



DOI 10.2376/1439-0299-2023-4

Abteilung Biologische Sicherheit, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin<sup>1</sup>; Institut für Lebensmittelsicherheit, Lebensmitteltechnologie und öffentliches Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin, Veterinärmedizinische Universität, Wien<sup>2</sup>

Peer-reviewed | Eingegangen: 30.03.2023 | Angenommen: 27.07.2023 | Veröffentlicht: 15.09.2023

# Auswirkung der Verwendung von standardisierten Werten für Tiergewichte und Tagesdosis bei der Berechnung betrieblicher Therapiehäufigkeiten auf das Benchmarking im Deutschen Antibiotikaminimierungskonzept

Matthias Flor<sup>1</sup>, Bernd-Alois Tenhagen<sup>1</sup>, Annemarie Käsbohrer<sup>1,2</sup>

Korrespondenzadresse: Matthias.flor@bfr.bund.de

**Zusammenfassung** Das mit der 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes im Jahr 2014 eingeführte Antibiotikaminimierungskonzept definiert ein Benchmarkingsystem, das für sechs Nutzungsarten (Mastkälber, Mastrinder, Mastferkel, Mastschweine, Masthühner, Mastputen) gilt. Betriebe derselben Nutzungsart werden auf Basis ihrer betrieblichen Therapiehäufigkeit mit antibiotisch wirksamen Substanzen in halbjährlichem Rhythmus miteinander verglichen und anhand von zwei Kennzahlen eingruppiert. Betriebe oberhalb von Kennzahl 1 (Median der betrieblichen Therapiehäufigkeiten) sollen unter tierärztlicher Beratung nach Maßnahmen suchen, um ihren Antibiotikaeinsatz zu reduzieren, und Betriebe oberhalb von Kennzahl 2 (drittes Quartil der betrieblichen Therapiehäufigkeiten) sind verpflichtet, entsprechende Maßnahmenpläne den Überwachungsbehörden vorzulegen. Wir zeigen anhand von Daten aus dem 2. Halbjahr 2017, dass eine Schätzung der tatsächlichen Therapiehäufigkeiten mithilfe von standardisierten Werten für Tiergewichte und Tagesdosis zu Verschiebungen bei der Eingruppierung der Betriebe bezüglich der Kennzahlen führen würde. Diese Verschiebungen wären am stärksten ausgeprägt bei Masthühnern (41,8 % der Betriebe würden falsch eingruppiert, also entweder besser oder schlechter gestellt), gefolgt von Mastputen (37,6 %), Mastferkeln (15,3 %), Mastschweinen (11 %) und Mastkälbern (6,6 %). Lediglich bei Mastrindern käme es aufgrund des hohen Anteils an Betrieben ohne Antibiotikaeinsatz nicht zu falschen Eingruppierungen. Um ein gerechtes und zielführendes Benchmarking von Betrieben zu gewährleisten, ist daher die aufwendigere Ermittlung der tatsächlichen Therapiehäufigkeit, wie derzeit im Arzneimittelrecht vorgeschrieben, in den meisten Nutzungsarten einer geschätzten Therapiehäufigkeit vorzuziehen. Die für eine präzisere Berechnung erforderliche Erfassung der Tiergewichte und der Dosierung wäre mit einem sehr hohen Aufwand verbunden, und würde keinen angemessenen Vorteil bringen.

## *Impact of using standardized values for animal weight and daily doses in the calculation of farm-level treatment frequencies on the German Antibiotics Minimization Concept's benchmarking*

**Summary** The antibiotic minimization concept introduced with the 16th amendment of the Medicinal Products Act in 2014 defines a benchmarking system that applies to six groups of animals (calves for fattening, beef cattle older than 8 months, piglets for fattening, pigs for fattening, broilers, turkeys for fattening). It compares all farms holding animals of the same group on the basis of their treatment with antibiotics on a semi-annual basis and groups them according to two indicator values. Farms above indicator 1 (median of farm-level treatment frequencies) are supposed to seek veterinary advice on measures to reduce their antibiotic use, and farms above indicator 2 (third quartile of farm-level treatment frequencies) are obliged to submit corresponding action plans to the regional veterinary authorities. Using data from the second half of 2017, we show that estimating actual treatment frequencies using standardized values for animal weights and daily doses would lead to shifts in the classification of farms with regard to the indicators. These shifts would be most pronounced for broilers (41.8% of farms would be wrongly classified, i.e. they would be either better or worse off), followed by turkeys for fattening (37.6%), piglets for fattening (15.3%), pigs for fattening (11%) and calves for fattening (6.6%). Only in the case of beef cattle older than 8 months no incorrect classification is seen due to the high proportion of farms without antibiotic use. To ensure a fair and targeted benchmarking of farms, in most animal groups the more laborious determination of the actual treatment frequency, as provisioned by current regulations, is preferable to an estimated treatment frequency. The recording of animal weights and dosing required for a more precise

## Einleitung

Antibiotikaresistenzen gelten weltweit als eines der größten Gesundheitsrisiken des 21. Jahrhunderts (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). Dabei wird der Antibiotikaeinsatz sowohl in der Human- als auch der Veterinärmedizin als wichtige Einflussgröße für die Ausbildung und Verbreitung von Resistenzen benannt (Holmes et al. 2016). In Deutschland wurde mit dem „Sechzehnten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes“ (16. AMG-Novelle), das am 1. April 2014 in Kraft trat, in §§ 58a bis 58d AMG ein Antibiotikaminimierungskonzept eingeführt und die Überwachung des Antibiotikaeinsatzes in sechs Nutzungsarten gesetzlich verankert (16. AMGÄndG 2013): Mastkälber ab dem Absetzen bis zu einem Alter von einschließlich acht Monaten (im Folgenden der besseren Lesbarkeit halber: Rinder bis 8 Monate), Mastrinder ab einem Alter von über acht Monaten (Rinder ab 8 Monate), Mastferkel ab dem Absetzen bis zu einem Gewicht von einschließlich 30 kg (Schweine bis 30 kg), Mastschweine mit einem Gewicht von über 30 kg (Schweine über 30 kg), Masthühner ab dem Zeitpunkt des Schlüpfens (Hühner) und Mastputen ab dem Zeitpunkt des Schlüpfens (Puten).

Das Minimierungskonzept der 16. AMG-Novelle definiert ein halbjährlich durchzuführendes Benchmarking, dem Betriebe unterworfen sind, die in den oben definierten Nutzungsarten Tiere halten. Ausgenommen sind lediglich Betriebe, deren durchschnittlich im Halbjahr gehaltene Zahl von Tieren die folgenden Bestandsuntergrenzen unterschreitet: 20 Rinder bis 8 Monate; 20 Rinder ab 8 Monate; 250 Schweine bis 30 kg; 250 Schweine ab 30 kg; 10.000 Hühner; 1.000 Puten. Das Minimierungskonzept umfasst die Verpflichtung der Tierhaltungsbetriebe, den zuständigen Landesbehörden für jede Nutzungsart jeglichen Antibiotikaeinsatz sowie Tierbewegungen zu melden, und die Verpflichtung der Landesbehörden, aus diesen Angaben die betriebliche Therapiehäufigkeit als halbjährliches Maß für den Antibiotikaeinsatz auf Betriebsebene zu berechnen. Die Landesbehörden melden die berechneten Therapiehäufigkeiten an die Betriebe zurück und übermitteln sie in anonymisierter Form an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Das BVL ermittelt aus den betrieblichen Therapiehäufigkeiten eines Halbjahres für jede Nutzungsart den Median und das dritte Quartil als bundesweite Kennzahlen 1 und 2 und veröffentlicht diese im Bundesanzeiger. Im Anschluss sind wiederum die Tierhaltungsbetriebe verpflichtet, ihre eigene betriebliche Therapiehäufigkeit mit den veröffentlichten Kennzahlen zu vergleichen und auf Grundlage dieses Vergleiches gegebenenfalls Maßnahmen zu ergreifen: Liegt die betriebliche Therapiehäufigkeit in der oberen Hälfte der Werte, also über Kennzahl 1, so muss der Tierhaltungsbetrieb eine tierärztliche Beratung in Anspruch nehmen, um die Ursachen für die Überschreitung zu ermitteln und Maßnahmen zur Redu-

zierung des Antibiotikaeinsatzes zu erörtern. Bei zusätzlicher Überschreitung der Kennzahl 2 (d. h. betriebliche Therapiehäufigkeit im obersten Viertel der Werte für die jeweilige Nutzungsart) ist der zuständigen Behörde ein entsprechender Maßnahmenplan vorzulegen.

Seit seiner Etablierung hat das Minimierungskonzept mehrere Anpassungen erfahren. Mit der 17. AMG-Novelle wurden die Meldungsverpflichtungen der Tierhaltungsbetriebe erweitert um das Behandlungsdatum und eine obligatorische Nullmeldung für den Fall, dass im Halbjahr keine Antibiotika eingesetzt wurden. Auch wurde der Berechnungsmodus für bestimmte Kombinationspräparate verändert (17. AMGÄndG 2021). Nach der Ausgliederung der Tierarzneimittel betreffenden Regelungen aus dem Arzneimittelgesetz in ein eigenes Tierarzneimittelgesetz (TAMG 2021) erfolgten umfangreichere Änderungen des neu geschaffenen TAMG, die zum einen der Anpassung an Vorschriften der Europäischen Union [Verordnung (EU) 2019/6; Delegierte Verordnung (EU) 2021/578; Durchführungsverordnung (EU) 2022/209] dienten und zum anderen das Antibiotikaminimierungskonzept durch eine zusätzliche Komponente der Beobachtung des Antibiotikaeinsatzes in zuvor nicht betroffenen Nutzungsarten ergänzte (TAMGÄndG 2022). In diesem Zuge ging die Verpflichtung, Arzneimittelanwendungen mitzuteilen, auf die Tierärztinnen und Tierärzte über. Die Veröffentlichung der Kennzahlen erfolgt nun nicht mehr im Bundesanzeiger, sondern auf der Internetseite des BVL. Weiterhin wurde für antibiotische Wirkstoffe, die von der Europäischen Arzneimittelagentur in die Kategorie B und damit als nur eingeschränkt anzuwenden eingestuft werden (European Medicines Agency 2019), ein Malusfaktor bei der Berechnung der Therapiehäufigkeit eingeführt.

Die mit der 16. AMG-Novelle eingeführte Therapiehäufigkeit beziffert die Zahl der Tage, die jedes der durchschnittlich auf einem Betrieb gehaltenen Tiere im Laufe eines Halbjahres mit einem Wirkstoff antibiotisch behandelt wurde (für mehr Details, siehe Abschnitt „Material und Methoden“), ist jedoch äquivalent mit einer Therapiehäufigkeit, bei der für jede antibiotische Behandlung die eingesetzten Wirkstoffmengen geteilt werden durch das Gewicht der behandelten Tiere und die verwendete Tagesdosis. Dies eröffnet die Möglichkeit, bei Vorliegen der eingesetzten Wirkstoffmengen die Therapiehäufigkeit auf Basis von Standardtiergewichten und standardisierten Tagesdosen zu schätzen (Kasabova et al. 2019).

In der öffentlichen Diskussion wurde wiederholt gefordert, für die Ermittlung einer Therapiehäufigkeit auf die von der Europäischen Arzneimittelbehörde vorgeschlagenen Parameter DDDvet (Defined Daily Doses for animals; European Medicines Agency 2016) und standardisierte Tiergewichte zurückzugreifen. Zusammen mit der eingesetzten Menge der Antibiotika könne dann eine Schätzung der Behandlungshäufigkeit vorgenommen werden. Als Gründe dafür wurden eine

vermeintliche internationale Vergleichbarkeit, eine bessere Vergleichbarkeit mit Maßzahlen der Humanmedizin (z. B. Defined Daily Doses/1000 Einwohner) und der geringere Aufwand für die Ermittlung angeführt.

Mit den Daten aus der Evaluierung der 16. AMG-Novelle (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft 2019) haben wir an anderer Stelle bereits gezeigt, dass solchermaßen geschätzte Therapiehäufigkeiten sowohl auf Behandlungs- als auch auf Betriebsebene zu je nach Nutzungsart unterschiedlich großen Abweichungen führen (Flor et al. 2022a), ohne jedoch den Einfluss auf das Benchmarking zu untersuchen.

In dieser Arbeit stellen wir nun dar, wie sich die Verwendung von standardisierten Werten für Tiergewichte und Tagesdosen auf das Benchmarking des deutschen Antibiotikaminimierungskonzepts, d. h. auf die Eingruppierung der einzelnen Betriebe der jeweiligen Nutzungsart auswirken würde.

## Material und Methoden

Die betriebliche Therapiehäufigkeit (TH) wird im TAMG wie folgt definiert:

$$TH_{TAMG} = \frac{1}{N} \times \sum (\text{Anzahl behandelte Tiere}) \times (\text{Anzahl Behandlungstage}) \times (\text{Anzahl antibiotische Wirkstoffe})$$

wobei N die Anzahl der durchschnittlich im Halbjahr gehaltenen Tiere ist und die Summe über alle antibiotischen Behandlungen erfolgt, die im Betrieb in der jeweiligen Nutzungsart im Laufe des Halbjahres stattgefunden haben. Als Maß für den halbjährlichen Antibiotikaeinsatz auf Betriebsebene beziffert die betriebliche Therapiehäufigkeit somit die Zahl der Tage, die jedes der durchschnittlich gehaltenen Tiere im Laufe des Halbjahres mit einem Wirkstoff antibiotisch behandelt wurde. Dabei wird jeder Wirkstoff getrennt gezählt, d. h. im Falle der Kombination zweier antibiotischer Wirkstoffe in einem Arzneimittel wird die Zahl der Behandlungstage mit der Zahl der Wirkstoffe multipliziert. Die errechnete Anzahl der Tage, an denen jedes der durchschnittlich gehaltenen Tiere behandelt wurde, verdoppelt sich also. Ausgenommen von dieser Regelung sind seit der 17. AMG-Novelle lediglich Fertigarzneimittel mit (i) Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim oder mit (ii) Kombinationen von verschiedenen chemischen Verbindungen desselben antibiotischen Wirkstoffes. In beiden Fällen wird die Anwendung eines solchen Arzneimittels als mit lediglich einem einzelnen Wirkstoff erfolgend betrachtet, so dass bei der Berechnung der Therapiehäufigkeit der Faktor für die Anzahl antibiotischer Wirkstoffe entfällt.

Kasabova et al. (2019) haben gezeigt, dass die im TAMG definierte Therapiehäufigkeit äquivalent ist mit einer Therapiehäufigkeit, bei der für jede antibiotische Behandlung und jeden darin verabreichten antibiotischen Wirkstoff die eingesetzte Menge (M in mg), das Behandlungsgewicht der Tiere (BG in kg) und die verwendete Tagesdosis (Used Daily Dose, UDD, in mg/kg) berücksichtigt wird:

$$TH_{UDD} = \frac{1}{N} \times \sum \frac{M}{BG \times UDD}$$

$$\equiv TH_{TAMG}$$

Ist die Wirkstoffmenge einer jeden Behandlung bekannt, so lässt sich die Therapiehäufigkeit auch mit Standardwerten für das Tiergewicht und die Tagesdosis abschätzen:

$$TH_{DDDvet} = \frac{1}{N} \times \sum \frac{M}{SG \times DDDvet}$$

Hier bezeichnet DDDvet die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) etablierten definierten Tagesdosen (Defined Daily Doses for Animals in mg/kg), wobei die Tierart, der Wirkstoff, die Anwendungsart (oral/parenteral) und die Darbietungsform (konventionell/Langzeitformulierungen; Kombination mit anderen Wirkstoffen) zu berücksichtigen sind (European Medicines Agency 2016). Als Standardtiergewichte (SG) für die behandelten Tiere haben wir in der vorliegenden Studie die Gewichte verwendet, die von der EMA für den Vergleich von Antibiotikaverbrauchsmengen zwischen Ländern zur Berechnung der sogenannten Population Correction Unit (PCU) herangezogen werden (European Medicines Agency 2011). Die Gewichte können Tabelle 1 entnommen werden.

Anhand der Daten aus der Evaluierung der 16. AMG-Novelle (Flor et al. 2019) haben wir in der vorliegenden Arbeit exemplarisch für das 2. Halbjahr 2017 die Eingruppierung der Betriebe gemäß Therapiehäufigkeit nach TAMG sowie nach geschätzter Therapiehäufigkeit ermittelt und miteinander verglichen. Im Folgenden bezeichnen wir die Therapiehäufigkeit gemäß TAMG als  $TH_{UDD}$  und die Therapiehäufigkeit unter Verwendung standardisierter Werte als  $TH_{DDDvet}$ . Dies entspricht  $TF_{UDD}$  bzw.  $TF_{DDDvet}$  in Flor et al. (2022b).

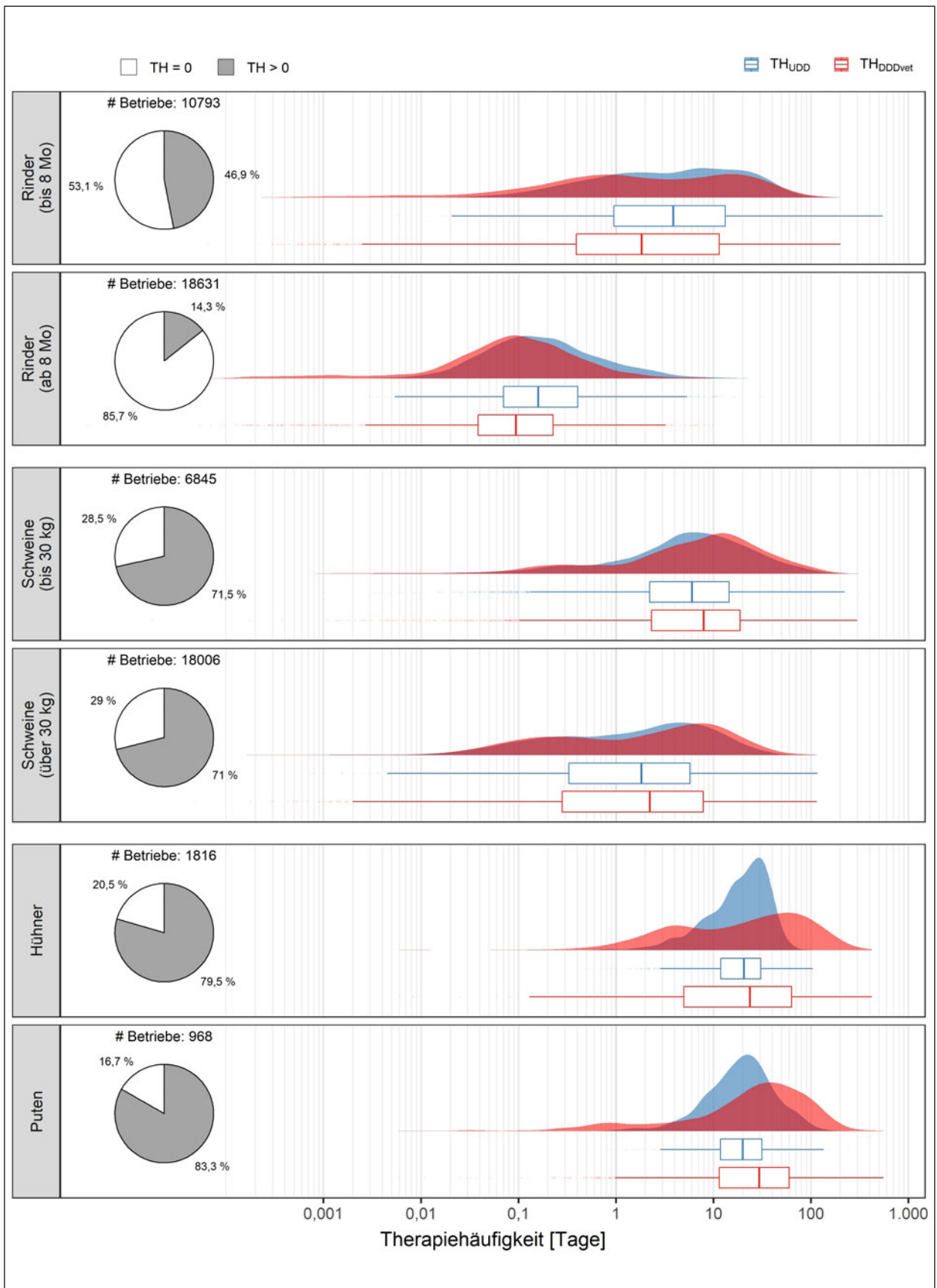
Die hier verwendeten Daten aus dem 2. Halbjahr 2017 umfassen insgesamt 274.171 antibiotische Anwendungen. Tabelle 1 lässt sich entnehmen, wie sich diese auf die sechs Nutzungsarten verteilen, wie viele Betriebe die Auswertung umfasst und wie viele der Betriebe in dem Halbjahr ohne antibiotische Behandlung ausgekommen sind.

## Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 1 ist in den Tortendiagrammen dargestellt, dass die Anteile an Betrieben ohne Antibiotikaeinsatz im 2. Halbjahr 2017 (d. h.  $TH = 0$  unabhängig davon, ob die

**TABELLE 1:** *Verwendete Standardtiergewichte und Anzahlen an Betrieben und antibiotischen Anwendungen in den sechs Nutzungsarten gemäß 16. AMGÄndG (2013) im 2. Halbjahr 2017. Für Betriebe sind jeweils Gesamtzahl, Anzahl ohne antibiotische Anwendungen ( $TH = 0$ ) sowie Anzahl mit mindestens einer antibiotischen Anwendung ( $TH > 0$ ) angegeben.*

Nutzungsart	Standard-tiergewicht	Betriebe			Anwendungen
		Gesamt	TH = 0	TH > 0	
Rinder (bis 8 Mo)	140 kg	10.793	5.727	5.066	76.927
Rinder (ab 8 Mo)	425 kg	18.631	15.969	2.662	15.500
Schweine (bis 30 kg)	25 kg	6.845	1.952	4.893	55.918
Schweine (über 30 kg)	65 kg	18.006	5.213	12.793	106.506
Hühner	1 kg	1.816	372	1.444	11.911
Puten	6,5 kg	968	162	806	7.409



**ABBILDUNG 1:** Anteile der Betriebe ohne Antibiotikaeinsatz (TH = 0) im 2. Halbjahr 2017 in den sechs Nutzungsarten gemäß 16. AMGÄndG (2013) (Tortendiagramme) und Vergleich der Verteilungen der positiven Werte (TH > 0) der tatsächlichen (TH<sub>UDD</sub>, blau) und der geschätzten (TH<sub>DDDet</sub>, rot) betrieblichen Therapiehäufigkeiten. Die Verteilungen sind sowohl als Dichteverteilungen als auch als horizontale Boxplots dargestellt. Die Therapiehäufigkeitsachse ist logarithmisch skaliert.

tatsächliche oder die geschätzte Therapiehäufigkeit verwendet wird) je nach Nutzungsart unterschiedlich hoch ausfallen (s. auch Tab. 1). Für Rinder haltende Betriebe ist der Anteil von Betrieben ohne Antibiotikaaanwendung im Halbjahr am höchsten, gefolgt von Schweine haltenden Betrieben. Den geringsten Anteil ohne Antibiotikaeinsatz weisen Geflügel haltende Betriebe auf. Bei Rindern ist zudem ein starker Effekt des Alters der Tiere dahingehend zu beobachten, dass Betriebe, die Rinder ab 8 Monate halten, unter allen Nutzungsarten mit Abstand den größten Anteil ohne Antibiotikaeinsatz aufweisen.

Zusätzlich sind in Abbildung 1 für alle Betriebe mit Antibiotikaeinsatz (d. h.  $TH > 0$ ) in den jeweiligen Nutzungsarten die Verteilungen der betrieblichen Therapiehäufigkeiten auf einer logarithmischen Achse dargestellt (als Dichteverteilungen sowie als horizontale Boxplots), die tatsächlichen Therapiehäufigkeiten ( $TH_{UDD}$ ) in blau und die geschätzten Therapiehäufigkeiten ( $TH_{DDDvet}$ ) in rot. Die größten Unterschiede zwischen den Verteilungen sind im Geflügelsektor zu beobachten. Für alle Nutzungsarten mit Ausnahme der Rinder über 8 Monate gilt, dass die Verteilung der geschätzten Therapiehäufigkeiten breiter ausfällt als die Verteilung der tatsächlichen Therapiehäufigkeiten (dies lässt sich am besten aus den Boxplots ablesen). Die für das Benchmarking gegebenenfalls genutzten Werte würden also durch die Schätzung in der Regel gespreizt. Diese Aufspreizung ist bei Puten und Hühner haltenden Betrieben am stärksten ausgeprägt. Im Mittel liegen die geschätzten Therapiehäufigkeiten bei Rindern beider Altersgruppen niedriger als die tatsächlichen Therapiehäufigkeiten, wohingegen es sich bei den anderen Nutzungsarten (Schweine und Geflügel) andersherum verhält, d. h. im Mittel führt die Verwendung standardisierter Werte hier zu höheren Therapiehäufigkeiten. Die Diskrepanzen zwischen  $TH_{UDD}$  und  $TH_{DDDvet}$  lassen sich dabei auf Unterschiede in der Behandlungspraxis zurückführen und zwar sowohl auf Einzelbetriebsebene als auch auf Sektorebene. Hier spielen sowohl das tatsächliche Gewicht der Tiere bei der Behandlung (relativ zum angenommenen Stan-

dardgewicht) als auch die Wirkstoffauswahl eine Rolle, da für verschiedene Wirkstoffe je nach Nutzungsart und Arzneimittel unterschiedlich große Abweichungen der eingesetzten Dosierungen von den  $DDD_{vet}$  gängig sind (Flor et al. 2022a).

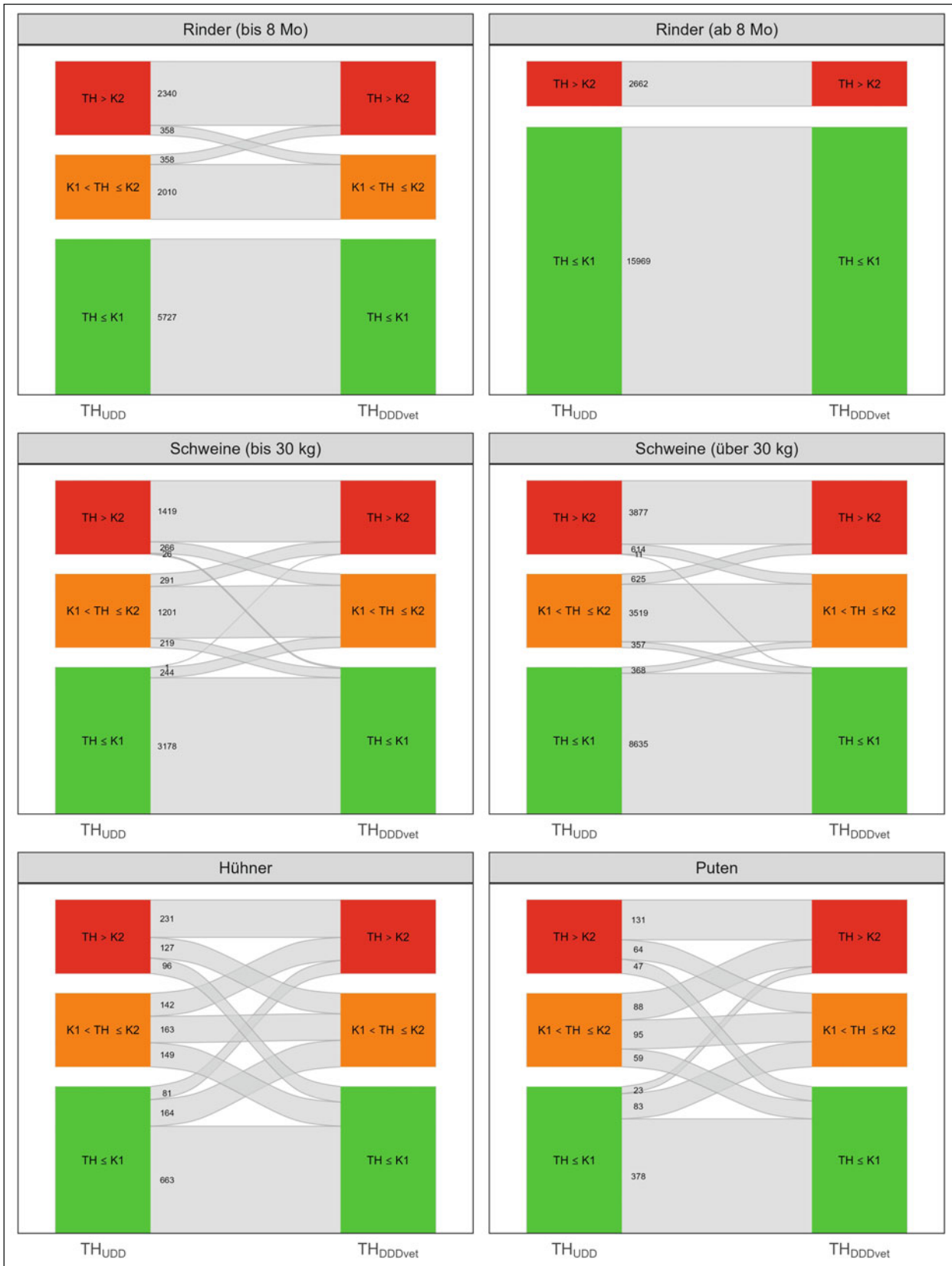
Aus den Verteilungen der  $TH_{UDD}$ - bzw.  $TH_{DDDvet}$ -Werte ergeben sich schließlich unter Berücksichtigung der Betriebe ohne Antibiotikaeinsatz ( $TH_{UDD} = TH_{DDDvet} = 0$ ) die Kennzahl 1 (Median) und Kennzahl 2 (drittes Quartil) für beide Berechnungsmethoden. Tabelle 2 stellt diese den veröffentlichten Kennzahlen gegenüber (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft 2023). Da bei Rindern über 8 Monate im 2. Halbjahr 2017 mehr als 85 % der Betriebe keine Antibiotika eingesetzt haben, sind sowohl Median als auch drittes Quartil und somit beide Kennzahlen 1 und 2 unabhängig von der Berechnungsmethode Null. Für die anderen Nutzungsarten sind die Abweichungen der Kennzahlen für  $TH_{UDD}$  von den vom BVL veröffentlichten Werten zurückzuführen auf die durchgeführten Plausibilisierungen sowie durch im Datensatz enthaltene Anwendungsdaten, die erst nach dem für die Berechnung der BVL-Kennzahlen gültigen Stichtag gemeldet wurden.

Insgesamt liegen die Kennzahlen gemäß  $TH_{UDD}$  sehr nah bei den vom BVL veröffentlichten Kennzahlen, wenngleich meist etwas niedriger. Die Kennzahlen für die geschätzten Therapiehäufigkeiten hingegen weichen mitunter stark von den Kennzahlen der tatsächlichen Therapiehäufigkeiten ab. Für Rinder bis 8 Monate ist die Kennzahl 2 für  $TH_{DDDvet}$  nicht einmal halb so groß wie für  $TH_{UDD}$ , für Schweine dagegen liegt die Kennzahl 2 für  $TH_{DDDvet}$  jeweils deutlich höher als für  $TH_{UDD}$ , bei Geflügel sogar fast doppelt so hoch. Bei Kennzahl 1 führt die Schätzung der Therapiehäufigkeit zu höheren Werten für Schweine bis 30 kg und Puten, jedoch zu niedrigeren Werten für Schweine über 30 kg sowie Hühner. Bei Rindern beider Altersgruppen gibt es keine Unterschiede, da der Kennzahl-Wert wegen des Anteils von über 50 % an Betrieben ohne Antibiotikaaanwendung in beiden Fällen gleich Null ist.

Die geänderten Werte der betrieblichen Therapiehäufigkeit für die einzelnen Betriebe bei deren Schätzung als  $TH_{DDDvet}$  haben Auswirkungen auf die Eingruppierung der Betriebe im Benchmarking-System des deutschen Antibiotikaminimierungskonzeptes. Diese Auswirkungen lassen sich weder aus den Verteilungen (Abb. 1) noch aus den Kennzahlen direkt ableiten, da sich für einzelne Betriebe durch die Verwendung von standardisierten Werten für Tiergewichte und Tagesdosen eine Erhöhung oder eine Erniedrigung der Therapiehäufigkeit ergeben kann. Hierbei spielen, wie bereits erläutert, die Wirkstoffauswahl und die üblicherweise verwendete Tagesdosis sowie das Alter (und damit das Gewicht), in dem Tiere in einem Betrieb behandelt werden, eine Rolle (Flor et al. 2022a). Des Weiteren ergibt sich die Eingruppierung eines Betriebes erst aus dem Vergleich mit anderen Betrieben derselben Nutzungsart und ist folglich auch abhängig von deren Behandlungspraxis. In Tabelle 3 sind für alle Nutzungsarten die Eingruppierungen nach tatsächlicher und geschätzter Therapiehäufigkeit in Form einer Kreuztabelle dargestellt. Dabei lassen sich sowohl absolute Anzahlen an Betrieben als auch prozentuale Anteile ablesen (jeweils bezogen auf die gesamte Nutzungsart als auch bezogen auf die Ein-

**TABELLE 2:** Kennzahlen der betrieblichen Therapiehäufigkeiten in den sechs Nutzungsarten gemäß 16. AMGÄndG (2013) im 2. Halbjahr 2017. Kennzahl K1: Median, Kennzahl K2: 3. Quartil; BVL: vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit veröffentlichte Kennzahlen;  $TH_{UDD}$ : tatsächliche Therapiehäufigkeit für den plausibilisierten Datensatz aus der Evaluierung;  $TH_{DDDvet}$ : geschätzte Therapiehäufigkeit für den plausibilisierten Datensatz aus der Evaluierung.

Nutzungsart	BVL		$TH_{UDD}$		$TH_{DDDvet}$	
	K1	K2	K1	K2	K1	K2
Rinder (bis 8 Mo)	0	3,165	0	3,153	0	1,456
Rinder (ab 8 Mo)	0	0	0	0	0	0
Schweine (bis 30 kg)	2,968	10,294	2,922	9,957	3,201	13,284
Schweine (über 30 kg)	0,437	3,705	0,455	3,693	0,401	4,999
Hühner	16,234	28,481	16,086	28,002	11,258	49,432
Puten	17,336	29,995	16,582	28,317	22,586	51,553



**ABBILDUNG 2:** Verschiebungen bei der Eingruppierung von Betrieben im 2. Halbjahr 2017 in den sechs Nutzungsarten gemäß 16. AMGÄndG (2013) bei Verwendung von geschätzten anstatt von tatsächlichen betrieblichen Therapiehäufigkeiten. Die Gruppen bezüglich der Kennzahlen K1 und K2 sind in beiden Fällen TH ≤ K1 (grüne Boxen), K1 < TH ≤ K2 (orange) und TH > K2 (rot). Die Breite der in grau dargestellten Flüsse von den Boxen auf der linken Seite (Eingruppierung gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit, TH<sub>UDD</sub>) zu den Boxen auf der rechten Seite (Eingruppierung gemäß geschätzter Therapiehäufigkeit, TH<sub>DDVet</sub>) entspricht jeweils der Anzahl von Betrieben, für die diese Eingruppierungen gelten würden. Die aufgeführten Zahlenwerte sind auch in Tabelle 3 gelistet.

gruppierung gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit). Abbildung 2 veranschaulicht die Verschiebungen bei der Eingruppierung anhand eines Flussdiagrammes. Die Breite der in grau dargestellten Flüsse von den Boxen auf der linken Seite (Eingruppierung gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit, TH<sub>UDD</sub>) zu den Boxen auf der rechten Seite (Eingruppierung gemäß geschätzter Therapiehäufigkeit, TH<sub>DDvet</sub>) entspricht dabei jeweils der Anzahl von Betrieben, für die diese Eingruppierungen gelten würde.

Mit Ausnahme der Rinder ab 8 Monate (bei denen jegliche antibiotische Behandlung bereits zum Überschreiten der Kennzahl 2 führt, unabhängig von der Berechnungsmethode) würden in allen Nutzungsarten in unterschiedlich großem Umfang Betriebe günstiger oder ungünstiger eingruppiert.

Bei Rindern bis 8 Monate würden gut 13,3 % der Betriebe über Kennzahl 2 gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit bei Verwendung der geschätzten Therapiehäufigkeit unter Kennzahl 2 eingruppiert, würden also günstiger gestellt, da sie keinen Maßnahmenplan zur Reduktion ihres Antibiotikaeinsatzes mehr erstellen müssten. Umgekehrt würden 15,1 % der Betriebe zwi-

schen Kennzahl 1 und 2 gemäß TH<sub>UDD</sub> schlechter eingruppiert bei Verwendung von TH<sub>DDvet</sub> nämlich über Kennzahl 2, und müssten nun einen Maßnahmenplan erstellen.

Bei Betrieben, die Schweine bis 30 kg halten, würden 15,5 % der Vielverbraucher-Betriebe (d. h. mit einer tatsächlichen Therapiehäufigkeit über Kennzahl 2) unter Kennzahl 2 gemäß geschätzter Therapiehäufigkeit eingruppiert, 1,5 % gar unter Kennzahl 1, müssten also nicht einmal mehr eine tierärztliche Beratung suchen. Umgekehrt würden wiederum Betriebe in nicht unerheblichem Umfang schlechter eingruppiert. Beispielsweise würden 17 % der Betriebe mit einer tatsächlichen Therapiehäufigkeit zwischen Kennzahl 1 und 2 bei Verwendung der geschätzten Therapiehäufigkeit in die Gruppe über Kennzahl 2 verschoben.

Für Schweine über 30 kg ergäben sich Verschiebungen bei der Eingruppierung in ähnlichem, jedoch etwas geringerem Umfang wie bei den Schweinen bis 30 kg.

In der Nutzungsart Hühner wären die größten Verschiebungen bei der Eingruppierung von Betrieben zu beobachten. Von den Vielverbraucher-Betrieben über

**TABELLE 3:** Kreuztabelle der Eingruppierungen von Betrieben in den sechs Nutzungsarten gemäß 16. AMGÄndG (2013) im 2. Halbjahr 2017 auf Basis ihrer tatsächlichen (TH<sub>UDD</sub>) bzw. geschätzten (TH<sub>DDvet</sub>) betrieblichen Therapiehäufigkeit. Kennzahlen der jeweiligen Therapiehäufigkeit (TH): Kennzahl K1 – Median, Kennzahl K2 – 3. Quartil. Angegeben sind immer die absoluten Anzahlen von Betrieben (s. auch Abb. 2) sowie in Klammern die prozentualen Anteile, die diese Betriebe darstellen, bezogen auf die Nutzungsart (vor dem senkrechten Strich) bzw. bezogen auf die Eingruppierung gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit (hinter dem senkrechten Strich). Zum Beispiel (siehe letzte Zeile, Spalte drei) lagen 47 der Putenbetriebe über Kennzahl 2 gemäß ihrer tatsächlichen Therapiehäufigkeit, jedoch unter Kennzahl 1 gemäß ihrer geschätzten Therapiehäufigkeit. Dies macht 4,9 % aller Putenbetriebe aus bzw. 19,4 % der gemäß ihrer tatsächlichen Therapiehäufigkeit über Kennzahl 2 liegenden Putenbetriebe.

Nutzungsart	TH <sub>UDD</sub>	TH <sub>DDvet</sub>		
		TH ≤ K1	K1 < TH ≤ K2	TH > K2
Rinder (bis 8 Mo)	TH ≤ K1	5.727 (53,1 %   100 %)	0	0
	K1 < TH ≤ K2	0	2.010 (18,6 %   84,9 %)	358 (3,3 %   15,1 %)
	TH > K2	0	358 (3,3 %   13,3 %)	2.340 (21,7 %   86,7 %)
Rinder (ab 8 Mo)	TH ≤ K1	15.969 (85,7 %   100 %)	0	0
	K1 < TH ≤ K2	0	0	0
	TH > K2	0	0	2.662 (14,3 %   100 %)
Schweine (bis 30 kg)	TH ≤ K1	3.178 (46,4 %   92,8 %)	244 (3,6 %   7,1 %)	1 (0,01 %   0,03 %)
	K1 < TH ≤ K2	219 (3,2 %   12,8 %)	1.201 (17,5 %   70,2 %)	291 (4,3 %   17 %)
	TH > K2	26 (0,38 %   1,5 %)	266 (3,9 %   15,5 %)	1.419 (20,7 %   82,9 %)
Schweine (über 30 kg)	TH ≤ K1	8.635 (48 %   95,9 %)	368 (2 %   4,1 %)	0
	K1 < TH ≤ K2	357 (2 %   7,9 %)	3.519 (19,5 %   78,2 %)	625 (3,5 %   13,9 %)
	TH > K2	11 (0,06 %   0,24 %)	614 (3,4 %   13,6 %)	3.877 (21,5 %   86,1 %)
Hühner	TH ≤ K1	663 (36,5 %   73 %)	164 (9 %   18,1 %)	81 (4,5 %   8,9 %)
	K1 < TH ≤ K2	149 (8,2 %   32,8 %)	163 (9 %   35,9 %)	142 (7,8 %   31,3 %)
	TH > K2	96 (5,3 %   21,1 %)	127 (7 %   28 %)	231 (12,7 %   50,9 %)
Puten	TH ≤ K1	378 (39 %   78,1 %)	83 (8,6 %   17,1 %)	23 (2,4 %   4,8 %)
	K1 < TH ≤ K2	59 (6,1 %   24,4 %)	95 (9,8 %   39,3 %)	88 (9,1 %   36,4 %)
	TH > K2	47 (4,9 %   19,4 %)	64 (6,6 %   26,4 %)	131 (13,5 %   54,1 %)

Kennzahl 2 gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit würde fast die Hälfte unter Kennzahl 2 eingruppiert, wenn die Therapiehäufigkeit geschätzt würde (28 % würden zwischen Kennzahl 1 und 2 liegen; 21,1 % würden sogar unter Kennzahl 1 liegen). In der umgekehrten Richtung würden beispielsweise 8,9 % der gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit unauffälligen Betriebe (unter Kennzahl 1) bei Verwendung von standardisierten Tiergewichten und Tagesdosen in die Gruppe über Kennzahl 2 verschoben, müssten also nicht nur tierärztliche Beratung einholen, sondern sogar einen Maßnahmenplan erstellen und der Behörde vorlegen.

Bei Puten haltenden Betrieben wären die Auswirkungen nur etwas geringer als bei den Hühner haltenden Betrieben. Insgesamt 45,9 % der Betriebe mit einer tatsächlichen Therapiehäufigkeit über Kennzahl 2 würden bei Schätzung der Therapiehäufigkeit unter Kennzahl 2 liegen. Dagegen würden 21,9 % der unauffälligen Betriebe (d. h. die gemäß  $TH_{UDD}$  unter Kennzahl 1 liegen) bei Verwendung von  $TH_{DDDvet}$  über Kennzahl 1 eingruppiert (17,1 % zwischen Kennzahl 1 und 2; 4,8 % sogar über Kennzahl 2).

Die im Vergleich zu Rinder oder Schweine haltenden Betrieben deutlich größeren Verschiebungen bei Geflügel haltenden Betrieben sind möglicherweise maßgeblich durch Dosierungen beim Colistin-Einsatz bedingt, die wir bereits an anderer Stelle dokumentiert haben (Flor et al. 2022a, b). Die Tiertagesdosis von oral an Masthühner verabreichtem Colistin liegt demnach bei der Hälfte der Anwendungen um mindestens den Faktor 10 über der Dosis, die sich aus dem  $DDD_{vet}$ -Wert und dem für die PCU-Berechnung verwendeten Standardtiergewicht ergibt. Im Fall einer so starken Überdosierung wird die Therapiehäufigkeit bei Verwendung des standardisierten  $DDD_{vet}$ -Wertes für Colistin potenziell stark überschätzt, so dass Betriebe, die im Vergleich zu anderen Betrieben häufig Colistin einsetzen, schlechter eingruppiert würden und andersherum Betriebe, die kaum oder gar kein Colistin einsetzen, besser eingruppiert würden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Geflügelbereich auch die Behandlungsgewichte am stärksten von standardisierten Werten abweichen können, was eine Unterscheidung des Effektes von Dosierung und Behandlungsgewicht erschwert (Flor et al. 2022a). Es wäre interessant, den Einfluss der Wirkstoffauswahl auf das Benchmarking und die Verschiebungen bei Schätzung der Therapiehäufigkeit zu untersuchen. Dies würde jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen.

Die statistische Güte der Übereinstimmung der Eingruppierung gemäß geschätzter Therapiehäufigkeit mit der Eingruppierung gemäß tatsächlicher Therapiehäufigkeit wird in Tabelle 4 für die sechs Nutzungsarten aufgeführt. Mit 100 % richtig eingruppierten Betrieben bzw. einem Wert von Cohens Kappa (einem Maß für die Übereinstimmung zweier Beurteilungen, das Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann) von 1 ist die Übereinstimmung bei Rindern ab 8 Monate perfekt. In den anderen Nutzungsarten würden insgesamt zwischen 93,4 % (Rinder bis 8 Monate) und 58,2 % (Hühner) der Betriebe richtig eingruppiert. Dies entspricht Werten von Cohens Kappa zwischen 0,89 und 0,33. Die übliche Interpretation von Cohens Kappa würde hier zwar von sehr guter bis ausreichender Übereinstimmung sprechen (Landis und Koch 1977), jedoch dürfte diese Einschät-

**TABELLE 4:** Genauigkeitsstatistik der Eingruppierungen auf Basis geschätzter betrieblicher Therapiehäufigkeit ( $TH_{DDDvet}$ ) im Vergleich zur Eingruppierung auf Basis tatsächlicher betrieblicher Therapiehäufigkeit ( $TH_{UDD}$ ) für die sechs Nutzungsarten gemäß 16. AMGÄndG (2013) im 2. Halbjahr 2017. Aufgeführt sind jeweils die Anteile richtig (Eingruppierungen stimmen überein) bzw. falsch (Eingruppierungen weichen voneinander ab) eingruppiert Betriebe sowie Cohens Kappa, einem Maß für die Übereinstimmung zweier Beurteilungen, das Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann.

Nutzungsart	Betriebe		Cohens Kappa
	Richtig eingruppiert	Falsch eingruppiert	
Rinder (bis 8 Mo)	93,4 %	6,6 %	0,89
Rinder (ab 8 Mo)	100 %	0 %	1
Schweine (bis 30 kg)	84,7 %	15,3 %	0,76
Schweine (über 30 kg)	89 %	11 %	0,82
Hühner	58,2 %	41,8 %	0,33
Puten	62,4 %	37,6 %	0,4

zung für Zwecke des Benchmarkings mit Rechtsfolgen deutlich zu positiv ausfallen.

Die in der vorliegenden Studie dargestellten Effekte bleiben grundsätzlich unberührt von den einleitend beschriebenen Änderungen, die seit der 16. AMG-Novelle am Antibiotikaminimierungskonzept durchgeführt wurden, wenn auch ein indirekter Effekt auf Verschiebungen bei der Eingruppierung möglich ist, da die Änderungen potenziell die Wirkstoffauswahl beeinflussen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es bei einem Benchmarking auf Basis von aus standardisierten Tiergewichten sowie Tagesdosen geschätzten betrieblichen Therapiehäufigkeiten zu je Nutzungsart unterschiedlich starken Verschiebungen bei der Eingruppierung der Betriebe käme. Um ein gerechtes und Ziel führendes Benchmarking von Betrieben zu gewährleisten, ist daher die aufwendigere Ermittlung der tatsächlichen Therapiehäufigkeit, wie im Arzneimittelrecht vorgeschrieben, in den meisten Nutzungsarten einer geschätzten Therapiehäufigkeit vorzuziehen. Eine Erfassung der Tiergewichte und Dosierung bei der Behandlung, die eine noch exaktere Berechnung der Therapiehäufigkeit ermöglichen würde, wäre zu aufwendig und würde kaum Vorteile im Vergleich zum derzeitigen Verfahren liefern.

## Ethische Anerkennung

Die Autoren versichern, während des Entstehens der vorliegenden Arbeit die allgemeingültigen Regeln guter wissenschaftlicher Praxis befolgt zu haben.

## Conflict of interest

Die Autoren versichern, dass keine geschützten, beruflichen oder anderweitigen persönlichen Interessen an einem Produkt oder einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen können.



## Finanzierung

Diese Arbeit wurde nicht durch externe Geldgeber unterstützt. Die verwendeten Daten wurden in aggregierter Form in Flor et al. (2019) veröffentlicht.

## Autorenbeitrag

Konzeption der Arbeit: M.F., B.-A.T., A.K.

Datenerhebung und -analyse: M.F.

Dateninterpretation: M.F., B.-A.T., A.K.

Manuskriptentwurf: M.F.

Kritische Revision: M.F., B.-A.T., A.K.

Alle Autoren haben der für die Veröffentlichung vorgesehenen Version zugestimmt.

## Literatur

- 16. AMGÄndG (2013):** Sechzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes; Gesetz vom 10.10.2013 (BGBl. I S. 3813). <https://www.buzer.de/gesetz/10963/index.htm> (Zugriff 28.03.2023).
- 17. AMGÄndG (2021):** Siebzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes; Gesetz vom 10.08.2021 (BGBl. I S. 3519, Nr. 53). <https://www.buzer.de/gesetz/14907/index.htm> (Zugriff 28.03.2023).
- Antimicrobial Resistance Collaborators (2022):** Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399(10325): 629–655.
- Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2019):** Bericht des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle.
- Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2023):** Entwicklung der Kennzahlen zur Therapiehäufigkeit. <https://www.bmel.de/DE/themen/tiere/tierarzneimittel/entwicklung-kennzahlen-therapiehaeufigkeit.html> (Zugriff 15.02.2023).
- European Medicines Agency (2011):** Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005–2009) (EMA/238630/2011).
- European Medicines Agency (2016):** Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet) (EMA/224954/2016).
- European Medicines Agency (2019):** Categorisation of antibiotics in the European Union (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017).
- Flor M, Käsbohrer A, Kaspar H, Tenhagen B-A, Wallmann J (2019):** Beiträge der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zur Evaluierung der 16. AMG-Novelle. Themenkomplex 1: Entwicklung der Antibiotikaabgabe- und -verbrauchsmengen sowie der Therapiehäufigkeit. Bericht des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle (Anhang 2). Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), Bonn, Germany.
- Flor M, Tenhagen B-A, Käsbohrer A (2022a):** Contrasting Treatment- and Farm-Level Metrics of Antimicrobial Use Based on Used Daily Dose vs. Defined Daily Dose for the German Antibiotics Minimization Concept. *Front Vet Sci* 9: 913197.
- Flor M, Käsbohrer A, Tenhagen B-A (2022b):** Therapiehäufigkeit und Antibiotikaverbrauchsmengen 2018–2021: Entwicklung in zur Fleischerzeugung gehaltenen Rindern, Schweinen, Hühnern und Puten. Bundesinstitut für Risikobewertung. DOI 10.17590/20221216-083830.
- Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJV (2016):** Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387(10014): 176–187.
- Kasabova S, Hartmann M, Werner N, Käsbohrer A, Kreienbrock L (2019):** Used Daily Dose vs. Defined Daily Dose-Contrasting Two Different Methods to Measure Antibiotic Consumption at the Farm Level. *Front Vet Sci* 6: 116.
- Landis JR, Koch GG (1977):** The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33(1): 159–174.
- TAMG (2021):** Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (Tierarzneimittelgesetz – TAMG); Gesetz vom 27.09.2021 (BGBl. I S. 4530, Nr. 70); zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 21.12.2022 (BGBl. I S. 2852). <https://www.buzer.de/TAMG.htm> (Zugriff 28.03.2023).
- TAMGÄndG (2022):** Gesetz zur Änderung des Tierarzneimittelgesetzes zur Erhebung von Daten über antibiotisch wirksame Arzneimittel und zur Änderung weiterer Vorschriften (TAMGÄndG); Verordnung vom 21.12.2022 (BGBl. I S. 2852, Nr. 57). <https://www.buzer.de/gesetz/15684/index.htm> (Zugriff 28.03.2023).

### Korrespondenzadresse

Matthias Flor  
Bundesinstitut für Risikobewertung  
Max-Dom-Str. 8–10  
10589 Berlin  
[Matthias.flor@bfr.bund.de](mailto:Matthias.flor@bfr.bund.de)