

Erhebungen zum Arzneimitteleinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren: mögliche Konsequenzen für die Umwelt?



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Mies Matty Abdallah

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Melanie Hamann

**Erhebungen zum Arzneimitteleinsatz bei
Lebensmittel liefernden Tieren:
mögliche Konsequenzen für die Umwelt?**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

MIES MATTY ABDALLAH

Tierarzt aus Stuttgart

Gießen, 2025

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold

1. Gutachterin: Prof. Dr. Melanie Hamann

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Wehrend

Prüfer: Prof. Dr. Anja Taubert

Tag der Disputation: 18.02.2025

I. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, die vorgelegte Dissertation mit dem Titel

**„Erhebungen zum Arzneimitteleinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren:
mögliche Konsequenzen für die Umwelt?“**

selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt zu haben, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Mies Matty Abdallah

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Eidesstattliche Erklärung	III
II.	Abbildungsverzeichnis.....	VI
III.	Tabellenverzeichnis.....	VII
IV.	Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Arzneimiteleinsatz	3
2.1.1	Rechtliche Definitionen des Arzneimittels sowie des Lebensmittel liefernden Tieres und dazugehörige Rechtsgrundlagen	3
2.1.2	Monitoring des Arzneimiteleinsatzes.....	7
2.2	Arzneimittelrisiken für die Umwelt.....	13
2.2.1	Spurenstoffe	13
2.2.2	Eintragspfade von Arzneimitteln in die Umwelt	14
2.2.3	Umweltverträglichkeitsprüfung von Arzneimitteln	17
2.2.4	Arzneimittel in der Umwelt	21
3	Publikationen	26
3.1	Publikation 1	26
3.1.1	Darstellung des Eigenanteils.....	27
3.1.2	Bescheinigung der Richtigkeit der Angaben durch die Coautoren.....	27
3.2	Publikation 2	28
3.2.1	Darstellung des Eigenanteils.....	29
3.2.2	Bescheinigung der Richtigkeit der Angaben durch die Coautoren.....	29
3.3	Weitere Veröffentlichungen mit Inhalten dieser Arbeit	30
3.3.1	Vorträge:.....	30
3.3.2	Poster.....	30
3.3.3	Sonstige.....	30
4	Diskussion.....	31
4.1	Qualität der Daten und Eingesetzte Wirkstoffmenge.....	31

4.1.1	Staatliche Erhebungen	32
4.1.2	Wissenschaftliche Erhebungen	33
4.2	Arzneimittleinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren	37
4.3	Umwelteinträge.....	40
4.4	Potenzielle Gefahren.....	43
5	Ausblick	47
6	Zusammenfassung.....	49
7	Summary	51
8	Referenzliste	53
9	Danksagung.....	64
10	Anhang.....	65

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 2.1	Überblick über die Rechtsgrundlagen zur Tierarzneimittelgesetzgebung in Europa sowie der Bundesrepublik Deutschland.....	5
Abbildung 2.2*	Antibiotika-Abgabemengen in der Tiermedizin nach Postleitzahlregionen im Jahr 2020 (BVL, 2021)	9
Abbildung 2.3	Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes nach TAMG (BMEL, 2013)	11
Abbildung 2.4**	Übersicht der Haupteintragspfade von Arzneimitteln in der Human- und Tiermedizin sowie der pharmazeutischen Industrie	15
Abbildung 2.5**	Übersicht der Eintragspfade von Arzneimittelrückständen aus der Haltung von Haustieren	16
Abbildung 2.6**	Übersicht der Eintragspfade von Arzneimittelrückständen aus der Haltung von landwirtschaftlichen Nutztieren nach Hamscher und Mohring (2012)	17
Abbildung 2.7	Berechnung des PEC _{sw} für Humanarzneimittel nach EMA (2024, Formel 1)	18
Abbildung 2.8	Berechnung des PEC _{soil} für Tierarzneimittel nach EMA (2016)	19
Abbildung 4.1	Therapiehäufigkeiten der Wirkstoffgruppen Antibiotika, Antiphlogistika, Antiparasitika und Hormone für 50 Milchkuhbetriebe aus der Erhebung zu Publikation 1	34
Abbildung 4.2	Deutschlandkarte der Viehdichte in Deutschland für das Jahr 2020 in Großvieheinheiten pro Hektar (Thünen, 2022) (links) und der Verteilung der Betriebe der Erhebung (rechts)	36
Abbildung 4.3	Anzahl der Diagnosen pro Betrieb für das Jahr 2020 aufgeteilt nach Diagnosegruppe und Tierkategorie	40

* BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT, (2021): (Grafik: Antibiotika-Abgabemengen2020),(https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html), Stand: (12.10.2021)

** Created with BioRender.com

III. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2.1 | Anzahl der Betriebe und der gehaltenen Tiere mit deren Anteil an den in Deutschland durch die Landwirtschaftszählung zum Stichtag 01.03.2020 erhobenen Tierarten 7

Tabelle 2.2 | Antibiotika-Abgabemengen in der Tiermedizin nach Wirkstoffklassen im Jahr 2020 in Deutschland 8

Tabelle 2.3 | Übersicht der Nutzungsarten und Bestandsuntergrenzen von Betrieben mit Lebensmittel liefernden Tieren im Benchmarking 10

Tabelle 2.4 | Erforderliche Angaben für die Meldungen der Verbrauchszahlen nach § 56 TAMG. 12

Tabelle 2.5 | Parameter zur Berechnung des PECsoil 20

Tabelle 2.6 | Anzahl der dokumentierten Umweltfunde in Oberflächengewässern, im Grundwasser und/ oder Trinkwasser in den jeweiligen UN-Regionen. Tabelle nach Graumnitz und Jungmann (2021, Tabelle 8) 23

IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AUA-Beleg	Anwendungs- und Abgabedokumentationsbeleg
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
DIMDI-AMV	Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ERA	Umweltrisikobewertung (engl.: Environmental Risk Assessment)
EU	Europäische Union
HI-Tier	Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere
Lks	Lateinamerika und karibische Staaten
MEC	Gemessene Umweltkonzentrationen (engl.: Measured Environmental Concentrations)
NOEC	Konzentration ohne beobachtete Wirkung (engl.: No Observed Effect Level Concentration)
PCU	Populations-Korrektur-Einheit (engl.: Population Correction Unit)
PEC	Erwartbare Umweltkonzentration (engl.: Predicted Environmental Concentration)
PNEC	Erwartete Konzentration ohne Wirkung (engl.: Predicted No Effect Concentration)
SW	Oberflächengewässer (engl.: Surfacewater)
TÄHAV	Verordnung über tierärztliche Hausapotheken
TAMG	Tierarzneimittelgesetz
TAR	Tierarzneimittel-Abgabemengen-Register

THAMNV	Verordnung über Nachweispflichten der Tierhalter für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind
UN	Vereinte Nationen (engl.: United Nations)
VetCAb	Verbrauch von Antibiotika in der Tiermedizin (engl.: Veterinary Consumption of Antibiotics)
ViehVerkV	Verordnung zum Schutz gegen die Verschleppung von Tierseuchen im Viehverkehr
VO	Verordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)

Gendererklärung

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1 EINLEITUNG

Arzneimittel sind aus der modernen Gesellschaft nicht mehr wegzudenken und stellen einen unverzichtbaren Bestandteil der Human- und der Veterinärmedizin dar. Sie ermöglichen die Behandlung und Prävention zahlreicher Krankheiten, die früher häufig tödlich verliefen oder schwerwiegende Komplikationen verursachten. In der Human- und Tiermedizin decken Arzneimittel ein breites Spektrum an Indikationen ab – von der Bekämpfung akuter bis hin zur Behandlung chronischer Erkrankungen. Innerhalb der Tiermedizin spielen Arzneimittel in der landwirtschaftlichen Tierhaltung dahingehend eine zentrale Rolle, als dass sie nicht nur die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere, sondern auch die Lebensmittelsicherheit maßgeblich beeinflussen (Bundesverband für Tiergesundheit, 2019). Gesunde Tiere sind unerlässlich für die Produktion von Fleisch, Milch, Eiern und anderen tierischen Produkten, die frei von Krankheitserregern und Schadstoffen sein müssen (BMEL, 2022b). Zusätzlich steigert der Einsatz von Tierarzneimitteln auch die Produktivität landwirtschaftlicher Betriebe, indem krankheitsbedingte Verluste minimiert werden. In der Vergangenheit wurden bestimmte Arzneimittel, insbesondere Antibiotika, auch zur direkten Leistungssteigerung bei Lebensmittel liefernden Tieren eingesetzt, um deren Wachstum und die Effizienz der Tierhaltung zu fördern (Bretschneider et al., 2008). Aufgrund der Risiken, insbesondere der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, ist der Einsatz von Antibiotika und anderer Substanzen zur Leistungsförderung in der Europäischen Union mittlerweile seit dem Jahr 2006 verboten (BMEL, 2009a; EU, 2022a).

Die Entwicklung von Resistenzen hängt vor allem vom übermäßigen oder falschen Einsatz der antibakteriellen Wirkstoffe ab (Holmes et al., 2016). Daraus resultiert die Notwendigkeit, den Antibiotikaeinsatz bei Nutztieren zu reduzieren, denn Antibiotikaresistenzen stellen eine globale Bedrohung dar, die nicht nur die Tiergesundheit gefährdet, sondern auch gravierende Konsequenzen für die Humanmedizin hat (World Health Organization, 2019). Naghavi et al. (2024) gehen davon aus, dass bis 2050 schätzungsweise 2 Millionen Todesfälle jährlich durch Antibiotikaresistenzen verursacht werden könnten. Seit 2005 gibt es daher umfassende Bemühungen auf europäischer Ebene, den Einsatz von Antibiotika bei Nutztieren zu überwachen und zu verringern, um die Entstehung und Verbreitung resistenter Bakterien zu verhindern (EMA, 2011). Der „Green Deal“ der Europäischen Union und die daraus hervorgegangene „Farm to Fork“-Strategie zielen deshalb darauf ab, den Antibiotikaeinsatz in der Tiermedizin zu reduzieren und gleichzeitig die Entwicklung alternativer Maßnahmen zur Krankheitsprävention und -behandlung zu fördern (Europäische Kommission, 2019; 2020).

Neben Antibiotika können auch anderer Arzneimittelgruppen, wie Entzündungshemmer oder Hormone, negative Auswirkungen auf Mensch, Tier und Umwelt haben (Barra Caracciolo et al., 2015; Ojogoro et al., 2021). So führte der Einsatz und der anschließende Umwelteintrag des Entzündungshemmers Diclofenac zur beinahe Ausrottung der Geierpopulation in Asien mit weitreichenden Auswirkungen auf das Ökosystem und den Menschen (Oaks et al., 2004). Der One-Health-Ansatz betont die enge

Verbindung zwischen der Gesundheit von Menschen, Tieren und der Umwelt. Arzneimittelrückstände können über verschiedene Eintragspfade in die Umwelt gelangen – etwa durch die Ausscheidungen von behandelten Tieren, die unsachgemäße Entsorgung von Medikamenten oder Abwässer aus menschlichen Siedlungen und Betrieben. In der Umwelt können diese Substanzen das Mikrobiom von Böden und Gewässern langfristig beeinflussen und zur Verbreitung von Resistenzen beitragen (Hamscher und Mohring, 2012; Schröder et al., 2020).

Auf den oben geschilderten Sachverhalten basierend hat der Gesetzgeber auf europäischer und auch nationaler Ebene klare Vorschriften erlassen, die die Anwendung und Dokumentation von Arzneimitteln regeln (EU, 2022a). So gibt es unter anderem gesetzlich vorgeschriebene Monitoring- und Benchmarking-Systeme, die den Antibiotikaeinsatz überwachen und reduzieren sollen (BMEL, 2021). Zudem sind Tierärzte und Tierhalter von landwirtschaftlichen Nutztieren zur Dokumentation des Einsatzes jeglicher Arzneimittelklassen verpflichtet, um die Lebensmittelsicherheit und den Verbraucherschutz zu gewährleisten (BMEL, 2009b; 2015). Darüber hinaus gibt es strenge Vorgaben für die Zulassung und Empfehlungen zur Entsorgung von Arzneimitteln, um mögliche Umweltschäden zu minimieren (EU, 2022a).

Zusätzlich zum rechtlich vorgeschriebenen Monitoringssystem für Antibiotika gibt es nur noch für Stoffe, die in den Anlagen der Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung aufgeführt sind, gemäß § 1 Abs. 3 der Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (DIMDI-AMV) die Vorgabe, dass deren Abgabe an Tierarztpraxen durch pharmazeutische Unternehmer und Großhändler zentral mitgeteilt werden muss. Nach Hamscher und Petri (2017) werden jedoch derzeit nur die Hormone Altrenogest, Chlormadinon und Progesteron erfasst. Für andere Hormone bzw. andere umweltrelevante Wirkstoffe, wie Entzündungshemmer oder Antiparasitika, existiert hingegen keine zentrale Dokumentation und kein Meldesystem. Da aus diesem Grund nicht bekannt ist, welche Mengen dieser Wirkstoffe jeweils eingesetzt werden und davon in die Umwelt gelangen, kann nur schwer vorhergesagt werden, welche potenziellen Gefahren vom Arzneimitteleinsatz bei Tieren ausgehen.

Diese Arbeit untersucht daher den Einsatz sämtlicher auf landwirtschaftlichen Betrieben in Deutschland verwendeter Arzneimittel. Zudem erfolgt eine Evaluation von Betriebsparametern, um deren Einfluss auf den Arzneimitteleinsatz zu ermitteln. Im Rahmen des One-Health-Ansatzes wird auch der Arzneimitteleinsatz in der Humanmedizin sowie das Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt berücksichtigt. Die sich anschließende Umweltrisikoaanalyse zeigt die potenziellen Risiken, die der Einsatz von Arzneimitteln in der landwirtschaftlichen Tierhaltung und der Humanmedizin für die Umwelt mit sich bringen kann. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wissenslücke über den Arzneimitteleinsatz auf landwirtschaftlichen Betrieben, insbesondere über Antibiotika hinaus, zu schließen und mögliche Konsequenzen für die Umwelt aufzuzeigen.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 ARZNEIMITTELEINSATZ

Der Einsatz von Arzneimitteln in der Tierhaltung ist ein wesentlicher Bestandteil der modernen Landwirtschaft, um die Gesundheit und Produktivität von Nutztieren zu gewährleisten. Dieses Kapitel beleuchtet umfassend den Arzneimitteleinsatz und die Verfügbarkeit von Daten zum Arzneimitteleinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren. Zunächst wird in Kapitel 2.1.1 eine Definition von Arzneimitteln gegeben, gefolgt von den gesetzlichen Grundlagen, die deren Einsatz regeln. Dabei wird auch die Bedeutung der tierärztlichen Verschreibung detailliert erklärt. Ein zentrales Element dieses Abschnitts ist das Monitoring des Arzneimitteleinsatzes in Kapitel 2.1.2, das die Überwachung der Abgabemengen, Strategien zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes durch Benchmarking sowie die Meldung von Verbrauchszahlen umfasst. Abschließend wird ein Vergleich zu den Erhebungen in der Humanmedizin gezogen, um ein umfassendes Verständnis der Thematik zu vermitteln und die Parallelen sowie Unterschiede in der Verfügbarkeit der Daten zum Arzneimitteleinsatz zwischen Mensch und Tier aufzuzeigen.

2.1.1 Rechtliche Definitionen des Arzneimittels sowie des Lebensmittel liefernden Tieres und dazugehörige Rechtsgrundlagen

Arzneimittel spielen in der modernen Medizin eine zentrale Rolle bei der Behandlung von Krankheiten, der Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Gesundheit. Diese Bedeutung erstreckt sich nicht nur auf den Menschen, sondern auch auf Tiere, die von einer Vielzahl von Gesundheitsproblemen betroffen sein können. Die Entwicklung und Anwendung von Human- und Tierarzneimitteln ist das Ergebnis intensiver wissenschaftlicher Forschung und Innovation. Dabei kommen sowohl natürliche als auch synthetische Wirkstoffe zum Einsatz, die in umfangreichen Studien auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft werden (EU, 2022a). Die Veterinärpharmakologie als Disziplin der Veterinärmedizin und -wissenschaft befasst sich mit der Herstellung, Entwicklung, Prüfung und Anwendung von Arzneimitteln für Tiere. Hier sind Aspekte wie Toxikologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von entscheidender Bedeutung.

In der Europäischen Union (EU) sind Arzneimittel definiert als:

„ ... alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bezeichnet werden; alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen Körper zu Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen physiologischen Funktionen angewendet zu werden, gelten ebenfalls als Arzneimittel“ (EU, 2001, Artikel 1).

Angelehnt an die allgemeine Definition von Arzneimitteln geht aus der Verordnung (VO) (EU)

2019/6 über Tierarzneimittel eine eigene Definition für diese hervor. Demnach sind Tierarzneimittel alle Stoffe oder Stoffzusammenstellungen,

- die zur Heilung oder zur Verhütung von Tierkrankheiten bestimmt sind
- oder/und im oder am tierischen Körper angewendet oder einem Tier verabreicht werden, um entweder die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen
- oder/und bei Tieren zum Zweck einer medizinischen Diagnose eingesetzt werden
- oder/und zur Euthanasie von Tieren bestimmt sind (EU, 2022a).

Grundlage des deutschen Tierarzneimittelrechts ist das europäische Tierarzneimittelrecht. Dieses gilt seit dem 28.01.2022 in der gesamten EU und löst das alte Recht mit der Richtlinie 2001/82/EG ab. Abbildung 2.1 zeigt die Elemente des neuen europäischen Tierarzneimittelrechts. Es besteht aus drei neuen Verordnungen, 18 Durchführungsverordnungen und 8 Delegierten Verordnungen.

Die VO (EU) 2019/4 regelt die Herstellung, Lagerung, Beförderung, das Inverkehrbringen sowie die Ein- und Ausfuhr von Arzneifuttermitteln und Zwischenerzeugnissen in Europa sowie Regelungen zur Ein- und Ausfuhr aus bzw. in Drittländer. Die Verordnung ergänzt damit die VO (EG) Nr. 183/2005 und ersetzt die Richtlinie 90/169/EWG (EU, 2022b). Die VO (EU) 2019/5 legt Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung, Überwachung und Pharmakovigilanz von Human- und Tierarzneimitteln fest und regelt die Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur. Die neue Verordnung ändert somit die VO (EG) Nr. 726/2004, die VO (EG) Nr. 1901/2006 und die Richtlinie 2001/83/EG (EU, 2022c).

Die VO (EU) 2019/6 ist das Kernstück der neuen Gesetzgebung. Sie regelt die Zulassung, Herstellung, Ein- und Ausfuhr sowie Abgabe und Anwendung von Tierarzneimitteln. Darüber hinaus enthält diese Verordnung Regelungen zu homöopathischen Tierarzneimitteln sowie Regelungen zu Inspektionen und Kontrollen, Beschränkungen und Sanktionen. Sie ersetzt die Richtlinie 2001/82/EG (EU, 2022a). Die Durchführungsverordnungen und Delegierten Verordnungen ergänzen und präzisieren die drei Grundverordnungen. Darüber hinaus gibt es auf europäischer Ebene weitere Verordnungen, die für die Zulassung oder Anwendung von Tierarzneimitteln relevant sind, wie z.B. die VO (EU) Nr. 37/2010 über Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs.

Abbildung 2.1 zeigt neben dem Überblick über die Rechtsgrundlagen des europäischen Tierarzneimittelrechts auch einen Ausschnitt aus dem deutschen Tierarzneimittelrecht. An oberster Stelle steht das Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung des Tierarzneimittelrechts der Europäischen Union, kurz Tierarzneimittelgesetz (TAMG). Dieses ist zeitgleich mit dem neuen EU-Recht am 28.01.2022 in Kraft getreten. Zuvor waren die Belange der Tierarzneimittel gemeinsam mit den Humanarzneimitteln im Arzneimittelgesetz geregelt. Für weitere Anpassungen trat am 01.01.2023 die erste Novelle des TAMG in Kraft, der Entwurf einer weiteren Änderung mit Stand vom 18.07.2024 befindet sich im Notifizierungsverfahren der EU. Das TAMG

regelt ergänzend zur VO (EU) 2019/6 die meisten Belange von der Zulassung, über die Herstellung und den Vertrieb, bis hin zur Kennzeichnung sowie Anwendung und Abgabe von Tierarzneimitteln (BMEL, 2021). Die Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) regelt den Erwerb, die Herstellung, Prüfung, Lagerung und Abgabe von Arzneimitteln sowie die Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte. Die letzte Novellierung der TÄHAV erfolgte im Jahr 2018 (BMEL, 2009b). Der Bundesrat hat in seiner 1047. Sitzung am 27. 09. 2024 beschlossen, einem Änderungsentwurf zur TÄHAV mit Stand vom 24.07.2024 unter Berücksichtigung einiger Änderungen zuzustimmen (Bundesrat, 2024). Daher ist mit dem Inkrafttreten dieser TÄHAV-Novelle in Kürze zu rechnen. Neben der TÄHAV regelt die Verordnung über Nachweispflichten der Tierhalter für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind (THAMNV) die Dokumentationspflichten der Tierhalter (BMEL, 2015). Die Viehverkehrsverordnung (ViehVerkV) regelt darüber hinaus die Kennzeichnung verschiedener Tierkategorien (BMEL, 2020). Zusätzlich gibt es eine Vielzahl weiterer Verordnungen, die für den Umgang mit Tierarzneimitteln relevant sein können.



Abbildung 2.1 | Überblick über die Rechtsgrundlagen zur Tierarzneimittelgesetzgebung in Europa sowie der Bundesrepublik Deutschland

Wenn ein Tierarzt in der EU ein Arzneimittel anwenden oder abgeben will, muss er sich an die vorgeschriebene Dokumentation halten. Die VO (EU) 2019/6 definiert zu Beginn den Begriff der tierärztlichen Verschreibung. Eine tierärztliche Verschreibung ist:

„ ... ein von einem Tierarzt ausgestelltes Dokument für ein Tierarzneimittel oder ein Humanarzneimittel für dessen Verwendung bei Tieren“ (EU, 2022a, Artikel 4 Absatz 33).

Sie muss neben der Identität des behandelten Tieres oder der Tiergruppe die vollständigen Kontaktangaben des Tierhalters, die Kontaktangaben des Tierarztes sowie das Ausstellungsdatum, eine Unterschrift und Angaben zum Arzneimittel wie Name, Wirkstoff, Darreichungsform und Stärke, Menge, Dosierung, bei Lebensmittel liefernden Tieren die Wartezeit und eventuelle Warnhinweise enthalten. Bei einer Umwidmung von Arzneimitteln sowie einer Verschreibung zur Pro- oder Metaphylaxe muss dies auch aus der tierärztlichen Verschreibung ersichtlich werden (EU, 2022a, Artikel 105). §52 des TAMG sieht eine Verordnungsermächtigung vor, um die Vorschriften des Artikels 105 der VO (EU) 2019/6 um weitere Bestimmungen zu ergänzen (BMEL, 2021, §52 Absatz 1.4). Aktuell werden derartige weitere Bestimmungen in der TÄHAV von 2018 geregelt. Die aktuell überarbeitete und am 27.09.2024 vom Bundesrat beschlossene Version der TÄHAV sieht dabei vor, dass durch den Tierarzt bei jeder Anwendung oder Abgabe eines Tierarzneimittels, Humanarzneimittels oder eines veterinärmedizinischen Produktes eine tierärztliche Verschreibung, der sogenannte Anwendungs- und Abgabedokumentationsbeleg (AUA-Beleg), mit den Angaben nach Artikel 105 Absatz 5 der VO (EU) 2019/6, auszustellen ist. Dies gilt sowohl für verschreibungspflichtige als auch für nicht verschreibungspflichtige und apothekenpflichtige Tierarzneimittel, Humanarzneimittel und veterinärmedizintechnische Produkte (Bundesrat, 2024). Der Tierarzt muss den AUA-Beleg unverzüglich an den Tierhalter aushändigen (BMEL, 2009b, §13 Absatz 2). Der Beleg muss mindestens fünf Jahre jederzeit lesbar und unveränderlich von Tierarzt und Tierhalter aufbewahrt werden (BMEL, 2009b, §13 Absatz 7). Um die Unveränderlichkeit zu gewährleisten, werden die AUA-Belege auf den meisten Betrieben in analoger Form aufbewahrt.

Welche Tiere in Europa zu den Lebensmitteln liefernden Tieren zählen, für die in Deutschland ein solcher AUA-Beleg ausgestellt werden muss, ist rechtlich wie folgt definiert:

„Der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere sind Tiere, die für den Zweck der Lebensmittelgewinnung gezüchtet, aufgezogen, gehalten, geschlachtet oder geerntet werden.“ (EU, 2009, Artikel 2b).

Eine weitere Definition findet sich im nationalen Recht im Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch:

„Nutztiere: Tiere einer Art, die üblicherweise zum Zweck der Gewinnung von Lebensmitteln oder sonstigen Produkten gehalten wird, sowie Pferde ...“ (BMEL, 2022b, §3 Absatz 1.9).

Diese Arbeit beschränkt sich auf die Tierarten Rind, Schwein und Huhn. Tabelle 2.1 zeigt die Anzahl der pro Tierart gehaltenen Tiere im Jahr 2020 sowie die Anzahl der Betriebe pro Tierkategorie in Deutschland. Hier zeigt sich, dass es neben den für diese Arbeit ausgewählten Tierkategorien noch weitere Tierarten gibt, die in relevanten Größenordnungen als Nutztiere gehalten werden. Jedoch stellen die gewählten Tierkategorien den größten Anteil der in Deutschland gehaltenen Tieren da.

Wer in Deutschland Lebensmittel liefernde Tiere halten möchte, muss die Haltung vor Beginn der Behörde anzeigen (BMEL, 2020 § 26). Zudem müssen alle Zu- und Abgänge von Tieren im Bestandsregister und tierartspezifisch über das Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere (HI-Tier) dokumentiert werden (BMEL, 2020). Außerdem regelt das Gesetz für Agrarstatistiken eine Vielzahl weiterer Erhebungen über Tierbestände und andere Bereiche der Land- und Forstwirtschaft (BMEL, 2022a).

Tierart	Betriebe 2020*	Tiere 2020*	Anteil Betriebe	Anteil Tiere
Rinder	108.032	11.274.534	42,45%	5,29%
Schweine	31.852	26.299.994	12,52%	12,34%
Hühner	49.388	159.118.147	19,41%	74,65%
Schafe	19.870	1.809.264	0,78%	0,85%
Ziegen	10.459	154.906	4,11%	0,07%
Einhufer	41.423	453.662	16,28%	0,21%
Truthühner	1.907	11.579.145	0,75%	5,43%
Gänse	4.507	323.515	1,77%	0,15%
Enten	4.955	2.127.359	1,95%	1,00%
Gesamt	254.510	213.140.526	100%	100%

*Statistisches Bundesamt (2021b)

Tabelle 2.1 | Anzahl der Betriebe und der gehaltenen Tiere mit deren Anteil an den in Deutschland durch die Landwirtschaftszählung zum Stichtag 01.03.2020 erhobenen Tierarten

2.1.2 Monitoring des Arzneimitteleinsatzes

Neben Tierzahlen und anderen landwirtschaftlichen Parametern gibt es in der EU und in Deutschland noch weitere gesetzlich geregelte Melde- und Erhebungssysteme. Die Zunahme antibiotikaresistenter Bakterien und die damit verbundene Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier (Naghavi et al., 2024) sowie erste Studien zur Erfassung des Antibiotikaeinsatzes in Nutztierbeständen (ML/LAVES Niedersachsen, 2011) haben zur Einführung der ersten Überwachungssysteme für den Antibiotikaverkauf geführt. Seit 2005 werden auf europäischer Ebene Daten zum Verkauf antibakterieller Wirkstoffe erfasst (EMA, 2011). Trotz der Bemühungen auf europäischer Ebene, einheitliche Überwachungssysteme zu etablieren, existierten in den verschiedenen Mitgliedsstaaten unterschiedliche Systeme (Werner et al., 2018), was zur Harmonisierung der Überwachung des Antibiotikaverkaufs und -einsatzes durch die Vorgaben der VO (EU) 2019/6 geführt hat. Diese Arbeit beschränkt sich auf die in Deutschland vorkommenden Monitoringsysteme.

2.1.2.1 Monitoring der Antibiotika-Abgabemengen

Im Jahr 2011 wurde erstmals in Deutschland eine rechtlich geregelte Erfassung der von Pharma- und Großhandelsunternehmen an Tierärzte verkauften Antibiotikamengen durchgeführt. Die Zahlen wurden im folgenden Jahr vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) veröffentlicht. Seitdem werden diese Daten jährlich erhoben und vom BVL publiziert. Hersteller sowie

Inhaber einer Großhandelsvertriebslaubnis müssen bis zum 31. März des folgenden Jahres die an tierärztliche Hausapotheken und Apotheken abgegebenen antibiotisch wirksamen Tierarzneimittel mit Menge sowie den ersten beiden Ziffern der Postleitzahl der empfangenden Stelle über das Tierarzneimittel-Abgabemengen-Register (TAR) an das BVL melden (BMEL, 2021, § 45 Absatz 6). Tabelle 2.2 zeigt die an Tierärzte in den Jahren 2011 und 2020 verkauften Antibiotikamengen nach Wirkstoffgruppen sowie die Differenz zwischen dem Jahr 2011 und 2020 in Tonnen. Insgesamt konnte über die neun Jahre eine Reduzierung der jährlichen Abgabemengen von über 1.000 t dokumentiert werden. Durch das BVL werden zwar alle verkauften Antibiotika erhoben, jedoch werden einzelne Daten aus Gründen des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses nicht veröffentlicht. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn es nur einen Zulassungsinhaber für einen bestimmten Wirkstoff gibt, wie am Beispiel der Nitrofurane und der Ionophore in der nachfolgenden Tabelle 2.2 zu sehen ist.

Wirkstoffgruppe	Menge in t 2011*	Menge in t 2020*	Differenz in t 2011-2020*
Aminoglykoside	47	36	-11
Cephalosporine der 1. Generation	2	2	0
Cephalosporine der 3. Generation	2,1	1	-1,1
Cephalosporine der 4. Generation	1,4	0,3	-1,1
Fenicole	6,1	6,3	+0,2
Fluorchinolone	8,2	6,4	-1,8
Folsäureantagonisten	30	8,9	-21,1
Fusidinsäure	-	-	-
Ionophore	-	-	-
Lincosamide	17	13	-4
Makrolide	173	61	-112
Nitrofurane	-	-	-
Nitroimidazole	-	-	-
Penicilline	528	278	-250
Pleuromutiline	14	11	-3
Polypeptidantibiotika	127	60	-67
Sulfonamide	185	65	-120
Tetracycline	564	148	-416
Gesamt	1.706	701	-1.005

*BVL (2021)

Tabelle 2.2 | Antibiotika-Abgabemengen in der Tiermedizin nach Wirkstoffklassen im Jahr 2020 in Deutschland

Neben den reinen Mengen veröffentlicht das BVL auch jedes Jahr eine Antibiotika-Abgabemengen-Karte. Abbildung 2.2 zeigt die Deutschlandkarte mit den Postleitregionen und der in die jeweilige Region abgegebenen Antibiotikamenge für das Jahr 2020. Je dunkler die Farbe, desto höher ist die Abgabe von Antibiotika durch Industrie und Großhandel an Tierärzte und Apotheken.

Die vom BVL gesammelten Daten werden jährlich an die EU gemeldet und dort ausgewertet (EMA, 2021a). Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Ländern der EU werden die Daten in mg pro „Population Correction Unit“ (PCU) umgerechnet. Der PCU-Wert errechnet sich aus dem Gewicht der gehaltenen und geschlachteten Tieren eines Mitgliedslandes (EMA, 2021a). Deutschland lag 2020 mit

einem Wert von 83,8 mg/PCU leicht unter dem EU-weiten Durchschnittswert aller 31 Länder von 89,00 mg/PCU (EMA, 2021b).

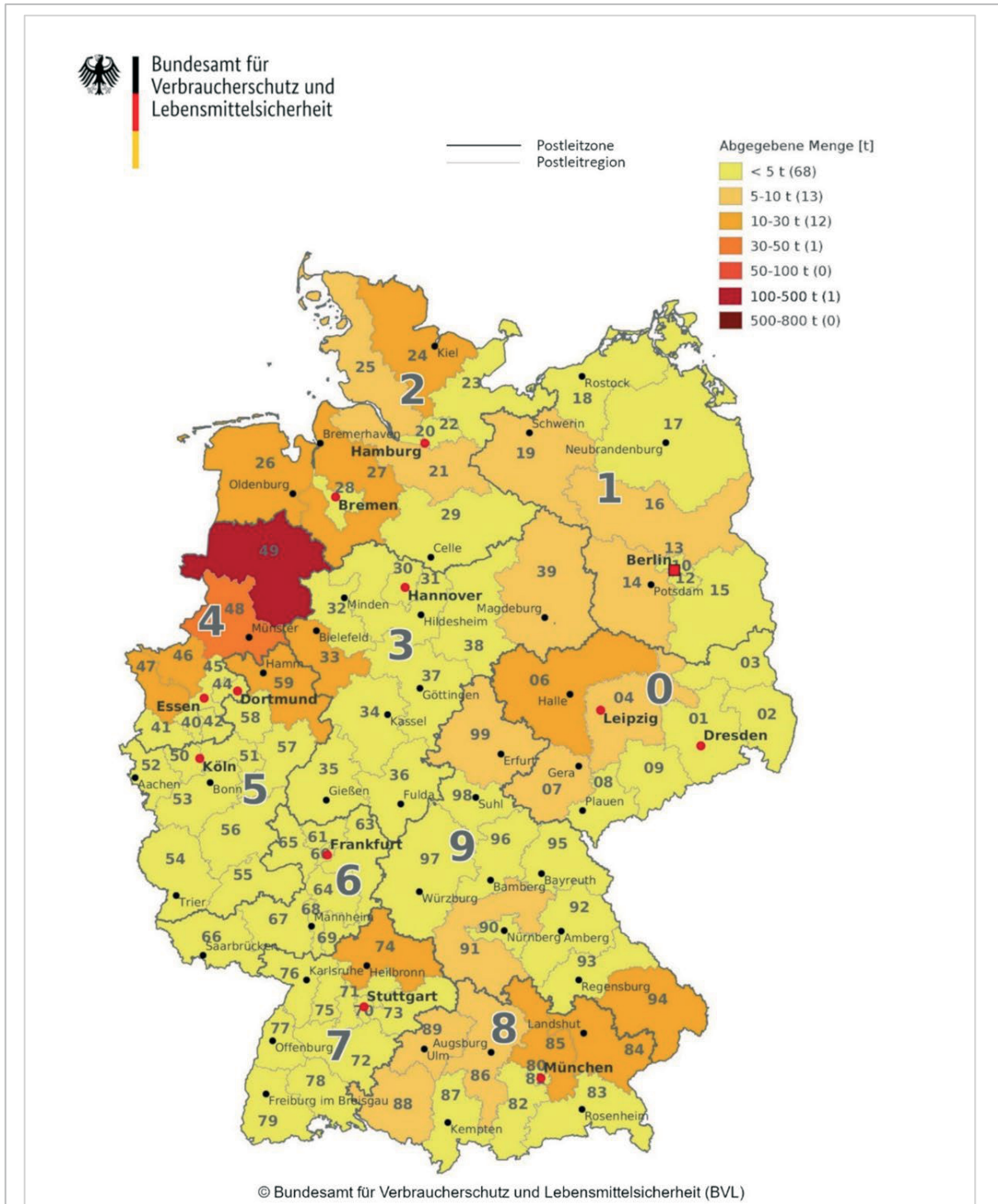


Abbildung 2.2 | Antibiotika-Abgabemengen in der Tiermedizin nach Postleitzahlregionen im Jahr 2020 (BVL, 2021)

2.1.2.1 Erfassung des Antibiotikaeinsatzes und Antibiotikaminimierung (Benchmarking)

Das TAMG setzt sich unter anderem zum Ziel, den Einsatz von antibiotisch wirksamen Arzneimitteln zu reduzieren. Ein wichtiger Bestandteil dieses Konzepts ist das Vergleichssystem der betrieblichen Therapiehäufigkeiten mit den bundesweiten Kennzahlen, bekannt als Benchmarking-System (BMEL, 2021, Abschnitt 4, Unterabschnitt 5). Dieses System wurde im Rahmen der 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) eingeführt und ist seit dem zweiten Halbjahr 2014 für Mastbetriebe verpflichtend. Seit 2023 werden auch für Milchrinder-, Sauen- und Legehennenhaltungen betriebliche Therapiehäufigkeiten ermittelt. Tabelle 2.3 zeigt alle Tierkategorien, die ab einer bestimmten Bestandsuntergrenze an dem Benchmarking-System teilnehmen müssen. Bei betriebsspezifischer Überschreitung festgelegter Kennzahlen müssen entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Die bundesweiten Kennzahlen werden vom BVL ermittelt und veröffentlicht.

Nutzungsart	Erläuterung	Bestandsuntergrenze pro Betrieb
Milchkühe	Rinder, die der Milcherzeugung dienen, ab der ersten Abkalbung	25 Tiere
Kälber, Zukauf	nicht auf dem Tierhaltungsbetrieb geborene Kälber ab der Einstellung im aufnehmenden Betrieb bis zu einem Alter von 12 Monaten	25 Tiere
Saugferkel	nicht abgesetzte Saugferkel ab der Geburt bis zu dem Zeitpunkt, an dem das jeweilige Tier vom Muttertier abgesetzt wird	85 Sauen
Ferkel unter 30 kg	Ferkel ab dem Zeitpunkt, ab dem das jeweilige Tier vom Muttertier abgesetzt wird bis zum Erreichen eines Gewichts von 30 kg	250 Tiere
Mastschweine	zur Mast bestimmte Schweine ab einem Gewicht von mehr als 30 kg	250 Tiere
Zuchtschweine	zur Zucht gehaltene Sauen und Eber ab der Einstellung zur Ferkelerzeugung	85 Tiere
Masthühner	zur Gewinnung von Fleisch bestimmte Hühner ab dem Zeitpunkt des Schlüpfens des jeweiligen Tieres	10.000 Tiere
Legehennen	zur Gewinnung von Konsumeiern bestimmte Hühner ab der Aufstallung im Legebetrieb	4.000 Tiere
Junghennen	zur Gewinnung von Konsumeiern bestimmte Hühner ab dem Zeitpunkt des Schlüpfens des jeweiligen Tieres bis zur Aufstallung im Legebetrieb	1.000 Tiere
Mastputen	zur Gewinnung von Fleisch bestimmte Puten ab dem Zeitpunkt des Schlüpfens des jeweiligen Tieres	1.000 Tiere

(BVL, 2024)

Tabelle 2.3 | Übersicht der Nutzungsarten und Bestandsuntergrenzen von Betrieben mit Lebensmittel liefernden Tieren im Benchmarking

Für die Ermittlung der Therapiehäufigkeiten müssen Tierhalter jeweils bis zum Stichtag des Halbjahres (14. Juli oder 14. Januar) die Anzahl der gehaltenen Tiere je Nutzungsart melden. Seit 2023 meldet der Tierarzt die Verschreibung, Anwendung oder Abgabe antibiotisch wirksamer Arzneimittel für den jeweiligen Betrieb zum jeweiligen Stichtag. Die Meldungen erfolgen über die HI-Tier.

$$Therapiehäufigkeit = \frac{\sum[(\text{Antibiotikaeinsatz}) \times (\text{Anzahl Tiere})]}{\text{Dauer der Beobachtung}}$$

Abbildung 2.3 | Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes nach TAMG (BMEL, 2013)

Die Ermittlung der Therapiehäufigkeit erfolgt durch die überwachende Behörde nach der offiziellen Formel aus Abbildung 2.3. Neben den betriebsspezifischen Kennzahlen ermittelt das BVL zwei bundesweite Kennzahlen. Kennzahl 1 wird durch den Median über alle betriebsspezifischen Kennzahlen gebildet. Sie gibt den Wert an, unter dem 50 % aller erfassten Therapiehäufigkeiten liegen. Kennzahl 2 wird durch das 3. Quartil gebildet und gibt so den Wert an, unter dem 75 % aller erfassten Therapiehäufigkeiten liegen. Kennzahl 1 und 2 bilden die Grundlage für das Benchmarking. Liegt ein Betrieb mit seiner Therapiehäufigkeit über Kennzahl 1, muss der Betrieb mit seinem Tierarzt die Gründe für den häufigen Antibiotikaeinsatz ermitteln und gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen. Überschreitet ein Betrieb mit seiner Therapiehäufigkeit Kennzahl 2, ist ein Maßnahmenplan zur Senkung des Antibiotikaeinsatzes zu erstellen und an die zuständige Überwachungsbehörde zu übermitteln (BMEL, 2021, § 58).

Um das Benchmarking noch zielgerichteter zu gestalten, wurden mit der Novelle des TAMG, die am 01.01.2023 in Kraft getreten ist, zusätzlich Gewichtungsfaktoren definiert. Bei Langzeitpräparaten zur mehrmaligen Anwendung wird ein Gewichtungsfaktor verwendet, der sich aus der Anzahl der Intervalltage plus 1 ergibt. Eine Therapie mit einem „One-Shot“-Langzeitpräparat wirkt sich aufgrund des Gewichtungsfaktors 5 nun genauso stark auf die Therapiehäufigkeit des Betriebes aus wie 5 Behandlungen mit einem einfachen Präparat. Werden Präparate mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Cephalosporine 3. oder 4. Generation, der Fluorchinolone oder Colistin bei Nutztieren angewendet, geht ein Gewichtungsfaktor von 3 in die Berechnung der Therapiehäufigkeit mit ein (BMEL, 2021). Dies bedeutet, dass bei der Anwendung eines Langzeitpräparats, das beispielsweise ein Cephalosporin der 4. Generation enthält, ein Gewichtungsfaktor von 15 (5 x 3) verwendet werden muss.

2.1.2.2 Verbrauchszahlenmeldung

Die Verbrauchszahlenmeldung ist ein Monitoringsystem ohne Benchmarking und geht zurück auf den Green Deal der europäischen Kommission. Sie beinhaltet im Gegensatz zum Benchmarking-System alle Nutzungsarten der Tierarten Rind, Schwein, Huhn und Pute unabhängig von der Bestandsgröße. So muss der Tierarzt jede Verschreibung, Anwendung oder Abgabe eines antibiotisch wirksamen Arzneimittels über die HI-Tier melden, auch wenn es sich dabei beispielsweise um eine Einzeltierbehandlung einer Legehennen aus einer privaten Hobbyhaltung mit nur 3 Hühnern handelt. Das BVL verarbeitet die in Tabelle 2.4 aufgeführten Daten weiter und meldet diese an die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Nach europäischem Recht wird diese Verbrauchszahlenmeldung ab dem

Jahr 2026 auf Enten, Gänse, Schafe, Ziegen, Fische, Pferde und der Lebensmittelgewinnung dienenden Kaninchen, sowie ab 2029 auf Hund und Katze ausgeweitet (Europäische Kommission, 2021 Artikel 15). National wird die verpflichtende Datenmeldung für Hund und Katze nach derzeitigem Stand schon im Jahr 2025 anvisiert (BMEL, 2021).

Erforderliche Daten	Erläuterung
UPD-Package Identifier	Eindeutiger, einzigartiger Identifizierungscode des Arzneimittels (mit Informationen zu Packungsgröße und Verpackung) zum Vergleich unter den Mitgliedstaaten
Zulassungsnummer	Bezugsnummer der nationalen Datenbank
Arzneimittelbezeichnung	Der Name des Arzneimittels
Packungsgröße	Die Packungsgröße des Arzneimittels
Name der Tierarztpraxis	Entsprechend der Stammdaten zur Betriebsnummer
Datum	
Insgesamt verschriebene, angewendete oder abgegebene Menge dieses Arzneimittels	Eintrag mit Auswahl dazugehöriger Einheit
Nutzungsart	Auswahl entsprechend der hinterlegten Liste in HI-Tier
Anzahl behandelter Tiere	
Anzahl Behandlungstage	
Registriernummer des tierhaltenden Betriebs	

Tabelle 2.4 | Erforderliche Angaben für die Meldungen der Verbrauchszahlen nach § 56 TAMG

2.1.2.3 Wissenschaftliche Erhebungen

Neben gesetzlich vorgeschriebenen Monitoringsystemen gibt es auch wissenschaftliche Erhebungen zum Arzneimittleinsatz in der Tiermedizin. Abbas et al. (2001) dokumentierten schon früh neben dem Einsatz von Humanarzneimitteln auch den Antibiotikaeinsatz in der Tiermedizin in Brandenburg. Neben weiteren kleineren Erhebungen stellen die Erhebungen im Zusammenhang mit der „Veterinary Consumption of Antibiotics“ (VetCAB) Studie die größten wissenschaftlichen Erhebungen in der deutschen Tiermedizin dar. VetCAB untersuchte den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung (Rind, Schwein, Hähnchen) sowie dessen Entwicklung über eine längere Zeitspanne (Hemme et al., 2018; Hommerich et al., 2019; Kasabova et al., 2021). Mitrenga et al. (2020) geben einen ersten Eindruck über die Therapiehäufigkeiten von Antibiotika und nicht-antibiotischen Wirkstoffen in der deutschen Kälbermast.

Auch in anderen europäischen Ländern ist das wissenschaftliche Interesse am Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung groß. Kuipers et al. (2016) untersuchten z.B. den Antibiotikaeinsatz und van der Laan et al. (2021) den Einsatz von Sexualhormonen bei niederländischen Milchkuhherden. Olmos Antillón et al. (2020) untersuchten den Antibiotikaeinsatz bei ökologisch und nicht ökologisch arbeitenden Milchkuhherden in Schweden.

2.1.2.4 Erhebungen in der Humanmedizin

In der Humanmedizin gibt es neben wissenschaftlichen Untersuchungen zum Arzneimitteleinsatz, wie z.B. die Studie von Schröder et al. (2020) zeigt, deutlich mehr verfügbare Daten als in der Tiermedizin. Dies liegt zum einen daran, dass in der Humanmedizin der Patient seine Arzneimittel in der Apotheke und nicht beim Arzt erhält und somit eine Verschreibung vorliegt, die heutzutage digital verarbeitet werden kann. Zum anderen erfolgt die Abrechnung der Kosten in der Regel über die Krankenkassen, womit eine zentrale Erfassung möglich ist. Seit 1985 berichtet der Arzneiverordnungs-Report über die ärztlichen und zahnärztlichen Arzneiverordnungen in Deutschland. Hierfür werden vom wissenschaftlichen Institut der AOK die Rezepte der gesetzlichen Krankenversicherung ausgewertet und im jährlich erscheinenden Bericht veröffentlicht (Ludwig et al., 2022). Zudem gibt es gewerbliche Anbieter, die den deutschen Humanarzneimittelmarkt analysieren und dokumentieren (siehe Angaben in Publikation 2).

2.2 ARZNEIMITTELRISIKEN FÜR DIE UMWELT

Nach der Betrachtung der Grundlagen für den Einsatz von Arzneimitteln bei Lebensmittel liefernden Tieren und den entsprechenden Monitoring-Mechanismen wird der Fokus nun auf die potenziellen Risiken von Arzneimitteln für die Umwelt gerichtet. Dieses Kapitel beleuchtet die vielfältigen Aspekte und Herausforderungen, die mit der Präsenz von Arzneimitteln in der Umwelt verbunden sind.

In Kapitel 2.2.1 werden zunächst Spurenstoffe und ihre Bedeutung im Umweltkontext definiert. Anschließend wird in Kapitel 2.2.2 detailliert auf die verschiedenen Eintragspfade von Arzneimitteln in die Umwelt eingegangen, wobei zwischen Human- und Tierarzneimitteln unterschieden wird. Ein weiterer wichtiger Bestandteil dieses Kapitels ist die Umweltverträglichkeitsprüfung von Arzneimitteln, auf die in Kapitel 2.2.3 eingegangen wird. Dabei wird sowohl das Verfahren für Human- als auch für Tierarzneimittel betrachtet. Abschließend werden die tatsächlichen Funde von Arzneimitteln in der Umwelt auf globaler und nationaler Ebene in Kapitel 2.2.4 dargestellt und deren Auswirkungen beschrieben. Durch diese umfassende Betrachtung wird ein tiefgehendes Verständnis der Risiken und Konsequenzen vermittelt, die mit dem Einsatz von Arzneimitteln für die Umwelt einhergehen.

2.2.1 Spurenstoffe

Spurenstoffe, auch als Mikroschadstoffe oder Mikroverunreinigungen bekannt, sind chemische Verbindungen, die in einer geringen Konzentration, z.B. in unseren Gewässern, nachzuweisen sind. Sie stammen aus verschiedenen Quellen, einschließlich industrieller Prozesse, Landwirtschaft, Haushalte und Verkehr. Spurenstoffe umfassen eine breite Palette von Verbindungen, darunter Arzneimittelwirkstoffe (Barra Caracciolo et al., 2015), Pestizide (Akash et al., 2022), Flammschutzmittel (Yao et al., 2021), Mikroplastik (Mattsson et al., 2015) und viele andere chemische Substanzen. Diese Verbindungen können persistent sein, was bedeutet, dass sie nur langsam abgebaut werden, oder sie können sich bioakkumulieren, was beides potenziell negative Auswirkungen auf die

Umwelt und die menschliche Gesundheit haben kann (Murray et al., 2010). Die Quellen von Spurenstoffen sind z.B. industrielle Einleitungen, kommunale Abwässer, landwirtschaftliche Betriebe und atmosphärische Ablagerungen. Einmal in die Umwelt freigesetzt, können diese Verbindungen durch verschiedene Transportwege wie Wasserströme, atmosphärische Depositionen und Bodenversickerung verbreitet werden. Dies führt dazu, dass Spurenstoffe in verschiedenen Umweltkompartimenten vorhanden sind, einschließlich Wasser, Boden, Luft und biologischen Organismen (Bottoni und Caroli, 2018). Spurenstoffe können eine Vielzahl von negativen Auswirkungen auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit haben. Sie können ökotoxische Effekte auf aquatische und terrestrische Ökosysteme haben (Parolini, 2020), die Biodiversität verringern (Groh et al., 2022) und die Wasserqualität beeinträchtigen (Naz et al., 2022). Darüber hinaus können einige Spurenstoffe potenziell krebserregend oder endokrin aktiv sein, was bedeutet, dass sie hormonelle Störungen bei Menschen und Tieren verursachen können (Kidd et al., 2007).

2.2.2 Eintragungspfade von Arzneimitteln in die Umwelt

Der Eintrag von Arzneimittelrückständen in die Umwelt stellt ein wachsendes Problem dar, das weitreichende ökologische und gesundheitliche Auswirkungen haben kann. Die Verunreinigungen gelangen durch verschiedene Pfade in aquatische und terrestrische Systeme.

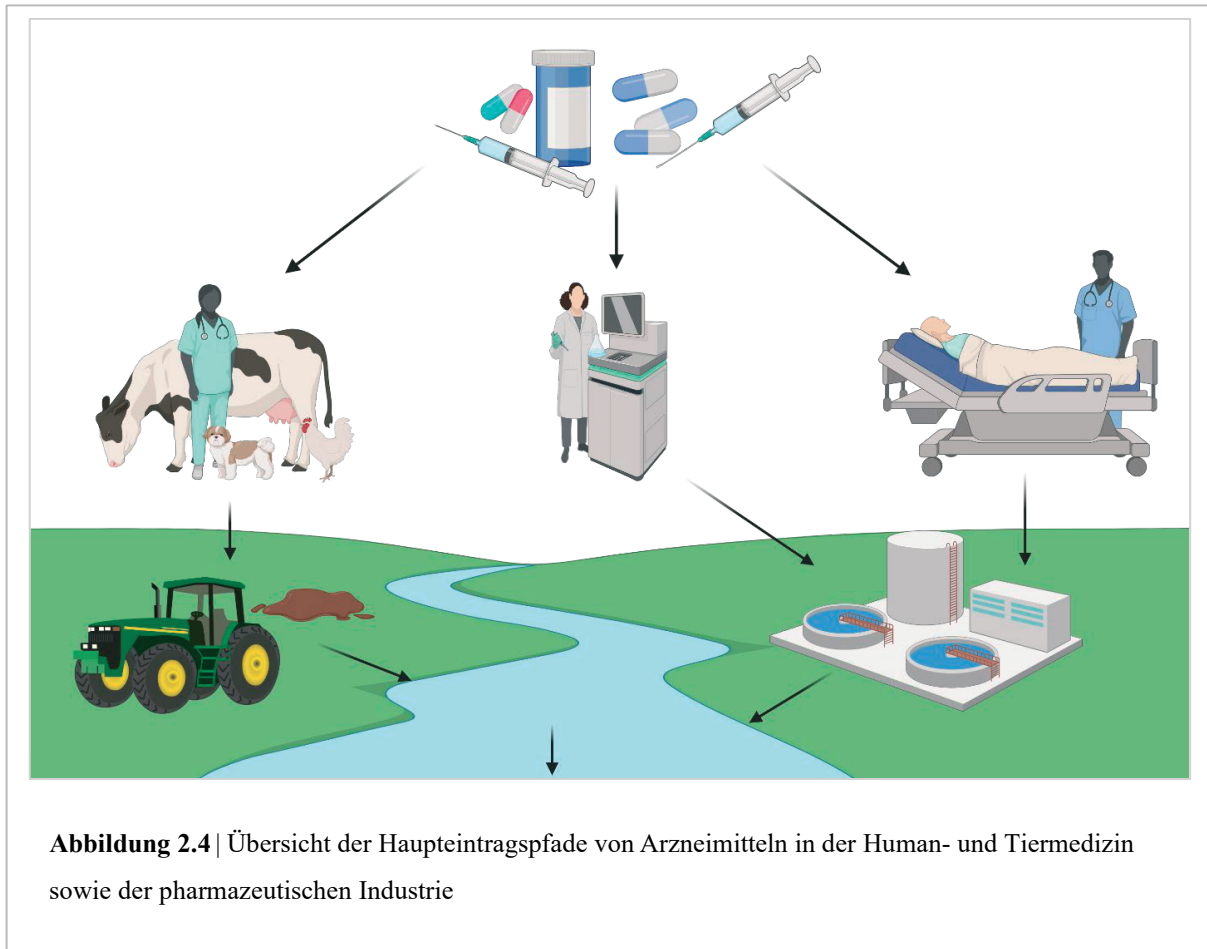
Der primäre Eintragungspfad von Arzneimitteln in die Umwelt erfolgt durch menschliche und tierische Ausscheidungen, die aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe enthalten. Diese werden beispielsweise über das Abwassersystem in Kläranlagen transportiert, wo sie nicht immer vollständig entfernt oder abgebaut werden. Die behandelten Abwässer, die in Flüsse oder Seen eingeleitet werden sowie der Klärschlamm, der als Dünger in der Landwirtschaft verwendet wird, können somit signifikante Quellen der Arzneimittelbelastung darstellen (Schröder et al., 2020).

Abbildung 2.4 zeigt eine schematische Übersicht über die Haupteintragungspfade in der Human- und Tiermedizin. Dabei ist der größte Unterschied, dass Arzneimittel in der Humanmedizin ihren Weg primär über das Abwasser in die Umwelt finden und in der Tiermedizin vor allem über den ausgebrachten Wirtschaftsdünger auf landwirtschaftliche Flächen.

2.2.2.1 Humanarzneimittel

In der Humanmedizin resultieren die Eintragungspfade von Arzneimitteln in die Umwelt hauptsächlich aus der Anwendung und Entsorgung eben dieser Substanzen. Nach der Einnahme werden pharmazeutische Wirkstoffe teilweise unverändert oder als Metabolite über menschlichen Urin und Fäkalien ausgeschieden. Diese Ausscheidungen gelangen über das häusliche Abwassersystem in kommunale Kläranlagen. Obwohl moderne Kläranlagen effizient organische Stoffe eliminieren können, sind sie oft nicht vollständig in der Lage, alle pharmazeutischen Rückstände zu entfernen oder abzubauen. Folglich werden diese Substanzen mit dem behandelten Abwasser in Oberflächengewässer eingeleitet (Schröder et al., 2020). Ein weiterer relevanter Pfad ist die unsachgemäße Entsorgung von Medikamentenresten, die direkt in das Abwassersystem gelangen, wenn sie beispielsweise in Toiletten oder Waschbecken

entsorgt werden (Bashatah und Wajid, 2020). Darüber hinaus kann das Abduschen nach der Anwendung von medizinischen Salben und Cremes, wie sie z.B. nach sportlichen Aktivitäten oder zur Hautpflege verwendet werden, ebenfalls zu einem Eintrag von pharmazeutischen Rückständen in das Abwassersystem führen (Vieno und Sillanpää, 2014).



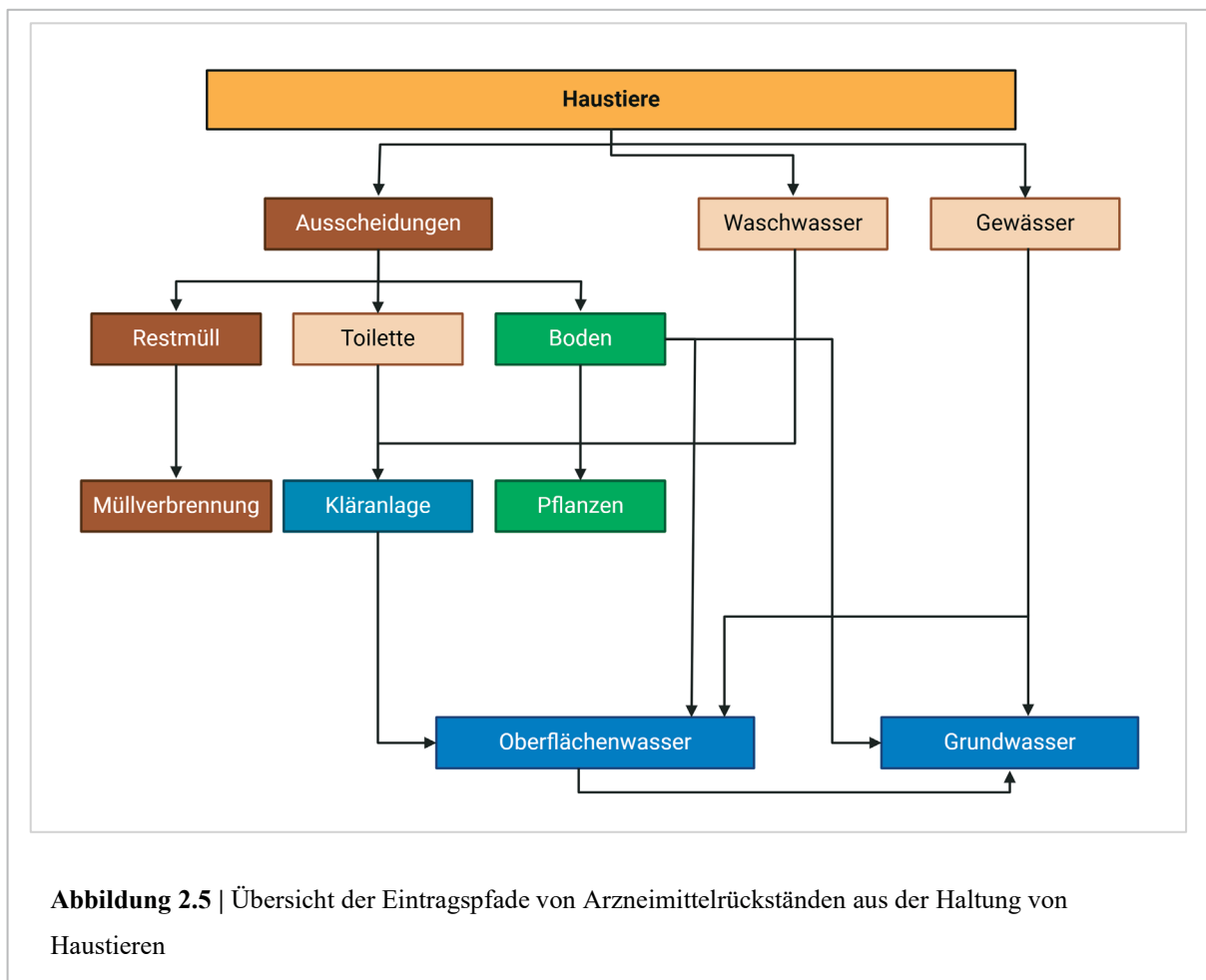
2.2.2.2 Tierarzneimittel

In der Tiermedizin muss beim Umwelteintrag von Arzneimitteln zwischen landwirtschaftlich gehaltenen Tieren und Haus- bzw. Heimtieren unterschieden werden. In Abbildung 2.6 wird dargestellt, dass bei Nutztieren vor allem Gülle, aber auch Stallstäube die primären Eintragspfade von Arzneimitteln in die Umwelt sind. Nach der Verabreichung von Medikamenten werden Wirkstoffe oder deren Metabolite über den Kot und Urin der Tiere ausgeschieden. Diese Ausscheidungen werden in Form von Gülle oder Festmist gesammelt und als Dünger in der Landwirtschaft verwendet, was zu einer Einführung von pharmazeutischen Rückständen in den Boden und potenziell in Oberflächengewässer führen kann (Hamscher und Mohring, 2012). Auch die Lagerung oder Verarbeitung der Gülle in Biogasanlagen kann einen Einfluss auf den potenziellen Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt haben (Wohde et al., 2016).

Stallstäube entstehen, wenn Medikamentenpartikel, die beispielsweise oral an Tiere verabreicht werden, in der Stallluft freigesetzt werden. Diese Partikel können sich an Staub binden und werden beim Lüften

der Ställe in die Umgebung abgegeben. Stallstäube können durch den Wind verbreitet werden und somit Arzneimittelrückstände über weite Strecken transportieren, wodurch sie in angrenzende Ökosysteme gelangen können (Hamscher et al., 2003).

Ein weiterer bedeutender Pfad ist der direkte Eintrag von äußerlich angewendeten Arzneimitteln, besonders bei Weidetieren. Behandlungen mit antiparasitären Pour-on-Präparaten können dazu führen, dass Wirkstoffe beim Kontakt mit der Vegetation direkt von der Haut der Tiere abgegeben oder durch Regen in die umliegende Umwelt abgespült werden und so in den Boden und nahe gelegene Wasserwege gelangen (Boxall et al., 2004). Auch ein direkter Eintrag durch Ausscheidungen von Weidetieren auf Grünland kann eine Rolle für den Eintrag von Arzneimitteln in die Umwelt spielen.



Haustiere verbinden die Eintragspfade aus der Humanmedizin und der Nutztierhaltung. Arzneimittel, die Haustieren verabreicht werden, gelangen durch deren Ausscheidungen, die oft in Parks oder Gärten hinterlassen werden, in den Boden. Auch der direkte Eintrag in Gewässer kann beim Baden von beispielsweise Hunden nach einer Ektoparasitenbehandlung vorkommen (Boxall et al., 2004). So können nach topischer Behandlung zudem über ausgebürstete Haare/Fell Arzneimittelrückstände in die Umwelt gelangen. Auch das Waschen von Haustieren in Dusche oder Badewanne sowie die Entsorgung von Kot und Urin über die häusliche Toilette kann dazu führen, dass Medikamentenreste ins häusliche

Abwassersystem und letztlich in Kläranlagen und Oberflächengewässer eingeleitet werden. Um die potenzielle Belastung der Umwelt durch Arzneimittelrückstände aus der Tiermedizin zu minimieren, gibt es immer mehr Bestrebungen, die Tierärzteschaft und Tierhaltende für diese Thematik zu sensibilisieren (Bundesverband für Tiergesundheit, 2024).

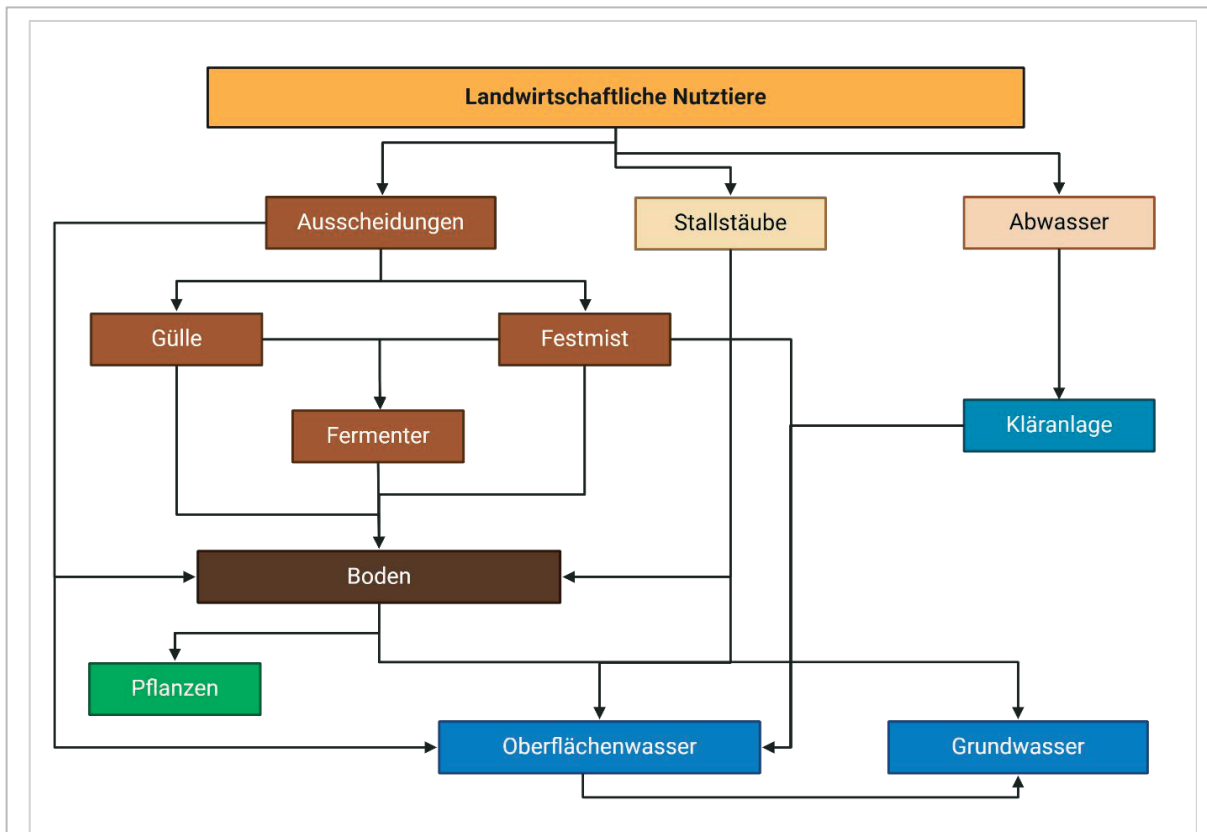


Abbildung 2.6 | Übersicht der Eintragspfade von Arzneimittelrückständen aus der Haltung von landwirtschaftlichen Nutztieren nach Hamscher und Mohring (2012)

Ein Verständnis über den Verlauf der jeweiligen Eintragspfade und über die Unterschiede zwischen verschiedenen Tierkategorien sowie zwischen Human- und Tiermedizin hilft einerseits, in der Umwelt gefundene Arzneimittel potenziellen Quellen zuzuordnen und kommt andererseits auch in der Umweltverträglichkeitsprüfung im Zulassungsverfahren für einen Wirkstoff zum Tragen.

2.2.3 Umweltverträglichkeitsprüfung von Arzneimitteln

In der Europäischen Union dürfen Arzneimittel erst nach Abschluss eines Zulassungsverfahrens in den Verkehr gebracht werden (EU, 2001; 2022a). Im Rahmen dieses Zulassungsverfahrens muss der pharmazeutische Unternehmer ein Dossier vorlegen. Die erforderlichen Unterlagen für dieses Dossier sind für Tierarzneimittel in Artikel 8 der Verordnung (EU) 2019/6 (EU, 2022a) und für Humanarzneimittel in Artikel 6 der Verordnung (EG) 726/2004 (EU, 2004) geregelt. Neben Informationen zum Antragsteller und zu technischen Unterlagen für den Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels muss auch das Ergebnis einer Umweltverträglichkeitsprüfung – Environmental Risk Assessment (ERA) – mit eingereicht werden

(EU, 2022a). Dabei unterscheiden sich die Methoden der ERA auch aufgrund der unterschiedlichen Eintragswege von Arzneimitteln in die Umwelt zwischen Human- und Tiermedizin.

2.2.3.1 Humanarzneimittel

Prinzipiell werden in der ERA zwei Phasen unterschieden. In Phase 1 wird eine grobe Expositionsbeurteilung sowie eine Gefährdungsbeurteilung durchgeführt, um zu prüfen, ob der Wirkstoff Phase 2 und somit eine vertiefte Umweltprüfung durchlaufen muss. Bei der Gefährdungsbeurteilung geht es um die Ermittlung bestimmter intrinsischer Eigenschaften des Wirkstoffs, bei denen die langfristigen Risiken für die Umwelt nicht vorhersehbar sind, wie zum Beispiel Persistenz, Bioakkumulation und Toxizität. Hierauf soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da diese Arbeit den Schwerpunkt auf die Expositionsbeurteilung der ERA legt.

Inhalt der groben Expositionsbeurteilung in Phase 1 ist ein Entscheidungsbaum mit 7 Fragen, der durchlaufen werden muss (EMA, 2024, Abbildung 2). Ziel des Entscheidungsbaums ist es, die mengenmäßig relevanten Wirkstoffe zu erkennen. Hierfür wird im letzten Schritt in einem „worst-case-Szenario“ die in der Umwelt zu erwartende Konzentration errechnet, der sogenannte PEC-Wert (Predicted Environmental Concentration). In der Humanmedizin wird hierzu der PEC-Oberflächenwasser ($PEC_{\text{surface water (sw)}}$) nach der Formel in Abbildung 2.7 berechnet.

$$PEC_{\text{SSS}} (\mu\text{g/l}) = \frac{DOSE_{AS} \times F_{PEN}}{WASTE_{INHAB} \times DILUTION}$$

Abbildung 2.7 | Berechnung des PEC_{sw} für Humanarzneimittel nach EMA (2024, Formel 1)

Dabei wird die maximale tägliche Dosis des Wirkstoffes pro Patient ($DOSE_{AS}$) mit dem Anteil der Bevölkerung multipliziert, die diesen Wirkstoff erhält (F_{PEN}). Dieser Wert ist mit 0,01 als Standardwert festgelegt. Anschließend wird der errechnete Wert durch das Produkt aus der Menge an Abwasser pro Einwohner und Tag ($WASTE_{INHAB}$) und einem Verdünnungsfaktor ($DILUTION$) dividiert. Dabei sind die Abwassermenge mit 200 Litern pro Einwohner und Tag und der Verdünnungsfaktor mit 10 als Standards vorgegeben. Liegt der errechnete PEC_{sw} -Wert unter $0,01 \mu\text{g/l}$ und sind keine weiteren Umweltbedenken ersichtlich, muss keine weitere Risikobewertung des Wirkstoffes erfolgen. Wirkstoffe, die eine endokrine Aktivität aufweisen oder zur Gruppe der Antiparasitika gehören, müssen immer Phase 2 durchlaufen unabhängig davon, wie die PEC_{sw} -Berechnung ausfällt (EMA, 2024).

Das Ziel von Phase 2 der ERA besteht darin, zu ermitteln, ob die Anwendung des beantragten Präparates ein Risiko für Gewässer und Böden darstellt. Basierend auf den vom Antragsteller eingereichten Daten und Studien wird die Abbaubarkeit des Wirkstoffs untersucht. Es werden das Verlagerungsverhalten im

Wasser/Sediment-System sowie die Toxizität gegenüber Mikroorganismen in Kläranlagen und aquatischen Stellvertreterorganismen bewertet. Zu diesen Stellvertreterorganismen gehören typischerweise Algen, Wasserflöhe und Fische, die in langfristigen Studien getestet werden. Tests an terrestrischen Organismen sind nur erforderlich, wenn der Wirkstoff stark an Klärschlamm bindet und somit über die Ausbringung von Klärschlamm auf landwirtschaftliche Böden gelangen könnte. Der in Phase 1 grob berechnete Eintrag in die Umwelt (PEC) wird in Phase 2 durch Daten zu Metabolismus, Exkretion und Abbaubarkeit präzisiert (PEC-Verfeinerung). Auch eine Schätzung des Markterfolgs kann in diese Verfeinerung einfließen. Die realistischere Expositionsangabe wird mit der "Predicted No Effect Concentration" (PNEC) aus den Effekttests verglichen. Die PNEC wird aus der niedrigsten experimentell ermittelten "No Observed Effect Concentration" (NOEC) abgeleitet – der Konzentration, bei der keine Effekte auf die getesteten Umweltorganismen beobachtet wurden. Ist der Quotient von PEC und PNEC größer als 1, wird ein Risiko für die Umwelt angenommen. Das genaue Vorgehen ist im „Leitfaden für die Umweltverträglichkeitsprüfung von Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch“ der EMA beschrieben (EMA, 2024).

Falls potenzielle Umweltrisiken nicht ausgeschlossen werden können, müssen spezielle Maßnahmen zur Begrenzung der Umweltauswirkungen ergriffen werden. Der Antragsteller sollte eine Strategie zur Risikominderung vorschlagen und detailliert darlegen. Geeignete Risikominderungsmaßnahmen sollten darauf abzielen, die Menge des in die Umwelt freigesetzten Wirkstoffs zu minimieren. Die Vorsorge- und Sicherheitsmaßnahmen sollten der voraussichtlichen Verwendung des Produkts angemessen sein und in die Fachinformation sowie die Packungsbeilage aufgenommen werden. Aus ethischen Gründen werden Humanarzneimittel mit Umweltrisiken trotzdem zugelassen.

2.2.3.2 Tierarzneimittel

Für die ERA von Tierarzneimitteln gelten die gleichen Grundsätze wie für Humanarzneimittel. Auch hier wird in einem zweistufigen System untersucht, ob ein potenzielles Umweltrisiko besteht. In Phase 1 werden auch hier die mengenmäßig und potenziell umweltrelevanten Wirkstoffe anhand eines Entscheidungsbaums mit 19 Fragen identifiziert. Die Fragen beinhalten Themen zur Natur des Wirkstoffs, zur Zieltierart, zum Anwendungsgebiet, der Anzahl behandelter Tiere und zur Metabolisierung im Tier. Dabei wird passend zum Haupteintragspfad für Tierarzneimittel allerdings nicht der PEC_{sw} sondern der PEC_{soil} (Boden) nach der Formel in Abbildung 2.8 berechnet.

$$PEC_{soil} = \left(\frac{D \times A \times B \times P \times 170 \times H}{1500 \times 1000 \times 0,05 \times D \times H} \right) \times 1000$$

Abbildung 2.8 | Berechnung des PEC_{soil} für Tierarzneimittel nach EMA (2016)

Kürzel	Beschreibung	Standardwerte
PEC _{soil}	Erwartete Umweltkonzentration im Boden (µg/kg)	
D	Tägliche Dosis des Wirkstoffs (mg/kg*d)	
Ad	Behandlungstage (d)	
BW	Tiergewicht (kg)	EMA (2016, Tabelle 3)
P	Durchläufe der Tiere pro Platz und Jahr	EMA (2016, Tabelle 3)
170	EU-Grenzwert für die Stickstoffausbringung (kg/ha)	EMA (2016, Tabelle 2)
Fh	Anteil der behandelten Herde	
1.500	Schüttdichte des trockenen Bodens (kg/m ³)	
10.000	Fläche eines Hektars (m ² /ha)	
0,05	Eindringungstiefe in den Boden (m)	
Ny	In einem Jahr erzeugter Stickstoff pro Platz (kg/Platz*Jahr)	EMA (2016, Tabelle 3)
H	Haltungsfaktor, 1 für ganzjährige Stallhaltung	EMA (2016, Tabelle 3)
1.000	Umrechnungsfaktor (µg/mg)	

Tabelle 2.5 | Parameter zur Berechnung des PEC_{soil}

Auch bei dieser Berechnung wird von einem „worst-case“-Szenario ausgegangen. Dabei wird die höchstmögliche Dosis sowie keine Metabolisierung im Zieltier und keinerlei Abbau bei Lagerung und in der Umwelt angenommen. Liegt der errechnete PEC_{soil}-Wert über 100 µg/kg muss eine weitere Bewertung des Wirkstoffs in Phase 2 erfolgen. Auch bei Tierarzneimitteln erfolgt für Antiparasitika immer eine vertiefte Umweltbewertung in Phase 2, solange die Zieltierart auch auf der Weide gehalten wird. Neben der in Abbildung 2.8 genannten allgemeinen Formel zur Berechnung des PEC_{soil} werden in den Leitlinien noch weitere Formeln beschrieben, die auf spezielle Situationen oder Haltungsformen angepasst sind.

In Phase 2 der ERA wird untersucht, ob die Anwendung des Tierarzneimittels ein Risiko für Organismen in Böden, Grundwasser und/oder Oberflächengewässern darstellt. Hierbei werden zwei Hauptaspekte betrachtet: Erstens, der mögliche Abbau des Arzneimittels in Böden, und zweitens, das Umweltverhalten basierend auf physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit, Hydrolyse, Photolyse, Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient und Adsorptionsverhalten. Diese Daten ermöglichen es, die in Phase 1 ermittelte erwartete Umweltkonzentration in Phase 2 genauer zu berechnen, um realistischere Vorhersagen über den Eintrag und Verbleib des Arzneimittels in der Umwelt zu treffen.

Zusätzlich werden die potenziellen Auswirkungen des Wirkstoffs auf im Boden lebende Organismen wie Pflanzen und Regenwürmer sowie auf Mikroorganismen, die für die Bodenfunktion wichtig sind, untersucht. Falls das Arzneimittel in Oberflächengewässer gelangen könnte, werden auch kurzfristige Effekte auf Algen, Wasserflöhe und Fische getestet. Aus diesen ökotoxikologischen Tests wird die Konzentration ermittelt, bei der entweder eine 50%ige Hemmung des Wachstums (bei Algen und Pflanzen) oder der Bewegung (bei Wasserflöhen) sowie eine 50%ige Sterblichkeit (bei Fischen) auftritt. Im Test mit Regenwürmern wird die Konzentration bestimmt, bei der keine statistisch signifikanten

Auswirkungen auf die Reproduktion festzustellen sind. Anhand dieser Effektkonzentrationen und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors wird die Konzentration berechnet, bei der keine negativen Effekte zu erwarten sind (PNEC).

Zur Beurteilung eines möglichen Risikos wird die erwartete Umweltkonzentration (PEC) mit der vorhergesagten Konzentration ohne Effekt (PNEC) verglichen, um den Risikoquotienten (PEC/PNEC) zu berechnen. Ist dieser Quotient kleiner als 1, bedeutet das, dass die erwartete Konzentration des Tierarzneimittels in der Umwelt niedriger ist als die Konzentration, bei der keine schädlichen Auswirkungen zu erwarten sind. In diesem Fall wird angenommen, dass bei richtiger Anwendung des Tierarzneimittels kein Umweltproblem besteht.

Liegt der Risikoquotient jedoch über 1, besteht die Möglichkeit eines Umweltproblems. In solchen Fällen ist eine genauere Umweltbewertung notwendig. Diese kann durch zusätzliche Langzeittoxizitätstests, durch genauere Berechnungen der PEC mit weiteren Abbaustudien (z. B. in Gülle) oder durch Berücksichtigung des Stoffwechsels in der Zieltierart erfolgen.

Sollte nach der genaueren Umweltbewertung weiterhin ein Risiko für die Umwelt bestehen, wird dieses Risiko in der abschließenden Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen. Fällt diese Bewertung negativ aus, kann die Zulassung des Tierarzneimittels abgelehnt werden. Dies unterscheidet sich zu den Humanarzneimitteln, bei denen die Umweltbewertung keinen Einfluss auf die finale Arzneimittelzulassung hat. Bei einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung werden, wie in der Humanmedizin, Auflagen festgelegt, um das Risiko zu mindern. Diese Maßnahmen sollen den Eintrag der Wirkstoffe in die Umwelt so weit wie möglich reduzieren und werden in den Produktinformationen aufgeführt. Für Tierarzneimittel gibt es, wie in der Humanmedizin, einen eigenen Leitfaden der EMA, der das genaue Vorgehen beschreibt (EMA, 2016).

2.2.4 Arzneimittel in der Umwelt

Weltweit gibt es eine zunehmende Anzahl von Studien, die das Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt untersuchen. Aus der Beek et al. (2016) und Graumnitz und Jungmann (2021) identifizierten in ihren Literaturübersichten 2.062 Publikationen aus allen fünf UN-Regionen (Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika und karibische Staaten (LkS), Asien und Afrika), die Daten zu gemessenen Umweltkonzentrationen (MEC - Measured Environmental Concentrations) von Human- und Tierarzneimitteln für pharmakologische Substanzen dokumentierten. Dabei wurden hauptsächlich Proben aus Oberflächengewässern wie Flüssen, Seen oder Ozeanen sowie Proben aus Kläranlagenzuläufen untersucht. Trinkwasser, Boden und Gülle wurden seltener untersucht. Am häufigsten wurden Antibiotika, Analgetika und Östrogene in der Umwelt nachgewiesen (Aus der Beek et al., 2016). Weltweit stammen die meisten veröffentlichten Untersuchungen zu Arzneimitteln in der Umwelt aus Deutschland, China, den USA und Spanien (Graumnitz und Jungmann, 2021). Die über alle fünf UN-Regionen am häufigsten detektierten Wirkstoffe sind die Schmerzmittel und Entzündungshemmer Diclofenac und Ibuprofen. Darauf folgen das Antikonvulsivum Carbamazepin

sowie der antibiotische Wirkstoff Sulfamethoxazol (Graumnitz und Jungmann, 2021). Tabelle 2.6 zeigt die 37 Wirkstoffe, die in der Studie in allen fünf UN-Regionen gefunden wurden.

In Deutschland gibt es zahlreiche Untersuchungen, in denen Arzneimittel in Gewässern und Böden nachgewiesen wurden. Boulard et al. (2020) analysierten Wasserproben des Rheins an vier verschiedenen Standorten sowie an einem Standort an der Saar. Je nach Standort wurden zwischen 24 und 61 Wirkstoffe oder Transformationsprodukte im Wasser identifiziert. Beispielsweise wurde ein Transformationsprodukt des Antidiabetikums Metformin, Guanylarnstoff, in beiden Flüssen nachgewiesen. Auch Diclofenac, Carbamazepin und Sulfamethoxazol konnten detektiert werden. Brezina et al. (2017) wiesen die beiden Antikonvulsiva Carbamazepin und Oxcarbazepin sowie deren Transformationsprodukte sowohl in Abwässern von Kläranlagen als auch in Oberflächen- und Grundwasser nach. Neben Gewässern konnten auch in Böden Arzneimittel nachgewiesen werden. Bereits frühzeitig wurden Tetracycline, Chlortetracycline und Sulfonamide nach dem Ausbringen von Gülle in den Bodenschichten gefunden (Robinson et al., 2005; Brain et al., 2008). Hamscher et al. (2005) stellten fest, dass sich die verschiedenen Wirkstoffe in der Umwelt unterschiedlich verhalten. Tetracycline reichern sich in den oberen Bodenschichten an, während Sulfonamide wie Sulfamethazin in die unteren Schichten ausgeschwemmt werden und teilweise auch im Grundwasser nachweisbar sind. Insgesamt wurden bis 2020 295 Publikationen zu Arzneimittelfunden in der Umwelt für Deutschland veröffentlicht (Graumnitz und Jungmann, 2021). Demnach wurden in Deutschland insgesamt 414 verschiedene Wirkstoffe bzw. deren Transformationsprodukte in der Umwelt nachgewiesen (Umweltbundesamt, 2024).

Die Mehrheit der verschiedenen Wirkstoffe in der Umwelt entstammt der Gruppe der Antibiotika, darunter Sulfonamide wie Sulfamethoxazol, Sulfadiazin und Sulfadimidin. Nach den Antibiotika folgen Wirkstoffe aus der Gruppe der Entzündungshemmer, insbesondere Diclofenac und Ibuprofen, die auch in der Datenbank des Umweltbundesamtes am häufigsten als Einzelwirkstoffe aufgeführt sind.

Anschließend sind Clotrimazol, Sulfamethoxazol und Carbamazepin als bedeutende Einzelwirkstoffe verzeichnet. Neben Antibiotika und Entzündungshemmern treten Wirkstoffe aus den Gruppen der Antidepressiva, Antihypertensiva und Hormone, wie beispielsweise Estradiol, auf. Antiparasitika gehören nicht zu den zehn am häufigsten identifizierten Wirkstoffgruppen (Umweltbundesamt, 2022; Abdallah et al., 2024).

Wird ein Wirkstoff in der Umwelt gefunden, stellt sich anschließend die Frage nach der potenziellen Gefahr, die von diesem Wirkstoff für die Umwelt ausgehen kann. Im Folgenden sind Beispiele für mögliche Umweltwirkungen von Wirkstoffen aus den Gruppen der Antibiotika, Antiphlogistika, Antiparasitika und Hormone aufgeführt.

Wirkstoff	Westeuropa	Osteuropa	Asien	Afrika	LkS	Global
Diclofenac	2214	546	261	34	145	3200
Ibuprofen	2068	422	235	51	144	2920
Carbamazepin	1726	456	377	68	108	2735
Sulfamethoxazol	1176	177	816	84	53	2306
Naproxen	626	364	176	26	120	1312
Trimethoprim	562	13	490	43	47	1155
Paracetamol	539	25	209	42	58	873
Gemfibrozil	498	67	120	1	39	725
Clarithromycin	367	12	308	17	9	713
Sulfamethazin	175	4	499	20	3	701
Bezafibrate	518	56	83	2	13	672
Ciprofloxacin	153	10	469	25	8	665
Atenolol	520	13	75	2	41	651
Estron	265	74	188	51	60	638
Ketoprofen	287	206	107	4	18	622
Triclosan	284	39	204	6	59	592
17-alpha-Ethinylestradiol	285	12	99	3	87	486
Sulfadiazin	91	2	367	10	1	471
17-beta-Estradiol	228	28	116	49	102	523
Clofibrinsäure	278	17	112	2	5	414
Tetracyclin	75	6	277	10	3	371
Iopromid	205	2	66	3	6	282
Metformin	206	2	39	2	4	253
Sulfathiazol	65	1	184	1	2	253
Venlafaxin	215	2	16	2	9	244
Indometacin	110	69	53	1	10	243
Valsartan	163	12	43	2	5	225
Fluoxetin	131	2	67	2	1	203
Estriol	92	14	58	1	24	189
Triclocarban	58	1	117	5	4	185
Diazepam	121	21	34	3	2	181
Codein	113	8	37	2	1	161
Metronidazol	54	1	81	12	5	153
Progesteron	73	2	12	6	26	119
10,11-Dihydro-10,11-Dihydroxy Carbamazepin	73	4	1	7	16	101
Atorvastatin	42	14	31	3	10	100
Acetylsalicylsäure	22	6	33	3	8	72

Tabelle 2.6 | Anzahl der dokumentierten Umweltfunde in Oberflächengewässern, im Grundwasser und/oder Trinkwasser in den jeweiligen UN-Regionen. Tabelle nach Graumnitz und Jungmann (2021, Tabelle 8)

Antibiotika

Wenn in Deutschland über Arzneimittel gesprochen wird, werden Antibiotika immer als erste Wirkstoffgruppe erwähnt. Bei Antibiotika steht vor allem die Gefahr der Resistenzentwicklung im Vordergrund. So listet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Antibiotikaresistenzen in der Liste der zehn Bedrohungen für die menschliche Gesundheit (World Health Organization, 2019). Larsson und Flach (2022) zeigen auf, dass nicht nur das Vorkommen von Antibiotikaresistenzen, sondern auch die Verbreitung von Resistenzen durch die Umwelt das Resistenzgeschehen beeinflussen können und diese

dadurch schwerer einzuschätzen sind. So gibt es zum Beispiel Untersuchungen, dass Wassersportler eine höhere Gefahr haben, Erreger mit Antibiotikaresistenzen aufzunehmen, als Nicht-Wassersportler (Søraas et al., 2013; Leonard et al., 2018). Trotzdem kann durch in die Umwelt gelangende Antibiotikarückstände auch eine Gefährdung von nicht-Zielorganismen ausgehen. So haben Antibiotika wie Sulfamethoxazol, Erythromycin und Ciprofloxacin eine schädliche Wirkung auf Grünalgen und Cyanobakterien in Gewässern (Nie et al., 2013). Aber auch andere Algen und Wasserlinsen reagieren empfindlich auf in der Umwelt vorkommende Konzentrationen von Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Sulfamethoxazol, Tetracyclinen und Oxytetracyclinen (Robinson et al., 2005; Brain et al., 2008). Crane et al. (2006) zeigen jedoch auch, dass Konzentrationen von Antibiotika in der Umwelt keinen Effekt auf im Wasser lebende Wirbeltiere haben.

Antiphlogistika

Auch Antiphlogistika können Auswirkungen auf das Ökosystem haben, wenn sie als Rückstände in die Umwelt gelangen. Der Wirkstoff Naproxen kann beispielsweise die mikrobielle Gemeinschaft in Gewässern negativ beeinflussen (Wojcieszynska und Guzik, 2020). Ebenso kann der Wirkstoff Ibuprofen negative Wirkungen auf im Wasser lebende Wirbellose haben (Jan-Roblero und Cruz-Maya, 2023). Bei den Wirkstoffen Diclofenac und Carbamazepin (Nieto et al., 2017) sowie bei Acetaminophen (Du et al., 2016) wurden ebenfalls negative Effekte auf die Reproduktion von Wirbellosen beobachtet. Parolini (2020) dokumentiert, dass die meisten Konzentrationen von einzelnen Antiphlogistika in der Umwelt zu gering sind, um akute toxische Wirkungen zu entfalten. Jedoch haben die Wirkstoffe, insbesondere als Gemisch mehrerer Substanzen, deutlich höhere toxische Effekte als die Einzelwirkstoffe in derselben Konzentration. Diclofenac ist bis heute der Wirkstoff mit der größten Umweltbedeutung unter den Antiphlogistika. Um das Jahr 2000 führte der Einsatz von Diclofenac zu einer etwa 95%igen Reduktion der Geierpopulation in Pakistan. Die Geier nahmen Fleisch und Organe von verstorbenen, zuvor mit Diclofenac behandelten Kühen auf, was zu ihrem Tod durch Nierenversagen führte und das Ökosystem erheblich veränderte (Oaks et al., 2004). Auch in Europa wurde der erste dokumentierte Fall, eines durch die Aufnahme von Diclofenac verstorbenen Geiers, gemeldet (Herrero-Villar et al., 2021).

Antiparasitika

Bei Antiparasitika steht, wie bei den Antibiotika, die sich weiter ausbreitende Resistenzlage immer mehr im Fokus (Charlier et al., 2022). Mesa et al. (2018) untersuchten, inwieweit die von Rindern in den ersten Tagen nach einer Behandlung mit Moxidectin über den Kot ausgeschiedene Wirkstoffmenge einen Einfluss auf wirbellose Organismen hat. Selbst die Konzentration am fünften Tag war noch so hoch, dass sie für die getesteten Organismen, darunter das Zooplankton *Ceriodaphnia dubia*, der Amphipode *Hyalella curvispina* und die Schnecke *Pomacea canaliculata*, akut tödlich war. Neben Moxidectin ist auch Ivermectin ein häufig bei Rindern eingesetztes Antiparasitikum (Mesa et al., 2018). In einer Fallstudie zur Umweltverträglichkeit von Ivermectin wurden für alle untersuchten

Umweltkompartimente, sowohl Wasser als auch Boden, unannehmbare Risiken festgestellt (Liebig et al., 2010).

Hormone

Eine beeindruckende Studie führten Kidd et al. (2007) in Kanada durch. Sie setzten eine Wildpopulation von Fischen über sieben Jahre hinweg niedrigen Konzentrationen des Hormons 17 α -Ethinylestradiol aus. Dies führte zu einer Verweiblichung der Männchen und fast zum Aussterben der Fischpopulation im untersuchten See. Bereits 1998 zeigten Studien ein erhöhtes Vorkommen von intersexuellen Fischen flussabwärts von Kläranlagen in Großbritannien (Jobling et al., 1998). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Studien in den USA (Hinck et al., 2009).

Insgesamt können Arzneimittel in der Umwelt je nach Konzentration, Umweltkompartiment und Wirkstoff erhebliche Effekte auf das sensible Ökosystem haben. Dennoch gibt es noch relativ wenig Wissen über die Umweltverträglichkeit und die Wirkung der meisten Wirkstoffe auf nicht-Zielorganismen (Hamscher und Bachour, 2018).

3 PUBLIKATIONEN

Dieser Doktorarbeit liegen zwei in englischer Sprache verfasste Publikationen zu Grunde. Die Volltexte finden sich in Anhang 1 und Anhang 2.

3.1 PUBLIKATION 1

**Survey of drug use and its association with herd-level
and farm-level characteristics on German dairy farms**

Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann

Journal of Dairy Science (2024) 107(5), 2954-2967.

doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2023-23945>.

Abstract

The use of veterinary drugs is of similar importance to that of human drugs in addressing health challenges. In this context, pharmaceuticals and their metabolites inevitably enter soil and water in unknown quantities. Therefore, this study collects and analyzes drug data from 2020 for 50 dairy farms located in Germany. The most frequently used substance group is antibiotics (40.13%), followed by antiphlogistics (18.86%), antiparasitics (13.09%) and hormones (9.29%). Treatment frequencies record the number of days per year on which an average animal on a farm was treated with a substance. The calculated values range from 0.94 to 21.69 days per year and are distributed heterogeneously across farms. In this study, on average, a cow was treated on 6 days in 2020: 2.34 days with antibiotics, 1.07 days with antiphlogistics, 0.76 days with antiparasitics, and 0.41 days with hormones. In addition to individual farm management, other factors are related to treatment frequency. Farms with a veterinary care contract used more hormonal substances than farms without a care contract. In addition, higher milk yield coincides with more frequent treatments with antiphlogistic or hormonal substances. Other related factors include grazing, longevity, farm size, and use of a claw bath. Our study represents an important first step in describing the amount and determinants of veterinary drugs used in livestock farming. Such insights on magnitudes and farm parameters are essential to estimate potential environmental impacts and to derive strategies to reduce veterinary drug use.

3.1.1 Darstellung des Eigenanteils

Bei dieser Veröffentlichung habe ich die Erhebung der Daten geplant, organisiert und alleine durchgeführt. Ich habe die Daten aufgearbeitet. Die statistische Auswertung habe ich mit der Unterstützung von Jenny Bethäuser durchgeführt. Ich habe alle Abbildungen erstellt und war an der Verfassung aller Kapitel, inklusive Anhang, maßgeblich beteiligt.

3.1.2 Bescheinigung der Richtigkeit der Angaben durch die Coautoren

Da die Richtigkeit der Angaben bereits zur Publikation des Artikels von allen Autoren in den *authors' contributions* bestätigt wurde, wird an dieser Stelle auf eine Unterschrift aller Mitwirkenden verzichtet. Stellvertretend bescheinigt hier die Seniorautorin Prof. Dr. Melanie Hamann den unter 3.1.1 aufgeführten Eigenanteil.

Prof. Dr. Melanie Hamann

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Fachbereich Veterinärmedizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

3.2 PUBLIKATION 2

Pharmaceutical Consumption in Human and Veterinary Medicine in Germany: Potential Environmental Challenges

Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann

Frontiers in Environmental Science (2024) 12.

doi: <https://doi.org/10.3389/fenvs.2024.1443935>.

Abstract

Pharmaceutical usage in both human and veterinary medicine contributes substantially to societal well-being. However, concerns regarding its environmental impacts are increasing. Despite global awareness, a substantial knowledge gap exists in Germany and several other countries regarding pharmaceutical residues, hindering comprehensive environmental risk assessments. This study aims to bridge this gap by analyzing veterinary pharmaceutical consumption in livestock farming in Germany and comparing it with human pharmaceutical usage, subsequently correlating these findings with environmental data on pharmaceutical residues to conduct a straightforward analysis of the environmental risk. Data from 129 agricultural farms in Germany were utilized to comprehensively analyze veterinary pharmaceutical usage. Extrapolation to national levels estimates a substantial quantity of active substances used, particularly antibiotics and electrolytes. Comparison with human pharmaceutical usage highlights differences in substance prevalence and usage patterns. Environmental correlations indicate a considerable presence of pharmaceutical residues in Germany, with notable distinctions between human and veterinary sources. In the environmental risk analysis, significant differences are evident between individual active substances within the same substance group. The study underscores the importance of addressing pharmaceutical residue impacts on the environment and emphasizes the necessity of comprehensive data for informed decision-making and environmental management strategies.

3.2.1 Darstellung des Eigenanteils

Bei dieser Veröffentlichung habe ich die Erhebung der Arzneimitteldaten aus der Tiermedizin geplant, organisiert und alleine durchgeführt. Ich habe diese Daten aufgearbeitet und ausgewertet. Ich habe mit Unterstützung von Jenny Bethäuser die Hochrechnung durchgeführt sowie die Daten aus der Datenbank des Umweltbundesamtes ausgewertet. Zusätzlich habe ich die von IQIVA zur Verfügung gestellten Humanarzneimitteldaten ausgewertet und die Berechnung der PEC und PNEC Werte durchgeführt. Alle Abbildungen wurden von mir erstellt und ich war an der Verfassung aller Kapitel sowie des Anhangs maßgeblich beteiligt.

3.2.2 Bescheinigung der Richtigkeit der Angaben durch die Coautoren

Da die Richtigkeit der Angaben bereits bei Publikation des Artikels von allen Autoren in den *authors' contributions* bestätigt wurde, wird an dieser Stelle auf eine Unterschrift aller Mitwirkenden verzichtet. Stellvertretend bescheinigt hier die Seniorautorin Prof. Dr. Melanie Hamann den unter 3.2.1 aufgeführten Eigenanteil an der Publikation.

Prof. Dr. Melanie Hamann

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Fachbereich Veterinärmedizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

3.3 WEITERE VERÖFFENTLICHUNGEN MIT INHALTEN DIESER ARBEIT

3.3.1 Vorträge:

Survey of drug use in agricultural operations; Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann; 31. Vetpharm-Symposium; Hannover (2022)

Erhebungen des Arzneimitteleinsatzes auf landwirtschaftlichen Betrieben in Deutschland; Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann; Fortbildungsveranstaltung Tierarzneimittel – Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz; Hannover (2022)

Erhebungen des Arzneimitteleinsatzes auf landwirtschaftlichen Betrieben in Deutschland; Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann; Abschlussveranstaltung Arzneistoffeinträge – Befragung und Bilanzierung der Emissionen; Karlsruhe (2023)

Erhebungen des Arzneimitteleinsatzes auf landwirtschaftlichen Betrieben – Erste Schritte auf dem Weg zu einer Umweltfolgenabschätzung; Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann; 6. Tagung der DVG-Fachgruppe Umwelt- und Tierhygiene; Kiel (2023)

Arzneimitteleinsatz bei Nutztieren in Deutschland: Eine One Health Betrachtung; Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann; 31. DACH-Epidemiologie-Tagung; Salzburg (2024)

3.3.2 Poster

Pharmaceutical Consumption in Human and Veterinary Medicine in Germany: Potential Environmental Challenges; Mies Abdallah, Jenny Bethäuser, Felix Tettenborn, Arne Hein, Melanie Hamann; 33. Vetpharm-Symposium, Leipzig (2024)

3.3.3 Sonstige

Abschlussbericht: Arzneistoffeinträge – Befragungen und Bilanzierung der Emissionen: Umwelteinträge von Arzneimittelwirkstoffen – Bilanzierung der Emissionen sowie Konsequenzen für Risikobewertung und -management. Teil II: Befragungen und Bilanzierung der Emissionen, Felix Tettenborn, Dorien Duffner-Korbee, Pia Niessen, Mies Abdallah, Melanie Hamann; Umweltbundesamt (2024)

4 DISKUSSION

Diese Dissertation befasst sich mit der Erhebung des Arzneimitteleinsatzes bei Lebensmittel liefernden Tieren in Deutschland. Dazu wurden Daten für das Jahr 2020 von 129 deutschen landwirtschaftlichen Betrieben erhoben. Ziel ist es, anhand der Erhebungen zunächst Mengen abschätzen und daraufhin Aussagen über die möglichen Konsequenzen des Arzneimitteleinsatzes für die Umwelt zu treffen. Dabei spielen neben der eingesetzten Menge viele weitere Faktoren eine Rolle. Diese übergreifende Diskussion soll aufzeigen, welche Möglichkeiten derzeit existieren und welche Begrenzungen noch bestehen, um die Auswirkungen des Arzneimitteleinsatzes bei landwirtschaftlichen Nutztieren auf die Umwelt einzuschätzen.

In der Umweltverträglichkeitsprüfung gilt der Grundsatz, dass ein Arzneimittel als potenzielle Umweltgefahr eingestuft wird, wenn die PNEC, also die Konzentration, bei der eine negative Beeinflussung der Umwelt durch den Wirkstoff unwahrscheinlich ist, kleiner ist als die PEC, also die erwartete oder vorhandene Konzentration des Arzneimittels in der Umwelt. Ist dies der Fall, muss davon ausgegangen werden, dass durch diesen Wirkstoff potenzielle Gefahren für die Umwelt bestehen. Der Schwerpunkt in Kapitel 4.1 liegt daher zunächst darauf, wie ermittelt werden kann, welche Wirkstoffmengen bei Nutztieren eingesetzt werden. Kapitel 4.2 diskutiert, welche weiteren Parameter sich neben der Wirkstoffmenge eignen, um den Arzneimitteleinsatz bei Nutztieren zu beschreiben. Anschließend geht Kapitel 4.3 auf die Herausforderungen in der Ermittlung der tatsächlich in die Umwelt eingetragenen Wirkstoffmengen ein. Kapitel 4.4 zeigt abschließend auf, welche Gefahren von den in der Umwelt gefundenen Arzneimittelrückständen ausgehen können.

4.1 QUALITÄT DER DATEN UND EINGESETZTE WIRKSTOFFMENGE

Sollen die Wirkungen von Arzneimitteln auf die Umwelt beschrieben werden, steht zu Beginn immer die Frage, welche Mengen eines Arzneimittels bzw. eines Wirkstoffs überhaupt eingesetzt werden. Wie in Kapitel 2.2.3 erläutert, wird bei der Umweltverträglichkeitsprüfung im Zulassungsverfahren jedes einzelnen Wirkstoffs die eingesetzte Menge grob geschätzt. Schätzungen verfälschen jedoch Folgerechnungen, sodass exakte und tatsächliche Zahlen wünschenswert sind. Für Deutschland gibt es, wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, eindeutige Verkaufszahlen für Tierarzneimittel mit antibakteriellen Wirkstoffen. Zu allen weiteren Wirkstoffen gibt es kaum Informationen. Publikation 1 und 2 beinhalten daher eine Erhebungsform, um möglichst genaue Informationen zum Arzneimitteleinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren zu erhalten. Die Stärken und Schwächen dieser Methode werden im Folgenden auch im Bezug zu bisherigen staatlichen Erhebungen und hinsichtlich des möglichen Nutzens für eine Umweltverträglichkeitsprüfung diskutiert.

4.1.1 Staatliche Erhebungen

In Deutschland und in der EU werden seit etwa 15 Jahren systematisch Daten über den Arzneimitteleinsatz bei Tieren, insbesondere bei Nutztieren, erfasst. Die verschiedenen Monitoringsysteme wurden in Kapitel 2.1.2 bereits vorgestellt. All diese Systeme haben eine gesetzlich verankerte Legitimation. So waren zunächst die Tierhalter und nunmehr sind seit 2023 die Tierärzte verpflichtet, alle bei Rindern, Schweinen, Hühnern und Puten eingesetzten Antibiotika an die zuständige Behörde zu melden (BMEL, 2021; EU, 2022a). Diese Daten werden, wie auch die gemeldeten Daten der pharmazeutischen Unternehmen bzw. Großhändler, zentral gesammelt und in aggregierter Form veröffentlicht. Durch die rechtliche Grundlage und die durch Behörden durchgeführten Kontrollen kann bei den staatlichen Erhebungsmethoden nach einer Einlaufphase von einer guten Datenqualität ausgegangen werden. Gerade die Verkaufszahlen der Industrie haben neben der hohen Qualität aufgrund der Vollerhebung eine hohe Repräsentativität für Deutschland. Trotz der hohen Qualität der Daten gibt es teilweise Einschränkungen, die beachtet werden müssen. So beinhalten die von der Industrie gemeldeten Daten zwar alle in einem Jahr an Tierärzte verkauften Antibiotika, was jedoch nicht automatisch die in diesem Jahr eingesetzte Wirkstoffmenge widerspiegelt. Zudem kann anhand der Daten keine Aussage darüber getroffen werden, welche Wirkstoffmengen bei Nutztieren oder bei Haus- und Heimtieren eingesetzt werden oder bei welcher Tierart speziell (BVL, 2023). In Kapitel 2.2.2 wurde dargestellt, dass es gerade in Bezug auf den potenziellen Eintragspfad des Arzneimittels in die Umwelt einen Unterschied macht, ob das Arzneimittel bei einem Nutztier oder bei einem Haus- bzw. Heimtier eingesetzt wird.

Die von Tierärzten gemeldeten Zahlen stellen im Gegensatz zu den Verkaufszahlen der Industrie zwar die tatsächlich eingesetzten Wirkstoffmengen dar, haben aber durch die hohe Anzahl der meldenden Einheiten das Potenzial, an Qualität zu verlieren. Zudem stellen diese Daten nicht den gesamten Einsatz von Antibiotika in der gesamten Tiermedizin dar, da die eingesetzte Menge momentan nur bei bestimmten Tierarten gemeldet werden (BMEL, 2021; EU, 2022a). Dies soll jedoch über die nächsten fünf Jahre stufenweise auf viele Tierarten erweitert werden (BMEL, 2021). Den Behörden liegen alle gemeldeten Daten auf Einzelwirkstoffebene vor, sie dürfen jedoch aufgrund von Datenschutz und Marktgeheimnis nur in aggregierter Form veröffentlicht werden. Gibt es für einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffgruppe nur einen Zulassungsinhaber, so werden diese Daten gar nicht veröffentlicht (Bundesministerium für Umwelt, 2004; Bundesministerium des Innern und für Heimat, 2005, §6). Daher liegen der Wissenschaft und der Öffentlichkeit nur die aggregierten Daten vor und es können keine Aussagen zu Einzelwirkstoffen und deren Mengen getroffen werden. In Bezug auf die Bewertung von Umweltrisiken durch Arzneimittel ist die größte Einschränkung, dass sich die staatlichen Erhebungen einzig und allein auf antibakterielle Wirkstoffe beschränken. Andere Wirkstoffe wie Antiparasitika, Antiphlogistika oder Hormone werden nicht erfasst, obwohl auch von diesen Wirkstoffen eine Umweltgefährdung ausgehen kann, wie in Kapitel 2.2.4 beschrieben wird. In der neuen

europäischen Arzneimittelgesetzgebung sind bisweilen keine Absichten erkennbar, weitere Wirkstoffgruppen in ein offizielles Meldesystem zu integrieren.

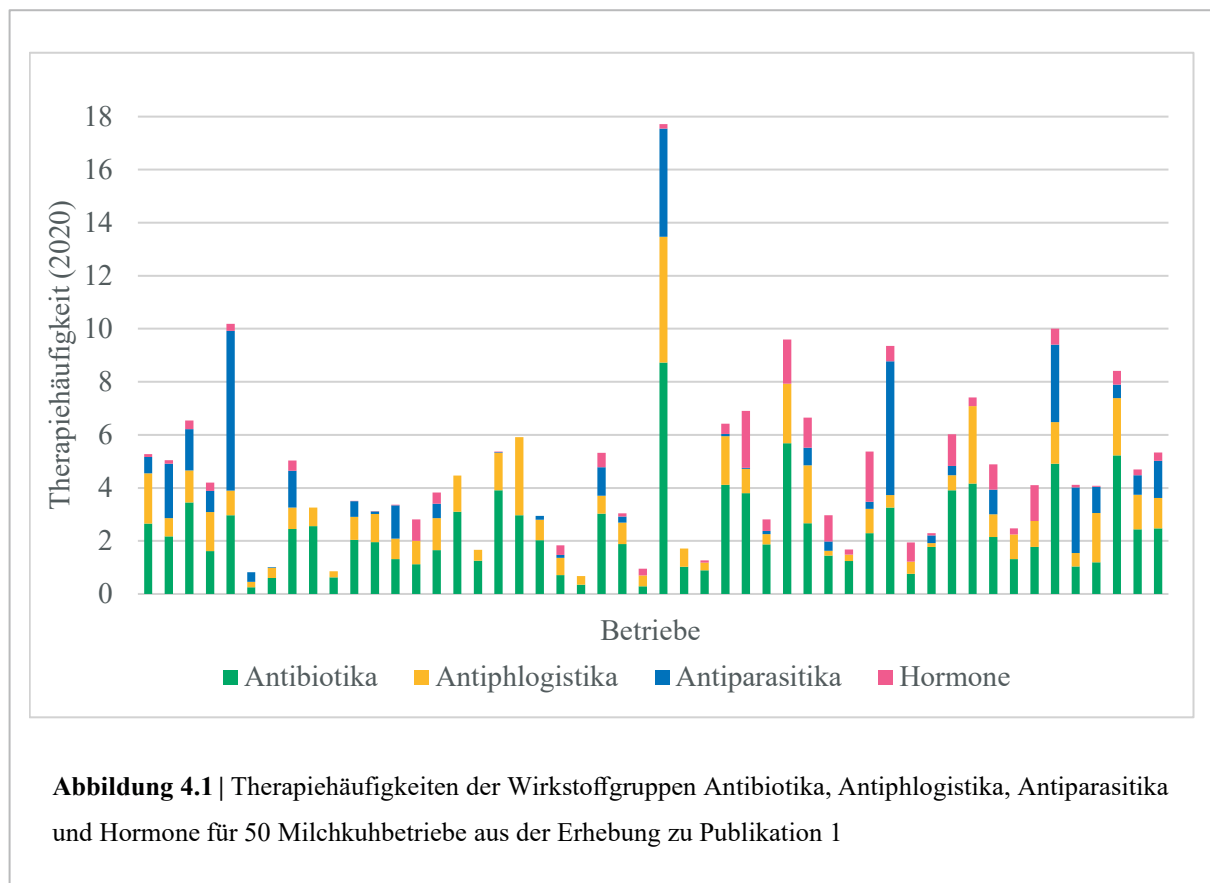
4.1.2 Wissenschaftliche Erhebungen

Im Gegensatz zu den staatlichen Erhebungen stehen wissenschaftliche Erhebungen vor der großen Herausforderung, dass es für diese Art der Erhebungen keine rechtliche Grundlage gibt, sodass Tierhalter, Tierärzte oder die pharmazeutischen Unternehmen nicht zur Datenherausgabe verpflichtet sind. Zudem ist eine Vollerhebung über alle Tierhaltungen hinweg aus ökonomischen, personellen und zeitlichen Gründen kaum umsetzbar. Wissenschaftliche Erhebungen, wie z.B. von Merle et al. (2012b) oder Mitrenga et al. (2020) basieren in der Regel auf einer zwar zufälligen, jedoch auf freiwilliger Teilnahme beruhenden Stichprobe. Auch die Daten in den Publikationen 1 und 2 basieren nur auf einer Stichprobe von insgesamt 129 Betrieben, die sich über verschiedene Rekrutierungsmaßnahmen freiwillig zur Teilnahme an diesen Studien gemeldet haben. Dies hat den großen Nachteil, dass die erhobenen Daten in der Regel keine repräsentative Aussagekraft haben, sondern nur die Situation auf den Betrieben der Stichprobe beschreiben.

Eine Rekrutierungsmaßnahme für die Studien in den Publikationen 1 und 2 bestand in der Veröffentlichung von Aufrufen in Fachzeitschriften und bei Verbänden. Hierüber erreicht man eine große Anzahl potenzieller Betriebe. Jedoch ist der Aufwand für Betriebsleiter, an der Studie teilzunehmen, relativ hoch, da sie den Artikel lesen und eine aktive Rückmeldung geben müssen. Dadurch entsteht eine Selektion von Betriebsleitern mit hohem Interesse an der Thematik und möglicherweise einem ohnehin bewussten Arzneimitteleinsatz. Eine weitere Rekrutierungsmaßnahme erfolgte über Tierarztpraxen, die ihre betreuenden Betriebe und Landwirte über die Studien informieren und zur Teilnahme motivieren sollten. Allerdings kennen die Praxen auch den Arzneimitteleinsatz der Betriebe und empfehlen Betriebe mit hohem Einsatz möglicherweise aus Eigeninteresse ungern an wissenschaftliche Studien weiter. Stammen in einer kleinen Stichprobe die Betriebe von nur einer sehr kleinen Anzahl verschiedener Tierärzte, könnte zusätzlich der Tierarzt selbst eine nicht zu unterschätzende Einflussgröße auf die erhobenen Daten darstellen. Als letzte Rekrutierungsmaßnahme wurden Betriebe direkt kontaktiert. Dabei wurden Betriebsleiter, deren Telefonnummern auf öffentlichen Listen von Ausbildungsbetrieben aufgeführt waren, persönlich angerufen und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Da nur Ausbildungsbetriebe auf den Listen vermerkt waren, fand auch hier eine Vorselektion von Betrieben statt, die bestimmte Rahmenbedingungen erfüllen, um ausbilden zu dürfen. Der direkte Anruf stellt für die Betriebsleiter eine sehr niederschwellige Variante dar, da sie für die Teilnahme an der Studie lediglich verbal zustimmen müssen. Trotzdem ist davon auszugehen, dass auch hier eine Selektion von Betrieben mit einem höheren Bewusstsein für den Arzneimitteleinsatz erfolgte. Aufgrund fehlenden rechtlichen Bestimmungen ist es für wissenschaftliche Institutionen aktuell nur mittels solcher selektiven Erhebungen möglich, Daten über den Arzneimitteleinsatz bei Tieren auf Wirkstoffebene zu generieren. Aber auch ohne klare Repräsentativität sind die Daten ein hilfreiches Mittel, um einen Einblick in den Arzneimitteleinsatz zu

erlangen. Es ist jedoch zu beachten, dass sich bei allen Rekrutierungsmaßnahmen eher Betriebe freiwillig melden, die weniger Arzneimittel einsetzen.

Um die Daten der Betriebe innerhalb der Studie vergleichbar zu machen, können unter anderem Therapiehäufigkeiten berechnet werden (van Rennings et al., 2014), die unabhängig von der Tierzahl die Häufigkeit des Arzneimitteleinsatzes pro Betrieb beschreiben. Abbildung 4.1 zeigt die Anzahl der Behandlungen mit einem Wirkstoff aus den Gruppen Antibiotika, Antiphlogistika, Antiparasitika und Hormone pro Durchschnittstier (Therapiehäufigkeit) separat in jedem Milchkuhbetrieb der Studie für das Jahr 2020 (Publikation 1). Es zeigt sich eine sehr heterogene Verteilung über die einzelnen Milchkuhbetriebe der Stichprobe. Dabei liegt der minimale Arzneimitteleinsatz bei 0,94 Behandlungen pro Jahr und Durchschnittstier und der maximale Arzneimitteleinsatz bei 21,69 Behandlungen pro Jahr und Durchschnittstier. Der Mittelwert liegt bei 5,82 Behandlungen pro Jahr und Durchschnittstier (Publikation 1). Dies verdeutlicht, dass nicht – wie angenommen – ausschließlich Betriebe mit einem geringen Arzneimitteleinsatz an der Studie teilgenommen haben.



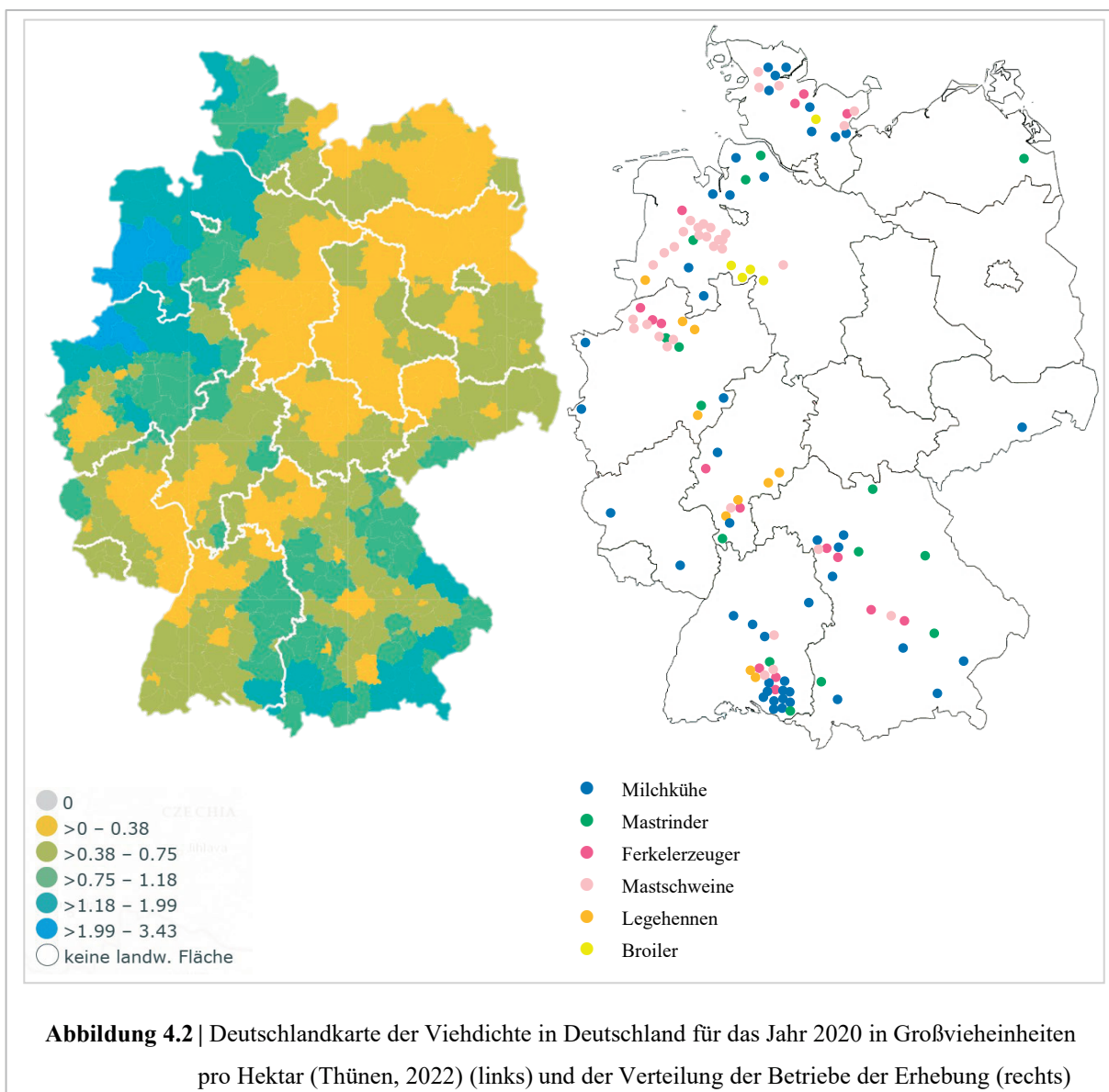
Eine weitere Möglichkeit, die Datenqualität der Erhebung zu bewerten, ist der Vergleich mit Daten aus anderen wissenschaftlichen (Hommerich et al., 2019) oder staatlichen Erhebungen (BVL, 2021). Bei Antibiotikadaten zeigt der Vergleich eine ähnliche Verteilung der eingesetzten Mengen je Wirkstoffgruppe sowohl in Publikation 1 als auch 2. Ein zusätzlicher Parameter, der zur Validierung der erhobenen Mengen herangezogen werden kann, ist die von der EMA errechnete Menge Wirkstoff in

Milligramm pro PCU. Hier liegt der Wert für die Gesamtwirkstoffmenge der Antibiotika für Deutschland im Jahr 2020 bei 83,8 mg/PCU (EMA, 2021b). Für die Erhebung in Publikation 2 konnte ein Wert von 83,1 mg/PCU ermittelt werden. Für die auf Deutschland hochgerechneten Werte ergab sich ein Wert von 83,3 mg/PCU (Publikation 2). In der Erhebung für die Publikation scheint es demnach nur eine leichte Unterschätzung der eingesetzten Menge zu geben, sodass die Verzerrung durch die Rekrutierung der Teilnehmenden geringer scheint als vermutet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Hemme et al. (2018), die ein vergleichbares Studiendesign verwendet haben.

Für alle weiteren Wirkstoffe neben Antibiotika ist es kaum möglich, eine Validierung vorzunehmen, da sich viele wissenschaftliche Arbeiten nur auf einzelne Wirkstoffgruppen beschränken. So auch die größte wissenschaftliche Erhebung in Deutschland, die VetCAB Studie, die sich ausschließlich mit dem Einsatz von Antibiotika und dem Verlauf der Therapiehäufigkeiten über die Zeit bei Rindern (Hommerich et al., 2019), Schweinen (Hemme et al., 2018) und Hähnchen (Kasabova et al., 2021) in Deutschland beschäftigt. Auch Studien in anderen europäischen Ländern beschränken sich oft auf Antibiotika. Olmos Antillón et al. (2020) untersuchten z. B. den Antibiotikaeinsatz bei schwedischen Milchkuhbetrieben und Kuipers et al. (2016) untersuchten den Antibiotikaeinsatz bei niederländischen Milchkühen. Eine weitere niederländische Studie (van der Laan et al., 2021), die den Hormoneinsatz bei Milchkühen untersucht, zeigt nur relative Einsatzmengen, wie z. B. die prozentuale Verteilung der Wirkstoffgruppen. Dabei zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie in Publikation 1, wobei eine Einordnung der ermittelten Wirkstoffmengen weiterhin nicht möglich ist.

In der Landwirtschaft gibt es in Deutschland große regionale Unterschiede. So sind z. B. im Süden viele kleinere Betriebe und im Nordwesten eher größere Betriebe angesiedelt (Merle et al., 2012a). Auch bei den Haltungssystemen oder den verschiedenen gehaltenen Tierkategorien gibt es regionale Unterschiede. Die regionale Verteilung der Betriebe in der Stichprobe kann daher einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Der Vergleich der regionalen Verteilung in Deutschland mit der Stichprobe ist daher hilfreich, um die erhobenen Werte einzuordnen (Mollenhauer, 2010). Abbildung 4.2 zeigt im linken Abschnitt eine Deutschlandkarte des Thünen-Instituts mit der Viehdichte für das Jahr 2020. Die Deutschlandkarte im rechten Abschnitt weist die an der Erhebung teilgenommenen Betriebe aus. Es zeigt sich, dass es in der Stichprobe dieses Dissertationsvorhabens Häufungen von Betrieben in den Regionen mit hoher Viehdichte gibt. Beim Vergleich der Abbildung 4.2 mit Abbildung 2.2 aus Kapitel 2.1.2, die die Verkaufsmengen der Industrie von Antibiotika an Tierärzte nach Postleitzahlregionen zeigt, kann auch hier eine ähnliche regionale Verteilung in Deutschland festgestellt werden. Publikation 1 verweist zudem darauf, dass die Verteilung der Milchkuhbetriebe über die Regionen Süd, Mitte und Nord in der Stichprobe ähnlich zu der Situation in Deutschland im Jahr 2020 ist. Die Erhebung zeigt demnach eine für Deutschland entsprechende Stichprobe, wobei der Osten Deutschlands jedoch unterrepräsentiert ist.

Neben der Auswahlmethode der Betriebe für die Stichprobe hat der einzelne Betrieb und das jeweilige Betriebsmanagement einen Einfluss auf den Arzneimitteleinsatz, wie die Ergebnisse aus Publikation 1 zeigen. So hat der Zugang zur Weide ebenso einen Einfluss auf den Arzneimitteleinsatz wie die Milchleistung oder die Nutzungsdauer der Kühe (Publikation 1). Doch auch innerhalb eines Betriebes hat die untersuchte Gruppe einen Einfluss auf das Ergebnis. Betriebe mit Weidegang zeigen beispielsweise keinen erhöhten Einsatz von Antiparasitika, solange alle auf dem Betrieb gehaltenen Tiere betrachtet werden. Beschränkt sich die Betrachtung hingegen nur auf Tiergruppen, die auch Zugang zu einer Weide haben, so zeigt sich ein signifikant höherer Einsatz von Antiparasitika auf diesen Betrieben (Publikation 1). Wöhler et al. (2023) zeigten in ihren Analysen ebenfalls, dass Betriebsfaktoren den Einsatz und den Eintrag von Arzneimitteln beeinflussen.



Neben der Betriebsstichprobe kann auch die Datengrundlage, in unserem Fall der AUA-Beleg sowie die Erhebungsmethode, Verzerrungen mit sich bringen. Um Verbrauchsmengen von Tierarzneimitteln zu erheben gibt es zwei Wege: über den Tierarzt oder über den Tierhalter/Landwirt (Merle et al., 2012b).

Beide sind in Deutschland, wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben, rechtlich dazu verpflichtet die Arzneimittelanwendungen zu dokumentieren und die AUA-Belege aufzubewahren (BMEL, 2009b; 2015). Eine Erhebung über Tierarztpraxen hat den großen Vorteil, dass – gesammelt an einem Ort – eine große Datenmenge verschiedener Betriebe vorliegt. Jedoch kommt es vor, dass einzelne Betriebe von mehreren Tierärzten betreut werden (Tettenborn et al., 2024) und so eine Vollerhebung pro Betrieb über eine Tierarztpraxis nicht sicher möglich ist. Zudem dürfen Tierarztpraxen ohne Zustimmung der Landwirte keine betriebsspezifischen Daten wie z. B. Tierzahlen oder Leistungsdaten an Dritte weitergeben. Ein Vorteil bei der Erhebung über Tierarztpraxen ist, dass innerhalb der Praxis keine Selektion der Betriebe nach Höhe des Arzneimitteleinsatzes erfolgt. Da es uns für eine spätere Hochrechnung der Daten aus der Stichprobe auf Deutschland wichtig ist, die Arzneimitteldaten zunächst auf Betriebsebene zu erheben, haben wir uns für den Weg über die Tierhalter/Landwirte entschieden. Zusätzlich konnten so weitere Betriebsparameter und Daten zu den gehaltenen Tieren ermittelt werden, aus denen Rückschlüsse auf Einflüsse auf den Arzneimitteleinsatz selbst sowie auf mögliche Einträge von Arzneimittelrückständen in die Umwelt (z. B. Entsorgung von Restmengen, Umgang mit Exkrementen behandelter Tiere) gezogen werden konnten.

Auf den Betrieben wurden die Daten anhand der vom Tierarzt ausgestellten AUA-Belege erhoben. Dieser ist gesetzlich dazu verpflichtet, bei jeder Anwendung oder Abgabe von Arzneimitteln einen solchen Beleg auszustellen (BMEL, 2009b). Zusätzlich gibt es regelmäßige Kontrollen der zuständigen Behörden in Tierarztpraxen und auf Betrieben, um sicherzustellen, dass diese Dokumentation stattfindet. So kann davon ausgegangen werden, dass jedes Arzneimittel, welches bei Nutztieren eingesetzt wird, auch über einen AUA-Beleg dokumentiert wird. Eine Verzerrung in der Datengrundlage liegt daher nicht vor (van Rennings et al., 2014). Ob die jeweilige Verschreibung angebracht war oder wie angegeben durchgeführt wurde, konnte nicht geprüft werden.

Insgesamt stellt sich die Erhebungsmethode aus Publikation 1 und 2 als etablierte und, mit leichten Einschränkungen, aussagekräftige Methode dar, auch wenn leichte Verzerrungen durch die freiwillige Studienteilnahme in Kauf genommen werden müssen. Je mehr Vergleichszahlen aus anderen Studien und staatlichen Erhebungen zur Verfügung stehen, desto genauer können mögliche Verzerrungen beschrieben und bei der Ergebnisinterpretation miteinbezogen werden. Nichtsdestotrotz wäre eine auf statistischen Parametern beruhende, zufällig gezogene Stichprobe von teilnehmenden Betrieben für eine repräsentative Erhebung wünschenswert und eindeutiger auszuwerten.

4.2 ARZNEIMITTELEINSATZ BEI LEBENSMITTEL LIEFERNDEN TIEREN

Die ersten Sätze aus §1 und §2 des deutschen Tierschutzgesetzes verpflichten jeden Tierhalter, die von ihm gehaltenen Tiere gut zu versorgen und auch im Krankheitsfall zu behandeln.

„Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen (§1). Wer ein Tier hält, betreut oder zu betreuen hat, muss das Tier seiner Art und seinen Bedürfnissen entsprechend angemessen ernähren, pflegen und verhaltensgerecht unterbringen, ...“ (BMEL, 2006).

Neben dem Schutz des Wohlergehens der Tiere stellt die Behandlung von Lebensmittel liefernden Tieren auch eine Grundlage für die Produktion von sicheren Lebensmitteln dar und schützt den Menschen vor möglichen übertragbaren Krankheiten. Damit der Einsatz von Arzneimitteln nicht ziellos erfolgt, gibt es, wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben, klare rechtliche Regelungen (BMEL, 2021; EU, 2022a). Um den Einsatz von Tierarzneimittel zu beschreiben, gibt es in Deutschland zwei Varianten. Die eine ist die Beschreibung der Therapiehäufigkeit, wie sie z.B. im Benchmarking (Kapitel 2.1.2) eingesetzt wird. Die andere Möglichkeit ist die Beschreibung der eingesetzten Menge, wie sie beispielsweise aus den gemeldeten Verkaufszahlen hervorgeht. Die Therapiehäufigkeit hat den großen Vorteil, dass durch die relative Betrachtung, Betriebe innerhalb einer Tierkategorie sehr einfach miteinander verglichen werden können. Trotzdem gibt sie keinerlei Auskunft über die absolut eingesetzte Wirkstoffmenge. Je nach Tierart kann es große Unterschiede zwischen eingesetzter Menge und Anwendungshäufigkeit geben (Publikation 1). So sind beispielsweise Tetracycline mit 16,15 % der eingesetzten Antibiotikamenge bei Milchkühen mengenmäßig die am zweitstärksten eingesetzten Antibiotika, obwohl sie nur 0,97 % der Anwendungen ausmachen (Publikation 1). Insbesondere beim Benchmarking-System, zum Ziel der Antibiotikaminimierung, werden Therapiehäufigkeiten verwendet, wobei sich die Frage stellt, ob die Betrachtung der angewendeten Menge nicht sinnvoller wäre als die Betrachtung der Häufigkeit von Anwendungen. Trotzdem scheint das Benchmarking-System erfolgreich zu sein: die Antibiotikaverkaufszahlen der pharmazeutischen Unternehmen und Großhändler reduzierten sich binnen elf Jahren von 1.706 t im Jahr 2011 auf 540 Tonnen im Jahr 2022 (BVL, 2023). Im Gegensatz zur Therapiehäufigkeit zeigt die Anwendungsmenge klar, von welchem Wirkstoff wie viel auf einem Betrieb eingesetzt wurde. Allerdings hat sich bis heute kein relatives System etabliert, worüber die Werte zwischen Betrieben vergleichbar wären. Einen möglichen Ansatz gibt es von der EU mit der eingesetzten Menge pro PCU auf Ebene der Mitgliedsstaaten (EMA, 2021b). Auf nationaler bzw. Betriebsebene hat das System bisher noch keinen Einzug gehalten.

Neben den Parametern, die den Arzneimitteleinsatz beschreiben, könnten auch Parameter zur Beschreibung der Gesundheit oder des Tierwohls als Ergänzung sinnvoll sein, um den Arzneimitteleinsatz ganzheitlicher zu betrachten. Es kann nicht pauschal davon ausgegangen werden, dass Betriebe, die eine niedrige Therapiehäufigkeit haben, auch tatsächlich die gesünderen Tiere haben. Nur weil ein Tier nicht behandelt wurde, muss es nicht gesund sein. Beispielsweise hatten Milchkuhbetriebe, die zur Pflege oder Prophylaxe ein Klauenbad einsetzten eine deutlich erhöhte Therapiehäufigkeit und eine erhöhte Anzahl an Diagnosen aus dem Bereich Bewegungsapparat (Publikation 1). Dabei wäre zu erwarten, dass durch die vorbeugenden Maßnahmen die

Therapiehäufigkeit sinkt. Ein Mittel, um diese Datenlücke zwischen Arzneimittelminimierung und Tierwohl zu schließen, könnten Schlachthofbefunde sein. Auffälligkeiten am Tierkörper oder zum Gesundheitszustand der Tiere werden bereits auf den Schlachthöfen ermittelt und könnten mit den Arzneimitteldaten und ggf. weiteren Daten wie Morbiditäts-/Mortalitätsraten o.ä. als eine Art „Herdengesundheitsindex“ gekoppelt werden. Denn ab einem bestimmten Punkt wird eine weitere Minimierung des Arzneimitteleinsatzes nur auf Kosten des Tierwohls möglich sein.

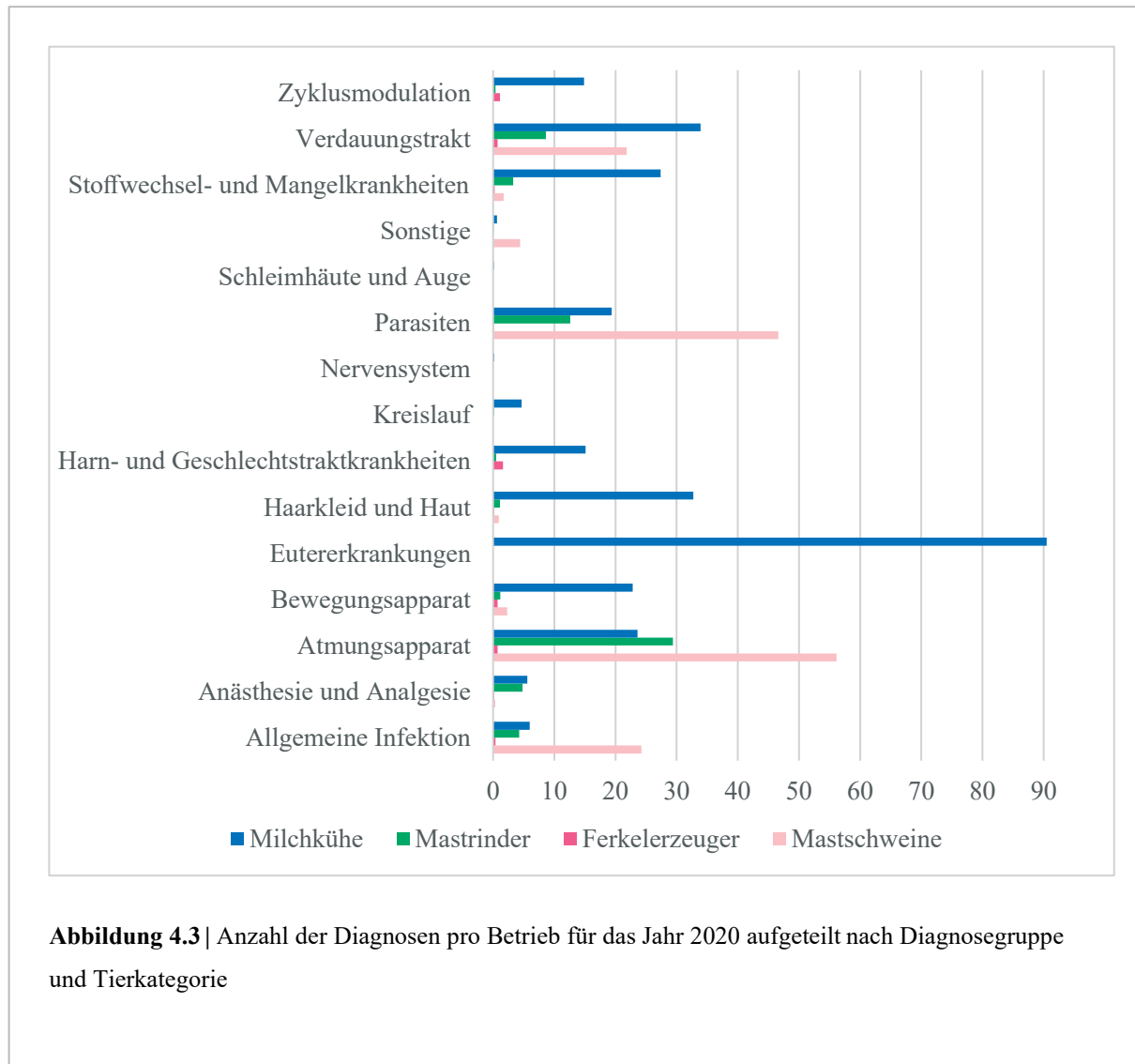
In Publikation 2 wurde die angewendete Menge für die Beschreibung der eingesetzten Arzneimittel gewählt. Mit dem Ziel mögliche Auswirkungen auf die Umwelt zu untersuchen, braucht es absolute Angaben zur insgesamt verwendeten Menge. Die dafür erstellte Hochrechnung stellt viel mehr eine Schätzung als eine valide Hochrechnung dar. Zum einen wegen der Verzerrungen durch die Art der Erhebung, die in Kapitel 4.1.2 erläutert wurden, und zum anderen dadurch, dass nicht alle Tierarten mit eingeflossen sind, sondern nur Daten zu Rindern, Schweinen und Hühnern. Tiergruppen wie Puten, Schafe und Ziegen wurden nicht integriert und Haus- und Heimtiere insgesamt ausgeschlossen. Der Einfluss der Haus- und Heimtiere kann aufgrund ihres Körpergewichts und der Zahl der gehaltenen Tiere in Deutschland als eher gering eingestuft werden (Publikation 2).

Da Nutztiere für die jeweilige Tierkategorie in sehr spezialisierten Haltungssystemen gehalten werden, unterscheidet sich der Arzneimitteleinsatz stark zwischen den verschiedenen Tierkategorien. Bei Milchkühen oder Zuchtsauen liegt der Schwerpunkt auf der Behandlung einzelner Tiere, während bei in Gruppen gehaltenen Mastschweinen oder Legehennen die Behandlung an Untergruppen oder der gesamten Gruppe erfolgt, was mit einer höheren eingesetzten Menge einhergeht (Publikation 2). Bei Antiparasitika werden die am häufigsten verwendeten Substanzen in der Regel oral oder als Pour-on-Präparate verabreicht, was höhere Konzentrationen erfordert als bei Injektionen (Otranto et al., 2005) und die Einsatzmenge zusätzlich erhöht.

Einige Wirkstoffgruppen werden nicht in allen Tierarten verwendet, entweder weil es keine zugelassenen Medikamente für die jeweilige Tierkategorie gibt oder weil das Krankheitsprofil in einem bestimmten Haltungssystem oder bei einer bestimmten Tierart nicht auftritt.

Abbildung 4.3 zeigt die Anzahl der Diagnosen pro Betrieb im Jahr 2020, aufgeteilt nach Diagnosegruppe und Tierkategorie für Rind und Schwein. Diese Daten wurden nicht veröffentlicht. Es zeigt sich, dass es zwischen den Tierkategorien deutliche Unterschiede in der Häufigkeit der Diagnosegruppen gibt. Offensichtlich spielen Eutererkrankungen primär bei Milchkühen eine Rolle. Allgemeine Infektionen sowie Parasiten und Erkrankungen des Atmungsapparats treten vor allem bei Mastschweinen auf. Interessant ist außerdem, dass laut der Erhebung bei Broilern keine Antiparasitika eingesetzt wurden (Publikation 2), obwohl sich die meisten Broiler mit *Eimeria*-Arten infizieren (Andreopoulou et al., 2022). Landwirte bekämpfen diese Parasiten oft mit Substanzen, die als Futtermittelzusatzstoffe zugelassen, damit kein Arzneimittel repräsentieren und daher ohne tierärztliche Verschreibung erhältlich sind und daher keine spezielle Dokumentation erfordern (EU, 2003; Dalloul und Lillehoj,

2006). All die genannten Faktoren könnten die zum Teil erheblichen Unterschiede im Arzneimitteleinsatz zwischen den verschiedenen Tierkategorien erklären.



Insgesamt zeigt diese Arbeit mit den Publikation 1 und 2 auf, dass es möglich ist, den Arzneimitteleinsatz in Deutschland darzustellen. Es wird deutlich, dass es neben antibakteriellen Wirkstoffen noch weitere Wirkstoffgruppen gibt, die bei Nutztieren in relevanten Mengen eingesetzt werden. Ob und in welcher Form diese Wirkstoffe eine mögliche Umweltrelevanz haben, soll in den nächsten Abschnitten diskutiert werden.

4.3 UMWELTEINTRÄGE

Um die Effekte von Wirkstoffen auf die Umwelt bewerten zu können, sind Informationen über die in der Umwelt vorhandene Wirkstoffmenge erforderlich. Zur Ermittlung dieser Menge werden neben der verabreichten Wirkstoffmenge auch Daten über die Menge, die nach der Aufnahme durch Menschen und Tiere ausgeschieden wird benötigt. Um die ausgeschiedene Wirkstoffmenge bestimmen zu können,

sind Kenntnisse über die Pharmakokinetik des jeweiligen Wirkstoffs bei der jeweiligen Tierart oder beim Menschen Voraussetzung.

Daten zur Pharmakokinetik einzelner Wirkstoffe finden sich in den Zulassungsdokumenten des jeweiligen Präparates (EU, 2022a). Diese sind allerdings für eine Einschätzung der Umwelteinträge nur eingeschränkt nutzbar. Die angegebenen Daten sind nur für die angegebene Tierart mit der angegebenen Dosierung, der jeweiligen Applikationsform und vor allem nur für das angegebene Präparat gültig. So wird beim Präparat Metacam 50 % des Wirkstoffs Meloxicam bei Rind und Schwein über den Urin ausgeschieden. Dabei liegt die Eliminationshalbwertszeit bei 6-8 h (EMA, 2010). Allerdings gibt es keine Angaben über den Verbleib der weiteren 50 % des Wirkstoffs im Körper oder über welchen Weg oder in welcher Form sie ausgeschieden werden. Beim Präparat Naxcel (Ceftiofur) werden bei Schweinen ca. 60 % über den Urin und 15 % des Wirkstoffs über den Kot innerhalb der ersten 10 Tage nach Behandlungsbeginn ausgeschieden. Bei Rindern liegt die Ausscheidung etwas höher: hier werden bis zu 90 % über Kot und Urin ausgeschieden, wobei sich diese Angaben immer auf den eigentlichen Wirkstoff und weitere Metaboliten beziehen (EMA, 2009). Beim Wirkstoff Ivermectin wird z.B. nicht nur der eigentliche Wirkstoff ausgeschieden, sondern auch verschiedene Metabolite wie Monosaccharid-, Aglykon-Derivate und 24-Hydroxymethyl-Metabolite (Fink und Porra, 1994). Die Metabolisierung der Wirkstoffe im Tier ist sehr komplex und individuell. Eine einfache Darstellung der Mengen, die nach Applikation des Wirkstoffes in die Umwelt gelangen, ist in den meisten Fällen daher nur näherungsweise möglich. Neben der Ausscheidung von Wirkstoff und Metaboliten kann, wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, die Anwendung oder die Entsorgung von Arzneimitteln eine mögliche Eintragsquelle in die Umwelt sein. Auch auf dieser Ebene stellt sich eine Ermittlung der in die Umwelt eingetragenen Wirkstoffmenge als schwierig dar. Bei der Anwendung von über das Futter verabreichten Antibiotika können Wirkstoffe an Staubpartikel in der Stallluft binden. Hamscher et al. (2003) konnten in 18 von 20 Proben aus Schweineställen 5 verschiedene antibiotische Wirkstoffe wie z.B. Tylosin und Chlortetracycline in Konzentrationen von 0,2 bis 12,5 mg/kg Staub nachweisen. Unklar bleibt, wie viel Wirkstoff eingesetzt wurde, der diese Menge an Rückständen verursacht. Es ist davon auszugehen, dass die eingesetzte Antibiotikamenge insgesamt im Jahr 2003 deutlich höher war als 2020 (BVL, 2021).

Über die Entsorgung von Tierarzneimitteln auf landwirtschaftlichen Betrieben gibt es ebenfalls kaum Informationen. In den Erhebungen zu dieser Arbeit gaben alle der 129 Betriebsleiter an, die Arzneimittel ordnungsgemäß über den Haus- bzw. Restmüll zu entsorgen. Der größte Teil davon wird verbrannt oder auf Mülldeponien abgelagert. So kann ein Umwelteintrag über diesen Weg nicht ausgeschlossen werden. Für die Humanmedizin zeigen Studien, dass Arzneimittel teilweise über Toiletten oder Waschbecken entsorgt werden (Bashatah und Wajid, 2020), sodass dieser Eintragspfad nicht außer Acht gelassen werden darf.

Noch komplexer wird es bei der Betrachtung der Interaktion von eingetragenen Wirkstoffen und Metaboliten mit der Umwelt. Je nach Eintragspfad, die in Kapitel 2.2.2 vorgestellt wurden, beeinflusst

dieser das individuelle Verhalten der Wirkstoffe in der Umwelt. Tylosin, Penicillin und Nicarbazin verbleiben nur wenige Tage in der Gülle, während Ivermectin, Chlortetracyclin und Amprolium dort mehrere Monate lang bestehen bleiben können (Sommer et al., 1992; Loke et al., 2000; Gavalchin und Katz, 2020). Nach Ausbringung der Gülle auf die Flächen gibt es auch deutliche Unterschiede zwischen den Wirkstoffen. Penicilline oder Cephalosporine bauen sich in der Umwelt schnell ab, während Substanzen wie Tetracycline oder Fluorchinolone zur Akkumulation neigen (Kumar et al., 2019). Tetracycline reichern sich zudem über Jahre hinweg in den oberen Bodenschichten an, werden jedoch kaum ins Grundwasser ausgewaschen. Im Gegensatz dazu dringen Sulfonamide in tiefere Bodenschichten ein und gelangen so in Gewässer (Blackwell et al., 2007; Spielmeier et al., 2020). Doch nicht nur die Art des Wirkstoffs hat einen Einfluss darauf, in wie weit und in welches Umweltkompartiment er eingetragen wird. Auch die Umwelt selbst hat dabei einen Einfluss. Hier spielt z.B. der pH-Wert des Umweltkompartiments eine entscheidende Rolle auf das Verhalten und den Abbau des Wirkstoffs (Boxall et al., 2003).

Insgesamt stellt sich der Weg eines Arzneimittels in die Umwelt als sehr individuell und komplex dar. Zur Vereinfachung werden daher bei der Umweltverträglichkeitsprüfung in Phase 1 (Kapitel 2.2.3) für die Berechnung des PEC-Wertes einheitliche Werte für Variablen, wie die Schüttdichte des Bodens oder die produzierte Stickstoffmenge verwendet (EMA, 2016). Zudem wird davon ausgegangen, dass keine Metabolisierung im Tier oder in der Umwelt stattfindet. Dies stellt ein worst-case-Szenario dar, da angenommen wird, dass die maximal mögliche Wirkstoffkonzentration in die Umwelt gelangt. Bei genaueren Untersuchungen in Phase 2 der ERA werden vorhandene Daten zu Metabolisierung und zum Verhalten des Wirkstoffs in der Umwelt integriert (EMA, 2016). Für die Risikoanalyse in Publikation 2 wurde aus denselben Gründen wie bei Phase 1 ein worst-case-Szenario angenommen. Dies überschätzt bei einigen Wirkstoffen zwar vermutlich die Einträge in die Umwelt, vermittelt jedoch einen guten ersten Eindruck.

Für eine umfassende Übersicht der potenziell eingetragenen Wirkstoffe ist es wichtig, möglichst alle Eintragsquellen zu betrachten. Die meisten Studien prüfen bisher entweder den Umwelteintrag von Tierarzneimitteln (Bártíková et al., 2016; Hamscher und Bachour, 2018) oder von Humanarzneimitteln (Ferrari et al., 2004; Giunchi et al., 2023). Zusätzlich liegt der Fokus meist auf Antibiotika (Schröder et al., 2020). Die getrennte Betrachtung von Human- und Tierarzneimitteln erfolgt nicht ohne Grund. Zum einen gibt es in der Tiermedizin deutlich weniger Daten über die eingesetzten Wirkstoffmengen. In der Humanmedizin werden Arzneimitteldaten zum Teil von Dienstleistern erfasst und für Untersuchungen zur Verfügung gestellt (Publikation 2). Zum anderen ist es aufgrund der unterschiedlichen Eintragspfade deutlich aufwendiger, einen gemeinsamen PEC-Wert für Arzneimittel zu errechnen, die sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin eingesetzt werden. Reste von Humanarzneimitteln werden in der Regel über die Kanalisation und Kläranlagen in Oberflächengewässer eingeleitet (Schröder et al., 2020). Demnach wird der PEC-Wert für Oberflächengewässer (surfacewater) berechnet (EMA, 2024). In der Tiermedizin wird aufgrund des primären Eintragspfades über die Gülle auf landwirtschaftliche Flächen

(Hamscher und Mohring, 2012) der PEC-Wert für Boden (soil) berechnet (EMA, 2016). Diese beiden Werte, $PEC_{\text{surfacewater}}$ und PEC_{soil} , lassen sich nicht kombinieren, da die Rückstände in Böden nicht automatisch in gleicher Menge im Grund- oder Oberflächenwasser zu finden sind. Um einen Vergleich bzw. eine gemeinsame Betrachtung zu ermöglichen, können die PEC_{soil} -Werte in $PEC_{\text{groundwater}}$ (Grundwasser) und anschließend in $PEC_{\text{surfacewater}}$ umgerechnet werden (Publikation 2; EMA, 2016). Auch an dieser Stelle sollte die Metabolisierung und Interaktion zwischen Wirkstoff und Umwelt berücksichtigt werden, da Wirkstoffe, wie Tetracyclin, unter normalen Bedingungen nicht ins Grundwasser gelangen (Blackwell et al., 2007). Publikation 2 geht an dieser Stelle der Einfachheit halber ebenfalls von einem worst-case-Szenario aus, wobei 100 % der auf die Flächen ausgebrachten Wirkstoffmengen auch ins Grundwasser und in Oberflächengewässer gelangen. Dies trägt wiederum zu einer Überschätzung einzelner Wirkstoffe bei, gibt aber die Möglichkeit, PEC-Werte aus der Humanmedizin gemeinsam mit denen der Tiermedizin zu betrachten. Gerade in Bezug auf den One-Health-Ansatz, der die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt gemeinsam betrachtet, sind Studien, die alle Bereiche integriert betrachten, besonders hilfreich. Diese Arbeit zeigt, dass es noch weiterer Untersuchungen bedarf, die sich mit dem Umwelteintrag von einzelnen Wirkstoffen aus Human- und Tiermedizin beschäftigen.

4.4 POTENZIELLE GEFAHREN

Für die Einschätzung von potenziellen Gefahren für die Umwelt wird neben dem PEC-Wert der PNEC-Wert herangezogen, also der Wert, bei dem noch keine schädliche Wirkung in der Umwelt erwartbar ist. Der PNEC-Wert basiert auf toxikologischen Studien, die in der Regel bei Zulassung eines Arzneimittels im Rahmen des ERA durchgeführt werden, und einem definierten Sicherheitsfaktor (EMA, 2016; 2024). Wie in Kapitel 2.2.3 erläutert, müssen solche Studien erst in Phase 2 des ERA durchgeführt werden (EMA, 2016; 2024). Für Wirkstoffe, die das ERA schon nach der ersten Phase beenden können, gibt es demnach keine umwelttoxikologischen Studien und auch keine PNEC-Werte. Zudem gibt es viele Wirkstoffe, die zu einer Zeit zugelassen wurden, als noch keine Umweltverträglichkeitsprüfung vorgeschrieben war. Die toxikologischen Studien werden an potenziellen Zielorganismen durchgeführt. Dies sind bei Humanarzneimitteln, passend zu den potenziellen Haupteintragswegen, vor allem im Wasser lebende Organismen (EMA, 2024) und bei Tierarzneimitteln vor allem im Boden lebende Organismen (EMA, 2016). PNEC-Werte, die aus Tests mit Bodenorganismen entstanden sind, eignen sich daher nur bedingt für die Einordnung von $PEC_{\text{surfacewater}}$ -Werten. Für Publikation 2 konnte daher nur für einen Bruchteil (41) der 2.108 Human- und 162 Tierarzneimittel ein PNEC-Wert ermittelt werden. Für weitere Wirkstoffe gab es keine Berechnungsgrundlage. Als Folge gibt es auch nur für 41 Wirkstoffe eine Risikobewertung, da diese auf PEC- und PNEC-Wert basiert. Gunnarsson et al. (2019) bemängeln in ihrer Studie ebenfalls die schlechte Datenlage für die Risikobewertung von Wirkstoffen.

Die Wirkstoffe Ethinylestradiol, Ibuprofen und Diclofenac sind die drei Wirkstoffe mit dem höchsten Risikoquotienten und somit die Stoffe mit der potenziell höchsten Umweltgefährdung (Publikation 2), was bereits andere Studien belegen (Graumnitz und Jungmann, 2021; Oldenkamp et al., 2024). Bei dem hormonellen Wirkstoff Ethinylestradiol liegt die hohe Umweltgefahr in erster Linie an dem sehr niedrigen PNEC-Wert von 0,000000016 µg/l. Bei Ibuprofen und Diclofenac ist der hohe PEC-Wert für den hohen Risikoquotienten verantwortlich. Dieser liegt für Ibuprofen bei 21,143 µg/l und für Diclofenac bei 1,288 µg/l. Zum Vergleich beträgt der PEC-Wert für Ethinylestradiol nur 0,001 µg/l (Publikation 2). Ethinylestradiol hat bedeutsame Umweltauswirkungen, die in zahlreichen Studien dokumentiert wurden. Es zeigt sich, dass sich diese östrogenartige Verbindung in wildlebenden und im Labor exponierten Muscheln akkumuliert hatte, wobei die häufigsten Auswirkungen Veränderungen der Fortpflanzungsfunktion und des Energiestoffwechsels von nicht-Zielorganismen waren (Almeida et al., 2020). Die Verbindung beeinflusst auch den Hämoglobinhaushalt von Amphibien, was auf eine weitere potenziell schädliche Wirkung hinweist (Garmshausen et al., 2015). Darüber hinaus haben sowohl Feld- als auch Laborstudien reichlich Beweise für die Auswirkungen der Exposition dieses Wirkstoffs auf den Geschlechtsapparat von Fischen geliefert (Aris et al., 2014). Dazu gehören die Zunahme von Plasma-Vitellogenin bei männlichen und weiblichen Fischen, höhere Anteile von intersexuellen Fischen, verringerte Ei- und Spermienproduktion, reduzierte Gametenqualität, vollständige Feminisierung von männlichen Fischen, reduzierte Fruchtbarkeit und Fertilität sowie Verhaltensänderungen (Berg et al., 1999; Andersson et al., 2007; Martyniuk et al., 2007; Notch et al., 2007; Pojana et al., 2007; Partridge et al., 2010; Singh et al., 2010; Vosges et al., 2010; Hallgren et al., 2012; Larcher und Yargeau, 2013). Ethinylestradiol steht aufgrund seiner weitreichenden ökologischen Folgen auf der Überwachungsliste der EU (Europäische Kommission, 2022).

Die toxischen Auswirkungen von Ibuprofen auf Lebewesen wurden ebenfalls in mehreren Studien untersucht, wobei der Fokus hauptsächlich auf aquatischen Ökosystemen liegt (Parolini und Binelli, 2012). Ibuprofen wirkt als Erzeuger von Radikalen und verursacht dadurch oxidativen Stress; ein Effekt, der in sämtlichen untersuchten Gewebeproben von Zebrafischen (*Danio rerio*) nach längerer Exposition gegenüber umweltrelevanten Konzentrationen beobachtet wurde (Sánchez-Aceves et al., 2021a). Bei Zebrafisch-Embryonen wurden zusätzlich zu oxidativem Stress auch Schlüpfstörungen, Kopfmisbildungen, Skelettdeformationen, Hypopigmentierung, Perikardödeme und Herzfrequenzstörungen festgestellt (Sánchez-Aceves et al., 2021b). Im Larvenstadium, fünf Tage nach der Befruchtung, führte eine Ibuprofen-Exposition während der Embryonalentwicklung zu Störungen des thermischen Präferenzverhaltens (Henry et al., 2022). Eine weitere Studie zeigt, dass eine Ibuprofen-Exposition Veränderungen in den Nieren von Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) verursachte sowie Hyalinose und erhöhten oxidativen Stress sowie Veränderungen in der Expression des Hitzeschockproteins 70. Die Leber der Fische zeigte dystrophische Veränderungen, zellulärer Kongestion und Entzündungen (Hodkovicova et al., 2022). Bei Wasserflöhen (*Daphnia magna*) führte die Exposition gegenüber Ibuprofen-Konzentrationen, die den in natürlichen Ökosystemen gemessenen

ähnlich sind, zu einer signifikanten Verringerung der Gesamtanzahl der Eier und Gelege pro Weibchen sowie der Körperlänge (Wang et al., 2016).

Für die Umweltwirkung von Diclofenac gibt es ein prominentes Negativbeispiel. Um die Jahrtausendwende starb in Parkistan fast die gesamte Geierpopulation aus. Nach einigen Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Geier zuvor Fleisch und Organe von toten Rindern zu sich genommen hatten, die vor ihrem Tod mit Diclofenac behandelt wurden (Oaks et al., 2004). Auch in Indien und Nepal wurde dieser Effekt beschrieben. Nach einem Verbot von Diclofenac verlangsamte sich der Rückgang der Geierpopulation (Prakash et al., 2012). Das (beinahe) Aussterben einer Population kann weitreichende Auswirkungen auf ein komplettes Ökosystem mit sich bringen. In Deutschland gibt es kein zugelassenes Tierarzneimittel, das den Wirkstoff Diclofenac enthält. Das ist allerdings nicht in allen EU-Ländern der Fall, sodass auch in Europa der erste in Verbindung mit Diclofenac gestorbene Geier dokumentiert wurde (Herrero-Villar et al., 2021).

Neben Ethinylestradiol stehen daher auch Ibuprofen und Diclofenac auf der Überwachungsliste der EU (Europäische Kommission, 2022). Für alle drei Wirkstoffe gibt es in Deutschland keine zugelassenen Tierarzneimittel. Ibuprofen kann bei Tieren – insbesondere bei Hunden – zu starken unerwünschten Nebenwirkungen führen (Scherkl und Frey, 1987) und der Einsatz von Ethinylestradiol ist in Deutschland bei Nutztieren gesetzlich verboten (BMEL, 2009a). Die drei Beispiele zeigen, dass Wirkstoffe sehr unterschiedliche Auswirkungen auf nicht-Zielorganismen haben können. Die Studienlage ist, je nach Wirkstoff und politischem Interesse, sehr heterogen. Die meisten Studien untersuchen die Wirkung eines einzelnen Wirkstoffs auf einen bestimmten nicht-Zielorganismus unter Laborbedingungen und in verschiedenen Konzentrationen. In der Natur sind nicht-Zielorganismen in der Regel deutlich geringeren Konzentrationen ausgesetzt als in den meisten Experimenten (Straub, 2016). Allerdings sind sie in der Umwelt oft gleichzeitig mehreren Wirkstoffen ausgesetzt, die gemeinsam auf die vorhandenen Organismen wirken. Eine Mischung mehrerer Wirkstoffe kann eine höhere Toxizität aufweisen als die von Einzelwirkstoffen in derselben Konzentration (Geiger et al., 2016).

Die Wirkstoffe an Position 4-8 der Risikobewertung aus Publikation 2 haben im Vergleich zu Ethinylestradiol, Ibuprofen und Diclofenac deutlich geringere aber immer noch relevante Risikoquotienten. Neben Ivermectin (RQ: 663,925) liegt Estriol (RQ: 634,902) auf einem ähnlichen Niveau. Etwas dahinter liegen die Wirkstoffe Dienogest (RQ: 383,801), Permethrin (RQ: 283,543) und Altrenogest (RQ: 208,651) (Publikation 2). Demnach ist aus Sicht der Tiermedizin vor allem bei den beiden Antiparasitika Ivermectin und Permethrin sowie dem hormonellen Wirkstoff Altrenogest eine mögliche Umweltrelevanz vorhanden. Altrenogest hat als Sexualhormon auch wie Ethinylestradiol und andere synthetische Gestagene eine Wirkung auf die Fruchtbarkeit von Fischen (Orlando und Ellestad, 2014; Kumar et al., 2015). Ivermectin hat negative Effekte sowohl auf im Wasser als auch im Boden lebende Organismen (Liebig et al., 2010). Auch Permethrin hat negative Auswirkungen auf Organismen

wie z.B. Flohkrebse in Böden oder Gewässern (Ding et al., 2010; Tang et al., 2018). Gerade bei Antiparasitika ist die Wirkung auf nicht-Zielorganismen in der Umwelt nicht verwunderlich, da diese Effekte im und am Tier medizinisch genutzt werden.

Auffällig ist, dass unter den Top 8 Wirkstoffen hormonelle, antiphlogistische und antiparasitäre Wirkstoffe zu finden sind, jedoch keine Antibiotika. Dabei nennt die WHO den Einsatz von Antibiotika und die dadurch entstehenden Resistenzen als eine der 10 größten Herausforderungen unserer Zeit für die menschliche Gesundheit (World Health Organization, 2019). Das liegt daran, dass sich die hier verwendete Art der Risikobewertung auf den toxischen Effekt auf nicht-Zielorganismen fokussiert. Die potenzielle Entstehung von Resistenzen spielt hier zunächst keine Rolle, da es dazu im Rahmen der Arzneimittelzulassung eigene Verfahren gibt. Dennoch ist die Entwicklung von Resistenzen gegen z.B. Antiparasitika und Antibiotika eine der spürbarsten Gefahren und Konsequenzen des Arzneimitteleinsatzes. Die Bestimmung eines Risikoquotienten ist hilfreich, um eine potenzielle Umweltgefährdung von Wirkstoffen vorzunehmen. Trotzdem sollte zusätzlich kritisch hinterfragt werden, ob noch weitere negative Effekte auf die Umwelt erwartbar sind.

5 AUSBLICK

Arzneimittel werden zur Gesunderhaltung von Mensch und Tier eingesetzt. Halter von Tieren sind sogar per Gesetz dazu verpflichtet, ihre Tiere gut zu versorgen und demnach auch bei Erkrankungen zu behandeln. Trotzdem können Arzneimittel auch Gefahren für die Umwelt mit sich bringen und damit im Sinne des One-Health-Ansatzes wiederum die Gesundheit von Mensch und Tier gefährden, wie das Beispiel der Geierpopulation in Asien zeigt. Auch wenn es sich dabei nicht um die Auswirkungen eines klassischen Spurenstoffeintrags in die Umwelt handelt, zeigt dieses Beispiel sehr deutlich, welche potenzielle Wirkung Arzneimittel auf nicht-Zielorganismen haben können. Viele Auswirkungen sind bis heute nur in Laborversuchen beschrieben und machen das Thema daher für die Öffentlichkeit wenig greifbar. Zudem ist es im komplexen Ökosystem mit diversen Eingriffen durch den Menschen sehr schwierig, die direkte kausale Wirkung von Arzneimittelrückständen auf das Ökosystem zu messen. Neben der toxischen Umweltwirkung zeigt die steigende Zahl an resistenten Erregern gegenüber Antibiotika und Antiparasitika, dass ein bewusster Arzneimitteleinsatz unter Berücksichtigung möglicher Gefahren zwingend erforderlich ist.

Der humanmedizinische Arzneimitteleinsatz pro Kopf in Deutschland steigt mit zunehmendem Alter bis zum 89. Lebensjahr an. 70 % der Arzneimittel werden von Erwachsenen ab 60 Jahren eingenommen (Statista, 2024). Schätzungen gehen davon aus, dass der Anteil der über 67-jährigen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland von 19,7 % im Jahr 2021 auf 26,7 % im Jahr 2060 ansteigen wird (Statistisches Bundesamt, 2022). Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass der Arzneimitteleinsatz in der Humanmedizin über die Jahre noch ansteigen wird. Insbesondere bei den als potenziell umweltgefährdend eingeschätzten Substanzen Ethinylestradiol, Ibuprofen und Diclofenac kann dies zu einem vermehrten Eintrag in die Umwelt und zu einer größeren Gefahr für das aquatische und terrestrische Ökosystem führen. In der Nutztierhaltung gibt es in Deutschland dagegen einen Trend hin zum Rückgang der Tierzahlen und der Betriebe. Allein der Schweinebestand sank zwischen 2010 und 2020 um etwa 5 % (Statistisches Bundesamt, 2021a). Dies ist sicher auch ein Grund für den Rückgang der Antibiotikaverkaufszahlen und lässt für die Zukunft vermuten, dass der Arzneimitteleinsatz in der Nutztiermedizin insgesamt weiter sinken wird.

Abschließend lässt sich feststellen, dass der Arzneimitteleinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren gut dokumentiert ist, jedoch zum Teil noch analog und vor allem lokal. Trotzdem ist es mit etwas Aufwand möglich, den Einsatz von Arzneimitteln zu beschreiben. Der Einsatz von Arzneimitteln auf landwirtschaftlichen Betrieben trägt dazu bei, dass Wirkstoffe ihren Weg in die Umwelt finden. Je nach Wirkstoff kann es dabei zu kleineren oder größeren Effekten auf das Ökosystem kommen. Vor allem Antiphlogistika und Hormone aus der Humanmedizin sowie Antiparasitika und Hormone aus der Tiermedizin haben nach aktuellem Wissensstand den größten umwelttoxischen Effekt auf das aquatische oder das terrestrische Ökosystem. Nicht zu vergessen ist die zusätzliche Gefahr der Entstehung von Resistenzen, vor allem gegen antibakterielle Wirkstoffe.

Um Prognosen über die zukünftige Höhe des Arzneimitteleinsatzes und die daraus resultierenden Effekte auf die Umwelt erstellen zu können, bedarf es noch erheblicher weiterer Forschungsanstrengungen. Ein erster Schritt wäre, dass neben den Antibiotika auch alle anderen eingesetzten Arzneimittel zentral und digital für jeden Betrieb erfasst werden. Vorhersagen über zukünftige Entwicklungen und Effekte des Arzneimitteleinsatzes können nur auf einer soliden Datenbasis erfolgen. Darüber hinaus bedarf es weiterer Anstrengungen, die Toxizität von Einzelwirkstoffen und von Wirkstoffgemischen, wie sie in der Umwelt vorkommen, sowohl im Feld als auch im Labor zu untersuchen. Interessant wäre auch der Aufbau eines Monitoringsystems mit regelmäßigen Boden- und Wasserproben in Verbindung mit einer lokalen Erhebung des Arzneimittelverbrauchs. So können Veränderungen im Arzneimittelgebrauch über die Zeit verfolgt und potenzielle Auswirkungen auf den Umwelteintrag sowie die Funde in Umweltproben beobachtet werden. Neben Untersuchungen zur Wirkung der Substanzen in der Umwelt sind weitere Daten über die Ausscheidung der Wirkstoffe sowie über das Verhalten der Wirkstoffe und Metabolite in den verschiedenen Umweltkompartimenten notwendig. Nur so kann eine realistische Betrachtung der möglichen Umweltszenarien erfolgen.

Abschließend lässt sich sagen, dass in diesem Bereich nur eine ganzheitliche Betrachtung zielführend ist. Nach dem One-Health-Ansatz sollte der gesamte Einsatz von Arzneimitteln aus Human- und Tiermedizin gemeinsam betrachtet werden. Auch wenn es in Deutschland bereits eine Vielzahl von Bemühungen gibt, machen Spurenstoffeinträge und die daraus resultierende Wirkung auf die Umwelt nicht vor Landesgrenzen halt. Daher wären Bemühungen zur Betrachtung und Einschätzung der Situation auch auf globaler Ebene wünschenswert.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Arzneimittel spielen eine zentrale Rolle bei der Sicherung der Lebensqualität von Mensch und Tier. Sie werden sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin erfolgreich eingesetzt. Durch den Einsatz von Arzneimitteln können Wirkstoffe und Metabolite aber auch auf verschiedenen Wegen in die Umwelt gelangen. Humanarzneimittel finden dabei vor allem über die Kanalisation und Kläranlagen ihren Weg in die Oberflächengewässer, während Tierarzneimittel über Wirtschaftsdünger auf Flächen und Böden gelangen. Die unterschiedlichen Eintragspfade werden auch bei der Umweltverträglichkeitsprüfung, die ein Wirkstoff im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels durchläuft, berücksichtigt. So wird bei Humanarzneimitteln vor allem die Toxizität für Wasserorganismen und bei Tierarzneimitteln für Bodenorganismen untersucht. Weltweit gibt es über 2.000 Veröffentlichungen, die das Vorkommen von Arzneimitteln in der Umwelt dokumentieren. Zudem gibt es Studien, die die negativen Auswirkungen von Arzneimitteln auf Umweltorganismen beschreiben, wie zum Beispiel eine verminderte Fortpflanzungsfähigkeit bei Fischen. Darüber hinaus können Resistenzen gegen Antibiotika oder Antiparasitika entstehen, die ebenfalls negative Auswirkungen auf Mensch, Tier und Umwelt haben können.

Auf europäischer und nationaler Ebene gibt es einige klare rechtliche Vorgaben für die zentralisierte Dokumentation der Abgabe von Arzneimitteln an Tierarztpraxen und des Einsatzes bei Tieren. Zudem werden europaweit Daten zum Antibiotikaeinsatz erhoben und Maßnahmen ergriffen, um deren Einsatz zu reduzieren. Für andere Arzneimittelgruppen, wie Antiphlogistika oder Antiparasitika hingegen, liegen in Deutschland und anderen europäischen Mitgliedstaaten jedoch keine zentral erfassten systematischen Daten zum Einsatz bei landwirtschaftlichen Nutztieren vor. Daher können aufgrund fehlender Kenntnisse über eingesetzte Mengen von Arzneimitteln in der Tiermedizin bislang keine Umweltfolgen abgeschätzt werden.

Das Ziel dieser Dissertation bestand daher darin, den Einsatz von Arzneimitteln auf landwirtschaftlichen Betrieben in Deutschland zu erfassen und zu analysieren, um anschließend mögliche Umweltfolgen zu beurteilen.

Um den Arzneimitteleinsatz bei Milchkühen zu beschreiben, wurden für die Publikation 1 Daten von 50 Milchviehbetrieben in Deutschland erhoben und analysiert. Die am häufigsten verwendete Wirkstoffgruppe sind Antibiotika (40,13 %), gefolgt von Antiphlogistika (18,86 %), Antiparasitika (13,09 %) und Hormonen (9,29 %). Die Therapiehäufigkeiten der Betriebe reichen von 0,94 bis 21,69 Tagen pro Jahr und sind ungleichmäßig auf die Betriebe verteilt. Im Jahr 2020 wurde eine Kuh durchschnittlich an 6 Tagen behandelt: 2,34 Tage mit Antibiotika, 1,07 Tage mit Antiphlogistika, 0,76 Tage mit Antiparasitika und 0,41 Tage mit Hormonen. Als Faktoren, die den Arzneimitteleinsatz beeinflussen, konnten das Vorhandensein eines tierärztlichen Betreuungsvertrags, hohe Milchleistung,

Weidehaltung, Nutzungsdauer, die Betriebsgröße sowie die Nutzung eines Klauenbads identifiziert werden.

In Publikation 2 wurden Daten von 129 landwirtschaftlichen Betrieben, die Rinder, Schweine oder Hühner halten, in neun Bundesländern für das Jahr 2020 erhoben und auf die gesamte deutsche Tierhaltung hochgerechnet. Insgesamt wurden 162 verschiedene Wirkstoffe mit einer Gesamtmenge von 1.368 Tonnen identifiziert. Mengemäßig waren Antibiotika, Elektrolyte, Antiphlogistika, Kohlenhydrate und Antiparasitika am bedeutendsten. Die Tierarzneimitteldaten wurden nach dem One-Health-Ansatz mit Daten zum Einsatz von Arzneimitteln in der Humanmedizin aus demselben Jahr ergänzt. Dabei zeigte sich, dass der Antibiotikaeinsatz in Human- und Tiermedizin weitgehend ausgeglichen ist, die Verteilung der Wirkstoffgruppen jedoch unterschiedlich ausfällt. Antiphlogistika und Hormone werden überwiegend in der Humanmedizin verwendet, während Antiparasitika vor allem in der Tiermedizin eingesetzt werden. Ein Abgleich der erhobenen Wirkstoffe mit Umweltfunden ergab, dass 274 Human- und 46 Tierarzneimittel in der Umwelt nachgewiesen wurden. Eine Umweltrisikobewertung konnte aufgrund fehlender Daten lediglich für einen kleinen Teil der Wirkstoffe, insgesamt 41 Substanzen, durchgeführt werden. Bei 12 dieser Wirkstoffe, darunter Ethinylestradiol, Ibuprofen, Diclofenac und Ivermectin, wurde ein hohes Umweltrisiko festgestellt, während andere, wie Tetracyclin und Sulfadiazin, als ökologisch unbedenklich eingestuft wurden.

Diese Arbeit zeigt, dass die Erhebung von Arzneimitteldaten auf freiwilliger Basis qualitativ hochwertige Daten liefert. Staatliche Erhebungen, die in letzter Konsequenz auf eine Minimierung des Arzneimitteleinsatzes abzielen, kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Auf lange Sicht ist die stetige Minimierung des Arzneimitteleinsatzes jedoch nicht grundsätzlich mit dem Tierwohl vereinbar, da kranke Tiere behandelt werden müssen. Die Einbeziehung von Tierwohlparametern in Monitoringsysteme ist daher zu empfehlen. Ein bewusster Arzneimitteleinsatz bleibt dennoch und insbesondere in Bezug auf Umweltfolgen wichtig. Nur ist die Datenlage zur Bewertung dieser Umweltfolgen noch unvollständig: Es mangelt an Informationen über die tatsächliche Ausscheidungsmenge einzelner Wirkstoffe, die spezifische Toxizität der Wirkstoffe sowie die Wirkungen von Wirkstoffgemischen in der Umwelt. Diese Arbeit zeigt erste Umweltrisikobewertungen für einzelne Wirkstoffe und hebt insbesondere Wirkstoffe mit einem hohen Risiko hervor.

In den kommenden Jahrzehnten ist aufgrund der alternden Bevölkerung ein weiterer Anstieg des Arzneimittelverbrauchs, insbesondere in der Humanmedizin, zu erwarten. Dies könnte auch eine zunehmende Gefahr für die Umwelt darstellen, wenn keine geeigneten Maßnahmen zur Kontrolle und Reduktion von Arzneimittelemissionen ergriffen werden. Es bedarf daher weiterer umfassender Datenerhebungen und Forschungsanstrengungen zu den Umweltwirkungen von Arzneimitteln sowie einer integrierten Betrachtung von Human- und Tierarzneimitteln im Sinne des One-Health-Ansatzes, um geeignete Schutzmaßnahmen zur Minimierung der Risiken für Mensch, Tier und Umwelt zu entwickeln.

7 SUMMARY

The role of pharmaceuticals in maintaining the quality of life for both humans and animals is undeniable. They are essential not only for disease treatment, prevention, and therapy but also for ensuring food safety. In both human and veterinary medicine, pharmaceuticals are used extensively and successfully. Beside their described usefulness, pharmaceutical substances and their metabolites can enter the environment through various pathways and exert adverse effects in the environment. Human pharmaceuticals primarily enter surface waters via sewage systems and wastewater treatment plants, while veterinary drugs, particularly from livestock, enter soils through the application of manure. These pathways are considered during the environmental risk assessment process, which is part of the approval procedure for pharmaceutical substances. For human pharmaceuticals, the focus is typically on aquatic toxicity, whereas for veterinary pharmaceuticals, the effects on soil organisms are of primary concern. Globally, more than 2,000 publications document the presence of pharmaceuticals in the environment, with increasing numbers of studies highlighting negative impacts on environmental organisms, such as reduced reproductive capacity in fish populations. Furthermore, the development of resistance against antibiotic and antiparasitic compounds can exert negative effects on individual organisms as well as on aquatic and terrestrial ecosystems.

On both European and national levels, legal frameworks exist that govern the centralized documentation of delivery of pharmaceuticals to veterinarians as well as their use in animals. For instance, antibiotic usage data are systematically collected across Europe, supported by following action plans to facilitate its reduction. However, for other pharmaceutical groups, such as anti-inflammatory and antiparasitic drugs, there is a notable lack of comprehensive centralized data on their use in livestock production in Germany and other European countries.

The primary objective of this dissertation was therefore to assess and analyze pharmaceutical usage on agricultural farms in Germany, with a focus on evaluating potential environmental risks.

To provide a detailed account of pharmaceutical use in dairy farming, data were collected and analyzed from 50 dairy farms across Germany, forming the basis of Publication 1. Antibiotics were identified as the most frequently used active substance group (40.13%), followed by anti-inflammatory drugs (18.86%), antiparasitics (13.09%), and hormones (9.29%). Treatment frequencies varied significantly across farms, ranging from 0.94 to 21.69 days per year. In 2020, the average dairy cow received treatment for a total of six days: 2.34 days with antibiotics, 1.07 days with anti-inflammatory drugs, 0.76 days with antiparasitics, and 0.41 days with hormones. Several factors were found to influence pharmaceutical usage, including the presence of a veterinary care contract, high milk yield, grazing, longevity, farm size, and the use of claw baths.

In Publication 2, data from 129 agricultural farms housing cattle, pigs, or chickens across nine federal states were collected and extrapolated to estimate pharmaceutical use across Germany's livestock sector. A total of 162 active substances were identified, amounting to 1,368 tons. Antibiotics, electrolytes, anti-inflammatory drugs, carbohydrates, and antiparasitics were the most widely used in terms of volume. The veterinary pharmaceutical data were supplemented with data on human pharmaceuticals from the same year, following the One Health approach. The comparison revealed that the quantity of antibiotics used in human and veterinary medicine was relatively balanced, although the distribution of antibiotic groups differed. Anti-inflammatory drugs and hormones were predominantly used in human medicine, while antiparasitics were used mostly in veterinary medicine. A comparison with environmental data indicated that 274 human and 46 veterinary pharmaceuticals were detected in the environment. However, due to a lack of comprehensive data, environmental risk assessments could only be performed for 41 substances. Of these, 12 substances, including ethinylestradiol, ibuprofen, diclofenac, and ivermectin, were found to pose a high environmental risk, while others, such as tetracycline and sulfadiazine, were deemed to have minimal environmental impact.

This research demonstrates that voluntary data collection can yield high-quality information on pharmaceutical usage, similar to outcomes observed in government-led efforts to reduce pharmaceutical use. However, long-term minimization of pharmaceutical use is not in general fully compatible with animal welfare, as sick animals require treatment. Therefore, it is recommended that animal welfare parameters should be incorporated into monitoring systems. Conscious and judicious pharmaceutical use remains essential, particularly concerning environmental consequences. Nevertheless, current data on environmental impacts remain incomplete: significant knowledge gaps persist regarding the actual excretion quantities of individual active substances, their specific toxicities, and the effects of pharmaceutical mixtures in the environment. This study provides initial environmental risk assessments for individual compounds, highlighting those substances with particularly high environmental risks.

In the coming decades, an increase in pharmaceutical consumption, particularly in human medicine, is expected due to an aging population. This trend could exacerbate environmental risks unless effective measures to control and reduce pharmaceutical emissions are implemented. Comprehensive data collection, further research on the environmental impacts of pharmaceuticals, and an integrated approach to human and veterinary pharmaceuticals, in line with the One Health framework, are essential for developing protective measures that minimize risks for humans, animals, and the environment.

8 REFERENZLISTE

- Abbas, B., Linke, I., and Kratz, W. (2001). Erhebung des Verbrauchs von Arzneimittelwirkstoffen im Land Brandenburg. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung* 13(4), 197-203. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03038257>.
- Abdallah, M., Bethäuser, J., Tettenborn, F., Hein, A., and Hamann, M. (2024). Pharmaceutical consumption in human and veterinary medicine in Germany: potential environmental challenges. *Frontiers in Environmental Science* 12. doi: <https://doi.org/10.3389/fenvs.2024.1443935>.
- Akash, S., Sivaprakash, B., Rajamohan, N., Pandiyan, C.M., and Vo, D.-V.N. (2022). Pesticide pollutants in the environment – A critical review on remediation techniques, mechanism and toxicological impact. *Chemosphere* 301, 134754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134754>.
- Almeida, Á., Silva, M.G., Soares, A.M.V.M., and Freitas, R. (2020). Concentrations levels and effects of 17 α -Ethinylestradiol in freshwater and marine waters and bivalves: A review. *Environmental Research* 185, 109316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109316>.
- Andersson, C., Katsiadaki, I., Lundstedt-Enkel, K., and Örberg, J. (2007). Effects of 17 α -ethinylestradiol on EROD activity, spiggin and vitellogenin in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquatic Toxicology* 83(1), 33-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.03.008>.
- Andreopoulou, M., Chaligiannis, I., Sotiraki, S., Dausgchies, A., and Bangoura, B. (2022). Prevalence and molecular detection of Eimeria species in different types of poultry in Greece and associated risk factors. *Parasitology Research* 121(7), 2051-2063. doi: <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07525-4>.
- Aris, A.Z., Shamsuddin, A.S., and Praveena, S.M. (2014). Occurrence of 17 α -ethinylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment International* 69, 104-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.011>.
- Aus der Beek, T., Weber, F.-A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., et al. (2016). Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(4), 823-835. doi: <https://doi.org/10.1002/etc.3339>.
- Barra Caracciolo, A., Topp, E., and Grenni, P. (2015). Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 106, 25-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.040>.
- Bártíková, H., Podlipná, R., and Skálová, L. (2016). Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere* 144, 2290-2301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.137>.
- Bashatah, A., and Wajid, S. (2020). Knowledge and Disposal Practice of Leftover and Expired Medicine: A Cross-Sectional Study from Nursing and Pharmacy Students' Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(6), 2068. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17062068>.
- Berg, C., Halldin, K., Fridolfsson, A.-K., Brandt, I., and Brunström, B. (1999). The avian egg as a test system for endocrine disrupters: effects of diethylstilbestrol and ethinylestradiol on sex organ develop. *Science of The Total Environment* 233(1), 57-66. doi: [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00179-5](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00179-5).
- Blackwell, P.A., Kay, P., and Boxall, A.B.A. (2007). The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. *Chemosphere* 67(2), 292-299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.09.095>.
- BMEL (2006). *Tierschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206, 1313), das zuletzt durch Artikel 2 Absatz 20 des Gesetzes vom 20. Dezember 2022 (BGBl. I S. 2752) geändert worden ist* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/tierschg/> [Accessed 16.07.2024].
- BMEL (2009a). *Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/pharmstv/BJNR014790977.html> [Accessed 05.08.2024].

- BMEL (2009b). *Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 8. Juli 2009 (BGBl I S. 1760), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 21. Februar 2018 (BGBl I S. 213) geändert worden ist* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/t_hav/ [Accessed 15.07.2024].
- BMEL (2013). *Bekanntmachung des Berechnungsverfahrens zur Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes durch die zuständige Behörde: BAnz AT 22.02.2013 B2* [Online]. Available: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1> [Accessed 15.07.2024].
- BMEL (2015). *Tierhalter-Arzneimittelanwendungs- und Nachweisverordnung (THAMNV) vom 17. Juli 2015 (BGBl. I S. 1380, 1382)* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/thamnv/> [Accessed 15.07.2024].
- BMEL (2020). *Verordnung zum Schutz gegen die Verschleppung von Tierseuchen im Viehverkehr (Viehverkehrsverordnung - ViehVerkV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. Mai 2020 (BGBl. I S. 1170)* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/viehverk_v_2007/ [Accessed 15.07.2024].
- BMEL (2021). *Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (TAMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 27. September 2021 (BGBl I S. 4530)* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/tamg/> [Accessed 15.07.2024].
- BMEL (2022a). *Agrarstatistikgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 17. Dezember 2009 (BGBl. I S. 3886), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 14. November 2022 (BGBl. I S. 2030) geändert worden ist* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/agrstatg/> [Accessed 15.07.2024].
- BMEL (2022b). *Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 15. September 2021 (BGBl. I S. 4253; 2022 I S. 28), das zuletzt durch Artikel 2 Absatz 6 des Gesetzes vom 20. Dezember 2022 (BGBl. I S. 2752) geändert worden ist* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/lfgb/> [Accessed 15.07.2024].
- Bottoni, P., and Caroli, S. (2018). Presence of residues and metabolites of pharmaceuticals in environmental compartments, food commodities and workplaces: A review spanning the three-year period 2014–2016. *Microchemical Journal* 136, 2-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.06.016>.
- Boulard, L., Dierkes, G., Schlüsener, M.P., Wick, A., Koschorreck, J., and Ternes, T.A. (2020). Spatial distribution and temporal trends of pharmaceuticals sorbed to suspended particulate matter of German rivers. *Water Research* 171, 115366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115366>.
- Boxall, A.B., Fogg, L.A., Blackwell, P.A., Kay, P., Pemberton, E.J., and Croxford, A. (2004). Veterinary medicines in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 180, 1-91. doi: https://doi.org/10.1007/0-387-21729-0_1.
- Boxall, A.B., Kolpin, D.W., Halling-Sørensen, B., and Tolls, J. (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environmental Science & Technology* 37(15), 286a-294a. doi: <https://doi.org/10.1021/es032519b>.
- Brain, R.A., Hanson, M.L., Solomon, K.R., and Brooks, B.W. (2008). "Aquatic Plants Exposed to Pharmaceuticals: Effects and Risks," in *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, ed. D.M. Whitacre. (New York, NY) Springer New York, 67-115. doi: https://doi.org/10.1007/978-0-387-71724-1_3.
- Bretschneider, G., Elizalde, J.C., and Pérez, F.A. (2008). The effect of feeding antibiotic growth promoters on the performance of beef cattle consuming forage-based diets: A review. *Livestock Science* 114(2), 135-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2007.12.017>.
- Brezina, E., Prasse, C., Meyer, J., Mückter, H., and Ternes, T.A. (2017). Investigation and risk evaluation of the occurrence of carbamazepine, oxcarbazepine, their human metabolites and transformation products in the urban water cycle. *Environmental Pollution* 225, 261-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.106>.
- Bundesministerium des Innern und für Heimat (2005). *Gesetz zur Regelung des Zugangs zu Informationen des Bundes zu Informationen des Bundes (Informationsfreiheitsgesetz - IFG)* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifg/IFG.pdf> [Accessed 22.07.2024].

- Bundesministerium für Umwelt, N., nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz, (2004). *Umweltinformationsgesetz (UIG)* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/uig_2005/ UIG.pdf [Accessed 22.07.2024].
- Bundesrat (2024). *Drucksache 338/24* [Online]. Available: https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2024/0301-0400/338-24.pdf?__blob=publicationFile&v=1 [Accessed 14.10.2024].
- Bundesverband für Tiergesundheit (2019). *OneHealth* [Online]. Available: https://www.bft-online.de/fileadmin/bft/Themen/OneHealth_Folder_20190508-_neues_Logo_Vers3.pdf [Accessed 14.10.2024].
- Bundesverband für Tiergesundheit (2024). "Tierarzneimittel in der Umwelt," in *Deutsche Tierärzteblatt*. 72(10), (Berlin) Schlütersche Fachmedien GmbH, 1260.
- BVL (2021). *Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen* [Online]. Available: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html [Accessed 22.08.2022].
- BVL (2023). *Abgabemengen von Antibiotika in Tiermedizin gehen weiter zurück: Weiterer Rückgang auch bei Fluorchinolonen, Cephalosporinen der 3. und 4. Generation sowie bei Polypeptidantibiotika* [Online]. Available: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2023/2023_PM_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html#:~:text=Nach%20Angaben%20des%20Bundesamtes%20f%C3%BCr,2020%2014%2C3%20%25%20betragen. [Accessed 22.07.2024].
- BVL (2024). *Die Bestimmung der Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten* [Online]. Available: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/05_AufgAntibiotikaResistenz/03_KennzahlenTherapiehaeufigkeit/KennzahlenTherapiehaeufigkeit_node.html [Accessed 05.04.2024].
- Charlier, J., Bartley, D.J., Sotiraki, S., Martinez-Valladares, M., Claerebout, E., von Samson-Himmelstjerna, G., et al. (2022). "Chapter Three - Anthelmintic resistance in ruminants: challenges and solutions," in *Advances in Parasitology*, eds. D. Rollinson & R. Stothard. 115) Academic Press, 171-227. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2021.12.002>.
- Crane, M., Watts, C., and Boucard, T. (2006). Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Science of The Total Environment* 367(1), 23-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.04.010>.
- Dalloul, R.A., and Lillehoj, H.S. (2006). Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development. *Expert Review of Vaccines* 5(1), 143-163. doi: <https://doi.org/10.1586/14760584.5.1.143>.
- Ding, Y., Harwood, A.D., Foslund, H.M., and Lydy, M.J. (2010). Distribution and toxicity of sediment-associated pesticides in urban and agricultural waterways from Illinois, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29(1), 149-157. doi: <https://doi.org/10.1002/etc.13>.
- Du, J., Mei, C.-F., Ying, G.-G., and Xu, M.-Y. (2016). Toxicity Thresholds for Diclofenac, Acetaminophen and Ibuprofen in the Water Flea *Daphnia magna*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 97(1), 84-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s00128-016-1806-7>.
- EMA (2009). *Naxcel : EPAR - Scientific Discussion* [Online]. Available: <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/de/600000003432#dokumente> [Accessed 23.07.2024].
- EMA (2010). *Metacam : EPAR - Scientific Discussion* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/metacam> [Accessed 23.07.2024].
- EMA (2011). *Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005-2009)' (EMA/238630/2011)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/wc500112309_en.pdf [Accessed 02.04.2024].
- EMA (2016). *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38: EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-impact-assessment-veterinary-medicinal-products-support-vich-guidelines-gl6-and-gl38_en.pdf [Accessed 05.04.2024].
- EMA (2021a). *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Sales Data and Animal Population Data Reporting Protocol: EMA/210691/2015-Rev.4* [Online].

- Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-web-based-sales-and-and-animal-population-data-collection-protocol_en.pdf [Accessed 04.04.2024].
- EMA (2021b). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020: Trends from 2010 to 2020 Eleventh ESVAC report* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/esvac_report_2019_2020_en_0.pdf [Accessed 04.04.2024].
- EMA (2024). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use: EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf [Accessed 15.07.2024].
- EU (2001). *Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083> [Accessed 15.07.2024].
- EU (2003). *REGULATION (EC) No 1831/2003 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831> [Accessed 15.07.2024].
- EU (2004). *VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726> [Accessed 15.07.2024].
- EU (2009). *Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs, zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Text von Bedeutung für den EWR)* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009R0470> [Accessed 15.07.2024].
- EU (2022a). *Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC* [Online]. Available: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj> [Accessed 15.07.2024].
- EU (2022b). *Verordnung (EU) 2019/4 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Arzneifuttermitteln, zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 183/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates sowie zur Aufhebung der Richtlinie 90/167/EWG des Rates (Text von Bedeutung für den EWR)* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019R0004> [Accessed 15.07.2024].
- EU (2022c). *Verordnung (EU) 2019/5 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel und der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (Text von Bedeutung für den EWR)* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019R0005> [Accessed 15.07.2024].
- Europäische Kommission (2019). *Der europäische Grüne Deal* [Online]. Available: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/european-green-deal_de [Accessed 14.10.2024].
- Europäische Kommission (2020). *Farm to Fork Strategy* [Online]. Available: https://food.ec.europa.eu/document/download/472acca8-7f7b-4171-98b0-ed76720d68d3_en?filename=f2f_action-plan_2020_strategy-info_en.pdf [Accessed 14.10.2024].

- Europäische Kommission (2021). *Delegierte Verordnung (EU) 2021/578 der Kommission vom 29. Januar 2021 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf Anforderungen an die Erhebung von Daten über das Verkaufsvolumen und die Anwendung von antimikrobiellen Arzneimitteln bei Tieren* [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0578> [Accessed 15.07.2024].
- Europäische Kommission (2022). *ANNEXES to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy* [Online]. Available: https://environment.ec.europa.eu/document/download/5aa45d99-811a-4e45-b89a-c10e30745fc1_en?filename=Annexes%20to%20the%20proposal_0.pdf&prefLang=de [Accessed 05.08.2024].
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxēaus, N., Giudice, R.L., et al. (2004). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* 23(5), 1344-1354. doi: <https://doi.org/10.1897/03-246>.
- Fink, D.W., and Porra, A.G. (1994). "Pharmacokinetics of Ivermectin in Animals and Humans," in *Ivermectin and Abamectin*, ed. W.C. Campbell. 1(New York) Springer, 113-130.
- Garmshausen, J., Kloas, W., and Hoffmann, F. (2015). 17 α -Ethinylestradiol can disrupt hemoglobin catabolism in amphibians. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 171, 34-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.03.004>.
- Gavalchin, J., and Katz, S.E. (2020). The Persistence of Fecal-Borne Antibiotics in Soil. *Journal of AOAC INTERNATIONAL* 77(2), 481-485. doi: <https://doi.org/10.1093/jaoac/77.2.481>.
- Geiger, E., Hornek-Gausterer, R., and Saçan, M.T. (2016). Single and mixture toxicity of pharmaceuticals and chlorophenols to freshwater algae *Chlorella vulgaris*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 129, 189-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.03.032>.
- Giunchi, V., Fusaroli, M., Linder, E., Villén, J., Wettermark, B., Nekoro, M., et al. (2023). The environmental impact of pharmaceuticals in Italy: Integrating healthcare and eco-toxicological data to assess and potentially mitigate their diffusion to water supplies. *British Journal of Clinical Pharmacology* 89(7), 2020-2027. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.15761>.
- Graumnitz, S., and Jungmann, D. (2021). *The database "Pharmaceuticals in the Environment"* [Online]. Dessau-Roßlau: German Environment Agency,. Available: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/texte_163-2021_the_database_pharmaceuticals_in_the_environment.pdf [Accessed 20.09.2024].
- Groh, K., vom Berg, C., Schirmer, K., and Tlili, A. (2022). Anthropogenic Chemicals As Underestimated Drivers of Biodiversity Loss: Scientific and Societal Implications. *Environmental Science & Technology* 56(2), 707-710. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c08399>.
- Gunnarsson, L., Snape, J.R., Verbruggen, B., Owen, S.F., Kristiansson, E., Margiotta-Casaluci, L., et al. (2019). Pharmacology beyond the patient – The environmental risks of human drugs. *Environment International* 129, 320-332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.075>.
- Hallgren, P., Sorita, Z., Berglund, O., and Persson, A. (2012). Effects of 17 α -ethinylestradiol on individual life-history parameters and estimated population growth rates of the freshwater gastropods *Radix balthica* and *Bithynia tentaculata*. *Ecotoxicology* 21(3), 803-810. doi: <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0841-8>.
- Hamscher, G., and Bachour, G. (2018). Veterinary drugs in the environment: current knowledge and challenges for the future. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 66(4), 751-752. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05601>.
- Hamscher, G., and Mohring, S.A.I. (2012). Tierarzneimittel in Böden und in der aquatischen Umwelt. *Chemie Ingenieur Technik* 84(7), 1052-1061. doi: <https://doi.org/10.1002/cite.201100255>.
- Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Höper, H., and Nau, H. (2005). Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(4), 861-868. doi: <https://doi.org/10.1897/04-182R.1>.

- Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Sczesny, S., Nau, H., and Hartung, J. (2003). Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm: a new source of health hazard for farmers? *Environmental Health Perspectives* 111(13), 1590-1594. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6288>.
- Hamscher, G., and Petri, M. (2017). "Literaturstudie - Vorkommen und mögliche Wirkungen von Hormonen aus der Tierproduktion auf Wasser und Boden," in *Dissertation: Untersuchung zum Verhalten von Schwermetallen, Antibiotika und Hormonen in landwirtschaftlich genutztem Boden*. (Gießen) Fachbereich Biologie und Chemie, Justus-Liebig-Universität Gießen. doi: <http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-10457>.
- Hemme, M., Ruddat, I., Hartmann, M., Werner, N., van Rennings, L., Käsbohrer, A., et al. (2018). Antibiotic use on German pig farms: A longitudinal analysis for 2011, 2013 and 2014. *PLOS ONE* 13(7), e0199592. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592>.
- Henry, J., Bai, Y., Kreuder, F., Saaristo, M., Kaslin, J., and Wlodkovic, D. (2022). Sensory-Motor Perturbations in Larval Zebrafish (*Danio rerio*) Induced by Exposure to Low Levels of Neuroactive Micropollutants during Development. *International Journal of Molecular Sciences* 23(16), 8990. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23168990>.
- Herrero-Villar, M., Delepouille, É., Suárez-Regalado, L., Solano-Manrique, C., Juan-Sallés, C., Iglesias-Lebrija, J.J., et al. (2021). First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Science of The Total Environment* 782, 146890. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>.
- Hinck, J.E., Blazer, V.S., Schmitt, C.J., Papoulias, D.M., and Tillitt, D.E. (2009). Widespread occurrence of intersex in black basses (*Micropterus* spp.) from U.S. rivers, 1995–2004. *Aquatic Toxicology* 95(1), 60-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.08.001>.
- Hodkovicova, N., Hollerova, A., Blahova, J., Mikula, P., Crhanova, M., Karasova, D., et al. (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs caused an outbreak of inflammation and oxidative stress with changes in the gut microbiota in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Science of The Total Environment* 849, 157921. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157921>.
- Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., et al. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 387(10014), 176-187. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
- Hommerich, K., Ruddat, I., Hartmann, M., Werner, N., Käsbohrer, A., and Kreienbrock, L. (2019). Monitoring antibiotic usage in german dairy and beef cattle farms—A longitudinal analysis. *Frontiers in Veterinary Science* 6, 244. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00244>.
- Jan-Roblero, J., and Cruz-Maya, J.A. (2023). Ibuprofen: Toxicology and Biodegradation of an Emerging Contaminant. *Molecules* 28(5), 2097. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules28052097>.
- Jobling, S., Nolan, M., Tyler, C.R., Brighty, G., and Sumpter, J.P. (1998). Widespread Sexual Disruption in Wild Fish. *Environmental Science & Technology* 32(17), 2498-2506. doi: <https://doi.org/10.1021/es9710870>.
- Kasabova, S., Hartmann, M., Freise, F., Hommerich, K., Fischer, S., Wilms-Schulze-Kump, A., et al. (2021). Antibiotic Usage Pattern in Broiler Chicken Flocks in Germany. *Frontiers in Veterinary Science* 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.673809>.
- Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M., et al. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(21), 8897-8901. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0609568104>.
- Kuipers, A., Koops, W.J., and Wemmenhove, H. (2016). Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012. *Journal of Dairy Science* 99(2), 1632-1648. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8428>.
- Kumar, M., Jaiswal, S., Sodhi, K.K., Shree, P., Singh, D.K., Agrawal, P.K., et al. (2019). Antibiotics bioremediation: Perspectives on its ecotoxicity and resistance. *Environment International* 124, 448-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.065>.
- Kumar, V., Johnson, A.C., Trubiroha, A., Tumová, J., Ihara, M., Grabic, R., et al. (2015). The Challenge Presented by Progestins in Ecotoxicological Research: A Critical Review. *Environmental Science & Technology* 49(5), 2625-2638. doi: <https://doi.org/10.1021/es5051343>.

- Larcher, S., and Yargeau, V. (2013). Biodegradation of 17 α -ethinylestradiol by heterotrophic bacteria. *Environmental Pollution* 173, 17-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.10.028>.
- Larsson, D.G.J., and Flach, C.-F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology* 20(5), 257-269. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>.
- Leonard, A.F.C., Zhang, L., Balfour, A.J., Garside, R., Hawkey, P.M., Murray, A.K., et al. (2018). Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant *E. coli* in UK coastal water users: Environmental surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey). *Environment International* 114, 326-333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.003>.
- Liebig, M., Fernandez, Á.A., Blübaum-Gronau, E., Boxall, A., Brinke, M., Carbonell, G., et al. (2010). Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integrated Environmental Assessment and Management* 6(S1), 567-587. doi: <https://doi.org/10.1002/ieam.96>.
- Loke, M.-L., Ingerslev, F., Halling-Sørensen, B., and Tjørnelund, J. (2000). Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. *Chemosphere* 40(7), 759-765. doi: [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00450-6](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00450-6).
- Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., and Seifert, R. (2022). *Arzneiverordnungs Report 2022*. Berlin: Springer-Verlag GmbH. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-66303-5>.
- Martyniuk, C.J., Gerrie, E.R., Popesku, J.T., Ekker, M., and Trudeau, V.L. (2007). Microarray analysis in the zebrafish (*Danio rerio*) liver and telencephalon after exposure to low concentration of 17 α -ethinylestradiol. *Aquatic Toxicology* 84(1), 38-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.05.012>.
- Mattsson, K., Hansson, L.A., and Cedervall, T. (2015). Nano-plastics in the aquatic environment. *Environmental Science: Processes & Impacts* 17(10), 1712-1721. doi: <https://doi.org/10.1039/C5EM00227C>.
- Merle, R., Busse, M., Rechter, G., and Meer, U. (2012a). Regionalisierung Deutschlands anhand landwirtschaftlicher Strukturdaten. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 125(1/2), 52-59. doi: <https://doi.org/10.2376/0005-9366-125-52>.
- Merle, R., Hajek, P., Käsbohrer, A., Hegger-Gravenhorst, C., Mollenhauer, Y., Robanus, M., et al. (2012b). Monitoring of antibiotic consumption in livestock: A German feasibility study. *Preventive Veterinary Medicine* 104(1), 34-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.10.013>.
- Mesa, L.M., Hörler, J., Lindt, I., Gutiérrez, M.F., Negro, L., Mayora, G., et al. (2018). Effects of the Antiparasitic Drug Moxidectin in Cattle Dung on Zooplankton and Benthic Invertebrates and its Accumulation in a Water-Sediment System. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 75(2), 316-326. doi: <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0539-5>.
- Mitrenga, S., Popp, J., Becker, A., Hartmann, M., Ertugrul, H., Sartison, D., et al. (2020). Veterinary drug administration in German veal calves: An exploratory study on retrospective data. *Preventive Veterinary Medicine* 183, 105131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105131>.
- ML/LAVES Niedersachsen (2011). *Bericht über den Antibiotikaeinsatz in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung in Niedersachsen*. Hannover: Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz und Landesentwicklung.
- Mollenhauer, Y. (2010). *Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren in landwirtschaftlichen Betrieben im Kreis Kleve*. Hannover: Tierärztliche Hochschule.
- Murray, K.E., Thomas, S.M., and Bodour, A.A. (2010). Prioritizing research for trace pollutants and emerging contaminants in the freshwater environment. *Environmental Pollution* 158(12), 3462-3471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.08.009>.
- Naghavi, M., Vollset, S.E., Ikuta, K.S., Swetschinski, L.R., Gray, A.P., Wool, E.E., et al. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet* 404(10459), 1199-1226. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1).
- Naz, S., Mansouri, B., Chatha, A.M.M., Ullah, Q., Abadeen, Z.U., Khan, M.Z., et al. (2022). Water quality and health risk assessment of trace elements in surface water at Punjnad Headworks,

- Punjab, Pakistan. *Environmental Science and Pollution Research* 29(40), 61457-61469. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20210-4>.
- Nie, X.-P., Liu, B.-Y., Yu, H.-J., Liu, W.-Q., and Yang, Y.-F. (2013). Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole exposure to the antioxidant system in *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental Pollution* 172, 23-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.08.013>.
- Nieto, E., Corada-Fernández, C., Hampel, M., Lara-Martín, P.A., Sánchez-Argüello, P., and Blasco, J. (2017). Effects of exposure to pharmaceuticals (diclofenac and carbamazepine) spiked sediments in the midge, *Chironomus riparius* (Diptera, Chironomidae). *Science of The Total Environment* 609, 715-723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.171>.
- Notch, E.G., Miniutti, D.M., and Mayer, G.D. (2007). 17 α -Ethinylestradiol decreases expression of multiple hepatic nucleotide excision repair genes in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology* 84(3), 301-309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.06.006>.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., et al. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427(6975), 630-633. doi: <https://doi.org/10.1038/nature02317>.
- Ojogoro, J.O., Scrimshaw, M.D., and Sumpter, J.P. (2021). Steroid hormones in the aquatic environment. *Science of The Total Environment* 792, 148306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148306>.
- Oldenkamp, R., Hamers, T., Wilkinson, J., Slootweg, J., and Posthuma, L. (2024). Regulatory Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Environment: Current Practice and Future Priorities. *Environmental Toxicology and Chemistry* 43(3), 611-622. doi: <https://doi.org/10.1002/etc.5535>.
- Olmos Antillón, G., Sjöström, K., Fall, N., Sternberg Lewerin, S., and Emanuelson, U. (2020). Antibiotic Use in Organic and Non-organic Swedish Dairy Farms: A Comparison of Three Recording Methods. *Frontiers in Veterinary Science* 7. doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.568881>.
- Orlando, E.F., and Ellestad, L.E. (2014). Sources, concentrations, and exposure effects of environmental gestagens on fish and other aquatic wildlife, with an emphasis on reproduction. *General and Comparative Endocrinology* 203, 241-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.03.038>.
- Otranto, D., Lia, R.P., Agostini, A., Traversa, D., Milillo, P., and Capelli, G. (2005). Efficacy of moxidectin injectable and pour-on formulations in a pilot control program against bovine hypodermosis in Southern Italy. *Preventive Veterinary Medicine* 69(1), 153-159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.007>.
- Parolini, M. (2020). Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Science of The Total Environment* 740, 140043. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140043>.
- Parolini, M., and Binelli, A. (2012). Sub-lethal effects induced by a mixture of three non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*. *Ecotoxicology* 21(2), 379-392. doi: <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0799-6>.
- Partridge, C., Boettcher, A., and Jones, A.G. (2010). Short-term exposure to a synthetic estrogen disrupts mating dynamics in a pipefish. *Hormones and Behavior* 58(5), 800-807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.08.002>.
- Pojana, G., Gomiero, A., Jonkers, N., and Marcomini, A. (2007). Natural and synthetic endocrine disrupting compounds (EDCs) in water, sediment and biota of a coastal lagoon. *Environment International* 33(7), 929-936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.05.003>.
- Prakash, V., Bishwakarma, M.C., Chaudhary, A., Cuthbert, R., Dave, R., Kulkarni, M., et al. (2012). The Population Decline of Gyps Vultures in India and Nepal Has Slowed since Veterinary Use of Diclofenac was Banned. *PLOS ONE* 7(11), e49118. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049118>.
- Robinson, A.A., Belden, J.B., and Lydy, M.J. (2005). Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(2), 423-430. doi: <https://doi.org/10.1897/04-210R.1>.

- Sánchez-Aceves, L., Pérez-Alvarez, I., Gómez-Oliván, L.M., Islas-Flores, H., and Barceló, D. (2021a). Long-term exposure to environmentally relevant concentrations of ibuprofen and aluminum alters oxidative stress status on *Danio rerio*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 248, 109071. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109071>.
- Sánchez-Aceves, L.M., Pérez-Alvarez, I., Gómez-Oliván, L.M., Islas-Flores, H., and Barceló, D. (2021b). Developmental alterations, teratogenic effects, and oxidative disruption induced by ibuprofen, aluminum, and their binary mixture on *Danio rerio*. *Environmental Pollution* 291, 118078. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118078>.
- Scherkl, R., and Frey, H.-H. (1987). Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 10(3), 261-265. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1987.tb00539.x>.
- Schröder, P., Westphal-Settele, K., Konradi, S., and Schönfeld, J. (2020). Antibiotika, Umwelt und One Health: Wissenswertes für die tägliche Praxis. *internistische praxis* 62(01), 157-179.
- Singh, S.P., Azua, A., Chaudhary, A., Khan, S., Willett, K.L., and Gardinali, P.R. (2010). Occurrence and distribution of steroids, hormones and selected pharmaceuticals in South Florida coastal environments. *Ecotoxicology* 19(2), 338-350. doi: <https://doi.org/10.1007/s10646-009-0416-0>.
- Sommer, C., Steffansen, B., Nielsen, B.O., Grønvold, J., Vagn Jensen, K.M., Brøchner Jespersen, J., et al. (1992). Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment: concentrations and impact on dung fauna. *Bulletin of Entomological Research* 82(2), 257-264. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007485300051804>.
- Søraas, A., Sundsfjord, A., Sandven, I., Brunborg, C., and Jenum, P.A. (2013). Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Enterobacteriaceae – A Case–Control Study in a Low Prevalence Country. *PLOS ONE* 8(7), e69581. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069581>.
- Spielmeyer, A., Petri, M., Höper, H., and Hamscher, G. (2020). Long-term monitoring of sulfonamides and tetracyclines in manure amended soils and leachate samples - A follow-up study. *Heliyon* 6, e04656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04656>.
- Statista (2024). *Pro-Kopf-Arzneimittelverbrauch von GKV-Versicherten in Deutschland nach Altersgruppe im Jahr 2018* [Online]. Available: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/660571/umfrage/pro-kopf-arzneimittelverbrauch-von-gkv-versicherten-in-deutschland-nach-alter/> [Accessed 25.07.2024].
- Statistisches Bundesamt (2021a). *Land- und Forstwirtschaft, Fischerei: Tiere und tierische Erzeugung* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Branchen-Unternehmen/Landwirtschaft-Forstwirtschaft-Fischerei/Tiere-Tierische-Erzeugung/_inhalt.html [Accessed 05.08.2024].
- Statistisches Bundesamt (2021b). *Land und Forstwirtschaft, Fischerei: Viehhaltung der Betriebe Landwirtschaftszählung* [Online]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Branchen-Unternehmen/Landwirtschaft-Forstwirtschaft-Fischerei/Tiere-Tierische-Erzeugung/Publikationen/Downloads-Tiere-und-tierische-Erzeugung/viehhaltung-2030213209004.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 15.02.2022].
- Statistisches Bundesamt (2022). *Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Entwicklung der Bevölkerungszahl bis 2070 nach ausgewählten Varianten der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variante-1-2-3-altersgruppen.html> [Accessed 25.07.2024].
- Straub, J.O. (2016). Aquatic environmental risk assessment for human use of the old antibiotic sulfamethoxazole in Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(4), 767-779. doi: <https://doi.org/10.1002/etc.2945>.
- Tang, W., Wang, D., Wang, J., Wu, Z., Li, L., Huang, M., et al. (2018). Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere* 191, 990-1007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.115>.
- Tettenborn, F., Duffner-Korbee, D., Niessen, P., Hamann, M., and Abdallah, M. (2024). *Abschlussbericht: Arzneistoffeinträge - Befragungen und Bilanzierung der Emissionen Umwelteinträge von Arzneimittelwirkstoffen – Bilanzierung der Emissionen sowie*

- Thünen (2022). *Agraratlas Daten Gemeindeebene (2020), Landwirtschaftliche Nutzung Großvieheinheiten pro Landwirtschaftliche genutzte Fläche in GV pro ha* [Online]. Available: <https://atlas.thuenen.de/webSPACE/agraratlas/agraratlas/index.html?LP=1> [Accessed 06.08.2024].
- Umweltbundesamt (2022). *Database "Pharmaceuticals in the environment"* [Online]. Available: <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/database-pharmaceuticals-in-the-environment-excel> [Accessed 22.01.2024].
- Umweltbundesamt (2024). *Die UBA Datenbank– „Arzneimittel in der Umwelt“* [Online]. Available: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/arzneimittel/die-uba-datenbank-arzneimittel-in-der-umwelt#undefined> [Accessed 02.07.2024].
- van der Laan, J.S., Vos, P.L., van den Borne, B.H., Aardema, H., and van Werven, T. (2021). Reproductive hormone use and its association with herd-level factors on Dutch dairy farms. *Journal of Dairy Science* 104(10), 10854-10862. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19786>.
- van Rennings, L., Münchhausen, C.v., Hartmann, M., Otilie, H., Honscha, W., Käsbohrer, A., et al. (2014). Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaverkauf in Deutschland im Jahr 2011: Zur Situation des Arzneimittelleinsatzes in der Veterinärmedizin. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 127, 366-374. doi: <https://doi.org/10.2376/0005-9366-127-366>.
- Vieno, N., and Sillanpää, M. (2014). Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant — A review. *Environment International* 69, 28-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.03.021>.
- Vosges, M., Le Page, Y., Chung, B.-c., Combarnous, Y., Porcher, J.-M., Kah, O., et al. (2010). 17 α -Ethinylestradiol disrupts the ontogeny of the forebrain GnRH system and the expression of brain aromatase during early development of zebrafish. *Aquatic Toxicology* 99(4), 479-491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.06.009>.
- Wang, L., Peng, Y., Nie, X., Pan, B., Ku, P., and Bao, S. (2016). Gene response of CYP360A, CYP314, and GST and whole-organism changes in *Daphnia magna* exposed to ibuprofen. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 179, 49-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.08.010>.
- Werner, N., McEwen, S., and Kreienbrock, L. (2018). Monitoring Antimicrobial Drug Usage in Animals: Methods and Applications. *Microbiology Spectrum* 6(4), 10.1128/microbiolspec.arba-0015-2017. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0015-2017>.
- Wohde, M., Berkner, S., Junker, T., Konradi, S., Schwarz, L., and Düring, R.-A. (2016). Occurrence and transformation of veterinary pharmaceuticals and biocides in manure: a literature review. *Environmental Sciences Europe* 28(1), 23. doi: <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0091-8>.
- Wöhler, L., Hogeboom, R.J., Berger, M., and Krol, M.S. (2023). Water pollution from pharmaceutical use in livestock farming: Assessing differences between livestock types and production systems. *Integrated Environmental Assessment and Management* 00, 1-15. doi: <https://doi.org/10.1002/ieam.4761>.
- Wojcieszynska, D., and Guzik, U. (2020). Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation. *Applied Microbiology and Biotechnology* 104(5), 1849-1857. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>.
- World Health Organization (2019). *Ten threats to global health in 2019* [Online]. Geneva. Available: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> [Accessed 14.04.2023].
- Yao, C., Yang, H., and Li, Y. (2021). A review on organophosphate flame retardants in the environment: Occurrence, accumulation, metabolism and toxicity. *Science of The Total Environment* 795, 148837. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148837>.

9 DANKSAGUNG

Danke zu sagen, ist einfach und doch so bedeutend – deshalb möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei all jenen zu bedanken, die diesen Weg mit mir gegangen sind.

Zuallererst gilt mein tief empfundener Dank den Landwirtinnen und Landwirten, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen und dadurch maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ohne ihre Unterstützung und das Vertrauen, das sie mir entgegengebracht haben, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Es war schön zu erleben, mit welchem Interesse und welcher Freundlichkeit ich auf jedem Betrieb empfangen wurde. Mein Dank gilt auch den Organisationen und Verbänden, die den Mut hatten, sich für das Thema Arzneimittel starkzumachen und dieses Anliegen unter ihren Mitgliedern zu verbreiten.

Mein aufrichtiger Dank geht zudem an das Umweltbundesamt für die Finanzierung der Erhebungen und die Möglichkeit, ein derart wichtiges Thema zu bearbeiten. Ein besonderer Dank gilt dabei Dr. Arne Hein und Dr. Gerd Maack für die gute und produktive Zusammenarbeit sowie Dr. Felix Tettenborn, der das Gesamtvorhaben koordinierte.

Mein tiefster Dank gebührt natürlich auch meiner Doktormutter Prof. Dr. Melanie Hamann, die mich nicht nur in fachlicher Hinsicht unterstützt hat, sondern mir auch mit unendlichem Vertrauen und Wertschätzung zur Seite stand. Melanie, deine Offenheit und dein beständiges Vertrauen in meine Arbeit haben mich stets motiviert und mir die Möglichkeit gegeben, mich in diesem Forschungsfeld zu entfalten – vielen Dank für diese großartige Zeit und deine Unterstützung!

Dankbar bin ich auch meinen Kolleginnen und Kollegen am Institut für die wunderbare Zeit und die schönen gemeinsamen Momente, die den Arbeitsalltag bereichert haben. Durch euch bin ich jeden Tag gerne ans Institut gekommen! Ein besonderer Dank geht an Marie, die beste Bürokollegin, die stets ein offenes Ohr und viel Geduld hatte, die ein oder andere Geschichte auch zum wiederholten Mal zu hören – und die es auch geschafft hat, hin und wieder über meine Witze zu lachen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen. Sie haben mich gelehrt, wie wichtig es ist, sich mit positiver Energie und Begeisterung in ein Projekt einzubringen. Das hat mir nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit, sondern auch in vielen anderen Situationen im Leben sehr geholfen.

Zu guter Letzt möchte ich mich von Herzen bei meiner wunderbaren Freundin Jenny bedanken. Ohne deine Unterstützung, liebe Jenny, säße ich vermutlich immer noch am ersten Paper und würde mich durch die Daten kämpfen. Deine Hilfe beim Korrekturlesen, unsere wertvollen Diskussionen und deine ehrliche Art haben viel zu dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank für alles!

Allen, die mich in den vergangenen Jahren auf diesem Weg begleitet haben und denen ich hier nicht namentlich danken konnte, möchte ich schlicht und ergreifend sagen: DANKE!

10 ANHANG

Es folgen Publikation 1 und Publikation 2 sowie deren Ergänzungsmaterial als Anhang.

PUBLIKATION 1



Survey of drug use and its association with herd-level and farm-level characteristics on German dairy farms

M. Abdallah,^{1*} J. Bethäuser,² F. Tettenborn,³ A. Hein,⁴ and M. Hamann¹

¹Faculty of Veterinary Medicine, Institute of Pharmacology and Toxicology, Justus Liebig University Giessen, D-35392 Giessen, Germany

²Faculty of Economics, Chair for Statistics and Econometrics, Justus Liebig University Giessen, D-35394 Giessen, Germany

³Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research (ISI), 76139 Karlsruhe, Germany

⁴German Environment Agency, 06844 Dessau-Rosslau, Germany

ABSTRACT

The use of veterinary drugs is of similar importance to that of human drugs in addressing health challenges. In this context, pharmaceuticals and their metabolites inevitably enter soil and water in unknown quantities. Therefore, this study collects and analyzes drug data from 2020 for 50 dairy farms located in Germany. The most frequently used substance group is antibiotics (40.13%), followed by antiphlogistics (18.86%), antiparasitics (13.09%), and hormones (9.29%). Treatment frequencies record the number of days per year on which an average animal on a farm was treated with a substance. The calculated values range from 0.94 to 21.69 d/yr and are distributed heterogeneously across farms. In this study, on average, a cow was treated on 6 d in 2020: 2.34 d with antibiotics, 1.07 d with antiphlogistics, 0.76 d with antiparasitics, and 0.41 d with hormones. In addition to individual farm management practices, other factors are related to treatment frequency. Farms with a veterinary care contract used more hormonal substances than farms without a care contract. In addition, higher milk yield coincides with more frequent treatments with antiphlogistic or hormonal substances. Other related factors include grazing, longevity, farm size, and use of a claw bath. Our study represents an important first step in describing the amounts and determinants of veterinary drugs used in livestock farming. Such insights on magnitudes and farm parameters are essential to estimate potential environmental effects and derive strategies to reduce veterinary drug use.

Key words: veterinary drugs, treatment frequency, substance monitoring, dairy farms

INTRODUCTION

Pharmaceuticals are an indispensable and fundamental part of public health. In particular, advancements in pharmaceutical therapy have enhanced the ability to effectively address health challenges, including various infectious diseases. In this context, not only is the use of human medicines important, but also the use of veterinary medicines. The latter contribute not only to animal well-being, but also to food safety.

Various substances are used for the treatment and prevention of diseases. However, their detection in soils and waters has been raising concerns for years (Zucato et al., 2006; Barra Caracciolo et al., 2015; Mesa et al., 2018; Maculewicz et al., 2022). These concerns encompass the effects of drugs and their metabolites on non-target organisms in the environment as well as the development of resistance. Antibiotic resistance is recognized by the World Health Organization as one of the top 10 threats to global health (World Health Organization, 2019). In addition to human pharmaceuticals, veterinary drugs also have a substantial effect on the emergence of resistance (Bártíková et al., 2016). Resistance to both antibiotics and antiparasitic agents is a growing concern in the therapy of livestock (Charlier et al., 2022). Furthermore, substances such as moxidectin, which are excreted in substantial quantities by cattle after treatment, exhibit lethal toxicity to numerous invertebrates (Mesa et al., 2018). Within the realm of anti-inflammatory agents, Parolini (2020) demonstrates, through various *in vitro* experiments, that a mixture of different compounds resembling those found in natural aquatic environments significantly heightens the toxicity to aquatic invertebrates in comparison to individual components. When hormonal agents find their way into the environment, their effect is primarily observed in vertebrates. Kidd et al. (2007) conducted a study in Canada revealing that estrogenic compounds in water bodies had such a profound influence on fish reproduction that they neared extinction. Furthermore,

Received July 10, 2023.

Accepted November 13, 2023.

*Corresponding author: mies.abdallah@vetmed.uni-giessen.de

the use of anti-inflammatory drugs has been subject to critical discourse. Oakset et al. (2004) illustrated that the administration of diclofenac to cattle in Pakistan nearly eradicated vulture populations. In the European Union (EU), diclofenac is only approved for use in cattle in Estonia and Spain (European Medicines Agency, 2022), with the first vulture fatality attributed to diclofenac documented in 2020 (Herrero-Villar et al., 2021).

It is essential to note that all the aforementioned studies encompass only a limited perspective of the ecological consequences of the application of specific pharmaceuticals within particular regions. In Germany, veterinary drugs are used in livestock farming on cattle, pigs, and poultry. Consequently, pharmacologically active substances and their metabolites primarily enter soil and water through farm manure (Hamscher and Mohring, 2012; Hamscher and Bachour, 2018). To assess the actual environmental input of veterinary drugs, comprehensive data are required, differentiated by animal species and farm characteristics (Wöhler et al., 2020).

In the EU, the use of veterinary drugs is regulated by law. In addition to the EU-wide antibiotic minimization concept (European Union, 2022), national efforts are also underway in Germany to record and reduce the use of antibiotics in animal husbandry. Since 2014, certain fattening farms in Germany have therefore been required to report the quantities of antibiotics used to the competent authority every 6 mo (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2021). This system will be further expanded in the upcoming years. Despite these efforts, limited data are available for Germany documenting the use of veterinary drugs in general (i.e., substances other than antibiotics). In Germany, veterinarians themselves are required by law to document all drugs applied and dispensed for livestock, not just antibiotics. However, this is usually only done locally in offices and on farms (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2009, 2015). In contrast to fattening farms, dairy farms have not been required to report any drug data until 2023. The annually published pharmaceutical industry sales figures for antibiotics to veterinarians in Germany indicate the absolute quantity and the sales region (Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, 2021). However, those figures do not include information on the actual use of antibiotics in specific animal species. In particular, the type of production system and the kind of species are important for assessing potential emissions into the environment (Wöhler et al., 2023).

Studies in Germany and the EU have mostly been limited to the use of antibiotics in farm animals for fattening, or have only included the application frequency of other drugs (Mitrenga et al., 2020; van der Laan

et al., 2021). On the other hand, in human medicine, surveys which provide information beyond the pure use of antibiotics already exist (Ludwig et al., 2022). However, to assess the input and environmental effects of veterinary drug use, it is particularly important to know the application quantities (not only frequencies) of all substance groups (not only antibiotics) for all kinds of animal species, not only fattening animals (Bártíková et al., 2016).

Our study contributes to closing this research gap by recording all drugs used in 2020 in a first step via a nationwide survey on dairy farms. Based on the legally required documentation on the farms, drug use was evaluated with regard to both the quantity applied and the frequency of application. In addition, other farm parameters were collected to investigate their relationship on drug usage. From this, potential strategies for reducing the use of certain substance groups can be derived in further steps to minimize their environmental effects.

MATERIALS AND METHODS

The data in this study come from a nationwide survey on 50 dairy farms. We collected general farm data by a questionnaire and combined it with drug data from the application and dispensing receipts. For protection of data privacy, we collected and anonymized all data in 2021/22 for the entire year 2020. Institutional Review Board approval was not necessary because data collection was anonymous, precluding any identification of individuals, and did not involve animal experimentation.

The questionnaire listed in Supplemental Table S1 (<http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-18392>) was filled out by the farm manager during the farm visit and was used to collect data about the farm, farm managers, animals, and the production parameters in the year 2020. It is based on the farm surveys by Alvåsen et al. (2018) and Dickhaus (2010). The standardized questionnaire used in this study meets the requirements for objectivity, reliability, and internal validity (Moosbrugger and Kelava, 2020). Its comprehensibility was tested on 2 test farms before the survey. To answer questions on animal numbers, farmers relied on the official animal database of the federal states (HI-Tier), and for performance data, they relied on documentation from the local control associations on the farms (Bavarian State Ministry of Food Agriculture and Forestry, 2023).

For the collection of pharmaceutical data, we retrieved existing data. According to the legal situation for the survey year 2020, veterinarians and farmers were required to document the application or prescription of pharmaceuticals by the Veterinary Home Pharmacy

Regulation (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2009) and required to keep the receipts for 5 yr by the Regulation on the Application and Documentation of Veterinary Medicinal Products by Animal Keepers (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2015). We accessed the supporting documents, handwritten or machine-generated on paper, onsite at the farms as part of the survey and supplemented the drug data on the receipts with manufacturer information regarding active substances and concentrations contained.

The entire survey took place on a selection of the approximately 54,000 dairy farms in Germany (Federal Statistical Office of Germany, 2022a). Some of the farm managers volunteered after calls in journals and via associations. We actively recruited others via lists of training farms. To assess the regional representativeness of our sample, we mapped the regional location of the 50 farms in our sample to official statistics on the regional frequency of dairy farms in Germany (Federal Statistical Office of Germany, 2021). The overall survey is not representative, so its external validity is not entirely ensured. However, it does provide a valuable reference point for Germany, as the means of our sample closely resemble those reported in German statistics for many variables (see Supplemental Tables S2A and S2B; <http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-18392>).

First, we examined the collected drug data descriptively for the quantity applied and the application frequency, independently of the farm surveyed. Then, farm-specific treatment frequencies were calculated from the drug data. Equation 1 shows the treatment frequency, which is a metric introduced by the German legislature originally intended to solely depict the utilization of antibiotics in animal husbandry (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2013):

$$T_j = \frac{\sum_{i=1}^N (X_{ij} \times D_{ij})}{A_j} \quad [1]$$

To calculate the general treatment frequency (T_j) per farm (j), we sum over all substances used (i). The number of animals treated with a substance (X_{ij}) is multiplied by the number of treatment days (D_{ij}). The application frequency in the numerator ($X_{ij} \times D_{ij}$) is an absolute value that indicates how often a substance is used. The sum over all substances used is then divided by the average number of animals kept per farm (A_j). The treatment frequency thus represents a farm-specific and relative value describing how often an animal is treated with any substance on average per year.

In our study, we not only calculated the treatment frequency for the substance group of antibiotics (TA B), but the overall treatment frequency (TO) and, in addition,

separate treatment frequencies for the substance groups antiparasitics (TAPH), antiparasitics (TAP), and hormones (TH).

As an example, a farmer has 50 animals, which received medications in the year 2020 as follows: 15 cows received 3 d of penicillin each, 10 cows received 1 d of tetracycline each, and 8 cows received 1 d of prostaglandin each. According to Equation 2, this results in a total therapy frequency of 1.26, specific to this farm. Additionally, therapy frequencies for certain groups of substances can be calculated. For animals on this farm, the therapy frequency is 1.1 for antibiotics (Equation 3) and 0.16 for hormones (Equation 4). In other words, on average, each animal on this farm received medication on 1.26 d in 2020, including 0.16 d with hormone treatment and 1.1 d with antibiotic treatment:

$$T O_j = \frac{15 \times 3 + 10 \times 1 + 8 \times 1}{50} = 1.26; \quad [2]$$

$$T A B_j = \frac{15 \times 3 + 10 \times 1}{50} = 1.1; \quad [3]$$

$$T H_j = \frac{8 \times 1}{50} = 0.16. \quad [4]$$

Using regression analysis, part of the variation in treatment frequencies can be explained by differences in farm characteristics. The selection of explanatory variables is based on a recent approach using machine learning. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) method is a supervised machine learning algorithm that identifies the variables that are correlated with the variable being explained. Variables that have less influence or no influence at all are set to zero, and LASSO finds groups or correlations among the explanatory variables and removes all but one of the variables that measure the same effect. This means LASSO only selects the truly important ones from a plethora of variables to reduce overfitting by irrelevant variables (Tibshirani, 1996; Ranstam and Cook, 2018). Because LASSO still considered a multitude of farm characteristics to be important, and to avoid the issue of multiple testing, we selectively examined only a handful of parameters from those generated by LASSO, guided by the relevant literature (Heringstad et al., 2007; Koeck et al., 2014; Arnott et al., 2017; van der Laan et al., 2021).

We regressed the explanatory variables individually on treatment frequencies using ordinary least squares regression. The R^2 shows in percentage terms how much variation in treatment frequencies can be explained by variation in the parameters studied. The performed t-tests provide information on the significance of the

estimated parameters for continuous variables. For binary dummy variables, the t-test indicates whether the means of the 2 groups differ significantly from each other. For categorial variables, we used ANOVA to compare multiple groups. For heterogeneous groups, the Games-Howell test indicates which groups are significantly different from each other (Ruxton and Beauchamp, 2008). In the results section, we present the direction, the relevance as an absolute value, and the significance of the effects.

RESULTS

A total of 50 dairy farms from 8 different federal states with a total of 13,565 cattle participated in the study. For later analysis, we divided them into smaller farms (farm size = 0) with less than 88 lactating cows and larger farms (farm size = 1) with more than 88 lactating cows based on the median. In addition, we subdivided the farms into the regions south (region = 0), middle (region = 1) and north (region = 2). Within these groups, 58% of farms are located in the southern region, followed by 26% in the northern region and 16% in the middle region, which roughly corresponds to the regional distribution of all dairy farms in Germany (Federal Statistical Office of Germany, 2021). Supplemental Table S3 (<http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-18392>) provides more detailed information on the classification and distribution of farms across federal states.

For a better overview of farm characteristics in the sample, we present a farm with mean values as follows: The mean farm in our sample was built in 1996 and is managed by a 45-yr-old person with a title of master craftsman. On 150 ha, the managing person and their 3 workers take care of 270 cattle, 128 of which are lactating cows that give approximately 9,360 kg of milk per year. The alley ways of the freestalls are equipped with a slatted floor, and the cows from own breeding are milked in the milking parlor. In 2020, 204 drug receipts were issued for the mean farm. Of these, 40% of the drugs were applied directly by the veterinarian, 65% were dispensed to the farmer, and some technically belonged to both categories. Within the entire group of farms, 6% are certified organic, 74% have a veterinary care contract, and 26% use a claw bath. Supplemental Tables S3A and S3B show more detailed information on the individual variables.

In this survey, we were able to collect an overall active ingredient quantity of 956.47 kg, which can be classified into 26 active ingredient groups based on 91,126 individual applications. In terms of quantity, electrolytes with a share of 44.56% (426.52 kg) of the total quantity and carbohydrates with 35.16% (336.59 kg) were used the most on the dairy farms visited. According to

EU Regulation 2019/06 in Europe (European Union, 2022), electrolytes and carbohydrates are also classified as drugs. These are, for example, glucose infusions for cattle with metabolic diseases. They are followed by antibiotics (9.37%, 89.71 kg) and antiphlogistics with (6.77%, 64.84 kg). If, on the other hand, the frequency of application is considered instead of the quantity applied, antibiotics are in the lead, as expected, with a share of 40.13% of all applications, as they usually must be applied for several days in a row. They are followed by antiphlogistics (18.86%), antiparasitics (13.09%), and hormones (9.29%), as they are mostly applied just once. Supplemental Table S4 (<http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-18392>) shows all other substance groups and their share of quantity and frequency applied.

Antibiotics

Figure 1a shows the application quantities and Figure 1b shows the application frequencies of antibacterial substances, categorized by substance subgroups. Penicillins are the antibiotics used the most in terms of quantity (46.20%, 41.45 kg) and frequency (37.11%). Tetracyclines are important in terms of quantity (16.15%, 14.49 kg), but are used rather rarely, with 0.97% relative application frequency. In contrast, polyene antibiotics, aminoglycosides, first generation cephalosporins, β -lactamase inhibitors (usually combined with penicillins), and fourth generation cephalosporins are used relatively frequently compared with the quantity applied. The fourth generation cephalosporins in particular, which represent highest priority critically important antimicrobials, are used more frequently (2.08%) than tetracyclines, but have a minimal effect in terms of the quantity applied (0.31%, 0.28 kg).

Antiphlogistics

Figure 2 shows 3 substance subgroups for antiphlogistics. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most relevant group, accounting for 99.86% (64.74 kg) of the quantity of antiphlogistics applied. Glucocorticoids are used relatively frequently (16.54%) among the antiphlogistics, but are of lesser importance in terms of their quantity applied (0.13%, 0.09 kg). Antihistamines are of little importance in terms of quantity (0.01%, 0.006 kg) and application frequency (0.15%).

Antiparasitics

In the group of antiparasitics, salicylic acid anilides (1.65%) are used very rarely along with benzimidazoles (1.04%). However, due to the high concentration required for oral application form, they have the great-

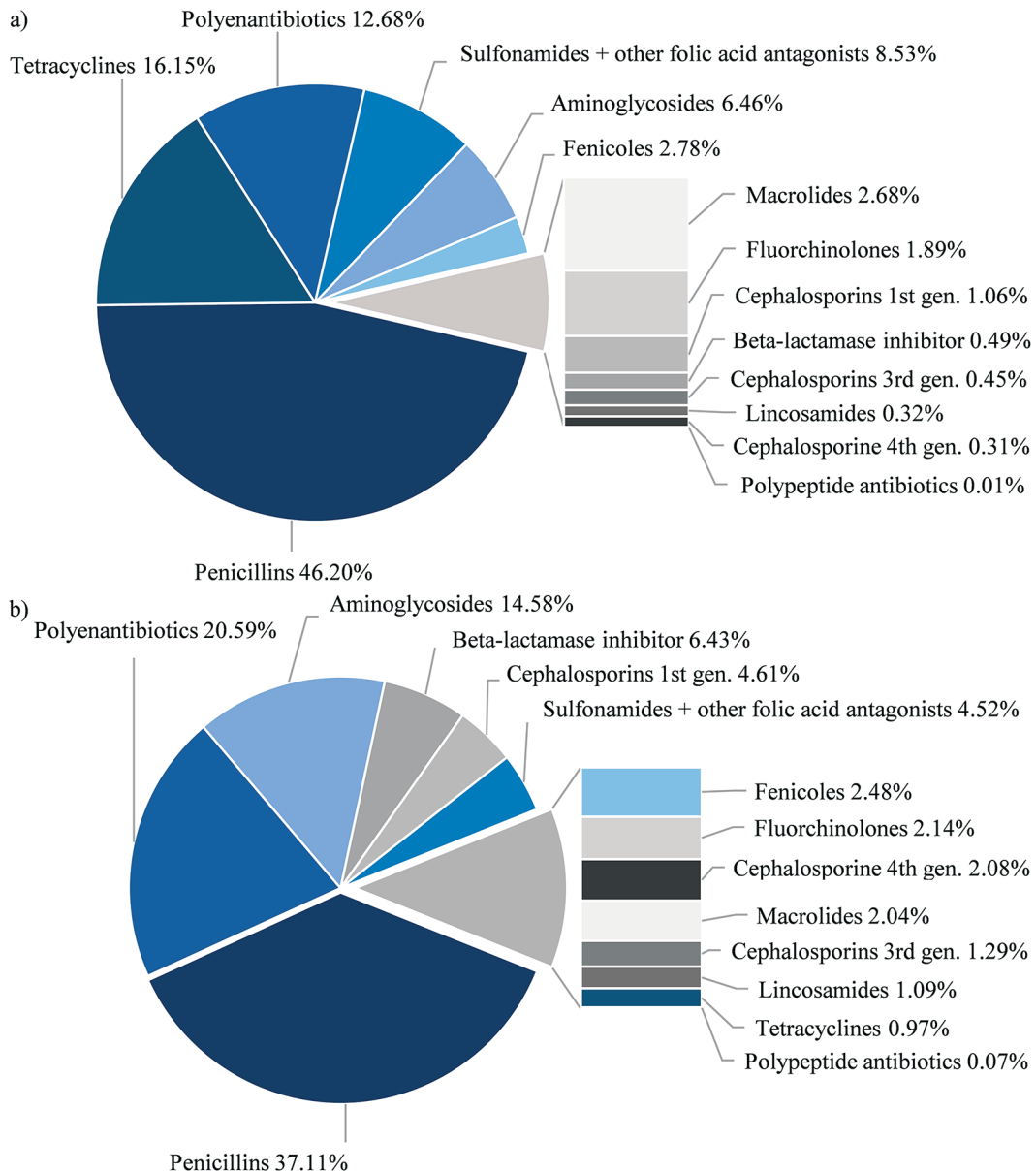


Figure 1. (a) Proportional application quantity and (b) proportional application frequency of the substancegroup antibiotics used on 50 dairy cow farms in Germany in 2020, categorized by antibiotic subgroups.

est importance in terms of quantity (33.58%, 1.5 kg; 21.65%, 0.97 kg), as shown in Figure 3. Anticoccidials are applied the most frequently with 52.6%. Because they are only used in calves at low concentrations, the quantitative importance is low (0.53%, 0.02 kg).

of quantity (83.33%, 0.06 kg) due to their high concentration. Prostaglandin, GnRH, and oxytocin preparations are used relatively frequently (38.83%; 34.05%; 25.36%) in very low concentrations (15.87%, 0.01 kg; 0.39%, 0.0003 kg; 0.34%, 0.0003 kg).

Hormones

Figure 4 shows the substance subgroups of hormones and their application quantity and frequency. Progestins are used very rarely (1.56%) as a local long-term preparation but have the greatest importance in terms

Farm Characteristics

To examine the correlation of the farm characteristics with drug use in more detail, we used the treatment frequencies. Table 1 provides an overview of TO and the treatment frequency of each substancegroup (TAB,

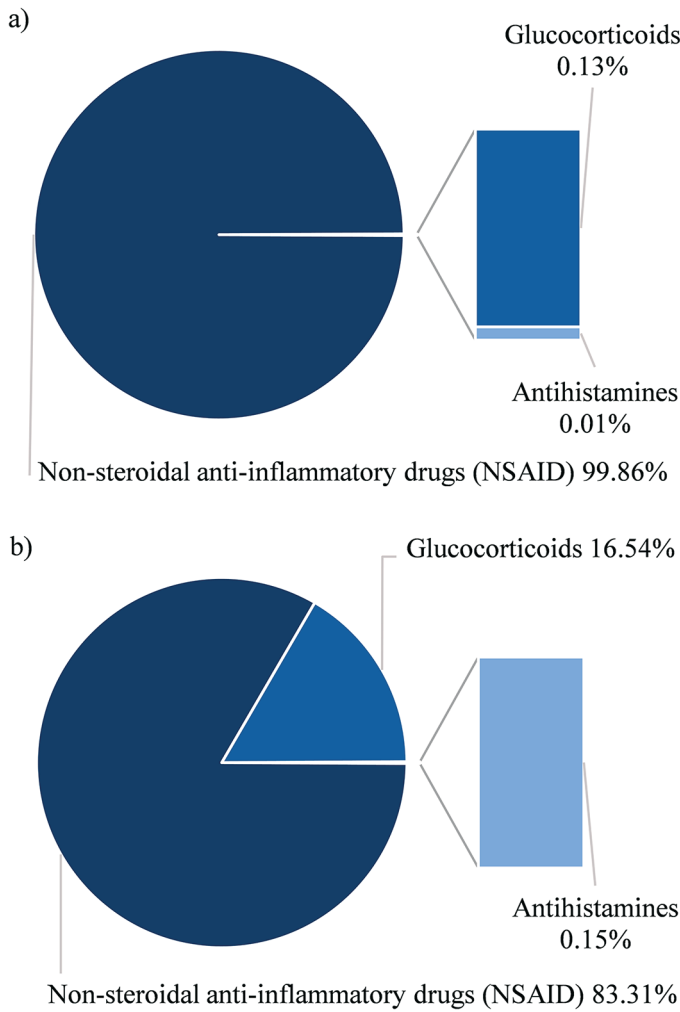


Figure 2. (a) Proportional application quantity and (b) proportional application frequency of the substance group antiphlogistics used on 50 dairy cow farms in Germany in 2020, categorized by antiphlogistic subgroups.

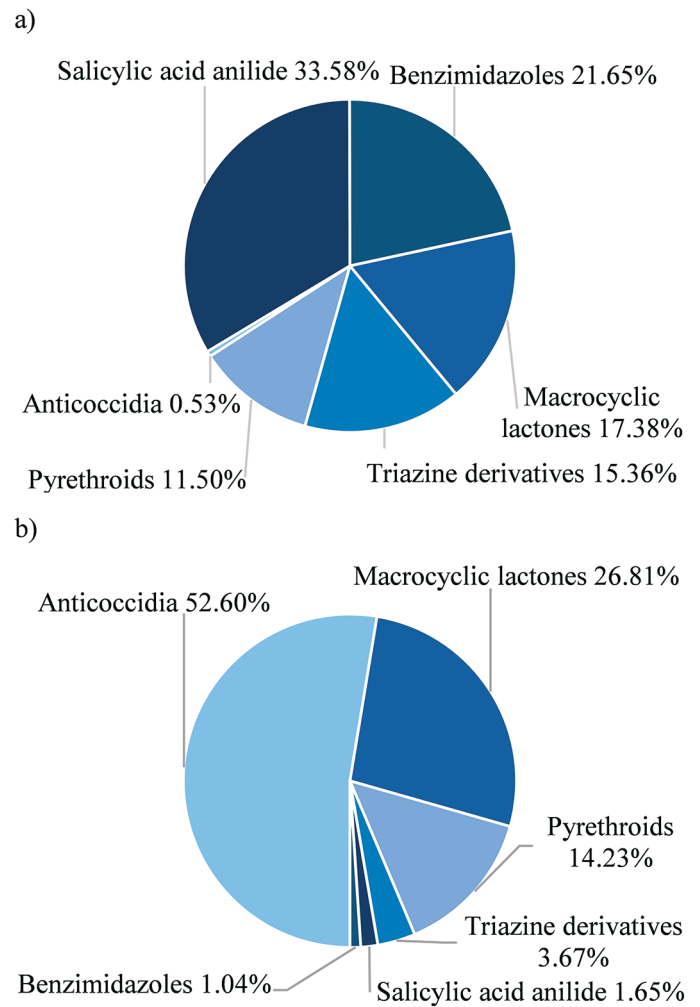


Figure 3. (a) Proportional application quantity and (b) proportional application frequency of the substance group antiparasitics used on 50 dairy cow farms in Germany in 2020, categorized by antiparasitic subgroups.

TAPH, TAP, and TH). The mean shows that an average cow in this survey is treated with a substance on approximately 6 d/yr: on 2.34 d with antibiotics, on 1.07 d with antiphlogistics, on 0.76 d with antiparasitics and on 0.41 d with hormones. Sixteen of 50 farms do not use any antiparasitics and 10 farms do not use any hormones. We found a wide range in TO from a minimum of 0.94 d to a maximum of 21.69 d in 2020.

Due to the large number of farm characteristics, not all of them were examined for their influence on treatment frequencies. Subsequently, we confine our focus to a subset of parameters whose effects are documented in the existing literature and have been further identified as pertinent through LASSO regression analysis with $\alpha = 1$, as the number of potential covariates exceeds the number of observations. The result of a 10-fold cross-validation, with the objective of minimizing the

mean squared error, is $\lambda = 0.086$. Supplemental Table S5 (<http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-18392>) displays all the variables that LASSO has deemed relevant but

Table 1. Summary statistics of treatment frequencies measured in days per year

Variable ¹	N ²	Mean	SD	Minimum	Maximum
TO	50	5.82	3.79	0.94	21.69
TAB	50	2.34	1.59	0.25	8.72
TAPH	50	1.07	0.86	0.14	4.74
TAP	50	0.76	1.30	0.00	6.03
TH	50	0.41	0.518	0.00	2.15

¹TO = overall treatment frequency; TAB = treatment frequency with antibiotics; TAPH = treatment frequency with antiphlogistics; TAP = treatment frequency with antiparasitics; TH = treatment frequency with hormones.

²N = number of dairy farms in study.

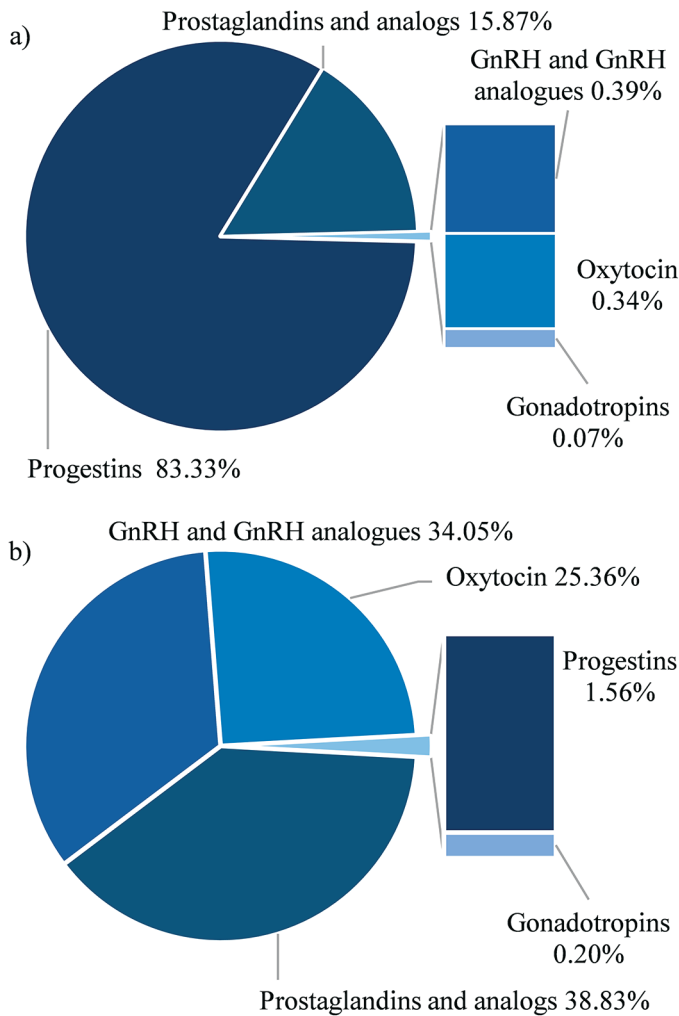


Figure 4. (a) Proportional application quantity and (b) proportional application frequency of the substance group hormones used on 50 dairy cow farms in Germany in 2020, categorized by hormone subgroups.

which, based on the literature, are not included in our regression analysis.

Table 2 shows the results of simple regressions of selected farm characteristics on respective treatment frequencies. Farm size in line 1 shows a significant ($P = 0.04$) correlation with TO. On average, large farms with a TO of 6.9 d/yr used drugs on roughly 2 more days than small farms ($TO = 4.7$ d). The treatment frequency of antibiotics ($TAB = 0.77$ d, $P = 0.088$) and antiparasitics ($TAP = 0.7$ d, $P = 0.057$) is higher for large farms. Large farms have a significantly ($P = 0.005$) higher TH by 0.4 d. Small farms used hormonal substances on average on 0.2 d and large farms on 0.6 d. A veterinary care contract in line 2 comes along with a 0.346 d higher TH ($P = 0.037$).

Milk yield in line 3 has an effect on all treatment frequencies in the simple regression. Thus, a 500 kg

higher average annual milk yield correlates with an increase in TO by 0.5 d ($P = 0.007$). For TAB, treatment frequency increases by 0.1 d when average annual milk yield increases by 500 kg ($P = 0.067$). A similar effect is observed for TH ($P = 0.002$) and TAPH ($P = 0.046$). The effect size is lower with a 0.05 d increase in TH and TAPH for the same milk yield increase of 500 kg.

According to line 4 in Table 2, the regional distribution of farms has an influence solely on use of hormones. We found a significant increase in TH by 0.3 d in the northern direction when compared with the south, center, and north regions ($P = 0.02$).

If farmers offer their cows outside grazing (line 5), this leads to a tendential reduction in treatment frequency. If grazing is offered, the treatment frequency is 0.46 d ($P = 0.07$) lower for antiparasitics and 0.26 d ($P = 0.08$) lower for hormones.

A longer utilization period in line 6 comes along with a significantly reduced treatment frequency. Thus, TO decreases by 0.76 d when the average duration of use increases by one year ($P = 0.04$). This decrease is mainly driven by the associated decrease in treatment frequency of antibiotics ($TAB = -0.312$ d, $P = 0.04$) and hormones ($TH = -0.14$ d, $P = 0.006$).

Farms using a claw bath (line 7) showed 2.876 d higher TO ($P = 0.02$) and a 1.671 d significantly higher TAB ($P = 0.00$), as well as a 0.696 d higher TH ($P = 0.00$) as seen in line 7.

DISCUSSION

To the authors' knowledge, this study first describes the use of all substance groups applied on dairy farms in Germany. Previous studies, such as Hommerich et al. (2019) and Preine and Krömker (2022), focused exclusively on the use of antimicrobial substances.

On the 50 dairy farms in the study, antibiotics were the most frequently applied substance group, followed by antiparasitics, antiparasitics, and hormones. The quantity applied in part differed greatly from the application frequency. By calculating treatment frequencies, it is possible to determine how many times per year an average animal on a farm was treated with a particular substance. For the overall treatment frequency, values ranged from 0.94 to 21.69 d/yr and were highly heterogeneous. On average, a cow in the study was treated on about 6 d, including 2.34 d with antibiotics, 1.07 d with antiparasitics, 0.76 d with antiparasitics, and 0.41 d with hormones. In addition to individual farm management, other factors are also related to treatment frequency, such as a veterinary care contract, milk yield, grazing, longevity, farm size, and use of a claw bath.

The data from our study were obtained from a convenient sample, as participation in the study was

Table 2. Effects of farm-specific characteristics on dairy herd treatment frequencies; ordinary least square estimates

Explanatory variable	Dependent variable ^{1,2}				
	TO	TAB	TAPH	TAP	TH
Farm size (0 = small; 1 = large)	2.160** (1.037) {4.739***} [0.083]	0.769* (0.441) {1.957***} [0.060]	0.213 (0.244) {0.965***} [0.016]	0.696* (0.358) {0.415} [0.073]	0.399*** (0.136) {0.210**} [0.151]
Veterinary care contract (0 = no; 1 = yes)	1.679 (1.210) {4.577***} [0.039]	0.387 (0.516) {2.055***} [0.012]	0.260 (0.278) {0.879***} [0.018]	0.474 (0.418) {0.412} [0.026]	0.346** (0.161) {0.154} [0.087]
Milk yield (annual average in kg)	0.001*** (0.0003) {-1.379} [0.149]	0.0002* (0.0001) {0.299} [0.068]	0.0001** (0.0001) {-0.130} [0.080]	0.0001 (0.0001) {-0.431} [0.035]	0.0001*** (0.00004) {-0.669*} [0.178]
Region (0 = south; 1 = middle; 2 = north)	0.686 (0.623) {4.667***} [0.025]	0.257 (0.262) {1.910***} [0.020]	0.073 (0.143) {0.949***} [0.005]	0.041 (0.216) {0.694*} [0.001]	0.299*** (0.075) {-0.093} [0.251]
Grazing (0 = no; 1 = yes)	-1.360 (1.111) {6.309***} [0.030]	-0.478 (0.469) {2.514***} [0.021]	-0.456* (0.247) {1.235***} [0.066]	0.430 (0.382) {0.608**} [0.026]	-0.264* (0.150) {0.505***} [0.061]
Longevity (average period in years)	-0.763** (0.368) {9.282***} [0.082]	-0.312** (0.155) {3.759***} [0.078]	-0.110 (0.086) {1.569***} [0.033]	-0.111 (0.131) {1.266**} [0.015]	-0.140*** (0.049) {1.043***} [0.147]
Claw bath (0 = no; 1 = yes)	2.876** (1.163) {5.072***} [0.113]	1.671*** (0.459) {1.907***} [0.216]	0.361 (0.275) {0.977***} [0.035]	0.161 (0.423) {0.721***} [0.003]	0.696*** (0.136) {0.228***} [0.354]

¹Coefficients of simple linear regression are listed in the first line for each variable. Standard errors are indicated in parentheses, constants in curly brackets, and R² in square brackets.

²TO = overall treatment frequency; TAB = treatment frequency with antibiotics; TAPH = treatment frequency with antiparasitics; TAP = treatment frequency with antiparasitics; TH = treatment frequency with hormones.

*P < 0.1; **P < 0.05; ***P < 0.01.

voluntary. To better estimate the extent of voluntary response bias, we compared the characteristics of participating farms with all farms in Germany, displayed in Supplemental Tables S3A and S3B. By relying on voluntary participation following announcements in journals, we predominantly reached farmers who are self-motivated and proactive in seeking information. Additionally, through targeted phone calls to training farms, we were able to include a higher proportion of farms with younger (year of birth in study: 1974, in Germany [DE]: 1986) and better-educated (master craftsmen in study: 58%, DE = 37%) farm managers, as one must possess a master's title to be eligible for training apprentices. In our study, very small farms are underrepresented (area in study: 151 ha, DE = 101 ha; small farm size in study: 50%, DE = 60%), but we captured the regional distribution across Germany (see Supplemental Table S2 for details). Unfortunately, we cannot definitively state whether the values in our study statistically differ from those in Germany, and we therefore acknowledge a bias. We can only argue that very small farms, which are predominantly part-time

operations in Germany, are becoming less common, and their effect on the quantities of pharmaceuticals used is minimal due to their small livestock numbers. Despite this minor bias, our unique data set provides added value because it combines pharmaceutical data with farm and animal characteristics for Germany for the first time.

The data quality in this study profits from the extraction of information exclusively from books, thereby ensuring the exclusion of subjective opinions or assessments. Farms in Germany are required by law to keep their veterinary drug records on the farm for 5 yr, which is why we were able to review all drugs prescribed and applied by a veterinarian on site in 2020 (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2009). It is reasonable to assume that every drug sold by a veterinarian to a farm is documented and that we can rely on the stated quantities, given the stringent controls in place in Germany. A questionnaire used to collect different farm parameters in addition to the data about drug use was completed by the farm manager or herd manager. For animal numbers and performance measures, we re-

lied on the official animal database of the federal states (HI-Tier) and on the local control associations for the farms (Bavarian State Ministry of Food Agriculture and Forestry, 2023).

The official regulatory treatment frequency is determined per 6-mo period (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2021) and the number of animals kept enters the formula on the exact day matching the application period. However, animal number recording to the exact date is prone to error (Hemme et al., 2017). The associated data were not available to us due to data protection rights, which is why the treatment frequency in this study was calculated on an annual basis using the average number of animals kept over the entire year from the HI-Tier database.

On average, a cow in our study has a treatment frequency for antibiotics of 2.34 d. This is comparable to the survey by Hommerich et al. (2019), in which the treatment frequency for antibiotics on 474 farms averaged 2.1 d from 2011 to 2015. Despite the smaller sample size compared with that of the aforementioned papers, we are able to contribute meaningful results which are comparable to other studies and rely on high-quality data.

The use of antibiotics is heavily discussed. Nevertheless, particularly in cows on dairy farms, limited data are available on the actual quantities applied per species and year so far. Our data show that in terms of quantity, penicillins and tetracyclines are the antibiotic groups used the most in cows on dairy farms. The same is shown by Hajek et al. (2010), van Rennings et al. (2014), and the German sales surveys according to the regulation on the database-supported information system on medicinal products of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI-AMV; Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, 2021). However, the first 2 studies include beef cattle in addition to cows on dairy farms. The sales survey includes all antibiotics sold to veterinarians in Germany, irrespective of animal species, and thus does not show animal species-specific consumption. The study of van Rennings et al. (2014), comparable to our study, found large differences between the application frequency and the application quantity of substance subgroups. Again, cephalosporins and aminoglycosides are used relatively frequently in comparison to the quantity applied. The difference between application quantity and frequency for tetracyclines seen in our study is not shown in the survey by van Rennings et al. (2014). This could be because fattening animals integrated therein are treated more frequently with tetracyclines (Mitrenga et al., 2020). Polyene antibiotics were used in fairly high quantities (12.7%) and frequencies (20.6%), and monensin is the only active substance

approved in Germany as a veterinary drug for cows. In light of the EU's antibiotic reduction concept, its use for ketosis prophylaxis is viewed critically because it is not used to treat infections, but rather to influence the metabolic state.

For antiphlogistics and antiparasitics, our collected data are unique for Germany in this form, so no comparable data are available. Anti-inflammatory drugs (antiphlogistics) account for only 6.77% of the total quantity of administered agents, yet they play a significant role with an application frequency of 18.86%. Farmers and veterinarians are obliged under German animal welfare legislation to treat animals and alleviate pain, and in this context, anti-inflammatory drugs play a crucial role. It is well established that the early use of anti-inflammatory drugs reduces systemic inflammation (Schmitt et al., 2023), thereby contributing to antibiotic conservation. Quantitatively, glucocorticoids have a limited presence among anti-inflammatory drugs, as their high activity necessitates administration in very low concentrations. Nevertheless, they are frequently employed, comprising 16.54% of the total usage.

The use of antiparasitic agents is highly farm specific. Within our sample, 16 farms do not use antiparasitics at all. The most common application of antiparasitics is for young calves against *Cryptosporidia*. However, the largest quantity of active ingredients is used in cattle that have access to pasture. This is because the parasite pressure is significantly higher in grazing conditions (Vanderstichel et al., 2012) compared with pure confinement housing. Despite the lower quantity of active ingredients compared with other groups, the environmental effects of antiparasitics should not be underestimated.

Data on hormone use in German cows are not yet available. In the Netherlands, van der Laan et al. (2021) surveyed the application frequency of reproductive hormones on 760 farms. They show a frequency of hormone use (prostaglandin 62.9%; GnRH 33.1%; progesterone 4.0%) comparable to the one in our study (prostaglandin 38.83%; GnRH 34.05%; progesterone 1.56%). Progestins (progesterones) were used very rarely in both studies. However, our study shows that progestins are by far the most important in terms of quantity. Again, substantial differences exist between the application frequency and quantity of drugs.

Our regression results show that, among other characteristics, farm size and the overall treatment frequency, as well as the treatment frequency of hormones, are correlated. Accordingly, the large farms in our study use drugs such as hormones more frequently compared with smaller farms. Additionally, a veterinary care contract is associated with a change in hormone use. In the study by van der Laan et al. (2021) from the Netherlands,

it also was shown that farms with a veterinary care contract used hormones more frequently. A possible explanation could be the more regular rectal examination of the animals on the farms (Derks et al., 2013), which results in a more frequent diagnosis of fertility disorder and an accompanying therapy with hormones. In addition, farms with veterinary care contracts often have higher performance levels. According to a study by Ries et al. (2022), they achieve higher performance levels as measured by milk yield than farms without a care contract. The increased focus on performance parameters could be a reason for more active fertility management as well. Among the farms that did not use hormones at all, the majority were smaller farms (<88 lactating cows). However, in the Netherlands, farm size was not correlated with hormone use according to van der Laan et al. (2021). Ries et al. (2022) showed that smaller farms were more likely to not have a veterinary care contract. In our study, we see a tendency that large farms are 20% more likely to have a care contract than small farms ($P = 0.1$). Thus, it seems reasonable to assume that the increased use of hormones is correlated with the existence of the veterinary care contract and the associated stronger veterinary monitoring with regard to fertility disorders, rather than by farm size, as initially posited.

As discussed in detail in many studies, milk yield and health traits are negatively correlated with breeding (Heringstad et al., 2007; Koeck et al., 2014). In our study, farms with high milk yield show a higher treatment frequency. The effect is large, with an increase in overall treatment frequency of 0.5 d per 500 kg more milk per year. In addition to overall treatment frequency, milk yield is also related to treatment frequencies of antiparasitics, hormones and antibiotics. Conditions associated with high milk yield include mastitis, ketosis, lameness, ovarian cysts, and retained placenta (Simianer et al., 1991; Heringstad et al., 2007; Koeck et al., 2014). Mastitis, lameness, and retained placenta are usually treated with antibiotics and antiparasitics, and ovarian cysts are most often treated with hormones (Taktaz et al., 2015), which is mirrored by the increased treatment frequencies. In general, estrus detection is essential for reproductive performance (Gordon, 2011). In a study of 267 lactating cows, Lopez et al. (2004) showed that increasing milk yield reduced the duration of estrus, making it less detectable. This could be an additional explanation for the more frequent use of hormones when milk yield increases. Because in our study large farms with more than 88 lactating cows showed a significantly higher milk yield ($P = 0.00$, mean = 8,187.2 kg vs. 10,533.8 kg), it can be suspected that farm size has an indirect influence on treatment frequency.

In this survey, the region has an influence on the treatment frequency of hormones. Farms from the southern region used hormones significantly less frequently than farms from northern regions. Southern Germany is mainly home to small traditional farms (Merle et al., 2012), which use a different fertility strategy. As mentioned before, small farms usually do not have a veterinary care contract and have a lower milk yield, which could explain our present findings.

Hygiene has a major influence on biosecurity and thus on the health of animals in the herd. Animals kept permanently indoors are dirtier than animals that have pasture access (Nielsen et al., 2011). In addition, animals with pasture access are less likely to be affected by lameness (Haskell et al., 2006; Olmos et al., 2009a), mastitis (Washburn et al., 2002), and uterine disease (Olmos et al., 2009b). Overall, grazing has a positive effect on animal health (Arnott et al., 2017). In our survey, farms with grazing options used antiparasitics and hormones slightly less often than farms without that option. In contrast, a significant increase in the use of antiparasitics would have been expected on farms with grazing options, as animals are exposed to greater parasite pressure when grazing (Vanderstichel et al., 2012). We could not prove this with respect to all animals on a farm. However, when considering treatment frequency excluding applications to calves younger than 6 mo, which often do not have access to pasture, farms with pasture access tend to have a higher treatment frequency of 0.32 d for antiparasitics compared with farms without pasture access ($P = 0.03$). Calves have a strong influence on the treatment frequency of antiparasitics, as they are significantly more likely to receive antiparasitic treatment, and treatment frequency is not about the quantity applied, but the application frequency.

Farms with a longer utilization period treat their animals less often in this study. This is mainly related to the less frequent use of antibiotics and hormones. Older animals tend to fall ill more often (Gernand et al., 2012; Abebe et al., 2016), but are thus discarded more quickly. In Germany, cows are most often discarded due to fertility problems and udder diseases (Heise et al., 2016). It can be speculated that a longer life of milking cows could speak for a farm management with optimal general conditions for the animals, in a way that they are generally healthier, require less treatment, and grow older as well. However, in this study, only drug data were collected, which is why it is not possible to draw any direct conclusions about the overall health of animals studied.

In Germany, claw baths cannot be used for the therapy of claw diseases (European Union, 2022) because no products are available for therapeutic use. However, precautionary care measures to reduce germ

pressure are possible. Therefore, one might assume that farms that use a claw bath for prevention would have a lower treatment frequency than farms that do not. Our results, however, present a contrasting picture: Farms with a claw bath have a 2.9 d higher overall treatment frequency ($P = 0.016$). The treatment frequencies with antibiotics and hormones with 1.7 d and 0.7 d are significantly higher than in farms without claw bath ($P = 0.00$). Studies on the efficacy of claw baths in cattle are limited (Jacobson et al., 2019). In addition, the design and management of the claw bath is critical to its success (Cook, 2017). In our study, the use of a claw bath is positively correlated with the amount of diagnosis concerning the musculoskeletal system ($P = 0.008$). Supplemental Table S6 (<http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-18392>) provides an overview of the frequency of diagnoses recorded in our study, sorted by diagnosis group. Dobson et al. (2008) showed that lame cows had significantly reduced estrus behavior. In addition, lame cows are 3.5 times more likely to have delayed cyclicity (Garbarino et al., 2004) and lower ovulation rates (Melendez et al., 2018). Omontese et al. (2020) found a lower proportion of cyclic cows in cows with claw lesions compared with healthy cows. This could explain why farms with a claw bath used hormones more frequently than farms without a claw bath.

Wet and manure-soiled areas promote potential claw disease (Stanek, 2005) and negatively affect udder health (Dohmen et al., 2010), resulting in more frequent mastitis (Firth et al., 2019). Animals with claw problems lie down more than healthy animals (Ito et al., 2010). The increased ground contact of the udder when lying down results in poorer udder hygiene (DeVries et al., 2012), and thus may contribute to increased infection of the udder by environmental germs. Farms that used a claw bath were more likely to have a diagnosis of mastitis in our study ($P = 0.08$). This could explain why farms with a claw bath used antibiotics significantly more often than other farms.

Dairy livestock operations in central European countries such as Germany and the Netherlands are structured in a similar way, with a large number of family-run dairy operations that keep small- to medium-sized herds, depending on the region. On average, German farms keep about 72 dairy cows (Federal Statistical Office of Germany, 2022b), and Dutch farms keep about 110 dairy cows (Statistics Netherlands, 2022). Legal regulations on animal husbandry and the use of medicines are at a comparable level as well, despite country-specific laws through EU regulations. On the contrary, dairy livestock operations in the United States have a different structure, as a US farm keeps an average of 316 dairy cows (USDA, 2022). In addition,

the legal framework is different compared with the European Union. For these reasons, our data can only be transferred very cautiously to countries with different agricultural and legal structures.

When looking at the substances applied, large differences between the application frequency and the application quantity of substance subgroups are noticeable. In Germany, treatment frequencies are used as a key figure in the field of antibiotic minimization to document the use of antibiotics in livestock farming. However, this indicator only represents the application frequency of drugs, but not the application quantity (van Rennings et al., 2013). In addition, our study shows an excerpt of multiple parameters which are related to the application frequency of veterinary drugs, but refrains from making assumptions about herd management, the different sensitivity of farmers to detect diseases, or the role of prophylaxis. Hence, to comprehensively capture and assess the utilization of veterinary drugs on farms, it is imperative to consider more than just a singular frequency-based application statistic.

CONCLUSIONS

Our study has shown that cows on dairy farms are treated with antibiotics and other substances with high environmental risk probability, such as antiparasitics, antiparasitics, and hormones. However, our study shows that the treatment frequency per animal is very heterogeneously distributed between farms. In addition to individual farm management, factors such as the presence of a veterinary care contract, farm size, milk yield, grazing, longevity, and the use of a claw bath correlate with treatment frequency. With regard to the recording and minimization of environmental inputs by veterinary drugs, we see that the monitoring of a single substance group (antibiotics) is not sufficient and can only provide initial aspects for further regulation across all substance groups. A first enhancement would entail the centralized provision of comprehensive veterinary drug data across all animal species, given their current high-quality existence but limited local accessibility on farms. Further studies are needed to evaluate the specific release into the environment and consequences for the ecosystem.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all farmers for participating in our study. This study was funded by the German Federal Environment Agency (Dessau-Rosslau, Germany) as part of the project "Pharmaceutical inputs—Surveys and accounting of emissions" (FKZ: 3719 67401 2). The

authors also thank Peter Winker (Chair of Statistics and Econometrics, Justus-Liebig-Universität, Giessen, Germany) and Mirjam Stockburger (Chair of Data Economics, Justus-Liebig-Universität) for fruitful comments and Edda Wacker (Institute of Pharmacology and Toxicology, Justus-Liebig-Universität) for proofreading. The authors have not stated any conflicts of interest.

REFERENCES

- Abebe, R., H. Hatiya, M. Abera, B. Megersa, and K. Asmare. 2016. Bovine mastitis: Prevalence, risk factors and isolation of *Staphylococcus aureus* in dairy herds at Hawassamilk shed, South Ethiopia. *BMC Vet. Res.* 12:270. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0905-3>.
- Alvåsen, K., I. Dohoo, A. Roth, and U. Emanuelson. 2018. Farm characteristics and management routines related to cow longevity: a survey among Swedish dairy farmers. *Acta Vet. Scand.* 60:38. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0390-8>.
- Arnott, G., C. P. Ferris, and N. E. O'Connell. 2017. Review: Welfare of dairy cows in continuously housed and pasture-based production systems. *Animal* 11:261–273. <https://doi.org/10.1017/S1751731116001336>.
- Barra Caracciolo, A., E. Topp, and P. Grenni. 2015. Pharmaceuticals in the environment: Biodegradation and effects on natural microbial communities—A review. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 106:25–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.040>.
- Bártíková, H., R. Podlipná, and L. Skálová. 2016. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere* 144:2290–2301. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.137>.
- Bavarian State Ministry of Food Agriculture and Forestry. 2023. Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere. Accessed Feb. 16, 2023. <https://www.hi-tier.de/>.
- Charlier, J., D. J. Bartley, S. Sotiraki, M. Martinez-Valladares, E. Claerebout, G. von Samson-Himmelstjerna, S. M. Thamsborg, H. Hoste, E. R. Morgan, and L. Rinaldi. 2022. Anthelmintic resistance in ruminants: Challenges and solutions. Pages 171–227 in *Advances in Parasitology*. Vol. 115. D. Rollinson and R. Stothard, ed. Academic Press.
- Cook, N. B. 2017. A review of the design and management of foot-baths for dairy cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 33:195–225. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.02.004>.
- Derks, M., T. van Werven, H. Hogeveen, and W. D. J. Kremer. 2013. Veterinary herd health management programs on dairy farms in the Netherlands: Use, execution, and relations to farmer characteristics. *J. Dairy Sci.* 96:1623–1637. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6106>.
- DeVries, T. J., M. G. Aarnoudse, H. W. Barkema, K. E. Leslie, and M. A. G. von Keyserlingk. 2012. Associations of dairy cow behavior, barn hygiene, cow hygiene, and risk of elevated somatic cell count. *J. Dairy Sci.* 95:5730–5739. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5375>.
- Dickhaus, C.-P. 2010. Epidemiologische Untersuchungen zur semi-quantitativen Kategorisierung der Tiergesundheit in Schweinemastbetrieben: Entwicklung und Validierung des "Herden-Gesundheits-Score" (HGS). PhD Thesis. Field Station for Epidemiology. University of Veterinary Medicine Hannover, Hannover, Germany.
- Dobson, H., S. L. Walker, M. J. Morris, J. E. Routly, and R. F. Smith. 2008. Why is it getting more difficult to successfully artificially inseminate dairy cows? *Animal* 2:1104–1111. <https://doi.org/10.1017/S175173110800236X>.
- Dohmen, W., F. Neijenhuis, and H. Hogeveen. 2010. Relationship between udder health and hygiene on farms with an automatic milking system. *J. Dairy Sci.* 93:4019–4033. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-3028>.
- European Medicines Agency. 2022. Veterinary medicines. Accessed Sep. 27, 2023. <https://medicines.health.europa.eu/veterinary>.
- European Union. 2022. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.
- Federal Ministry of Food and Agriculture. 2009. Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 8. Juli 2009 (BGBl. I S. 1760), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 21. Februar 2018 (BGBl. I S. 213) geändert worden ist. https://www.gesetze-im-internet.de/t_hav/.
- Federal Ministry of Food and Agriculture. 2013. Bekanntmachung des Berechnungsverfahrens zur Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes durch die zuständige Behörde vom: 21.02.2013 (BAnz AT 22.02.2013 B2). <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>.
- Federal Ministry of Food and Agriculture. 2015. Tierhalter-Arzneimittelanwendungs- und Nachweisverordnung (THAMNV) vom 17. Juli 2015 (BGBl. I S. 1380, 1382). <https://www.gesetze-im-internet.de/thamnv/BJNR138200015.html>.
- Federal Ministry of Food and Agriculture. 2021. Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (TAMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530). <https://www.gesetze-im-internet.de/tamg/TAMG.pdf>.
- Federal Office of Consumer Protection and Food Safety. 2021. Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen. Accessed Aug. 22, 2021. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html.
- Federal Statistical Office of Germany. 2021. Land und Forstwirtschaft, Fischerei: Viehhaltung der Betriebe Landwirtschaftszählung. Accessed Feb. 15, 2022. https://www.destatis.de/DE/Themen/Branchen-Unternehmen/Landwirtschaft-Forstwirtschaft-Fischerei/Tiere-Tierische-Erzeugung/Publikationen/Downloads-Tiere-und-tierische-Erzeugung/viehhaltung-2030213209004.pdf?__blob=publicationFile.
- Federal Statistical Office of Germany. 2022a. Anzahl der Betriebe mit Milchkuhhaltung in Deutschland nach Bundesländern in den Jahren 2020 bis 2022. Accessed May 8, 2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/382305/umfrage/betriebe-mit-milchkuhhaltung-in-deutschland-nach-bundeslaendern/>.
- Federal Statistical Office of Germany. 2022b. Anzahl der Milchkuhe je Betrieb in Deutschland in den Jahren 1995 bis 2022. Accessed Aug. 8, 2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/28755/umfrage/anzahl-der-milchkuehe-je-halter-in-deutschland-seit-1990/>.
- Firth, C. L., C. Laubichler, C. Schleicher, K. Fuchs, A. Käsbohrer, C. Egger-Danner, J. Köfer, and W. Obritzhauser. 2019. Relationship between the probability of veterinary-diagnosed bovine mastitis occurring and farm management risk factors on small dairy farms in Austria. *J. Dairy Sci.* 102:4452–4463. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15657>.
- Garbarino, E. J., J. A. Hernandez, J. K. Shearer, C. A. Risco, and W. W. Thatcher. 2004. Effect of lameness on ovarian activity in postpartum Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 87:4123–4131. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73555-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73555-9).
- Gernand, E., P. Rehbein, U. von Borstel, and S. König. 2012. Incidences of and genetic parameters for mastitis, claw disorders, and common health traits recorded in dairy cattle contract herds. *J. Dairy Sci.* 95:2144–2156. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4812>.
- Gordon, P. 2011. Oestrus detection in dairy cattle. In *Pract.* 33:542–546. <https://doi.org/10.1136/inp.d7479>.
- Hajek, P., R. Merle, A. Käsbohrer, L. Krienbrock, and F. R. Ungemach. 2010. Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung: Ergebnisse der Machbarkeitsstudie "VetCAB." *Deutsches Tierärzteblatt.* 57:476–480. <https://www.bundestieraerztekammer.de/btk/dtbb/archiv/artikel/4/2010/antibiotikaeinsatz-in-der-nutztierhaltung>.
- Hamscher, G., and G. Bachour. 2018. Veterinary drugs in the environment: Current knowledge and challenges for the future. *J.*

- Agric. Food Chem. 66:751–752. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05601>.
- Hamscher, G., and S. A. I. Mohring. 2012. Tierarzneimittel in Böden und in der aquatischen Umwelt. Chemieingenieurtechnik (Weinh.) 84:1052–1061. <https://doi.org/10.1002/cite.201100255>.
- Haskell, M. J., L. J. Rennie, V. A. Howell, M. J. Bell, and A. B. Lawrence. 2006. Housing system, milk production, and zero-grazing effects on lameness and leg injury in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 89:4259–4266. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72472-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72472-9).
- Heise, J., Z. Liu, K. F. Stock, S. Rensing, F. Reinhardt, and H. Simianer. 2016. The genetic structure of longevity in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 99:1253–1265. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10163>.
- Hemme, M., A. Käbbohrer, C. v. Münchhausen, M. Hartmann, R. Merle, and L. Kreienbrock. 2017. Unterschiede in der Berechnung des betriebsbezogenen Antibiotika-Einsatzes in Monitoringssystemen in Deutschland: eine Übersicht. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 130:93–101. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-16065>.
- Heringstad, B., G. Klemetsdal, and T. A. Steine. 2007. Selection responses for disease resistance in two selection experiments with Norwegian red cows. *J. Dairy Sci.* 90:2419–2426. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-805>.
- Herrero-Villar, M., É. Delepouille, L. Suárez-Regalado, C. Solano-Manrique, C. Juan-Sallés, J. J. Iglesias-Lebrija, P. R. Camarero, F. González, E. Álvarez, and R. Mateo. 2021. First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Sci. Total Environ.* 782:146890. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>.
- Hommerich, K., I. Ruddat, M. Hartmann, N. Werner, A. Käbbohrer, and L. Kreienbrock. 2019. Monitoring antibiotic usage in German dairy and beef cattle farms—A longitudinal analysis. *Front. Vet. Sci.* 6:244. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00244>.
- Ito, K., M. A. G. von Keyserlingk, S. J. LeBlanc, and D. M. Weary. 2010. Lying behavior as an indicator of lameness in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 93:3553–3560. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2951>.
- Jacobs, C., C. Beninger, G. S. Hazlewood, K. Orsel, and H. W. Barkema. 2019. Effect of footbath protocols for prevention and treatment of digital dermatitis in dairy cattle: A systematic review and network meta-analysis. *Prev. Vet. Med.* 164:56–71. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.01.011>.
- Kidd, K. A., P. J. Blanchfield, K. H. Mills, V. P. Palace, R. E. Evans, J. M. Lazorchak, and R. W. Flick. 2007. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104:8897–8901. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609568104>.
- Koeck, A., S. Loker, F. Miglior, D. F. Kelton, J. Jamrozik, and F. S. Schenkel. 2014. Genetic relationships of clinical mastitis, cystic ovaries, and lameness with milk yield and somatic cell score in first-lactation Canadian Holsteins. *J. Dairy Sci.* 97:5806–5813. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7785>.
- Lopez, H., L. D. Satter, and M. C. Wilbank. 2004. Relationship between level of milk production and estrous behavior of lactating dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 81:209–223. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2003.10.009>.
- Ludwig, W.-D., B. Mühlbauer, and R. Seifert. 2022. *Arzneiverordnungs Report 2022*. Springer-Verlag GmbH, Berlin.
- Maculewicz, J., D. Kowalska, K. Świacka, M. Toński, P. Stepnowski, A. Białk-Bielińska, and J. Dołzonek. 2022. Transformation products of pharmaceuticals in the environment: Their fate, (eco)toxicity and bioaccumulation potential. *Sci. Total Environ.* 802:149916. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149916>.
- Melendez, P., V. Gomez, H. Bothe, F. Rodriguez, J. Velez, H. Lopez, J. Bartolome, and L. Archbald. 2018. Ultrasonographic ovarian dynamic, plasma progesterone, and non-esterified fatty acids in lame postpartum dairy cows. *J. Vet. Sci.* 19:462–467. <https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.3.462>.
- Merle, R., M. Busse, G. Rechter, and U. Meer. 2012. Regionalisierung Deutschlands anhand landwirtschaftlicher Strukturdaten. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 125:52–59. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-125-52>.
- Mesa, L. M., J. Hörler, I. Lindt, M. F. Gutiérrez, L. Negro, G. Mayora, L. Montalto, M. Ballent, and A. Lifschitz. 2018. Effects of the antiparasitic drug moxidectin in cattle dung on zooplankton and benthic invertebrates and its accumulation in a water-sediment system. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 75:316–326. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0539-5>.
- Mitrega, S., J. Popp, A. Becker, M. Hartmann, H. Ertugrul, D. Sartison, S. Deutsch, D. Meemken, L. Kreienbrock, and K. Hille. 2020. Veterinary drug administration in German veal calves: An exploratory study on retrospective data. *Prev. Vet. Med.* 183:105131. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105131>.
- Moosbrugger, H., and A. Kelava. 2020. Qualitätsanforderungen an Tests und Fragebogen („Gütekriterien“). Pages 13–38 in *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. H. Moosbrugger and A. Kelava, ed. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Nielsen, B. H., P. T. Thomsen, and J. T. Sørensen. 2011. Identifying risk factors for poor hind limb cleanliness in Danish loose-housed dairy cows. *Animal* 5:1613–1619. <https://doi.org/10.1017/S1751731111000905>.
- Oaks, J. L., M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meteyer, B. A. Rideout, H. L. Shivaprasad, S. Ahmed, M. J. Iqbal Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali, and A. Ahmed Khan. 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427:630–633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>.
- Olmos, G., L. Boyle, A. Hanlon, J. Patton, J. J. Murphy, and J. F. Mee. 2009a. Hoof disorders, locomotion ability and lying times of cubicle-housed compared to pasture-based dairy cows. *Livest. Sci.* 125:199–207. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2009.04.009>.
- Olmos, G., J. F. Mee, A. Hanlon, J. Patton, J. J. Murphy, and L. Boyle. 2009b. Peripartum health and welfare of Holstein-Friesian cows in a confinement-TMR system compared to a pasture-based system. *Anim. Welf.* 18:467–476. <https://doi.org/10.1017/S096272860000889>.
- Omotesse, B. O., R. Bellet-Elias, A. Molinero, G. D. Catandi, R. Casagrande, Z. Rodriguez, R. S. Bisinotto, and G. Cramer. 2020. Association between hoof lesions and fertility in lactating Jersey cows. *J. Dairy Sci.* 103:3401–3413. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17252>.
- Parolini, M. 2020. Toxicity of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Sci. Total Environ.* 740:140043. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140043>.
- Preine, F., and V. Krömker. 2022. Associations between udder health, udder health management and antimicrobial consumption: Insights into the mechanisms influencing antibiotic usage in German dairy farms. *Milchwissenschaft* 75:7–15. <https://doi.org/10.48435/MSI.2022.2>.
- Ranstam, J., and J. A. Cook. 2018. LASSO regression. *Br. J. Surg.* 105:1348. <https://doi.org/10.1002/bjs.10895>.
- Ries, J., K. C. Jensen, K. E. Müller, C. Thöne-Reineke, and R. Merle. 2022. Impact of veterinary herd health management on German dairy farms: Effect of participation on farm performance. *Front. Vet. Sci.* 9:841405. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.841405>.
- Ruxton, G. D., and G. Beauchamp. 2008. Time for some a priori thinking about post hoc testing. *Behav. Ecol.* 19:690–693. <https://doi.org/10.1093/beheco/arn020>.
- Schmitt, R., L. Pieper, S. Borchardt, J. M. Swinkels, C. C. Gelfert, and R. Staufienbiel. 2023. Effects of a single transdermal administration of flunixin meglumine in early postpartum Holstein Friesian dairy cows: Part 1. Inflammatory and metabolic markers, uterine health, and indicators of pain. *J. Dairy Sci.* 106:624–640. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20555>.
- Simianer, H., H. Solbu, and L. R. Schaeffer. 1991. Estimated genetic correlations between disease and yield traits in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 74:4358–4365. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78632-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78632-3).
- Stanek, C. 2005. *Erkrankungen des Bewegungsapparates*. Pages 214–279 in *Rinderkrankheiten: Innere und chirurgische Erkrankungen*. Vol. 8044. 2. Aufl. ed. W. Hofmann, ed. Eugen Ulmer Stuttgart.
- Statistics Netherlands. 2022. Cattle herd size has barely changed. Accessed Sep. 15, 2023. <https://www.cbs.nl/en-gb/news/2022/48/cattle-herd-size-has-barely-changed>.

- Taktaz, T., M. Kafi, A. Mokhtari, and M. Heidari. 2015. Reproductive responses of dairy cows with ovarian cysts to simultaneous human chorionic gonadotropin or gonadotropin-releasing hormone and cloprostenol compared to gonadotropin-releasing hormone alone treatment. *Vet. World* 8:640–644. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.640-644>.
- Tibshirani, R. 1996. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J. R. Stat. Soc. B* 58:267–288. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>.
- USDA. 2022. Milk production. Accessed Sep. 15, 2023. <https://downloads.usda.library.cornell.edu/usda-esmis/files/h989r321c/7d279w693/f7624g40c/mkpr0222.pdf>.
- van der Laan, J. S., P. L. Vos, B. H. van den Borne, H. Aardema, and T. van Werven. 2021. Reproductive hormone use and its association with herd-level factors on Dutch dairy farms. *J. Dairy Sci.* 104:10854–10862. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19786>.
- van Rennings, L., R. Merle, C. v. Münchhausen, C. Stahl, W. Honscha, A. Käsbohrer, and L. Kreienbrock. 2013. Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 126:297–309. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-126-297>.
- van Rennings, L., C. v. Münchhausen, M. Hartmann, H. Otilie, W. Honscha, A. Käsbohrer, and L. Kreienbrock. 2014. Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaverkauf in Deutschland im Jahr 2011: Zur Situation des Arzneimitteleinsatzes in der Veterinärmedizin. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 127:366–374. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-127-366>.
- Vanderstichel, R., I. Dohoo, J. Sanchez, and G. Conboy. 2012. Effects of farm management practices and environmental factors on bulk tank milk antibodies against gastrointestinal nematodes in dairy farms across Canada. *Prev. Vet. Med.* 104:53–64. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.09.022>.
- Washburn, S. P., S. L. White, J. T. Green Jr., and G. A. Benson. 2002. Reproduction, mastitis, and body condition of seasonally calved Holstein and Jersey cows in confinement or pasture systems. *J. Dairy Sci.* 85:105–111. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74058-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74058-7).
- Wöhler, L., A. Y. Hoekstra, R. J. Hogeboom, M. Brugnach, and M. S. Krol. 2020. Alternative societal solutions to pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Clean. Prod.* 277:124350. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124350>.
- Wöhler, L., R. J. Hogeboom, M. Berger, and M. S. Krol. 2023. Water pollution from pharmaceutical use in livestock farming: Assessing differences between livestock types and production systems. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 19:1495–1509. <https://doi.org/10.1002/ieam.4761>.
- World Health Organization. 2019. Ten threats to global health in 2019. Accessed Apr. 14, 2022. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- Zuccato, E., S. Castiglioni, R. Fanelli, G. Reitano, R. Bagnati, C. Chiabrando, F. Pomati, C. Rossetti, and D. Calamari. 2006. Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 13:15–21. <https://doi.org/10.1065/espr2006.01.004>.

ANHANG ZU PUBLIKATION 1

Appendix 1: Questionnaire

GENERAL INFORMATION ON THE INTERVIEW

A	GENERAL		
A-1	Interview		
A-2	Interviewee's		
A-3	Farm		
A-4	Farm managers education level		
A-5	Date of		
A-6	Duration of	Start:	End:

GENERAL INFORMATION ON THE FARM

B	FARM Data						
B-1	Farms post						
B-2	Farmed area in						
B-3	Number of						
B-4	Does your farm have an organic Certificate:	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No			
B-7	Number of animals kept	Animal species	Group	01.01.	01.04.	1.08	1.12
		Cattle I	Cattle				
			Calves				
B-8	Veterinary	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No			
B-9	Type of stock book	<input type="checkbox"/> electronic	<input type="checkbox"/> hand written	<input type="checkbox"/> Prints from vet			

SPECIAL INFORMATION ON THE FARM

C	HUSBANDRY CONDITIONS						
C-1	Construction						
C-2	Husbandry	Calves (14d)		<input type="checkbox"/> Igloo	<input type="checkbox"/> Warm stall	<input type="checkbox"/> Group	
C-3							
C-4	Continuous	<input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> No		
C-5	In-Out	<input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> Stable	<input type="checkbox"/> Compartment	<input type="checkbox"/> Stock	
C-6	Soil condition	<input type="checkbox"/> fully slatted floor		<input type="checkbox"/> partly slatted	<input type="checkbox"/> paved	<input type="checkbox"/> bedding	
C-7	Grazing	<input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Grazing	
C-8	Lying pens	<input type="checkbox"/> High pens			<input type="checkbox"/> Low pens	<input type="checkbox"/> Other	
C-9	Milking	<input type="checkbox"/> Milking parlor			<input type="checkbox"/> Pipe milking system	<input type="checkbox"/> Milking robot	
C-10	Animal Origin	<input type="checkbox"/> own farm		<input type="checkbox"/> 1 other farm	<input type="checkbox"/> 2 other farms	<input type="checkbox"/> >2 other	
C-12	hygienical	<input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> loose room	
D	VACCINATIONS						
D-1	Dairy cows	<input type="checkbox"/> Newborn diarrhea			<input type="checkbox"/> Bronchopneumonia	<input type="checkbox"/> Schmallenberg virus	
D-2	Suckler cow	<input type="checkbox"/> Newborn diarrhea			<input type="checkbox"/> Bronchopneumonia	<input type="checkbox"/> Schmallenberg virus	
Other vaccinations:							
E	PERFORMANCE INFORMATION						
E-1a	Dairy cows:	Average milk yield in kg					
E-2a		Average utilization in years					
E-3a		Annual average of fat and protein in kg					

F	EXCREMEN T			
F-1	Manure removal	<input type="checkbox"/> Manually	<input type="checkbox"/> Robot	<input type="checkbox"/> Muck pusher
F-2	Slurry storage	<input type="checkbox"/> Open	<input type="checkbox"/> Closed	<input type="checkbox"/> Outside <input type="checkbox"/> in barn
F-3	Amount of manure per 3			
F-4	Slurry	<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Biogas plant	<input type="checkbox"/> Other:
F-5	Slurry use	<input type="checkbox"/> Own land only	<input type="checkbox"/> Partial external land	
F-6	Solid manure	<input type="checkbox"/> paved		<input type="checkbox"/> temporarily not paved
F-7	Amount of solid manure			
F-8	Solid manure	<input type="checkbox"/> Own land only		<input type="checkbox"/> Partial external land
G	VENTILATION			
G-1	Ventilation	<input type="checkbox"/> active		<input type="checkbox"/> passive
G-2	Air filtration	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No
H	CLEANING AND DISINFECTION			
H-1	Cleaning	<input type="checkbox"/> without disinfection		<input type="checkbox"/> with disinfection
H-2	Frequency of			
H-3	Frequency of			
H-4	Disinfectant			
H-5	Disinfectant			
H-6	Claw bath	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No
H-7	Calving box	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No
J	SOURCES OF DRUG SUPPLY			
J-1	Source 1	Documentation:		Share in %:
J-2	Source 2	Documentation:		Share in %:
K	STORAGE OF DRUGS AND RESIDUALS			
K-1	Storage			
K-2	Use of residual quantities	<input type="checkbox"/> Yes how:		<input type="checkbox"/> No
K-3	Residual quantities in %			
K-4	Drug disposal			
K-5	Times per year			
K-6	Knowledge on drug disposal			
L	COMMENTS			
Z	Evaluation requested?	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No

Appendix 2 A: Summary of descriptive statistics of all continuous variables studied

Variable	Description	N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	Mean DE	Source
Age	Farm manager's year of birth	50	1974	9.95	1954	1992	19681	1
Area	Farmed area (in ha)	50	150.81	155.22	18	870	101.42	2
Calves	Number of average calves kept	50	45.83	41.29	2	193	-	
Cattle	Number of average cattle kept	50	225.48	201.35	34	930	-	
CattleCalves	Number of average cattle and calves kept	50	271.31	238	37	1,064	-	
CY	Construction year of barn	50	1996	14	1960	2015	-	
Longevity	Average utilisation period in years	50	4.54	1.42	2	9.5	3.343	3
Milk yield	Average annual milk yield in kg	50	9,360.50	1,899.23	6,000	13,399	84,574	4
Papp	Number of applied pharmaceutical agents	50	85.82	88.65	0	445	-	
Pused	Number of used pharmaceutical agents	50	265.4	216.09	14	973	-	
Pdisp	Number of dispensed pharmaceutical agents	50	190.42	191.95	1	958	-	
PerPapp	Percentage of applied pharmaceutical agents	50	0.4	0.27	0	0.96	-	
PerPdisp	Percentage of dispensed pharmaceutical agents	50	0.65	0.23	0.04	1	-	
Pused	Number of used pharmaceuticals	50	204.4	158.76	7	742	-	
Lcows	Number of lactating cows	50	128.48	112.77	25	541	68,415	5
Staff	Number of workers	50	3.96	4.09	1	22	-	

1 Source: Federal Statistical Office of Germany (2021), based on all agricultural farms in Germany.

2 Source: Federal Statistical Office of Germany (2021)

3 Source: Regional Control Association North Rhine-Westphalia (2021)

4 Source: Federal Office for Agriculture and Food (2021)

5 Source: Federal Statistical Office of Germany (2021)

Appendix 2 B: Summary of descriptive statistics of all categorical variables studied

Variable	Description	N	Value	n	%	cum. %	% DE*	cum. % DE
Organic	Organic certificate	50	0: no	47	94	94	911	91
			1: yes	3	6	100	91	100
Claw bath	Claw bath	50	0: no	37	74	74	-	-
			1: yes	13	26	100	-	-
Edu	Farm manager's education	50	0: career changer	2	4	4	-	-
			1: fellow	14	28	32	261	26
			2: master craftsmen	29	58	90	371	63
			3: university degree	5	10	100	161	79
			4: other	-	-	-	211	100
Farm size	Farm size in lactating cows	50	0: small (≤ 88)	25	50	50	601	60
			1: big (> 88)	25	50	100	401	100
Grazing	Grazing	50	0: no	32	64	64	571	57
			1: yes	18	36	100	431	100
Husb	Husbandry cows	50	0: tie-stalls	4	8	8	381	38
			1: free-stall	46	92	100	661	104
HusbCalve	Husbandry calves	50	0: igloo	0	0	0	-	-
			1: warm stall	35	70	70	-	-
			2: group	15	30	100	-	-
Milksys	Milking system	50	0: pipe milking system	4	8	8	-	-
			1: milking parlour	29	58	66	-	-
			2: milking robot	17	34	100	-	-
			3: other	0	0	100	-	-
Muck	Muck removal	50	1: manual	24	48	48	-	-
			2: robot	11	22	70	-	-
			3: muck pusher	15	30	100	-	-
			4: other	0	0	100	-	-
Origin	Animal origin	50	1: own farm	46	92	92	-	-
			2: one other farm	0	0	92	-	-
			3: \geq one other farm	4	8	100	-	-
			4: other	0	0	100	-	-
Region	Region in Germany	50	0: South	29	58	58	601	60
			1: Middle	8	16	74	181	78
			2: North	13	26	100	221	100
SB	Type of stock book	50	0: none	0	0	0	-	-
			1: electronic	25	50	50	-	-
			2: handwritten	23	46	96	-	-
			3: printed	2	4	100	-	-
Soil	Soil condition	50	1: fully slatted floor	31	62	62	-	-
			2: partly slatted floor	0	0	62	-	-
			3: paved	16	32	94	-	-
			4: bedding	3	6	100	-	-
			5: other	0	0	100	-	-
Vet. care contract	Veterinary care contract	50	0: no	13	26	26	-	-
			1: yes	37	74	100	-	-

*Source: Federal Statistical Office of Germany (2021)

Appendix 3: Classification of the variable region based on farm location

Variable Value	Description	Federal States	Share of all farms in Germany ⁴	Share of farms in our sample
Region = 0	South	BW, BY ¹	60.20%	58%
Region = 1	Middle	RP, HE, NW, SN, SL, TH ²	17.47%	16%
Region = 2	North	NI, ST, BB, BE, HH, HB, MV, SH ³	22.33%	26%

1 BW: Baden-Württemberg, BY: Bavaria

2 RP: Rhineland-Palatinate, HE: Hesse, NW: North Rhine-Westphalia, SN: Saxony, SL: Saarland, TH: Thuringia

3 NI: Lower Saxony, ST: Saxony-Anhalt, BB: Brandenburg, BE: Berlin, HH: Hamburg, HB: Bremen,

MV: Mecklenburg-Vorpommern, SH: Schleswig-Holstein

4 Source: Federal Statistical Office of Germany (2021)

Appendix 4: Substance groups with application quantity and application frequency

Substance group	Application quantity in kg	Application quantity in %	Total applications	Application frequency in %
Electrolytes	426.519	44.56%	5742	6.40%
Carbohydrates	336.585	35.16%	1607	1.79%
Antibiotics	89.71	9.37%	36011	40.13%
Antiphlogistics	64.835	6.77%	16924	18.86%
Bismuth compounds	22.255	2.32%	2609	2.91%
Dermatologies	6.4	0.67%	113	0.13%
Antiparasitics	4.458	0.47%	11746	13.09%
Boric acid compound	1.994	0.21%	80	0.09%
Anesthetics/Narcotics	1.761	0.18%	409	0.46%
Vitamins	0.961	0.10%	2026	2.26%
Disinfectants	0.417	0.04%	66	0.07%
Others	0.413	0.04%	301	0.34%
Roborants	0.37	0.04%	103	0.11%
Muscle relaxants	0.112	0.01%	46	0.05%
Antimycotics	0.1	0.01%	3	0.00%
Sedatives	0.093	0.01%	2558	2.85%
Hormones	0.077	0.01%	8336	9.29%
Expectorants	0.07	0.01%	550	0.61%
Parasympatholytics	0.04	0.00%	232	0.26%
Diuretics	0.034	0.00%	141	0.16%
Antitympanika	0.014	0.00%	1	0.00%
Antithrombotics	0.013	0.00%	5	0.01%
Hyperaemics	0.002	0.00%	5	0.01%
Proton pump inhibitor	0.001	0.00%	27	0.03%
Parasympathomimetics	0.001	0.00%	28	0.03%
Sympathomimetics	0	0.00%	59	0.07%
Total	957.233	100%	89728	100%

Appendix 5: Additional Variables identified as relevant by LASSO

Dependent variable	Relevant explanatory variables
TO ¹	Edu. Cattle. Cattle Calves. CY. Origin. Muck. Pused. Latitude. Longitude. Pdisp. PerPdisp
TAB ²	Area. Soil. Milksys. Origin. Claw bath.
TAPH ³	Age. HusbCalve. Milksys. Origin. Pdisp
TAP ⁴	Pdisp
TH ⁵	Age. Edu. Bio. Cert. Calves. SB. HusbCalves. Soil. Grazing. Milksys. Origin. Longevity. Muck. Pused. Longitude. PerPdisp

Note: See Appendix 2a and 2b for a description of the variables.

¹ Overall treatment frequency

² Treatment frequency with antibiotics

³ Treatment frequency with antiphlogistics

⁴ Treatment frequency with antiparasitics

⁵ Treatment frequency with hormones

Appendix 6: Frequency of diagnoses recorded in our study. sorted by diagnosis group

Diagnosis group	Frequency of occurrence
Mastitis and teat disease	5026
Metabolic and deficiency disease	1759
Urinary and reproductive tract disease	1076
Respiratory disease	998
Digestive tract and abdominal disease	793
Skin disease	679
Musculoskeletal disease	655
Anaesthesia and analgesia	639
Oestrus cycle modulation	629
Infectious disease	391
Circulatory disease	216
Parasitics	103
Other	91
Nervous system	28
Mucous membranes and eye	8

PUBLIKATION 2



OPEN ACCESS

EDITED BY

Yu Xia,
Southern University of Science and Technology,
China

REVIEWED BY

Alica Chronakova,
Academy of Sciences of the Czech Republic
(ASCR), Czechia
Mengjing Wang,
University of California, San Francisco,
United States
Lucy Semerjian,
University of Sharjah, United Arab Emirates
Liping Ma,
East China Normal University, China

*CORRESPONDENCE

Mies Abdallah,
✉ mies.abdallah@vetmed.uni-giessen.de

RECEIVED 04 June 2024

ACCEPTED 22 August 2024

PUBLISHED 05 September 2024

CITATION

Abdallah M, Bethäuser J, Tettenborn F, Hein A
and Hamann M (2024) Pharmaceutical
consumption in human and veterinary medicine
in Germany: potential
environmental challenges.
Front. Environ. Sci. 12:1443935.
doi: 10.3389/fenvs.2024.1443935

COPYRIGHT

© 2024 Abdallah, Bethäuser, Tettenborn, Hein
and Hamann. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Pharmaceutical consumption in human and veterinary medicine in Germany: potential environmental challenges

Mies Abdallah^{1*}, Jenny Bethäuser², Felix Tettenborn³, Arne Hein⁴
and Melanie Hamann¹

¹Institute of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Justus Liebig University Giessen, Giessen, Germany, ²Chair for Statistics and Econometrics, Faculty of Economics, Justus Liebig University Giessen, Giessen, Germany, ³Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research ISI, Karlsruhe, Germany, ⁴German Environment Agency, Dessau-Rosslau, Germany

Pharmaceutical usage in both human and veterinary medicine contributes substantially to societal wellbeing. However, concerns regarding its environmental impacts are increasing. Despite global awareness, a substantial knowledge gap exists in Germany and several other countries regarding pharmaceutical residues, hindering comprehensive environmental risk assessments. This study aims to bridge this gap by analyzing veterinary pharmaceutical consumption in livestock farming in Germany and comparing it with human pharmaceutical usage, subsequently correlating these findings with environmental data on pharmaceutical residues to conduct a straightforward analysis of the environmental risk posed on non-target entities such as soil, water bodies, and microorganisms. Data from 129 agricultural farms in Germany were utilized to comprehensively analyze veterinary pharmaceutical usage. Extrapolation to national levels estimates a substantial quantity of active substances used, particularly antibiotics and electrolytes. Comparison with human pharmaceutical usage highlights differences in substance prevalence and usage patterns. Environmental correlations indicate a considerable presence of pharmaceutical residues in Germany, with notable distinctions between human and veterinary sources. In the environmental risk analysis, significant differences are evident between individual active substances within the same substance group. The study underscores the importance of addressing pharmaceutical residue impacts on the environment and emphasizes the necessity of comprehensive data for informed decision-making and environmental management strategies.

KEYWORDS

pharmaceutical usage, veterinary pharmaceuticals, human pharmaceuticals, pharmaceutical residues, substance monitoring, environmental impact

1 Introduction

Pharmaceuticals are undeniably integral to our daily lives. Beyond the evident benefits of disease eradication, healing, therapy, and prevention in both humans and animals, they also contribute to food safety. Globally, the pharmaceutical market has a volume of 1.33 trillion US dollars. The largest national markets are the US, with a volume of \$618.281 billion, China with \$110.229 billion, Japan with \$65.810 billion, Germany with

\$52.151 billion, and France with \$40.918 billion (Federal Association of the Pharmaceutical Industry, 2023). However, concerns about the usage of pharmaceuticals have emerged as well (Zuccato et al., 2006; Barra Caracciolo et al., 2015; Maculewicz et al., 2022). Some adverse effects are widely known, such as the development of antibiotic resistance, recognized by the World Health Organization (WHO) as one of the top ten threats to global health (World Health Organization, 2019). Not only do antibiotic resistances represent a growing concern in the treatment of both humans and animals, but resistance to antiparasitic agents is on the rise as well (Charlier et al., 2022). An environmental risk has been identified in various environmental compartments, e.g., for the antiparasitic agent ivermectin (Liebig et al., 2010). In addition, the consumption of pharmaceuticals such as hormones or anti-inflammatory drugs and the resulting residues in soil and water lead to negative effects on non-target organisms in the environment (Kidd et al., 2007; Parolini, 2020). For example, when the hormonal substance 17 α -ethynylestradiol enters the environment, it can cause feminization of male fish, significantly impacting fish populations (Kidd et al., 2007; Hinckel et al., 2009). Similarly, in the 2000s, approximately 95% of the vulture population in Pakistan died after consuming the flesh of cows treated with diclofenac (Oakset al., 2004). However, most of the effects on non-target organisms are still not well understood or partially unknown (Boxall et al., 2003; Hamscher and Bachour, 2018).

Despite global awareness of the issue, there exists a significant knowledge gap regarding discharges of pharmaceuticals into the environment in Germany. Accurate estimation of environmental consequences on non-target entities such as soil, water bodies, and microorganisms necessitates a comprehensive understanding of the pharmaceuticals in use, including the quantity of each active substance employed (Wöhler et al., 2020). In Germany, official data on veterinary pharmaceutical consumption are only available for antibiotics, and even this information is incomplete. Veterinarians are required to report usage data for specific animal categories only (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2021), and the pharmaceutical industry provides only aggregated sales figures for antibiotics to veterinarians (Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, 2021). For all other substance groups and individual compounds, consumption data are lacking. Research conducted in Germany and the European Union has primarily focused on the utilization of antibiotics in livestock purposes, with some studies only examining the frequency of use and not the quantity used (Kuipers et al., 2016; Hemme et al., 2018; Hommerich et al., 2019; Mitrenga et al., 2020; Olmos Antillón et al., 2020; Kasabova et al., 2021; vander Laan et al., 2021). In human medicine, the annual pharmaceutical report (Ludwig et al., 2022) only provides information on daily doses of medications, making it nearly impossible to calculate the absolute quantity used. Without comprehensive data on the types and quantities of pharmaceuticals used, assessing their impact on the environment is challenging. Moreover, apart from the difficulty in identifying, quantifying, and tracing the origin of environmental inputs, for most substances the effect of residues on humans, animals, and the environment has not been fully explored yet.

In response to this knowledge gap, we have collected and extrapolated veterinary pharmaceutical consumption data,

specifically in the context of livestock farming, to estimate national levels. By comparing human and veterinary pharmaceutical substances, our study aims to elucidate which substances and substance groups are prevalent in different sectors. Furthermore, we correlated our findings with data on pharmaceutical residues in the German environment to establish connections between usage patterns and environmental presence to conduct a straight forward analysis of the environmental risk posed on non-target entities such as soil, water bodies, and microorganisms.

2 Materials and methods

2.1 Data

For this study, we have combined three data sources for Germany. Firstly, we utilized data from a nation-wide survey¹ conducted on 129 agricultural farms (summary statistics in Supplementary Table S1), covering the entire year 2020. These farms are categorized into 50 dairy farms, 15 cattle fattening farms, 16 piglet producers, 33 pig fattening farms, 10 laying hen farms, and 5 broiler producers from nine different federal states. From their official application and dispensing receipts, we obtained medication data, providing an overview of the veterinary drugs used, including their quantities in kilograms, the active substances contained, the duration of medication, and the number and category of treated animals.

In a subsequent step, we expanded our study from the 129 surveyed farms to a national scale (168,833 farms) by estimating the total usage of veterinary drugs across Germany, categorized by animal category. To ensure accurate comparisons between different animal categories, which may vary in live weight, we computed the usage of each active substance per livestock unit using the conversion factors provided by Eurostat (2021) in Supplementary Table S2. For the extrapolation, we divided the amount of each active substance used by the livestock units in the study, and then multiplied these figures by the total number of livestock units in Germany (variable LU_DE in Supplementary Table S1), as recorded in the 2020 Agricultural Census (Federal Statistical Office of Germany, 2021a). As part of a robustness assessment in Supplementary Table S7, for each active substance, the quantity utilized per population correction unit (PCU) was computed in accordance with the methodology prescribed by the European Medicines Agency (EMA). This computation entailed dividing the active substance quantity documented in the study by the estimated live weight of the livestock cohort maintained or slaughtered within the respective year (European Medicines Agency, 2011; European Medicines Agency, 2018).

As a second dataset, we incorporated aggregated consumption data for human pharmaceuticals obtained by the German Environment Agency from the following source: IQVIA MIDAS[®] quarterly volume (kg) sales data for Germany, for the calendar year

¹ More detailed information about the survey can be found in the paper by Abdallah et al., 2024

2020 reflecting estimates of real-world activity. The data refer to human medical use only and comprise 2,813 active substances with a total sales quantity of 38,921 t. For further consideration, active substances were categorized into groups based on the classification by Löscher and Richter (2016), including antibiotics, anti-inflammatory agents, antiparasitics, and hormones. A detailed listing of these groups of active substances can be found in Supplementary Table S8.

To establish comparability between humans and livestock, we subsequently present the administered dosage of active substance in milligrams per kilogram body weight. For this purpose, the extrapolated amounts of active substances were divided either by the total mass of livestock (Bavarian Academy for Nature Conservation and Landscape Management, 2018) or by the mass of the population of Germany (Federal Statistical Office of Germany, 2023b; Federal Statistical Office of Germany, 2023a).

As a third dataset, we utilized data on environmental findings of pharmaceutical residues. In a meta-analysis, the German Environmental Agency compiled studies worldwide between 1988 and 2020 that identified pharmaceutical residues in the environment, such as soils and waters, creating a publicly accessible database (German Environment Agency, 2022). The database includes information on the source study, the location of the findings, and the detected active substances. For further analysis, we employed 295 publications with 34,001 environmental findings specific to Germany until the year 2020. In the evaluation, we aligned the active substances used in veterinary and human medicine in 2020 with environmental findings. Detected transformation products that could be clearly attributed to an original active substance were assessed accordingly.

2.2 Risk assessment

To ascertain the environmental risk posed by identified substances in veterinary and human medicine, we calculated Predicted Environmental Concentration (PEC) values for each substance and compare these with Predicted No Effect Concentration (PNEC) values.

According to the European Medicines Agency (2016), the Predicted Environmental Concentration in soil (PEC_{soil}) of an active substance of a veterinary medicinal product, expressed in micrograms per kilogram ($\mu\text{g}/\text{kg}$), is determined through Equation 1, where D represents the daily dose of the active substance, measured in milligrams per kilogram body weight per day ($\text{mg}/(\text{kg}_{bw} \cdot \text{d})$), Ad is the number of days the treatment is administered, BW denotes the body weight of the animal in kg_{bw} , and P is the annual turnover rate of animals per place, both variables given in European Medicines Agency (2016), Table 3. The constant 170 (kg_N)/ha refers to the European Union (EU) limit for nitrogen application on fields. Fh is the fraction of the herd that receives treatment, a value ranging between 0 and 1, given in European Medicines Agency (2016), Table 2. The value $1,500 \text{ kg}/\text{m}^3$ is the bulk density of dry soil, the value $10,000 \text{ m}^2/\text{ha}$ represents the area of entry per hectare, while 0.05 m indicates the depth of soil penetration considered in the model. Ny is the amount of nitrogen produced per place per year, H is the housing factor, which is 1 for animals housed year-round and 0.5 for animals

housed for only 6 months, both detailed in European Medicines Agency (2016), Table 3 as well. In the end, the terms are converted into micrograms.

$$PEC_{soil} \text{ } \mu\text{g}/\text{kg} \text{ } \square \square \square \square \square \square \frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \square \square \times 1000 \text{ (1)}$$

For subsequent comparability, we first convert PEC_{soil} values for each active substance to $PEC_{groundwater}$ using Equation 2, with RHO_{soil} representing the bulk density of fresh soil ($1,700 \text{ kg}/\text{m}^3$). $K_{soil-water}$ is the partition coefficient between solids and water in soil (volume/volume), defined as 1 as worst case assumption due to a lack of data, and 1,000 is a conversion factor to adjust to liters (European Medicines Agency, 2016).

$$PEC_{groundwater} \text{ } \mu\text{g}/\text{L} \text{ } \square \square \square \square \square \square \frac{PEC_{soil} \times RHO_{soil}}{K_{soil-water} \times 1000} \text{ (2)}$$

In a subsequent step, we convert $PEC_{groundwater}$ into $PEC_{surfacewater}$ using Equation 3 (European Medicines Agency, 2016).

$$PEC_{surfacewater} \text{ } \mu\text{g}/\text{L} \text{ } \square \square \square \square \square \square \frac{PEC_{groundwater}}{3} \text{ (3)}$$

For human medicine data, we can directly calculate a $PEC_{surfacewater}$ using Equation 4 (European Medicines Agency, 2024), where A in kg/year represents the total amount of active substances consumed in humans in Germany in the year 2020. R denotes the percentage rate at which substances are eliminated through absorption, evaporation, decomposition by water, or natural degradation in disposal systems. Due to the absence of precise data for R , we follow Fass (2012) in setting this value to 0. P represents the number of inhabitants in Germany. Consequently, V in L/day is the average wastewater volume per capita, amounting to 200 L. The dilution factor of wastewater by surface water flow, D , is set to 10 (European Medicines Agency, 2024).

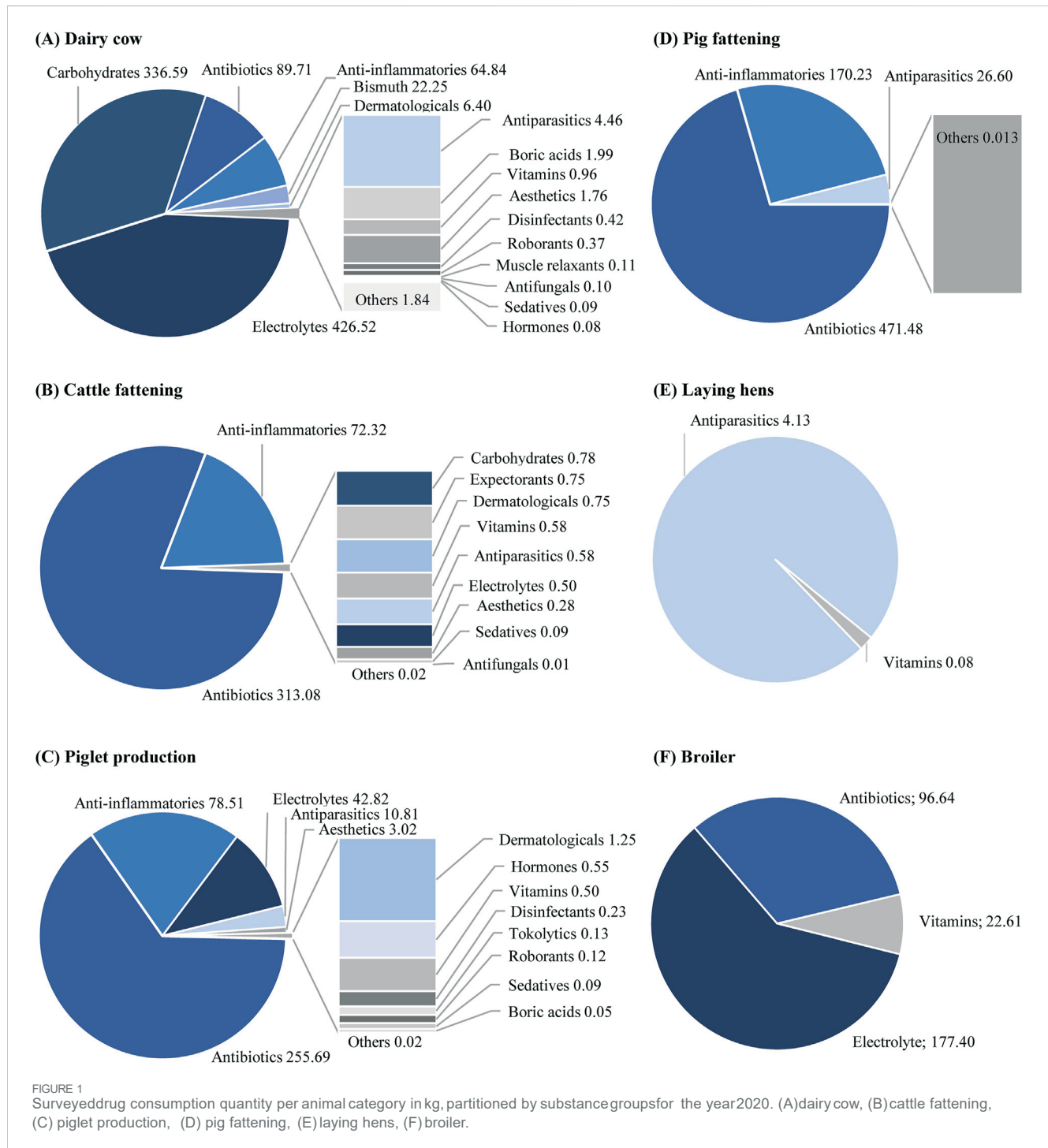
$$PEC_{surfacewater} \text{ } \mu\text{g}/\text{L} \text{ } \square \square \square \square \square \square \frac{A \times 1,000,000,000 \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100} \text{ (4)}$$

Supplementary Table S3A gives an overview of calculated and transformed PEC values per substance.

Now that we have calculated the PEC values, we proceed to determine the PNEC values. Various metrics assess the hazard of substances: NOEC (No Observed Effect Concentration), EC10, and EC50 (the concentrations causing 10% and 50% inhibition of growth in exposed organism, respectively), and LC50 (the concentration at which 50% of the exposed organism perish). The values and sources of metrics pertaining to each specific substance can be found in Supplementary Table S3B. The PNEC value in Equation 5 standardizes these diverse metrics, rendering the values comparable across all substances. This is achieved by dividing the respective metric by a safety factor. The safety factor is set at 100 for NOEC and EC10, and 1,000 for EC50 and LC50 (European Chemicals Agency, 2008).

$$PNEC \text{ } \mu\text{g}/\text{L} \text{ } \square \square \square \square \square \square \frac{\text{Metric}}{\text{Safety factor}} \text{ (5)}$$

For a subset of substances, the PNEC value can be calculated, thereby enabling risk assessment through the division of



$PEC_{surfacewater}$ by PNEC as per Equation 6. For this purpose, the PEC values from human and veterinary medicine are summed. If the resulting value exceeds 1, the concentration of the substance in the environment is greater than the concentration deemed safe. Accordingly, risk quotients are categorized based on their significance into high (>10), moderate (≥ 1), low (>0.1), and insignificant (≤ 0.1) (Fass, 2012).

$$Risk\ Quotient = \frac{PEC_{surfacewater}}{PNEC} \quad (6)$$

3 Results

3.1 Pharmaceuticals used in livestock farming

Within the scope of this study, a comprehensive analysis was conducted on a total of 15,502 veterinary prescriptions from 129 farms. Segmented across 29 substance groups, we were able to identify 162 distinct active substances with a cumulative consumption of 2,709.95 kg. Antibiotics predominated in terms

of quantity, constituting 1,226.61 kg. The amount of antibiotics per PCU was 83.1 mg/PCU. Following are electrolytes (647.24 kg), categorized as pharmaceuticals according to EU regulations (European Union, 2022), anti-inflammatory agents (385.90 kg), and carbohydrates (337.36 kg). Antiparasitics, with a quantity of 46.57 kg, and hormones (0.63 kg) hold a quantitatively subordinate significance. More detailed figures for additional substance groups are available in Supplementary Table S4.

Figure 1 depicts, in six pie charts, the use of pharmaceutical agents per animal category in kilograms, partitioned by active substance groups.

The values for dairy cows (A) are based on 13,565 animals across 50 farms. On average, each farm issued 204 drug prescriptions in 2020. In total, substances from 26 out of 29 substance groups were employed in dairy farms, amounting to a total quantity of 957.23 kg. Electrolytes possessed the highest quantitative importance at 426.52 kg, followed by carbohydrates at 336.59 kg. Subsequently, antibiotics (89.71 kg), anti-inflammatory drugs (64.84 kg), and bismuth (22.25 kg), utilized for teat sealing, are of note. Antiparasitics and hormones were administered at 4.46 kg and 0.08 kg of active substance, respectively.

For cattle fattening (B), the values were derived from 15 farms managing a total of 5,765 animals, partly through extensive cow-calf operations on pasture and partly through intensive bull or calf fattening in barns. On average, each farm issued 70 drug prescriptions in 2020. Among the 18 utilized active substance groups in cattle fattening, totaling 389.74 kg, antibiotics with 313.08 kg and anti-inflammatory drugs with 72.32 kg were the most common. Other substance groups, such as antiparasitics (0.58 kg), electrolytes (0.50 kg), and anesthetics (0.28 kg), occurred only in minimal quantities.

For piglet production (C), the pharmaceutical data were sourced from 16 farms, typically involved in breeding sows and raising the piglets they give birth to until they reach a weight of approximately 30 kg. The pharmaceutical data were derived from 31,615 animals. On average, each farm issued 198 drug prescriptions in 2020. Of the 18 active substance groups utilized, totaling 393.78 kg, antibiotics (255.69 kg) and anti-inflammatory drugs (78.51 kg) occupied a central position, similar to cattle fattening farms. Electrolytes (42.82 kg), antiparasitics (10.81 kg), anesthetics with 3.02 kg, and hormones with 0.55 kg were also used in substantial quantities.

The data for pig fattening (D) come from 33 farms with 30,127.76 animals. On average, each farm issued 27 drug prescriptions in 2020. Of the 8 active substance groups employed, totaling 668.33 kg, antibiotics were by far the most utilized (471.48 kg), followed by anti-inflammatory drugs (170.23 kg) and antiparasitics (26.60 kg). Antithrombotics (0.01 kg), hyperemic agents (0.002 kg), anesthetics (0.0005 kg) and sedatives (0.0002 kg) had a substantially lower importance and are therefore grouped and labeled as "others."

For laying hens (E), the data were derived from 10 farms with a total of 105,750 laying hens participating in the sample. On average, each farm issued 4 drug prescriptions in 2020. Besides antiparasitics (4.13 kg), this sample only recorded the use of vitamins at 0.08 kg.

The five broiler farms (F) with a total of 206,800 animals received 34 drug prescriptions on average per farm in 2020. In addition to electrolytes (177.40 kg) and antibiotics (96.64 kg), vitamins (22.61 kg) were utilized as well.

3.2 Extrapolation to nationwide numbers

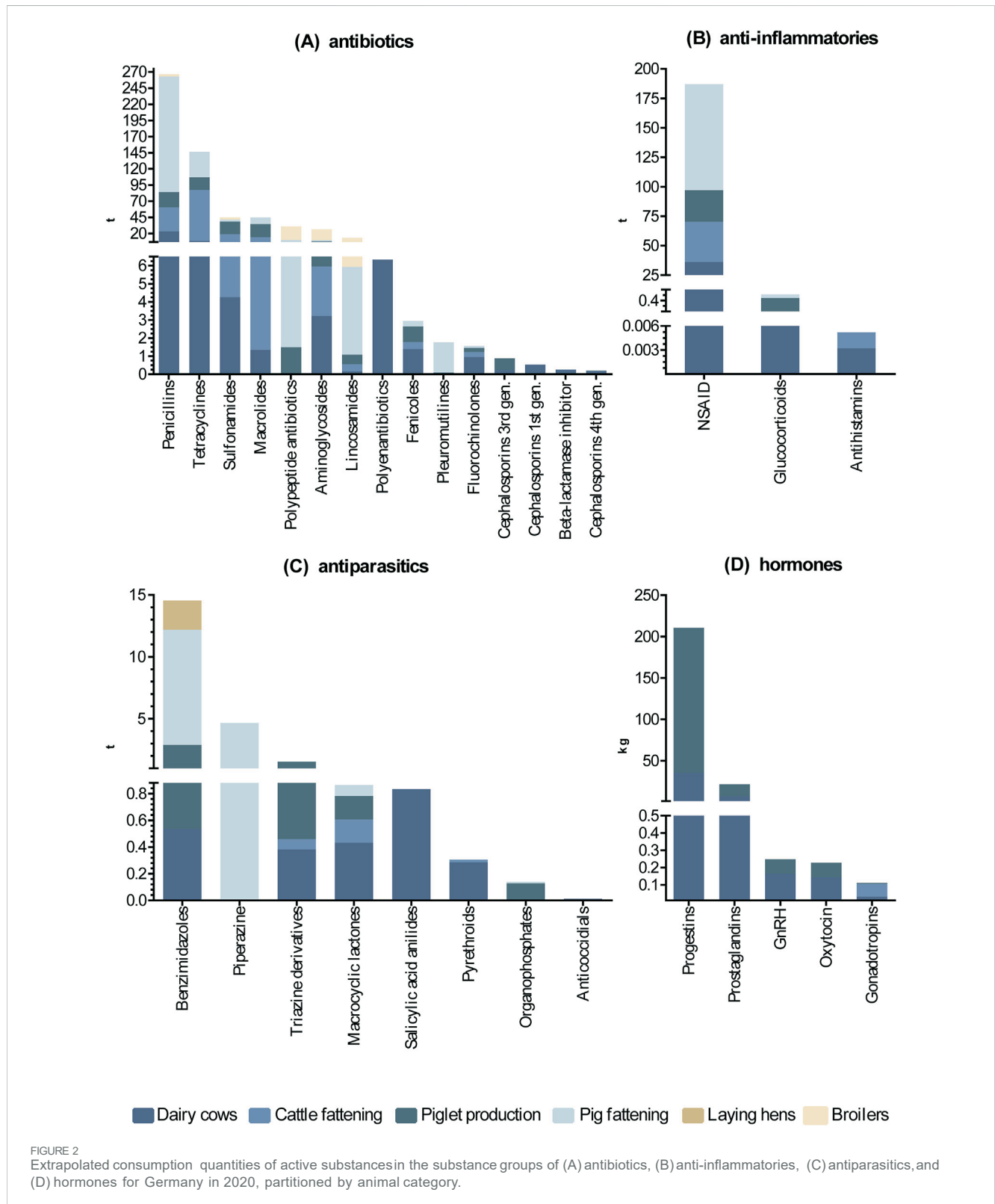
For the extrapolated quantities of active substances for Germany, the sample's treated livestock units served as the basis, the target variable being the total number of livestock units in Germany. The extrapolation revealed that for 15,723,673 livestock units in Germany, approximately 1,368.33 t of active substances were utilized. Of this total, nearly 70%, equivalent to 587.58 t, comprised antibiotics, followed by 347.61 t of electrolytes mainly used in dairy cows and broilers. The amount of antibiotics per PCU was 83.3 mg/PCU for the extrapolation. Carbohydrates (187.8 t) used in dairy cows and anti-inflammatory drugs (187.48 t) were utilized in nearly equal amounts. Antiparasitics followed with a significantly lower quantity of 22.91 t. Hormones were amounting to 232 kg of active substances. More detailed information for additional substance groups is available in Supplementary Table S5.

Figure 2 displays the active substance groups of antibiotics (A), anti-inflammatory drugs (B), antiparasitics (C), and hormones (D), along with the individual active substances within them. The bars indicate the consumption quantity in tons, and the colors indicate the animal category for which the substances were used. In the upper part of Figure 2, the antibiotic group (A) is further broken down. Penicillins, totaling 266.49 t, and tetracyclines, amounting to 146.47 t, constituted 70% of the overall antibiotic quantity. Penicillins are primarily used in pig fattening, while tetracyclines are predominantly employed in cattle farming. However, both subgroups of antibiotics also have significant importance in other animal categories, except for laying hens. In broiler production, polypeptide antibiotics and aminoglycosides play a major role. Polyene antibiotics are exclusively used in dairy cows for ketosis prophylaxis (VETIDATA, 2024). Highest priority critically important antimicrobials (HPCIA), such as fluoroquinolones (1.56 t) and third (0.87 t) and fourth (0.20 t) generation cephalosporins, are used in limited quantities. Fluoroquinolones and fourth-generation cephalosporins are primarily used in dairy cows, while third-generation cephalosporins are mainly employed in piglet production.

As shown in the upper-right part of the figure on anti-inflammatory drugs (B), these were only used in cows and pigs in our sample. Quantitatively, only NSAIDs were significant with 187.01 t. Glucocorticoids amounted to 0.46 t, and antihistamines were at 4.9 kg, used exclusively in cows.

Antiparasitics (C) are depicted in the bottom-left diagram and were used in all categories except for broilers. Benzimidazoles (14.55 t), constituted the largest group and were primarily used in pig fattening, piglet production, and laying hens. In our sample, no other antiparasitics were used in laying hens. Piperazine (4.67 t) was exclusively used in pig fattening. Triazine derivatives (1.54 t) rank third and were predominantly used in piglet production and dairy cows. Macrocyclic lactones and pyrethroids were mainly used in dairy cows. Salicylanilides and anticoccidials were used exclusively in dairy cows, and organophosphates were used in pig only.

In the graph at the bottom-right, hormones (D) exhibit a small quantity, totaling only 232 kg, as they are administered in very small doses. Among these six hormones, progestins were the most prominent (210 kg) and were used in sows and dairy cows.



Prostaglandins and their analogues were much less frequently used, totaling 20 kg. Finally, GnRH (0.25 kg), as well as oxytocin (0.23 kg) and gonadotropins (0.11 kg) were applied in lower kilogram amounts. In our survey, sows were retreated with the quine chorionic

gonadotropin (eCG) as well, however, no quantity of active substance in kilograms could be determined as there was insufficient information provided by the manufacturer regarding the concentration of the active substance in the preparation.

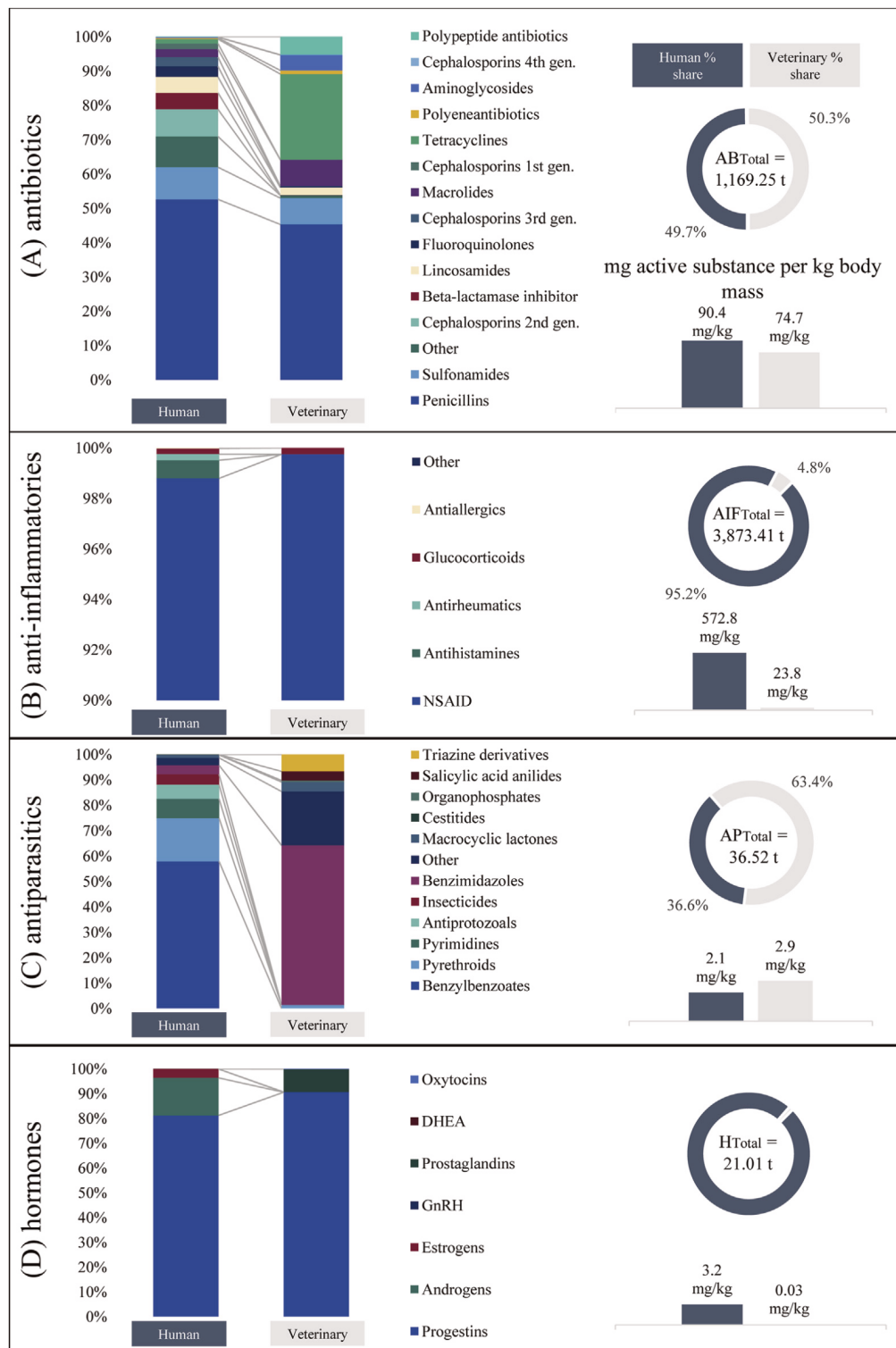


FIGURE 3 Comparison of the use of veterinary and human pharmaceuticals, categorized by active substance groups of (A)antibiotics, (B)anti-inflammatories, (C) antiparasitics, and (D)hormones for Germany in 2020. Illustrated in the bar charts on the left is the comparison of the consumed active substances. Shown in the top right is the consumption share of the total quantity and in the bottom right, the amount of active substances used per kilogram of body mass. Based on author analysis using human health data from the following source: IQVIA MIDAS® quarterly volume (kg) sales data for Germany for calendar year 2020, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved.

3.3 Comparison of human and veterinary pharmaceutical use

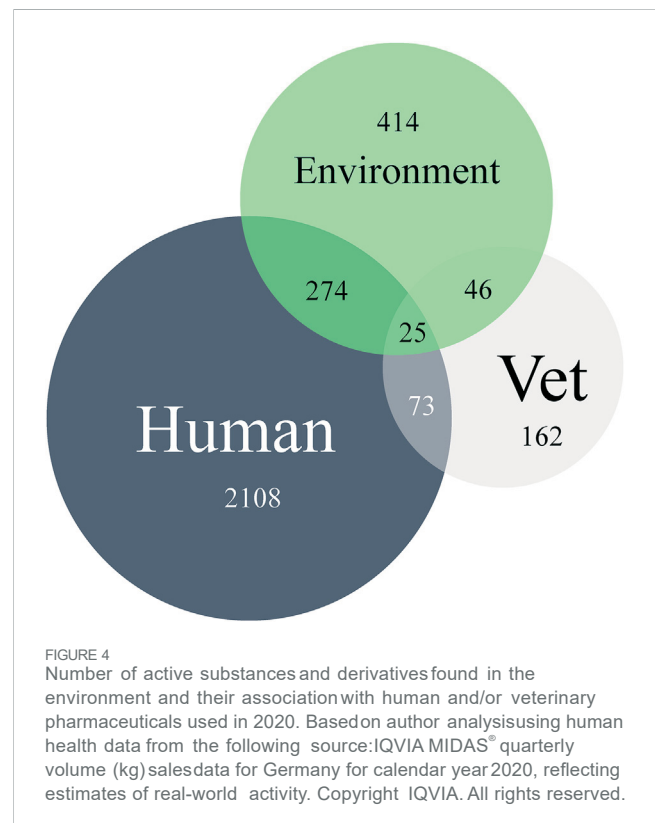
Utilizing consumption data derived from human medicine, we were able to delineate the comprehensive utilization of pharmaceuticals across human and veterinary medicine in Germany. Figure 3 comprises four segments, representing the substance groups of antibiotics (A), anti-inflammatory drugs (B), antiparasitics (C), and hormones (D). Within these classifications, as adapted from Schröder et al. (2020), the bar charts on the left illustrate the relative consumption of individual substances within each substance group. The left bar signifies pharmaceutical usage in human medicine, while the right bar conveys extrapolated values for veterinary medicine. The right segment further provides insights into the proportion of the overall drug quantity attributed to human versus veterinary medicines. Lastly, the estimated application of these drug categories per kilogram in humans and animals is outlined. For an assessment of the average utilized drug quantity per person or animal, the indicated milligram value necessitates multiplication by the respective body mass.

In the case of antibiotics (A), it is evident that in both human and veterinary medicine, penicillin was the most extensively used antimicrobial, followed by sulfonamides for human and tetracyclines for veterinary use. In livestock farming, tetracyclines and macrolide antibiotics were employed more frequently than in human medicine. However, in human medicine, second-generation cephalosporins and HPCIA, i.e., cephalosporins of the third and fourth generations, as well as fluoroquinolones, were more prevalent. The consumption of approximately 1,169 tons of antibiotics was divided roughly equally between human and veterinary medicine. Regarding the quantity used per kilogram, human medicines surpassed veterinary medicine with 90.4 mg/kg compared to 74.7 mg/kg body mass.

Concerning anti-inflammatory drugs (B), it is evident that in both human and veterinary medicine, NSAIDs were utilized in more than 90% of cases. The consumption of approximately 3,873 tons of anti-inflammatory drugs was predominantly attributed to human medicine, accounting for 95.2%. Additionally, the calculated quantity of active substance per kilogram in human medicine, at 572.8 mg/kg, was substantially higher than the corresponding value in veterinary medicine, which stood at 23.8 mg/kg.

A diverse pattern is evident in the bar chart for antiparasitics (C). While scabicide agents and antiprotozoals dominated in human medicine consumption, they were scarcely applied in veterinary medicine. In contrast, benzimidazoles prevailed in veterinary medicine, while they played a minor role in human medicine. The consumption of 36.5 tons of antiparasitics in Germany was attributed to approximately 63.4% in veterinary medicine. Additionally, the quantities of active substances used per kilogram were at a similar level, with 2.1 mg/kg in human medicine and 2.9 mg/kg in veterinary medicine.

In the lower part of the figure, hormones (D) are depicted. Both in human and veterinary medicine, progestins were predominantly used. In human medicine, androgens were additionally utilized, while in veterinary medicine, prostaglandins were employed. Of the approximately 21 tons of hormones consumed, 98.9% were attributed to human medicine. Moreover, the consumption in human medicine,



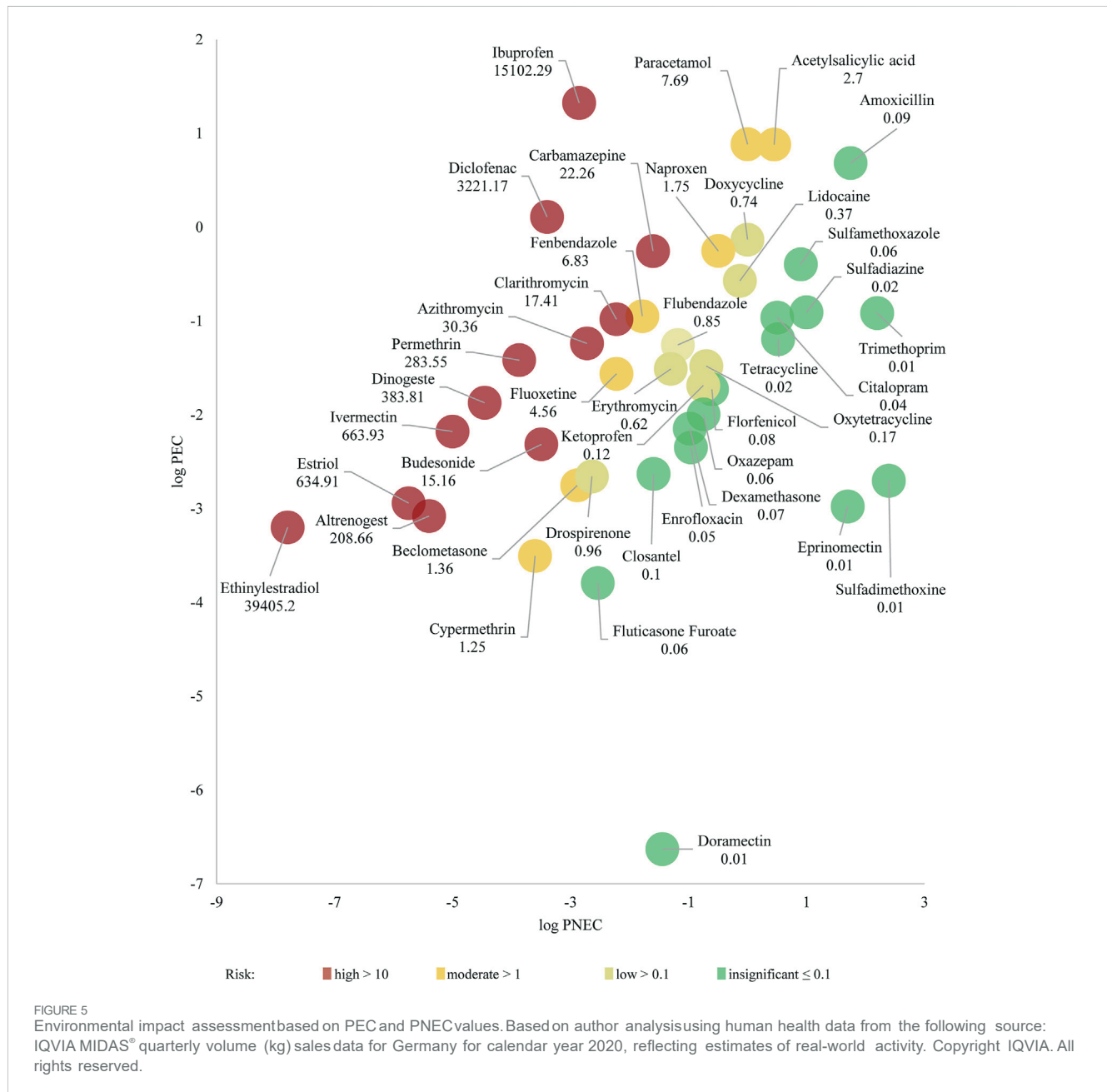
at 3.2 mg/kg, was a hundred times higher than in veterinary medicine, which stands at 0.03 mg/kg.

3.4 Environmental findings

From the previous results, it is now evident which active substances from which substance groups were used in the field of human medicine and in livestock farming within our study. As depicted in the Venn diagram in Figure 4, a total of 2,108 different active substances were identified in the human domain, and 162 different active substances in the field of livestock farming veterinary medicine. 73 active substances were utilized in both domains; illustratively, amoxicillin and acetylsalicylic acid can be mentioned.

We correlated this information with environmental findings of active substances and derivatives. In total, 414 active substances and derivatives were identified in the environment in Germany by the end of the year 2020 (German Environment Agency, 2022). Most environmental detections originate from surface waters (rivers and streams) and from the effluents and influents of wastewater treatment plants. Only about 30% of detections in Germany come from soils samples (Graumnitz and Jungmann, 2021).

Comparing the active substances used in our study in 2020 with those found in the environment up to 2020, approximately 66% (or 274 substances) can be attributed to human medicine, while about 11% (or 46 substances) originate from the veterinary medicine domain. 25 active substances, constituting 6% of all identified substances, were used in both domains, including penicillin G and metemazole. A total of 119 environmental findings did not



correspond to data on human pharmaceuticals used in 2020 or appear in the study conducted on agricultural farms. For 1834 active substances from human medicine and 116 active substances from our veterinary medicines sample, no environmental match could be identified.

The majority of various active substances in the environment were derived from the group of antibiotics, such as sulfonamides (sulfamethoxazole, sulfadiazine, sulfadimidine) (human sector 42, veterinary sector 29, both sectors 11). Following antibiotics, active substances from the group of anti-inflammatory agents emerged, with diclofenac and ibuprofen taking precedence (human 44, vet 6, both 6) and being the most represented individual active substances in the database as well. Subsequently, clotrimazole, sulfamethoxazole and carbamazepine ensued as important individual substances. Following antibiotics and anti-

inflammatory agents, active substances from the group of antidepressants (human 19, vet 0, both 0), anti-hypertensives (human 15, vet 0, both 0) and hormones (human 10, veterinary 0, both 0) emerge, such as estradiol. Antiparasitics (human 2, vet 2, both 0) did not rank among the top ten identified groups of active substances.

3.5 Risk calculation

For 41 substances used in livestock farming and human medicine, we were able to calculate Predicted No Effect Concentration (PNEC) values, thereby enabling the assessment of environmental risk. Figure 5 illustrates the logarithmically scaled Predicted Environmental Concentration (PEC_{surfacewater}) values on

the ordinate against the logarithmically scaled PNEC values on the abscissa. Each circle in the diagram represents a substance, with its risk quotient value determining the color of the circle. At first glance, a trend from the bottom left to the top right becomes evident, indicating that high $PEC_{\text{surface water}}$ values are associated with high PNEC values. A horizontal comparison of substances reveals that those with a similar amount used, hence a similar high $PEC_{\text{surface water}}$ value, such as altrenogest (left) and ivermectin (right), can have very different PNEC values, resulting in a wide range of risk quotient values from 39,405.20 (ethinylestradiol) to 0.000007 (doramectin). The vertical comparison clearly demonstrates that for substances of similar environmental hazard levels, the quantity used significantly influences the risk, driving it upwards [compare, for example, carbamazepine (top) with doramectin (bottom)]. According to our calculations, the substances posing the greatest risk are ethinylestradiol, ibuprofen and diclofenac with values between 39,405.20 and 3,221.17, followed by ivermectin, estriol, dinogest, permethrin, and altrenogest with still high values around 663.93 and 208.65. Ethinylestradiol has the highest risk quotient with 39,405.20, indicating that the concentration of the active substance in the environment is approximately forty thousand times higher than the concentration deemed to be safe. Substances like paracetamol, fluoxetine and acetylsalicylic acid present moderate risk, whereas substances like doxycycline, lidocaine and flubendazole have a low risk. Antibiotics like amoxicillin, tetracycline, and antiparasitics such as ivermectin and doramectin pose a significant risk. Therefore, the risk assessment depends on the individual substance, as no clear pattern emerges within substance groups, with, e.g., antibiotics represented almost across all risk categories.

Among the 12 active substances with the highest risk, 9 are exclusively used in human medicine according to our surveys. These include the anti-inflammatory drugs ibuprofen, diclofenac, and budesonide; the antibiotics clarithromycin and azithromycin; the hormonal substances dinogest, estriol, and ethinylestradiol; and the antiepileptic carbamazepine. The antiparasitics permethrin and ivermectin, which are also listed among the 12 highest-risk substances, are used in both human and veterinary medicine. The hormonal substance altrenogest is solely used in veterinary medicine.

4 Discussion

The first dataset of our study contains data on the use of veterinary pharmaceuticals on farms, encompassing the main categories of animals kept in Germany: cattle, pigs, and poultry. To the best of our knowledge, it is the first survey of all substance classes used in livestock farming in Germany that is not restricted to antibiotics. The pharmaceutical consumption of other livestock, like sheep and goats, as well as companion animals was not considered. When official data on animals kept or slaughtered in Germany in 2020 are considered, the animal categories included in our survey represent approximately 90% of all animals (Federal Statistical Office of Germany, 2021a; Federal Statistical Office of Germany, 2021b; Central Association of Zoological Specialist Companies, 2023; Fédération Equestre Nationale, 2023). Additionally, our sample of farms is based on voluntary participants due to the

absence of legal reporting requirements. The farms participating in our study are distributed across 9 of the 16 federal states in Germany, with a notable aggregation in both the northwest and southern regions, mirroring the national distribution. Our data show that approximately 90 percent of the farms are located in these regions, compared to about 80 percent reported in the 2020 Agricultural Census. The representation of farms from Eastern Germany is marginally lower in our study. Consequently, we anticipated a slight underestimation of the quantity of pharmaceuticals used, reflected in the extrapolation from a sample to the entire population.

Regarding antibiotics, there exist official statistics that can be compared with our study. The sales figures of antibiotics to veterinarians in 2020 (Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, 2021) and the antibiotic quantities from this survey show a very similar distribution for some groups, with penicillins and tetracyclines ranking first and second, respectively (see Supplementary Table S6). Additionally, the annual indicator published by the EU for antibiotic use per PCU slightly exceeds that of this survey, with 83.8 mg/PCU (European Medicines Agency, 2021) compared to 83.1 mg/PCU (see Supplementary Table S7) and 83.3 mg/PCU for the extrapolation. Although the extrapolation is derived from a sample of only 129 out of 168,833 farms, it is deemed plausible due to the comparable PCU values. Overall, Germany's antibiotic usage is slightly below the European average of 89 mg/PCU. Poland leads with 187.9 mg/PCU in 2020, followed by Italy (181.8 mg/PCU), Portugal (175.8 mg/PCU), Hungary (169.9 mg/PCU), and Spain (154.3 mg/PCU). In terms of total quantities used, Spain tops the list with 1,244.5 tonnes, followed by Poland with 853.2 tonnes. The countries with the lowest antibiotic consumption are Norway with 2.3 mg/PCU, Iceland with 3.8 mg/PCU, and Sweden with 11.1 mg/PCU (European Medicines Agency, 2021). For other substance groups, there are no official comparison values in veterinary medicine. Furthermore, there are hardly any studies available that go beyond antibiotic use and address other substance groups (Sawant et al., 2005; Kuiper et al., 2016; Hemme et al., 2018; Hommerich et al., 2019; Olmos Antillón et al., 2020; Kasabova et al., 2021). Regarding hormone use, van der Laan et al. (2021) demonstrate in their study with 760 Dutch farms a similar distribution of hormonal agents used in dairy cows. Although our data are based on a sample rather than a full census, they provide initial important insights into pharmaceutical use in livestock in Germany.

Differences in the number of pharmaceutical prescriptions or the amount of active substances used are evident across various animal categories. For instance, in dairy cows or breeding sows, the focus often lies on individual animal treatment, whereas in group-housed fattening pigs or laying hens, treatment is administered to subgroups or the entire group. In the case of antiparasitics, the leading substances in terms of quantity are typically administered orally or as pour-on preparations, necessitating higher concentrations than injections (Otranto et al., 2005). Some groups of active substances are not used in all animal species, either due to the absence of approved drugs for the respective animal category or because the disease profile does not occur in a specific husbandry system or animal category. In this study, no antiparasitic agents are used in broilers, although most broilers are infected with *Eimeria* species (Andreopoulou et al., 2022). Farmers

often combat these parasites using substances approved as feed additives, which are available without veterinary prescription and do not require explicit documentation (European Union, 2003; Dalloul and Lillehoj, 2006). All these reasons could account for the occasionally substantial differences in drug utilization among animal categories.

In comparing active substances used in human and veterinary medicine, it becomes apparent that a similar quantity of antibiotic agents is employed, although the distribution among substances varies. Penicillins, as first-line antibiotics, hold significant importance in both human and veterinary medicine. Alongside penicillins, tetracyclines are predominantly utilized in veterinary medicine, particularly in pig and cattle fattening (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2019). Since entire groups are typically treated metaphylactically in these cases, the quantities of active substances used are markedly higher. Tetracyclines are less prominent in human medicine, where there is generally greater variability among substances compared to veterinary medicine. One reason for this is that newly approved antibiotics are used exclusively in human medicine. Furthermore, in Germany, legal regulations in veterinary medicine restrict the use of HPC IAs or subject their use to specific conditions (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2009). This regulatory framework likely explains the substantially lower use of third-generation cephalosporins and fluoroquinolones in livestock compared to human medicine. In contrast, antibiotics such as aminoglycosides and macrolides, classified by the WHO as Critically Important Antimicrobials (CIAs) (World Health Organization, 2024), are used significantly more in livestock than in human medicine. This disparity may stem from the absence of stringent regulations governing the use of CIAs in veterinary medicine compared to HPC IAs.

The importance of another group of active substances, anti-inflammatory agents, also varies markedly between human and veterinary medicine. In human medicine, for instance, tablets or gels containing anti-inflammatory agents such as ibuprofen, paracetamol, acetylsalicylic acid, and diclofenac are frequently purchased over the counter in pharmacies without a prescription (Sarganas et al., 2015). All of the mentioned substances belong to the group of NSAIDs and ranked among the top 7 anti-inflammatory agents used in human medicine in our study. In veterinary medicine, the situation differs as drugs or active substances cannot be obtained without a prescription for livestock (VETIDATA, 2024). Moreover, ibuprofen and diclofenac are not approved for use in animals due to their potential for adverse effects (Scherkland Frey, 1987; Federal Institute for Drugs and Medical Devices, 2024). While there are approved drugs for animals containing acetylsalicylic acid and paracetamol, the latter appears to play a minor role according to our findings. We can only speculate that anti-inflammatory agents, like meloxicam, are more frequently used in companion animals compared to livestock, as companion animals generally live longer and are often regarded as family members with different medical expectations. On the other hand, companion animals account for only about 10% of the animal population in Germany (Federal Statistical Office of Germany, 2021a; Federal Statistical Office of Germany, 2021b; Central Association of Zoological Specialist Companies, 2023; Fédération Equestre Nationale, 2023) and, due to their lower body weight, require smaller individual doses. Therefore, conclusions on the change in the distribution between

human and veterinary medicine by including companion animals cannot be drawn, as published data on consumption in companion animals does not exist.

The differences in the use of antiparasitic substance groups between human and veterinary medicine reflect the treatment goals in both fields. In livestock, animals are often kept in close quarters in contact with their excretions. Depending on hygiene management, endo- and ectoparasites can be easily transmitted (Roepstorff and Nansen, 1994). Animals with access to pastures are even more exposed to parasitic pressure (Vanderstichele et al., 2012). Therefore, antiparasitics are used in livestock for reasons of animal welfare and food safety. The objectives of antiparasitic treatment in animals include preventing disease transmission to the animal itself, such as vector-borne diseases, and also controlling the zoonotic potential of transmission from pet to humans (Baneth et al., 2016). In human medicine, the primary goal is to combat parasites directly affecting humans, such as mites (Sunderkötter et al., 2019). This is reflected in the most commonly used substances as well, such as benzyl benzoate and pyrethroids, which are used against ectoparasites.

The objectives of hormone use differ between human and veterinary medicine as well. Progestins are corpus luteum hormones and primarily used in human medicine for contraception. Nearly 70% of German women prefer hormonal contraception, with hormonal preparations being taken for up to 36 weeks per year in some cases (Balakrishnan et al., 2023). In veterinary medicine, the focus lies less on contraception and more on treatment of fertility problems or on synchronizing the sexual cycle in female animals for the issue of herd management. Progestins are therefore primarily used in sows for estrus synchronization over approximately 18 days (Wanget al., 2018; Federal Institute for Drugs and Medical Devices, 2024). Besides contraception, human medicine encompasses a variety of other indications for hormone use, such as prostate cancer and menopausal symptoms (Sweeney et al., 2015; Armeni et al., 2021), which are not relevant in livestock medicine. In Germany, hormonal substances are prohibited in all fattening animals (Federal Ministry of Food and Agriculture, 2009), and since 1996, certain hormonal growth promoters have been banned for use in all livestock throughout the EU as well (European Union, 1996). In our study, hormone use, like the use of all pharmaceuticals, could be likely underestimated. In addition to the overlooked hormonal treatment of animals, technically, the amount of active substance could not be calculated for drugs containing the natural hormone eCG, which is used in sows to influence the weaning-to-first-service interval and litter size (Sechin et al., 1999). In our study, eCG accounted for less than 5% of all hormone preparations used, which is why the underestimation remains within acceptable limits. The partial ban on hormonal substances in livestock animals on the one hand and the extensive use of hormones as contraceptives in humans on the other hand can explain the immense difference in the quantities used.

Following the markedly different applications of pharmaceuticals in animals and humans, there are differences and similarities in contamination through pharmaceutical residues found in the environment. These refer to the remnants, byproducts, and fragments of pharmaceutical substances. Unlike intact pharmaceuticals, residues encompass metabolized or

unchanged forms of these substances and persist in the environment after initial use. According to Ficketal. (2009) surface, ground, and drinking water can be contaminated during the production process. Subsequently, pharmaceutical residues are typically excreted and introduced into surface water through sewage systems. While sewage treatment plants can remove some substances, others such as ethinylestradiol, diclofenac, propranolol, macrolide antibiotics, fluoxetine, tamoxifen, and carbamazepine are poorly removed and are thus partially discharged into water bodies (Comberetal., 2018). Additionally, wastewater is sometimes used for irrigation, and roughly 15% of sewage sludge is utilized as fertilizer. In agriculture, residues enter fields and aquatics systems through manure and dung (Hamscher and Mohring, 2012). Consequently, residues are particularly detected in soil (Monteiro and Boxall, 2009) and water samples (Hirschet al., 1999; Kolpin et al., 2002). Improper disposal of medications also contributes to increased environmental contamination (Barnes et al., 2004; Ruhoy and Daughton, 2007; Comeau et al., 2008; Götz et al., 2015).

As the volume of consumption and the diversity of active substances in human medicine are generally much higher than in veterinary medicine, we expect to find more environmental occurrences originating from human medicine. Furthermore, given the significantly higher use of hormones and anti-inflammatory drugs in human medicine, it is likely that most of these detected preparations primarily originate from the human medical sector. However, many substances cannot be clearly attributed to just one sector. Approximately half of the veterinary medicinal substances found in the environment are used as human pharmaceuticals as well. This is not surprising, as drug development is costly, leading to only few medications being developed exclusively for the small veterinary market, with many being used additionally for animal treatment alongside humans. Additionally, the residues of substances found in the environment (database of the German Environmental Agency) could be connected to molecules that were not reported in the IQVIAMIDAS® data for the year 2020, or in the data from veterinary medicine in our survey. These could be substances used for the treatment of companion or other animals, which we did not survey, or substances that were used prior to 2020 (Spielmeyer et al., 2020). Additionally, the list of substances found in the environment includes metabolites and transformation products, which naturally are not found among the active substances used. Furthermore, there is a possibility that substances exist in the environment that are either currently undetectable or have not yet been investigated. More studies are needed to analyze samples from water bodies and soils to address this gap.

In environmental findings, various antibacterial and anti-inflammatory substances are most commonly encountered. Among individual active substances, diclofenac, ibuprofen, clotrimazole, sulfamethoxazole and carbamazepine, were most frequently detected in Germany. Globally, the pattern is similar, with diclofenac being the most commonly detected, followed by ibuprofen, carbamazepine, sulfamethoxazole, and naproxen (ausder Beek et al., 2016; Graumnitz and Jungmann, 2021; German Environment Agency, 2022). The environmental findings database is based on scientific publications. Given the longstanding public focus on antibiotic residues and diclofenac,

there is a bias in the number of substance detections due to a higher number of research projects in these areas. Further comprehensive investigations are needed for an accurate description of residual quantities of all active substances that are relevant for measurements in the environment.

After pharmaceutical substances are found in the environment, a simple environmental risk assessment is conducted. The impact of pharmaceutical residues on both ecosystems and human health has been extensively documented, particularly concerning specific active substances or substance groups. Some substances, such as penicillins or cephalosporins, degrade rapidly in the environment, while substances like tetracyclines or fluoroquinolones tend to accumulate (Kumaret al., 2019). For example, tetracyclines accumulate in the upper soil layers over years but are scarcely leached into groundwater. In contrast, sulfonamides penetrate deeper soil layers and enter water bodies (Blackwell et al., 2007; Spielmeyer et al., 2020). The individual concentrations of pharmaceutical substances or their metabolites found in the environment are often too low to exert a direct toxic effect (Straub, 2016). However, there is evidence suggesting that chronic effects may occur and that mixtures of pharmaceuticals can have much stronger effects than individual substances (Geiger et al., 2016). Furthermore, knowledge about the effects of transformation products of pharmaceuticals is still very limited (Maculewicz et al., 2022). In addition to direct and indirect environmental impacts, antibiotic resistance genes released into the environment can affect human health as well (Larsson and Flach, 2022). The public is well aware that the use of antibiotics in both human and veterinary medicine contributes to the emergence of antibiotic resistance (Wellington et al., 2013; Bártíková et al., 2016). Additionally, the use of antiparasitic agents fosters resistance development as well, limiting their effectiveness (Charlier et al., 2022). Moreover, aquatic invertebrates face lethal poisoning upon exposure to antiparasitic agents like moxidectin during the application of manure and dung (Mesa et al., 2018). Parolini (2020) demonstrates that freshwater invertebrates are exposed to a mixture of various anti-inflammatory agents, which are toxic to them as well. Another example of the ecological impact of anti-inflammatory agents is the near-extinction of vulture populations in Pakistan due to the treatment of cows with diclofenac (Oakset al., 2004). Even in Europe, scavenging vultures continue to succumb to residues in cattle meat (Herrero-Villareta et al., 2021). When hormones enter the environment, estrogen, for instance, significantly influences fish reproduction in Canada, posing a threat to their existence (Kidd et al., 2007). Residues of oxazepam, an anxiolytic used in human medicine, demonstrably alter the behavior of perch, carrying ecological and evolutionary consequences (Brodin et al., 2013). Even banned substances like methamphetamine, whose residues reach water bodies, induce addiction and alter habitat preferences in brown trout (Horký et al., 2021). All these examples demonstrate that pharmaceuticals not only affect the target organism, but they pose a risk to the environment and the ecosystem as well.

The risk analysis indicates that not only the quantity of active substances used, as measured by the PEC value, is relevant for potential environmental hazards. While active substances such as ibuprofen and diclofenac, which are used in large quantities, are associated with a high calculated risk, substances like ketenogest,

ivermectin, or ethinylestradiol, which are deployed in significantly smaller amounts, also exhibit some of the highest values in the risk analysis. This is due to the low PNEC values of these substances. Conversely, trimethoprim, despite being used in large quantities, poses no environmental risk due to its significantly higher PNEC values. The examination of antibiotics also reveals that it is not a substance group per se that poses a danger to the environment, but that rather the active substances must be considered individually or within a subgroup. Thus, antibiotics are found across all three risk categories. Besides the quantities used, documented in this study, factors like the behavior of substances during manure storage in livestock farming are important. For instance, tylosin, penicillin, and nicarbazin persist in manure for a few days, whereas ivermectin, chlortetracycline, and amprolium can remain for months (Sommer et al., 1992; Loke et al., 2000; Gavalchin and Katz, 2020). Once in the environment, chemical properties such as water solubility, volatility, and sorption, as well as environmental factors like pH, play crucial roles (Boxall et al., 2003). However, this study focuses on providing an overview of quantities used and does not include these considerations.

With four substances, the group of hormones is the most represented among the 12 substances with the highest risk. This predominance is likely attributable to the high reactivity of these substances, even at minimal doses. Gunnarsson et al. (2019) demonstrated that hormones, due to their low PNEC values, frequently exhibit high risk quotients. Consequently, extended environmental compatibility studies are mandated during the approval process for hormonal substances (European Medicines Agency, 2024). For ethinylestradiol, identified as the substance with the highest risk in this study, Desbiolles et al. (2018) also determined a high risk, and numerous studies document its effects on non-target organisms. For instance, ethinylestradiol impacts the reproduction and energy metabolism of mussels (Almeida et al., 2020), the hemoglobin balance of amphibians (Garmshausen et al., 2015), and the reproductive system and fertility of fish (Aris et al., 2014).

Following hormonal substances, anti-inflammatory substances constitute the second most frequent group among the 12 high-risk substances, with three substances. Unlike hormonal substances, this is not primarily due to a very low PNEC value, but rather to a high PNEC value, indicating substantial usage quantities. In 2020, hormonal substances were used at a rate of 3.2 mg/kg body weight, while anti-inflammatory substances were used at 572.8 mg/kg body weight in human medicine. Commonly used substances include ibuprofen and diclofenac, which are available over-the-counter in Germany. Ashfaq et al. (2017) also demonstrated a high risk value for these substances in their risk analysis for Pakistan. Ibuprofen can have toxic effects on organisms in aquatic ecosystems (Parolini and Binelli, 2012), generating radicals that lead to oxidative stress in tissues, such as those of zebrafish (Sánchez-Aceves et al., 2021). In addition to its already mentioned impact on vulture populations in Asia (Oak et al., 2004) diclofenac also has negative effects on other organisms, such as its toxic impact on water fleas and zebra mussels (Parolini et al., 2011; Du et al., 2016).

Among the 12 highest-risk substances, the group of antiparasitics is the third most represented, with the substances permethrin and ivermectin. In Germany, antiparasitics are used in significantly smaller quantities compared to antibiotics or anti-inflammatory substances, with only 36.52 tonnes used annually. However, due to their properties, they pose an increased

environmental risk. Permethrin is used worldwide and primarily induces oxidative stress, resulting in neurotoxic, immunotoxic, cardiotoxic, and hepatotoxic effects on both humans and animals (Wan et al., 2016). Ivermectin can have adverse effects on soil, negatively impacting the survival and reproduction of predatory mites and earthworms (Römbke et al., 2010).

Among the 12 highest-risk substances are the antibiotics clarithromycin and azithromycin, both of which belong to the macrolide group. These substances are not approved for animals. Accordingly, these substances were not used on far animals in our survey (VETIDATA, 2024). Macrolides can affect functions such as growth, food intake, and energy metabolism in non-target organisms (Rhee et al., 2013). For example, azithromycin inhibits the feeding behavior of zooplankton and nutrient accumulation in *Daphnia magna* (Liet al., 2020). Desbiolles et al. (2018) also reported a high risk for these two macrolides. Additionally, they identified an increased risk for amoxicillin and trimethoprim, findings which we were unable to corroborate.

Lastly, the anti-epileptic substance carbamazepine is also among the 12 highest-risk substances. Carbamazepine can exert various toxic effects, such as neurotoxicity and hepatotoxicity, on non-target organisms (Baali and Cosio, 2022). However, toxicological studies typically use much higher concentrations than those expected in the environment, so individual substances found in the environment rarely have acute effects. Nevertheless, the combined effects of mixtures of substances, such as carbamazepine and other compounds, can be potentiated (Juhe et al., 2017). Earle et al. (2024) determined a risk quotient greater than 1 for carbamazepine, indicating a probable threat to human health. In contrast, Desbiolles et al. (2018) did not identify any risk associated with carbamazepine.

Our calculation of the risk quotient assumes a worst-case scenario. It presupposes that 100% of active substances used is released into the environment, and that 100% of the residues deposited on soils are transported into the groundwater. For example, in the case of ivermectin, substances such as monosaccharide-, aglycone derivatives, and 24-hydroxymethyl metabolites are additionally excreted (Fink and Porra, 1994), each possibly having different environmental impacts than the original active substance. Moreover, the behavior of the active substance in the environment and its ability to degrade are not considered. Penicillins such as amoxicillin are rapidly degraded in the environment, whereas tetracyclines tend to accumulate in soil (Kumar et al., 2019). Therefore, there are numerous factors influencing the behavior of a substance in the environment that could not be considered here, partly due to a lack of data. Additionally, the development of antibiotic-resistant pathogens is among the ten greatest threats to human health. Neither the potential for emerging resistances nor the enhanced efficacy of active substance mixtures (Geiger et al., 2016) are incorporated in our risk assessments. The risk quotient only accounts for the direct toxic effects on non-target organisms in the environment. Overall, PNEC values could be calculated for only a fraction of the substances used in Germany. Pharmaceutical companies are required to provide detailed information for an environmental impact assessment only under certain conditions during the authorization process (European Medicines Agency, 2006; European Medicines Agency, 2016; European Medicines Agency, 2024). Consequently, only few values are available for calculation (Giunchietti et al., 2023). Nevertheless, this risk analysis

provides an initial overall impression of environmentally relevant substances from veterinary and human medicine.

5 Conclusion

In our study, we quantified the use of pharmaceuticals in Germany and compared the utilized group of active substances between human and veterinary medicine. Substantial differences were observed in both the substances administered and the treatment strategies. These differences exist not only among different animal categories but between animals and humans as well. We demonstrate that there are several pathways for pharmaceuticals to enter the environment and many substances already being found in the environment. However, the risk posed by individual substances in the environment can only be assessed to a limited extent, while its complexity has not yet been conclusively clarified and requires further research efforts.

As demonstrated, there are no reliable official data on pharmaceutical consumption in veterinary medicine in Germany. It is therefore necessary to discuss the obligation of pharmaceutical industry to disclose production numbers and the central digital recording of consumption data. In addition, more research is needed to assess which entries occur and to analyze the specific pathways and persistence of individual substances in the environment. This can help comprehensively evaluate the direct and indirect risks of individual substances and combinations of pharmaceuticals to the environment and, consequently, to humans.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/[Supplementary Material](#), further inquiries can be directed to the corresponding author.

Author contributions

MA: Conceptualization, Data curation, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Software, Validation, Visualization, Writing—original draft, Writing—review and editing, Supervision. JB: Formal Analysis, Methodology, Software, Validation, Visualization, Writing—original draft, Writing—review and editing, Data curation. FT: Conceptualization, Funding acquisition, Writing—review and editing. AH: Project administration, Resources, Validation, Writing—review and editing, Conceptualization. MH: Conceptualization, Funding acquisition, Supervision, Validation, Writing—review and editing.

References

- Abdallah, M., Bethäuser, J., Tettenborn, F., Hein, A., and Hamann, M. (2024). Survey of drug use and its association with herd-level and farm-level characteristics on German dairy farms. *J. Dairy Sci.* 107(5), 2954–2967. doi:10.3168/jds.2023-23945
- Almeida, A., Silva, M. G., Soares, A. M. V. M., and Freitas, R. (2020). Concentration levels and effects of 17 α -Ethinylestradiol in freshwater and marine waters and bivalves: a review. *Environ. Res.* 185, 109316. doi:10.1016/j.envres.2020.109316

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This study was funded by the German Environment Agency as part of the project “Pharmaceutical inputs—surveys and accounting of emissions” (FKZ: 3719674012). The open access publication is partially financed through the Open Access Publication Fund for Early Career Researchers provided by Justus Liebig University Giessen.

Acknowledgments

The authors thank Edda Wacker for proofreading.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Author disclaimer

The statements, findings, conclusions, views and opinions contained and expressed in this research article are based in part on data obtained under license from the following IQVIA information service(s): IQVIAMIDAS® Copyright IQVIA. All Rights Reserved. The statements, findings, conclusions, views and opinions contained and expressed herein are not necessarily those of IQVIA or any of its affiliated or subsidiary entities.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2024.1443935/full#supplementary-material>

- Andreopoulou, M., Chaligiannis, I., Sotiraki, S., Daugschies, A., and Bangoura, B. (2022). Prevalence and molecular detection of *Eimeria* species in different types of poultry in Greece and associated risk factors. *Parasitol. Res.* 121(7), 2051–2063. doi:10.1007/s00436-022-07525-4

- Aris, A. Z., Shamsuddin, A. S., and Praveena, S. M. (2014). Occurrence of 17 α -ethinylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environ. Int.* 69, 104–119. doi:10.1016/j.envint.2014.04.011

- Armeni, E., Paschou, S. A., Goulis, D. G., and Lambrinou, I. (2021). Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract. and Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 35(6), 101561. doi:10.1016/j.beem.2021.101561
- Ashfaq, M., Nawaz Khan, K., Saif Ur Rehman, M., Mustafa, G., Faizan Nazar, M., Sun, Q., et al. (2017). Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 136, 31–39. doi:10.1016/j.ecoenv.2016.10.029
- ausderBeek, T., Weber, F.-A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., et al. (2016). Pharmaceuticals in the environment—global occurrences and perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* 35(4), 823–835. doi:10.1002/etc.3339
- Baali, H., and Cosio, C. (2022). Effects of carbamazepine in aquatic biota. *Environ. Sci. Process. Impacts* 24(2), 209–220. doi:10.1039/D1EM00328C
- Balakrishnan, P., Kroiss, C., Keskes, T., and Friedrich, B. (2023). Perception and use of reversible contraceptive methods in Germany: a social listening analysis. *Women's Health* 19, 174550572211473. doi:10.1177/17455057221147390
- Baneth, G., Thamsborg, S. M., Otranto, D., Guillot, J., Blaga, R., Deplazes, P., et al. (2016). Major parasitic zoonoses associated with dogs and cats in Europe. *J. Comp. Pathol.* 155(1), S54–S74. doi:10.1016/j.jcpa.2015.10.179
- Barnes, K., Christenson, S., Kolpin, D., Focazio, M., Furlong, E., Zaugg, S., et al. (2004). Pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants within a leachate plume down gradient of a municipal landfill. *Ground Water Monit. Remediat.* 24, 119–126. doi:10.1111/j.1745-6592.2004.tb00720.x
- Barra Caracciolo, A., Topp, E., and Grenni, P. (2015). Pharmaceuticals in the environment: biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 106, 25–36. doi:10.1016/j.jpba.2014.11.040
- Bártíková, H., Podlipná, R., and Skálová, L. (2016). Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere* 144, 2290–2301. doi:10.1016/j.chemosphere.2015.10.137
- Bavarian Academy for Nature Conservation and Landscape Management (2018). *Glossar zum Beweidungshandbuch*. Available at: https://www.anl.bayern.de/fachinformationen/beweidung/glossar_ziel.htm (Accessed February 05, 2024).
- Blackwell, P. A., Kay, P., and Boxall, A. B. A. (2007). The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. *Chemosphere* 67(2), 292–299. doi:10.1016/j.chemosphere.2006.09.095
- Boxall, A. B., Kolpin, D. W., Halling-Sørensen, B., and Tolls, J. (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ. Sci. and Technol.* 37(15), 286a–294a. doi:10.1021/es032519b
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., and Klaminder, J. (2013). Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 339(6121), 814–815. doi:10.1126/science.1226850
- Central Association of Zoological Specialist Companies (2023). *Anzahl der Haustiere in deutschen Haushalten nach Tierarten in den Jahren 2000 bis 2022 (in Millionen)*. Available at: https://www.zzf.de/fileadmin/ZZF/Pressemeldungen/2024/2024_04_16_Marktdaten/ZZF_IVH_Der_Deutsche_Heimtiermarkt_2023.pdf (Accessed July 15, 2024).
- Charlier, J., Bartley, D. J., Sotiraki, S., Martinez-Valladares, M., Claerebout, E., von Samson-Himmelstjerna, G., et al. (2022). "Chapter Three—anthelmintic resistance in ruminants: challenges and solutions," in *Advances in parasitology*, Editors D. Rollinson and R. Stothard (Amsterdam: Academic Press), 171–227.
- Comber, S., Gardner, M., Sörme, P., Leverett, D., and Ellor, B. (2018). Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: a cause for concern? *Sci. Total Environ.* 613–614, 538–547. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.09.101
- Comeau, F., Surette, C., Brun, G. L., and Losier, R. (2008). The occurrence of acidic drugs and caffeine in sewage effluents and receiving waters from three coastal watersheds in Atlantic Canada. *Sci. Total Environ.* 396(2), 132–146. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.02.031
- Dalloul, R. A., and Lillehoj, H. S. (2006). Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development. *Expert Rev. Vaccines* 5(1), 143–163. doi:10.1586/14760584.5.1.143
- Desbiolles, F., Malleret, L., Tiliacos, C., Wong-Wah-Chung, P., and Laffont-Schwob, I. (2018). Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? *Sci. Total Environ.* 639, 1334–1348. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.04.351
- Du, J., Mei, C.-F., Ying, G.-G., and Xu, M.-Y. (2016). Toxicity thresholds for diclofenac, acetaminophen and ibuprofen in the water flea *Daphnia magna*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 97(1), 84–90. doi:10.1007/s00128-016-1806-7
- Earl, K., Sleight, H., Ashfield, N., and Boxall, A. B. A. (2024). Are pharmaceutical residues in crops a threat to human health? *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 87(19), 773–791. doi:10.1080/15287394.2024.2371418
- European Chemicals Agency (2008). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment: chapter R.10: characterisation of dose [concentration]-response for environment*. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4ab7-9036-d866b8ddce69?t=1322594768638 (Accessed March 12, 2024).
- European Medicines Agency (2006). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use—first version*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf (Accessed July 15, 2024).
- European Medicines Agency (2011). *Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries: reporting period: 2005–2009* EMA/238630/2011. Available at: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/wc500112309_en.pdf (Accessed July 15, 2024).
- European Medicines Agency (2016). *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38: EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1-Corr*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-impact-assessment-veterinary-medicinal-products-support-vich-guidelines-gl6-and-gl38_en.pdf (Accessed April 05, 2024).
- European Medicines Agency (2018). *Guidance on collection and provision of national data on antimicrobial use by animal species/categories*: EMA/489035/2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/wc500224492_en.pdf (Accessed July 15, 2024).
- European Medicines Agency (2021). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020: trends from 2010 to 2020* Eleventh ESVAC report. Available at: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/evsac_report_2019_2020_en_0.pdf (Accessed April 04, 2024).
- European Medicines Agency (2024). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use: EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf (Accessed July 15, 2024).
- European Union (1996). *COUNCIL DIRECTIVE 96/22/EC of 29 April 1996 concerning the prohibition on the use in stock farming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of beta-agonists, and repealing Directives 81/602/EEC, 88/146/EEC and 88/299/EEC*. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A01996L0022-20081218> (Accessed July 15, 2024).
- European Union (2003). *Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition*. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831> (Accessed July 15, 2024).
- European Union (2022). *Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC*. Available at: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj> (Accessed July 15, 2024).
- Eurostat (2021). *Glossar: Großvieheinheit (GVE)*. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Livestock_unit_\(LSU\)/de](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Livestock_unit_(LSU)/de) (Accessed January 22, 2024).
- Fass (2012). *Environmental classification of pharmaceuticals at Fass.se: guidance for pharmaceutical companies—2012v3.0*. Available at: <https://www.lif.se/contentassets/b7cf255755504f78a906f3eba8a6ae38/environmental-classification-of-pharmaceuticals-att-www.fass.se.pdf> (Accessed March 14, 2024).
- Federal Association of the Pharmaceutical Industry (2023). *Pharma-daten 2023*. Available at: <https://www.bpi.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=77439&token=c627b84d69c38fc2c751b2fa9ecc5b4a174e727> (Accessed July 05, 2024).
- Federal Institute for Drugs and Medical Devices (2024). *Arzmittel-informations-system—AMIce*. Available at: https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_ampv&lang=de (Accessed February 06, 2024).
- Federal Ministry of Food and Agriculture (2009). *Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 8. Juli 2009 (BGBl. I S. 1760), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 21. Februar 2018 (BGBl. I S. 213) geändert worden ist*. Available at: https://www.gesetze-im-internet.de/t_hav/ (Accessed July 15, 2024).
- Federal Ministry of Food and Agriculture (2019). *Report of the federal Ministry of food and agriculture on the evaluation of the antibiotic minimisation concept introduced with the 16th act to amend the medicinal products act (16th AMG amendment)*. Available at: https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/EN/Animals/16-AMG-Novelle.pdf?sessionid=8FFAF96307741BA3063FA4E3A8D379A2.live842?__blob=publicationFile&v=3 (Accessed February 13, 2024).
- Federal Ministry of Food and Agriculture (2021). *Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (TAMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530)*. Available at: <https://www.gesetze-im-internet.de/tamg/> (Accessed July 15, 2024).
- Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (2021). *Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen*. Available at: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html (Accessed August 22, 2024).
- Federal Statistical Office of Germany (2021a). *Land und Forstwirtschaft, Fischerei: Viehhaltung der Betriebe und Landwirtschaftszählung*. Available at: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Branchen-Unternehmen/Landwirtschaft-Forstwirtschaft-Fischerei/>

- Tiere-Tierische-Erzeugung/Publicationen/Downloads-Tiere-und-tierische-Erzeugung/viehhaltung-2030213209004.pdf?__blob=publicationFile(AccessedFebruary15,2024).
- FederalStatisticalOfficeofGermany(2021b).PressemittellungNr.052vom5.Februar2021,Fleischerzeugung2020um1,6%gegenüberdemVorjahresunken. Availableat:https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemittellungen/2021/02/PD21_052_413.html(AccessedFebruary05,2024).
- FederalStatisticalOfficeofGermany(2023a).MittelwertevonKörpergröße,-gewicht undBMIbeiFraueninDeutschlandnachAltersgruppeimJahr2021. Availableat: https://de.statista.com/statistik/daten/studie/260916/umfrage/mittelwerte-von-groesse-gewicht-und-bmi-bei-frauen-nach-alter/(AccessedFebruary05,2024).
- FederalStatisticalOfficeofGermany(2023b).MittelwertevonKörpergröße,-gewicht undBMIbeiMännerninDeutschlandnachAltersgruppeimJahr2021. Availableat: https://de.statista.com/statistik/daten/studie/260920/umfrage/mittelwerte-von-groesse-gewicht-und-bmi-bei-maennern-nach-alter/(AccessedFebruary05,2024).
- FédérationEquestreNationale(2023).ZahlenundFaktenausPferdesportundPferdezucht. Availableat:https://www.pferd-aktuell.de/deutsche-reiterliche-vereinigung/zahlen-fakten(AccessedFebruary05,2024).
- Fick,J.,Söderström,H.,Lindberg,R.H.,Phan,C.,Tysklind,M.,andLarsson,D.G.J.(2009).Contaminationofsurface,ground,anddrinkingwaterfrompharmaceutical production.*Environ. Toxicol. Chem.* 28(12),2522–2527.[doi:10.1897/09-073.1](https://doi.org/10.1897/09-073.1)
- Fink,D.W.,andPorra,A.G.(1994).“Pharmacokineticsofivermectininanimalsand humans.” inIvermectin and abamectin.EditorW.C.Campbell(NewYork,NY:Springer),113–130.
- Garmshausen,J.,Kloas,W.,andHoffmann,F.(2015).17 α -Ethinylestradiolcan disrupthemoglobincatabolisminamphibians.*Comp. Biochem. Physiology Part C Toxicol. Pharmacol.* 171,34–40.[doi:10.1016/j.cbpc.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.03.004)
- Gavalchin,J.,andKatz,S.E.(2020).Thepersistenceoffecal-borneantibioticsinsoil. *J. AOAC Int.* 77(2),481–485.[doi:10.1093/jaoac/77.2.481](https://doi.org/10.1093/jaoac/77.2.481)
- Geiger,E.,Hornek-Gausterer,R.,andSaçan,M.T.(2016).Singleandmixturetoxicity ofpharmaceuticalsandchlorophenolstofreshwateralgaeChlorellavulgaris.*Ecotoxicol. Environ. Saf.* 129,189–198.[doi:10.1016/j.ecoenv.2016.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.03.032)
- GermanEnvironmentAgency(2022).Database“pharmaceuticalsinthe environment”. Availableat:https://www.umweltbundesamt.de/dokument/database-pharmaceuticals-in-the-environment-excel(AccessedJanuary22,2024).
- Giunchi,V.,Fusaroli,M.,Linder,E.,Villén,J.,Wettermark,B.,Nekoro,M.,etal.(2023).TheenvironmentalimpactofpharmaceuticalsinItaly:integratinghealthcare andeco-toxicologicaldatatoassessandpotentiallymitigatetheirdiffusivetowater supplies.*Br. J. Clin. Pharmacol.* 89(7),2020–2027.[doi:10.1111/bcp.15761](https://doi.org/10.1111/bcp.15761)
- Götz,K.,Sunderer,G.,andBirzle-Harder,B.(2015).Schlussberichtdes ISOE– Institutfürsozial-ökologischeForschung:ProjektTransRisk. Availableat: https://www.isoepublikationen.de/uploads/media/TransRisk_Abschlussbericht_isoe-2015.pdf(AccessedApril22,2024).
- Graumnitz,S.,andJungmann,D.(2021).The database“pharmaceuticalsinthe environment”.Dessau-Roßlau,Germany:GermanEnvironmentAgency.
- Gunnarsson,L.,Snape,J.R.,Verbruggen,B.,Owen,S.F.,Kristiansson,E.,Margiotta-Casaluci,L.,etal.(2019).Pharmacologybeyondthepatient—theenvironmentalrisksof humandrugs.*Environ. Int.* 129,320–332.[doi:10.1016/j.envint.2019.04.075](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.075)
- Hamscher,G.,andBachour,G.(2018).Veterinarydrugsintheenvironment:current knowledgeandchallengesforthefuture.*J. Agric. Food Chem.* 66(4),751–752.[doi:10.1021/acs.jafc.7b05601](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05601)
- Hamscher,G.,andMohring,S.A.I.(2012).Veterinarydrugsinsoilandintheaquatic environment.*Chem. Ing. Tech.* 84(7),1052–1061.[doi:10.1002/cite.201100255](https://doi.org/10.1002/cite.201100255)
- Hemme,M.,Ruddat,I.,Hartmann,M.,Werner,N.,vanRennings,L.,Käsbohrer,A.,etal.(2018).AntibioticusageinGermanpigfarms:alongitudinalanalysisfor2011, 2013and2014.*PLoS One* 13(7),e0199592.[doi:10.1371/journal.pone.0199592](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199592)
- Herrero-Villar,M.,Delepouille,É.,Suárez-Regalado,L.,Solano-Manrique,C.,Juan-Sallés,C.,Iglesias-Lebrija,J.J.,etal.(2021).Firstdiclofenacintoxicationinawildavian scavengerinEurope.*Sci. Total Environ.* 782,146890.[doi:10.1016/j.scitotenv.2021.146890](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890)
- Hinck,J.E.,Blazer,V.S.,Schmitt,C.J.,Papoulias,D.M.,andTillitt,D.E.(2009).Widespreadoccurrenceofintersexinblackbasses(Micropterus spp.)fromU.S.rivers, 1995–2004.*Aquat. Toxicol.* 95(1),60–70.[doi:10.1016/j.aquatox.2009.08.001](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.08.001)
- Hirsch,R.,Ternes,T.,Haberer,K.,andKratz,K.-L.(1999).Occurrenceofantibiotics intheaquaticenvironment.*Sci. Total Environ.* 225(1),109–118.[doi:10.1016/S0048-9697\(98\)00337-4](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(98)00337-4)
- Hommerich,K.,Ruddat,I.,Hartmann,M.,Werner,N.,Käsbohrer,A.,andKreienbrock,L.(2019).MonitoringantibioticusageinGermanairandbeefcattle farms—alongitudinalanalysis.*Front. Veterinary Sci.* 6,244.[doi:10.3389/fvets.2019.00244](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00244)
- Horký,P.,Grabic,R.,Grabicová,K.,Brooks,B.W.,Douda,K.,Slavik,O.,etal.(2021).Methamphetaminepollutionelicitsaddictioninwildfish.*J. Exp. Biol.* 224(13), jeb242145.[doi:10.1242/jeb.242145](https://doi.org/10.1242/jeb.242145)
- Juhel,G.,Bayen,S.,Goh,C.,Lee,W.K.,andKelly,B.C.(2017).Useofasuiteof biomarkerstoassesstheeffectsofcarbamazepine,bisphenolA,atrazine,andtheir mixturesongreenmussels,Pernaviridis.*Environ. Toxicol. Chem.* 36(2),429–441.[doi:10.1002/etc.3556](https://doi.org/10.1002/etc.3556)
- Kasabova,S.,Hartmann,M.,Freise,F.,Hommerich,K.,Fischer,S.,Wilms-Schulze-Kump,A.,etal.(2021).AntibioticusagepatterninbroilerchickflocksinGermany. *Front. Vet. Sci.* 8,673809.[doi:10.3389/fvets.2021.673809](https://doi.org/10.3389/fvets.2021.673809)
- Kidd,K.A.,Blanchfield,P.J.,Mills,K.H.,Palace,V.P.,Evans,R.E.,Lazorchak,J.M.,etal.(2007).Collapseofafishpopulationafterexposuretoasyntheticestrogen.*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104(21),8897–8901.[doi:10.1073/pnas.0609568104](https://doi.org/10.1073/pnas.0609568104)
- Kolpin,D.W.,Furlong,E.T.,Meyer,M.T.,Thurman,E.M.,Zaugg,S.D.,Barber,L.B.,etal.(2002).Pharmaceuticals,hormones,andotherorganicwastewater contaminantsinU.S.Streams,1999–2000:anationalreconnaissance.*Environ. Sci. Technol.* 36(6),1202–1211.[doi:10.1021/es011055j](https://doi.org/10.1021/es011055j)
- Kuipers,A.,Koops,W.J.,andWemmenhove,H.(2016).Antibioticuseindairyherds inTheNetherlandsfrom2005to2012.*J. Dairy Sci.* 99(2),1632–1648.[doi:10.3168/jds.2014-8428](https://doi.org/10.3168/jds.2014-8428)
- Kumar,M.,Jaiswal,S.,Sodhi,K.K.,Shree,P.,Singh,D.K.,Agrawal,P.K.,etal.(2019). Antibioticsbioremediation:perspectivesonitsectotoxicityandresistance.*Environ. Int.* 124,448–461.[doi:10.1016/j.envint.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.005)
- Larsson,D.G.J.,andFlach,C.-F.(2022).Antibioticresistanceintheenvironment. *Nat. Rev. Microbiol.* 20(5),257–269.[doi:10.1038/s41579-021-00649-x](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x)
- Li,Y.,Ma,Y.,Yang,L.,Duan,S.,Zhou,F.,Chen,J.,etal.(2020).Effectsof azithromycinonfeedingbehaviorandnutritionaccumulationofDaphniamagna underthedifferentexposurepathways.*Ecotoxicol. Environ. Saf.* 197,110573.[doi:10.1016/j.ecoenv.2020.110573](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110573)
- Liebig,M.,Fernandez,Á.A.,Blübaum-Gronau,E.,Boxall,A.,Brinke,M.,Carbonell, G.,etal.(2010).Environmentalriskassessmentofivermectin:acasestudy.*Integr. Environ. Assess. Manag.* 6(S1),567–587.[doi:10.1002/ieam.96](https://doi.org/10.1002/ieam.96)
- Loke,M.-L.,Ingerslev,F.,Halling-Sørensen,B.,andTjørnelund,J.(2000).Stabilityof TylosinAinmanurecontainingtestsystems determinedbyhighperformanceliquid chromatography.*Chemosphere* 40(7),759–765.[doi:10.1016/S0045-6535\(99\)00450-6](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00450-6)
- Löschner,W.,andRichter,A.(2016).Lehrbuch derPharmakologieundToxikologiefür dieVeterinärmedizin.Stuttgart,Germany:Enke-Verlag
- Ludwig,W.-D.,Mühlbauer,B.,andSeifert,R.(2022).Arzneiverordnungsreport 2022. Berlin,Germany:Springer-VerlagGmbH.
- Maculewicz,J.,Kowalska,D.,Świacka,K.,Toński,M.,Stepnowski,P.,Białk-Bielińska, A.,etal.(2022).Transformationproductsofpharmaceuticalsintheenvironment:their fate,(eco)toxicityandbioaccumulationpotential.*Sci. Total Environ.* 802,149916.[doi:10.1016/j.scitotenv.2021.149916](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149916)
- Mesa,L.M.,Hörler,J.,Lindt,I.,Gutiérrez,M.F.,Negro,L.,Mayora,G.,etal.(2018). Effectsoftheantiparasiticdrugmoxidectinincattledungonzooplanktonandbenthic invertebratesanditsaccumulationinwater–sedimentsystem.*Archives Environ. Contam. Toxicol.* 75(2),316–326.[doi:10.1007/s00244-018-0539-5](https://doi.org/10.1007/s00244-018-0539-5)
- Mitrega,S.,Popp,J.,Becker,A.,Hartmann,M.,Ertugrul,H.,Sartison,D.,etal.(2020).VeterinarydrugadministrationinGermanvealcalves:anexploratorystudyon retrospectivedata.*Prev. Veterinary Med.* 183,105131.[doi:10.1016/j.prevetmed.2020.105131](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105131)
- Monteiro,S.C.,andBoxall,A.B.A.(2009).Factorsaffectingthedegradationof pharmaceuticalsinagriculturalsoils.*Environ. Toxicol. Chem.* 28(12),2546–2554.[doi:10.1897/08-657.1](https://doi.org/10.1897/08-657.1)
- Oaks,J.L.,Gilbert,M.,Virani,M.Z.,Watson,R.T.,Meteyer,C.U.,Rideout,B.A.,etal.(2004).DiclofenacresiduesasthecauseofvulturepopulationdeclineinPakistan. *Nature* 427(6975),630–633.[doi:10.1038/nature02317](https://doi.org/10.1038/nature02317)
- OlmosAntillón,G.,Sjöström,K.,Fall,N.,SternbergLewerin,S.,andEmanuelson,U.(2020).Antibioticuseinorganicandnon-organicSwedishdairyfarms:acomparisonof threerecordingmethods.*Front. Veterinary Sci.* 7,568881.[doi:10.3389/fvets.2020.568881](https://doi.org/10.3389/fvets.2020.568881)
- Otranto,D.,Lia,R.P.,Agostini,A.,Traversa,D.,Milillo,P.,andCapelli,G.(2005). Efficacyofmoxidectininjectableandpour-onformulationsinapilotcontrolprogram againstbovinehypodermosisinSouthernItaly.*Prev. Vet. Med.* 69(1),153–159.[doi:10.1016/j.prevetmed.2005.01.007](https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.007)
- Parolini,M.(2020).ToxicityoftheNon-SteroidalAnti-InflammatoryDrugs (NSAIDs)acetylsalicylicacid,paracetamol,diclofenac,ibuprofenandnaproxen towardsfreshwaterinvertebrates:areview.*Sci. Total Environ.* 740,140043.[doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140043](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140043)
- Parolini,M.,andBinelli,A.(2012).Sub-lethaleffectsinducedbyamixtureofthree non-steroidalanti-inflammatorydrugs(NSAIDs)onthefreshwaterbivalveDreissena polymorpha.*Ecotoxicology* 21(2),379–392.[doi:10.1007/s10646-011-0799-6](https://doi.org/10.1007/s10646-011-0799-6)
- Parolini,M.,Quinn,B.,Binelli,A.,andProvini,A.(2011).Cytotoxicityassessmentof fourpharmaceuticalcompoundsinthezebra mussel(Dreissena polymorpha) haemocytes,gillanddigestiveglandprimarycellcultures.*Chemosphere* 84(1), 91–100.[doi:10.1016/j.chemosphere.2011.02.049](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.02.049)
- Rhee,J.-S.,Kim,B.-M.,Jeong,C.-B.,Park,H.G.,Leung,K.M.Y.,Lee,Y.-M.,etal.(2013).Effectofpharmaceuticalsexposureonacetylcholinesterase(AchE)activityand ontheexpressionofAchEgeneinthemonogonontrotifer,Brachionuskoreanus.

- Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol. 158(4),216–224.doi:10.1016/j.cbpc.2013.08.005
- Roepstorff, A., and Nansen, P. (1994). Epidemiology and control of helminth infections in pigs under intensive and non-intensive production systems. *Veterinary Parasitol.* 54(1), 69–85. doi:10.1016/0304-4017(94)90084-1
- Römbke, J., Krogh, K. A., Moser, T., Scheffczyk, A., and Liebig, M. (2010). Effects of the veterinary pharmaceutical ivermectin on soil invertebrates in laboratory tests. *Archives Environ. Contam. Toxicol.* 58(2), 332–340. doi:10.1007/s00244-009-9414-8
- Ruhoy, I. S., and Daughton, C. G. (2007). Types and quantities of leftover drugs entering the environment via disposal to sewage—revealed by coroner records. *Sci. Total Environ.* 388(1), 137–148. doi:10.1016/j.scitotenv.2007.08.013
- Sánchez-Aceves, L., Pérez-Alvarez, I., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., and Barceló, D. (2021). Long-term exposure to environmentally relevant concentrations of ibuprofen and aluminum alters oxidative stress status on *Danio rerio*. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* 248, 109071. doi:10.1016/j.cbpc.2021.109071
- Sarganas, G., Buttery, A. K., Zhuang, W., Wolf, I.-K., Grams, D., Rosario, A. S., et al. (2015). Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BioMed Central Pharmacol. Toxicol.* 16(1), 28. doi:10.1186/s40360-015-0028-7
- Sawant, A. A., Sordillo, L. M., and Jayarao, B. M. (2005). A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. *J. Dairy Sci.* 88(8), 2991–2999. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72979-9
- Scherkl, R., and Frey, H.-H. (1987). Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog. *J. Veterinary Pharmacol. Ther.* 10(3), 261–265. doi:10.1111/j.1365-2885.1987.tb00539.x
- Schröder, P., Westphal-Settele, K., Konradi, S., and Schönfeld, J. (2020). Antibiotika, Umwelt und One Health: Wissenswertes für die tägliche Praxis. *Internist. Prax.* 62(01), 157–179.
- Sechin, A., Deschamps, J. C., Lucia, T., Aleixo, J. A. G., and Bordignon, V. (1999). Effect of equine chorionic gonadotropin on weaning-to-first service interval and litter size of female swine. *Theriogenology* 51(6), 1175–1182. doi:10.1016/S0093-691X(99)80020-X
- Sommer, C., Steffansen, B., Nielsen, B. O., Grønvold, J., Vagn Jensen, K. M., Brøchner Jespersen, J., et al. (1992). Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment: concentrations and impact on dung fauna. *Bull. Entomological Res.* 82(2), 257–264. doi:10.1017/S0007485300051804
- Spielmeier, A., Petri, M., Höper, H., and Hamscher, G. (2020). Long-term monitoring of sulfonamides and tetracyclines in manure amended soils and leachate samples—a follow-up study. *Heliyon* 6, e04656. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04656
- Straub, J. O. (2016). Aquatic environmental risk assessment for human use of the old antibiotic sulfamethoxazole in Europe. *Environ. Toxicol. Chem.* 35(4), 767–779. doi:10.1002/etc.2945
- Sunderkötter, C., Aebischer, A., Neufeld, M., Löser, C., Kreuter, A., Bialek, R., et al. (2019). Increase of scabies in Germany and development of resistant mites? Evidence and consequences. *JDDG J. der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 17(1), 15–23. doi:10.1111/ddg.13706
- Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., et al. (2015). Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 373(8), 737–746. doi:10.1056/NEJMoa1503747
- vanderLaan, J. S., Vos, P. L., vandenBorne, B. H., Aardema, H., and van Werven, T. (2021). Reproductive hormone use and its association with herd-level factors on Dutch dairy farms. *J. Dairy Sci.* 104(10), 10854–10862. doi:10.3168/jds.2020-19786
- Vanderstichele, R., Dohoo, I., Sanchez, J., and Conboy, G. (2012). Effects of farm management practices and environmental factors on bulk tank milk antibodies against gastrointestinal nematodes in dairy farms across Canada. *Prev. Vet. Med.* 104(1), 53–64. doi:10.1016/j.prevetmed.2011.09.022
- VETIDATA (2024). Veterinärmedizinische Informationsdienst für Arzneimittel anwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht. Available at: <https://vetidata.de/> (Accessed February 06, 2024).
- Wang, X., Martínez, M.-A., Dai, M., Chen, D., Ares, I., Romero, A., et al. (2016). Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environ. Res.* 149, 86–104. doi:10.1016/j.envres.2016.05.003
- Wang, Z., Liu, B. S., Wang, X. Y., Wei, Q. H., Tian, H., and Wang, L. Q. (2018). Effects of altrenogest on reproductive performance of gilts and sows: a meta-analysis. *Anim. Reprod. Sci.* 197, 10–21. doi:10.1016/j.anireprosci.2018.08.035
- Wellington, E. M. H., Boxall, A. B. A., Cross, P., Feil, E. J., Gaze, W. H., Hawkey, P. M., et al. (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect. Dis.* 13(2), 155–165. doi:10.1016/S1473-3099(12)70317-1
- Wöhler, L., Hoekstra, A. Y., Hogeboom, R. J., Brujnach, M., and Krol, M. S. (2020). Alternatives societal solutions to pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Clean. Prod.* 277, 124350. doi:10.1016/j.jclepro.2020.124350
- World Health Organization (2019). Ten threats to global health in 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (Accessed April 14, 2023).
- World Health Organization (2024). WHO List of Medically Important Antimicrobials: a risk management tool for mitigating antimicrobial resistance due to non-human use. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf?sfvrsn=3320dd3d_2 (Accessed July 05, 2024).
- Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., Reitano, G., Bagnati, R., Chiabrando, C., et al. (2006). Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 13(1), 15–21. doi:10.1065/espr2006.01.004

ANHANG ZU PUBLIKATION 2

Supplementary Material

Pharmaceutical Consumption in Human and Veterinary Medicine in Germany: Potential Environmental Challenges

Mies Abdallah^{1*}, Jenny Bethäuser², Felix Tettenborn³, Arne Hein⁴, Melanie Hamann¹

* **Correspondence:** Mies Abdallah mies.abdallah@vetmed.uni-giessen.de

1 Supplementary Figures and Tables

1.1 Supplementary Tables

Supplementary Table 1. Summary statistics of farm characteristics categorized by animal category. Means are given in the lower part of the table.

Variable	Description	Dairy cow	Cattle fattening	Piglet production	Pig fattening	Laying hens	Broiler
n	Total Numb. of Farms	50	15	16	33	10	5
nAni	Total Numb. of Animals	13,565	5,765	31.615,5	30,127	105,750	206,800
nPre	Total Numb. of Prescriptions	10,221	1,054	3,163	882	36	168
nLU	Total Numb. of Livestock Units	11,681	3,585	3,249	9,038	1,480	14,47
nLU_DE	Total Numb. of Livestock Units in Germany	6,504,650	1,697,848	1,121,802	4,779,071	844,438	775,862
mAni	Numb. of Animals	271	384	1,976	913	10,575	41,360
mAir	Farms with exhaust air filtration	0	0	5	12	0	4
mAge	Farm manager's year of birth	1974	1970	1973	1968	1981	1977
mArea	Farmed area (in ha)	150.81	189.60	92.11	35.03	38.5	55

mBiogas	Farms with biogas plant	17	4	3	11	0	4
mCY	Construction year of barn	1996	2004	2008	2004	2014	2013
mGraz	Farms with grazing	18	6	1	1	7	0
mLManu	Liquid manure	19	2	10	23	0	0
mPre	Numb. of Prescriptions	204.4	70.3	197.7	26.7	3.6	33.6
mSManu	Solid manure on external areas	9	5	0	0	5	5
mStaff	Numb. of workers	3.96	2.89	2.18	1.03	1.88	3.4

Note: values above the demarcation line are aggregated numbers, below the line represent mean values per farm.

Supplementary Table 2. Conversion factors for livestock units

Animal	Livestock Unit (LU)
1 dairy cow	1 LU
1 cattle	0.8 LU
1 calf	0.4 LU
1 piglet	0.027 LU
1 sow	0.5 LU
1 fattening pig	0.3 LU
1 laying hen	0.014 LU
1 broiler	0.007 LU

Source: Eurostat (2021)

Supplementary Table 3a. PEC values categorized by human and veterinary medicine; within veterinary medicine, further divided according to the calculation parameters for soil and groundwater. Based on author analysis using human health data from the following source: IQVIA MIDAS[®] quarterly volume (Kg) sales data for Germany for calendar year 2020, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved.

Substance	Veterinary			Human	Total
	PEC _{soil} µg/kg	PEC _{groundwater} µg/l	PEC _{surfacewater} µg/l	PEC _{surfacewater} µg/l	PEC _{surfacewater} µg/l
Acetylsalicylic acid	0.465	0.198	0.066	7.557	7.623
Altrenogest	0.006	0.003	0.001	-	0.001

Amoxicillin	17.730	7.535	2.512	2.327	4.839
Azithromycin	-	-	-	0.058	0.058
Beclometasone	-	-	-	0.002	0.002
Budesonide	-	-	-	0.005	0.005
Carbamazepin	-	-	-	0.556	0.556
Citalopram	-	-	-	0.109	0.109
Clarithromycin	-	-	-	0.104	0.104
Closetel	0.017	0.007	0.002	-	0.002
Cypermethrin	0.002	0.001	0.0003	-	0.0003
Dexamethasone	0.016	0.007	0.002	0.005	0.007
Diclofenac	-	-	-	1.288	1.288
Dinogest	-	-	-	0.013	0.013
Doramectin	$1.65 \cdot 10^{-06}$	$7.03 \cdot 10^{-07}$	$2.34 \cdot 10^{-07}$	-	$2.34 \cdot 10^{-07}$
Doxycycline	4.662	1.981	0.660	0.076	0.736
Drospirenone	-	-	-	0.002	0.002
Enrofloxacin	0.032	0.013	0.004	0.000	0.004
Eprinomectin	0.007	0.003	0.001	0.000	0.001
Erythromycin	-	-	-	0.031	0.031
Estriol	-	-	-	0.001	0.001
Ethinylestradiol	-	-	-	0.001	0.001
Fenbendazole	0.795	0.338	0.113	0.000	0.113
Florfenicol	0.132	0.056	0.019	0.000	0.019
Flubendazole	0.392	0.167	0.056	0.000	0.056
Fluoxetin	-	-	-	0.027	0.027
Fluticasone Furoate	-	-	-	0.0002	0.0002
Ibuprofen	-	-	-	21.143	21.143
Ivermectin	0.028	0.012	0.004	0.003	0.007
Ketoprofen	0.114	0.049	0.016	0.004	0.020
Lidocaine	$2.89 \cdot 10^{-06}$	$1.23 \cdot 10^{-06}$	$4.10 \cdot 10^{-07}$	0.268	0.268
Naproxen	-	-	-	0.558	0.558
Oxazepam	-	-	-	0.010	0.010
Oxytetracycline	0.231	0.098	0.033	0.000	0.033
Paracetamol	0.084	0.036	0.012	7.674	7.686
Permethrin	0.005	0.002	0.001	0.038	0.038
Sulfadiazine	0.861	0.366	0.122	0.002	0.124

Sulfadimethoxine	0.014	0.006	0.002	0.000	0.002
Sulfamethoxazole	0.354	0.151	0.050	0.351	0.401
Tetracycline	0.256	0.109	0.036	0.028	0.064
Trimethoprim	0.284	0.121	0.040	0.081	0.121

Supplementary Table 3b. Values for calculating the PNEC value

(The safety factor for the calculation of the PNEC is set at 100 for NOEC and EC10, and 1,000 for EC50 and LC50. This represents a simplified method. Detailed information on the selection of the safety factor can be found in the relevant EU guidelines.)

Substance	PNEC µg/l	EC/LC 50 µg/l	EC10 µg/l	NOEC µg/l	Source
Acetylsalicylic acid	2.83			283	(Janusinfo.se, 2021a)
Altrenogest	0.000004			0.0004	(European Medicines Agency, 2016)
Amoxicillin	0.0078			0.78	(Andreozzi et al., 2004)
Azithromycin	0.0019			0.19	(Ecotox Center, 2016)
Beclometasone	0.0013			0.13	(European Medicines Agency, 2021c)
Budesonide	0.00032			0.032	(European Medicines Agency, 2021b)
Carbamazepin	0.025			2.50	(Ferrari et al., 2004)
Citalopram	3.2			320	(State Agency for Nature, 2016)
Clarithromycin	0.006		0.6		(Baumann et al., 2015)
Closantel	0.02559	25.59			(Veterinary Medicines Directorate, 2016)
Cypermethrin	0.00025			0.025	(Medicines Evaluation Board, 2015)
Dexamethasone	0.105			10.50	(Teigeler et al., 2024)
Diclofenac	0.0004			0.04	(German Environment Agency, 2021b)
Dinogest	0.000035			0.0035	(Teigeler et al., 2024)
Doramectin	0.036	36			(Boxall et al., 2003)
Doxycycline	0.225			22.50	(Medicines Evaluation Board, 2020)
Drospirenone	0.0023			0.23	(European Medicines Agency, 2021a)

Enrofloxacin	0.11	110			(Ebert et al., 2011)
Eprinomectin	50			5000	(French Agency for Veterinary Medicinal Products, 2018)
Erythromycin	0.05		5		(German Environment Agency, 2021c)
Estriol	0.000002			0.00018	(German Environment Agency, 2021a)
Ethinylestradiol	0.000000016			0.000016	(German Environment Agency, 2021a)
Fenbendazole	0.0165	16,5			(Oh et al., 2006)
Florfenicol	0.25	250			(Richter et al., 2016)
Flubendazole	0.066	66,5			(Oh et al., 2006)
Fluoxetin	0.006			0.60	(Oakes et al., 2010)
Fluticasone Furoate	0.0029			0.29	(European Medicines Agency, 2018)
Ibuprofen	0.0014			0.14	(European Commission, 2022)
Ivermectin	0.00001	0.01			(Liebig et al., 2010)
Ketoprofen	0.178			17.80	(Janusinfo.se, 2022a)
Lidocaine	0.7429				(Janusinfo.se, 2022b)
Naproxen	0.32			32	(Janusinfo.se, 2021b)
Oxazepam	0.18			18	(Brodin et al., 2013)
Oxytetracycline	0.261	261.00			(Health Products Regulatory Authority, 2020)
Paracetamol	1			100	(Janusinfo.se, 2021c)
Permethrin	0.000135			0.0135	(Ecotox Center, 2022)
Sulfadiazine	25			2500	(Veterinary Medicines Directorate, 2018)
Sulfadimethoxine	248	248			(Kim et al., 2007)
Sulfamethoxazole	0.59			59	(Ferrari et al., 2004)
Tetracycline	33			3300	(González-Pleiter et al., 2013)
Trimethoprim	16.7	16700			(Veterinary Medicines Directorate, 2018)

Supplementary Table 4. Surveyed consumption quantity of substance groups in kg, partitioned by animal category for the year 2020 in sample.

Substance group	Dairy Cow (A)	Cattle fattening (B)	Piglet production (C)	Pig fattening (D)	Laying hens (E)	Broiler (F)	Total
Antibiotics	89.71	313.08	255.69	471.48	0	96.64	1226.61
Electrolytes	426.52	0.50	42.82	0	0	177.40	647.24
Anti-inflammatories	64.84	72.32	78.51	170.23	0	0	385.90
Carbohydrates	336.59	0.78	0	0	0	0	337.36
Antiparasitics	4.46	0.58	10.81	26.60	4.13	0	46.57
Vitamins	0.96	0.58	0.50	0	0.08	22.61	24.73
Bismuth compounds	22.25	0.00	0	0	0	0	22.25
Dermatologicals	6.40	0.75	1.25	0	0	0	8.40
Anesthetics/Narcotics	1.76	0.28	3.02	0.0005	0	0	5.06
Boric acid compound	1.99	0	0.05	0	0	0	2.04
Expectorants	0.07	0.75	0.01	0	0	0	0.83
Disinfectants	0.42	0.001	0.23	0	0	0	0.65
Hormones	0.08	0.000	0.55	0	0	0	0.63
Roborants	0.37	0.002	0.12	0	0	0	0.49
Other	0.41	0	0	0	0	0	0.41
Sedatives	0.09	0.095	0.09	0.0002	0	0	0.28
Tocolytics	0.00	0	0.13	0	0	0	0.13
Muscle relaxants	0.11	0.002	0.003	0	0	0	0.12
Antifungals	0.10	0.010	0	0	0	0	0.11
Parasympatholytics	0.04	0.009	0.002	0	0	0	0.05
Diuretics	0.03	0.002	0.002	0	0	0	0.04
Antithrombotics	0.01	0	0	0.01	0	0	0.03
Antitympanics	0.01	0	0	0	0	0	0.01
Hyperemic agents	0.00	0	0	0.002	0	0	0.003
Proton pump inhibitor	0.00	0	0	0	0	0	0.001
Analeptics	0.0007	0	0	0	0	0	0.0007
Parasympathomimetics	0.0006	0	0	0	0	0	0.0006
Sympatholytics	0	0	0.00005	0	0	0	0.0001
Sympathomimetics	0.00003	0.000001	0.0000002	0	0	0	0.00003

Supplementary Table 5. Extrapolated consumption quantity of substance groups in t, partitioned by animal category for the year 2020 for Germany.

Substance group	Dairy Cow (A)	Cattle fattening (B)	Piglet production (C)	Pig fattening (D)	Laying hens (E)	Broiler (F)	Total
Antibiotics	49.96	148.25	88.28	249.30	0	51.79	587.58
Electrolytes	237.51	0.24	14.78	0	0	95.08	347.61
Anti-inflammatories	36.10	34.25	27.11	90.01	0	0	187.47
Carbohydrates	187.43	0.37	0	0	0	0	187.80
Antiparasitics	2.48	0.27	3.73	14.06	2.36	0	22.91
Vitamins	0.54	0.27	0.17	0	0.05	12.12	13.15
Bismuth compounds	12.39	0	0	0	0	0	12.39
Dermatologicals	3.56	0.36	0.43	0	0	0	4.35
Anesthetics/Narcotics	0.98	0.13	1.04	0.0002	0	0	2.15
Boric acid compound	1.11	0	0.02	0	0	0	1.13
Expectorants	0.04	0.36	0.003	0	0	0	0.40
Disinfectants	0.23	0.000	0.08	0	0	0	0.31
Hormones	0.04	0.0001	0.19	0	0	0	0.23
Roborants	0.21	0.001	0.04	0	0	0	0.25
Other	0.23	0	0	0	0	0	0.23
Sedatives	0.05	0.04	0.03	0.0001	0	0	0.13
Tocolytics	0	0	0.04	0	0	0	0.04
Muscle relaxants	0.06	0.001	0.001	0	0	0	0.06
Antimycotics	0.06	0.005	0	0	0	0	0.06
Parasympatholytics	0.02	0.004	0.001	0	0	0	0.03
Diuretics	0.02	0.001	0.001	0	0	0	0.02
Antithrombotics	0.01	0	0	0.01	0	0	0.01
Antitympanics	0.01	0	0	0	0	0	0.01
Hyperemic agents	0.001	0	0	0.001	0	0	0.002
Proton pump inhibitor	0.001	0	0	0	0	0	0.001
Analeptics	0.0004	0	0	0	0	0	0.0004
Parasympathomimetics	0.0003	0	0	0	0	0	0.0003
Sympatholytics	0	0	0.00002	0	0	0	0.00002
Sympathomimetics	0.00001	0.0000004	0.0000001	0	0	0	0.00002

Note: Extrapolation is based on livestock units.

Supplementary Table 6. Comparison of extrapolated consumption volumes with reported sales volume in Germany in 2020.

Substance group	Extrapolati on in t	Sales volume* in t	Extrapolati on in %	Sales volume* in %
Beta-Lactames	268,36	281,3	45,67	40,13
Tetracyclines	146,47	148	24,93	21,11
Makrolides	51,15	61	8,71	8,70
Sulfonamides	45,00	73,9	7,66	10,54
Polypeptid antibiotics	30,73	60	5,23	8,56
Aminoglycosides	26,42	36	4,50	5,14
Lincosamides	13,17	13	2,24	1,85
Fenicoles	2,95	6,3	0,50	0,90
Fluorchinolones	1,56	6,4	0,27	0,91
Pleuromutilines	1,77	11	0,30	1,57
other	0,00	4,1	0,00	0,58
total	587,58	701	100	100

*Source: Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (2021)

Supplementary Table 7. Population correction Unit (PCU) of substance groups in 2020.

Substance group	mg/PCU Survey	mg/PCU Extrapolation	mg/PCU DE*
Antibiotics	83,10	83.26	83.80
Electrolytes	43,85	49.26	-
Anti-inflammatory drugs	26,14	26.56	-
Carbohydrates	22,86	26.61	-
Antiparasitics	3,16	3.28	-
Vitamins	1,68	1.86	-
Bismuth compounds	1,51	1.76	-
Dermatologicals	0,57	0.62	-
Anesthetics/Narcotics	0,34	0.31	-
Boric acid compound	0,14	0.16	-
Expectorants	0,06	0.06	-
Disinfectants	0,04	0.04	-

hormones	0,04	0.03	-
Roborants	0,03	0.04	-
Other	0,03	0.03	-
Sedatives	0,02	0.02	-
Tocolytics	0,01	0.01	-
Muscle relaxants	0,01	0.01	-
Antimycotics	0,01	0.01	-
Parasympatholytics	0,004	0.004	-
diuretics	0,002	0.003	-
Antithrombotics	0,002	0.002	-
Antitympanics	0,001	0.001	-
Hyperemic agents	0,0002	0.0002	-
Proton pump inhibitor	0,0001	0.0001	-
Analeptics	0,00005	0.0001	-
Parasympathomimetics	0,00004	0.00004	-
Sympatholytics	0,000003	0.000002	-
Sympathomimetics	0,000002	0.000002	-

*Source: European Medicines Agency (2021d)

Supplementary Table 8. Classification of the active substance groups

Substance group	Substance subgroup
Antibiotics	Aminoglycosides
Antibiotics	Beta-lactamase inhibitor
Antibiotics	Carbapenem
Antibiotics	Cephalosporins 1st generation
Antibiotics	Cephalosporins 2nd generation
Antibiotics	Cephalosporins 3rd generation
Antibiotics	Cephalosporins 4th generation
Antibiotics	Cephalosporins 5th generation
Antibiotics	Epoxide antibiotics
Antibiotics	Phenicols
Antibiotics	Fluoroquinolones
Antibiotics	Fusidic acid

Antibiotics	Glycopeptides
Antibiotics	Hydroxyquinolines
Antibiotics	Lincosamides
Antibiotics	Macrolide antibiotics
Antibiotics	Macrocyclic antibiotics
Antibiotics	Monobactams
Antibiotics	Nitrofurans
Antibiotics	Nitroimidazoles
Antibiotics	Oxazolidinones
Antibiotics	Penicillins
Antibiotics	Polyene antibiotics
Antibiotics	Polypeptide antibiotics
Antibiotics	Rifamycins
Antibiotics	Others
Antibiotics	Sulfonamides and other folic acid antagonists
Antibiotics	Tetracyclines
Anti-inflammatories	Antiallergics
Anti-inflammatories	Antihistamines
Anti-inflammatories	Antirheumatics
Anti-inflammatories	Glucocorticoids
Anti-inflammatories	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Anti-inflammatories	Others
Anti-inflammatories	Antiallergics
Antiparasitics	Antiprotozoals
Antiparasitics	Benzimidazoles
Antiparasitics	Benzyl benzoate
Antiparasitics	Cestocides
Antiparasitics	Insecticides
Antiparasitics	Macrocyclic lactones
Antiparasitics	Pyrethroids
Antiparasitics	Pyrimidines
Antiparasitics	Others
Hormones	Androgens
Hormones	DHEA
Hormones	Estrogens

Hormones	Progestogens
Hormones	GnRH
Hormones	Gonadotropins
Hormones	Prostaglandins
Hormones	Others

References

- Andreozzi, R., Caprio, V., Ciniglia, C., de Champdoré, M., Lo Giudice, R., Marotta, R., et al. (2004). Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin. *Environ Sci Technol* 38(24), 6832-6838. doi: <https://doi.org/10.1021/es049509a>.
- Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W., et al. (2015). Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. *Chemosphere* 120, 192-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.089>.
- Boxall, A.B., Kolpin, D.W., Halling-Sørensen, B., and Tolls, J. (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environmental Science & Technology* 37(15), 286a-294a. doi: <https://doi.org/10.1021/es032519b>.
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., and Klaminder, J. (2013). Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science* 339(6121), 814-815. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1226850>.
- Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., et al. (2011). Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem* 30(12), 2786-2792. doi: <https://doi.org/10.1002/etc.678>.
- Ecotox Center (2016). *EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: Azithromycin* [Online]. Austria. Available: https://www.oekotoxzentrum.ch/media/lbbddy02/azithromycin-eqs-dossier_stand-2015.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- Ecotox Center (2022). *CQC (AA-EQS) and AQC (MAC-EQS) – Proposal by the Ecotox Centre for: Permethrin* [Online]. Austria. Available: https://www.oekotoxzentrum.ch/media/42hpfrrz/permethrin_eqs_dossier_update_2022_corr_2023.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- European Commission (2022). *Annexes to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy* [Online]. Available: <https://environment.ec.europa.eu/document/download/5aa45d99-811a-4e45-b89a->

- c10e30745fc1_en?filename=Annexes%20to%20the%20proposal_0.pdf&prefLang=de [Accessed 15.07.2024 2024].
- European Medicines Agency (2016). *Altrenogest - Article 35 referral - Annexes I, II, III* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/altrenogest-article-35-referral-annexes-i-ii-iii_en.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- European Medicines Agency (2018). *Assessment report Trelegy Ellipta* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trelegy-ellipta-h-c-ws-1369-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- European Medicines Agency (2021a). *Assessment report Drovelis: International non-proprietary name: drospirenone / estetrol* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- European Medicines Agency (2021b). *Assessment report Jorveza: International non-proprietary name: budesonide* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jorveza-004655-x-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- European Medicines Agency (2021c). *Assessment report Trimbow: International non-proprietary name: beclometasone / formoterol / glycopyrronium bromide* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- European Medicines Agency (2021d). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020: Trends from 2010 to 2020 Eleventh ESVAC report* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/esvac_report_2019_2020_en_0.pdf [Accessed 04.04.2024 2024].
- Eurostat (2021). *Glossar: Großvieheinheit (GVE)* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Livestock_unit_\(LSU\)/de](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Livestock_unit_(LSU)/de) [Accessed 22.01.2024 2024].
- Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (2021). *Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen* [Online]. Available: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html [Accessed 22.08.2022 2022].
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxéaus, N., Giudice, R.L., et al. (2004). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* 23(5), 1344-1354. doi: <https://doi.org/10.1897/03-246>.
- French Agency for Veterinary Medicinal Products (2018). *Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product: Bimeprine 5 mg/ml solution pour pour-on pour bovins* [Online]. France. Available: https://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/files/UKPAR_Documents/UKPAR_1984392.PDF [Accessed 19.03.2024 2024].
- German Environment Agency (2021a). *EQS Datasheet: Environmental quality standard - beta estradiol (E2) and estrone (E1)* [Online]. Available:

- https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/7e2862c5-5dbd-4390-a94b-dfcd90901001?p=1&n=10&sort=modified_DESC [Accessed 31.05.2024 2024].
- German Environment Agency (2021b). *EQS Datasheet: Environmental quality standard - diclofenac* [Online]. Available: <https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/863677b8-ffa1-471a-995e-555d0c361763/details> [Accessed 31.05.2024 2024].
- German Environment Agency (2021c). *EQS Datasheet: Environmental quality standard - erythromycin* [Online]. Available: https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/8e3a4167-e210-495f-b91f-31483a0625d7?p=1&n=10&sort=modified_DESC [Accessed 31.05.2024 2024].
- González-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., et al. (2013). Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Research* 47(6), 2050-2064. doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.020>.
- Health Products Regulatory Authority (2020). *Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product: OXTRA DD 100 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, pigs, horses, dogs and cats* [Online]. Available: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/Public_AR_VPA10836-010-001_27032024155218.pdf [Accessed 28.08.2024 2024].
- Janusinfo.se (2021a). *Pharmaceuticals and Environment: Acetylsalicylic acid* [Online]. Available: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databasenven/acetylsalicylicacid.5.30a7505616a041a09b0627b1.html> [Accessed 19.03.2024 2024].
- Janusinfo.se (2021b). *Pharmaceuticals and Environment: Naproxen* [Online]. Available: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databasenven/naproxen.5.30a7505616a041a09b063a05.html> [Accessed 19.03.2024 2024].
- Janusinfo.se (2021c). *Pharmaceuticals and Environment: Paracetamol* [Online]. Available: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databasenven/paracetamol.5.30a7505616a041a09b0625d9.html> [Accessed 19.03.2024 2024].
- Janusinfo.se (2022a). *Pharmaceuticals and Environment: Ketoprofen* [Online]. Available: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databasenven/ketoprofen.5.30a7505616a041a09b0639b1.html> [Accessed 19.03.2024 2024].
- Janusinfo.se (2022b). *Pharmaceuticals and Environment: Lidocain* [Online]. Available: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databasenven/lidocaine.5.30a7505616a041a09b062b29.html> [Accessed 19.03.2024 2024].
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P.-G., and Park, J. (2007). Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International* 33(3), 370-375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2006.11.017>.

- Liebig, M., Fernandez, Á.A., Blübaum-Gronau, E., Boxall, A., Brinke, M., Carbonell, G., et al. (2010). Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integrated Environmental Assessment and Management* 6(S1), 567-587. doi: <https://doi.org/10.1002/ieam.96>.
- Medicines Evaluation Board (2015). *Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product: Starthrin 12.5 mg/ml Pour-On Solution for Sheep* [Online]. United Kingdom. Available: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/v113921.pdf> [Accessed 28.08.2024 2024].
- Medicines Evaluation Board (2020). *Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product: DFV Doxivet 500mg/ml powder for administration via drinking water for chickens and pigs* [Online]. Available: https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/files/UKPAR_Documents/UKPAR_1983096.PDF [Accessed 19.03.2024 2024].
- Oakes, K.D., Coors, A., Escher, B.I., Fenner, K., Garric, J., Gust, M., et al. (2010). Environmental risk assessment for the serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine: Case study using the European risk assessment framework. *Integrated Environmental Assessment and Management* 6(S1), 524-539. doi: <https://doi.org/10.1002/ieam.77>.
- Oh, S.J., Park, J., Lee, M.J., Park, S.Y., Lee, J.-H., and Choi, K. (2006). Ecological hazard assessment of major veterinary benzimidazoles: Acute and chronic toxicities to aquatic microbes and invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25(8), 2221-2226. doi: <https://doi.org/10.1897/05-493R.1>.
- Richter, E., Berkner, S., Ebert, I., Förster, B., Graf, N., Herrchen, M., et al. (2016). Results of extended plant tests using more realistic exposure scenarios for improving environmental risk assessment of veterinary pharmaceuticals. *Environmental Sciences Europe* 28(1), 22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0089-2>.
- State Agency for Nature, E.a.C.P.N.R.-W. (2016). *Anwendung von Stoffpriorisierungsverfahren für Oberflächengewässer Datenrecherche und Einsatz modellierter Daten: LANUV-Fachbericht 72* [Online]. Available: https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuvpubl/3_fachberichte/Fachbericht%2072_web.pdf [Accessed 19.03.2024 2024].
- Teigeler, M., Franzen, K., Eilebrecht, E., Schäfers, C., and Schaudien, D. (2024). *Ressortforschungsplan of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Nuclear Safety and Consumer Protection* Dessau-Roßlau: German Environment Agency.
- Veterinary Medicines Directorate (2016). *Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product: Solantel 50mg/ml Oral Suspension for Sheep* [Online]. United Kingdom. Available: https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/files/UKPAR_Documents/UKPAR_1052713.PDF [Accessed 19.03.2024 2024].
- Veterinary Medicines Directorate (2018). *Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product: Diatrim 200 mg/ml + 40 mg/ml Solution for Injection* [Online]. United Kingdom. Available: https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/files/UKPAR_Documents/UKPAR_1332534.PDF [Accessed 19.03.2024 2024].

FRAGEBOGEN



**„ARZNEISTOFFEINTRÄGE - BEFRAGUNGEN
UND BILANZIERUNG DER EMISSIONEN“**

FRAGEBOGEN AP1

ALLGEMEINE ANGABEN ZUM INTERVIEW

A	ALLGEMEIN		
A-1	Kennung der Befragung		
A-2	Funktion des Interviewpartners		
A-3	Alter des Betriebsleiters		
A-4	Ausbildungsstand des Betriebsleiters		
A-5	Datum des Gesprächs		
A-6	Interviewdauer	Beginn:	Ende:

ALLGEMEINE ANGABEN ZUM BETRIEB

B	BETRIEBSDATEN								
B-1	Postleitzahl des Betriebs								
B-2	Bewirtschaftete Fläche in ha								
B-3	Anzahl Arbeitskräfte								
B-4	Besitzt Ihr Betrieb eine Bio-Zertifizierung	<input type="checkbox"/> Ja			<input type="checkbox"/> Nein				
B-5	Sind Sie im QS-System	<input type="checkbox"/> Ja			<input type="checkbox"/> Nein				
	QS-Therapieindex	Feb:	Mai:	Aug:	Nov:	Tierplätze			
						Feb	Mai	Aug	Nov
	Mastschweine								
	Aufzuchtferkel								
	Sauen								
	Saugferkel								
	Jungsauen/Jungeber								
	Broiler								
	Rinder								
B-6	Therapiehäufigkeit AMG 2020	1. Halbjahr:			2. Halbjahr:				
B-7	Zahl der gehaltenen Tiere	Tierart	Gruppe	01.01.	01.04.	01.08	01.12		
		Rinder I	Rinder						
			Kälber						
		Rinder II	Rinder						
			Kälber						

		Tierart	Gruppe	01.01.	01.04.	01.08	01.12		
		Schweine I	Sauen						
			Ferkel						
			Jungtiere > 30 kg						
		Schweine II	Mastschweine						
		Hühner I	Masthühner pro Stall						
			Anzahl Ställe						
		Hühner II	Legehennen pro Stall						
			Anzahl Ställe						
		Stallplätze:							
		Pro Jahr gemästete Tiergruppen							
Größe der Tiergruppen									
B-8	Tierärztlicher Betreuungsvertrag	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein					
B-9	Art der Bestandsbuchführung	<input type="checkbox"/> elektronisch	<input type="checkbox"/> handschriftlich	<input type="checkbox"/> Ausdruck vom Tierarzt					

SPEZIELLE ANGABEN ZUM BETRIEB

C	HALTUNGSBEDINGUNGEN						
C-1	Baujahr des größten Stalls						
C-2	Haltungssystem						
C-3		Kälber (14d)	<input type="checkbox"/> Iglu	<input type="checkbox"/> Warmstall	<input type="checkbox"/> Gruppe		
C-4	Kontinuierliche Belegung	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein			
C-5	Rein-Raus-Verfahren	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Stall	<input type="checkbox"/> Abteil	<input type="checkbox"/> Bestand		
C-6	Bodenbeschaffenheit	<input type="checkbox"/> Vollspalten	<input type="checkbox"/> Teilspalten	<input type="checkbox"/> Planbefestigt	<input type="checkbox"/> Einstreu		
C-7	Auslauf	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Weidegang		
C-8	Liegebuchten	<input type="checkbox"/> Hochboxen		<input type="checkbox"/> Tiefboxen		<input type="checkbox"/> Andere	
C-9	Melksystem	<input type="checkbox"/> Melkstand		<input type="checkbox"/> Rohrmelkanlage		<input type="checkbox"/> Melkroboter	
C-10	Tierherkunft	<input type="checkbox"/> Eigener Betrieb	<input type="checkbox"/> 1 anderer Betrieb		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> >2	
C-11	Geschlechter	<input type="checkbox"/> Sauen		<input type="checkbox"/> Eber		<input type="checkbox"/> Kastraten	
C-12	Hygieneschleuse	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein		<input type="checkbox"/> Umkleideraum	
D	IMPFUNGEN						
D-1	Milchkühe	<input type="checkbox"/> Neugeb. Diarrhoe		<input type="checkbox"/> Bronchopneumonie		<input type="checkbox"/> Schmallenbergvirus	
D-2	Mutterkuh	<input type="checkbox"/> Neugeb. Diarrhoe		<input type="checkbox"/> Bronchopneumonie		<input type="checkbox"/> Schmallenbergvirus	
D-3	Rindermast	<input type="checkbox"/> Bronchopneumonie			<input type="checkbox"/> Weitere:		
D-4	Ferkelerzeuger	<input type="checkbox"/> PCV2		<input type="checkbox"/> Mykoplasmen		<input type="checkbox"/> PRRSV	
D-5	Schweinemast						

D-6	Legehennen	<input type="checkbox"/> Salmonellen	<input type="checkbox"/> Kokzidiose	<input type="checkbox"/> Infektiöse Bronchitis
D-7	Broiler	<input type="checkbox"/> Infektiöse Bronchitis	<input type="checkbox"/> Infektiöse Bursitis	<input type="checkbox"/> Weitere:
Weitere Impfungen:				
E	LEISTUNGSDATEN			
E-1a	Milchkühe:	Durchs. Milchleistung in kg		
E-2a		Durchs. Nutzungsdauer in Jahren		
E-3a		Fett und Eiweiß in Kg im Jahres durchs.		
E-1b	Rindermast	Durchs. Mastdauer in Tagen		
E-2b		Durchs. Tageszunahmen in Kg		
E-3b		Verluste in %		
E-1c	Ferkelerzeugung	Ferkel pro Sau und Jahr		
E-2c		Ferkelsterblichkeit in %		
E-3c		Nutzungsdauer Sauen in Jahren		
E-1d	Schweinemast	Durchs. Mastdauer in Tagen		
E-2d		Durchs. Tageszunahmen in Kg		
E-3d		Verluste in %		
E-1e	Legehennen	Legeleistung Eier pro Legeperiode		
E-2e		Nutzungsdauer in Lebenswochen		
E-3e		Verluste in %		
E-1f	Broiler	Durchs. Mastdauer in Tagen		
E-2f		Durchs. Tageszunahmen in Kg		
E-3f		Verluste in %		
F	AUSSCHIEDUNGEN			
F-1	Entmistungsart	<input type="checkbox"/> Manuell	<input type="checkbox"/> Roboter	<input type="checkbox"/> Mistschieber
F-2	Güllelagerung	<input type="checkbox"/> Offen	<input type="checkbox"/> Geschlossen	<input type="checkbox"/> Draußen <input type="checkbox"/> Im Stall
F-3	Menge Gülle pro Jahr m3			
F-4	Güllebehandlung	<input type="checkbox"/> Keine	<input type="checkbox"/> Biogasanlage	<input type="checkbox"/> Andere:
F-5	Verwendung	<input type="checkbox"/> Nur eigene Flächen		<input type="checkbox"/> Teilw. Fremdflächen
F-6	Festmistlagerung	<input type="checkbox"/> Nur Planbefestigt		<input type="checkbox"/> Temporär nicht Planbefestigt
F-7	Menge Festmist pro Jahr t			
F-8	Verwendung	<input type="checkbox"/> nur eigene Flächen		<input type="checkbox"/> teilw. Fremdflächen

G	LÜFTUNG		
G-1	Lüftungsart	<input type="checkbox"/> aktiv	<input type="checkbox"/> passiv
G-2	Luftfilterung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
H	REINIGUNG UND DESINFEKTION		
H-1	Reinigung	<input type="checkbox"/> ohne anschließende Desinfektion	<input type="checkbox"/> mit anschließender Desinfektion
H-2	Häufigkeit der Reinigung		
H-3	Häufigkeit der Desinfektion		
H-4	Desinfektionsmittel		
H-5	Verbleib des Desinfektionsmittels		
Klauenbad Abkalbebox			
J	BEZUGSQUELLEN VON ARZNEISTOFFEN		
J-1	Bezugsquelle 1		
		Dokumentation:	Anteil in %:
J-2	Bezugsquelle 2		
		Dokumentation:	Anteil in %:
J-3	Bezugsquelle 3		
		Dokumentation:	Anteil in %:
J-4	Bezugsquelle 4		
		Dokumentation:	Anteil in %:
K	LAGERUNG VON ARZNEISTOFFEN UND RESTMENGEN		
K-1	Lagerungsort		
K-2	Verwendung von Restmengen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
		In welcher Form:	
K-3	Restmengen in Prozent		
K-4	Entsorgungsweg von Arzneimitteln		
K-5	Wie oft im Jahr		
K-6	Woher haben Sie das Wissen über die Entsorgungswege		
L	BEMERKUNGEN		
Z	Auswertung für den eigenen Betrieb gewünscht?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

SPEZIELLE ANGABEN ZU ARZNEISTOFFEN

M	ANWENDUNGS- UND ABGABEBELEG			
M-1	Anzahl Tiere		Tierkategorie:	
M-2	Diagnose*			
M-3	Arzneimittelbezeichnung		Konzentration:	
M-4	Angewandte Menge		Art der Anwendung:	
M-5	Abgegebene Menge		Art der Anwendung:	
M-6	Dosierung pro Tier			
M-7	Datum der Erstanwendung			
M-8	Dauer der Anwendung			
M-9	Wartezeit	Gewebe:	Milch:	Ei:
M-10	Behandlung/Wirkungstage			
N	REZEPTE FÜTTERUNGSRZNEIMITTEL			
N-1	Bezug			
N-2	Anzahl Tiere		Tierkategorie:	
N-3	Diagnose*			
N-4	Arzneimittelbezeichnung		Konzentration:	
N-5	Angewandte Menge		Art der Anwendung:	
N-6	Abgegebene Menge		Art der Anwendung:	
N-7	Dosierung pro Tier			
N-8	Datum der Erstanwendung			
N-9	Dauer der Anwendung			
N-10	Wartezeit	Gewebe:	Milch:	Ei:
N-11	Behandlung/Wirkungstage			
O	SONSTIGE ARZNEIMITTEL			
O-1	Bezug			
O-2	Anzahl Tiere		Tierkategorie:	
O-3	Diagnose*			
O-4	Arzneimittelbezeichnung		Konzentration:	
O-5	Angewandte Menge		Art der Anwendung:	
O-6	Abgegebene Menge		Art der Anwendung:	
O-7	Dosierung pro Tier			
O-8	Datum der Erstanwendung			
O-9	Dauer der Anwendung			
O-10	Wartezeit	Gewebe:	Milch:	Ei:
O-11	Behandlung/Wirkungstage			



Justus-Liebig-Universität Gießen

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Fachbereich Veterinärmedizin

BFS, Schubertstraße 81

D-35392 Gießen

Mies Abdallah

Tierarzt

Tel: 0641 99 38412

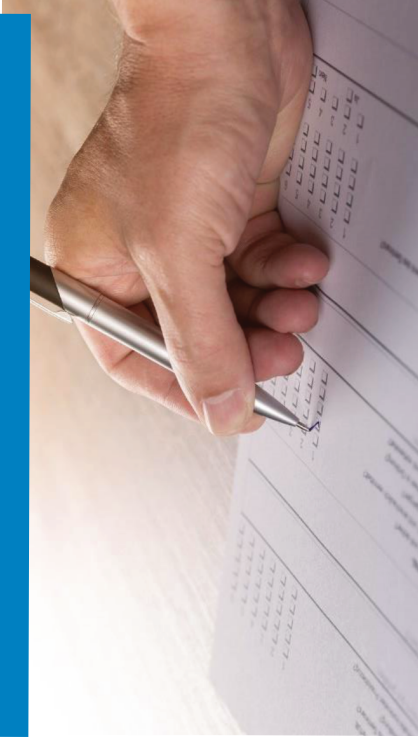
Mobil: 015140237912

E-Mail: Mies.Abdallah@vetmed.uni-giessen.de

www.uni-giessen.de/Erhebung

FLYER FÜR DIE REKRUTIERUNG VON TEILNEHMERN

Machen Sie mit! Werden Sie Teil der Studie!



ABLAUF DER ERHEBUNG

1. Sie melden sich einfach per Telefon oder online an.
2. Wir kontaktieren Sie und vereinbaren einen Termin bei Ihnen vor Ort.

3. Befragung zu Betriebsstruktur und Arzneimitteleinsatz

ZIEL DER ERHEBUNG:

Welche Arzneimittel werden bei Nutztieren eingesetzt?

Die Ergebnisse können Sie für Ihre Arzneimitteloptimierung nutzen.

Die Studie dient dazu, konkrete Fakten zur Arzneimittelanwendung bei Tieren zu schaffen, um die Folgen für die Umwelt abschätzen zu können.

Tragen Sie einen Teil dazu bei **Spekulationen keinen Raum** zu geben, sondern durch Daten und Fakten konstruktive Diskussionen zu ermöglichen.

Bei dieser Art der Erhebung müssen wir Ihre Stallungen nicht betreten und alle Daten werden anonymisiert verwendet.



Jetzt anmelden:

MELDEN SIE SICH BEI UNS!
Egal, ob Sie Fragen zum Projekt haben oder teilnehmen wollen. Wir freuen uns auf Ihren Anruf oder Ihre Nachricht per Mail.



Mies Abdallah
Tierarzt
Telefon: 0151 4023 7912
E-Mail:
Mies.Abdallah@vetmed.
uni-giessen.de



Justus-Liebig-Universität Giessen

Institut für Pharmakologie

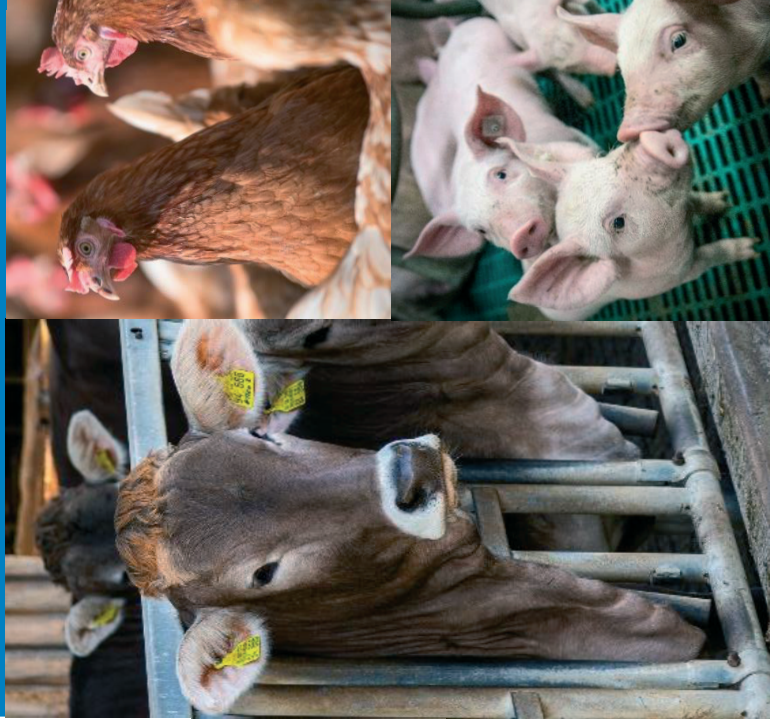
und Toxikologie

Fachbereich Veterinärmedizin

BFS, Schubertstraße 81

D-35392 Giessen

www.uni-giessen.de/pharmtox



PROJEKTBESCHREIBUNG

In dem Projekt „Arzneistoffeinträge - Befragungen und Bilanzierung der Emissionen“ sammeln Mitarbeiter des Fraunhofer Instituts für System- und Innovationsforschung und der Justus-Liebig-Universität Gießen Daten zum Verbrauch und Umgang mit Arzneistoffen, um deren Einträge in die Umwelt realistisch darstellen zu können.

ZIEL DES PROJEKTES ist es, eine solide Datenbasis von Abgabe- und Anwendungszahlen verschiedener Arzneistoffgruppen durch verschiedene Erhebungen zu generieren. Die Ergebnisse sollen später in Berechnungsmodelle von Eintragspfaden einfließen, um so eine bessere Umweltfolgenabschätzung tätigen zu können. Dies soll bewusst nicht durch reine Schätzungen, sondern durch Erhebungen erfolgen, um so möglichst realistische Zahlen zu erhalten.

FUNDIERTE DATEN über alle verschriebenen Arzneistoffklassen in Human- und Zahnmedizin sind über den seit 1985 jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report vorhanden. In der Veterinärmedizin beschränkt sich eine Erhebung von Daten zum Arzneimitteleinsatz bisher ausschließlich auf Antibiotika bei Masttieren. Wissenschaftlich fundierte Daten zum Einsatz anderer Arzneistoffklassen bzw. bei anderen Tierarten **existieren bislang nicht** - eine Tatsache, die Raum für (falsche) Spekulationen lässt. Um Spekulationen nun den Raum zu nehmen, soll im Fokus dieses Projektes daher die Erhebung des Arzneimitteleinsatzes in vier Teilbereichen stehen.

» WIR SUCHEN LANDWIRTE MIT TIERHALTUNG, DIE BEREIT SIND AN UNSERER STUDIE TEILZUNEHMEN. MACHEN SIE MIT UND HELFEN SIE UNS DURCH FUNDIERTE DATEN DIE DISKUSSIONSGRUNDLAGE IN DER BEVÖLKERUNG ZU VERBESSERN. «

Die vier Teilbereiche

Ihr Beitrag

ERFASSUNG DER TIERARZNEIMITTELVERBRÄUCHE AUF LANDWIRTSCHAFTLICHEN BETRIEBEN



In einer für Deutschland angestrebten repräsentativen Befragung werden die Themen Tierarzneimittelverbräuche für Lebensmittel liefernde Tiere in konventionellen sowie Bio-Betrieben und mögliche Emissionen aus der Entsorgung von Tierarzneimitteln ermittelt. Dazu werden über alle Bundesländer verteilt ca. 100 landwirtschaftliche Betriebe besucht und zu Ihren Betriebsdaten sowie dem Einsatz und dem Umgang mit Arzneimitteln befragt. Die Befragung soll auf Betrieben stattfinden, die eine der folgenden Tierarten halten: Milchkühe, Mastriinder, Sauen und Ferkel, Mastschweine, Masthühner oder Legehennen.

ERFASSUNG DER TIERARZNEIMITTELVERBRÄUCHE BEI PRIVATEN HAUSHALTEN



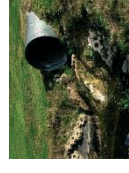
In einer für Deutschland repräsentativen Telefon-Befragung werden Tierarzneimittel-Verbräuche für Nicht-Lebensmittel liefernde Tiere (Kleintiere u.a. Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, ... aber auch Pferde) und mögliche Emissionen aus der Entsorgung von Tierarzneimitteln ermittelt. Die Befragung richtet sich insbesondere an Privathaushalte mit Tierhaltung. Die Befragung von mindestens 3.000 Haushalten erfolgt über ein Marktforschungsinstitut.

ERFASSUNG UND CHARAKTERISIERUNG VON ARZNEIMITTELPRODUKTIONSSTANDORTEN IN DEUTSCHLAND



Im Rahmen einer Erhebung bei Arzneimittelherstellern mit Produktionsstandorten in Deutschland werden Informationen zur Art der Abwasser- aufbereitung vor Einleitung und zu Art und Menge der eingeleiteten Arzneistoffe erhoben. Hierzu werden Fragebögen an die Unternehmen verschickt oder es erfolgt ein telefonisches Interview.

ERFASSUNG VON WEITEREN PUNKTQUELLEN FÜR HUMAN- UND TIERARZNEIMITTEL



Neben der Tierhaltung und den Arzneistoffen produzierenden Unternehmen können insbesondere auf lokaler und regionaler Ebene weitere Eintragsquellen eine hohe Relevanz haben. Hierzu gehören insbesondere der Eintrag über Kleinkläranlagen, bei der Abwasserverrechnung oder aus Leckagen des Kanalisationssystems. Auf lokaler Ebene können Gesundheitseinrichtungen wie Kliniken, Pflegeheime und Reha-Einrichtungen, die entweder in das kommunale Netz oder über eigene Kläranlagen einleiten, eine hohe Relevanz haben. Eine Differenzierung nach Einrichtungstyp ist bislang allerdings nicht erfolgt. Auch die Relevanz von größeren Tierkliniken und Tierheimen wurde bislang nicht näher untersucht. Für ein vollständiges Bild werden diese Bereiche durch Literatur- sowie Datenbankrecherche und Expertenbefragungen genauer dargestellt.

Erhebungsbereiche

Landwirtschaft

Private Haushalte

Pharmaindustrie

Sonstige

Möglicher Umwelteinfluss



INTERNETSEITE FÜR DIE REKRUTIERUNG VON TEILNEHMERN



„Arzneistoffeinträge - Befragung und Bilanzierung der Emissionen“ in der Tiermedizin

In dem Projekt „Arzneistoffeinträge - Befragungen und Bilanzierung der Emissionen“ sammeln Mitarbeiter des Fraunhofer InsEtuTs für System- und Innovationsforschung und der Justus-Liebig-Universität Gießen Daten zum Verbrauch und Umgang mit Arzneistoffen, um deren Einträge in die Umwelt realistisch darstellen zu können.

Ziel des Projektes ist es, eine solide Datenbasis von Abgabe- und Anwendungszahlen verschiedener Arzneistoffgruppen durch verschiedene Erhebungen zu generieren. Die Ergebnisse sollen später in Berechnungsmodelle von Eintragspfaden einfließen, um so eine bessere Umweltfolgenabschätzung tätigen zu können. Dies soll bewusst nicht durch reine Schätzungen, sondern durch Erhebungen erfolgen, um so möglichst realistische Zahlen zu erhalten.

Fundierte Daten über alle verschriebenen Arzneistoffe in Human- und Zahnmedizin sind über den seit 1985 jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report vorhanden. In der Veterinärmedizin beschränkt sich eine Erhebung von Daten zum Arzneimitteleinsatz bisher ausschließlich auf Antibiostatika bei MasLeren. Wissenschaftlich fundierte Daten zum Einsatz anderer Arzneistoffe bzw. bei anderen Tierarten **existieren bislang nicht** - eine Tatsache, die Raum für (falsche) Spekulationen lässt. Um Spekulationen nun den Raum zu nehmen, soll im Fokus dieses Projektes daher die Erhebung des Arzneimitteleinsatzes in vier Teilbereichen stehen.

[Erfahren Sie mehr...](#)

Machen Sie mit! - Landwirte gesucht!

Ablauf der Erhebung

1. Sie melden sich einfach per Telefon oder online an.
2. Wir kontaktieren Sie und vereinbaren einen Termin bei Ihnen vor Ort.
3. Befragung zu **Betriebsstruktur und Arzneimitteleinsatz**

Ziel der Erhebung:

Welche Arzneimittel werden bei Nutzieren eingesetzt?

Die Ergebnisse können Sie für Ihre Arzneimitteloptimierung nutzen.

Die Studie dient dazu, konkrete Fakten zur Arzneimittelanwendung bei Tieren zu schaffen, um die Folgen für die Umwelt abschätzen zu können.

Tragen Sie einen Teil dazu bei **Spekulationen keinen Raum** zu geben, sondern durch Daten und Fakten konstruktive Diskussionen zu ermöglichen.

Bei dieser Art der Erhebung müssen wir Ihre Stallungen nicht betreten und alle Daten werden anonymisiert verwendet.

[Hier können Sie unseren Flyer Downloaden:](#)



Melden Sie sich bei uns!

Egal ob Sie fragen zu dem Projekt haben oder Teilnehmen wollen. Wir freuen uns auf Ihren Anruf oder Ihre Nachricht per Mail



Mies Abdallah
Tierarzt
Telefon: 0151 4023 7912
E-Mail:
Mies.m.abdallah@vetmed.uni-giessen.de



Prof. Melanie Hamann
Telefon: 0641 99 38400
E-Mail:
Melanie.hamann@vetmed.uni-giessen.de

In Kooperation mit:

„Arzneistoffeinträge - Befragung und Bilanzierung der Emissionen“

Machen Sie mit! - Landwirte gesucht!

Anmeldung zur Studie

Hintergrund

Auf den verschiedenen Ebenen von EU, Bund und Ländern werden bereits seit einigen Jahren Konzepte und Strategien erarbeitet, die zu Minderungen von Spurenstoffeinträgen in die Umwelt bzw. in die Gewässer führen sollen. Eine wichtige Stoffgruppe stellen hierbei Human- und Tierarzneistoffe dar. Um im Rahmen eines ganzheitlichen Ansatzes, einer möglichst hohen Effektivität und einer ausgewogenen Verteilung von Verantwortlichkeiten Maßnahmen zur Eintragsminderung in die Umsetzung bringen zu können, müssen die relevanten Eintragsquellen bekannt sein und bilanziert werden können. Für einige Stoffgruppen und Eintragsquellen fehlen bislang allerdings valide Abschätzungen zu den Eintragsmengen. Hierzu gehören die Bereiche der Arzneimittelverbräuche im Bereich Lebensmittel liefernder und Nicht-Lebensmittel liefernder Tiere, Einleitungen aus Arzneimittelproduktionsstandorten in Deutschland sowie ggf. weiterer Punktquellen für Human- und Tierarzneistoffe. Die hier angebotene Bilanzierung von Arzneistoffeinträgen, basierend auf Erfassung vorhandener Daten und ergänzender Erhebungen, wird hierfür die wesentlichen Informationen liefern.

Vier Teilbereiche der Erhebungen

Erfassung der Tierarzneimittelverbräuche auf landwirtschaftlichen Betrieben



In einer für Deutschland angestrebten repräsentativen Befragung werden die Themen Tierarzneimittelverbräuche für Lebensmittel liefernde Tiere in konventionellen sowie Bio-Betrieben und mögliche Emissionen aus der Entsorgung von Tierarzneimitteln ermittelte. Dazu werden über alle Bundesländer verteilt ca. 100 landwirtschaftliche Betriebe besucht und zu Ihren Betriebsdaten sowie dem Einsatz und dem Umgang mit Arzneimitteln befragt. Die Befragung soll auf Betrieben stattfinden, die eine der folgenden Tierarten halten: Milchkühe, Mastrinder, Sauen und Ferkel, Mastschweine, Masthühner oder Legehennen.

Erfassung der Tierarzneimittelverbräuche Bei Privaten Haushalten



In einer für Deutschland repräsentativen Telefon-Befragung werden Tierarzneimittel-Verbräuche für Nicht-Lebensmittel liefernde Tiere (Kleinere u.a. Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen,... aber auch Pferde) und mögliche Emissionen aus der Entsorgung von Tierarzneimitteln ermittelte. Die Befragung richtet sich insbesondere an Privathaushalte mit Tierhaltung. Die Befragung von mindestens 3.000 Haushalten erfolgt über ein Marktforschungsinstitut.

Erfassung und Charakterisierung von Arzneimittelproduktionsstandorten in Deutschland

Im Rahmen einer Erhebung bei Arzneimittelherstellern mit Produktionsstandorten in Deutschland werden Informationen zur Art der Abwasseraufbereitung vor Einleitung und zu Art und Menge der eingeleiteten Arzneistoffe erhoben. Hierzu werden Fragebögen an die Unternehmen verschickt oder es erfolgt ein telefonisches Interview.

Erfassung von weiteren Punktquellen für Human- und Tierarzneimittel

Neben der Tierhaltung und den Arzneistoffen produzierenden Unternehmen können insbesondere auf lokaler und regionaler Ebene weitere Eintragsquellen eine hohe Relevanz haben. Hierzu gehören insbesondere der Eintrag über Kleinkläranlagen, bei der Abwasserverregnung oder aus Leckagen des Kanalisationssystems. Auf lokaler Ebene können Gesundheitseinrichtungen wie Kliniken, Pflegeheime und Reha-Einrichtungen, die entweder in das kommunale Netz oder über eigene Kläranlagen einleiten, eine hohe Relevanz haben. Eine Differenzierung nach Einrichtungstyp ist bislang allerdings nicht erfolgt. Auch die Relevanz von größeren Tierkliniken und Tierheimen wurde bislang nicht näher untersucht. Für ein vollständiges Bild werden diese Bereiche durch Literatur- sowie Datenbankrecherche und Expertenbefragungen genauer dargestellt.



Hier können Sie unseren Flyer Downloaden:



Weitere Informationen zum Thema Tierarzneimittel finden Sie auf den Seiten des:

- [Bundesamt für Verbrauchersicherheit und Lebensmittel](#)
- [Bundes Umweltamt](#)

Melden Sie sich bei uns!

Egal ob Sie fragen zu dem Projekt haben oder Teilnehmen wollen. Wir freuen uns auf Ihren Anruf oder Ihre Nachricht per Mail



Mies Abdallah
Tierarzt



Prof. Melanie Hamann
Telefon: 0641 99 38400



Pharmakovigilanz-Zentrum



DFG Forschergruppe FOR1369



SFB 1021 RNA viruses



LOEWE-Zentrum DRUID



Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg



AUSZÜGE AUS DER
REKRUTIERUNGSMABNAHME ÜBER DIE
LANDWIRTSCHTLICHEN WOCHENBLÄTTER

Grünfüttermahd in Groß-Kreutz.

FOTO: JÜRGEN PICKERT



Vor allem seit 2016 wird im Labor des Landeskontrollverbandes Berlin-Brandenburg (LKV BB) verstärkt in Futtermittelproben die Dietary Cation Anion Balance (DCAB) ausgewiesen. Die Berechnung basiert auf den Gehalten an den Kationen Natrium (Na) und Kalium (K) und den Anionen Chlorid (Cl) und Sulfat (S). Die Auswertung der Ergebnisse von Futtermittelanalysen im Bereich des LKV BB der letzten Jahre ließ trotz großer Streuung der einzelnen Werte den Schluss zu, dass durchschnittlich

■ im Gras intensiv bewirtschafteter Grünlandbestände höhere DCAB gefunden werden als auf eher extensiv bewirtschafteten Flächen und

■ die DCAB im Gras aus dem ersten Aufwuchs höher ist als in den Folgeaufwüchsen. (*Bauernzeitung 2021/17, S. 38–39*).

In Versuchen in der Altmark wurde auch ein Einfluss der Standortverhältnisse nachgewiesen (Engelhard 2019) – höhere DCAB auf Mineralboden Grünland und niedrigere auf Niedermoorgrünland. Darüber hinaus liegt offenkundig ein Einfluss des Jahres, also des jeweiligen Witterungsverlaufes, vor allem auf die DCAB der Sommeraufwüchse vor.

Detaillierte betriebliche Analysen erforderlich

Zu Beginn unserer Untersuchungen 2016 haben wir die DCAB-Situation bei den Grassilagen in verschiedenen Betrieben analysiert. Auch auf Betriebsebene ist die Datenlage von erheblichen Schwankungen gekennzeichnet. In der Abbildung 1 ist am Beispiel eines größeren Niedermoorgrünland bewirtschaftenden Landwirt-

Wasserhaushalt bestimmt Säure-Basen-Verhältnis

Auf die Kationen-Anionen-Balance im Futter haben die Standortverhältnisse und die Witterungsverläufe einen erheblichen Einfluss. Auf Niedermoorgrünland wird die DCAB vom Grundwasserstand beeinflusst.

schaftlichen Betriebes dargestellt, welche unterschiedlichen DCAB in den eingesetzten Grassilagen innerhalb eines Jahres festgestellt worden sind. Im Mittel der 15 Silagen aus dem Jahr 2016 betrug die DCAB -43 meq/kg TM , bei einem Maximalwert von $+447$ und einem Minimalwert von -338 . Dies stellt die Gestaltung der Mineralstoffversorgung in den Rationen vor große Herausforderungen. Anhand der Futtermittelanalyse las-

sen sich die einzelnen Silagepartien nicht ohne weiteres in die geschilderten, bei der Datenanalyse aus den LKV BB Futtermittelanalysen gefundenen Zusammenhänge einordnen.

Das unterstreicht, dass detaillierte Untersuchungen erforderlich sind, um sich der DCAB-Problematik auf dem Grünland zu nähern. Dazu zählt, dass neben dem Schnittermin zumindest der Einfluss des Standortes (Bodenart,

Nährstoffversorgung, Grundwasser), der Zusammensetzung der Grünlandnarbe und der Düngung betrachtet werden muss.

DCAB im Grünlandversuch

In Parzellenfeldversuchen 2017 bis 2019 auf Niedermoorgrünland in Paulinenaue im Havelländischen Luch sind die DCAB für die Grünlandaufwüchse aus unter-

Betriebe gesucht – Erhebung zum Medikamenteneinsatz



Gießen. Der Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung ist ein heiß diskutiertes Thema. Eine Ursache ist die sehr spärliche Datenlage in der Tiermedizin im Vergleich zur Humanmedizin, wo über die Krankenkassen Zahlen zu Arzneimittel-

anwendungen veröffentlicht werden. Um eine bessere Datenbasis über die Anwendung von Arzneimittelgruppen in der Tierhaltung zu schaffen, ist die bundesweite Unterstützung von Landwirten gefragt. In einem Forschungsprojekt der Justus-Liebig-Universi-

tität (JLU) Gießen und des Fraunhofer Instituts für System- und Innovationsforschung Karlsruhe sollen möglichst viele Tierhalter (Rind, Schwein, Geflügel) Zahlen zu generieren und für eine bessere Diskussionskultur und Aufklärung.

Dabei wird ein Mitarbeiter der JLU Gießen einmalig die Betriebe besuchen und Daten zur Arzneimittelanwendung für das Jahr 2020 anhand des Bestandsbuches erheben. Der Zeitaufwand für den Landwirt wird möglichst gering gehalten (30–45 min). Alle Studienteilnehmer können auf Wunsch für ihren eigenen Betrieb eine Auswertung erhalten, die eine Einschätzung des eigenen Arzneimitteleinsatzes im Vergleich zum Durchschnitt der anderen anonymisierten Betriebe erhält. ■

www.uni-giessen.de/Erhebung

die gewünschten Abstände der Litzen eingesetzt werden. Empfohlen werden an den Ecken und zur Stabilisierung feste Pfosten aus Robinie, die lange haltbar sind. Das gilt auch für die oft eingesetzten Weidenetze, die um eine zusätzliche Breitlitze erhöht werden sollten.

Für die vorgestellten mobilen Weidesysteme für den Grundschutz gibt es in der Förderkulisse Wolfsprävention eine Förderung von 100 Prozent, erklärte Brigitte Bader von der Unteren Naturschutzbehörde. Auch der Eigeneinsatz für die Aufbauarbeiten kann gefördert werden. Für die geplanten Systeme sollten drei Angebote eingeholt werden und nach der Bewilligung einer Förderung mit Zweckbindung könnten die Systeme angeschafft werden.

Christoph Ziechaus



Siegbert Lamparter von Paturazeigte, wie auch eine einzelne Person einen kleineren Zaufaufstellen kann. Er nutzte dafür drei auf einem Pfosten festgesetzte Spindeln sowie Eckpfosten.

Diskussionsgrundlage schaffen

FORSCHUNG Die Universität Gießen möchte Daten zum Arzneimitteleinsatz in der Nutztierhaltung sammeln, um der Branche Fakten an die Hand zu geben – sei es für Streitgespräche oder Verbraucheraufklärung. Dafür suchen die Wissenschaftler noch Betriebe, die teilnehmen möchten.

In einem Forschungsprojekt der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen und des Fraunhofer Instituts für System- und Innovationsforschung Karlsruhe soll eine bessere Datenbasis über die Anwendung von allen Arzneimittelgruppen in der Tierhaltung geschaffen werden. Dabei werden Anwendungsdaten sowohl für Haustiere als auch für landwirtschaftliche Nutztiere erhoben.

Der Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung ist ein immer wieder diskutiertes Thema in der Bevölkerung. Andere Bereiche, wie der Einsatz von Arzneimitteln bei Haustieren und in der Humanmedizin bleiben dabei oft außen vor. Eine Ursache



Wie viel Medikamente werden in der Nutztierhaltung wirklich eingesetzt? Eine Studie soll diese Datenlücke schließen.

hierfür ist die sehr spärliche Datenlage in der Tiermedizin im Vergleich zur Humanmedizin.

Sowas werden über die Krankenkassen jedes Jahr Zahlen zu Arzneimittelanwendungen in der Humanmedizin veröffentlicht. In der Tiermedizin gibt es solche präzisen Arzneimittelmeldungen nur für den Einsatz von Antibiotika bei Masttieren. So kommt es in Diskussionen dazu, dass die Humanmedizin eine solide Datenbasis hat, wohingegen die Tiermedizin meist nur auf Schätzungen mit möglicherweise falschen Annahmen zurückgreifen kann.

Um aus dem Projekt möglichst aussagekräftige Zahlen zu erhalten, ist es den beiden Institutionen

wichtig, möglichst viele Tierhalterinnen und Tierhalter mit einzubeziehen. Daher sucht die JLU Gießen bundesweit noch Landwirte mit Tierhaltung (Rind, Schwein, Geflügel), die an dem Forschungsprojekt teilnehmen möchten und so durch ihre Angaben einen Beitrag zu einer besseren Diskussionskultur und Aufklärung leisten möchten.

Im Rahmen des Forschungsprojektes besucht ein Mitarbeiter der JLU Gießen einmalig die Betriebe und erhebt Betriebsdaten und die Arzneimittelanwendungen für das Jahr 2020 anhand des Bestandsbuches – alle Daten bleiben anonym. Dabei soll der Zeitaufwand für den Betriebsleiter so gering wie möglich gehalten werden: Die Forscherinnen und Forscher planen mit 30 bis 45 Minuten. Alle Studienteilnehmer können auf Wunsch für ihren eigenen Betrieb eine Auswertung erhalten, die eine Einschätzung des eigenen Arzneimitteleinsatzes im Vergleich zum Durchschnitt der anderen anonymisierten Betriebe enthält.



Zur Anmeldung geht es unter www.uni-giessen.de/Erhebung

Kurznotiert

Wettbewerb zur EuroTier 2022

Laut der Deutschen Landwirtschafts-Gesellschaft (DLG) werden zur EuroTier 2022 erstmals innovative und zukunftsweisende Konzepte für die Tierhaltung von morgen ausgezeichnet. Aussteller könnten ihre Ideen und Visionen, die sich noch in der Entwicklungsphase befänden und noch keine Marktreife erlangt hätten, aber perspektivisch Potenzial für eine bessere fachliche Praxis oder Prozessoptimierung böten, zum Wettbewerb „Agrifuture Concept Winner“ einreichen.

Ebenfalls neu wird der Bereich „DLG-AgrifutureLab“. Dort könnten deutsche und internationale Unternehmensgründer sich prominent und publikumswirksam präsentieren. Die EuroTier findet vom 15. bis 18. November 2022 in Hannover statt. AgE

Echt stark!

Tornado Master 5.0

NEU

Katalog **GRATIS** anfordern!

- Weidezaun-Programm
- Stall- und Weidetechnik

Verkauf über den Fachhandel

patura

PATURA KG • 63925 Leudenbach
Tel. 0 93 72 / 94 74 0 • www.patura.com

Antibiotikaeinsatz

Jetzt sind Sie als Praktiker gefragt!

Gießen | Der Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung ist ein heiß diskutiertes Thema. Eine Ursache hierfür ist die spärliche Datenlage in der Tiermedizin im Vergleich zur Humanmedizin.

In einem Forschungsprojekt der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen und des Fraunhofer Instituts für System- und Innovationsforschung Karlsruhe soll nun eine bessere Datenbasis über die Anwendung aller Arzneimittelgruppen in der Tierhaltung geschaffen werden. Dabei werden Anwendungsdaten sowohl für Haustiere als auch für landwirtschaftliche Nutztiere erhoben. Um möglichst aussagekräftige Zahlen zu generieren sollen möglichst viele Tierhalter einbezogen werden. Daher sucht die JLU Gießen bundesweit noch Landwirte mit Tierhaltung (Geflügel, Rind, Schwein), die am Projekt teilnehmen und durch ihre Angaben einen Beitrag zu einer besseren Diskussionskultur und Aufklärung leisten. Hierfür besucht ein Mitarbeiter der JLU einmalig die teilnehmenden Betriebe und erhebt Betriebsdaten sowie die Arzneimittelanwendungen für 2020 anhand des Bestandsbuches – selbstverständlich anonymisiert. Der Zeitaufwand für den Betriebsleiter beträgt ca. 30 bis 45 min. Auf Wunsch erhält jeder teilnehmende Betrieb eine Auswertung inkl. Einschätzung des eigenen Arzneimittel Einsatzes. JLU



ZUR UMFRAGE |
www.uni-giessen.de/
Erhebung

Arzneimittelgesetz

Was ändert sich für Tierhalter?

Wardenburg | Am 1. November 2021 ist das 17. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Kraft getreten. Auf Tierhalter und Tierärzte sind mit dieser AMG-Novelle mehrere Änderungen zugekommen. Welche das im Einzelnen sind, hat das Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) im Folgenden zusammengefasst.



Neu bei dieser AMG-Novelle: Auch die sogenannte Nullmeldung, also der nicht erfolgte Einsatz von Antibiotika, ist seit November dieses Jahres verpflichtend.

Foto: knfulyslevey.nl

1. Angabe des Anwendungs- oder Abgabedatums des Arzneimittels: Beim Einsatz von Arzneimitteln, die antibakteriell wirksame Stoffe enthalten, muss bei der Mitteilung nach § 58b AMG zukünftig das Datum der ersten Anwendung oder das Abgabedatum des Arzneimittels angegeben werden.

2. Verpflichtende Nullmeldung: Auch wenn in einem Halbjahr keine Arzneimittel mit antibakteriell wirksamen Stoffen angewendet worden sind, muss dies der zuständigen Behörde mitgeteilt werden (sog. verpflichtende Nullmeldung).

3. Schriftliche Versicherung auch elektronisch: Die Versicherung des Tierhalters, dass er sich an die Behandlungsanweisung des Tierarztes gehalten hat, kann zukünftig auch elektronisch direkt in HI-Tier erfolgen.

4. Wirkstoffkombination von Sulfonamiden und Trimethoprim als ein Wirktag: Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination von Sulfonamiden und Trimethoprim werden zukünftig nicht mehr mit doppelten Wirktagen gezählt. LAVES

Versicherung

Stabile Beiträge für Landwirte in 2022

Berlin | Um die Beiträge in der gesetzlichen Krankenversicherung in 2022 zu stabilisieren, hat das Bundeskabinett in seiner Sitzung vom 3. November 2021 die Anhebung des bisher für 2022 vorgesehenen Bundeszuschusses von sieben auf 14 Milliarden Euro beschlossen.

„Das sind gute Nachrichten für unsere Landwirte. Wir haben sichergestellt, dass auch sie im kommenden Jahr nicht durch höhere Krankenkassenbeiträge belastet werden. Denn ohne diese zusätzlichen Mittel wären erhebliche Steigerungen der Zusatzbeiträge in der gesetzlichen Krankenversicherung zu erwarten gewesen.“ BMEL

Krankenversicherung profitiert

Entsprechend der Einigung von Bundeslandwirtschaftsministerin Julia Klöckner und Bundesgesundheitsminister Jens Spahn profitiert hiervon auch die landwirtschaftliche Krankenversicherung. Ihr Anteil verdoppelt sich in 2022 ebenfalls auf dann 84 Millionen Euro. Ministerin Klöckner sagte dazu:



BEITRÄGE IN DER LKK |
www.svlfgr.de
> Versicherungen und Leistungen

Antikörper auf die Ausbildung der Immunität nach der Impfung zu berücksichtigen.

Derzeit sind drei Impfstoffe auf dem Markt verfügbar. Diese unterscheiden sich zum einen in Lebend- und Tot-Vakzinen (inaktiviert) und zum anderen in der Verabreichungsform (oral, intramuskulär und intradermal). Einen Überblick gibt die Tabelle. Bei der Impfung gilt es einiges zu beachten.

Passende Methode

Bei dem oralen Impfstoff handelt es sich um Lebendimpfstoff. Die enthaltenen Erreger sind in ihrer Wirkung abgeschwächt. Anders ist es bei dem intramuskulär bzw. intradermalen Impfstoff. Hierbei handelt es sich um einen Totimpfstoff/inaktivierten Impfstoff, der entweder abgetötete Krankheitserreger oder nur Bestandteile des Erregers enthält.

Das oral applizierte Vakzin wird über den Verdauungstrakt aufgenommen und regt dort das Immunsystem an, welches daraufhin schützende Antikörper gegen *L. intracellularis* bildet. Der Impfstoff kann über die Tränke oder die Flüssigfütterung verabreicht werden. So können viele Schweine zum gleichen Zeitpunkt stressfrei geimpft werden. Dies setzt allerdings voraus, dass die Tiere eine gewisse Menge an Wasser oder Flüssigfutter



Foto: Aundrup

Beim subklinischen Verlauf von PIA kommt es bei Läufern und Mastschweinen zum Auseinanderwachsen der Gruppen.

zu sich nehmen. Deshalb kann dieses Impfverfahren in der Praxis frühestens in der Ferkelaufzucht angewendet werden.

Junge Ferkel drenchen

Jüngere Ferkel oder Ferkel, bei denen eine gute Futter- bzw. Wasseraufnahme nicht gesichert ist, müssen mittels Drenchpistole geimpft werden. Das ist im Vergleich sehr arbeits- und zeitintensiv. Generell ist bei der oralen Impfung darauf zu achten, dass keine antimikrobiellen Substanzen drei Tage vor sowie drei Tage nach dem Impfzeitpunkt gegeben werden. Sonst wäre die

Wirksamkeit der Impfung beeinträchtigt. Auch bei anderen Futter- und Wasserzusätzen ist Vorsicht geboten und Rücksprache mit dem Tierarzt zu halten.

Bei der parenteralen Impfung wird der Impfstoff (2 ml/0,2 ml) bevorzugt in die Nackenmuskulatur bzw. in die Haut appliziert, um dort über das Blut oder die Lymphe zum Immunsystem zu gelangen. Obwohl der Weg des Impfstoffes ein anderer ist, ist die Wirksamkeit dieses Konzeptes gleich dem der oralen Impfung. Im Gegensatz zur oralen Impfung bleibt jedoch der Impferfolg unabhängig von einer antibiotischen Behandlung. Zudem kann die intra-

muskuläre Lawsonienimpfung zusammen mit dem Kombinationsimpfstoff gegen PCV und Mykoplasmen geimpft werden.

Jakob Aundrup,
LWK Niedersachsen

FAZIT

- Der Erreger *Lawsonia intracellularis* kommt in über 80 % unserer Schweinebetriebe vor.
- Neben Leistungseinbußen in Form von verringerter Tageszunahmen und schlechter Futterverwertung verursacht er auch erhöhte Verluste.
- Die PIA-Impfung bietet Schutz vor milden bis schweren klinischen Verläufen.
- Dies setzt aber auch voraus, dass die Managementmaßnahmen im Betrieb optimiert werden (Infektionskettenunterbrechung/Reinigung & Desinfektion).
- Bei akut erkrankten Tieren ist eine rechtzeitige Behandlung nötig.
- In der Praxis sind mittlerweile unterschiedliche Impfkonzeppte etabliert, die jeweils ihre Vor- und Nachteile haben.

Uni Gießen: Forschungsprojekt Tierarzneimittel sucht Landwirte

Der Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung ist ein immer wieder diskutiertes Thema. Der Einsatz von Arzneimitteln bei Haustieren oder der Einsatz im Humanbereich bleiben in den Diskussionen oft außen vor. Eine Ursache hierfür ist die spärliche Datenlage in der Tiermedizin. In der Tiermedizin gibt es solche präzisen Arzneimittelmeldungen nur für den Einsatz von Antibiotika bei Masttieren.

In einem Forschungsprojekt der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen und des Fraunhofer Instituts für System- und

Innovationsforschung Karlsruhe soll nun eine bessere Datenbasis über die Anwendung von allen Arzneimittelgruppen in der Tierhaltung geschaffen werden. Dafür sucht die JLU Gießen bundesweit Landwirte mit Tierhaltung (Rind, Schwein, Geflügel), die an dem Forschungsprojekt teilnehmen möchten und so durch ihre Angaben einen Beitrag zu einer besseren Diskussionskultur und Aufklärung leisten möchten.

Im Rahmen des Forschungsprojektes besucht ein Mitarbeiter der JLU Gießen

einmalig die Betriebe und erhebt Betriebsdaten und die Arzneimittelanwendungen für das Jahr 2020 anhand des Bestandsbuches – alles selbstverständlich völlig anonymisiert. Dabei wird der Zeitaufwand für den Betriebsleiter so gering wie möglich gehalten. Veranschlagt sind zirka 30 bis 45 Minuten. Alle Studienteilnehmer können auf Wunsch für ihren eigenen Betrieb eine Auswertung erhalten, die eine Einschätzung des eigenen Arzneimittelensatz-

zes im Vergleich zum Durchschnitt der anderen anonymisierten Betriebe enthält. Interessierte für eine Teilnahme am Projekt können sich online anmelden über den QR-Code oder unter www.uni-giessen.de/Erhebung.

Für Fragen stehen die Mitarbeiter des Instituts für Pharmakologie der JLU Gießen gerne zur Verfügung. Kontakt: Mies Abdallah, Tel.: 0151 4023 7912 oder mies.abdallah@vetmed.uni-giessen.de.

PM/CDL



Oktober-Markt in der „Bullenhalle“

Mit einem Auktionslot von 440 Absetzern starteten die Herbstauctionen des Fleischrinder-Herdbuchs (FHB) vergangene Woche Donnerstag in der „Bullenhalle“ Meschede.

Die Qualität der Tiere unterlag einem breiten ansprechenden Spektrum. Ein zügiger Marktverlauf bestätigte die gute Nachfrage nach jungen männlichen und weibli-

chen für die Mast geeigneten Fleischrindern. Der Standort Meschede unterliegt keinen Blauzungenvirus (BTV)-Restriktionen. So waren alle Tiere im Auktionslot frei handelbar.

Das Durchschnittsgewicht der männlichen Absetzer lag bei gut 300 kg. Die Kategorie erzielte einen mittleren Preis von 3,52 €/kg (ohne MwSt.). Die Jungfärsen mit einem Durchschnittsgewicht von 286 kg



Foto: Menrath

Absetzer von Fleischrinderrassen sind gefragt, das zeigte die Auktion in Meschede.

Absetzer- und Fresserpreise

Absetzer- und Fresser-Auktion vom 7. Oktober in Meschede

	Anzahl	Ø-Gewicht in kg	Ø-Preis in €
Absetzer, Fleischrinder und Kreuzungen, männlich			
bis 200 kg	8	185	
200 bis 300 kg	108	264	
über 300 kg	136	337	
Summe	252	301	
Fresser, Fleischrinder und Kreuzungen, männlich			
bis 200 kg	1	199	
200 bis 300 kg	21	257	
über 300 kg	71	384	
Summe	93	353	
Absetzer, Fleischrinder und Kreuzungen, weiblich			
bis 200 kg	11	180	
200 bis 300 kg	46	257	
über 300 kg	45	341	
Summe	102	286	

männliche Tiere >360 kg als Fresser eingestuft (außer Fleckvieh)

brachten im Mittel knapp 2,50 €/kg (ohne MwSt.). Damit lagen die erzielten durchschnittlichen Auszahlungspreise auf dem erfreulichen Niveau der Auktion des Vormonats.

Die nächste FHB-Auktion findet am Donnerstag, 13. Oktober, in Meschede um 13 Uhr

Gute Qualität in Osnabrück

Bei der Zuchtviehauktion der Osnabrücker Herdbuch Genossenschaft (OHG) vergangene Woche Mittwoch lieferten sich Kunden spannende Bieterduelle. Der Durchschnittspreis verbesserte sich im Vergleich zur Vorauktion.

Drei der besten fünf Bullen stammten vom Zuchtbetrieb Reineremann. Besonders gefragt war der jüngste Bulle, ein Rafting-Sohn aus der bereits bei der Bundesschau 1b prämierten Kerrigan Haven (VG-89). Das Tier wechselte für 2700 € in die Nähe von Münster. Der glei-

che Kunde hatte zuvor einen Crown-Red-Sohn ersteigert. Ein anderer Käufer aus Westfalen erhielt den Zuschlag für den exteri- eur- sowie pedigreemäßig interes- santesten Hornlosbullen der Auk- tion, einen Mirand PP-Sohn vom Milchhof Kilver, für 2300 €.

Bei den älteren Rindern konnten zwei kapitale und leistungsstarke Casino-Töchter von Thöle bzw. Niermann Preise von 2550 € er- zielen. Eine Crown Red-Tochter aus der Fabine- bzw. Plushanski Chief Faith-Familie stach bei den jüngeren Tieren heraus. Sie ging für 2600 € in die Niederlande. Eine hellbunte Swift-Tochter von

Linkmeyer sowie eine typstarke Unix-Tochter von Schulze-Placke übertrafen den Preis: Sie wechselten für 2700 € in die Niederlande. Das Topduo bestand aus zwei beeindruckenden Färsen mit hoher Milchleistung. Darunter eine Tochter von Mering-Brandl angebotene Epic-Tochter wechselten für 2800 € in die Niederlande.

Für die nächste Zuchtviehauktion am Mittwoch, 10. Oktober, werden etwa 300 Tiere angeboten. Hul-

Osnabrücker Zuchtviehpreise

Kategorie	Angebot	verkauft	Preise in €, ohne MwSt.		Vergleich zur Vorauktion in €
			von-bis	Durchschnitt	
Bullen	33	29	900-2700	1467	+127
Rinder	167	166	800-2800	1880	+72

Landwirte gesucht für Forschungsprojekt zu Tierarzneimitteln

Der Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung ist ein immer wieder heiß diskutiertes Thema. Eine Ursache ist die spärliche Datenlage im Vergleich zur Humanmedizin.

In einem Forschungsprojekt der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen und des Fraunhofer Instituts für System- und Innovationsforschung Karlsruhe soll eine bessere Datenbasis über die Anwendung von allen Arzneimittelgruppen in der Tierhaltung geschaffen werden.

Um aussagekräftige Zahlen zu generieren, sollen Tierhalter einbezogen werden. Die JLU Gießen sucht bundesweit Landwirte mit Tier-

haltung (Rind, Schwein, Geflügel), die an dem Forschungsprojekt teilnehmen.

Für das Projekt besucht ein Mitarbeiter die Betriebe und erhebt Betriebsdaten sowie die Arzneimittelanwendungen für 2020 anhand des Bestandsbuches – alles anonymisiert. Der Zeitaufwand beträgt für den Betriebsleiter etwa 30 bis 45 Minuten.

Alle Studienteilnehmer können für ihren eigenen Betrieb eine Auswertung erhalten.

Sie wollen teilnehmen? Dann melden Sie sich an unter:

www.uni-giessen.de/Erhebung

Spekulationen zu Tierarzneimitteln keinen Raum lassen: Die Uni Gießen sucht Tierhalter für ihr Forschungsprojekt.



gen. Bei Ferkeln von Landrasse-Sauen wurde mit 24,5 Prozent die höchste Häufigkeit an Verletzungen nachgewiesen. Zwischen den Nachkommen von Edelschwein-Sauen (19,6 %) und Ferkeln von Hybridsauen aus Landrasse und Edelschwein (20,7 %) gab es keine Differenz.

Meistens wurden pro Flatdeck-Bucht zwölf Ferkel aufgestellt. Da von Wochengruppe zu Wochengruppe die Anzahl geborener und abgesetzter Ferkel schwanken kann, waren in manchen Durchgängen für einzelne Buchten nur sechs bis elf Ferkel, in anderen dagegen 14 bis 16 Ferkel vorhanden. Mit steigender Zahl an Ferkeln pro Gruppe (von sechs auf elf bis 13 Tiere je Bucht) sank der Anteil der Ohrverletzungen von 33,9 auf 23,7 Prozent bei den kupierten und von 19 auf 10,1 Prozent bei den unkupierten Aufzuchtferkeln. In den größten Gruppen mit 14 bis 16 Ferkeln stieg die Häufigkeit jedoch wieder auf 25,8 bzw. 17,2 Pro-

zent (kupierte verglichen mit unkupierten Ferkeln) an, was schwer zu erklären ist.

Was bedeuten die Ergebnisse für die Praxis?

Bei Langschwanz-Ferkeln ist der Schwanz das Hauptziel des Beißens, bei schwanzkupierten Ferkeln sind es die Ohren. Schwanz- und Ohrbeißen sind wahrscheinlich nur zu verhindern, wenn die Haltungsumgebung interessanter ist als die Buchtenpartner.

Demzufolge sollten attraktive Spielzeuge, wie etwa ein Trommelfeeder oder ein Spiegelspielzeug (siehe Fotos auf Seite 31) und/oder Beschäftigungsmöglichkeiten im häufigen Wechsel (alle drei bis vier Tage) angeboten werden. Mit Blick auf die Folgen sind Ohrverletzungen aber nicht so dramatisch wie Schwanzverletzungen. | Prof. Steffen Hoy, Justus-Liebig-Universität Gießen ■

Neue Studie zu Tierarzneimitteln geplant

■ ■ Forschungsprojekt der Uni Gießen sucht Landwirte

Wie viele Tierarzneimittel kommen bei Haus- und Nutztieren zum Einsatz? Und um welche Medikamente handelt es sich? Fragen, denen ein Forschungsprojekt der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen und des Fraunhofer Instituts in Karlsruhe nachgeht. Um aussagekräftige Zahlen zu bekommen, sollen hierfür möglichst viele Tierhalter mit einbezogen werden. Daher sucht die JLU Gießen bundesweit Landwirte mit Tierhaltung (Rind, Schwein, Geflügel), die daran teilnehmen und einen Beitrag zur Aufklärung leisten möchten. Der Einsatz von Arzneimitteln in der Nutztierhaltung wird in der Bevölkerung immer wieder kontrovers diskutiert. Die Verwendung von Arzneimitteln bei Haustieren und in der Humanmedizin, bleibt in den Diskussionen dagegen häufig außen vor.

Eine Ursache hierfür ist die spärliche Datenlage in der Tiermedizin. So werden über die Krankenkassen jedes Jahr Zahlen zu Arzneimittelanwendungen in der Humanmedizin veröffentlicht. In der Tiermedizin gibt es solche Arzneimittelmeldungen dagegen nur für den Einsatz von Antibiotika bei Masttieren. So kommt es in Diskussionen nicht selten dazu, dass die Humanmedizin eine aussagekräftige Datenbasis hat, wohingegen die Tiermedizin meist nur auf Schätzungen des Arzneimittelverbrauchs zurückgreifen kann.

Im Rahmen des Forschungsprojektes besucht ein Mitarbeiter der JLU Gießen einmalig die Betriebe und erhebt anonymisiert Betriebsdaten und Arzneimittelanwendungen für das Jahr 2020 anhand des Bestandsbuches. Dabei soll der Zeitaufwand für die Betriebsleiter so gering wie möglich gehalten werden und beläuft sich auf circa 30 bis 45 Minuten.

Noch mehr Informationen über das Studienprojekt und die Möglichkeit zur Anmeldung für interessierte Landwirte gibt es auf der Website unter ww.uni-giessen.de/Erhebung sowie bei den Mitarbeitern des Instituts für Pharmakologie: Mies Abdallah, 0151/40237912, E-Mail: mies.abdallah@vetmed.uni-giessen.de oder Prof. Dr. Melanie Hamann, E-Mail: melanie.hamann@vetmed.uni-giessen.de. | Mies Abdallah, Prof. Dr. Melanie Hamann, Universität Gießen ■

➔ Interessierte Teilnehmer können sich über diesen QR-Code für eine Befragung anmelden. | Foto: Uni Gießen



German Genetic-Tagung findet online statt

■ ■ Öffentlichkeitswirkung, Schweinemarkt und Zucht

Die Corona-Pandemie bringt es mit sich, dass auch in diesem Jahr noch ziemlich vieles anders abläuft und die traditionellen Fachtagungen von German Genetic nicht wie ursprünglich geplant als Präsenzveranstaltungen stattfinden können. Stattdessen wird es am Mittwoch, 24. November, 13.30 bis 15.30 Uhr, eine virtuelle Fachtagung zum Thema „Die Zukunft der deutschen Schweineproduktion“ geben, die die Wahrnehmung der Schweinehaltung in der Öffentlichkeit, die weitere Entwicklung des süddeutschen Schweinemarktes, die Wahl passender German Genetic-Endprodukte, den neu eingeführten Maternalfaktor und die Zukunft der Mutterrassenzucht sowie die auf Innovationen ausgelegte Vermehrungszucht von German Genetic thematisieren wird. Veranstaltet wird die virtuelle Informationsveranstaltung von German Genetic, BWagrar sowie den Kreisbauernverbänden Biberach-Sigmaringen und Schwäbisch Hall-Hohenlohe-Rems. Das Programm im Einzelnen:

- 13.30 Uhr: Begrüßung und Moderation: Hans-Benno Wichert, SZV-Vorsitzender.
- Wahrnehmung der Schweinehaltung in der Öffentlichkeit: Ariane Amstutz, Pressesprecherin, Landesbauernverband in Baden-Württemberg (LBV).
- Wie entwickelt sich der süddeutsche Schweinemarkt in Zukunft weiter: Vertreter Müller Gruppe.
- Der passende Endprodukteber von German Genetic: Albrecht Weber, Zuchtleitung German Genetic.



Die German Genetic-Fachtagung findet dieses Jahr als virtuelle Informationsveranstaltung statt. | Foto: Agrarfoto.com

- Der Maternalfaktor – die Zukunft der Mutterrassenzucht: Hans Faber, Zuchtleitung German Genetic.
- Innovative Vermehrungszucht bei German Genetic: Leander Seitz, Zuchtbetrieb German Genetic.
- Ende gegen 15 Uhr.

Interessierte Teilnehmer/innen können sich bis 22. November 2021 bei German Genetic telefonisch (0711/459738-0) oder per E-Mail (info@germangenic.de) anmelden. Neben dem Namen wird hierfür zusätzlich die E-Mail-Adresse benötigt, so dass die Teilnehmer/innen rechtzeitig vor der Videokonferenz den dazugehörigen Link erhalten. Zudem ist die Anmeldung auf der Website von BWagrar möglich. ■