

Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2016

Auswertung der nach DIMDI-AMV eingereichten Daten 2016 und Vergleich mit den Daten aus den Vorjahren

Jürgen Wallmann, Alice Bender, Christoph Bode, Lydia M. Köper, Thomas Heberer

In Deutschland sind pharmazeutische Unternehmen und Großhändler seit 2011 gesetzlich dazu verpflichtet, die Menge der an Tierärzte abgegebenen antimikrobiellen Substanzen zu melden. Die Auswertung erfolgt durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Das Ergebnis für 2016 wird hier zusammengefasst und mit den Zahlen aus den vorhergehenden Jahren verglichen.

Die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten wird zunehmend durch das Auftreten von Antibiotikaresistenzen erschwert. Der Einsatz von Antibiotika in der Veterinär- genauso wie in der Humanmedizin führt zu einem erhöhten Selektionsdruck auf entsprechende Bakterien [1, 2, 3]. Auch Konzentrationen unterhalb der minimalen Hemmstoffkonzentration können, solange sie über der minimalen Selektionskonzentration liegen, zur Resistenzbildung, -selektion und -verbreitung beitragen [4, 5, 6, 7, 8]. Die stetig zunehmenden Resistenzen bakterieller Krankheitserreger gegen Antibiotika ließ die G7-Staaten im Juni 2015 in ihrer Abschlusserklärung deutlich machen, dass sich durch die Globalisierung Resistenzen immer schneller weltweit verbreiten können und dass es zum „One Health“-Ansatz keine Alternative gibt [9]. Dieser vereint die interdisziplinäre Betrachtung von u. a. Human- und Veterinärmedizin sowie der Umwelt. Antibiotikaresistenzen stellen dabei einen wichtigen Aspekt dar [10, 11, 12]. Diese Feststellung deckt sich mit zahlreichen Stellungnahmen und Absichtserklärungen, dass nur der fachgerechte und intelligente Einsatz von Antibiotika im Human- wie Veterinärbereich zielführend ist und mehr Investitionen für Infektionsprävention und -bekämpfung notwendig sind [13, 14, 15].

Seit 2011 stehen für Deutschland Daten zu den Antibiotikaabgabemengen aus dem Tierarzneimittel-Abgabemengenregister (TAR) zur Verfügung. Pharmazeutische Unternehmen und Großhändler sind auf Basis des Arzneimittelgesetzes (§ 47 Abs. 1c AMG) und der DIMDI-Arzneimittelverordnung (DIMDI-AMV¹) gesetzlich zur Meldung der an Tierärzte abgegebenen Arzneimittel mit antimikrobiellen Wirkstoffen verpflichtet. Die Meldung hat bis zum 31.03. jeden Jahres an das Deutsche Institut für Medizinische Doku-

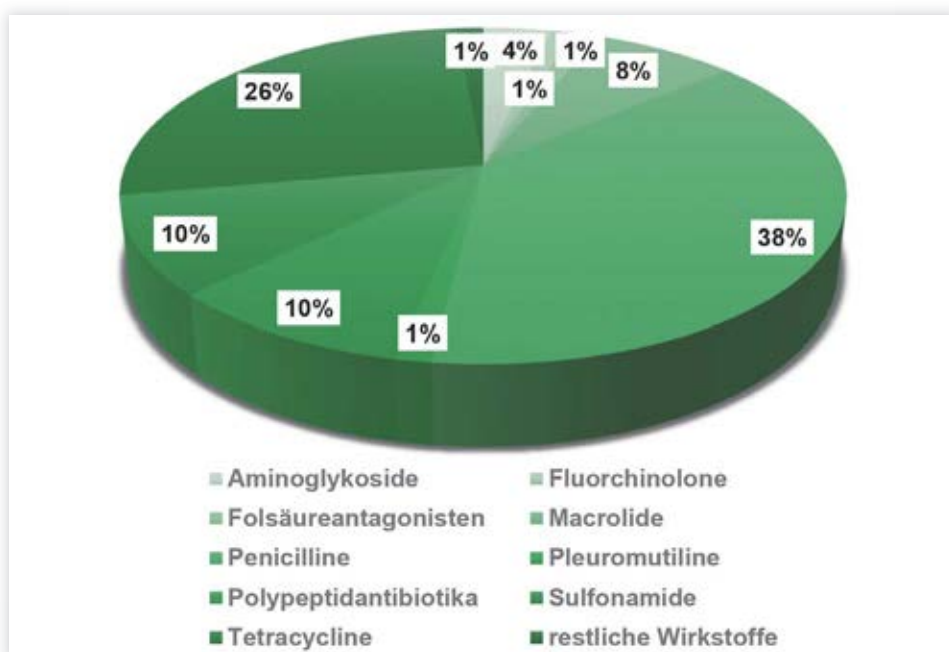


Abb. 1: Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse (in t) 2016.

mentation und Information (DIMDI) zu erfolgen. Die Daten werden vom BVL im Rahmen der Möglichkeiten auf Plausibilität überprüft und ausgewertet [16, 17, 18].

Ergebnisse aus 2016

Im Jahr 2016 wurden insgesamt 742,258 t antimikrobiell wirksame Grundsubstanzen (ohne Arzneimittelvormischungen) an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegeben. Arzneimittelvormischungen müssen laut Gesetz nicht gemeldet werden, da die Abgabe nicht an Tierärzte erfolgt. In Deutschland machen sie im Vergleich zu anderen europäischen Ländern außerdem nur noch einen sehr geringen Anteil aus [19].

Die größten Abgabemengenanteile entfielen auf Penicilline mit 278,969 t und Tetracycline mit 192,550 t. Beide Wirkstoffgruppen machten somit ca. 63,5 Prozent der gesamten Abgabemengen aus.

¹ Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information vom 24.02.2010, zuletzt geändert durch Artikel 6 des Gesetzes vom 20.12.2016

Mengenmäßig deutlich weniger wurden Polypeptid-Antibiotika (68,918 t), Sulfonamide (68,787 t) und Makrolide (54,663 t) abgegeben. Weiterhin wurden 26,140 t Aminoglykoside, 9,339 t Fluorchinolone, 9,944 t Pleuromutiline und 9,877 t Lincosamide sowie 9,768 t Trimethoprim abgegeben. Die Abgabemenge der Fenicolone betrug 5,121 t. Zudem wurde die Abgabe von 5,385 t Cephalosporinen gemeldet, wobei 3,423 t auf Cephalosporine der 3. und 4. Generation entfielen. Detaillierte Angaben können der **Tabelle 1** entnommen werden.

Entwicklung der Abgabemengen über die Jahre

Im Jahr 2016 wurden 63,023 t (ca. 7,8 Prozent) weniger antibiotisch wirksame Stoffe an Tierärzte abgegeben als im Vorjahr. Gegenüber der ersten Erfassung im Jahr 2011 betrug das Minus rund 964 t. Dies entsprach einer Reduktion von ca. 56,5 Prozent. Von der Reduktion betroffen waren mengenmäßig v. a. vier Antibiotikaklassen: Penicilline, Tetracycline, Makrolide und Sulfonamide. So lag die Reduktion im Zeitraum 2011 bis 2016 bei Tetracyclinen im Bereich von 371 t; dies entsprach einem Rückgang von 65,9 Prozent. Peni-

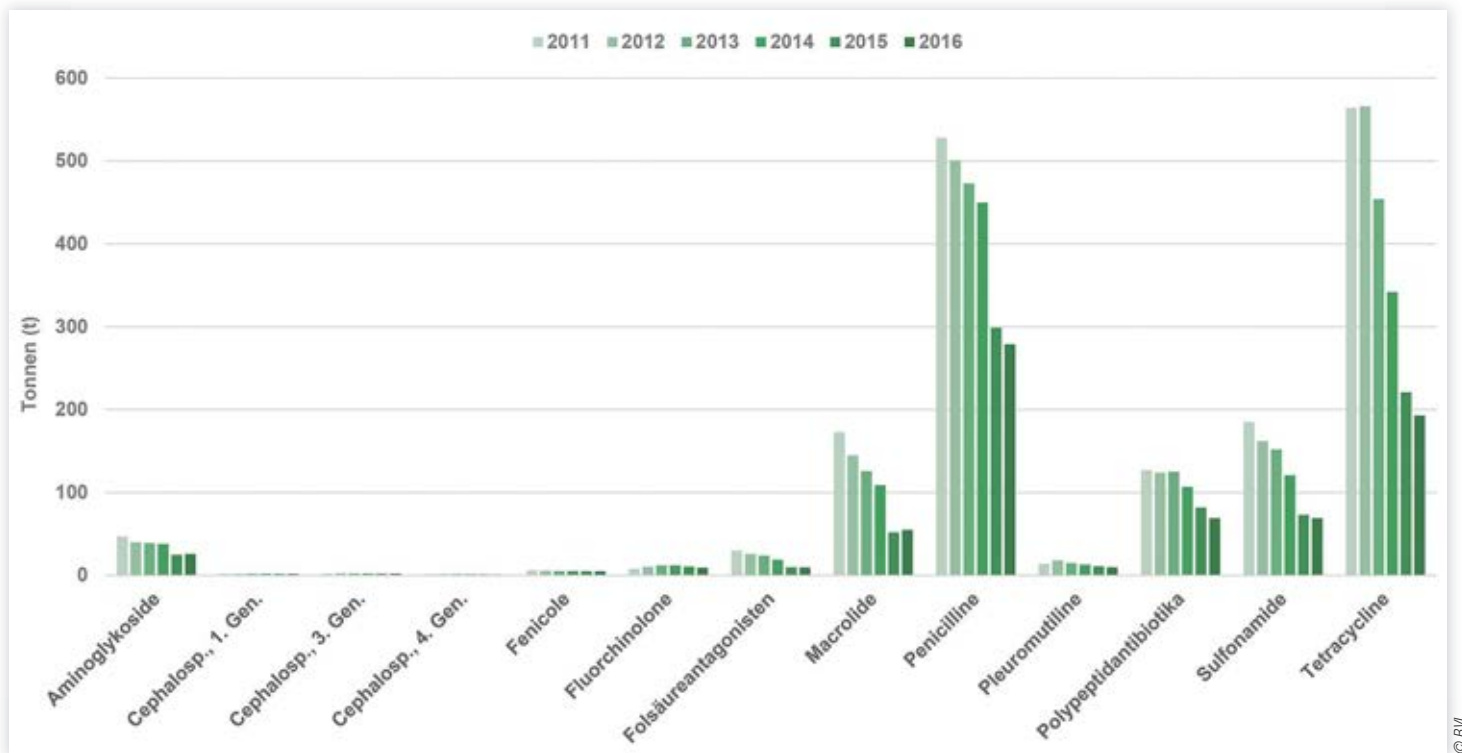


Abb. 2: Vergleich der Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse (in t) 2011 bis 2016.

cilline waren mit einer um 248,970 t (47,2 Prozent) geringeren Abgabemenge die Wirkstoffgruppe mit der zweithöchsten Reduktion. Ebenfalls um über 100 t wurden die Abgabemengen bei Makroliden (118,474 t; 68,4 Prozent) und Sulfonamiden (116,068 t; 62,8 Prozent) reduziert. Dementsprechend gehörten Tetracycline, Makrolide und Sulfonamide zusammen mit den Folsäureantagonisten (67,3 Prozent) zu den Wirkstoffgruppen mit den höchsten prozentualen Reduktionen seit Beginn der Abgabemengenerfassung. Weitere Daten sind aus **Abbildung 1, 2 und 3** sowie **Tabelle 2** ersichtlich.

Die Abnahme der Gesamtmengen im Zeitraum 2011 bis 2016 ging allerdings mit einer Zunahme der Abgabemengen von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation einher. Deren Verwendung in der Veterinärmedizin wird wegen ihrer besonderen Bedeutung für die Humanmedizin sehr kritisch gesehen. Beide Stoffe werden laut der aktuellen Einstufung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus 2017 zu der Gruppe der „Critically Important Antimicrobials“ [20] gezählt. Bis zum Jahr 2014 wurde bei den Fluorchinolonen ein kontinuierlicher Anstieg um 4,099 t verzeichnet. Dies entsprach einer Steigerung um 49,7 Prozent. Im Zeitraum von 2014 bis 2016 sanken die Abgabemengen der Fluorchinolone dann um ca. 3 t (24,4 Prozent). Trotz dieser erfreulichen Entwicklung in den letzten zwei Jahren lagen die Abgabemengen der Fluorchinolone im Jahr 2016 noch um 13,2 Prozent (1,092 t) höher als im ersten Erhebungsjahr (**Abb. 4**). Die Abgabemengen der Cephalosporine der 3. Generation lagen 2016 um 11,9 Prozent höher im Vergleich zum Jahr 2011. Allerdings blieb die Abgabemenge seit 2012 relativ konstant in einem Bereich von ca. 2,3 t. Die Abgabemengen der Cephalosporine der 4. Gene-

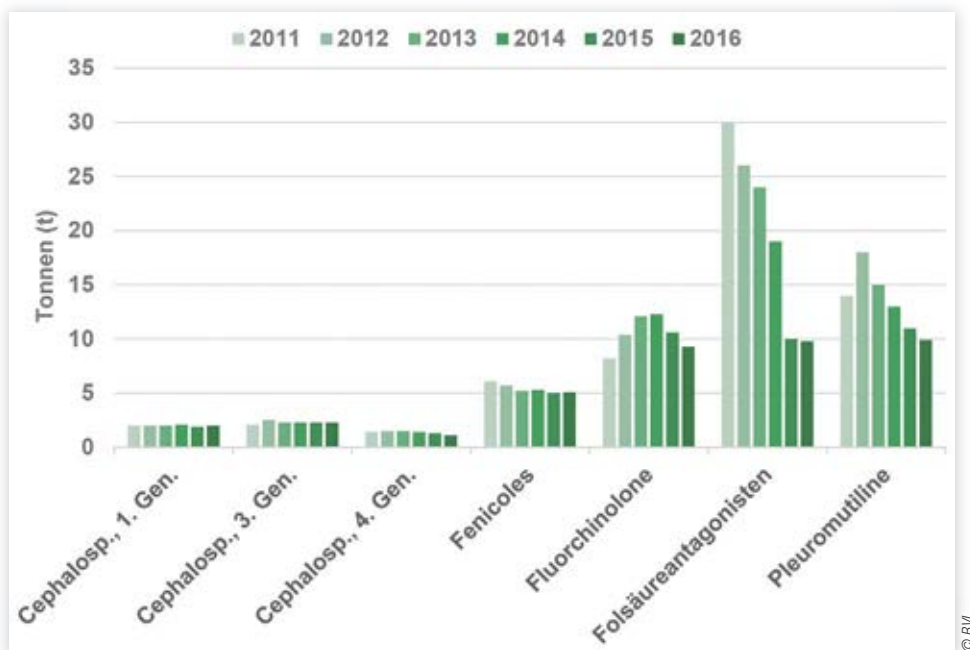


Abb. 3: Vergleich der Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse ≤ 25 t 2011 bis 2016.

ration gingen über den gesamten Erhebungszeitraum um 21,4 Prozent (0,305 t) leicht zurück. Als ebenfalls interessant stellte sich die Entwicklung der Abgabemengen bei den Tetracyclinen heraus. 2011 war Doxycyclin innerhalb der Gruppe der Tetracycline der Wirkstoff mit der dritthöchsten Abgabemenge. Während sich die Abgabemengen von Chlortetracyclin und Tetracyclin seit der erstmaligen Erfassung 2011 jedes Jahr kontinuierlich reduzierten, kam es bei Doxycyclin und Oxytetracyclin 2012 zu einem deutlichen Anstieg. Danach sanken die Abgabemengen wieder. Allerdings war seit dem Jahr 2014 Doxycyclin innerhalb der Tetracycline der Wirkstoff mit der höchsten Abgabe-

menge. Oxytetracyclin lag 2016 nach wie vor über dem Niveau von 2011 (**Abb. 5**).

Einen Vergleich der Antibiotikaabgabemengen im Verlauf der letzten sechs Jahre zeigt **Abbildung 6**. Es ist deutlich erkennbar, dass sich die Antibiotikaabgabemengen von 2014 zu 2015 stärker reduziert haben als in den vorhergehenden Erfassungsjahren.

Zuordnung der Tierarten zu den entsprechenden Abgabemengen

Da die Mehrzahl der Präparate für mehrere Tierarten zugelassen ist, ist eine eindeutige Zuordnung von entsprechenden Abgabemengen zu

Stoffklasse	Wirkstoff	2016 in t
Aminoglykoside		26,140
	Apramycin	0,245
	Dihydrostreptomycin	2,083
	Framycetin*	
	Gentamicin	1,279
	Kanamycin	0,153
	Neomycin	12,878
	Paromomycin*	
	Streptomycin*	
	Spectinomycin	8,085
Cephalosporine, 1. Generation		1,962
	Cefalexin	1,719
	Cefalonium*	
	Cefapirin*	
Cephalosporine, 3. Generation		2,301
	Cefoperazon*	
	Cefovecin*	
	Ceftiofur	2,170
Cephalosporine, 4. Generation		1,122
	Cefquinom	1,122
Fenicole		5,121
	Chloramphenicol	
	Florfenicol	4,909
	Thiamphenicol*	
Fluorchinolone		9,339
	Danofloxacin*	
	Difloxacin*	
	Enrofloxacin	6,734
	Marbofloxacin	2,347
	Orbifloxacin*	
	Pradofloxacin*	
Folsäureantagonisten		9,768
	Trimethoprim	9,768
Fusidinsäure*		
	Fusidinsäure*	
Ionophore*		
	Monensin*	
Lincosamide		9,877
	Clindamycin	
	Lincomycin	9,638
	Pirlimycin*	
Makrolide		54,663
	Erythromycin*	
	Gamithromycin*	

Stoffklasse	Wirkstoff	2016 in t
	Spiramycin*	
	Tildipirosin*	
	Tilmicosin	2,393
	Tulathromycin*	
	Tylosin	50,946
	Tylvalosin*	
Nitrofurane*		
	Furazolidon*	
Nitroimidazole*		
	Dimetridatzol	
	Metronidazol	
Penicilline		278,969
	Amoxicillin	248,032
	Ampicillin	2,981
	Benethamin*	
	Benzympenicillin	19,789
	Cloxacillin	3,021
	Nafcillin*	
	Oxacillin	0,407
	Penetamathydroiodid	3,233
	Phenoxymethylpenicillin	0,714
Pleuromutiline		9,944
	Tiamulin	9,944
Polypeptid-Antibiotika		68,918
	Bacitracin*	
	Colistin	68,905
	Polymyxin B	
Sulfonamide		68,787
	Formosulfathiazol*	
	Sulfadiazin	33,890
	Sulfadimethoxin	7,887
	Sulfadimidin	21,022
	Sulfadoxin	2,864
	Sulfamerazin*	
	Sulfamethoxazol*	
	Sulfamethoxypyridazin*	
Tetracycline		192,550
	Chlortetracyclin	47,684
	Doxycyclin	86,981
	Oxytetracyclin	6,867
	Tetracyclin	51,019
Gesamtmenge		742,258

*Angabe auf Grund zu weniger Hersteller nicht erlaubt, verbunden mit der Pflicht zur Wahrung des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses (IFG § 6, UIG § 9 Abs. 1 (3)).
Scheinbare Abweichungen sind rundungsbedingt.

Tab. 1: Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse und Wirkstoff (in t) an in Deutschland ansässige Tierärzte in 2016.

einzelnen Tierarten nicht möglich. Eine Unterteilung in Präparate, die für Lebensmittel liefernde Tiere (LLT) bzw. für Nicht-Lebensmittel liefernde Tiere (N-LLT) zugelassen sind, kann hingegen durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass ein Tierarzneimittel als für LLT zugelassen eingestuft wird, sobald mindestens eine der zugelassenen Tierarten ein Lebensmittel lieferndes Tier ist. Folglich können Präparate für LLT auch für N-LLT zugelassen sein. Von den 796 im Jahr 2016 in Deutschland zugelassenen, meldepflichtigen Antibiotika im veterinärmedizinischen Bereich wurden für 561 Präparate Abgabemengen gemeldet. Die 235 Präparate, zu denen keine Meldung abgegeben wurde, waren in Deutschland zwar zugelassen, im Jahr 2016 aber offenbar nicht in Verkehr. Von den gemeldeten Präparaten waren 382 für LLT sowie 179 ausschließlich zur Behandlung von N-LLT zugelassen. In **Tab. 3** sind die Anzahl der zugelassenen und bei der Abgabemengenerfassung 2011 und 2016 gemeldeten Präparate je Tierart gelistet. Die hier mitgeteilte Leistung bedeutet nicht, dass die aufgeführten Präparate ausschließlich für diese Tierart zugelassen waren. Die Liste vermittelt einen Überblick über die Summe der Präparate, die jeweils für die aufgeführte Tierart zur Therapie zur Verfügung standen. Im Verlauf der Jahre hat es z. T. erwähnenswerte Zuwächse gegeben.

Im Jahr 2016 entfielen 98,8 Prozent der abgegebenen Mengen (733,676 t) auf Präparate, die für LLT zugelassen waren. Die Mengenangabe für Präparate, die ausschließlich für N-LLT zugelassen waren, belief sich auf ca. 8,582 t. Im Jahr 2015 betrug die Abgabemenge für N-LLT-Präparate noch ca. 7,2 t. Bei der Interpretation der Zahlen ist zu beachten, dass diese Angaben nicht den tatsächlich eingesetzten Mengen entsprechen. Dies ist neben der möglichen Zulassung von Präparaten für N-LLT und LLT (s. o.) auch mit der Möglichkeit der Umwidmung nach § 56a Abs. 2 AMG zu erklären. So können unter Einhaltung der dort aufgeführten Kaskade auch nur für LLT zugelassene oder humanmedizinische Präparate angewendet werden. Daher ist eine Aussage, welche Mengen an Antibiotika und welche Wirkstoffe tatsächlich für die Verwendung bei N-LLT abgegeben wurden, nicht möglich.

Darreichungsformen/Anwendungsart

Es wird unterschieden zwischen oraler, parenteraler, intramammärer, intrauteriner und sonstiger Anwendung. Der größte Teil der Abgabemengen entfiel mit etwa 672,620 t (90,6 Prozent) auf Präparate für die orale Anwendung. Etwa 52,897 t Grundsubstanz wurden zur parenteralen Anwendung, ca. 7,397 t zur intramammären und ca. 4,321 t zur intrauterinen Anwendung abgegeben. Auf den Bereich „sonstige Anwendung“, der z. B. Sprays oder Salben beinhaltet, entfielen ca. 3,771 t (**Tab. 4, Abb. 7**). Dabei wurden Präparate, die nicht eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden konnten (z. B. „parenteral“ oder „sonstige“), aus der Berechnung exkludiert. Interessant war,



Abb. 4: Vergleich der Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz bei Fluorchinolonen (in t) 2011 bis 2016.

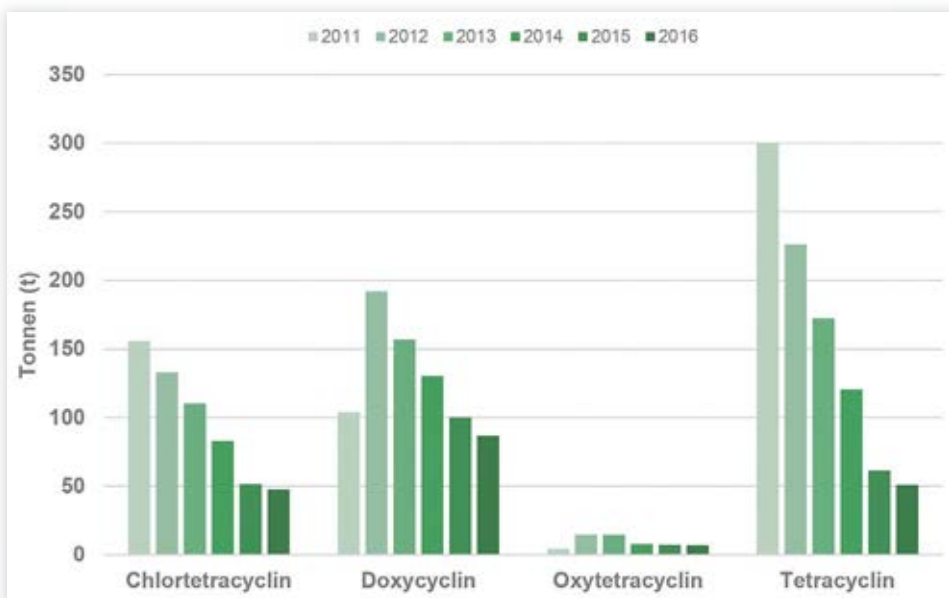


Abb. 5: Vergleich der Abgabemenge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz bei Tetracyclinen (in t) 2011 bis 2016.

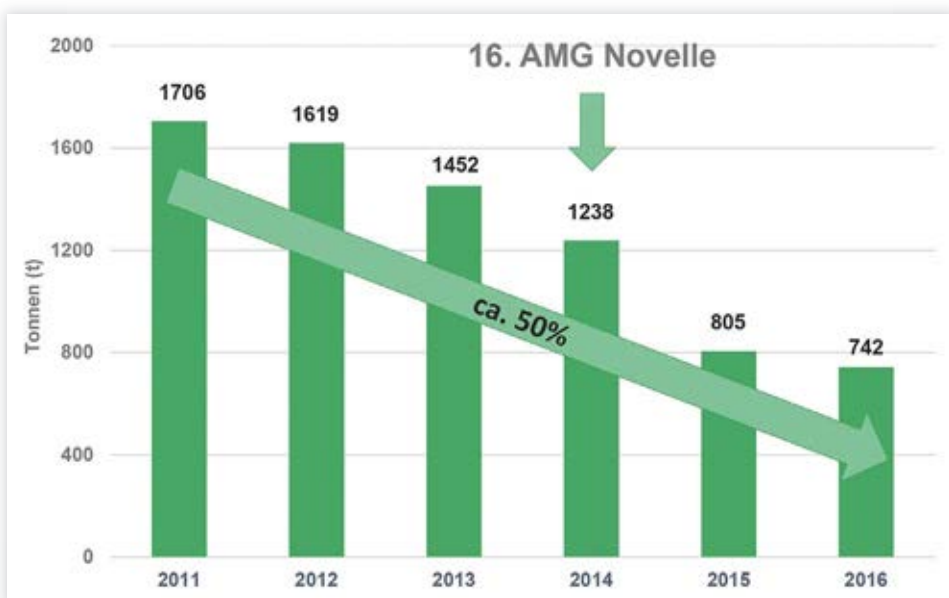


Abb. 6: Vergleich der Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz (in t) pro Jahr 2011 bis 2016.

dass es zu einer Zunahme bei den Präparaten für die parenterale Applikation kam, während sich die Menge bei der oralen Applikation weiter reduzierte. Somit konnte das Mengenverhältnis zwischen den beiden Anwendungsarten weiter verringert werden. Dieses lag 2016 bei ca. 13:1, während das Verhältnis 2015 noch mit 15:1 bzw. 2014 sogar mit 18:1 dokumentiert wurde.

One-shot- und Long-acting-Präparate

In Deutschland waren im Jahr 2016 insgesamt 80 Tierarzneimittel zur Injektion für LLT als One-shot- und/oder Long-acting-Präparat (Wirkdauer von mehr als 24 Stunden) auf dem Markt, 2015 waren es insgesamt 78 Präparate. Einige dieser Präparate waren ebenfalls für eine tägliche Anwendung zugelassen. Bei den Wirkstoffen handelte es sich um Amoxicillin, Benzylpenicillin/Dihydrostreptomycin, Cefquinom, Ceftiofur, Danofloxacin, Enrofloxacin, Florfenicol, Gamithromycin, Marbofloxacin, Oxytetracyclin, Tildipirosin, Tilmicosin, Tulathromycin und Tylosin.

Die Abgabemengen für One-shot- und Long-acting-Präparate wurden für 2016 mit insgesamt ca. 16,849 t berechnet und veränderten sich damit im Vergleich zu 2015 faktisch kaum (Tab. 5). Damit machten diese Tierarzneimittel bei den Injektionspräparaten einen Anteil von ca. 31,9 Prozent aus (Gesamtmenge Injektionspräparate ca. 52,897 t). Der Abgabeanteil der Tierarzneimittel, die ausschließlich zur Anwendung als One-shot-Präparat zugelassen waren, betrug ca. 4,400 t. Von Tierarzneimitteln, die ausschließlich als Long-acting-Präparate anzuwenden waren, wurden ungefähr 7,427 t abgegeben.

Abgabemengen regionalisiert

Durch die Meldung der ersten zwei Ziffern der Postleitzahl, unter der die belieferten Tierärzte gemeldet sind, ist eine Zuordnung der abgegebenen Mengen zu Postleitzonen (erste Ziffer: 0–9) und Postleitregionen (PL-Region = erste zwei Ziffern: 01–99; 05, 11, 43 und 62 nicht vorhanden) möglich. Eine eindeutige Zuordnung zu den Ländern ist nicht möglich, da Ländergrenzen und PL-Regionen nicht deckungsgleich sind. Eine Regionalisierung der Abgabemengen nach PL-Region ist **Abbildung 8** zu entnehmen.

Im Zeitraum von 2015 bis 2016 sanken die Abgabemengen in 63 von 95 PL-Regionen. Für die PL-Regionen 27, 26, 47, 16, 48 und 49 ergab sich im Erfassungszeitraum 2016 ein Minus von jeweils mehr als 3 t. Führend bei der Reduktion war die PL-Region 49 mit einem Minus von 13,479 t. In 31 PL-Regionen wurden für 2016 im Vergleich zum Vorjahr Zunahmen der Abgabemengen von 0,002 t bis 3,901 t berechnet. Dabei lagen die Erhöhungen der Abgabemengen bei 19 PL-Regionen unter 0,1 t, und nur bei zwei PL-Regionen war eine Zunahme von mehr als 0,5 t nachweisbar. Unberührt von der beschriebenen Entwicklung blieb die Tatsache, dass mehr als die Hälfte der Abgabemengen deutschlandweit in zwei PL-Regionen (48 und 49) erfolgte.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Differenz (t) 2011–2016
Aminoglykoside	47	40	39	38	25	26	-21
Cephalosporine 1. Gen.	2	2	2	2,1	1,9	2	± 0
Cephalosporine 3. Gen.	2,1	2,5	2,3	2,3	2,3	2,3	0,2
Cephalosporine 4. Gen.	1,4	1,5	1,5	1,4	1,3	1,1	-0,3
Fenicole	6,1	5,7	5,2	5,3	5	5,1	-1
Fluorchinolone	8,2	10,4	12,1	12,3	10,6	9,3	1
Folsäureantagonisten	30	26	24	19	10	9,8	-20,2
Makrolide	173	145	126	109	52	55	-118
Penicilline	528	501	473	450	299	279	-249
Pleuromutiline	14	18	15	13	11	9,9	-4,1
Polypeptidantibiotika	127	124	125	107	82	69	-58
Sulfonamide	185	162	152	121	73	69	-116
Tetracycline	564	566	454	342	221	193	-371
Gesamtmenge	1706	1619	1452	1238	805	742	-964

* Scheinbare Abweichungen sind rundungsbedingt.

Tab. 2: Vergleich der Abgabemengen* antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse (in t) an in Deutschland ansässige Tierärzte 2011 bis 2016.

Tierart	Anzahl 2011	Anzahl 2016
Brieftaube	10	10
Ente	1	7
Fasan	2	1
Gans	2	0
Geflügel	1	0
Fisch	1	1
Huhn	76	79
Hund	174	225
Kaninchen	6	10
Katze	89	107
Meerschweinchen	4	3
Pferde	49	43
Pute	31	39
Rind	280	285
Schaf	47	55
Schwein	262	278
Ziege	15	15

Tab. 3: Anzahl der bei der Abgabemengenerfassung 2011 und 2016 gemeldeten Präparate je Zieltierart (Mehrfachnennungen sind zulassungsbedingt möglich).

Schlussfolgerungen

Die Abgabemengen antibiotisch wirksamer Stoffe haben sich seit der ersten Erfassung 2011 deutlich um 964 t (ca. 56,5 Prozent) reduziert. Die abgegebenen Mengen der Cephalosporine der 3. Generation betrug im Jahr 2016 11,9 Prozent mehr als im ersten Erfassungsjahr, lagen aber generell seit 2012 in einem Bereich von ca. 2,3 t. Somit waren auch zum Vorjahr

2015 nur leichte Abweichungen erkennbar. Auch lag die abgegebene Menge der Fluorchinolone im Jahr 2016 noch 13,2 Prozent über den Abgabemengen im Jahr 2011 (ca. 8,2 t im Jahr 2011, ca. 9,3 t im Jahr 2016). Erfreulich ist jedoch, dass die Menge der abgegebenen Fluorchinolone seit 2014 kontinuierlich um insgesamt 24,4 Prozent (2014 zu 2016) abgenommen hat. Beide Wirkstoffgruppen werden von der WHO als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie schwerwiegender bakterieller Erkrankungen beim Menschen („Critically Important Antimicrobials“) eingestuft [20]. Sie gehören ebenfalls zur „List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance“ nach Einstufung der Welt-Tiergesundheitsorganisation (OIE) [21]. Sie sollten daher nur sehr restriktiv („second line“) im Veterinärbereich zum Einsatz kommen.

In der Humanmedizin hat sich in den letzten Jahren bei den Verschreibungsmengen von Antibiotika der Anteil der Cephalosporine [22] sowie Fluorchinolone erhöht [23]. Durch Hochrechnungen des Verordnungsvolumens im ambulanten Bereich (ca. 500–600 t/Jahr), der einen Anteil von 85 Prozent am Gesamtvolumen haben soll [23], lässt sich das gesamte Verordnungsvolumen in der Humanmedizin auf ca. 700 t schätzen. Bezüglich der Gesamtmengen scheinen sich somit die Mengen in der Human- und Veterinärmedizin anzugleichen. Zu beachten ist allerdings, dass in der Humanmedizin deutlich mehr hoch potente Wirkstoffe eingesetzt werden, die niedriger dosiert werden können.

In den Jahren vor Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle betrug die Mengenreduktion der Antibiotikaabgabe an Tierärzte pro Jahr maximal 15 Prozent. Der starke Rückgang um 433 t (35 Prozent) zwischen den Jahren 2014 und 2015 lässt sich daher möglicherweise mit dem Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle [24] begrün-

Anwendungsart*	abgegebene Menge (t)		
	2014	2015	2016
oral	1 155,762	738,912	672,620
parenteral	62,199	49,207	52,897
intramammär	9,048	7,792	7,397
intrauterin	4,68	4,63	4,321
sonstige	5,97	3,621	3,771

* Nicht mit einberechnet wurden Mengenangaben von Präparaten mit Zulassungen für mehrere Anwendungsarten. Die entsprechenden Mengen liegen dabei im unteren einstelligen Bereich.

Tab. 4: Abgegebene Mengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz (in t) 2014 bzw. 2016, die für die verschiedenen Anwendungsarten zugelassen sind.

den. Der starke Rückgang der Folsäureantagonisten (67,3 Prozent für Trimethoprim) und der Sulfonamide (62,8 Prozent) seit 2011 lässt sich unter Umständen damit erklären, dass Trimethoprim in Form von Kombinationspräparaten zusammen mit Sulfonamiden vermarktet wird. Bei der Erfassung der Therapiehäufigkeiten, wie sie durch die 16. AMG-Novelle implementiert wurde, werden die Wirkstoffe eines Kombinationspräparats addiert und fallen somit stark ins Gewicht. Dadurch zählen entsprechende Kombinationspräparate augenscheinlich nicht mehr zu den Präparaten der 1. Wahl. Rückmeldungen zur 16. AMG-Novelle seitens der Tierärzteschaft weisen u. a. darauf hin, dass Tierhalter Tierärzte dazu anhalten, die Therapiedauer so kurz wie möglich zu halten. Dies führt zwar zu einer Reduktion der Therapietage bei der Berechnung der Therapiehäufigkeiten, eine Verkürzung der Therapiedauer durch Abweichung von der Fachinformation eines Antibiotikums kann sich jedoch mit

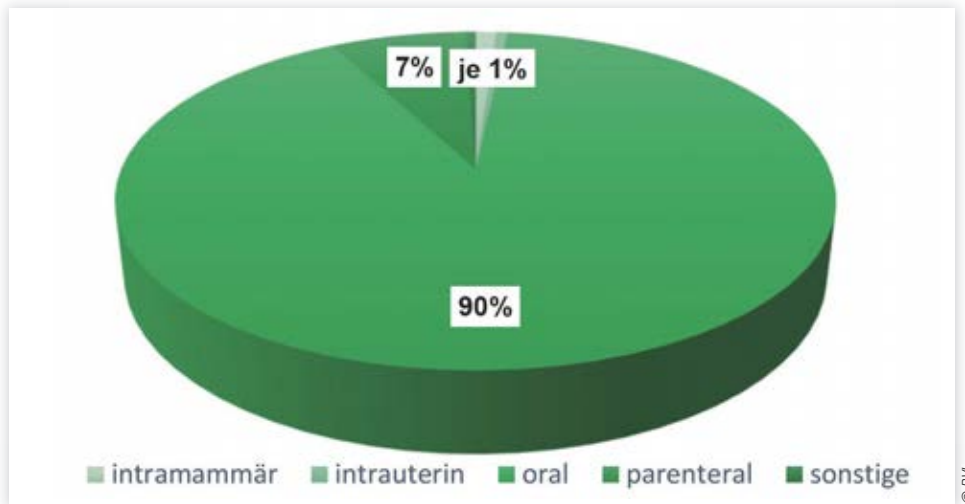


Abb. 7: Abgegebene Mengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz in Prozent in 2016, die für die verschiedenen Anwendungsarten zugelassen sind.

Blick auf die Resistenzentwicklung kontraproduktiv auswirken! Von 2015 auf 2016 war bei den Gesamtmengen nur eine moderate Reduktion von ca. 7,8 Prozent feststellbar. Dies ist gerade bei Betrachtung der starken Reduktion von 2014 auf 2015 (ca. 35 Prozent) nicht verwunderlich. Es ist zu erwarten, dass sich die Antibiotikaabgabemengen irgendwann auf einem konstanten Niveau einpendeln. Dies sollte allerdings nicht dazu führen, die Entwicklung und Optimierung von Maßnahmen und Konzepten zur Antibiotikaminimierung einzustellen. Auch wenn sich der Trend zu einer Erhöhung des Anteils an parenteral zu verabreichenden Antibiotika fortsetzte, stellten die oralen Antibiotika mit ca. 90 Prozent nach wie vor die größte Gruppe dar.

Die Abgabemengenerfassung gemäß DIMDI-AMV erlaubt keine Aussage zur Anwendung der Wirkstoffe bei den verschiedenen Tierarten, da die meisten Tierarzneimittel für mehrere Tierarten zugelassen sind. Lediglich die Einteilung in

LLT und N-LLT ist möglich (s. o.). Somit ist es auch nicht möglich, die Behandlungshäufigkeit für einzelne Tierarten und den damit verbundenen Wirkstoffeinsatz abzuleiten. Die Therapiehäufigkeiten werden für Masttiere erst ab einer bestimmten Bestandsgröße auf Basis der 16. AMG-Novelle seit Juli 2014 halbjährlich erfasst. Diese Daten stehen dem BVL nicht zur Verfügung. Es gibt viele Möglichkeiten, die Arzneimittelabgaben und -anwendungen zu erfassen. Dazu können finanzielle Einheiten (z. B. Therapiekosten), Gewichtsindikatoren (z. B. Gesamtgewicht, definierte Tagesdosen) aber auch praktische/kommerzielle Einheiten (Anzahl verkaufter Packungen) herangezogen werden [25]. Für eine fachlich fundierte Bewertung des tatsächlichen Antibiotikaeinsatzes und der daraus resultierenden Folgen sind flächendeckend detaillierte Angaben notwendig. Dazu würde sich die Verwendung von definierten Tagesdosen (DDD = defined daily dose) eignen. Die Europäische Arzneimittel-

Stoffklasse	Abgabemenge (t)	
	2015	2016
Aminoglykoside	0,795	1,028
Cephalosporine 3. + 4. Gen.	0,709	0,681
Fenicole	4,437	4,435
Fluorchinolone	1,893	2,079
Makrolide	0,891	0,945
Penicilline	5,916	5,448
Tetracycline	2,267	2,234
Gesamtmenge	16,908	16,849

Tab. 5: Abgegebene Mengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse (in t) 2015 und 2016, die für die Anwendung als One-shot- und/oder Long-acting-Präparat zugelassen waren.

agentur (EMA) hat bereits Angaben zu entsprechenden Datenerhebungen und Berechnungsmöglichkeiten veröffentlicht [26, 27].

Aufgrund der vielen weiteren Faktoren, die die Resistenzbildung und Verbreitung beeinflussen, wie z. B. Co-Selektions- und Gentransfer-Mechanismen [3, 28], ist keine direkte Verknüpfung der Abgabemengenangaben zu Resistenzdaten möglich. Entsprechend ist weitere Forschungsarbeit notwendig. Unter Berücksichtigung des Tierschutzes sind pauschalisierte Forderungen nach einer Reduktion des Antibiotikaeinsatzes auf ein bestimmtes Level strikt abzulehnen und auch nicht zielführend! Vielmehr soll durch einen umsichtigen Einsatz von Antibiotika („prudent use“) die Zahl der Antibiotikaanwendungen auf das notwendigste Maß reduziert werden und entsprechend nur evidenzbasiert erfolgen.

Die aktuellen Antibiotika-Leitlinien [29] sollten bei der Anwendung von Antibiotika stets Beachtung finden. Entsprechend sollte ihr Einsatz nur bei therapiewürdigen bakteriellen Infektionen erfolgen. Auf die Einhaltung der Dosierungsschemata sollte bis auf fachlich begründete Ausnahmen geachtet werden, dazu zählt v. a. auch die Therapiedauer. Ein vorzeitiges Absetzen der Therapie kann genauso wie zu niedrige Dosierungen die Resistenzentwicklung fördern. Die Erregerdiagnostik und die Bestimmung des am besten geeigneten Antibiotikums stellen im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen ebenfalls ein wichtiges Werkzeug dar. Beides sollte daher so häufig wie nur möglich eingesetzt werden.

Literatur

- [1] Aarestrup FM (1999): Review. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *Int J Antimicrob Agents*. 12: 279–285.
- [2] Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F (2013): Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol*. 303 (6–7): 388–95.

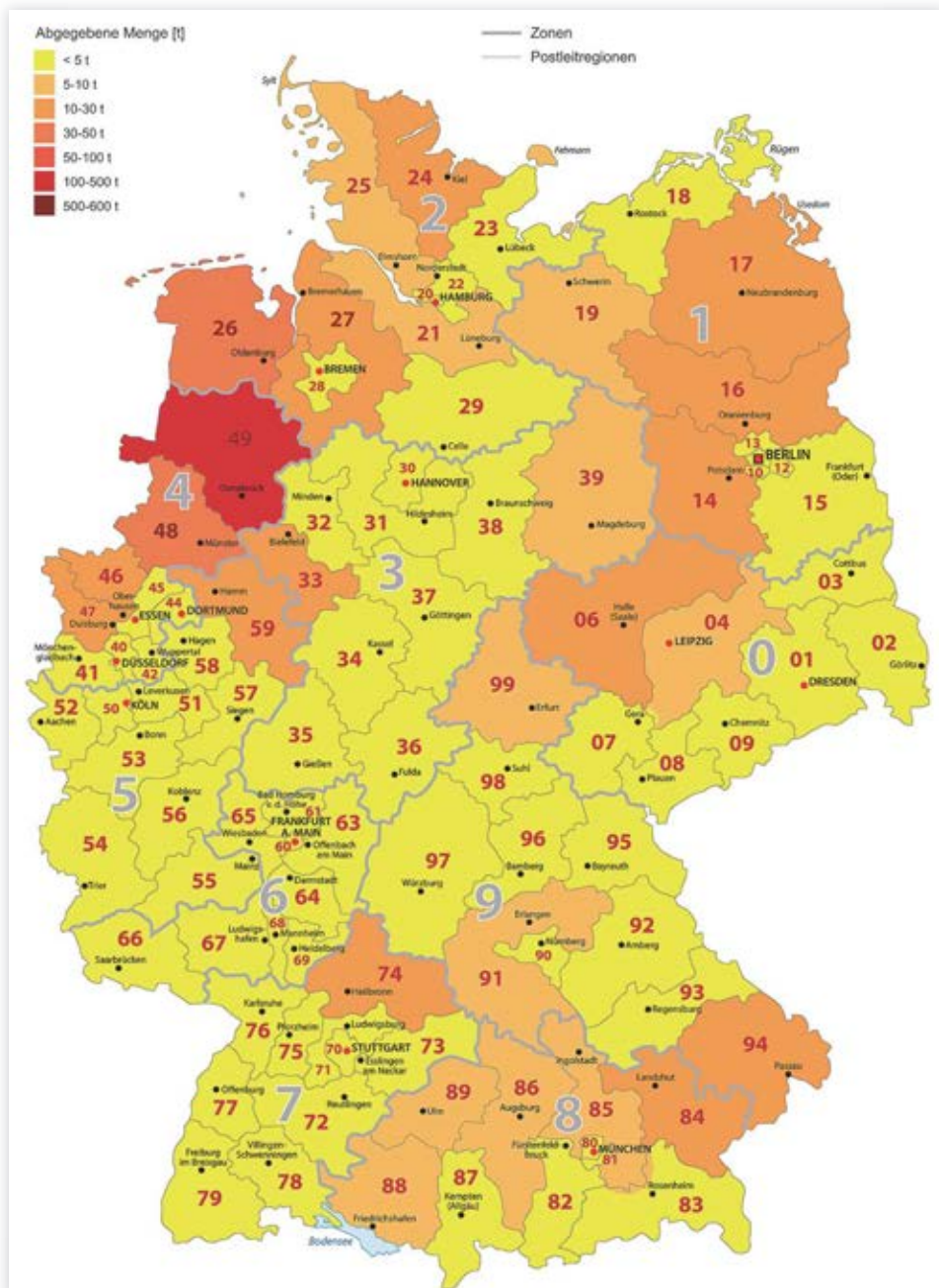


Abb. 8: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz (in t) je Postleitregion in Deutschland 2016.

- [3] Schwarz S, Loeffler A, Kadlec K (2017): Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Vet Dermatol*. 28: 82–e19.
- [4] Andersson DI, Hughes D (2012): Evolution of antibiotic resistance at non-lethal drug concentrations. *Drug Resist Updat*. 15 (3): 162–72.
- [5] Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L et al. (2011): Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. *PLoS Pathog*. 7 (7): e1002158.
- [6] Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson DI (2014): Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio* 5 (5): e01918–14.
- [7] Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF, Larsson DG (2016): An assay for determining mini-

mal concentrations of antibiotics that drive horizontal transfer of resistance. *Sci Total Environ*. 548–549: 131–8.

- [8] Liu A, Fong A, Becket E, Yuan J, Tamae C, Medrano L, Maiz M, Wahba C, Lee C, Lee K, Tran KP, Yang H, Hoffman RM, Salih A, Miller JH (2011): Selective advantage of resistant strains at trace levels of antibiotics: a simple and ultrasensitive color test for detection of antibiotics and genotoxic agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 55 (3): 1204–10.
- [9] An morgen denken. Gemeinsam handeln. Abschlusserklärung G7-Gipfel, 7.–8. Juni 2015. G7 Germany 2015, Schloss Elmau. https://www.g7germany.de/Content/DE/_Anlagen/G8_G20/2015-06-08-g7-abschluss-deu.html.

- [10] Gibbs EPJ (2014): The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *Vet Record*. 174: 85–91.
- [11] Lerner H, Berg C (2015): The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health? *Infect Ecol Epidemiol*. 5: 25300.
- [12] Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, Hay SI, Jiwakanon J, Kakkar M, Kariuki S, Laxminarayan R, Lubroth J, Magnusson U, Thi Ngoc P, Van Boeckel TP, Woolhouse MEJ (2016): Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 110 (7): 377–380.
- [13] Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015): DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf.
- [14] European Commission (2017): A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf.
- [15] World Health Organization (2015): Global Action Plan On Antimicrobial Resistance. ISBN 978 92 4 150976 3.
- [16] Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Art. 1 des Gesetzes vom 18.07.2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist.
- [17] Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19.11.2010, eBAnz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
- [18] Hauck R, Römer A, Reimer I, Bender A, Haas C, Heberer T, Wallmann J (2014): Analysis of the distribution of veterinary antimicrobial products to veterinarians in Germany in 2011 and 2012. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*. 127: 359–365.
- [19] EMA (2016): European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. (EMA/61769/2016).
- [20] World Health Organization (2017): Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978–92–4–151222–0.
- [21] World Organisation for Animal Health (2015): OIE List of Antimicrobial Agents Of Veterinary Importance. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/Eng_OIE_List_antimicrobials_May2015.pdf.
- [22] Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV (2016): Outpatient antibiotic prescription: a population-based study on regional age-related use of cephalosporins and fluoroquinolones in Germany. *Dtsch Arzt ebl Int*. 113: 454–9. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0454.
- [23] Kresken M (2014): Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin. Bad Honnef-Symposium 2014. Königswinter, 14.–15.04.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. Doc14bhs04, doi: 10.3205.
- [24] AMG (2013): 16. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 10.10.2013 (16. AMG-Novelle), BGBl. I. Seite 3813; zuletzt geändert durch Berichtigung der 16. AMG-Novelle vom 24.03.2014, BGBl. I. 272.
- [25] Chauvin C, Madec F, Guillemot D, Sanders P (2001): The crucial question of standardization when measuring drug consumption. *Vet Res*. 32: 533–543.
- [26] Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet), EMA/710019/2014, Veterinary Medicines Division (2015). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500188890.pdf.
- [27] European Medicines Agency (2013): Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals. EMA/286416/2012-Rev.1. 10.10.2013.
- [28] Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV (2006): Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiol*. 14 (4): 176–182.
- [29] Bundestierärztekammer e. V. (2015): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen. www.bundestieraerztekammer.de/downloads/btk/antibiotika/AB_Leitlinien_01-2015.pdf.

Anschrift des korrespondierenden Autors

Dr. Jürgen Wallmann



privat

Abteilung 3 Tierarzneimittel,
Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Mauerstraße
39–42, 10117 Berlin,
juergen.wallmann@bvl.bund.de