreichen Restriktionen den Einsatz von Antibiotika bei Tieren betreffend, auch eine EU-weite Sammlung von Daten verkaufter und eingesetzter antibiotisch wirksamer Arzneimittel vorgesehen (E. M. A. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE 2017, EUROPEAN COMMISSION 2014). Die Verordnung wird nun dem Europäischen Parlament zur Abstimmung und danach dem Rat zur Annahme vorgelegt. Die neuen Vorschriften sollen spätestens ab 2022 gelten.

Auf nationaler Ebene gibt es jedoch bereits seit Jahren gut etablierte Monitoring-Systeme, wie z.B. in Belgien, den Niederlanden, Schweden und Dänemark (BELVET-SAC 2018, DANMAP 2017, MARAN 2017, SVARM 2017). Die meisten dieser Systeme basieren auf dem Prinzip geschätzter, definierter Tagesdosen für Tiere. Zur besseren Übersicht soll im Folgenden einheitlich der Term "DDD_{vet}" genutzt werden, auch wenn in den jeweils genannten Systemen eine abweichende Terminologie verwendet wird.

In Belgien wird jährlich der "Belvet-SAC"-Bericht durch das belgische Überwachungsinstitut des antimikrobiellen Verbrauchs in der Veterinärmedizin veröffentlicht. Als Datengrundlage dienen die von Großhändlern und Mischfutterherstellern gemeldeten Verkaufsmengen antibiotisch wirksamer Arzneimittel und Futterbestandteile. Die Anzahl der verkauften Verpackungen Antibiotika wird in die Menge des verwendeten Wirkstoffs umgerechnet und gemäß des ATC-Systems zusammengefasst. Als Bezugspopulation wird die Biomasse in Kilogramm aller produzierten Nutztierarten verwendet. Ausgeschlossen sind dabei Pferde, Kaninchen, kleine Wiederkäuer und Haustiere (BELVET-SAC 2018, GRAVE et al. 2010, WERNER et al. 2018).

In den Niederlanden wird von der nationalen Veterinärbehörde "Autoriteit Diergeneesmiddelen" (SDa) der betriebsbezogene Antibiotikaeinsatz ermittelt (SDA AUTORITEIT DIERGENEESMIDDELEN 2015). Als Grundlage der Berechnung dienen DDD_{vet} der "Dier-

genesmiddelen (DG)-standaard", der Arzneimitteldatenbank der SDa (BOS et al. 2013). Als Bezugspopulation dienen standardisierte mittlere Tiergewichte.

Auch in Schweden basiert das Antibiotika-Monitoring auf Verkaufsmengen der antibiotischen Wirkstoffe, die von Apotheken gemeldet werden. Bei der Abgabe von Produkten für Tiere werden die auf der Verschreibung angegebenen Tierarten registriert und gemeldet. Die Bezugspopulation wird in Kilogramm Biomasse ausgedrückt, wobei die Körpermasse durch Anwendung der Methode zur Berechnung der PCU nach EMA (2017) geschätzt wird (SVARM 2017, WERNER et al. 2018).

In Dänemark werden Daten über den Antibiotikaeinsatz aus der zentralen Datenbank VetStat (STEGE et al. 2003) zusammengefasst und in jährlichen DANMAP-Berichten sowie auf der Website der dänischen Veterinär- und Lebensmittelbehörde (DVFA) veröffentlicht (DANMAP 2017, DUPONT et al. 2015). Apotheken und Tierärzte melden detaillierte Informationen auf Betriebsebene über das verkaufte antibiotische Präparat, die Zieltierart und die zu behandelnde Erkrankung. Zur weiteren Analyse werden DDD_{vet} -Listen verwendet, die grundsätzlich Präparat spezifisch auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen basieren (DUPONT et al. 2015, JENSEN et al. 2004). Seit 2011 sind jedoch Präparate mit deutlich höheren Dosierungsempfehlungen als identisch formulierte Konkurrenzprodukte auf dem Markt. Dies hat zur Folge, dass mit dem Einsatz dieser Präparate in den üblichen Dosierungen der offizielle betriebsbezogene Antibiotikaeinsatz ($nDDD_{\text{vet}}$) reduziert werden kann. Aus diesem Grund wurde für die Berichterstattung DANMAP (2013) eine überarbeitete DDD_{vet} -Liste entwickelt, die ausschließlich auf dem Wirkstoff, der Wirkstoffkonzentration und dem Applikationsweg basiert. Eine weitere Liste wurde 2014 durch die DVFA veröffentlicht. Als Bezugspopulation werden für den DANMAP-Bericht sowohl Daten zur Anzahl der produzierten Tiere als auch Daten zur Anzahl der vorhandenen, lebenden Tiere herangezogen, während die DVFA Daten aus dem Zentralregister für die Haltung von Tieren erhält (DUPONT et al. 2015). In einer Studie von DUPONT et al. (2015) wurde für eine Beispielpopulation der Antibiotikaeinsatz vergleichend – anhand der variierenden dänischen Listen und Bezugspopulationen – berechnet. Es konnte nachgewiesen werden, dass abweichende DDD_{vet} -Werte und unterschiedlich definierte Bezugspopulationen eindeutige Auswirkungen auf die Ergebnisse einer grundsätzlich einheitlichen Berechnungsweise haben können.

Dieses Ergebnis ist auf die internationale Situation übertragbar. Die vorgestellten Monitoring-Systeme der Länder bedienen sich zwar eines grundsätzlich identischen Berechnungsprinzips, nutzen jedoch sowohl unterschiedliche DDD_{vet} -Werte, als auch variierende Definitionen der Bezugspopulation. Zusätzlich unterscheiden sich die Systeme hinsichtlich der Datengewinnung. Korrekturfaktoren für langwirksame Produkte und nationale Unterschiede in den zugelassenen Dosierungen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse (DUPONT et al. 2015, TAVERNE et al. 2015). Schlussendlich kann ohne eine Harmonisierung der Definitionen und Standardisierung der Tagesdosen ein direkter Vergleich daher nicht statthaft sein.

Neben den nationalen Monitoring-Programmen gibt es auch zahlreiche wissenschaftliche Studien, die den Antibiotikaeinsatz einer Bezugspopulation quantifizieren. Dabei wurde nachgewiesen, dass der Antibiotikaeinsatz sowohl zwischen den Tierarten (BONDT et al. 2013, HOSOI et al. 2013, MERLE et al. 2012b) als auch innerhalb einer Tierart je nach Altersgruppe stark unterschiedlich ausgeprägt sein kann (JENSEN et al. 2012, MORENO 2014b, VAN RENNINGS et al. 2015). In den meisten Studien unterscheidet sich jedoch die Einteilung der Nutzungsrichtungen beziehungsweise der Altersgruppen. BOS et al. (2013) fasst ebenso wie JENSEN et al. (2004) Sauen und Ferkel als eine Gruppe zusammen. In der VetCAB-Studie wurden die beobachteten Tierhaltungen in die Gruppen (Saug-)Ferkel, Läufer, Mastschweine und Sauen unterteilt (HEMME et al. 2018, VAN RENNINGS et al. 2015). Andere, wie HOSOI et al. (2013), analysieren den Antibiotikaeinsatz ohne Gruppeneinteilung. Auch bei ähnlicher Einteilung der Nutzungsrichtungen, gibt es häufig Unterschiede in den Definitionen dieser Gruppen hinsichtlich Alters- oder Gewichtsgrenzen (CALLENS et al. 2012, SJÖLUND et al. 2016, TRAUFFLER et al. 2014). Einheitliche Konventionen zur Einteilung der Altersgruppen sind demnach erstrebenswert, um Erkenntnisse zum Antibiotikaeinsatz vergleichbar zu machen, sowie eine Risikobewertung auf Herdenebene zu erleichtern.

3.1.2 Vergleichbarkeit internationaler Monitoring-Systeme

Um Vorschriften für die antimikrobielle Anwendung von Tierarzneimitteln festzulegen, ist ein internationaler Vergleich dringend erforderlich. Trotz der unterschiedlichen Konventionen in den einzelnen europäischen Staaten wird seit einigen Jahren ein vergleichendes, länder-

übergreifendes Antibiotika-Monitoring durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) durchgeführt. Das Projekt "The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption" (ESVAC) wurde im April 2010, auf Ersuchen der Europäischen Kommission, zur Entwicklung eines harmonisierten Ansatzes für die Erhebung und Meldung von Daten über die Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren aus Mitgliedstaaten der EU und des Europäischen Wirtschaftsraums eingeleitet (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2016c). Für den jährlichen Report der EMA melden Mitgliedsstaaten die Verkaufszahlen aller antibiotisch wirksamen Produkte. Um eine detaillierte Analyse zu ermöglichen, entwickelt die ESVAC ein System für die nach Tierarten separierte, harmonisierte und standardisierte Dokumentation. In einem ersten Schritt veröffentlichte die EMA, in Anlehnung an die Humanmedizin, standardisierte Maßeinheiten für Tiere, die "defined daily dose for animals" (DDD_{vet}) und "defined course dose for animals" (DCD_{vet}) (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2016b). Die durchschnittliche Tagesdosis und die Behandlungsdauer wurden zu diesem Zweck den Empfehlungen der Präparatehersteller entnommen. Sicherlich ist diese Liste der internationalen Standardisierung zuträglich, dennoch handelt es sich letztendlich um Schätzwerte. Auch das behandelte Tiergewicht muss bei dieser Berechnungsweise angenommen werden, so dass im Einzelfall systematische Fehler zu starken Verzerrungen führen können. Um die Größe der behandelten Tierpopulation zu berücksichtigen, werden zudem für jeden Mitgliedsstaat sogenannte "population correction units" (PCUs) geschätzt. Daten werden somit anhand von "mg verkaufter Wirkstoff pro PCU" ausgedrückt.

Dieses System birgt eine Vielzahl von Nachteilen. Es existieren beispielsweise beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlich genutzten Dosierung eines Arzneimittels. Da jedes Land eigene Anforderungen an Arzneimittel stellt, kann die Dosierungsempfehlung der Hersteller für denselben Wirkstoff von Land zu Land mitunter stark variieren (POSTMA et al. 2015; siehe Seite 37). Auch der Applikationsweg und die Formulierung der eingesetzten Präparate beeinflussen die einzusetzende Dosis eines Wirkstoffes, so dass Ergebnisse nur sehr eingeschränkt direkt miteinander zu vergleichen sind (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2016c, WERNER et al. 2018).

Bei den PCUs handelt es sich außerdem um Schätzungen, die die Zusammensetzung der Tierpopulation nur unzureichend abbilden. Sind beispielsweise in einer Rinderpopulation verhältnismäßig mehr behandlungsintensivere Mastkälber als Milchkühe zu finden, kann dies die

Korrekturereinheit nicht abbilden und der errechnete Einsatz wirkt im Vergleich deutlich höher (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2013). Da die demographische Zusammensetzung in der Nutztierhaltung zwischen den europäischen Ländern stark variiert (GRAVE et al. 2010), ist dieses Bias als schwerwiegend einzustufen.

Nach Aufforderung der Europäischen Kommission im Jahr 2009, startete die EMA daher im Juli 2018 ein Projekt zur Stratifizierung von Verkaufsdaten antimikrobieller Tierarzneimittel nach Tierarten. Durch die Zuordnung eines Anteils des Antibiotikagesamtverkaufs zu jeder Tierart, für die dieses zugelassen ist, soll eine ungefähre Schätzung des Verbrauchs ermöglicht werden. Umwidmungen, also zulassungsüberschreitende Anwendungen und die Zulassung eines Arzneimittels für mehrere Tierarten, sollen zwar berücksichtigt werden, die Zuordnung bleibt dabei aber weiterhin eine Schätzung. Auch die Umwidmung von Antibiotika aus der Humanmedizin, auf denen der Sache entsprechend ein besonderes Augenmerk liegen sollte, wird nicht berücksichtigt. Die EMA weist daher selbst deutlich darauf hin, dass es sich zunächst nur um einen vorläufigen Ansatz handele, bis EU-weit ein System verfügbar sei, welches die Sammlung detaillierter Daten ermögliche (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2018).

SJÖLUND et al. (2015) führten eine Studie in Belgien, Frankreich, Schweden und Deutschland durch und erhoben den Antibiotikaeinsatz auf Betriebsebene. Das spezifische Ziel der Studie bestand darin, den Antibiotikaeinsatz nach Nutzungsrichtung, antibiotischem Wirkstoff und Applikationsweg länderübergreifend zu vergleichen. Als Datengrundlage dienten in jedem Land allerdings jeweils andere Quellen: Rechnungen, AuA-Belege, Bestandsbücher und Interview-Ergebnisse wurden genutzt. Zu den eingesetzten Antibiotika wurden die Menge, der Name der Präparate, die Wirkstoffkonzentration, der Applikationsweg sowie die behandelte Nutzungsrichtung erfasst. Die Behandlungsinzidenz (TI; treatment incidence) wurde anhand der DDD_{vet} -Liste nach POSTMA et al. (2015) ermittelt. Der TI wird als die Anzahl der DDD_{vet} ($nDDD_{\text{vet}}$; number of defined daily dose for animals) pro 1000 Tiertage ("days-at-risk"; Produkt der Tage des betrachteten Zeitraumes und der Anzahl der Tiere der betrachteten Population) angegeben, was der geschätzten Anzahl der täglich mit einer Dosis behandelten Schweine pro 1000 Schweine im Bestand entspricht (TIMMERMAN et al. 2006). Zur Berechnung der Tiertage wurde die tatsächliche Dauer der Aufzuchtperioden der einzelnen

Betriebe erhoben. Die so berechneten TIs pro Wirkstoff wurden anschließend für jede Nutzungsrichtung aufsummiert. Es wurde demnach insgesamt eine Vielzahl von Aspekten berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Nichtsdestotrotz muss auch hier berücksichtigt werden, dass die Verfahren zur Datengewinnung von Land zu Land variieren, da sie sich durch die nationalen Dokumentationspflichten und -routinen unterscheiden.

POSTMA et al. (2015) erstellten eine länderübergreifende DDD_{vet} -Liste, indem der Mittelwert der länderspezifischen Empfehlungsdosierungen für alle für Schweine zugelassenen, antibiotisch wirksamen Präparate mit dem gleichen Wirkstoff und dem gleichen Applikationsweg für die jeweilige Hauptindikation gebildet wurde. Dabei wurden große Unterschiede bei den Empfehlungen für Dosierung und Behandlungsdauer sowie der angegebenen Hauptindikation identischer Präparate zwischen den Ländern beobachtet. Exemplarisch wird in Belgien empfohlen das Tylosin-haltige Präparat "Tylosine 75% Kela" über 200% höher zu dosieren als der Durchschnittswert aller anderen über Futter oder Trinkwasser zu applizierenden Tylosin haltigen Präparate. Da es sich um einen Vergleich mit einem Durchschnittswert handelt, folgt daraus, dass sich die Dosierungsempfehlungen zwischen den Ländern teilweise um deutlich mehr als 200% unterscheiden. Behandeln also Tierärzte ordnungsgemäß nach den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen der von ihnen eingesetzten Präparate, entstehen somit systematische Fehler, die sich je nach Herkunftsland und eingesetztem Präparat unterschiedlich ausprägen. Zusätzlich gilt es zu bedenken, dass es medizinisch unabdingbar ist, die Dosierung und Behandlungsdauer der Antibiotika an den vorliegenden Erkrankungsfall anzupassen. Die Berechnung anhand einer vereinheitlichten Liste DDD_{vet} wie der von POSTMA et al. (2015) oder der EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016a) führt also unweigerlich zu Fehlinterpretationen. Ein Vergleich, besonders auf internationaler Ebene, bleibt somit momentan nur stark eingeschränkt möglich.

Bei allen Bemühungen wird letztendlich deutlich, dass die reine Mengenerhebung als Berechnungsgrundlage in Kombination mit DDD_{vet} nicht ausreichend ist, um den Antibiotikaverbrauch abschließend zu beurteilen (DUPONT et al. 2015, SILLEY et al. 2012, TAVERNE et al. 2015). Ein Vergleich der Behandlungshäufigkeiten unterschiedlicher Populationen ist nur begrenzt, ein zwischenartlicher Vergleich ist nicht möglich (CHAUVIN et al. 2001, GRAVE et al. 2004, MERLE et al. 2014, SCHAEKEL et al. 2017, VAN RENNINGS et al. 2013).

3.1.3 Monitoring-Systeme in Deutschland

Eine detailliertere Dokumentation ermöglicht die Berechnung der Behandlungshäufigkeit auf Grundlage der "Used Daily Doses" (UDD), der tatsächlich verabreichten Tagesdosis eines Wirkstoffes pro Tier. Zur Berechnung wird die verabreichte Menge des antibiotischen Wirkstoffs, die Behandlungsdauer sowie die Anzahl der behandelten Tiere benötigt (TIMMERMAN et al. 2006). Grundsätzlich bietet die Nutzung von UDDs durch die Informationstiefe unverzerrte Ergebnisse (DALTON et al. 2007, VAN RENNINGS 2014). Erforderliche Informationen sind jedoch ausschließlich auf Verbraucherebene zu erhalten und somit selten verfügbar.

Deutschland bildet daher bezüglich der Anwendung von Monitoringsystemen innerhalb Europas eine Ausnahme. Durch die Pflicht der Tierärzte jedes für Lebensmittel-liefernde Nutztiere abgegebene oder angewendete Tierarzneimittel zu dokumentieren, existiert bereits seit Jahren eine geeignete Datengrundlage. Die im Rahmen dieser Pflicht auszufüllenden "Abgabe- und Anwendungs-Belege" (AuA-Belege) beinhalten alle notwendigen Informationen zur Berechnung einer Therapiehäufigkeit oder einer äquivalenten Maßzahl nach dem Prinzip der UDDs. In Deutschland dienen unter anderem die nach dem Arzneimittelgesetz verpflichtende Dokumentation in der behördlichen HI-Tier-Datenbank, die Dokumentation innerhalb des privatwirtschaftlichen Systems der Firma QS Qualität und Sicherheit GmbH, aber auch wissenschaftliche Untersuchungen wie das Projekt VetCAB („Veterinary Consumption of Antibiotics“) oder andere bestandsspezifische Untersuchungen der Dokumentation des Antibiotikaeinsatzes.

Die in diesen Systemen verwendeten Maßzahlen werden jedoch unterschiedlich definiert. Da häufig keine detaillierte Beschreibung der genutzten Maßzahl angeführt wird, kommt es bei der Interpretation immer wieder zu Missverständnissen und auch die Nutzung der Maßzahlen wird durch die Unübersichtlichkeit erschwert. Aus diesem Grund wurden im **Manuskript I** die wichtigsten in Deutschland zur Anwendung kommenden Maßzahlen zur Dokumentation des Arzneimitelesatzes detailliert vor- und, systematisch nebeneinander gestellt sowie deren Unterschiede beschrieben.

Der Vergleich der Definitionen in Deutschland genutzter Maßzahlen sowie dazugehöriger Variablen im **Manuskript I** zeigt, dass in den errechneten Zielgrößen (numerische) Unterschiede bestehen können und somit ein unmittelbarer Vergleich der Maßzahlen nicht statthaft ist. Eine Vereinfachung durch einheitliche Konventionen bezüglich einzelner Eingangsgrößen erscheint daher zwingend notwendig, um die Interpretation der Maßzahlen zu vereinfachen und Vergleiche zwischen Studien, Regionen oder Ländern zu ermöglichen. Dazu gehören, neben der Definition der Bezugspopulation bzw. der einzelnen Nutzungsrichtungen und des Bezugszeitraumes, Größen wie die Anzahl der Wirkstoffe und die Dauer der Behandlung:

Der Bezugszeitraum ist grundsätzlich – ebenso wie die Bezugspopulation – innerhalb jedes Systems variabel. Es ist jedoch zu beachten, dass bei Vergleichen stets nicht nur derselbe Zeitraum und eine vergleichbare Bezugspopulation, sondern auch dieselben Konventionen bezüglich der Zuordnung von Behandlungen und der Berechnung der Bezugspopulation getroffen werden.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Regel bei der Definition eines antibiotischen Präparates oder Wirkstoffes. Hier muss definiert werden, ob die Maßzahl den Einsatz einzelner Wirkstoffe oder gesamter Präparate widerspiegelt. Dies ist besonders im Hinblick auf Kombinationspräparate (wie beispielsweise Trimethoprim und Sulfonamide) zu berücksichtigen. Fachlich werden hier die synergistische Wirkung beider Wirkstoffe bzw. die individuelle Wirkung und potentielle Resistenzselektion jedes einzelnen Wirkstoffes angeführt. Um national und international eine einheitliche Vorgehensweise bezüglich der Anzahl zu berücksichtigender Wirkstoffe in Kombinationspräparaten zu erreichen, wird empfohlen, Konventionen bezüglich der Anzahl der zu wertenden Wirkstoffe für alle Präparate zu abzustimmen.

Ähnliches gilt für die Definition der Dauer einer Behandlung. Unterschieden werden hier die Anwendungsdauer, also die Anzahl der Tage, an denen ein Präparat tatsächlich verabreicht wird, und die Wirkdauer, also die Anzahl der Tage, an denen ein Präparat wirkt. Die Wirkdauer, besonders hinsichtlich sogenannter "One-Shot-Präparate", spiegelt den Antibiotikaeinsatz vor dem Hintergrund der Resistenzproblematik einerseits zwar adäquater wider, ist jedoch andererseits von einer Vielzahl von Faktoren abhängig und kann daher nicht grundsätzlich und übergreifend pauschal festgelegt werden. Die Formulierung des Präparates sowie Art, Lokalisation und Ausmaß der bakteriellen Besiedelungen spielen dabei unter anderem

eine entscheidende Rolle. Ob und wenn ja, in welcher Form hier ein genereller Konsens hergestellt werden kann, muss daher derzeit offen bleiben.

International erfasst TRAUFFLER et al. (2014) in Österreich den Antibiotikaeinsatz von Schweine haltenden Betrieben auf der Basis von UDDs. Hierzu wurden die Meldungen der Landwirte mit Rechnungen und Verschreibungen von Tierärzten verglichen und auf deren Plausibilität geprüft. Grundsätzlich sind diese Informationen zwar auch auf Verteilerebene, also von den Tierärzten zu erhalten, TRAUFFLER et al. (2014) stellten jedoch fest, dass nicht alle verschriebenen Antibiotika auch eingesetzt werden. Daher sprechen sich TRAUFFLER et al. (2014) ebenso wie zahlreiche weitere Autoren (CHAUVIN et al. 2002, MERLE et al. 2012b, MORENO 2012, STEVENS et al. 2007, TIMMERMAN et al. 2006) für die Landwirte als Hauptdatenquelle aus.

Synopsis 1: Insgesamt zeigt sich, dass sich die internationale Situation bei der Dokumentation des Antibiotikaeinsatzes von der in Deutschland nicht wesentlich unterscheidet. Die Vielzahl der unterschiedlichen Methoden zur Erhebung des Antibiotikaeinsatzes ist allerdings sehr unübersichtlich, wenig standardisiert und untereinander nur begrenzt direkt vergleichbar. Bei der Interpretation der Maßzahlen sollte daher stets Rücksicht auf die Besonderheiten der jeweiligen Maßzahl genommen werden.

Aufeinander abgestimmte nationale Monitoring-Systeme erscheinen vor diesem Hintergrund unerlässlich. Informationen sollten hierbei auf der Endverbraucher-Ebene, den Landwirten, erhoben werden. Sollten die bisher entwickelten DDD_{vet}-Listen weiterhin genutzt werden, müssen diese für alle Mitgliedstaaten der EU und für alle Tierarten verfügbar gemacht werden. Unabhängig davon sollte außerdem die Zulassung von Arzneimitteln und damit einhergehend die Dosierungsempfehlungen sowie Empfehlungen zur Behandlungsdauer vereinheitlicht werden.

3.2 Reduktion des Antibiotikaeinsatzes

3.2.1 Antibiotikaeinsatz in Deutschland

Um den Einsatz von Antibiotika bei Nutztieren im zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung antimikrobieller Resistenz zu untersuchen, müssen langfristige Veränderungen des Antibiotikaeinsatzes dokumentiert und deren mögliche Ursachen untersucht werden. **Manuskript II** untersucht daher die Veränderungen des Antibiotikaeinsatzes in der deutschen Schweinehaltung im zeitlichen Verlauf. Darüber hinaus werden Faktoren im Zusammenhang mit der Verwendung von Antibiotika analysiert, um mögliche Strategien zur weiteren Reduzierung der antimikrobiellen Verwendung zu identifizieren.

Für 2011, 2013 und 2014 wurden Antibiotika-Nutzungsdaten erhoben und im Rahmen des VetCAB-Projekts untersucht. Für jede gehaltene Nutzungsrichtung lieferten ca. 300 teilnehmende Schweine haltende Betriebe Informationen über den Antibiotikaeinsatz auf der Grundlage von AuA-Belegen (Abgabe- und Anwendungsbelege), die von ihrem Tierarzt ausgefüllt wurden, sowie Informationen über ihre aktuellen Stallkapazitäten. Die Daten für Sauen, Ferkel, Läufer und Mastschweine wurden getrennt beschrieben, wobei die halbjährliche Therapiehäufigkeit (TH) zur Messung des Antibiotikaverbrauchs herangezogen wurde. Lineare, gemischte Modelle wurden verwendet, um die Auswirkungen von Zeit, Betriebsgröße, Region und Betriebsmanagementkategorie auf die Therapiehäufigkeit zu untersuchen.

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung für die Jahre 2011, 2013 und 2014 eine statistisch signifikante Veränderung der Therapiehäufigkeit in deutschen Schweinehaltungsbetrieben mit p-Werten unter 0,001, besonders in der Gruppe der Ferkel und der Mastschweine.

Tabelle 1 zeigt vergleichend die Maßzahlen vier verschiedener Monitoring-Systeme in Deutschland in den (Halb-)Jahren 2011 bis 2017. Die Zahlen in Klammern geben dabei die relative Reduktion der Maßzahl in % im Vergleich zum (1.Halb-) Jahr 2014 an.

Es wird deutlich, dass der gezeigte Trend im Antibiotikaeinsatz im Einklang mit den gemeldeten generellen Verkaufszahlen in Deutschland steht, bei denen seit 2011 eine Reduzierung von 1706 Tonnen um 468 Tonnen auf etwa 1238 Tonnen im Jahr 2014 beobachtet wurde (BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT u. PAUL-EHRLICH-GESELLSCHAFT FÜR CHEMOTHERAPIE E.V. 2016).

Dieser Trend scheint sich auch in den folgenden Jahren fortzusetzen. Die vom BVL gemäß Arzneimittelgesetz veröffentlichte Therapiehäufigkeit zeigt seit Jahren eine fortwährende Reduktion: Bei Läufern (bis 30 kg Körpergewicht) und Mastschweinen (ab 30 kg Körpergewicht) gingen die Medianwerte in der zweiten Jahreshälfte 2014 von 4,8 bzw. 1,2 auf in der zweiten Jahreshälfte 2017 auf 3,0 bzw. 0,4 zurück (BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT 2018, BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT 2015b). Analog gilt dies auch bei dem von der QS – Qualität und Sicherheit GmbH veröffentlichten Therapieindex. Hier sank der Median von 10,71 (Läufer bis 30 kg BW) bzw. 1,76 (Mastschweine ab 30 kg BW) in der zweiten Jahreshälfte 2014 auf 3,43 bzw. 0,47 in der zweiten Jahreshälfte 2017 (QS QUALITÄT UND SICHERHEIT GMBH 2018). (Die Firma QS und das Arzneimittelgesetz verwendet für die Nutzungsrichtung der Läufer bis 30kg KG den Term "Ferkel". Zur besseren Übersichtlichkeit und Abgrenzung zu weiteren Nutzungsrichtungen wird hier und im Folgenden für diese Nutzungsrichtung der Term "Läufer" genutzt.)

Tabelle 1: Vergleich der Maßzahlen der Monitoring-Systeme des Deutschen Institutes für Dokumentation und Information (Dimdi), des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG), der Firma Qualität und Sicherheit GmbH (QS) und des Forschungsprojektes Veterinary Consumption of Antibiotics (VetCAB) in absoluten Zahlen sowie in Relation zum (ersten Halb-) Jahr 2014 (Zahlen in Klammern)

	2011-1	2011-2	2012-1	2012-2	2013-1	2013-2	2014-1	2014-2	2015-1	2015-2	2016-1	2016-2	2017-1	2017-2
Dimdi**1)	t	1706 (137,8%)	1619 (130,8%)	1452 (117,3%)										
Sauen														
AMG²⁾	TH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
QS³⁾	TI	-	-	-	-	-	1,01 (100%)	0,86 (85,1%)	0,87 (86,1%)	0,83 (82,1%)	0,87 (86,1%)	1,04 (103,0%)	1,04 (103,0%)	1,05 (104,0%)
VetCAB⁴⁾	TH	1,2 (100%)	1,0 (83,3%)	-	1,0 (83,3%)	1,1 (91,7%)	1,2 (100%)	1,2 (100%)	1,1 (91,7%)	0,7 (58,3%)	-*	-*	-*	-*
Ferkel														
AMG²⁾	TH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
QS³⁾	TI	-	-	-	-	-	15,16 (100%)	13,07 (86,2%)	12,48 (82,3%)	13,65 (90,0%)	15,00 (98,9%)	19,13 (126,2%)	19,13 (126,2%)	18,88 (124,5%)
VetCAB⁴⁾	TH	3,8 (223,5%)	3,9 (229,4%)	-	4,7 (276,5%)	2,7 (158,8%)	2,1 (123,5%)	1,7 (100%)	2,0 (117,6%)	1,5 (88,2%)	-*	-*	-*	-*
Läufer														
AMG²⁾	TH	-	-	-	-	-	4,79 (100%)	5,93 (123,8%)	3,49 (82,3%)	3,35 (69,9%)	3,06 (63,9%)	3,02 (63,0%)	3,02 (63,0%)	2,97 (62,0%)
QS³⁾	TI	-	-	-	-	-	10,71 (100%)	7,02 (65,5%)	4,25 (39,7%)	3,53 (33,0%)	3,20 (29,9%)	3,85 (35,9%)	3,85 (35,9%)	3,43 (32,0%)
VetCAB⁴⁾	TH	10,0 (120,5%)	8,2 (98,8%)	-	9,3 (112,0%)	9,2 (110,8%)	8,3 (100%)	5,2 (62,7%)	3,0 (36,1%)	-*	-*	-*	-*	-*
Mastschweine														
AMG²⁾	TH	-	-	-	-	-	1,20 (100%)	0,76 (63,3%)	0,55 (45,8%)	0,44 (36,7%)	0,45 (37,5%)	0,38 (31,7%)	0,38 (31,7%)	0,44 (36,7%)
QS³⁾	TI	-	-	-	-	-	1,76 (100%)	0,73 (41,5%)	0,52 (29,5%)	0,37 (21,0%)	0,41 (23,3%)	0,48 (27,3%)	0,48 (27,3%)	0,47 (26,7%)
VetCAB⁴⁾	TH	5,1 (228,6%)	5,3 (257,1%)	-	2,6 (371,4%)	2,7 (385,7%)	1,2 (171,4%)	0,7 (100%)	0,5 (71,4%)	0,5 (71,4%)	-*	-*	-*	-*

*Daten bisher nicht veröffentlicht
 **Daten ausschließlich jährlich erfasst; keine Zuordnung zu Tierarten/Nutzungsrichtungen möglich
 1) BVL 2018b
 2) BVL 2015a, BVL 2016a, BVL 2017a, BVL 2016b, BVL 2017b, BVL 2018, BVL 2015b
 3) QS QUALITÄT UND SICHERHEIT GMBH 2018
 4) HEMME et al. 2018, KREIENBROCK ET AL.:2017

3.2.2 Antibiotikaeinsatz in Europa

Die Reduktion im Antibiotikaverbrauch kann auch in anderen europäischen Ländern beobachtet werden. In 25 Mitgliedstaaten reduzierte sich von 2011 - 2015 die Antibiotikaverkaufsmenge für Lebensmittel liefernde Tiere um insgesamt 13,4% (mg/PCU), berichtete die EMA im siebten Report des Projektes "European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption" (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2017). Es gibt darunter jedoch auch einzelne Länder, in denen die registrierte Verkaufsmenge anstieg.

Spanien beispielsweise verzeichnete einen Zuwachs von 259.5 mg/PCU im Jahr 2010 auf 402.0 mg/PCU im Jahr 2015, was einem Zuwachs von etwa 55% entspricht. Da 2013 das System umstrukturiert wurde, sind die Ergebnisse der Jahre 2010-2013 allerdings nicht direkt mit den Folgejahren zu vergleichen. Laut der EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2017) handelt es sich hierbei jedoch um eine Unterschätzung der ersten Jahre, so dass der Anstieg eventuell weniger extrem ausgefallen sein könnte, als dargestellt. Nichtsdestotrotz gehört Spanien damit zu den Mitgliedstaaten, die die höchste Antibiotikaverkaufsmenge in mg/PCU dokumentierten. Nach der Implementierung eines Fünfjahresplans im Juni 2014 sank in Spanien die Antibiotikaverkaufsmenge um etwa 4%. Die Gewährleistung eines funktionierenden Surveillance-Systems und eine verstärkte Öffentlichkeitsarbeit könnten zumindest anteilig für diese Entwicklung verantwortlich sein.

Schweden hat im Vergleich zu Spanien in diesem Zeitfenster nur einen Bruchteil mg/PCU eingesetzt und diesen außerdem im Laufe der Jahre reduzieren können. Im Jahr 2010 wurden in Schweden etwa 15.2 mg/PCU Antibiotika verkauft, im Jahr 2014 11,5 mg/PCU. 2015 wurde mit 11,8 mg/PCU etwa ähnlich viel Antibiotika für Lebensmittel liefernde Tiere verkauft wie im Vorjahr.

Auch in Belgien, Norwegen und den Niederlanden berichtete die EMA von einem steten Rückgang der Menge verkaufter Antibiotika pro PCU an Lebensmittel liefernde Tiere 2015 im Vergleich zu den Vorjahren (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2017). In Belgien wie in Norwegen ist die Reduktion eher gering ausgefallen, wobei in Norwegen bereits auf einem extrem niedrigen Niveau Antibiotika verkauft werden (2010 4,1 mg/PCU und 2015 2,9 mg/PCU). Belgien hingegen liegt mit 180,1 mg/PCU im Jahr 2010 und 150,1 mg/PCU im Jahr 2015 eher im oberen Bereich des in Europa dokumentierten Antibiotikaeinsatzes.

In den Niederlanden ist die Situation ähnlich der in Deutschland: im Jahr 2010 wurden in Relation zu anderen europäischen Ländern mit 164,8mg/PCU relativ viel Antibiotika verkauft. Bis zum Jahr 2015 wurde die Verkaufsmenge auf 64,4 mg/PCU reduziert.

Österreich, Dänemark und England haben ihren Antibiotikaverkauf für Lebensmittel liefernde Tiere pro PCU ebenfalls reduziert. In diesen Ländern begann die Reduktion lediglich erst 2012 bzw. 2013 (EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2017).

In Dänemark stieg der Antibiotikaverbrauch laut DANMAP (2015) (Danish Programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals, food and humans) sogar bis 2014 an (DAPD; ADD pro 1000 Tiere pro Tag). Seitdem sinkt der DAPD kontinuierlich (DANMAP 2017). Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass in Dänemark die Antibiotikaverkaufsmenge zwischen von 2009 bis 2011 beträchtlich reduziert wurde. Hier lässt sich ein zeitlicher Zusammenhang zu der "yellow card"-Initiative herstellen, einem Benchmarking-System für Schweinehaltungen der dänischen Veterinär- und Lebensmittelbehörde (DVFA) (JENSEN et al. 2014, MINISTRY OF FOOD AGRICULTURE AND FISHERIES 2015).

Auch in anderen Ländern wie in den Niederlanden und Belgien konnten Benchmarking-Systeme als ein effektives Werkzeug zur Antibiotikareduktion implementiert werden (AMCRA 2018, HEEDERIK et al. 2014). In Deutschland wurde mit der 16.Arzneimittelgesetz-Novelle ein Benchmarking-System eingeführt. Das Gesetz verpflichtet in §58d bestimmte Mastvieh haltende Betriebe, deren betriebsbezogene Therapiehäufigkeit über dem halbjährlich berechneten Median (Kennzahl 1) oder über dem dritten Quartil (Kennzahl 2) liegt, Maßnahmen zur Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes durchzuführen.

Die Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes in Ländern, in denen schon vor einigen Jahren Surveillance-Systeme implementiert wurden, zeigt, dass der Antibiotikaeinsatz nicht unbegrenzt reduziert werden kann. In Schweden stagniert beispielsweise die Antibiotikareduktion in Schweine haltenden Betrieben seit einigen Jahren nahezu (SVARM 2016). Auch in Deutschland ist dieses Phänomen bereits erkennbar. Betrachtet man den Median der Therapiehäufigkeit (HI-Tier) bzw. des Therapieindices (QS) für Ferkel und Mastschweine wird deutlich, dass der größte Teil der beträchtlichen Reduktion bereits 2015 erreicht wurde (Abbildung 1)

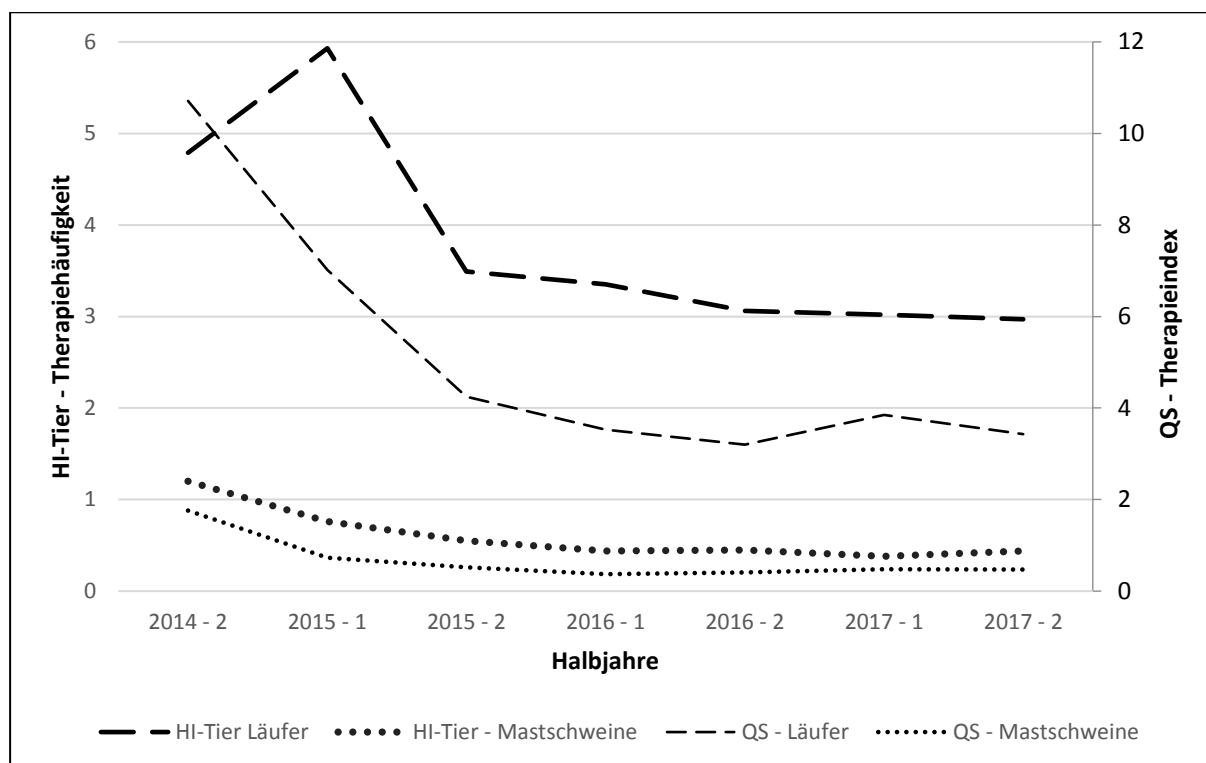


Abbildung 1: Median der Therapiehäufigkeit der HI-Tier und des Therapieindex der Firma QS für Läufer und Mastschweine im zeitlichen Verlauf

(Quellen: BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT (2015a, 2016a, 2017a, 2016b, 2017b, 2018, 2015b), QS QUALITÄT UND SICHERHEIT GMBH (2018))

Betrachtet man den Median der Therapiehäufigkeit (HI-Tier) der Mastschweine gemäß Dokumentation nach der 16. Novelle des AMG (Abbildung 1), so liegt dieser seit zwei Jahren konsequent unter 0,5. In der deutschen Mastrinderhaltung liegt der Median der Therapiehäufigkeit sogar stets bei 0,0 (BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT (2015a, 2016a, 2017a, 2016b, 2017b, 2018, 2015b)). Das bedeutet, dass nunmehr jeder Antibiotikaeinsatz in der Mastrinderhaltung zur förmlichen Durchführung von Maßnahmen verpflichtet, obwohl zu unterstellen ist, dass diese wenigen Behandlungen therapeutisch zwingend erforderlich erscheinen. Bei den Mastschweinen erscheint dieses Problem weniger ausgeprägt, tendiert jedoch in eine ähnliche Richtung. An dieser Stelle erscheint es notwendig, gesetzliche Maßnahmen – insbesondere das in Deutsch-

land durchgeführte Benchmarking System – anzupassen, um einzelne erkrankte Nutztiere weiterhin gesetzeskonform antibiotisch behandeln zu können.

In Schweden wurde die vorherige Reduktion des Antibiotikaeinsatzes durch eine Veränderung des Anwendungsverhaltens abgelöst. Der Verkauf von antibiotischen Präparaten für Gruppenbehandlungen (i.d.R. orale Medikation) ist weiter zurückgegangen, während der Verkauf von antibiotischen Präparaten für Einzelbehandlungen, vorzugsweise mit Substanzen mit engem Wirkspektrum wie Benzylpenicillin, anstieg. Es scheinen also weniger metaphylaktische Behandlungen durchgeführt worden zu sein (SVARM 2016). In Deutschland stehen diesbezügliche Studien noch aus.

Synopsis 2: Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass fast alle Länder mit Antibiotika-Monitoring-Systemen in der Nutztierhaltung erfolgreich den Antibiotikaverbrauch reduzieren. Auch wenn ein unmittelbarer, kausaler Zusammenhang zwischen der Implementierung gesetzlicher Monitoring-Systeme und einer Reduktion im nationalen Antibiotikaverbrauch förmlich auf diese Weise nicht nachgewiesen werden kann, so lässt sich doch ein solcher Zusammenhang postulieren. Das Bewusstsein sowohl in der Gesellschaft als auch in der Landwirtschaft für das Problem der Resistenzselektion wächst. Die Einführung von Überwachungssystemen, die Veröffentlichung wissenschaftlicher Studien aus ganz Europa (AARESTRUP 1999, AARESTRUP 2005, BOS et al. 2013, CHAUVIN et al. 2002, GRAVE et al. 2006, JENSEN et al. 2012, MERLE et al. 2013, SCHAEKEL et al. 2017, TRAUFFLER et al. 2014, VAN RENNINGS et al. 2015) und verschiedene Maßnahmen internationaler und nationaler Entscheidungsträger (ANON. 2013, BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT u. PAUL-EHRLICH-GESELLSCHAFT FÜR CHEMOTHERAPIE E.V. 2016, DANMAP 2017, EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2017, MARAN 2017, SVARM 2017, WORLD HEALTH ORGANIZATION 2015) hat hierzu sicherlich einen entscheidenden Beitrag geleistet.

Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass in jeder Tierhaltung Krankheiten auftreten können, die eine antibiotische Behandlung erfordern. Das Ziel eines

Surveillance und Benchmarking Systems kann also nicht darin bestehen, den Antibiotikaeinsatz zu verhindern, sondern verantwortungsvolle Anwendungsroutinen zu etablieren. Es ist auch in Deutschland davon auszugehen, dass in Zukunft ein Plateau erreicht wird und die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes stagniert. Weitere Studien sind unabdingbar, um das notwendige Maß an Antibiotika in der Nutztierhaltung zu bestimmen, das benötigt wird, um kranke Tiere zu behandeln, ohne mit dem Tierschutz durch den gesetzlichen Zwang zu weiteren Reduktionen in Konflikt zu geraten. Alle Maßnahmen müssen regelmäßig und detailliert evaluiert werden, um Surveillance- und Benchmarking-Systeme gegebenenfalls anpassen zu können.

3.3 Einflussfaktoren auf den Antibiotikaeinsatz

Um gezielte Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes ergreifen und die Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes abschließend beurteilen zu können, ist es zwingend notwendig Faktoren zu untersuchen, die mit dem Antibiotikaeinsatz assoziiert sind. Zu diesem Zweck wurde im **Manuskript II** nicht nur die Therapiehäufigkeit in ihrer zeitlichen Entwicklung, sondern auch die begleitenden Einflussfaktoren wie Betriebsgröße, regionale Zugehörigkeit, das Haltungssystem (Betriebskategorie) und der behandelnde Tierarzt mithilfe mehrfaktorieller Modelle betrachtet.

Die Betriebsgröße hat dabei einen statistisch signifikanten Einfluss in allen gerechneten Modellen, wobei die Mittelwertschätzer für die Therapiehäufigkeit mit zunehmender Größe der Betriebe ansteigen. Die regionale Zugehörigkeit dagegen hat ausschließlich im Läufer-Modell einen statistisch signifikanten Einfluss. Betriebe der Kategorie "Ost" waren im geschätzten Mittelwert fast vierfach höher als die Betriebe der Kategorie "Nordwest" und "Mitte" einzuordnen. Die Betriebskategorie hatte einen statistisch signifikanten Einfluss im Ferkel-, Läufer- und im Mastschwein-Modell. Die Mittelwertschätzer der Läufer- und Mastschwein-Modelle waren in der Kategorie "Mast" (reine Mastbetriebe) statistisch signifikant höher als in der Kategorie "Kombi" (kombinierte Zucht- und Mastbetriebe, "farrow-to-finish"). Auch der Tierarzt hat – ebenso wie in der vorangegangenen Studie von VAN RENNINGES et al. (2015) – einen statistisch signifikanten Effekt auf die Therapiehäufigkeit.

Schon 2011 konnten VAN DER FELSKLERX et al. (2011) einen signifikanten Zusammenhang zwischen größeren Betrieben und einem erhöhten Antibiotikaeinsatz feststellen. Auch VIEIRA et al. (2011) konnten mithilfe einer linearen Regression einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Betriebsgröße und der Behandlungshäufigkeit nachweisen. Anders als im **Manuskript II** fiel hier die Kategorie der kleineren Betriebe im Vergleich zu den größeren Betrieben mit einer höheren Behandlungshäufigkeit auf. Als Ursache vermuteten die Autoren eine höhere Professionalität und damit einhergehend eine bessere Biosicherheit der größeren Betriebe. Da das Kollektiv in **Manuskript II** ausschließlich aus Haupterwerbsbetrieben besteht, ist dieser Effekt hier nicht darstellbar. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass mit einer wachsenden Herdengröße auch der Infektionsdruck steigt (GARCÍA-FELIZ et al. 2009, HAUTEKIET et al. 2008, ÖSTERBERG et al. 2006) und somit ein erhöhter Einsatz von Antibiotika in größeren Betrieben plausibel erscheint (VAN DER FELSKLERX et al. 2011). In der Studie von VAN RENNINGS et al. (2015) ermittelten die Autoren bis auf eine Ausnahme dagegen keinen signifikanten Einfluss der Betriebsgröße auf die Therapiehäufigkeit. Da die Studienpopulation von VAN RENNINGS et al. (2015) der hier untersuchten Population in Teilen entspricht, scheint dies zunächst ein Widerspruch. Jedoch ist durch die Erweiterung der Modelle um den zeitlichen Verlauf, die Betriebsform sowie einer grundsätzlich anderen Berücksichtigung des Einflusses der Tierärzte in einem hierarchischen, wesentlich spezifischeren Modell angepasst, so dass der Effekt hier als generell plausibler angesehen werden muss.

Bezüglich des Einflusses der regionalen Zugehörigkeit ergaben sich keine Veränderungen im Vergleich zur Vorgängerstudie von VAN RENNINGS et al. (2015). Obwohl die hohe Populationsdichte in einigen untersuchten Regionen einen höheren Infektionsdruck rechtfertigen könnte (ELBERS et al. 1999, MERLE et al. 2012a), konnte in beiden Studien kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Regionen und dem Antibiotikaeinsatz festgestellt werden. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Ausprägung des Antibiotikaeinsatzes innerhalb einer Nutzungsrichtung unabhängig von der hier gewählten regionalen Zuordnung nach MERLE et al. (2012a) ist.

Die Betriebskategorie zeigt bei VAN DER FELSKLERX et al. (2011), ebenso wie im **Manuskript II**, einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Antibiotikaeinsatz bei Mastschweinen, die in reinen Mastbetrieben häufiger Antibiotika verabreicht bekamen als in kom-

binierten Zucht- und Mastbetrieben. Da die Tiere in reinen Mastbetrieben aus anderen und häufig verschiedenen Zuchtbetrieben stammen, könnten differierende betriebsspezifische Keimspektren das Infektionsrisiko nach der ersten Umstallung erhöhen. Diese Ergebnisse sind auch in anderen Studien zu finden (CASAL et al. 2007, MORENO 2012). Da die Sauen, ebenso wie die Ferkel, unabhängig von der Betriebskategorie nicht umgestallt werden, unterstützt der hier nicht signifikante Einfluss diese Theorie. Bei den Ferkeln ist zwar ein signifikanter Einfluss sichtbar, jedoch ist im Antibiotikaeinsatz kein nennenswerter Unterschied zwischen reinen Zuchtbetrieben und kombinierten Betrieben nachweisbar.

Weitere Studien zeigen die Existenz anderer zusätzlicher Einflussfaktoren. RAITH et al. (2016) untersuchten den Zusammenhang zwischen PCV-2-Impfungen (*porzines Circovirus*) und dem Einsatz von Antibiotika in österreichischen Schweinehaltungen und konnten einen statistisch signifikanten Einfluss feststellen. POSTMA et al. (2016) evaluierten Produktions- und Managementsysteme in Bezug auf die eingesetzten Antibiotika und konnten auch hier Zusammenhänge belegen. Beispielsweise konnten sie bei Schweinehaltungen mit höherem Biosicherheitsstatus einen statistisch signifikant niedrigeren Antibiotikaeinsatz nachweisen. Auch das Absetzalter der Ferkel scheint von entscheidender Bedeutung für den nachfolgenden Antibiotikaeinsatz bei den Tieren zu sein. Ähnliche Arbeiten belegten diese Zusammenhänge auch bei anderen Tierarten, wie beispielsweise CHAUVIN et al. (2005) in Mastputenhaltenden Betrieben.

Außerdem wurden bereits zahlreiche sozioökonomische Einflussfaktoren diagnostiziert. COYNE et al. (2014), MORENO (2014a) und VISSCHERS et al. (2016a, 2016b) belegten Zusammenhänge zwischen Einstellungen und Gewohnheiten der Landwirte und dem Einsatz von Antibiotika. Auch die Zusammenarbeit mit Betriebstierärzten und die persönliche Beziehung zu diesen wurde bereits untersucht (FORTANÉ et al. 2015).

COLLINEAU et al. (2018) unterteilten zahlreiche dieser Faktoren in Blöcke und untersuchten mithilfe einer Multiblock Regression (mbPLS; Multiblock partial least-squares) sowohl den Einfluss der einzelnen Variablen als auch den der Blöcke auf den Antibiotikaeinsatz in vier verschiedenen Ländern. Der Block "Auftreten klinischer Symptome" hatte in allen Ländern einen statistisch signifikanten Einfluss. Der Einfluss aller anderen Blöcke unterschied sich von Land zu Land: In Belgien war zudem der Block "technische Leistungsmerkmale", der

unter anderem die Variable der Mortalität der Ferkel beinhaltet, statistisch signifikant einflussreich. In Frankreich besaß der Block "Impfschema" einen signifikanten Einfluss. Der Block "Herdenmerkmale" mit Variablen zum Absetzalter der Ferkel, der Belegfrequenz, der Anzahl der vorhandenen Sauen und dem Alter und der Erfahrung des Landwirtes hatte in Deutschland den größten Einfluss, wobei die Betriebsgröße und die Anzahl der Mitarbeiter pro Sau hier die einflussreichsten Variablen darstellten. Zusätzlich zu den "Herdenmerkmalen" zeigte sich in Schweden ein signifikanter Einfluss des Blocks "Gewohnheiten und Ansichten des Landwirtes".

COLLINEAU et al. (2018) betonen damit also nicht nur, dass eine Vielzahl von Einflussfaktoren existiert und eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes durch ganzheitliches Herangehen effektiver gestaltet werden könnte, sondern auch, dass es länderspezifische Unterschiede gibt, die in Monitoring-Systemen berücksichtigt werden sollten.

Synopsis 3: Das Ziel jedes Surveillance- und Benchmarking-Systems ist der verantwortungsvolle Umgang mit Antibiotika. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es wichtig die Faktoren zu kennen, die den Antibiotikaeinsatz beeinflussen. Die Erhebung und Analyse detaillierter Daten ist zu diesem Zweck daher unerlässlich. Es ist daher dringend zu empfehlen, dass bei der weiteren Entwicklung des Surveillance Systems zur Beobachtung des Antibiotikaverbrauchs diese Variablen standardisiert mit erfasst werden.

3.4 Ausblick

Es stellt sich abschließend die Frage, welche weiteren Prinzipien verfolgt werden können, um eine anhaltende Reduktion des Einsatzes von Antibiotika zu gewährleisten bzw. wo eine Grenze dieser Reduktion liegen kann. Insbesondere die Feststellung eben dieser Grenze ist von essentieller Bedeutung. Es darf keinerlei Reduktion über die tierärztlich notwendige Anforderung der Behandlung von Erkrankungen geben, da ansonsten die Tiergesundheit und das

Tierwohl gefährdet wäre. Ebenso stellt sich letztlich die Frage, inwieweit eine Reduktion tatsächlich einen Beitrag zur Eindämmung des Auftretens von Resistenzen liefern kann.

Eine Möglichkeit der weiteren Reduktion des Antibiotikaeinsatzes wird darin gesehen, bestimmte Wirkstoffe für die Nutztiermedizin zu verbieten, bzw. deren Einsatz auf ein notwendiges Maß zu beschränken. Im Fokus der Diskussion stehen dabei Wirkstoffe, die auch in der Humanmedizin von besonderer Bedeutung sind. Die WHO zählt hierzu beispielsweise die Fluorchinolone und die Cephalosporine der dritten, vierten und fünften Generation (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2017). Eine entsprechende Umsetzung erfolgte in Deutschland mit dem Inkrafttreten der überarbeiteten "Verordnung über tierärztliche Hausapotheken" (TÄHAV) im März diesen Jahres (ANON. 2018). Anstatt eines Verbotes einzelner antibiotischer Wirkstoffe werden unter anderem vor der Verwendung einzelner Wirkstoffe Antibio-gramme zur Pflicht sowie die Umwidmung dieser Wirkstoffe beschränkt.

Nicht nur die Art und die Häufigkeit der eingesetzten Antibiotika beeinflussen die Resistenzselektion. STAHL et al. (2016) untersuchten in ihrer Studie die Darreichungsform von Antibiotika in der Nutztiermedizin. Es zeigte sich, dass durch pharmazeutische Formulierungen wie Pellets oder Granula die Umweltbelastung von Sulfonamiden durch massive Staubreduktion während der Fütterung erheblich verringert werden kann.

Insgesamt ist der Reduktion des Antibiotikaeinsatzes eine Grenze gesetzt, solange bakterielle Infektionserkrankungen auftreten, bei denen die Behandlung mit Antibiotika aus tierärztlicher Sicht die wichtigste Option der Therapie darstellt. Der einzig adäquate Weg zu einer Reduktion des medizinisch notwendigen Antibiotikaeinsatzes basiert letztendlich auf der Gesunderhaltung der Nutztierbestände. Zur Verfügung stehen zu diesem Zweck gut erforschte Maßnahmen zur Senkung des Infektionsdrucks und Unterbrechung der Infektketten, sowie zur Stimulierung des spezifischen und unspezifischen Immunsystems. Durch Impfungen, Hygienemaßnahmen und der Züchtung widerstandsfähiger Nutztiere kann die Gesundheit der Nutztierbestände unterstützt und der Antibiotikaeinsatz niedrig gehalten werden (WIELER u. BALJER 1999). Zahlreiche Studien und Forschungsprojekte beschäftigen sich daher mit Prinzipien der Gesunderhaltung von Nutztierbeständen:

PAPA et al. (2014) konnten z.B. einen positiven Einfluss durch den Einsatz von Bakteriophagen auf die Gesundheit von Fischen nachweisen und dadurch eine mögliche Alternative für antibiotische Behandlungen aufzeigen. Aktuelle Forschungsvorhaben unterstützen dies auch für andere Tierarten. Auch der Einsatz von Pro- und Präbiotika sowie organischen Säuren wird in zahlreichen Studien zur Gesunderhaltung von Nutztieren untersucht (ABUDABOS et al. 2015, JENSEN et al. 2013, JURADO-GAMEZ et al. 2013, RASSCHAERT et al. 2016). Außerdem gibt es Studien zu Bakterien der Gattung *Bdellovibrio*, die parasitär Krankheitserreger befallen und somit eine antibiotische Wirksamkeit besitzen (KADOURI et al. 2013). Andere Studien beschäftigen sich mit der Ausnutzung des Konkurrenzausschlussprinzips nach Gause und stellen fest, dass durch die Besiedelung des Magen-Darm-Trakts mit bestimmten Bakterienkolonien das Wachstum von *E.coli* negativ beeinflusst werden kann (HOFACRE et al. 2002). LI et al. (2015) berichteten über Studien zur Wirksamkeit des Antikörpers IgY zur Prävention von Diarrhoe in Schweinehaltenden Betrieben und konnten einen positiven Effekt feststellen.

Neben antibiotischen Behandlungen der Nutztiere werden in Deutschland seit dem Inkrafttreten der überarbeiteten TÄHAV im März dieses Jahres auch Tiere der Heim- und Hobbyhaltung (Pferd, Hund und Katze) bezüglich des Antibiotikaeinsatzes strengerer Regelungen unterworfen. Da resistente Erreger unter anderem über direkten Kontakt vom Tier auf den Menschen übergehen und die Heim- und Hobbyhaltung von Tieren in der Regel mit alltäglichem und bedenkenlosem Kontakt einhergeht, ist die Ausweitung von Monitoring-Untersuchungen auch auf antibiotische Behandlungen von Pferden, Hunden und Katzen als wichtig einzuschätzen.

Synopsis 4: Um den Antibiotikaeinsatz weiter reduzieren zu können, müssen nicht nur Risikofaktoren identifiziert, sondern auch alternative Möglichkeiten zur Gesunderhaltung und Krankheitsbekämpfung untersucht und etabliert werden. Es ist von grundlegender Bedeutung, dass ein ganzheitlicher Ansatz verfolgt wird und sektorübergreifende Initiativen gestärkt werden (E. M. A. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE 2017).

4 Zusammenfassung

Malin Hemme (2018):

Verbrauch von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren im zeitlichen Verlauf

In Deutschland und Europa wird die Abgabe bzw. der Verbrauch von Antibiotika in der Nutztierhaltung in einer Vielzahl von Monitoring-Systemen erfasst, um den Antibiotikaeinsatz und damit das Risiko von Resistenzselektionen zu minimieren. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Evaluierung der in Deutschland bestehenden Monitoring-Systeme leisten.

Zur kontinuierlichen Erfassung des Antibiotikaeinsatzes in Deutschland dienen unter anderem die nach Arzneimittelgesetz verpflichtende Dokumentation in der behördlichen HI-Tier Datenbank, die Dokumentation innerhalb des privatwirtschaftlichen Systems der Firma QS Qualität und Sicherheit GmbH aber auch wissenschaftliche Untersuchungen wie das Projekt VetCAB ("Veterinary Consumption of Antibiotics") oder andere bestandsspezifische Untersuchungen. Ein systematischer Vergleich der Methodik derzeit in Deutschland durchgeführter Systeme und die Betrachtung dieser Systeme im internationalen Kontext verdeutlicht, dass national wie international keine Vergleichbarkeit der Zielgrößen besteht. Harmonisierte und standardisierte nationale Monitoring-Systeme sowie international vereinheitlichte Eingangsgrößen erscheinen vor diesem Hintergrund unerlässlich. Die Erhebung detaillierter Informationen zur Anwendung von Antibiotika über einen Bottom-Up-Ansatz erscheint sinnvoll.

Für 2011, 2013 und 2014 wurden Daten zum Antibiotikaeinsatz gesammelt und im Rahmen des VetCAB-Projekts untersucht. Die Daten zu den Betrieben für Sau, Ferkel, Läufer und Mastschweine wurden getrennt beschrieben, wobei die halbjährliche Therapiehäufigkeit zur Messung des Antibiotikaverbrauchs herangezogen wurde. Anhand dieser longitudinalen Betrachtung wurde die Wirksamkeit, also die Reduktion des Antibiotikaeinsatzes geprüft und anschließend gewonnene Erkenntnisse bewertet. Die Studie ergab einen statistisch signifikanten Einfluss der Zeit auf den Antibiotikaeinsatz. Bei Ferkeln sinkt die mittlere Therapiehäufigkeit von 3,8 im ersten Halbjahr 2011 auf 1,7 im zweiten Halbjahr 2014 und bei Mastschweinen von 5,1 im ersten Halbjahr 2011 auf 0,7 im zweiten Halbjahr 2014. Während der

Beobachtungsperiode schwankt die Therapiehäufigkeit bei den Läufern zwischen 8,2 und 12,2, der Antibiotikaeinsatz bei den Sauen bleibt mit Werten der mittleren Therapiehäufigkeit zwischen 1,0 und 1,2 über die Halbjahre nahezu konstant. Diese Entwicklung ist in allen nationalen Monitoring-Systemen nachzuweisen und auch international zeigt sich in den meisten Ländern mit Monitoring- und Benchmarking-Systemen ein Rückgang des Antibiotikaeinsatzes. Auch wenn ein unmittelbarer, kausaler Zusammenhang zwischen der Implementierung gesetzlicher Monitoring-Systeme und einer Reduktion im nationalen Antibiotikaverbrauch letztlich förmlich nicht nachgewiesen werden kann, so lässt sich jedoch Fällen ein zeitlicher Zusammenhang postulieren.

Um in Zukunft gezielte Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes entwickeln zu können, werden Risikofaktoren identifiziert und diskutiert. Lineare gemischte Modelle zeigen einen Einfluss von Betriebsgröße, Haltungsmanagement und behandelndem Tierarzt. Die Region zeigt nur bei Läufern statistische Signifikanz.

Zusammenfassend zeigen sich Monitoring-Systeme insgesamt wirkungsvoll und notwendig, von einer internationalen Harmonisierung und der Berücksichtigung von Sekundärdaten könnte zusätzlich profitiert werden.

Summary

Malin Hemme (2018):

Longitudinal analysis of antibiotic consumption in food producing animals

In Germany and Europe, the sale or consumption of antibiotics in livestock farming is recorded in a variety of monitoring systems in order to minimize the use of antibiotics due to the risk of resistance selection. The present work should contribute to the evaluation of existing monitoring systems in Germany.

In Germany antibiotic usage in farm animals is constantly captured by various systems: The documentation in the HI-Tier-database, which is mandatory by the German drug law and the documentation within privately organized quality-assurance systems like the system of the "QS Qualität und Sicherheit GmbH". Additional data are provided by research projects, such as VetCAB ("Veterinary Consumption of Antibiotics"). Comparisons of the metric's definitions and selected variables show fundamental differences making it impossible to compare results directly. Harmonization and standardization in national monitoring systems as well as internationally standardized input variables should be strived for. The collection of detailed information on the use of antibiotics via a bottom-up approach would be useful.

For 2011, 2013 and 2014, antibiotic usage data were collected and examined within the VetCAB project. Data on sow, piglet, weaner and fattening pig holdings are described separately, using the semi-annual treatment frequency to measure antibiotic consumption. Based on this longitudinal analysis the efficacy, i.e. the reduction of antimicrobial use, is examined and subsequently gained insights are evaluated. The study yield statistically significant time changes in antibiotic administration with a decreasing median therapy frequency in piglets from 3.8 in the first half of 2011 to 1.7 in the second half of 2014 and in fattening pigs from 5.1 in the first half of 2011 to 0.7 in the second half of 2014. Meanwhile the therapy frequency fluctuate between 8.2 and 12.2 in weaners during the observational period. The therapy frequency in sows constantly remains with a median between 1.0 and 1.2. Currently, the results from various monitoring systems show substantially reduced antibiotic use in German livestock husbandry, as well as in other European countries. Although a causality between the

implementation of legal monitoring systems and a reduced antibiotic consumption cannot be proven ultimately, the temporal trend due to the surveillance activities may postulated.

In order to develop targeted measures to minimize the use of antibiotics in the future, risk factors were identified and discussed. Linear mixed models showed an impact of the factors, "Farm size", "Veterinarian" and "Farm category", on the treatment frequency. A spatial trend was only shown for weaners.

In conclusion, monitoring systems are effective and necessary, international harmonization and the consideration of secondary data may additionally benefit the systems.

5 Literaturverzeichnis

AARESTRUP, F. M. (1999):

Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals.

Int J Antimicrob Agents 12: 279-285.

AARESTRUP, F. M. (2005):

Veterinary Drug Usage and Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin.

Basic Clin Pharmacol Toxicol 96: 271–281.

ABUDABOS, A. M., H. A. AL-BATSHAN u. M. A. MURSHED (2015):

Effects of prebiotics and probiotics on the performance and bacterial colonization of broiler chickens.

S Afr J Anim Sci 45: 419-428.

AMCRA (2018):

Centre de connaissance concernant l'utilisation et les résistances aux antibiotiques chez les animaux [Web Page].

Belgien, AMCRA [cited: 02.09.2018]

Available from: <https://www.amcra.be>

ANON. (2013):

Sechzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 62.Bonn.

Available from: www.bundesanzeiger-verlag.de

www.bundesgesetzblatt.de

ANON. (2018):

Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in der Fassung der Bekanntmachung vom 8. Juli 2009 (BGBl. I S.1760), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 21. Februar 2018 (BGBl. I S. 213) geändert worden ist.

Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/t_hav/

BARTON, M. D. (2014):

Impact of antibiotic use in the swine industry.

Curr Opin Microbiol 19: 9-15.

BELVET-SAC (2018):

Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption - National consumption report 2017. Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption.

Available from: <http://www.belvetsac.ugent.be/>

BLAHA, T., P. DICKHAUS u. D. MEEMKEN (2006):

The 'Animal Treatment Index' (ATI) for benchmarking pig herd health.

Copenhagen, Denmark, 2006, 189.

BONDT, N., V. F. JENSEN, L. F. PUISTER-JANSEN u. I. M. VAN GEIJLSWIJK (2013):

Comparing antimicrobial exposure based on sales data.

Prev Vet Med 108: 10-20.

BOS, M. E. H., F. J. TAVERNE, I. M. VAN GEIJLSWIJK, J. W. MOUTON, D. J. MEVIUS, D. J. J. HEEDERIK u. A. ON BEHALF OF THE NETHERLANDS VETERINARY MEDICINES (2013):

Consumption of Antimicrobials in Pigs, Veal Calves, and Broilers in The Netherlands: Quantitative Results of Nationwide Collection of Data in 2011.

PLoS One 8: e77525.

BRONZWAER, S., A. LÖNNROTH u. R. HAIGH (2004):

The European Community strategy against antimicrobial resistance.

Europ Surv 9(1): 30-34.

BTK u. ARGEVET (2015):

Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln.

Dt Tierärzteblatt als Beilage, überarbeitete Fassung (Stand Januar 2015).

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT (2015a):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Januar 2015 bis 30. Juni 2015 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 07.09.2015]

Available from:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Fachmeldungen/BAnz_Therapiehaufigkeit_30092015.pdf?__blob=publicationFile&v=5

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT (2016a):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Januar 2016 bis 30. Juni 2016 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 30.09.2016]

Available from:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Fachmeldungen/BAnz_Therapiehaufigkeit_30092015.pdf?__blob=publicationFile&v=5

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT
(2017a):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Januar 2017 bis 30. Juni 2017 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 29.09.2017]

Available from:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Bekanntmachungen/2018_03_29_Bekanntmachung_BAnz.html?nn=1644492

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT
(2016b):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Juli 2015 bis 31. Dezember 2015 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 21.02.2017]

Available from:
https://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/03_Tieraerzte/04_Therapiehaeufigkeit/Therapiehaeufigkeit_node.html

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT
(2017b):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Juli 2016 bis 31. Dezember 2016 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 21.02.2017]

Available from:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Bekanntmachungen/2018_03_29_Bekanntmachung_BAnz.html?nn=1644492

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT
(2018):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Juli 2017 bis 31. Dezember 2017 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 29.03.2018]

Available from:
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Bekanntmachungen/2018_03_29_Bekanntmachung_BAnz.html?nn=1644492

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT (2015b):

Bekanntmachung des Medians und des dritten Quartils der vom 1. Juli bis 31. Dezember 2014 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes [Web Page].

Berlin, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit [cited: 31.03.2015]

Available from:

https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/bekanntmachungen/2015_03_31_Bekanntmachung_BAnz.pdf?__blob=publicationFile&v=4

BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT u. PAUL-EHRLICH-GESELLSCHAFT FÜR CHEMOTHERAPIE E.V. (2016):

GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.

Rheinbach, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., 196.

Available from:

CALLENS, B., D. PERSOONS, D. MAES, M. LAANEN, M. POSTMA, F. BOYEN, F. HAESEBROUCK, P. BUTAYE, B. CATRY u. J. DEWULF (2012):

Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds.

Prev Vet Med 106: 53-62.

CASAL, J., E. MATEU, W. MEJÍA u. M. MARTÍN (2007):

Factors associated with routine mass antimicrobial usage in fattening pig units in a high pig-density area.

Vet Res 38: 481-492.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2013):

Overview of Evaluating Surveillance Systems.

Atlanta, GA, 21.

Available from:

CHAUVIN, C., P.-A. BELOEIL, J.-P. ORAND, P. SANDERS u. F. MADEC (2002):

A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France.

Prev Vet Med 55: 109-120.

CHAUVIN, C., I. BOUVAREL, P.-A. BELCÆIL, J.-P. ORAND, D. GUILLEMOT u. P. SANDERS (2005):

A pharmaco-epidemiological analysis of factors associated with antimicrobial consumption level in turkey broiler flocks.

Vet Res 36: 199-211.

CHAUVIN, C., F. MADEC, D. GUILLEMOT u. P. SANDERS (2001):

The crucial question of standardisation when measuring drug consumption.

Vet Res 32: 533-543.

COLLINEAU, L., S. BOUGEARD, A. BACKHANS, J. DEWULF, U. EMANUELSON, E. GROSSE BEILAGE, A. LEHÉBEL, S. LÖSKEN, M. POSTMA, M. SJÖLUND, K. D. C. STÄRK, V. H. M. VISSCHERS u. C. BELLOC (2018):

Application of multiblock modelling to identify key drivers for antimicrobial use in pig production in four European countries.

Epidemiol Infect 146: 1003-1014.

COYNE, L. A., G. L. PINCHBECK, N. J. WILLIAMS, R. F. SMITH, S. DAWSON, R. B. PEARSON u. S. M. LATHAM (2014):

Understanding antimicrobial use and prescribing behaviours by pig veterinary surgeons and farmers: a qualitative study.

Vet Rec 175: 593.

DALTON, B., D. SABUDA u. J. CONLY (2007):

Trends in Antimicrobial Consumption May Be Affected by Units of Measure.

Clin Infect Dis 45: 399-400.

DANMAP (2013):

DANMAP 2012 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.

Söborg, Denmark, National Food Institute, Technical University of Denmark; Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institute 120.

Available from: www.danmap.org

DANMAP (2015):

DANMAP 2014 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.

Denmark, Statens Serum Institute ; National Veterinary Institute, Technical University of Denmark; National Food Institute, Technical University of Denmark, 112.

Available from: www.danmap.org

DANMAP (2017):

DANMAP 2016 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.

Denmark, Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institute; National Food Institute, Technical University of Denmark.

Available from: www.danmap.org

DART (2015):

DART 2020 Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie.

Berlin, Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, 1–32.

Available

from:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf

DREWE, J. A., L. J. HOINVILLE, A. J. C. COOK, T. FLOYD, G. GUNN u. K. D. C. STÄRK (2015):

SERVAL: A New Framework for the Evaluation of Animal Health Surveillance. *Transboundary and Emerging Diseases* 62: 33-45.

DUPONT, N., M. FERTNER, C. S. KRISTENSEN, N. TOFT u. H. STEGE (2015):

Reporting the national antimicrobial consumption in Danish pigs: influence of assigned daily dosage values and population measurement.

Acta Vet Scand 58: 27.

E. M. A. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE (2017):

EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA).

EFSA Journal 15.

ELBERS, A. R. W., A. STEGEMAN, H. MOSER, H. M. EKKER, J. A. SMAK u. F. H. PLUIMERS (1999):

The classical swine fever epidemic 1997–1998 in the Netherlands: descriptive epidemiology.

Prev Vet Med 42: 157-184.

EUROPEAN COMMISSON (2002):

Empfehlung des Rates vom 15. November 2001 zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin.

European Commission, Amtsblatt Nr. L 034, 0013 - 0016.

Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32002H0077>

EUROPEAN COMMISSON (2014):

Proposal for a regulation of the european parliament and of the council on veterinary medicinal products.

Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2014:0558:FIN>

EUROPEAN FOOD SAFTY AUTHORITY (2009):

Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008.

EFSA Journal 2009; 7(11): 1376.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016a):

Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet) [Web Page].

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf,
European Medicines Agency [cited: Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016b):

Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet) [Web Page].

London, European Medicines Agency [cited: 16.09.2018]

Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2013):

Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals. [Web Page].

London, European Medicines Agency [cited: 05.01.2016]

Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136456.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016c):

Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. 176.

Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2017):

Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. 184.

Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2018):

Stratification of sales data of antimicrobials by species - Data collection protocol 2017.

Veterinary Medicines Division.

Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp

EUROPEAN MEDICINES AGENCY u. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (2017):

EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA).

EFSA Journal 15: e04666-n/a.

FORTANÉ, N., F. BONNET-BEAUGRAND, A. HÉMONIC, C. SAMEDI, A. SAVY u. C. BELLOC (2015):

Learning Processes and Trajectories for the Reduction of Antibiotic Use in Pig Farming: A Qualitative Approach.

Antibiotics 4: 435-454.

- GARCÍA-FELIZ, C., A. CARVAJAL, J. Á. COLLAZOS u. P. RUBIO (2009):
Herd-level risk factors for faecal shedding of *Salmonella enterica* in Spanish fattening pigs.
Prev Vet Med 91: 130-136.
- GRAVE, K., V. F. JENSEN, K. ODENSVIK, M. WIERUP u. M. BANGEN (2006):
Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following
termination of antimicrobial growth promoter use.
Prev Vet Med 75: 123-132.
- GRAVE, K., M. KALDHUSDAL, H. KRUSE, L. M. F. HARR u. K. FLATLANDSMO
(2004):
What has happened in Norway after the ban of avoparcin? Consumption of antimicrobials by
poultry.
Prev Vet Med 62: 59-72.
- GRAVE, K., J. TORREN-EDO u. D. MACKAY (2010):
Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries.
J Antimicrob Chemother 65: 2037-2040.
- HAUTEKIET, V., V. GEERT, V. MARC u. G. RONY (2008):
Development of a sanitary risk index for *Salmonella* seroprevalence in Belgian pig farms.
Prev Vet Med 86: 75-92.
- HEEDERIK, D., M. BOS, D. MEVIUS, J. MOUTON, I. VAN GEIJLSWIJK u. J.
WAGENAAR (2014):
The Veterinary Benchmark Indicator - Towards transparent and responsible antibiotic
prescription patterns in veterinary practice. Stichting Diergeenheidsautoriteit, SDa, 34.
Available from:
- HEMME, M., A. KÄSBOHRER, C. VON MÜNCHHAUSEN, M. HARTMANN, R. MERLE
u. L. KREIENBROCK (2017):
Unterschiede in der Berechnung des betriebsbezogenen Antibiotika-Einsatzes in
Monitoringsystemen in Deutschland – eine Übersicht.
Berl Münch Tierärztl Wschr 130: 93–101.
- HEMME, M., I. RUDDAT, M. HARTMANN, N. WERNER, L. VAN RENNING, A.
KÄSBOHRER u. L. KREIENBROCK (2018):
Antibiotic use on German pig farms - A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014.
PLoS One 13: e0199592.
- HERSHBERGER, E., S. F. OPREA, S. M. DONABEDIAN, M. PERRI, P. BOZIGAR, P.
BARTLETT u. M. J. ZERVOS (2005):
Epidemiology of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin.
J Antimicrob Chemother 55: 127-130.

- HOFACRE, C. L., A. C. JOHNSON, B. J. KELLY u. R. FROYMAN (2002):
Effect of a Commercial Competitive Exclusion Culture on Reduction of Colonization of an Antibiotic-Resistant Pathogenic Escherichia coli in Day-Old Broiler Chickens.
Avian Dis 46: 198-202.
- HOSOI, Y., T. ASAI, R. KOIKE, M. TSUYUKI u. K. SUGIURA (2013):
Use of veterinary antimicrobial agents from 2005 to 2010 in Japan.
Int J Antimicrob Agents 41: 489-490.
- JENSEN, K. H., B. M. DAMGAARD, L. O. ANDRESEN, E. JØRGENSEN u. L. CARSTENSEN (2013):
Prevention of post weaning diarrhoea by a *Saccharomyces cerevisiae*-derived product based on whole yeast.
Anim Feed Sci Technol 183: 29-39.
- JENSEN, V. F., L. V. DE KNEGT, V. D. ANDERSEN u. A. WINGSTRAND (2014):
Temporal relationship between decrease in antimicrobial prescription for Danish pigs and the “Yellow Card” legal intervention directed at reduction of antimicrobial use.
Prev Vet Med 117: 554-564.
- JENSEN, V. F., H. D. EMBORG u. F. M. AARESTRUP (2012):
Indications and patterns of therapeutic use of antimicrobial agents in the Danish pig production from 2002 to 2008.
J Vet Pharmacol Ther 35: 33–46.
- JENSEN, V. F., E. JACOBSEN u. F. BAGER (2004):
Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage.
Prev Vet Med 64: 201-215.
- JURADO-GAMEZ, H., C. TORO u. B. JAVIER MARTÍNEZ (2013):
In vivo evaluation of *Lactobacillus plantarum* as an alternative to antibiotics uses in piglets.
Revista MVZ Córdoba 18: 3648-3657.
- KADOURI, D. E., K. TO, R. M. Q. SHANKS u. Y. DOI (2013):
Predatory Bacteria: A Potential Ally against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens.
PLoS One 8: e63397.
- KREIENBROCK, L, S. KASABOVA, M.HARTMANN, M. HEMME (2017)
Bericht Nr. 5 an das Bundesinstitut für Risikobewertung - Koordinierte Querschnittsuntersuchungen 2011–2015, Analysen des Kernpanels und spezifische Verteilungsanalysen.
Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, WHO-Collaborating Center for Research and Training for Health at the Human-Animal-Environment Interface 5:101

LI, X., L. WANG, Y. ZHEN, S. LI u. Y. XU (2015):

Chicken egg yolk antibodies (IgY) as non-antibiotic production enhancers for use in swine production: a review.

J Anim Sci Biotechnol 6: 40.

MARAN (2017):

MARAN 2017: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016.

Lelystad, Netherlands, Central Veterinary Institute of Wageningen University and research Centre in collaboration with Agricultural Economics research Institute of Wageningen UR, Food and Consumer Product Safety authority and National Institute for Public Health and the Environment, 80.

Available from: www.wur.nl

MARSHALL, B. u. S. LEVY (2011):

Food animals and antimicrobials: impacts on human health.

Clin Microbiol Rev 24.

MERLE, R., M. BUSSE, G. RECHTER u. U. MEER (2012a):

Regionalisierung Deutschlands anhand landwirtschaftlicher Strukturdaten.

Berl Münch Tierärztl Wschr 125: 52-59.

MERLE, R., P. HAJEK, A. KÄSBOHRER, C. HEGGER-GRAVENHORST, Y. MOLLENHAUER, M. ROBANUS, F.-R. UNGEMACH u. L. KREIENBROCK (2012b):

Monitoring of antibiotic consumption in livestock: A German feasibility study.

Prev Vet Med 104: 34-43.

MERLE, R., Y. MOLLENHAUER, P. HAJEK, M. ROBANUS, C. HEGGER-GRAVENHORST, W. HONSCHA, A. KÄSBOHRER u. L. KREIENBROCK (2013):

Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika beim Schwein in landwirtschaftlichen Betrieben Berl Münch Tierärztl Wschr 126: 326-332.

MERLE, R., M. ROBANUS, C. HEGGER-GRAVENHORST, Y. MOLLENHAUER, P. HAJEK, A. KASBOHRER, W. HONSCHA u. L. KREIENBROCK (2014):

Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany - comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication.

BMC Vet Res 10: 7.

MINISTRY OF FOOD AGRICULTURE AND FISHERIES (2015):

Special provisions for the reduction of the consumption of antibiotics in pig holdings (the yellow card initiative) [Web Page].

Søborg, Ministry of Food Agriculture and Fisheries [cited: 19. Januar 2016]

Available from: <https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/Animal/AnimalHealth/Pages/The-Yellow-Card-Initiative-on-Antibiotics.aspx>

MORENO, M. A. (2014a):

Opinions of Spanish pig producers on the role, the level and the risk to public health of antimicrobial use in pigs.
Res Vet Sci 97: 26-31.

MORENO, M. A. (2012):

Survey of quantitative antimicrobial consumption in two different pig finishing systems.
Vet Rec 171: 325.

MORENO, M. A. (2014b):

Survey of quantitative antimicrobial consumption per production stage in farrow-to-finish pig farms in Spain.
Vet Rec Open 1: e000002.

ÖSTERBERG, J., I. VÅGSHOLM, S. BOQVIST u. S. S. LEWERIN (2006):

Feed-borne Outbreak of Salmonella Cubana in Swedish Pig Farms: Risk Factors and Factors Affecting the Restriction Period in Infected Farms.
Acta Vet Scand 47: 13-22.

PAPA, D. M., C. MAE G. CANDARE, G. LORENZE S. COMETA, D. ELLOISA G. GUDEZ, A. MARIELLE ISABELLA T. GUEVARA, M. BIANCA THERESE G. RELOVA u. R. D. PAPA (2014):

Aeromonas hydrophila Bacteriophage UP87: An Alternative to Antibiotic Treatment for Motile Aeromonas Septicemia in Nile Tilapia (Oreochromis niloticus).
Phillipp Agric Scientist 97: 96-101.

POSTMA, M., A. BACKHANS, L. COLLINEAU, S. LOESKEN, M. SJÖLUND, C. BELLOC, U. EMANUELSON, E. GROSSE BEILAGE, E. O. NIELSEN, K. D. C. STÄRK, J. DEWULF u. M. C. ON BEHALF OF THE (2016):

Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries.

Porcine Health Manag 2: 9.

POSTMA, M., M. SJÖLUND, L. COLLINEAU, S. LÖSKEN, K. D. C. STÄRK, J. DEWULF u. M. C. ON BEHALF OF THE (2015):

Assigning defined daily doses animal: a European multi-country experience for antimicrobial products authorized for usage in pigs.
J Antimicrob Chemother 70: 294-302.

PRESCOTT, J. F. (2008):

Antimicrobial use in food and companion animals.
Anim Health Res Rev 9: 127-133.

QS QUALITÄT UND SICHERHEIT GMBH (2013):

Merkblatt zum Therapieindex [Web Page].

Bonn, QS Qualität und Sicherheit GmbH [cited: 10.01.2017]

Available from: <https://www.q-s.de/qs-system/monitoringprogramme-antibiotikamonitring.html>

QS QUALITÄT UND SICHERHEIT GMBH (2018):

Übersicht: Kennzahlen I und II im QS-Antibiotikamonitring und in der staatlichen Datenbank [Web Page].

Bonn, QS Qualität und Sicherheit GmbH [cited: 05.04.2018]

Available from: <https://www.q-s.de/tieraerzte/antibiotikamonitring-tieraerzte.html>

RAITH, J., M. TRAUFLER, C. L. FIRTH, K. LEBL, C. SCHLEICHER u. J. KÖFER (2016):

Influence of porcine circovirus type 2 vaccination on the level of antimicrobial consumption on 65 Austrian pig farms.

Vet Rec 178: 504.

RASSCHAERT, G., J. MICHIELS, M. TAGLIABUE, J. MISSOTTEN, S. D. SMET u. M. HEYNDRIKX (2016):

Effect of Organic Acids on Salmonella Shedding and Colonization in Pigs on a Farm with High Salmonella Prevalence.

J Food Prot 79: 51-58.

SCHAEKEL, F., T. MAY, J. SEILER, M. HARTMANN u. L. KREIENBROCK (2017):

Antibiotic drug usage in pigs in Germany—Are the class profiles changing?

PLoS One 12: e0182661.

SDA AUTORITEIT DIERGENEESMIDDELEN (2015):

Usage of Antibiotics in Agricultural Livestock in the Netherlands in 2014 - Trends and benchmarking of livestock farms and veterinarians.

Available from: <http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl/Userfiles/pdf/SDa-rapporten/def-sda-rapport-ab-2014-engels-v2-aangepast-102015-incl-erratum.pdf>

SILLEY, P., S. SIMJEE u. S. SCHWARZ (2012):

Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic consumption in humans and animals.

Rev sci tech Off int Epiz 31 (1): 105-120.

SJÖLUND, M., A. BACKHANS, C. GREKO, U. EMANUELSON u. A. LINDBERG (2015):

Antimicrobial usage in 60 Swedish farrow-to-finish pig herds.

Prev Vet Med 121: 257–264.

SJÖLUND, M., M. POSTMA, L. COLLINEAU, S. LÖSKEN, A. BACKHANS, C. BELLOC, U. EMANUELSON, E. G. BEILAGE, K. STÄRK u. J. DEWULF (2016):
Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden.
Prev Vet Med 130: 41-50.

STAHL, J., K. ZESSEL, J. SCHULZ, J. H. FINKE, C. C. MÜLLER-GOYMANN u. M. KIETZMANN (2016):
The effect of miscellaneous oral dosage forms on the environmental pollution of sulfonamides in pig holdings.
BMC Vet Res 12: 68.

STEGE, H., F. BAGER, E. JACOBSEN u. A. THOUGAARD (2003):
VETSTAT—the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals.
Prev Vet Med 57: 105-115.

STEVENS, K., J. GILBERT, W. STRACHAN, J. ROBERTSON, A. JOHNTSON u. D. PFEIFFER (2007):
Characteristics of commercial pig farms in Great Britain and their use of antimicrobials.
Vet Rec 161: 45-52.

SVARM (2016):
Swedres/Svarm 2015 - Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden.
Solna and Uppsala, Sweden, Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute, 123.
Available from: www.sva.se

SVARM (2017):
SWEDRES/SVARM 2016 - Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden.
Solna and Uppsala, Sweden, Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute, 124.
Available from: www.sva.se

TAVERNE, F. J., J. H. JACOBS, D. J. J. HEEDERIK, J. W. MOUTON, J. A. WAGENAAR, I. M. VAN GEIJLSWIJK u. A. ON BEHALF OF THE NETHERLANDS VETERINARY MEDICINES (2015):
Influence of applying different units of measurement on reporting antimicrobial consumption data for pig farms.
BMC Vet Res 11: 250.

TEUBER, M. (2001):
Veterinary use and antibiotic resistance.

Curr Opin Microbiol 4: 493-499.

TIMMERMAN, T., J. DEWULF, B. CATRY, B. FEYEN, G. OPSOMER, A. D. KRUIF u. D. MAES (2006):

Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium.

Prev Vet Med 74: 251–263.

TRAUFLER, M., A. GRIESBACHER, K. FUCHS u. J. KÖFER (2014):

Antimicrobial drug use in Austrian pig farms: plausibility check of electronic on-farm records and estimation of consumption.

Vet Rec 175: 402.

UNGEMACH, F. R. (1999):

Antibiotika und Resistenzproblematik - Rationaler Umgang mit Antibiotika in der Veterinärmedizin: pharmakologische Aspekte.

Dt Tierärzteblatt 47: 224-226.

UNGEMACH, F. R., D. MÜLLER-BAHRDT u. G. ABRAHAM (2006):

Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine.

Int J Med Microbiol 296, Supplement 2: 33–38.

VAN DER FELSKLERX, H. J., L. F. PUISTER-JANSEN, E. D. VAN ASSELT u. S. L. G. E. BURGERS (2011):

Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production.

J Anim Sci 89: 1922–1929.

VAN RENNINGS, L. (2014):

Repräsentative Erfassung von Verbrauchsmengen für Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren.

Hannover, tierärztl. Hochsch., Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Diss.

VAN RENNINGS, L., R. MERLE, C. VON MÜNCHHAUSEN, J. STAHL, W. HONSCHA, A. KÄSBOHRER u. L. KREIENBROCK (2013):

Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier.

Berl Münch Tierärztl Wschr 126: 297–309.

VAN RENNINGS, L., C. VON MÜNCHHAUSEN, H. OTTILIE, M. HARTMANN, R. MERLE, W. HONSCHA, A. KÄSBOHRER u. L. KREIENBROCK (2015):

Cross-Sectional Study on Antibiotic Usage in Pigs in Germany.

PLoS One 10: e0119114.

VIEIRA, A., S. PIRES, H. HOUE u. H.-D. EMBORG (2011):

Trends in slaughter pig production and antimicrobial consumption in Danish slaughter pig herds, 2002-2008.

Epidemiol Infect 139: 1601-1609.

VISSCHERS, V. H. M., A. BACKHANS, L. COLLINEAU, S. LOESKEN, E. O. NIELSEN, M. POSTMA, C. BELLOC, J. DEWULF, U. EMANUELSON, E. G. BEILAGE, M. SIEGRIST, M. SJÖLUND u. K. D. C. STÄRK (2016a):

A Comparison of Pig Farmers' and Veterinarians' Perceptions and Intentions to Reduce Antimicrobial Usage in Six European Countries.

Zoonoses Public Health 63: 534-544.

VISSCHERS, V. H. M., M. POSTMA, M. SJÖLUND, A. BACKHANS, L. COLLINEAU, S. LOESKEN, C. BELLOC, J. DEWULF, U. EMANUELSON, E. GROSSE BEILAGE, M. SIEGRIST u. K. D. C. STÄRK (2016b):

Higher perceived risks of antimicrobial use are related to lower usage among pig farmers in four European countries.

Vet Rec 179: 490.

WERNER, N., S. MCEWEN u. L. KREIENBROCK (2018):

Monitoring Antimicrobial Drug Usage in Animals: Methods and Applications.

Microbiol Spectr 6 (4).

WIELER, L. H. u. G. BALJER (1999):

Antibiotika und Resistenzproblematik - Rationaler Umgang mit Antibiotika in der Veterinärmedizin: hygienische und immunologische Aspekte.

Dt Tierärzteblatt 47: 227.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2017):

Critically important antimicrobials for human medicine, 5th revision. 41.

Available from: <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2015):

Global action plan on antimicrobial resistance. 28.

Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2000):

Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals for Food.

Geneva, Switzerland, WHO, 27.

Available

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68931/1/WHO_CDS_CSR_APH_2000.4.pdf

from:

6 Danksagung

Ich möchte mich von Herzen bei allen Mentoren, Lektoren, Kollegen, Freunden und bei meiner Familie für die Unterstützung bei dem Verfassen dieser Dissertation bedanken.

An erster Stelle gebührt meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. rer. nat. Lothar Kreienbrock** Dank, der mich in jeder Phase meiner Doktorarbeit unterstützt hat und sich dabei auch von meiner randomisierten Interpunktion nicht hat abschrecken lassen. Auch persönlich haben Sie mir immer wieder auf den richtigen Weg geholfen, dafür möchte ich mich besonders herzlich bei Ihnen bedanken.

Frau Prof. Dr. vet. med. Käsbohrer möchte ich für Ihre konstruktive Kritik und fachliche Expertise bei der Ausarbeitung der Publikationen danken.

Frau Dr. Inga Ruddat und **Frau Dipl.-Dok. Maria Hartmann** gebührt für die tolle Zusammenarbeit und die unermüdliche Hilfe besonderer Dank. Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten IBEI-Team bedanken, für die zahlreichen Kuchen und die mittäglichen Diskussionen, die mich fachlich wie persönlich immer wieder neu inspiriert haben.

Bei **Frau Silvia Holländer** und **Frau Katrin von Lübcke** möchte ich mich für die Hilfe am letzten Schliff meiner Doktorarbeit bedanken.

Ich möchte mich auch bei allen Freunden bedanken, für ihr Verständnis, ihre Motivation und ihre Ablenkung. Besonderer Dank gebührt dabei **Franziska Schäkel**, der besten Kollegin der Welt, für ihre unermüdliche moralische Unterstützung, **Anna Pilgram**, für jeden Tritt und für jedes Glas Wein und **Tobias Ubert**, meinem besten Freund, für jede Übersetzung und Korrektur genauso wie für jeden Berg und jeden verdammten Knoten, den ich dank dir und mit dir gemeistert habe.

Meiner Familie möchte ich für den bedingungslosen Rückhalt danken. Papa, dafür, dass du mir immer das Gefühl gibst etwas Besonderes zu sein und ich dich immer an meiner Seite weiß. Mama, für deine bedingungslose Liebe. Janni, für deine Aufrichtigkeit und Loyalität. Und Oma, für jedes Paket, jede Umarmung und jedes liebe Wort. Arthur, dafür, dass du mir immer wieder neue Perspektiven aufzeigst und Britta, dafür, dass du nicht nur die beste Stiefmama, sondern auch als Freundin immer für mich da bist. Allen Hemmes, Hofhuises, Meyers, Schmidts, Clauss und Göbels – ihr seid mein Zuhause. Ich liebe euch.