

Open Access

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 126,
297–309 (2013)
DOI 10.2376/0005-9366-126-297

© 2013 Schlütersche
Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
ISSN 0005-9366

Korrespondenzadresse:
lisa.van.rennings@tiho-hannover.de

Eingegangen: 04.04.2013
Angenommen: 16.04.2013

Online first: 26.06.2013
[http://vetline.de/zeitschriften/bmtw/
open_access.htm](http://vetline.de/zeitschriften/bmtw/open_access.htm)

Zusammenfassung

Summary

U.S. Copyright Clearance Center
Code Statement:
0005-9366/2013/12607-297 \$ 15.00/0

Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung,
WHO-Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health,
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover¹
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche
Hochschule Hannover²
Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische
Fakultät, Universität Leipzig³
Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin⁴

Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier

Variables describing the use of antibiotics in food-producing animals

Lisa van Rennings¹, Roswitha Merle¹, Christiane von Münchhausen¹, Jessica Stahl²,
Walther Honscha³, Annemarie Käsbohrer⁴, Lothar Kreienbrock¹

Um Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von Antibiotika beim Lebensmittel liefernden Tier und der Verbreitung von Bakterien mit Resistenzeigenschaften darstellen zu können, ist es erforderlich, auf Informationen zu Abgabe und Verbrauch von Arzneimitteln zugreifen zu können. Hierzu müssen nicht nur geeignete Erfassungsmethoden, sondern auch Kennzahlen etabliert werden, die den Arzneimittel Einsatz sowohl auf Ebene des Betriebes bzw. Tierarztes als auch in kumulierter Form adäquat beschreiben.

Für die Auswertung von Daten zum Antibiotikaeinsatz werden in verschiedenen Ländern Berechnungen durchgeführt, deren Ergebnisse nicht immer untereinander vergleichbar sind. Diese Veröffentlichung soll einen Überblick über die national und international verwendeten Begriffe und Variablen liefern, diese konkret definieren und aufzeigen, welche Variablen für welche Ziele am besten geeignet sind. Hierdurch soll ein Beitrag zur Standardisierung der Auswertung geleistet werden, um Daten verschiedener Informationsquellen zum Antibiotikaeinsatz vergleichbar zu machen.

Schlüsselwörter: Dosis, Dosierung, Einzelgabe, Therapiehäufigkeit, Tierbehandlungsindex

In order to represent relationships between the use of antibiotics in food-producing animals and the extend of bacteria with resistance characteristics, it is necessary to have access to information about dispensary and consumption of antibiotic drugs. This does not only require suitable detection methods, but also the establishment of figures which adequately describe the use of antibiotics both on the level of the enterprise, respectively veterinarian, as well as in cumulative form.

In various countries different calculations for the analysis of data on antibiotic use are applied, therefore the results are not always comparable. The aim of this publication is to provide an overview of the national and international terminology and variables, to give concrete definitions and to identify those variables most suitable for particular objectives. Hereby a contribution to the standardization of evaluations should be made, to enable a comparison of data on use of antibiotics from various sources of information.

Keywords: dose, dosage, treatment unit, treatment frequency, animal treatment index

Einleitung

Der Einsatz von Stoffen mit antimikrobieller Wirkung beim Lebensmittel liefernden Tier ist ein viel diskutiertes Thema. Bekannt ist, dass die Entwicklung von Resistenzen generell mit dem Einsatz von Antibiotika einhergeht (Ungemach, 1999). Um aber fundierte Zusammenhänge darstellen zu können, bedarf es detaillierter Informationen über den Antibiotikaeinsatz. Dazu gehören neben der Art, Menge und Dosierung eingesetzter Wirkstoffe, der Anzahl der Anwendungen und der behandelten Tiere auch Angaben zur Indikation und Applikationsart (Chauvin et al., 2001; McEwen und Singer, 2006).

Die Nutztiermedizin, in der im Falle von Erkrankungen häufig eine bestandsweise Behandlung mit antimikrobiellen Stoffen notwendig ist, gerät in Hinblick auf die Menge eingesetzter Antibiotika und die steigende Verbreitung von Bakterien, die gegen antimikrobielle Substanzen resistent sind, auch nach dem Verbot des Einsatzes von Wachstumsförderern immer wieder in den Fokus der Diskussion. Gerade der Einsatz von Wirkstoffgruppen, die auch in der Humanmedizin eine bedeutende Rolle spielen, wird hierbei kritisch betrachtet (Prescott, 2008).

Schon seit einigen Jahren wird daher ein geeignetes Monitoring zur Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika gefordert (WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals for Food, 2000). Diese Forderung wird auch in der Deutschen Antibiotikaresistenzstrategie bekräftigt (DART, 2011). Aufgrund aktueller Diskussionen um den Antibiotikaeinsatz beschäftigen sich nicht nur Wissenschaftler mit der Konzeption, Durchführung und Auswertung eines solchen Verbrauchsmengenmonitorings (Merle et al., 2012). Auch aus Sicht des staatlichen Handelns (DART, 2011) bzw. aus Sicht der Qualitätssicherung (QS Qualität und Sicherheit GmbH, 2012) sieht man Handlungsbedarf bei der Etablierung entsprechender Monitoringprogramme.

Ein wichtiger Schritt bei der Gewinnung valider Daten zum Antibiotikaeinsatz in der Tiermedizin ist die Etablierung geeigneter Erfassungsmethoden sowie standardisierter Variablen zur Beschreibung des Verbrauches von antimikrobiellen Stoffen (Callens et al., 2012). Vor diesem Hintergrund wurden national und international bereits diverse Variablen definiert. Mit der Vorbereitung der 16. AMG Novelle seit dem Jahr 2012 sollen zur Quantifizierung des Antibiotikaeinsatzes ebenfalls beschreibende Variablen wie beispielsweise die Therapiehäufigkeit etabliert werden. Auch auf internationaler Ebene werden solche Bemühungen weiter vorangetrieben. So wurde Ende 2012 ein erster Entwurf für ein „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“ durch die European Medicines Agency vorgelegt, das sich mit der Harmonisierung der Dokumentation der Arzneimittelabgabe beschäftigt (European Medicines Agency [EMA], 2012).

Bei den Diskussionen um die Aus- und Bewertung des Antibiotikaeinsatzes werden Begriffe und Variablen zum Teil unterschiedlich definiert, was zu Missverständnissen führen und die Standardisierung erschweren kann.

Ziel dieser Veröffentlichung ist es daher, einen Überblick über die am häufigsten genutzten Begriffe und

Variablen sowie deren Definitionen zu liefern und zu erörtern, für welche Ziele die unterschiedlichen Variablen geeignet sind. Hierbei soll auf Vor- und Nachteile einzelner Variablen eingegangen und zudem ein Überblick über die Situation in anderen Mitgliedsstaaten der EU gegeben werden. Die Zusammenstellung dieser Begriffe erfolgt in einem Glossar, welches am Ende dieser Publikation tabellarisch aufgeführt ist. Im Folgenden werden einzelne Aspekte dargestellt und diskutiert.

Diskussion

Generell lassen sich Kennzahlen zur Beschreibung und Auswertung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier in Kategorien einordnen. Chauvin et al. (2001) teilte bereits etablierte Definitionen basierend auf finanziellem Hintergrund wie beispielsweise Verkaufszahlen oder Therapiekosten, Gewichtsindikatoren wie beispielsweise die Menge eingesetzter Wirkstoffe in kg, sowie beschreibende Parameter ein.

Im Folgenden werden die Definitionen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes zwei grundsätzlichen Kategorien zugeordnet. Zum einen werden Variablen definiert, die sich auf eine Menge beziehen. Hierbei handelt es sich um Begriffe, die die eingesetzte Menge eines Wirkstoffes in g oder kg je Tier bzw. je Tiergruppe oder je Kilogramm Körpergewicht einer Zieltierart definieren. Zum Zweiten werden Variablen mit Bezug auf eine Anwendung beschrieben. Hier werden Begriffe definiert, die die Häufigkeit einer Behandlung eines Tieres bzw. einer Tiergruppe mit einem Wirkstoff bzw. einem Arzneimittel beschreiben.

Auf die Möglichkeit, den Antibiotikaeinsatz auch über Verkaufszahlen beschreiben zu können, soll hier nicht näher eingegangen werden, da der Verkauf nicht gleichbedeutend mit der konkreten Anwendung am Zieltier ist. Solche Zahlen sind nicht zu einer medizinischen Bewertung, insbesondere auch nicht zur Beschreibung eines Zusammenhangs mit der Ausbreitung von Resistenzen, geeignet.

Kennzahlen und Variablen, die auf Mengenangaben beruhen

Im Folgenden werden zunächst diejenigen Größen beschrieben, die im weitesten Sinn mit einer Mengenangabe einhergehen. Diese sind hinter den allgemeinen Begriffsdefinitionen (Teil I) im Teil II des Glossars aufgeführt. Grundlegende Begriffe stellen hier die Dosis (engl. Dose) und die Dosierung (engl. Dosage) dar.

Bei der Dosis handelt es sich um die Menge eines Wirkstoffes, die einem einzelnen Tier mit einer Behandlung zugeführt wird, wohingegen die Dosierung der Menge eines eingesetzten Wirkstoffes je kg Körpergewicht entspricht (Löscher et al., 2010). Basierend auf diesen grundlegenden Begriffen sind weitere Größen definiert:

Menge

Bei der Auswertung von Antibiotikaverbrauchsmengen ist es zunächst sinnvoll, die insgesamt in einem Tierbestand eingesetzte Menge für jeden Wirkstoff getrennt über alle Tiere aufzusummieren. Die (Gesamt-)Menge stellt somit die Summe aller Dosisgaben eines Wirkstoffes an alle Tiere in der untersuchten Population (z. B. einem Bestand bzw. einer bestimmten Region oder eines Landes) in Kilogramm (oder Tonnen) dar.

Die Menge ist die am häufigsten verwendete Variable zur Beschreibung von Verbrauchsmengen (Chauvin et al., 2008), liefert dabei allerdings wenig detaillierte Informationen in Bezug auf die Behandlung (Chauvin et al., 2001; Grave et al., 2004). Besonders hoch dosierte Arzneimittel (z. B. Tetracykline) könnten in ihrer Bedeutung über-, besonders niedrig dosierte Arzneimittel entsprechend unterschätzt werden. Da gerade die modernen Wirkstoffgruppen (z. B. Fluorchinolone) in niedrigen Dosierungen verabreicht werden, kann es bei der ausschließlichen Darstellung der Mengen zu einer unbeabsichtigten „Verharmlosung“ der Situation kommen (Arnold et al., 2004; Merle et al., 2012).

Die Betrachtung der Menge liefert einen ersten orientierenden Überblick über die Verwendung einzelner Wirkstoffgruppen in verschiedenen Betrieben, Regionen oder Ländern (Chauvin et al., 2008). Die Menge liefert allerdings keine Informationen zu Art und Anzahl der behandelten Tiere oder detaillierte Informationen zu den Behandlungen, wie beispielsweise Indikation oder Applikationsart, und ist daher nur eingeschränkt interpretierbar. Damit ist ein Vergleich zwischen Tierarten und Nutzungsgruppen nicht möglich.

DDDA („Defined Daily Dose Animal“)

Eine häufig genutzte Variable mit Bezug auf eine Mengenangabe ist die DDDA, die sogenannte „Defined Daily Dose Animal“. Dieser Begriff wurde ursprünglich in Dänemark als ADD („Animal Daily Dose“; die neue Bezeichnung sollte nach einem Entwurf der EMA verwendet werden; (European Medicines Agency [EMA], 2012) etabliert und beschreibt die durchschnittliche empfohlene Dosis eines Wirkstoffs pro Tier und Tag (Tagesdosis) und ist je Zieltierart (sowie Alters- und Nutzungsgruppe) definiert (Jensen et al., 2004). Sie soll der Tagesdosis entsprechen, die als Erhaltungsdosis für ein Arzneimittel, für eine bestimmte Indikation und bei einer bestimmten Tierart angenommen wird. Die Festlegung erfolgt anhand von Fachinformationen (über Arzneimittel, die diesen Wirkstoff enthalten) und Expertenmeinungen bezüglich der Hauptindikation, für die dieser Wirkstoff verabreicht wird.

Die Definitionen zur Standardisierung der Dosis lehnen sich an die Festlegung der DDD, der „Defined Daily Dose“ aus der Humanmedizin an, die gemäß WHO „the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults“ darstellt. Diese Festlegungen erfolgen durch die WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009) bzw. in Deutschland einmal jährlich bei DIMDI (DIMDI, 2012). In der Humanmedizin umfasst die DDD als technische Maßeinheit den Arzneimittelverbrauch aller Arzneimittel, unabhängig von der Formulierung und Zusammensetzung des einzelnen Arzneimittels, der Packungsgröße oder von Verkaufszahlen. Die DDD dient dem Vergleich von Arzneimittelverbrauchsmengen zwischen Regionen und Zeiträumen. Sie kann individuell eingesetzt oder für grenzübergreifende Vergleiche genutzt werden (Arnold et al., 2004; Merlo et al., 1996). Dabei ist zu bedenken, dass die DDD zunächst eine ausschließlich theoretische Variable darstellt, bei der es sich um ein Anwendungsäquivalent handelt.

Von einigen Autoren wird jedoch eine abweichende Definition für den Begriff DDDA verwendet, der diese Dosis ins Verhältnis zur Gesamtmenge und der Popula-

tion setzt und damit die Zahl der verabreichten Dosen je Tier oder Mensch beschreibt. Diese Verwendung des Begriffs DDDA als Zahl der verabreichten Dosen je Tier oder Mensch führt häufig zu Missverständnissen. Daher sollte zur Unterscheidung der Beschreibung der Anzahl standardisierter Behandlungen je Tier eine Größe „n DDDA_{population}“ verwendet werden (s. Abschnitt „Kennzahlen und Variablen, die auf der Anwendung beruhen“).

Das dänische nationale Überwachungssystem zum Tierarzneimittelverbrauch (VetStat) hat, analog zur DDD, die DDDA für jeden Wirkstoff, jede Tierart und deren Altersgruppen definiert (Agersø et al., 2011), da keine vergleichbare Variable für die Tiermedizin zur Verfügung stand. Die DDDA kann für den Vergleich des Arzneimiteleinsatzes zwischen Tiergruppen, Tierarztpraxen oder Regionen genutzt werden und erlaubt dabei eine Unterteilung nach Tierart, Produktionsart, Verabreichungsweg oder auch nach Indikation. In den skandinavischen Ländern wird die DDDA bereits regelmäßig zur Verbrauchsmengenbeschreibung verwendet.

Sowohl in den Niederlanden als auch in Belgien wird auch in der Tiermedizin der Terminus DDD verwendet. Die DDD stellt das niederländische bzw. belgische Pendant zur DDDA dar (MARAN, 2011; Persoons et al., 2012). Sie ist als definierte tägliche Dosis eines Wirkstoffs pro Tier festgelegt. Da im niederländischen Monitoringsystem nur die Gesamtmenge der einzelnen verabreichten Wirkstoffe, aber nicht die Zahl der damit behandelten Tiere zur Verfügung steht, kann über diese Festlegungen die tägliche Dosis pro Tier geschätzt werden, wobei dies als Durchschnittswert über ein Jahr ermittelt wird. Über die Dosierung wird dann rechnerisch geschätzt, wie viel Kilogramm Körpergewicht (kg Tier) mit der eingesetzten Menge je Wirkstoff behandelt werden konnte (Mollenhauer, 2010).

Wird die empfohlene Tagesdosis eines Wirkstoffs nicht nur auf ein Tier (Dosis), sondern auf ein Kilogramm Körpergewicht einer bestimmten Zieltierart (Dosierung) bezogen, so erhält man die Variable DDDA_{kg}, welche von Jensen et al. (2004) ebenfalls beschrieben wurde. Durch den Bezug auf ein Kilogramm Körpergewicht einer bestimmten Zieltierart lassen sich für jede Tierart individuelle DDDAs ermitteln (Grave et al., 2004). Bei mehreren Behandlungen mit dem gleichen Wirkstoff können die DDDA_{kg} addiert werden. Das Ergebnis stellt dann die geschätzte Menge des je kg Körpergewicht verabreichten Wirkstoffs in der beobachteten Population und im Beobachtungszeitraum dar.

Es ist allerdings hervorzuheben, dass es sich bei der DDDA ebenfalls um ein Anwendungsäquivalent handelt, dessen Anwendung unter praktischen Bedingungen und vorliegenden Indikationen angepasst werden muss. Daher können darauf basierende Umrechnungen, wie dies etwa in den Niederlanden praktiziert wird, nur „erwartete Werte“ darstellen, da die tatsächlich angewendete Dosis nicht immer der empfohlenen Dosis entspricht. Im Glossar wird dies dadurch zum Ausdruck gebracht, dass die entsprechende Größe den Zusatz „est“ für „estimated“/„geschätzt“ erhält.

Ein weiterer Kritikpunkt bei Nutzung der DDDA für Verbrauchsmengenbeschreibungen ist, dass sich die DDDA bei Kombinationspräparaten immer nur auf den Hauptwirkstoff bezieht (Timmerman et al., 2006), und somit weitere Wirkstoffe im entsprechenden Präparat nicht berücksichtigt werden.

UDD („Used Daily Dose“)

Da es sich bei der DDDA um einen empfohlenen Wert handelt, wurde eine Variable etabliert, mit deren Hilfe der tatsächliche Arzneimitteleinsatz beim Tier dargestellt werden kann. Timmerman et al. (2006) führten daher die UDD, die „Used Daily Dose“ ein. Diese ursprünglich in Belgien etablierte Variable stellt die tatsächlich verabreichte Tagesdosis eines Wirkstoffes pro Tier dar. Die UDD lässt sich aus einer angegebenen Menge nur berechnen, wenn die Zahl der behandelten Tiere sowie die Behandlungstage dokumentiert wurden. Die UDD kann für einen gesamten Tierbestand als durchschnittlicher Wert pro Tier geschätzt werden, indem die verabreichte Menge des jeweiligen Wirkstoffes je Behandlung durch das Produkt aus Tierzahl und Behandlungstagen dividiert wird. Wird der gleiche Wirkstoff mehrmals in verschiedenen Dosierungen in einem Betrieb eingesetzt, kann für diesen Betrieb eine durchschnittliche Dosis errechnet werden (Timmerman et al., 2006). Die Verwendung der UDD eignet sich vor allem dazu, einen Antibiotikaeinsatz auf Bestandsebene auszuwerten.

Bei kumulierten Betrachtungen sollte davon ausgegangen werden, dass UDD und DDDA bei gleichen Voraussetzungen für die Arzneimittelverordnung übereinstimmen. Da die DDDA aber von einem durchschnittlichen Behandlungsszenario ausgeht und die tatsächliche Situation vor Ort darin nicht berücksichtigt werden kann, sind im Regelfall Abweichungen von DDDA und UDD zu erwarten.

Wird diese tatsächlich verabreichte Tagesdosis nicht nur auf ein Tier (Dosis), sondern auf ein Kilogramm Körpergewicht einer bestimmten Zieltierart (Dosierung) bezogen, dann erhält man die Variable UDD_{kg} (UDD pro Kilogramm Tier). Bei mehreren Behandlungen mit dem gleichen Wirkstoff können die UDD_{kg} analog zur $DDDA_{kg}$ addiert werden. Das Ergebnis stellt dann die tatsächliche Menge des je kg Körpergewicht verabreichten Wirkstoffes in der beobachteten Population und im Beobachtungszeitraum dar.

Die UDD_{kg} wird als Durchschnittszahl in einer Population geschätzt, indem für jeden Wirkstoff getrennt die Menge des verabreichten Wirkstoffes in einem Tierbestand summiert und durch das Produkt aus Tierzahl, angenommenem Standardgewicht und Behandlungstagen dividiert wird. Sowohl für die Berechnung der UDD_{kg} als auch der $DDDA_{kg}$ wird demnach ein standardisiertes durchschnittliches Tiergewicht zugrunde gelegt. Daher können falsche Annahmen dieser Gewichte zu verzerrten Berechnungen führen.

Der von Timmerman et al. (2006) bzw. Persoons et al. (2012) beschriebene Quotient aus UDD_{kg} und $DDDA_{kg}$ bzw. UDD_{kg} und DDD_{kg} stellt allerdings einen grundsätzlichen Indikator zur Überprüfung der korrekten Dosierung dar. Er vergleicht die tatsächlich verabreichte Dosierung mit der empfohlenen Dosierung. Wie bei Bioäquivalenzfragestellungen üblich, werden oftmals die Grenzen dieses Quotienten von 0,8 bis 1,25 als korrekte Dosierung angenommen, wohingegen Werte kleiner 0,8 eine Unterdosierung, und Werte größer 1,25 eine Überdosierung anzeigen.

PDD („Prescribed Daily Dose“)

Neben der DDD und der tatsächlich verabreichten UDD stellt die „Prescribed Daily Dose“ PDD eine dritte aus der Humanmedizin übernommene Dosisgröße dar. Die PDD dient in der Humanmedizin der Beschreibung von

Verschreibungsmustern und bietet damit Einblicke in individuelle ärztliche Gewohnheiten (Merlo et al., 1996). Da die Compliance bei der Medikamenteneinnahme von wesentlicher Bedeutung ist, stellen dann sowohl das Verhältnis von PDD zu DDD (Compliance des Arztes) wie auch das Verhältnis UDD zu PDD (Compliance des Patienten) wichtige Verbrauchskenngrößen dar.

Arnold et al. (2004) nutzen das Konzept der PDD auch für Auswertungen von Arzneimittelverbrauchsmengen in der Tiermedizin. Sie beschreiben die PDD als die Wirkstoffmenge pro Verschreibung dividiert durch das Produkt aus Durchschnittsgewicht und Anzahl der behandelten Tiere sowie der Behandlungstage, wobei bei Kombinationspräparaten jeder Wirkstoff separat betrachtet wird. Diese Größe ist in der veterinärmedizinischen Praxis besonders von Bedeutung, da die Wirkstoffe je nach tierärztlicher Diagnose auch individuell dosiert werden können.

Nach Arnold et al. (2004) ist die PDD eine gute Variable zur Beschreibung von Antibiotikaverbrauchsmengen bei Tierarten, deren Gewicht im Laufe der Produktion großen Schwankungen unterliegt. Vergleichende Betrachtungen des Antibiotikaverbrauches auf Populationsebene und zwischen Zeiträumen sind nach Arnold et al. (2004) mithilfe des Terminus $PDD_{population}$ möglich. Hierbei wird die durchschnittliche Anzahl der PDDs eines Wirkstoffes für eine bestimmte Population pro Jahr aus der eingesetzten Wirkstoffmenge, der PDD und dem Lebendgewicht dieser Population ermittelt. Die $PDD_{population}$ stellt demnach einen theoretischen Wert dar, welcher das Behandlungsregime für eine Population einer bestimmten Tierart, Altersgruppe und/oder einer bestimmten geografischen Region beschreibt. Arnold et al. (2004) definieren die $PDD_{population}$ als durchschnittliche Therapiefrequenz, welche annähernd mit der Therapiehäufigkeit vergleichbar ist.

Da in Deutschland die Arzneimittelabgaben und -anwendungen durch den Tierarzt in einem Arzneimittelbeleg (AuA) erfasst werden, sind im engeren Sinne Angaben, die auf der Basis eines AuA ermittelt werden als PDD zu interpretieren. Die UDD ist damit als die tatsächlich (meist durch den Landwirt) angewendete Dosis anzusehen, die separat im Bestandsbuch notiert wird. Da im Regelfall in Deutschland der Landwirt nicht von der Behandlungsanweisung des Tierarztes auf dem AuA abweicht, führt die Ermittlung von UDD und PDD unter den in Deutschland üblichen Bedingungen zu identischen Ergebnissen.

Kennzahlen und Variablen, die auf der Anwendung beruhen

In Teil III des Glossars werden Größen beschrieben, die unabhängig von der eingesetzten Wirkstoffmenge auf die Frage eingehen, ob und wie oft eine Anwendung von Antibiotika erfolgt ist.

Behandlung, Zahl der Behandlungen

Eine Behandlung ist die Abgabe eines Arzneimittels zur Behandlung der beobachteten Population über einen oder mehrere Tage. Die Behandlung berücksichtigt weder die Zahl der Wirkstoffe im Präparat noch die Zahl der Behandlungstage. Die Zahl der Behandlungen in einem bestimmten Zeitraum repräsentiert in gewisser Hinsicht die Zahl der Erkrankungen der Population in diesem Zeitraum und ist damit dazu geeignet, die Tiergesundheit der Population zu beschreiben.

Diese Form der Auswertung des Antibiotikaeinsatzes ist sehr einfach, jedoch nur dann interpretierbar, wenn die gesamte Population oder zumindest ein großer Teil der Gesamtpopulation behandelt wird.

nUDD (Einzelgabe, Summe der Einzelgaben)

Als eine grundsätzliche Größe zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes kann die Einzelgabe definiert werden. Sie ist auf eine Einzelanwendung bezogen und wird auch als Behandlungseinheit bezeichnet. Sie stellt die Behandlung eines Tieres mit einem Wirkstoff an einem Tag dar und erlaubt den Vergleich der Anwendungen unabhängig von der vorgeschriebenen Dosierung (Hajek et al., 2010). Wird ein Medikament mehr als einmal täglich verabreicht, so wird dies dennoch nur als einmalige Anwendung betrachtet. Erfolgt die Anwendung über Futter oder Wasser, stellt die gesamte Tagesration somit eine Einzelgabe je Tier dar.

Die Summe der Einzelgaben setzt sich aus dem Produkt aus der Anzahl der behandelten Tiere, der Anzahl der Behandlungstage sowie der Anzahl der eingesetzten Wirkstoffe zusammen. Die Zahl der Einzelgaben ist von dem verabreichten Wirkstoff abhängig, da unterschiedliche Behandlungszeiten die Anzahl der Einzelgaben beeinflussen.

Bei Präparaten, bei denen über längere Zeit ein Wirkspiegel aufrechterhalten wird, ist die Einzelgabe allerdings ein Maß, das eine besondere Interpretation erfordert, da die Einzelgabe (bezogen auf einen Tag Wirkdauer) im Vergleich zur Wirkung (länger als ein Tag) gering ist. Bei solchen Präparaten sollte daher die Anzahl der Behandlungstage mithilfe eines präparate-spezifischen Faktors korrigiert werden.

Zur Bewertung des Arzneimitteleinsatzes ist die Anzahl der Einzelgaben aber grundsätzlich besser geeignet als die Menge des eingesetzten Arzneimittels in Kilogramm, da letztere von der Dosierung abhängig ist. So haben beispielsweise auch Chauvin et al. (2008) festgestellt, dass sich Menge und Einzelgabe (bzw. Behandlungseinheit) teilweise stark voneinander unterscheiden und je nach Betrachtungsweise die Bedeutung einzelner Wirkstoffgruppen über- oder unterschätzt wird.

Ausgehend von ersten Expertengesprächen in der EMA, an denen auch einer der Koautoren beteiligt war, wird die Summe der Einzelgaben eines Bestandes auch als „Anzahl der Used Daily Doses“ (nUDD) bezeichnet.

TH (nUDD_{population}, Therapiehäufigkeit)

Eine weitere Variable zur Beschreibung des Antibiotikaverbrauches ist die Therapiehäufigkeit, die auch im Rahmen der 16. AMG-Novelle zur Quantifizierung des Arzneimitteleinsatzes vorgesehen ist (siehe auch Buettner-Peter, 2013). Die Therapiehäufigkeit gibt an, an wie vielen Tagen ein Tier in der beobachteten Population und im beobachteten Zeitraum im Durchschnitt behandelt wird, d. h. wie viele Einzelgaben ein Tier im Durchschnitt erhalten hat. Für einen Betrieb wird sie berechnet aus der Summe aller Einzelgaben des Bestandes über einen bestimmten Zeitraum, dividiert durch die Anzahl der in diesem Zeitraum im Bestand betreuten Tiere (Merle et al., 2012; Anonym, 2011). Formal kann sie auch als die Anzahl der verabreichten UDD je Tier in der beobachteten Population bezeichnet werden.

Die Therapiehäufigkeit entspricht der klassischen Definition einer kumulativen Inzidenz (Kreienbrock

et al., 2012). Sie ist unabhängig von den verabreichten Mengen und berücksichtigt ausschließlich die Anwendungstage von Wirkstoffen. Es können beliebige Zeiträume bei der Berechnung berücksichtigt werden. Die Therapiehäufigkeit ist ein populationsbasierter Wert, der zwischen Betrieben, Regionen und Jahren direkt vergleichbar ist.

Von besonderer Bedeutung ist hier die Frage, wie die betreute Population z. B. die durchschnittlich gehaltene Tierzahl ermittelt wird, sodass z. B. Leerzeiten bzw. Zeiträume, in denen der Betrieb nicht vollständig belegt ist, angemessen berücksichtigt werden (siehe Buettner-Peter, 2013).

Bei der Berechnung der Therapiehäufigkeit muss zudem darauf geachtet werden, die Zahl der Einzelgaben bei der Verwendung von Präparaten mit Langzeitwirkung wie oben beschrieben zu adjustieren.

Die Therapiehäufigkeit ist gut geeignet, um die Anwendung von Antibiotika im Sinne eines Benchmarking miteinander zu vergleichen, da sie konkret ausdrückt, wie häufig die Tiere eines Betriebs mit antimikrobiell wirksamen Substanzen behandelt wurden. Durch die Berücksichtigung der Anzahl der Wirkstoffe im Medikament und der Behandlungstage ist sie in besonderem Maße dazu geeignet, die Chancen in der beobachteten Population zu beschreiben, Bakterien mit Resistenzeigenschaften zu selektieren. Jeder Kontakt von Bakteriengemeinschaften mit antimikrobiellen Wirkstoffen fördert das Wachstum der resistenten und hemmt das Wachstum der sensiblen Bakterien in dieser Gemeinschaft. Jeder Behandlungstag verstärkt diesen Effekt, daher sind die Behandlungstage bei dieser Betrachtung von Bedeutung. Da dieser Effekt für jeden Wirkstoff getrennt gilt, spielt auch die Zahl der Wirkstoffe eine Rolle (Teuber, 2001; Ungemach, 1999).

TBI (Tierbehandlungsindex)

Der Tierbehandlungsindex stellt eine weitere Variable zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes bezüglich einer Anwendung dar. Er gibt die Anzahl an Behandlungstagen an, an denen durchschnittlich sämtliche Tiere einer Mastgruppe (oder eines Bestandes) antibiotisch behandelt wurden (Meemken, 2006). Enthält das Arzneimittel nur einen Wirkstoff, so ist der Tierbehandlungsindex identisch mit der Therapiehäufigkeit. Werden gleichzeitig mehrere Wirkstoffe verabreicht, so ist der Tierbehandlungsindex stets kleiner als die Therapiehäufigkeit. Der Tierbehandlungsindex unterscheidet demnach nicht zwischen der Anzahl unterschiedlicher antibiotischer Wirkstoffe oder Wirkungsauern.

Der Tierbehandlungsindex ist ein gut geeignetes Instrument zur Einschätzung der Tiergesundheit, da er ausdrückt, an wie vielen Tagen ein Tier behandelt wurde. Die Zahl der Wirkstoffe spielt bei dieser Betrachtung keine Rolle, da Tiere, die ein Kombinationspräparat erhalten, nicht zwangsläufig stärker erkrankt sind als Tiere, die mit einem Monopräparat behandelt werden. Es ist allein die Tatsache, dass die Tiere behandelt wurden, die ausdrückt, dass die Tiergesundheit im Bestand nicht optimal war.

Therapiedichte

Das kumulative Maß der Therapiehäufigkeit bezieht sich auf eine (an einem Stichtag) definierte (oder durchschnittliche) Population. In der Realität sind Populationen jedoch stets dynamisch. Hinzu kommen bei

bestimmten Haltungsformen Serviceperioden, in denen sich gar keine Tiere im Stall befinden.

Um dennoch Behandlungshäufigkeiten für größere Zeiträume bestimmen zu können, kann man dies ausgleichen, indem bei der Berechnung der Tierzahl im Bestand die Leerzeiten mit kalkuliert werden (siehe Buettner-Peter, 2013). Im Sinne einer Inzidenz kann aber auch der Nenner der Maßzahl, die Bestandszeit (die Zeiten, in denen Tier gehalten werden), direkt berücksichtigt werden (Kreienbrock et al., 2012).

Dies führt zur Definition der Therapiedichte, indem die Summen der Einzelgaben auf die Bestandszeit bezogen werden. Die Bestandszeit stellt dabei die Summe der Zeiten dar, während der tatsächlich Tiere im Bestand gehalten werden. Bei der Berechnung der Therapiedichte werden somit die Leerzeiten sowie Zeiten unterschiedlicher Belegung in einem Bestand vollständig mitberücksichtigt. Vergleicht man Therapiehäufigkeit und Therapiedichte miteinander, so ist festzustellen, dass die Therapiedichte ein genaueres Bild der Situation darstellt. Allerdings ist hervorzuheben, dass für die Berechnung der Therapiedichte wesentlich detailliertere Daten erhoben werden müssen. Diese Datenerhebung kann nur auf Betriebsebene durchgeführt werden, denn nur mithilfe exakter Daten zur Ein- und Ausstattung, Tierverlusten sowie Leerzeiten für jede Bestandseinheit in einem Betrieb ist es möglich, eine korrekte Berechnung vornehmen zu können.

BI (Behandlungsinzidenz)

Die von Timmerman et al. (2006) erörterte Behandlungsinzidenz stellt eine weitere Variable zum Vergleich des Antibiotikaeinsatzes dar. Auch die Behandlungsinzidenz quantifiziert die Häufigkeit der Behandlungen. Nach Persoons et al. (2012) wird die Behandlungsinzidenz berechnet, indem die Menge des insgesamt eingesetzten Wirkstoffes durch das Produkt aus UDD_{kg} , dem Gesamtgewicht der behandelten Tiere und der Durchgangsdauer dividiert wird. Daher entspricht die Behandlungsinzidenz dem Quotienten aus dem Produkt der Anzahl behandelter Tiere und Behandlungstage einerseits und dem Produkt der Tiere im Bestand und der Durchgangsdauer andererseits. Werden sämtliche Tiere in einem Bestand behandelt, wie dies mitunter in der Geflügelhaltung üblich ist, so beschreibt die Behandlungsinzidenz den Anteil der Tage eines Durchgangs, an denen eine Behandlung mit dem betrachteten Wirkstoff stattfindet. Persoons et al. (2012) interpretieren die Behandlungsinzidenz als Anzahl der Tiere, die während der Bestandszeit täglich eine Dosis (ausgedrückt in DDDA bzw. UDD) erhalten hat. Nach Persoons et al. (2012) und Timmerman et al. (2006) eignet sich die Behandlungsinzidenz zur Quantifizierung des Antibiotikaeinsatzes, da so die Möglichkeit des Vergleiches zwischen Betrieben, Regionen oder Ländern besteht.

Glossar: „Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes bei Lebensmittel liefernden Tieren“

Teil I: Allgemeine Begriffe und Definitionen

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel																								
<p>Tier</p> <p>Einheit: Anzahl</p>	<p>Definition: gehaltenes Tier oder Stallplatz</p> <p>Interpretation: Wird ein Zeitraum betrachtet, müssen die insgesamt gehaltenen Tiere über diesen Zeitraum hinweg (z. B. über mehrere Durchgänge) berücksichtigt werden (siehe unten). Es kann auch eine durchschnittliche Anzahl von Tieren errechnet werden.</p>																								
<p>GVE</p> <p>Großvieheinheit</p> <p>Einheit: (standardisierte) Anzahl</p>	<p>Definition: Die Anzahl der Großvieheinheiten wird mithilfe entsprechender Umrechnungsschlüssel für die verschiedenen Nutzhierarten sowie Alters- und Nutzungsgruppen auf Basis ihres Lebendgewichtes berechnet. Eine Großvieheinheit steht für 500 kg Lebendgewicht. In unterschiedlichen Quellen wird der Umrechnungsschlüssel der GVE verschieden angegeben.</p> <p>Interpretation: Die Großvieheinheit ist eine Maßeinheit, die für jede Tierart errechnet werden kann und den Vergleich zwischen verschiedenen Arten von Viehbeständen ermöglicht.</p> <p>Beispiel: Gemäß Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz wird von folgenden Werten ausgegangen (Quelle: http://www.bmelv-statistik.de):</p> <table> <tbody> <tr> <td>Kühe, Färsen, Masttiere</td> <td>= 1,00</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Zuchtbullen</td> <td>= 1,20</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Ferkel (bis etwa 20 kg KGW)</td> <td>= 0,02</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Läufer (bis etwa 45 kg KGW)</td> <td>= 0,04</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Mastschweine (> 45 kg KGW)</td> <td>= 0,10</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Zuchtschweine</td> <td>= 0,33</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Legehennen</td> <td>= 0,0183</td> <td>GVE</td> </tr> <tr> <td>Jungmasthühner</td> <td>= 0,0013</td> <td>GVE</td> </tr> </tbody> </table>	Kühe, Färsen, Masttiere	= 1,00	GVE	Zuchtbullen	= 1,20	GVE	Ferkel (bis etwa 20 kg KGW)	= 0,02	GVE	Läufer (bis etwa 45 kg KGW)	= 0,04	GVE	Mastschweine (> 45 kg KGW)	= 0,10	GVE	Zuchtschweine	= 0,33	GVE	Legehennen	= 0,0183	GVE	Jungmasthühner	= 0,0013	GVE
Kühe, Färsen, Masttiere	= 1,00	GVE																							
Zuchtbullen	= 1,20	GVE																							
Ferkel (bis etwa 20 kg KGW)	= 0,02	GVE																							
Läufer (bis etwa 45 kg KGW)	= 0,04	GVE																							
Mastschweine (> 45 kg KGW)	= 0,10	GVE																							
Zuchtschweine	= 0,33	GVE																							
Legehennen	= 0,0183	GVE																							
Jungmasthühner	= 0,0013	GVE																							

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p style="text-align: center;">BZ Bestandszeit in einem Betrieb</p> <p style="text-align: center;">Einheit: (Tier-)Tage</p>	<p>Definition: Die Bestandszeit stellt die Summe der Lebenszeit (in Tagen) im Bestand über alle einzelnen Tiere im Bestand in einem definierten Zeitraum dar.</p> <p>Interpretation: Die Aufenthaltsdauer eines Tieres in einem Bestand kann kürzer sein als der Beobachtungszeitraum. Die Bestandszeit gleicht dieses Problem aus, indem für jedes Tier die Zeit in Tagen protokolliert wird, in der es sich im Bestand aufhält. Die Bestandszeit ist ein abgewandelter Begriff aus der Humanmedizin, hier spricht man von „Personenzeit“ oder auch von „Zeit unter Risiko“. In der Schweiz spricht man daher auch von „Tier-Jahren at risk“, also der Zeit, in der ein Tier behandelt werden kann.</p> <p>Beispiel: In einem Masthähnchen haltenden Betrieb werden 10 000 Tiere über einen Zeitraum von 35 Tagen gehalten. Anschließend werden 2 000 Tiere ausgestellt, und die übrigen Tiere verbleiben weitere 5 Tage im Bestand. Dann ergibt sich für den Zeitraum von 40 Tagen:</p> $\text{BZ (Betrieb)} = (10\,000 \text{ Broiler} \times 35 \text{ Tage}) + (8000 \text{ Broiler} \times 5 \text{ Tage}) = 390\,000 \text{ (Tier-)Tage}$ <p>Wird anschließend eine Serviceperiode von 10 Tagen durchgeführt, in der keine Tiere gehalten werden, so gilt diese Bestandszeit auch für den Zeitraum von 50 Tagen.</p>
<p style="text-align: center;">Wartezeit</p> <p style="text-align: center;">Einheit: Tage</p>	<p>Definition: Die Wartezeit ist die Zeit, die nach der letzten Verabreichung eines Arzneimittels an ein Tier bis zum Zeitpunkt der Gewinnung von Lebensmitteln von diesem Tier mindestens einzuhalten ist.</p> <p>Interpretation: Die Einhaltung der festgelegten Wartezeit gewährleistet, dass Rückstandshöchstmenge für pharmakologisch wirksame Stoffe im Lebensmittel nicht überschritten werden.</p> <p>In der Schweiz wird die Wartezeit als Absetzfrist bezeichnet.</p>
<p style="text-align: center;">Wirkdauer</p> <p style="text-align: center;">Einheit: Tage</p>	<p>Definition: Die Wirkdauer ist der Zeitraum, in dem ein therapeutisch wirksamer Wirkstoffspiegel am Zielort vorhanden ist. Die Wirkdauer ist abhängig vom Arzneimittel sowie dem erkrankten Organsystem (siehe auch One-Shot-Präparate).</p>
<p style="text-align: center;">Durchgang</p>	<p>Definition: Ein Durchgang ist eine Tiergruppe (Herde), die zeitgleich in einen leeren Stall bzw. ein leeres Stallabteil eingestallt, gemästet und wieder ausgestellt wird. Hierbei kann ein Teil der Tiere auch vorzeitig ausgestellt werden.</p> <p>Interpretation: Bei der Tiermast werden Arzneimittelgaben häufig durchgangsbezogen erfasst. Bei Auswertungen sind der betrachtete Zeitraum und die Zahl der in diesem Zeitraum gehaltenen Tiere genau zu wählen. Sollten die Ein- und Ausstalldaten sowie die Tierzahlen der Durchgänge selbst nicht bekannt sein, so kann die Tierzahl mithilfe der Anzahl der Stallplätze und pauschaler Annahmen zur Zahl der Durchgänge pro Jahr geschätzt werden.</p> <p>Beispiel: Derzeit wird von folgenden Durchschnittszahlen in Deutschland ausgegangen (Quelle: KTBL, Betriebsplanung Landwirtschaft 2012/2013):</p> <p style="padding-left: 40px;">Schwein: Läufer (8,1–28 kg) = 6,89 Durchgänge/Stall/Jahr</p> <p style="padding-left: 40px;">Schwein: Mastschwein (28–118 kg) = 2,83 Durchgänge/Stall/Jahr</p> <p style="padding-left: 40px;">Geflügel: Broiler = 7,46 Durchgänge/Stall/Jahr</p> <p style="padding-left: 40px;">Geflügel: Legehennen = 0,90 Durchgänge/Stall/Jahr</p> <p style="padding-left: 40px;">Geflügel: Mastputen = 2,17 Durchgänge/Stall/Jahr</p>
<p style="text-align: center;">ATC-Code</p>	<p>Definition: „ATC-Code“ ist die Abkürzung für das internationale Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem für Arzneimittel der WHO.</p> <p>Interpretation: Die Einteilung der Wirkstoffe erfolgt anhand des Organsystems, in dem sie wirken (z. B. kardiovaskuläres oder gastrointestinales System), und der Wirkstoffklassen. Daher existieren für einige Wirkstoffe aufgrund des Einsatzes in verschiedenen Organsystemen mehrere ATC-Codes (z. B. 6 für Tetrazyklin).</p> <p>Der erste Buchstabe des ATC-Codes bezeichnet die anatomische Gruppe (1. Ebene), die folgende zweistellige Zahl die therapeutische Subgruppe (2. Ebene), der folgende Buchstabe die pharmakologische Subgruppe (3. Ebene) und der letzte Buchstabe die chemische Subgruppe (4. Ebene). Die 5. Ebene bezeichnet die chemische Substanz.</p> <p>Beispiel: Für Tetrazyklin existieren die folgenden 6 ATC-Codes: A01AB13, D06AA04, J01AA07, S01AA09, S02AA08, S03AA02. J01AA07 steht für systemisch angewandtes Tetrazyklin.</p>

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p>ATCvet-Code</p>	<p>Definition: Dieses System basiert auf dem ATC-Code aus der Humanmedizin und wurde für die veterinärmedizinischen Belange angepasst.</p> <p>Interpretation: In der Regel wurde dem humanmedizinischen Code ein Q vorangestellt. Für veterinärmedizinische Belange werden ggf. zusätzliche Codes festgelegt.</p> <p>Beispiel: Für Oxytetracyclin existieren z. B. folgende Codes: QD06AA03 für lokale Anwendungen, QG01AA07 für gynäkologische Anwendungen, QJ01AA06 für systemische Anwendungen, QS01AA04 für Anwendungen am Auge.</p>
<p>Kombinationspräparate</p>	<p>Definition: Kombinationspräparate beinhalten zwei oder mehr antibiotisch wirksame Stoffe, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen sollen.</p> <p>Interpretation: Die Auswertung solcher Präparate sollte je Wirkstoff erfolgen. Wirkstoffe mit einer das Antibiotikum unterstützenden Bedeutung, die selbst aber in klinisch relevanter Hinsicht nicht bakterizid oder bakteriostatisch wirken, werden nicht getrennt betrachtet.</p> <p>Beispiel: Penicillin kombiniert mit Streptomycin wird als Kombinationspräparat aus zwei antibiotischen Wirkstoffen betrachtet. Amoxicillin kombiniert mit Clavulansäure wird nicht als Kombinationspräparat gewertet, da die Clavulansäure nicht antibiotisch wirkt.</p>
<p>Präparate mit Langzeitwirkung und One-Shot-Präparate</p>	<p>Definition: Präparate mit Langzeitwirkung sind Arzneimittel, bei denen nach einmaliger Applikation ein Wirkspiegel über deutlich mehr als 24 Stunden (ggf. mehrere Tage) aufrecht erhalten wird und deshalb seltener als einmal täglich verabreicht werden müssen. Eine eindeutige Kennzeichnung dieser Präparate existiert allerdings nicht.</p> <p>Interpretation: Bei diesen Präparaten wird mit einmaliger Anwendung bzw. wenigen Anwendungen eine lange Wirkdauer erreicht. Bei der Auswertung des Antibiotikaeinsatzes ist daher darauf zu achten, dass es durch den Einsatz dieser Präparate nicht zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommt. Die angegebene Wirkdauer muss durch einen geeigneten Faktor multipliziert werden, um die tatsächliche Wirkdauer adäquat abzubilden.</p>

Teil II: Begriffe und Definitionen bezüglich Mengenangaben

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p>Dosis</p> <p>Einheit: mg oder g pro Tier</p> <p>Dosis = Wirkstoffmenge pro Tier</p>	<p>Definition: Die Dosis ist die Menge eines Wirkstoffes, die einem einzelnen Tier mit einer Applikation zugeführt wird.</p> <p>Interpretation: Die Dosis ist vom verabreichten Wirkstoff, von der Tierart, dem Körpergewicht und der zu therapierenden Erkrankung abhängig.</p>
<p>DDDA Defined Daily Dose Animal</p> <p>Einheit: mg oder g pro Tier und Tag</p>	<p>Definition: Die DDDA beschreibt die durchschnittliche empfohlene tägliche Dosis (Tagesdosis) eines Wirkstoffes pro Tier und ist je Zieltierart sowie je Alters- und Nutzungsgruppe definiert. Die Festlegung erfolgt anhand von Fachinformationen (von Arzneimitteln, die diesen Wirkstoff enthalten) und Expertenmeinungen bezüglich der Hauptindikation, für die dieser Wirkstoff verabreicht wird. Die Dosis wird hierbei für Tiere mit standardisiertem Körpergewicht festgesetzt, wobei das Tiergewicht je nach Autor variieren kann.</p> <p>Interpretation: Die DDDA wurde in Dänemark zunächst mit der Abkürzung ADD etabliert (siehe Jensen et al. 2004). Die DDDA wird in verschiedenen Ländern unterschiedlich definiert. Ein international anerkanntes Schema in der Veterinärmedizin existiert bislang nicht.</p> <p>Die Prinzipien der Standardisierung von Dosen lehnen sich an die Berechnung der „Defined Daily Dose“ (DDD) in der Humanmedizin an, bei denen für jeden ATC-Code die Dosis für einen 70 kg schweren Mann festgelegt sind.</p> <p>In den Niederlanden wird das Konzept der DDDA zunächst unter der Bezeichnung DDD in der Veterinärmedizin angewendet. Da nur die Gesamtmenge je Wirkstoff, aber nicht die Zahl der damit behandelten Tiere zur Verfügung steht, wird die Anzahl der definierten täglichen Dosen pro Tier und Jahr geschätzt. Über die empfohlene Richtdosierung wird berechnet, wie viel Kilogramm Lebendgewicht mit der eingesetzten Menge je Wirkstoff behandelt werden konnten.</p>
<p>UDD Used Daily Dose</p> <p>Einheit: mg oder g pro Tier und Tag</p> <p>$UDD_{\text{est}} = \frac{\text{Menge insgesamt im Tierbestand verabreichten Wirkstoffs}}{\text{Tierzahl} \times \text{Behandlungstage}}$</p>	<p>Definition: Die UDD beschreibt die tatsächlich verabreichte Tagesdosis eines Wirkstoffes pro Tier.</p> <p>Interpretation: Wenn in einem Tierbestand bekannt ist, wie groß die Menge des verabreichten Wirkstoffes (siehe unten) bei einer Behandlung ist, so wird die UDD nach neben stehender Formel als durchschnittliche Dosis pro Tier und Tag als UDD_{est} abgeschätzt. Die UDD_{est} in einem Tierbestand lässt sich nur berechnen, wenn die Wirkstoffmenge, die Tierzahl und die Behandlungsdauer dokumentiert wurden.</p>

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p>(Wirkstoff-) Menge $UDD_{\text{population}}$ Used Daily Dose per population Einheit: kg</p>	<p>Definition: Die (Wirkstoff-) Menge entspricht der Summe aller verabreichten Tagesdosen (UDDs) eines Wirkstoffes in der beobachteten Population (z. B. in einem Bestand).</p> <p>Interpretation: Die Menge eines verabreichten Wirkstoffs hängt von der Anzahl der behandelten Tiere sowie von der durch den Tierarzt gewählten Dosierung dieses Wirkstoffs ab.</p> <p>Besonders hoch dosierte Arzneimittel (z. B. Tetrazykline) werden bei der Betrachtung der Menge in ihrer Bedeutung über-, besonders niedrig dosierte Arzneimittel entsprechend unterschätzt. Da gerade die modernen Wirkstoffgruppen (z. B. Fluorchinolone) in niedrigen Dosierungen verabreicht werden, kann es bei der Darstellung der Mengen zu einer fehlerhaften Einschätzung der Situation kommen.</p> <p>Beispiel 1: Behandlung von 100 Schweinen à 15 kg über 5 Tage mit Tetrazyklin (empfohlene Richtdosierung: 85 mg/kg):</p> $\text{Menge} = 100 \text{ Schweinen} \times 15 \text{ kg} \times 85 \text{ mg/kg} \times 5 \text{ Tage} = 640 \text{ g}$ <p>Beispiel 2: Behandlung von 100 Schweinen à 15 kg über 3 Tage mit Enrofloxacin (empfohlene Richtdosierung: 2,5 mg/kg):</p> $\text{Menge} = 100 \text{ Schweine} \times 15 \text{ kg} \times 2,5 \text{ mg} \times 3 \text{ Tage} = 11,25 \text{ g}$
<p>PDD Prescribed Daily Dose Einheit: mg oder g pro Tier und Tag</p> $PDD_{\text{est}} = \frac{\text{Menge insgesamt im Tierbestand verordneten Wirkstoffs}}{\text{Tierzahl} \times \text{Standardgewicht} \times \text{Behandlungstage}}$	<p>Definition: Die PDD beschreibt die verordnete Tagesdosis eines Wirkstoffes pro Tier.</p> <p>Interpretation: Ursprünglich stammt die PDD aus der Humanmedizin und dient der Beschreibung von Verschreibungsmustern. Sie bietet damit Einblicke in individuelle ärztliche Gewohnheiten und kann genutzt werden, um Vergleiche zwischen den theoretisch festgelegten DDDs und den tatsächlich verschriebenen Wirkstoffmengen herzustellen.</p> <p>Da in Deutschland die Arzneimittelabgaben (Verordnung des Tierarztes) und -anwendungen (auf dem landwirtschaftlichen Betrieb) meist synchron erfasst werden, führt im Regelfall die Ermittlung von UDD und PDD unter den in Deutschland üblichen Bedingungen zu identischen Ergebnissen.</p>
<p>Dosierung Einheit: mg/kg KGW</p> $\text{Dosierung} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Tiergewicht}}$	<p>Definition: Die Dosierung ist die Menge eines eingesetzten Wirkstoffes je kg Körpergewicht bei einer Applikation.</p> <p>Interpretation: Die Dosierung ist vom verabreichten Wirkstoff abhängig. Aus der Dosierung des jeweiligen Wirkstoffs je Tier ergibt sich die verabreichte Dosis. Die Dosierung erlaubt den Vergleich der Behandlungsmenge unabhängig vom Gewicht des individuellen Tieres.</p>
<p>$DDDA_{\text{kg}}$ Animal Daily Dosage per kg Einheit: mg/kg KGW</p>	<p>Definition: $DDDA_{\text{kg}}$ beschreibt die durchschnittliche empfohlene Erhaltungsdosis eines Wirkstoffes pro kg Körpergewicht einer Zieltierart und entspricht damit der empfohlenen Dosierung.</p> <p>Bei mehreren Behandlungen mit dem gleichen Wirkstoff können die $DDDA_{\text{kg}}$ addiert werden. Das Ergebnis stellt dann die geschätzte Menge des je kg Körpergewicht verabreichten Wirkstoffs in der beobachteten Population und im Beobachtungszeitraum dar.</p> <p>Interpretation: Die $DDDA$ pro Kilogramm Tier erlaubt den wirkstoffbezogenen Vergleich zwischen Populationen.</p> <p>Zu beachten ist, dass diese Vergleiche nur innerhalb des Wirkstoffs vorgenommen werden und dass wirkstoffübergreifende Aussagen zum Antibiotikaeinsatz damit nicht erfolgen können.</p>
<p>UDD_{kg} Used Daily Dosage per kg Einheit: mg/kg KGW und Tag</p> $UDD_{\text{kg est}} = \frac{\text{Wirkstoffmenge}}{\text{Tierzahl} \times \text{Standardgewicht} \times \text{Behandlungstage}}$	<p>Definition: Die UDD_{kg} beschreibt die tatsächlich verabreichte Dosis eines Wirkstoffes pro Tag und pro Kilogramm Körpergewicht der behandelten Tierart und entspricht damit der Dosierung.</p> <p>Bei mehreren Behandlungen mit dem gleichen Wirkstoff können die UDD_{kg} addiert werden. Das Ergebnis stellt dann die tatsächliche Menge des je kg Körpergewicht verabreichten Wirkstoffs in der beobachteten Population und im Beobachtungszeitraum dar.</p> <p>Interpretation: Die UDD pro Kilogramm Tier erlaubt den wirkstoffbezogenen Vergleich zwischen Populationen.</p> <p>Zu beachten ist, dass diese Vergleiche nur innerhalb des Wirkstoffs vorgenommen werden können und dass wirkstoffübergreifende Aussagen zum Antibiotikaeinsatz damit nicht erfolgen können.</p>

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
	<p>Wird die verwendete Dosierung aus Gesamtmengen abgeschätzt, so muss hierzu ein standardisiertes durchschnittliches Tiergewicht zugrunde gelegt werden, welches je nach Autor variieren kann.</p> <p>Beispiel: Im Rahmen der VetCAB-Studie zum repräsentativen Monitoring des Antibiotika-Verbrauchs in Deutschland werden derzeit u. a. die folgenden Standardgewichte (in kg) verwendet (Quelle: VetCAB, 2008):</p> <p>Rind: Färse/Jungrind, 5–18 Mon. 250 kg Rind: Kalb bis 5 Mon. 80 kg Rind: milchliefernd 500 kg Schwein: Ferkel 4 kg Schwein: Läufer 15 kg Schwein: Mastschwein 50 kg Huhn: Broiler, Masthähnchen 0,471 kg</p> <p>Es sollen 120 Läufer Schweine aufgrund einer Atemwegsinfektion mit „Tetracyclin-HCl 100 % aniMedica 1000 g/kg, Pulver zum Eingeben für Rinder (Kälber) und Schweine“ (Wirkstoff: Tetracyclin) über 6 Tage behandelt werden. Die gesamte Abgabemenge gemäß AuA sei 1000 g, was einer Wirkstoffmenge von 924 g entspricht. Unter diesen Voraussetzungen kann die UDDkg abgeschätzt werden durch:</p> $\text{UDD kg est} = \frac{924}{120 \times 15 \times 6} = 85,5 \text{ mg/kg KGW} \approx 85 \text{ mg/kg KGW} = \text{DDDAkg}$

Teil III: Begriffe und Definitionen bezüglich der Anwendung

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p>Einzelgabe (= Behandlungseinheit)</p> <p>nUDD number of Used Daily Doses</p> <p>Einheit: Anzahl</p> <p>nUDD (Summe der Einzelgaben) = behandelte Tiere x Behandlungstage x Wirkstoffe</p>	<p>Definition: Eine Einzelgabe ist die Anwendung eines Wirkstoffs bei einem Tier an einem Tag. Hieraus kann die Summe aller Einzelgaben in einer beobachteten Population über einen Beobachtungszeitraum errechnet werden.</p> <p>Interpretation: Dieser Ausdruck quantifiziert die tatsächliche Anwendungshäufigkeit von Arzneimitteln bzw. Wirkstoffen. Sie ist wirkstoffunabhängig und wird über alle Behandlungen hinweg summiert.</p> <p>Die Zahl der Einzelgaben ist vom verabreichten Medikament, von der Anzahl der Behandlungstage und der Anzahl der behandelten Tiere abhängig.</p> <p>Falls ein Medikament mehr als einmal täglich verabreicht wird, so wird dies dennoch nur als einmalige Anwendung betrachtet. Erfolgt die Anwendung über Futter oder Wasser stellt die gesamte Tagesration somit eine Einzelgabe dar.</p> <p>Beispiel 1: Behandlung von 100 Schweinen über 5 Tage mit Tetracyclin (Monopräparat):</p> $\text{nUDD} = 100 \text{ Schweine} \times 5 \text{ Tage} \times 1 \text{ Wirkstoff} = 500 \text{ Einzelgaben}$ <p>Beispiel 2: Behandlung von 100 Schweinen über 5 Tage mit Sulfadimethoxin und Trimethoprim (2er-Kombinationspräparat):</p> $\text{nUDD} = 100 \text{ Schweine} \times 5 \text{ Tage} \times 2 \text{ Wirkstoffe} = 1000 \text{ Einzelgaben}$
<p>(nach Wirkdauer) adjustierte Einzelgabe</p> <p>nUDD_{adjust} number of adjusted Used Daily Doses</p> <p>Einheit: Anzahl</p> <p>nUDD_{adjust} (Summe adjustierter Einzelgaben) = behandelte Tiere x Faktor x Wirkstoffe</p>	<p>Definition: Bei Präparaten mit längerer Wirkdauer sollte die Einzelgabe durch Multiplikation mit einem präparate-spezifischen Faktor adjustiert werden. Dieser Faktor sollte die Zeit berücksichtigen, über die eine antibiotische Wirksamkeit angenommen wird.</p> <p>Interpretation: Dieser Ausdruck erlaubt Vergleiche zwischen Anwendungen von Präparaten mit Langzeitwirkung mit anderen Präparaten. Da derzeit eine offizielle Liste von One-Shot-Präparaten nicht existiert, sind somit auch präparate-spezifische Faktoren nicht aktuell verfügbar, zumal Informationen über Wirkspiegel (in Organen) häufig nicht vorliegen.</p> <p>Daher sollte der Faktor bis auf Weiteres so gesetzt werden, dass er der durchschnittlichen Therapiedauer entspricht, die bei Anwendung eines klassischen Präparats angenommen werden würde. An dieser Stelle sei vorgeschlagen, dass dieser Wert mindestens 4 sein sollte.</p>

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p style="text-align: center;">TH Therapiehäufigkeit</p> <p style="text-align: center;">Einheit: Einzelgaben/Tier</p> <p style="text-align: center;">$nUDD_{\text{population}}$ number of Used Daily Doses per population</p> <p style="text-align: center;">$TH = \frac{\text{Summe der Einzelgaben betreute Tiere im Bestand}}{\text{betreute Tiere im Bestand}}$</p>	<p>Definition: Die Therapiehäufigkeit gibt an, an wie vielen Tagen ein Tier in einem Bestand im Durchschnitt mit einem Wirkstoff behandelt wird, d. h. wie viele Einzelgaben ein Tier im Bestand im Durchschnitt erhält.</p> <p>Interpretation: Die Therapiehäufigkeit ist unabhängig von den verabreichten Mengen und berücksichtigt ausschließlich die Anwendung von Wirkstoffen. Für jede Behandlung wird die Summe der Einzelgaben des Bestandes durch die Zahl im Bestand vorhandener Tiere der betrachteten Tiergruppe dividiert. Es können beliebige Zeiträume bei der Berechnung berücksichtigt werden, indem alle Einzelgaben des definierten Zeitraumes eines Betriebes addiert und durch die Tierzahl, die in diesem Zeitraum in dem Betrieb gehalten wurde, dividiert werden.</p> <p>Die Therapiehäufigkeit ist ein populationsbasierter Wert, welcher zwischen Betrieben, Regionen und Jahren direkt vergleichbar ist. Die Therapiehäufigkeit stimmt mit dem Tierbehandlungsindex TBI (siehe unten) überein, wenn ein Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält.</p> <p>Bei Präparaten, die über längere Zeit einen Wirkspiegel erreichen, muss die Zahl der adjustierten Einzelgaben bei der Berechnung verwendet werden.</p> <p>Beispiel 1: Behandlung von 100 der insgesamt 500 Schweinen in einem Betrieb über 5 Tage mit Tetrazyklin (Monopräparat):</p> $TH = (100 \text{ Schweine} \times 5 \text{ Tage} \times 1 \text{ Wirkstoff}) / 500 \text{ Tiere} = 1,$ <p>D. h. jedes Tier des Bestandes wird im Durchschnitt an einem Tag mit einem Wirkstoff behandelt.</p> <p>Beispiel 2: Behandlung von 100 von 500 Schweinen über 5 Tage mit Penicillin und Streptomycin (2er-Kombinationspräparat):</p> $TH = (100 \text{ Schweine} \times 5 \text{ Tage} \times 2 \text{ Wirkstoffe}) / 500 \text{ Schweine} = 2,$ <p>D. h. jedes Schwein des Bestandes wurde im Durchschnitt an zwei Tagen mit einem Wirkstoff behandelt.</p>
<p style="text-align: center;">TBI Tierbehandlungsindex</p> <p style="text-align: center;">Einheit: Tage/Tiere</p> <p style="text-align: center;">$TBI = \frac{\text{behandelte Tiere} \times \text{Behandlungstage}}{\text{betreute Tiere im Bestand}}$</p>	<p>Definition: Der TBI gibt die Anzahl der Behandlungstage an, an denen jedes Tier einer Mastgruppe (oder eines Bestandes) im Durchschnitt mit einem Präparat mit antibiotisch wirksamen Substanzen behandelt wurde.</p> <p>Interpretation: Der TBI unterscheidet nicht zwischen der Anzahl der unterschiedlichen antibiotischen Wirkstoffe. Er quantifiziert das Maß der Antibiotikaawendungen auf Mastdurchgangsebene bzw. Bestandsebene.</p> <p>Wenn das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält, so stimmt der Tierbehandlungsindex mit der Therapiehäufigkeit überein. Wird mit einem Arzneimittel gleichzeitig mehr als ein Wirkstoff verabreicht, so gilt stets, dass $TBI < TH$.</p> <p>Beispiel (siehe oben): Behandlung von 100 der 500 Schweine über 5 Tage mit Penicillin und Streptomycin (2er-Kombinationspräparat)</p> $TBI = (100 \text{ Schweine} \times 5 \text{ Tage}) / 500 \text{ Schweine} = 1$ <p>D. h. jedes Tier im Bestand hat im Durchschnitt an einem Tag ein antibiotisch wirksames Arzneimittel erhalten.</p>
<p style="text-align: center;">TD Therapiedichte</p> <p style="text-align: center;">Einheit: Einzelgaben/Tiertage</p> <p style="text-align: center;">$TD = \frac{\text{Summe der Einzelgaben}}{\text{Bestandszeit}}$</p>	<p>Definition: Wird die Summe der Einzelgaben auf die Bestandszeiten bezogen, so erhält man die Therapiedichte.</p> <p>Interpretation: Bei der Berechnung der Therapiedichte werden die Leerzeiten sowie Zeiten unterschiedlicher Belegung in einem Bestand mitberücksichtigt. Die TD entspricht daher dem klassischen Konzept des Bezugs von Ereignissen auf Zeiten.</p> <p>Beispiel: In einem Masthähnchen haltenden Betrieb werden 10 000 Tiere über einen Zeitraum von 35 Tagen gehalten. Anschließend werden 2000 Tiere ausgestallt und die verbleibenden Tiere weitere 5 Tage gehalten. Im ersten Teil der Mastperiode werden sämtliche Tiere für 7 Tage mit einem 2er-Kombipräparat behandelt.</p> $TD = (10\,000 \text{ Broiler} \times 7 \text{ Tage} \times 2 \text{ Wirkstoffe}) / 390\,000 \text{ (Tier-)Tage} = 0,359$ <p>D. h. von 1000 Tiertagen wird im Durchschnitt an 359 Tagen ein Wirkstoff verabreicht.</p>

Begriff	Definition, Interpretation und Beispiel
<p>BI Behandlungsinzidenz Einheit: %</p> <p>BI = $\frac{\text{Anzahl behandelte Tiere} \times \text{Anzahl behandelte Tage}}{\text{Bestandszeit}}$</p>	<p>Definition: Die Behandlungsinzidenz wird berechnet, indem die Menge des insgesamt eingesetzten Wirkstoffes durch das Produkt aus UDD_{kg}, dem Gesamtgewicht der behandelten Tiere und der Durchgangsdauer dividiert wird.</p> <p>Interpretation: Die Behandlungsinzidenz kann als prozentuale behandelte Bestandszeit interpretiert werden.</p> <p>Beispiel: (siehe oben, Berechnung Therapiedichte):</p> <p style="text-align: center;">$\text{BI} = (10\,000 \text{ Broiler} \times 7 \text{ Tage}) / 390\,000 \text{ (Tier-)Tage} = 0,179$</p> <p>D. h. in 17,9 % der Bestandszeit fand eine Behandlung statt.</p>

Schlussbemerkungen

Um in Zukunft Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von Antibiotika beim Lebensmittel liefernden Tier und der Verbreitung von Bakterien mit Resistenzeigenschaften darstellen zu können, ist es notwendig, ein geeignetes Monitoring zum Antibiotikaeinsatz zu etablieren (Arnold et al., 2004; Chauvin et al., 2008; DART, 2011; European Medicines Agency [EMA], 2012; Prescott, 2008). Im Zuge dessen müssen Daten erhoben werden, die auch eine fachgerechte Quantifizierung des Antibiotikaeinsatzes möglich machen. Hierbei reichen bloße Mengenangaben ohne Bezug zu Tierart, Indikation oder Dosierung oder reine Verkaufszahlen nicht aus. Für die Einschätzung, ob in einer bestimmten Population – z. B. einem Betrieb – ein besonders hoher Antibiotikaeinsatz vorliegt, bedarf es detaillierter Informationen zur Art und Zahl der Tiere sowie zu Art und Menge der abgegebenen Arzneimittel.

Zudem ist auch von Bedeutung, ob und wie häufig antibiotisch wirksame Arzneimittel eingesetzt wurden. Daher sind anwendungsbezogene Variablen, wie z. B. Einzelgaben und die darauf basierenden Kennzahlen Therapiehäufigkeit und Therapiedichte, zur Beschreibung der betriebsbezogenen Situation geeignet. Mithilfe dieser Variablen lassen sich auch regionale und zeitliche Vergleiche auf Ebene einer bekannten Population durchführen, da Informationen zu der Anzahl der Tiere in den Beständen, der Anzahl an behandelten Tieren und Informationen zur einzelnen Behandlung verfügbar sind. Sie zeigen ein detailliertes Bild über die tatsächliche Situation des Antibiotikaeinsatzes in einer Population an. Eine Bewertung darüber, ob die Behandlung im Einzelfall notwendig war oder korrekt durchgeführt wurde, kann allerdings ohne eine individuelle Fallprüfung nicht in einem Monitoringsystem abgebildet werden.

Je nach zugrunde liegender Fragestellung gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Antibiotikaeinsatz zu quantifizieren. Die Festlegung der gewünschten Ziele und die daraus folgende Auswahl der geeigneten Variablen sind der erste Schritt bei der Etablierung eines geeigneten Monitoring. Es ist daher ausdrücklich zu betonen, dass sowohl das Monitoring als auch die Auswertung standardisiert werden sollten, damit nicht nur ein regionaler oder nationaler, sondern auch ein internationaler Vergleich von Daten zum Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung möglich ist (Arnold et al., 2004; Chauvin et al., 2001; European Medicines Agency [EMA], 2012; McEwen und Singer, 2006; Prescott, 2008).

Conflict of interest

Die Autoren erklären, dass die in der Publikation dargestellten Inhalte nicht durch finanzielle, berufliche oder persönliche Interessen beeinflusst wurden.

Literatur

- Agersø Y, Hald T, Borch Hög B, Bogö Jensen L, Frøkjær Jensen V, Korsgaard H, Stehr Larsen L, Pires S, Seyfarth AM, Struve T, Hammerum AM, Stab Jensen U, Lambertsen LM, Rhod Larsen A, Möller Nielsen E, Olsen SS, Petersen A, Skjöt-Rasmussen L, Skov RL, Sörum M (2011):** DANMAP 2010 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Korsgaard H, Agersø Y, Hammerum AM, Skjöt-Rasmussen L. Søborg, Denmark, 160.
- Anonym (2011):** Bericht über den Antibiotikaeinsatz in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung in Niedersachsen. Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz und Landesentwicklung und Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Hannover.
- Arnold S, Gassner B, Giger T, Zwahlen R (2004):** Banning antimicrobial growth promoters in feedstuffs does not result in increased therapeutic use of antibiotics in medicated feed in pig farming. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 13: 323–331.
- BMELV (2013):** Statistik und Berichte des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Bonn, <http://www.bmelv-statistik.de/de/testbetriebsnetz/buchfuehrungsergebnisse-landwirtschaft/grossviehein-heitenschlussel/>, Zugriff am 14. 01. 2013.
- Buettner-Peter U (2013):** Bekanntmachung des Berechnungsverfahrens zu Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes durch die zuständige Behörde. Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Bonn.
- Callens B, Persoons D, Maes D, Laanen M, Postma M, Boyen F, Haesebrouck F, Butaye P, Catry B, Dewulf J (2012):** Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev Vet Med* 106: 53–62.
- Chauvin C, Madec F, Guillemot D, Sanders P (2001):** The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet Res* 32: 533–543.
- Chauvin C, Querrec M, Perot A, Guillemot D, Sanders P (2008):** Impact of antimicrobial drug usage measures on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes and time-trends evolution. *J Vet Pharmacol Therap* 31: 301–311.

- DART (2011):** DART Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin, 1–112.
- DIMDI (2012):** Amtliche ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD, DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/>, Zugriff am 29.01.2013.
- European Medicines Agency (EMA) (2012):** Draft European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (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. online draft EMA/286416/282012.
- Grave K, Kaldhusdal M, Kruse H, Harr LMF, Flatlandsmo K (2004):** What has happened in Norway after the ban of avoparcin? Consumption of antimicrobials by poultry. *Prev Vet Med* 62: 59–72.
- Hajek P, Merle R, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Ungemach FR (2010):** Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung. Ergebnisse der Machbarkeitsstudie „VetCAB“. *Dt Tierärzteblatt*: 476–480.
- Jensen VF, Jacobsen E, Bager F (2004):** Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev Vet Med* 64: 201–215.
- Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W (2012):** Epidemiologische Methoden. Springer Spektrum, 5. Auflage.
- KTBL (2012):** Betriebsplanung Landwirtschaft 2012/13 KTBL-Datensammlung. Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft, Darmstadt.
- Löschner W, Ungemach FR, Kroker R (2010):** Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Enke Verlag, 8. Auflage.
- MARAN (2011):** MARAN 2009: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2009. Mevius DJ, Koene MGJ, Wit B, Van Pelt W, Bondt N. Central Veterinary Institute, Lelystad, NL, 70.
- McEwen SA, Singer RS (2006):** Stakeholder position paper: The need for antimicrobial use data for risk assessment. *Prev Vet Med* 73: 169–176.
- Meemken D (2006):** Untersuchung von Bewertungssystemen für Lebensmittelketteninformationen zur Nutzung im Rahmen der risikoorientierten Schlachttier- und Fleischuntersuchung von Schlachtschweinen. Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Diss.
- Merle R, Hajek P, Käsbohrer A, Hegger-Gravenhorst C, Mollenhauer Y, Robanus M, Ungemach F-R, Kreienbrock L (2012):** Monitoring of antibiotic consumption in livestock: A German feasibility study. *Prev Vet Med* 104: 34–43.
- Merlo J, Wessling A, Melander A (1996):** Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 50: 27–30.
- Mollenhauer Y (2010):** Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren in landwirtschaftlichen Betrieben im Kreis Kleve. Hannover, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Diss.
- Persoons D, Dewulf J, Smet A, Herman L, Heyndrickx M, Martel A, Catry B, Butaye P, Haesebrouck F (2012):** Antimicrobial use in Belgian broiler production. *Prev Vet Med* 105: 320–325.
- Prescott JF (2008):** Antimicrobial use in food and companion animals. *Anim Health Res Rev* 9: 127–133.
- QS Qualität und Sicherheit GmbH (2012):** Informationspapier Antibiotikamonitoring, Bonn, http://www.q-s.de/monitoring-programme_antibiotikamonitoring.html, Zugriff am 28.01.2013.
- Teuber M (2001):** Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 4: 493–499.
- Timmerman T, Dewulf J, Catry B, Feyen B, Opsomer G, Kruijff Ad, Maes D (2006):** Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Prev Vet Med* 74: 251–263.
- Ungemach FR (1999):** Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Konsequenzen und rationaler Umgang. *Tierärztl Prax (G)* 27: 335–340.
- VetCAB (2008):** VetCAB: Repräsentative Erfassung von Verbrauchsmengen von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren. Veterinärmedizinische Fakultät Leipzig, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie; Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Leipzig, Hannover, 1–94.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2009):** ATC/DDD Index 2013, Oslo, Norwegian Institute of Public Health, <http://www.whocc.no>, Zugriff am 11.12.2012.
- WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals for Food (2000):** Report of a WHO Consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties. WHO, Geneva, Switzerland, 27.

Korrespondenzadresse:

Lisa van Rennings
 Institut für Biometrie, Epidemiologie und
 Informationsverarbeitung
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Bünteweg 2
 30559 Hannover
lisa.van.rennings@tiho-hannover.de