

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann¹, C. Müntener², P. Torgerson³, X. Sidler¹, D. Kümmerlen¹

¹Abteilung für Schweinemedizin, Departement für Nutztiere; ²Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie und ³Abteilung für Veterinärepidemiologie, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Zur Analyse des Antibiotikaeinsatzes und zum besseren Verständnis von Tendenzen in der Resistenzentwicklung ist ein aussagekräftiges Antibiotika-Monitoring-System essentiell. In der Human- und Veterinärmedizin wird beispielsweise ein System angewendet, das auf definierten Tages- und Behandlungsdosierungen (Defined Daily Dose: DDD und Defined Course Dose: DCD) beruht. Mittels dieser Definitionen lassen sich die Anzahl der Behandlungstage und Behandlungen mit antimikrobiellen Wirkstoffen in einer Population abschätzen. Die European Medicines Agency (EMA) hat für die Veterinärmedizin die europäischen Werte DDD_{vet} und DCD_{vet} im Nutztierbereich veröffentlicht. Ziel dieser Studie war es, schweizerische Tages- und Behandlungsdosierungen (DDD_{ch} und DCD_{ch}) für die Behandlung von Schweinen zu definieren und mit den Werten der EMA zu vergleichen, um die Unterschiede zwischen einzeln erhobenen, nationalen Dosierungen und durchschnittlichen, internationalen Dosierungen zu untersuchen. Für den Vergleich wurde der Quotient aus schweizerischen und europäischen Werten berechnet und der Einfluss der Anwendungsform eines Wirkstoffes sowie der Anzahl enthaltener Wirkstoffe in einem Präparat untersucht.

Ein hundred drei Tierarzneimitteln mit 138 Wirkstoffen wurde ein DDD_{ch} - und DCD_{ch} -Wert zugewiesen. Für 118 Wirkstoffe war ein Vergleich mit Werten der EMA möglich. Aus dem Vergleich ergaben sich für die berechneten Quotienten Medianwerte von 0.91 bei den Tagesdosierungen und 0.90 bei den Behandlungsdosierungen, sodass in der Schweiz die Tages- und die Behandlungsdosierungen tiefer sind als die entsprechenden Dosie-

Defining daily doses and total doses for the measurement of antibiotic usage in Swiss pig production

A significant Antibiotic-Monitoring-System is essential to analyse the use of antibiotics and to a better understanding of trends in resistance development. In human and veterinary medicine, for example, a system based on defined daily and treatment doses (Defined Daily Dose: DDD and Defined Course Dose: DCD) is applied. These definitions can be used to estimate the number of treatment days and treatments with antimicrobial agents in a population. For veterinary medicine, the European Medicines Agency (EMA) has published the European values DDD_{vet} and DCD_{vet} in the farm animal sector.

The aim of this study was to define Swiss daily and treatment doses (DDD_{ch} and DCD_{ch}) for the treatment of pigs and to compare them with the EMA values in order to investigate the differences between individually collected national doses and average international doses. For the comparison, the quotient of Swiss and European values was calculated and the influence of the application form of an active substance and the number of active substances contained in a preparation was investigated.

One hundred and three veterinary preparations with 138 active substances were assigned a DDD_{ch} and DCD_{ch} value. A comparison with EMA values was possible for 118 active substances. The comparison showed median values of 0.91 for the daily doses and 0.90 for the treatment doses, so that the daily and treatment doses in Switzerland are lower than the corresponding EMA

<https://doi.org/10.17236/sat00179>

Eingereicht: 12.03.2018
Angenommen: 24.07.2018

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosisbehandlungsdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

rungen der EMA. Sowohl die Anwendungsform (Injektionslösungen: 1.00; Arzneimittelmischungen: 0.76; $P=0.02$) als auch die Anzahl der Wirkstoffe im Präparat (ein Wirkstoff: 1.00; zwei Wirkstoffe: 0.76; drei Wirkstoffe: 0.43; je $P<0.01$) beeinflussten die berechneten Quotienten und damit die Unterschiede zwischen den Tagesdosierungen DDD_{ch} und DDD_{vet} .

Mit dieser Studie wurden erstmals systematisch schweizerische DDD_{ch} - und DCD_{ch} -Werte im Schweinebereich für die Schweiz definiert sowie deren Unterschiede zu europäischen Werten aufgezeigt.

Schlüsselwörter: Antibiotika-Monitoring-System, European Medicines Agency (EMA), Defined Course Dose (DCD), Defined Daily Dose (DDD), Schwein, Tierarzneimittelkompendium

doses. Both the form of application (injection solutions: 1.00; premixes: 0.76; $P=0.02$) and the number of active substances in the preparation (one active substance: 1.00; two active substances: 0.76; three active substances: 0.43; each $P<0.01$) influenced the calculated quotients and thus the differences between the daily doses DDD_{ch} and DDD_{vet} .

With this study, for the first time systematically Swiss DDD_{ch} and DCD_{ch} values in the swine sector were defined for Switzerland and their differences to European values were shown.

Key words: Antibiotic-Monitoring-System, European Medicines Agency (EMA), Defined Course Dose (DCD), Defined Daily Dose (DDD), pig, veterinary medicinal product compendium

Einleitung

Der Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe geht mit der Selektion resistenter Bakterien einher²³. Ebenso ist sowohl die zunehmende Verbreitung resistenter Bakterien innerhalb der Human- und Veterinärmedizin als auch die Übertragung zwischen beiden Gruppen wissenschaftlich belegt^{1,16}. Aus diesen Gründen ist ein verantwortungsvoller und gezielter Umgang („prudent use“) mit Antibiotika essentiell²⁴. Um diesen zielgerichteten Umgang in der Nutztiermedizin zu fördern, wurde im Rahmen der nationalen Bundesinitiative „Strategie Antibiotikaresistenzen“ (StAR) ein „Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte“ veröffentlicht⁶.

Ein weiteres wichtiges Hilfsmittel zur Kontrolle und gezielten Reduktion des Antibiotikaverbrauchs in der Veterinärmedizin ist die Etablierung eines aussagekräftigen und in der Praxis umsetzbaren Antibiotika-Monitoring-Systems, das zusammen mit einem bakteriellen Resistenzmonitoring Tendenzen der Resistenzentwicklungen und mögliche Zusammenhänge mit dem Antibiotikaverbrauch aufzeigt^{3,18,26}. Antibiotika-Monitoring-Systemen können verschiedene Arten von Datenerfassungen zu Grunde liegen, die Vor- und Nachteile aufweisen^{4,26}. Einfach zu erfassen sind zum Beispiel antimikrobielle Vertriebsmengen. Ein auf diesem Datenmaterial beruhendes System wird für die Publikation der jährlichen Antibiotikamengen pro Land auf europäischer Ebene genutzt, an dem sich auch die Schweiz beteiligt¹⁰. Nachteil dieses Monitoring-Systems ist die Erfassung auf Ebene des Grosshandels, sodass die verkauften, nicht aber die angewandten Mengen erfasst werden. Darüber hinaus werden die unterschiedlichen Potenzen verschiedener antimikrobieller Wirkstoffe nicht berücksichtigt^{7,12}. Eine weitere Methodik zur Messung des Antibiotikaeinsatzes, die die Potenzen verschiedener Wirkstoffe berücksichtigt, beruht auf der Defini-

tion von Tagesdosierungen (in der Humanmedizin Defined Daily Doses = DDD genannt)¹⁵. Anhand dieses Prinzips hat die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) für jeden Wirkstoff eine durchschnittliche, tägliche Erhaltungsdosierung für die Hauptindikation festgelegt²⁹. Aus der eingesetzten Menge eines Wirkstoffs lässt sich so die Anzahl an potentiell durchgeführten Behandlungstagen in einer Population abschätzen. Dieser statistische Wert wurde auf die Tiermedizin adaptiert und stellt in mehreren skandinavischen Ländern und den Niederlanden die Grundlage der nationalen Antibiotika-Monitoring-Systeme dar^{14,22,25,27}. In der Schweiz gibt es ebenfalls tiermedizinische Studien, die definierte, verschriebene oder angewandte Dosierungen als Indikatoren beschreiben^{2,11,17}. Neben der definierten Tagesdosierung wird auch die definierte Behandlungsdosierung (Defined Course Dose = DCD), also die antimikrobielle Wirkstoffmenge, die für eine gesamte, auch mehrtägige Behandlung benötigt wird, verwendet¹⁹. In diesem Fall lässt sich aus der eingesetzten Wirkstoffmenge die Anzahl potentiell durchgeführter Behandlungen abschätzen.

Seit 2016 liegt eine Liste der Europäischen Heilmittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) mit definierten Tagesdosierungen (DDD_{vet}) und definierten Behandlungsdosierungen (DCD_{vet}) für den Nutztierbereich vor⁹. Hierzu wurden Dosierungsdaten aus neun EU Mitgliedsstaaten erhoben und Durchschnittswerte für die Tages- und Behandlungsdosierung jedes Wirkstoffs berechnet. Mit Hilfe dieser Durchschnittswerte wurden DDD_{vet} und DCD_{vet} definiert. Die Einteilung der Wirkstoffe erfolgte aufgrund anatomisch-therapeutisch-chemischer Übereinstimmungen (ATC_{vet} Code)³⁰. Zusätzlich wurden verschiedene Anwendungsmöglichkeiten („Parenteral“, „Oral except Premix“ und „Premix“) im Schweinebereich berücksichtigt und pro Wirkstoff die entsprechenden Werte berechnet⁹. DDD_{vet} und

DCD_{vet} ermöglichen eine länderübergreifende Auswertung des Antibiotikaeinsatzes. Allerdings können durch nationale Zulassungen die Dosierungen in einem einzelnen Land aber von diesen Indikatorwerten abweichen, wodurch Fehlinterpretationen des Antibiotikaverbrauchs in internationalen Vergleichen möglich sind.

Ziel der vorliegenden Studie war es, schweizerische Tages- (DDD_{ch}) und Behandlungsdosierungen (DCD_{ch}) für jedes antimikrobielle, für Schweine in der Schweiz zugelassene Tierarzneimittel zu erstellen und diese mit den Werten der EMA zu vergleichen. Dadurch werden zum einen erstmals nationale Standarddosierungen für Schweine in der Schweiz definiert und zum anderen deren Unterschiede von den Standardwerten der EMA aufgezeigt. Weiterhin wurde untersucht, ob die Kombination von Wirkstoffen oder die Anwendungsform Einfluss auf diese Abweichungen haben. Darüber hinaus sollten zusätzlich Schweizer Durchschnittsdosierungen von Wirkstoffen berechnet werden, für die in der Schweiz mehrere Zulassungen vorhanden sind.

Material und Methoden

Schweizer Tages- und Behandlungsdosierung (DDD_{ch} und DCD_{ch})

Alle antimikrobiellen Präparate, die in der Schweiz am 01.05.2017 für Schweine zugelassen waren, wurden erfasst. Die benötigten Informationen über Dosierung (mg/kg/Tag) und Behandlungsdauer wurden, wo immer möglich, dem Schweizerischen Tierarzneimittelkompendium (TAK) entnommen¹³. Grundsätzlich wurden zur Definition die höchste hinterlegte Dosierung und die maximal angegebene Behandlungsdauer eines Präparates gewählt. Aufgrund mehrerer zugelassener Präparate mit demselben Wirkstoff sind unterschiedliche Definitionen und damit Dosierungen für denselben Wirkstoff möglich. Präparate, für die sich keine ausreichenden Informationen im TAK fanden oder deren Höchstdosierung für eine in der Schweiz irrelevante Indikation galt, wurden analog vergleichbarer Präparate mit gleichem Wirkstoff eingeteilt und definiert. Des Weiteren wurde die Behandlungsdauer von unterschiedlich konzentrierten Tierarzneimitteln vereinheitlicht, wenn diese den gleichen Wirkstoff enthielten. Anhand dieser Informationen wurde jeweils die definierte Tagesdosierung (DDD_{ch}) sowie die definierte Gesamtbehandlungsdosierung (DCD_{ch}) der in den zugelassenen Präparaten enthaltenen Wirkstoffe ermittelt. Eine vollständige Liste der erfassten Präparate mitsamt den DDD_{ch} - und DCD_{ch} -Werten sowie eine ausführliche Erläuterung zur Einteilung ist unter www.vetpharm.uzh.ch/suppl/Echtermann_et_al_S1.pdf und www.vetpharm.uzh.ch/suppl/Echtermann_et_al_S2.pdf zugänglich.

Vergleich der Tagesdosierungen (DDD_{ch} und DDD_{vet}) und Behandlungsdosierungen (DCD_{ch} und DCD_{vet})

Für den Vergleich mit den Werten der EMA wurde jeweils der Quotient der Tagesdosierungen ($QDDD$) und Behandlungsdosierungen ($QDCD$) aus schweizerischen und internationalen Werten gebildet:

$$QDDD = \frac{DDD_{ch}}{DDD_{vet}}$$

$$QDCD = \frac{DCD_{ch}}{DCD_{vet}}$$

Zeigt der Quotient einen Wert von eins an, bedeutet dies, dass die Dosierungen der Schweiz und der EMA gleich sind. Quotienten grösser als eins bedeuten, dass die Schweizer Dosierungen höher sind und Werte unter eins, dass diese tiefer sind. Wenn sich für einen Wirkstoff kein EMA Wert fand, wurde prinzipiell immer das komplette Präparat aus dem Vergleich ausgeschlossen. Dies galt auch, wenn diese Präparate eine Kombination verschiedener Wirkstoffe enthielten. Werte für topische Anwendungen sowie Werte für die Wirkstoffe Sulfathiazol, Tulathromycin und Tildipirosin wurden von der EMA noch nicht publiziert und konnten nicht verglichen werden⁹.

Die Tierarzneimittel wurden sowohl anhand der Anzahl enthaltener Wirkstoffe als auch anhand der Anwendungsformen „Parenteral“ und „Premix“ (Injektionslösungen und Arzneimittelvormischungen, AMV) gruppiert und die Auswirkung dieser Gruppen auf den Vergleich untersucht. Von den Wirkstoffen, die in fünf oder mehr Zulassungen von Injektionslösungen und AMV aufgeführt waren, wurden die Schweizer Durchschnittswerte $DDD_{ch\emptyset}$ und $DCD_{ch\emptyset}$ gebildet. Diese Werte wurden wieder durch berechnete Quotienten ($QDDD_{\emptyset}$ und $QDCD_{\emptyset}$) mit den entsprechenden Werten der EMA verglichen:

$$QDDD_{\emptyset} = \frac{DDD_{ch\emptyset}}{DDD_{vet}}$$

$$QDCD_{\emptyset} = \frac{DCD_{ch\emptyset}}{DCD_{vet}}$$

Datenerfassung und statistische Analyse

Die Erfassungen der Schweizer Tierarzneimittel und ihrer Tages- und Behandlungsdosierungen aus dem TAK, sowie der Vergleich mit den Werten der EMA erfolgte mittels Microsoft Excel 2011 (Microsoft, Redmond, WA, USA). Die statistische Analyse wurde mit R (<https://cran.r-project.org>) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein P-Wert ≤ 0.05 festgesetzt. Die Daten wurden durch Sha-

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtbehandlungsdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosisbehandlungsdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

piro-Tests auf Normalverteilung geprüft. Der Unterschied zwischen QDDD und QDCD wurde mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben untersucht. Die Auswirkung der Anwendungsformen wurde anhand eines Wilcoxon-Tests für unabhängige Stichproben und die der Anzahl enthaltener Wirkstoffe mittels Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben und paarweiser Post-hoc-Analyse (Bonferroni-Korrektur) untersucht.

Resultate

Auswertung der Zulassungen für Schweine in der Schweiz

Für die Studie wurden insgesamt 103 für Schweine zugelassene, antimikrobielle Tierarzneimittel erfasst und DDD_{ch} - und DCD_{ch} -Werte für die 138 enthaltenen Wirkstoffe definiert. Die Verteilung der Wirkstoffe nach Anwendungsformen und nach Anzahl der Wirkstoffe in einem Präparat ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Vergleich der Schweizer Definitionen DDD_{ch} und DCD_{ch} mit den Werten der EMA DDD_{vet} und DCD_{vet}

Bei 92 Tierarzneimitteln (89%) respektive 118 Wirkstoffen (86%) war ein Vergleich von DDD_{ch} und DCD_{ch} Werten mit DDD_{vet} und DCD_{vet} Werten möglich. Die Verteilung der logarithmierten Quotienten von Tages- und Behandlungsdosierungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Für die Tagesdosierungen zeigten neun verglichene Werte Abweichungen von mehr 50%. Für die Behandlungsdosierungen lagen sechs zwischen der Schweiz und der EMA verglichene Werte ausserhalb des 50%-Bereichs (Abb. 1).

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der QDDDs (Median: 0.91) und derjenigen der QDCDs (Median: 0.90) beobachtet werden ($P < 0.01$).

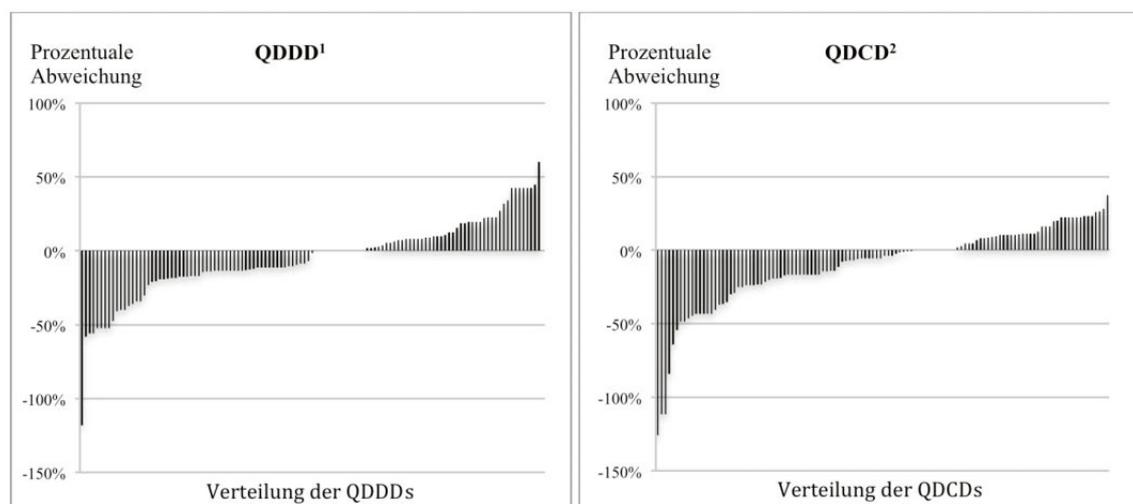
DDD_{ch} - DDD_{vet} -Vergleich

Sowohl die Art der Anwendung ($P = 0.02$) als auch die Anzahl der in einem Tierarzneimittel enthaltenden Wirkstoffe ($P < 0.01$) zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Höhe der Abweichungen zwischen den Tagesdosierungen DDD_{ch} und DDD_{vet} (Tab. 2). Im Vergleich mit den Richtwerten der EMA wiesen die Injektionslösungen mit den Wirkstoffen Amoxicillin, Marbofloxacin und Oxytetracyclin im Schweizer Durchschnitt höhere Tagesdosierungen auf (Amoxicillin: $QDDD_{\emptyset} = 1.33$, Marbofloxacin: $QDDD_{\emptyset} = 1.45$ und Oxytetracyclin: $QDDD_{\emptyset} = 2.67$) (Tab. 3). Bei den AMV waren Sulfadimidin wie auch Tylosin in der Schweiz mit durchschnittlich niedrigeren Tagesdosierungen zugelassen (Sulfadimidin: $QDDD_{\emptyset} = 0.43$, Tylosin: $QDDD_{\emptyset} = 0.38$).

DCD_{ch} - DCD_{vet} -Vergleich

Sowohl die Anwendungsform als auch die Anzahl der Wirkstoffe in einem Tierarzneimittel hatten keine signifikanten Auswirkungen auf die Höhe der Abweichungen zwischen den Behandlungsdosierungen DCD_{ch} und DCD_{vet} (Tab. 2).

Die Injektionslösungen von Benzylpenicillin Procain sowie Enrofloxacin zeigten eine durchschnittlich niedrigere zugelassene Behandlungsdosierung in der Schweiz (Benzylpenicillin Procain und Enrofloxacin: $QDCD_{\emptyset} = 0.68$) (Tab. 3). Die durchschnittliche Behandlungsdosierung



¹QDDD: Quotient Defined Daily Doses

²QDCD: Quotient Defined Course Doses

Abbildung 1: Vergleich der Wirkstoffdosierungen der für Schweine zugelassenen, antimikrobiellen Präparate der Schweiz mit den entsprechenden Werten der European Medicines Agency. Logarithmierte Verteilung der berechneten Vergleichswerte QDDD und QDCD in Prozent.

Tabelle 1: Verteilung der für Schweine in der Schweiz zugelassenen, antimikrobiellen Wirkstoffe anhand der Anwendungsformen und in Bezug auf die Anzahl enthaltener Wirkstoffe.

Präparate	Oral n (%)	Injektionslösungen n (%)	AMV ¹ n (%)	Topisch n (%)	Gesamt n (%)
Monopräparate	5 (3.6%)	51 (37.0%)	17 (12.3%)	4 (2.9%)	77 (55.8%)
Kombinationspräparate (2 Wirkstoffe)	4 (2.9%)	24 (17.4%)	6 (4.3%)	–	34 (24.6%)
Kombinationspräparate (3 Wirkstoffe)	–	–	27 (19.6%)	–	27 (19.6%)
Gesamt	9 (6.5%)	75 (54.4%)	50 (36.2%)	4 (2.9%)	138 (100%)

¹ AMV: Arzneimittelvormischung

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

Tabelle 2: Statistische Auswertung der berechneten Quotienten QDDD und QDCD in Bezug auf Anwendungsformen (Wilcoxon-Test) sowie die Anzahl enthaltener Wirkstoffe im Präparat (Kruskal-Wallis-Test). Ausgewertet wurden die für Schweine in der Schweiz zugelassenen, antimikrobiellen Wirkstoffe.

	DDD ¹		DCD ²	
	Median QDDD ³	Signifikanz	Median QDCD ⁴	Signifikanz
Anwendungsform:				
Injektionslösung	1.00	P=0.02 zu AMV	0.88	P>0.05 zu AMV
AMV ⁵	0.76		0.97	
Anzahl enthaltener Wirkstoffe:				
Monopräparate	1.00	P<0.01 zu 2 & 3	1.00	P>0.05 zu 2 & 3
Kombinationspräparate (2 Wirkstoffe)	0.76	P<0.01 zu 3	0.74	P>0.05 zu 3
Kombinationspräparate (3 Wirkstoffe)	0.43		0.91	

¹ DDD: Defined Daily Doses

² DCD: Defined Course Doses

³ Median QDDD: Berechneter Quotient aus schweizerischen Tagesdosierungen und den entsprechenden Werten der European Medicines Agency

⁴ Median QDCD: Berechneter Quotient aus schweizerischen Behandlungsdosierungen und den entsprechenden Werten der European Medicines Agency

⁵ AMV: Arzneimittelvormischung

Tabelle 3: Durchschnittsdosierungen (DDD_{ch Ø} und DCD_{ch Ø}) der am häufigsten zugelassenen antimikrobiellen Wirkstoffe (unterteilt in Injektionslösungen und Arzneimittelvormischungen) im Schweinebereich in der Schweiz und deren Vergleich mit den Werten der European Medicines Agency anhand von berechneten Quotienten (QDDD_Ø und QDCD_Ø).

Anwendungsformen	Wirkstoff (Anzahl Zulassungen)	DDD ¹			DCD ²		
		DDD _{ch Ø} ³	DDD _{vet} ⁴	QDDD _Ø ⁵	DCD _{ch Ø} ⁶	DCD _{vet} ⁷	QDCD _Ø ⁸
Injektionslösungen	Amoxicillin (5)	11.8	8.9	1.33	32	27	1.19
	Benzylpenicillin Procain (9)	11.1	13	0.85	31.8	47	0.68
	Enrofloxacin (9)	3	3.4	0.88	7.5	11	0.68
	Marbofloxacin (7)	2.9	2	1.45	6.3	6.8	0.93
	Oxytetracyclin (6)	20	7.5	2.67	40	24	1.67
AMV ⁹	Amoxicillin (5)	19.2	17	1.13	96	179	0.54
	Chlortetracyclin (7)	22.8	31	0.74	236.4	230	1.03
	Colistin (5)	6	5	1.2	60	47	1.28
	Sulfadimidin (5)	39.8	92	0.43	374	291	1.29
	Tylosin (6)	4.6	12	0.38	39.2	98	0.40

¹ DDD: Defined Daily Doses

² DCD: Defined Course Doses

³ DDD_{ch Ø}: Durchschnittliche Tagesdosierungen des Wirkstoffes im Schweinebereich der Schweiz

⁴ DDD_{vet}: Wert für die Tagesdosierung der European Medicines Agency

⁵ QDDD_Ø: Berechneter Quotient aus DDD_{ch Ø} und DDD_{vet}

⁶ DCD_{ch Ø}: Durchschnittliche Behandlungsdosierungen des Wirkstoffes im Schweinebereich der Schweiz

⁷ DCD_{vet}: Wert für die Behandlungsdosierung der European Medicines Agency

⁸ QDCD_Ø: Berechneter Quotient aus DCD_{ch Ø} und DCD_{vet}

⁹ AMV: Arzneimittelvormischung

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

von Oxytetracyclin hingegen war im Vergleich mit den Werten der EMA in der Schweiz höher ($QDCD_{\emptyset} = 1.67$).

Für die AMV waren durchschnittlich niedrigere Behandlungsdosierungen für Amoxicillin wie auch für Tylosin festzustellen (Amoxicillin: $QDCD_{\emptyset} = 0.54$, Tylosin: $QDCD_{\emptyset} = 0.40$).

Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wurden erstmals nationale Tages- und Behandlungsdosierungen (DDD_{ch} und DCD_{ch}) für alle in der Schweiz für das Schwein zugelassenen Präparate mit antimikrobiellen Wirkstoffen definiert. Ein Vergleich mit entsprechenden Werten der EMA war in den meisten Fällen möglich. Konnte ein Wirkstoff nicht verglichen werden, wurden auch Kombinationspräparate komplett ausgeschlossen und folglich weniger Wirkstoffe (86%) als Tierarzneimittel (89%) mit den Werten der EMA verglichen.

Der Vergleich innerhalb dieser Studie zeigt, dass die Mediane von DDD_{ch} und DDD_{vet} respektive DCD_{ch} und DCD_{vet} kaum abweichen. Es wurde jedoch deutlich, dass sowohl einzelne Tierarzneimittel als auch bestimmte Wirkstoffe bezüglich der definierten Werte zwischen der Schweiz und der EMA erheblich voneinander abweichen. Monitoring-Systeme, die auf den hier für die Schweiz erstellten beziehungsweise den Definitionen der EMA beruhen, zeigen somit im Einzelfall abweichende Ergebnisse. Dies muss berücksichtigt werden, um Fehlinterpretationen über die allfällige potenzielle Anzahl behandelter Tiere zu vermeiden.

Diese Studie erlaubt keine Beurteilung der Werte hinsichtlich der korrekten Dosierung, da alle Daten aus den genehmigten Arzneimittelinformationen entnommen wurden und die Zulassungen, die Anwendungsformen und die Indikationen eines Präparates und somit des darin enthaltenen Wirkstoffes international stark variieren können. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die nationalen Werte einzeln anhand der maximalen Dosierung und Behandlungsdauer erstellt wurden, während die internationalen Werte der EMA durchschnittliche Richt- oder Indikatorwerte darstellen, für die verschiedene Dosierungen und Behandlungsdauern gemittelt wurden⁸. Auch konnten nicht alle antimikrobiellen Präparate, die in der Schweiz für Schweine zugelassen sind, mit Werten der EMA verglichen werden. Der Einfluss beispielsweise topisch anzuwendender Zulassungen auf einen Vergleich kann daher zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht bewertet werden. Dennoch liefert der Vergleich einen wichtigen Hinweis über potentielle Abwei-

chungen in der Gesamtauswertung von Antibiotikaeinsätzen.

Generell sollten die Dosierungen eines Antibiotikums sorgfältig gewählt werden, da die unterdosierte Anwendung unkontrollierte Resistenzentwicklungen fördern kann. Es sind beispielsweise gegen das Makrolid Tylosin im Schweinebereich teils verbreitete Resistenzen bestimmter Durchfallerreger belegt²⁰. Die WHO zählt Makrolide zu den "Highest Priority Critically Important Antimicrobials"²⁸. Tylosin ist in der Schweiz in Arzneimittelvormischungen enthalten, die drei Wirkstoffe miteinander kombinieren und anhand früherer Studien einen Anteil von 27.3% an der oralen Gruppentherapie während der Mast haben beziehungsweise 50.0% aller verkauften Vormischungen beim Nutztier ausmachen^{5,21}. Die im Vergleich niedrigeren DDD_{ch} - und DCD_{ch} -Werte der entsprechenden Schweizer Kombinationspräparate werden mit einer additiven Wirkung der enthaltenen Wirkstoffe gegen bestimmte Erreger begründet¹³. Die EMA berücksichtigte hingegen für Tylosin keine synergistische oder additive Wirkung und definierte keine zusätzliche Dosierung für Vormischungen in Kombination mit einem solchen Effekt⁹. Dies könnte für Tylosin die Abweichungen zu Werten der EMA erklären.

Für den Vergleich der Tagesdosierungen zeigten die Art der Anwendung und die Anzahl der enthaltenen Wirkstoffe signifikante Auswirkungen auf den Vergleich. So nimmt der Quotient der Tagesdosierungen bei Vormischungen im Vergleich zu Injektionslösungen und bei ansteigender Wirkstoffanzahl in einem Präparat ab. Beide Beobachtungen korrelieren, da Kombinationen von drei Wirkstoffen ausschliesslich als Vormischungen zugelassen sind. Für die Behandlungsdosierungen waren keine signifikanten Unterschiede dieser Gruppen festzustellen.

Schlussfolgerung

Die in dieser Studie erhobenen Werte DDD_{ch} und DCD_{ch} sind als Berechnungsgrundlage eines nationalen Antibiotika-Monitorings im Schweinebereich der Schweiz gut geeignet. Sie spiegeln die Zulassungsbedingungen und Anwendungsverhältnisse der Schweiz besser wider als die internationalen Indikatorwerte DDD_{vet} und DCD_{vet} , die teils erhebliche Abweichungen zu DDD_{ch} und DCD_{ch} zeigen. Dies muss berücksichtigt werden, um in Zukunft internationale Vergleiche zum Antibiotikaeinsatz basierend auf DDD_{vet} und DCD_{vet} besser zu verstehen und Fehlinterpretationen vorzubeugen. Welches Ausmass die Abweichungen in der Praxis zeigen, muss Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Établissement de doses journalières définies et de doses totales définies pour la mesure de la consommation d'antibiotiques dans la production porcine suisse

Pour analyser l'utilisation des antibiotiques et mieux comprendre les tendances dans le développement de résistances, un système significatif de surveillance des antibiotiques est essentiel. En médecine humaine et vétérinaire, un système basé sur des dosages journaliers et des dosages par traitement définis (Defined Daily Dose: DDD et Dose Course Dose: DCD) est par exemple utilisé. Ces définitions peuvent être utilisées pour estimer le nombre de jours de traitement et le nombre de traitements antimicrobiens dans une population. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié les valeurs européennes DDD_{vet} et DCD_{vet} dans le secteur de l'élevage pour la médecine vétérinaire. Le but de cette étude était de définir les doses journalières et les doses par traitement en Suisse (DDD_{ch} et DCD_{ch}) pour le traitement des porcs et de les comparer aux valeurs de l'EMA pour examiner les différences entre les doses nationales collectées individuellement et les doses internationales moyennes. Pour la comparaison, le quotient des valeurs suisses et européennes a été calculé et l'influence de la forme d'application d'une substance active ainsi que le nombre de substances actives contenues dans une préparation ont été examinés.

Cent trois médicaments vétérinaires contenant 138 substances actives ont reçu une valeur DDD_{ch} et DCD_{ch} . Pour 118 médicaments, une comparaison avec les valeurs EMA était possible. D'après la comparaison, les valeurs médianes pour les quotients calculés étaient de 0,91 pour les doses journalières et de 0,90 pour les doses de traitement, de sorte qu'en Suisse, les doses journalières et de traitement sont inférieures aux doses correspondantes de l'EMA. La forme d'application (solutions injectables: 1,00, prémélanges médicamenteux: 0,76, $P = 0,02$) et le nombre de substances actives dans la préparation (une substance active: 1,00, deux substances actives: 0,76, trois substances actives: 0,43, $P < 0,01$) influencent les quotients calculés d'où les différences entre les doses quotidiennes DDD_{ch} et DDD_{vet} .

Cette étude a, pour la première fois, systématiquement défini les valeurs suisses DDD_{ch} et DCD_{ch} dans le secteur porcin pour la Suisse, ainsi que leurs différences par rapport aux valeurs européennes.

Mots-clés: Système de surveillance des antibiotiques, European Medicines Agency, Defined Course dosis (DCD), Defined Daily Dosis (DDD), porc, Compendium des médicaments vétérinaires

Determinazione delle dosi giornaliere e delle dosi terapeutiche totali definite per la misurazione del consumo di antibiotici nella produzione di suini in Svizzera

Un sistema significativo di monitoraggio degli antibiotici (Antibiotika-Monitoring-System) è essenziale per analizzarne l'uso e per comprendere meglio le tendenze nello sviluppo delle resistenze. Nella medicina umana e veterinaria, ad esempio, viene utilizzato un sistema che si basa su dosi giornaliere e terapeutiche definite (Defined Daily Dose: DDD e Defined Course Dose: DCD). Queste definizioni possono essere utilizzate in una popolazione, per stimare il numero di giorni di trattamento e i trattamenti con agenti antimicrobici. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha pubblicato i valori europei DDD_{vet} e DCD_{vet} per la medicina veterinaria nel settore dell'allevamento degli animali da reddito. Lo scopo di questo studio era di determinare, le dosi giornaliere e le dosi terapeutiche in Svizzera (DDD_{ch} e DCD_{ch}) per il trattamento dei suini e di confrontarle con i valori dell'EMA al fine di esaminare le differenze tra le dosi nazionali raccolte individualmente e le dosi internazionali medie. Per il confronto è stato calcolato il quoziente dei valori svizzeri ed europei ed è stata esaminata l'influenza della forma di applicazione di un principio attivo e il numero di principi attivi contenuti in un preparato.

A 103 medicinali veterinari con 138 sostanze attive è stato assegnato un valore DDD_{ch} e DCD_{ch} . Per 118 sostanze attive è stato possibile effettuare un confronto con i valori dell'EMA. Dal confronto sono emersi valori medi di 0,91 per le dosi giornaliere e di 0,90 per le dosi terapeutiche, per cui in Svizzera le dosi giornaliere e quelle terapeutiche sono inferiori alle corrispondenti dosi dell'EMA. Sia la forma di applicazione (soluzioni iniettabili: 1,00; premiscele di farmaci: 0,76; $P = 0,02$) che il numero di principi attivi presenti nel preparato (un principio attivo: 1,00; due principi attivi: 0,76; tre principi attivi: 0,43; $P < 0,01$ ciascuno) hanno influenzato i quozienti calcolati e quindi le differenze tra le dosi giornaliere di DDD_{ch} e DDD_{vet} .

Con questo studio e per la prima volta, i valori per i suini di DDD_{ch} e DCD_{ch} in Svizzera sono stati sistematicamente definiti e sono state evidenziate le differenze rispetto ai valori europei.

Parole chiave: Sistema di monitoraggio degli antibiotici, Agenzia europea per i medicinali (EMA), Defined Course Dose (DCD), Defined Daily Dose (DDD), suini, compendio dei medicinali veterinari.

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosisbehandlungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosisbehandlungsdosierungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.

Literatur

- 1 Aarestrup FM: Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(4): 271-281.
- 2 Arnold S, Gassner B, Giger T, Zwahlen R: Banning antimicrobial growth promoters in feedstuffs does not result in increased therapeutic use of antibiotics in medicated feed in pig farming. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(5): 323-331.
- 3 Chauvin C, Querrec M, Perot A, Guillemot D, Sanders P: Impact of antimicrobial drug usage measures on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes and time-trends evolution. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31(4): 301-311.
- 4 Collineau L, Belloc C, Stärk KDC, Hémonic A, Postma M, Dewulf J, Chauvin C: Guidance on the selection of appropriate indicators for quantification of antimicrobial usage in humans and animals. *Zoonoses Public Health* 2016.
- 5 Eidgenössisches Departement des Innern EDI, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. ARCH-Vet-GESAMTBERICHT 2014: Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz. Bern, CH: www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/tierkrankheiten-und-arzneimittel/tierarzneimittel/arch-vet-gesamtbericht1.pdf.download.pdf/ARCH-Vet_2014_2015-10-13_final.pdf. (accessed 10.06.2018).
- 6 Eidgenössisches Departement des Innern EDI, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. Strategie-Antibiotikaresistenzen (StAR)-Umsichtiger Einsatz von Antibiotika: Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte. Bern, CH: www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/tierkrankheiten-und-arzneimittel/tierarzneimittel/therapieleitfaden.pdf.download.pdf/therapieleitfaden-de-dez-2017.pdf. (accessed 10.06.2018).
- 7 European Medicines Agency. Revised ESVAC reflection paper on collecting data on consumption of antimicrobial agents per animal species, on technical units of measurement and indicators for reporting consumption of antimicrobial agents in animals. London, UK: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136456.pdf (accessed 10.06.2018).
- 8 European Medicines Agency. Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDVet) and defined course dose for animals (DCDvet). London, UK: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500188890.pdf (accessed 10.06.2018).
- 9 European Medicines Agency. Defined daily doses for animals (DDVet) and defined course doses for animals (DCDvet). London, UK: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf (accessed 10.06.2018).
- 10 European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014, Trend from 2001 to 2014, Sixth ESVAC report. London, UK: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf (accessed 10.06.2018).
- 11 González SM, Steiner A, Gassner B, Regula G: Antimicrobial use in Swiss dairy farms: quantification and evaluation of data quality. *Prev Vet Med* 2010; 95(1): 50-63.
- 12 Grave K, Torren-Edo J, Muller A, Greko C, Moulin G, Mackay D, ESVAC-Group: Variations in the sales and sales patterns of veterinary antimicrobial agents in 25 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(8): 2284-2291.
- 13 Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie. Tierarzneimittelkompendium der Schweiz. Zürich, CH: www.tierarzneimittel.ch (accessed 10.06.2018).
- 14 Jensen VF, Jacobsen E, Bager F: Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev Vet Med* 2004; 64(2): 201-215.
- 15 Merlo J, Wessling A, Melander A: Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50(1-2): 27-30.
- 16 Mølbak K: Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans—the public health consequences. *Zoonoses Public Health* 2004; 51(8-9): 364-369.
- 17 Müntener C, Stebler R, Horisberger U, Althaus F, Gassner B: Calculation of therapeutic intensity for piglets and fattening pigs during the use of antibiotics in feed. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2013; 155(6): 365-372.
- 18 Nicholls T, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, Van Vuuren M: Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev Sci Tech* 2001; 20(3): 841-845.
- 19 Postma M, Sjölund M, Collineau L, Lösken S, Stärk KDC, Dewulf J, MINAPIG-Consortium: Assigning defined daily doses animal: a European multi-country experience for antimicrobial products authorized for usage in pigs. *J Antimicrob Chemother* 2014; 70(1): 294-302.
- 20 Pyörälä S, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Rantala M, Ruzauskas M, Sanders P, Threlfall EJ, Torren-Edo J, Törneke K: Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. *Vet J* 2014; 200(2): 230-239.
- 21 Riklin A: Antibiotikumsatz in Schweizer Schweinemastbetrieben. Dissertation: Universität Zürich, 2015.
- 22 Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark, National Food Institute, Technical University of Denmark. DANMAP 2015: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Copenhagen, DK: www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202015/DANMAP%202015.ashx (accessed 10.06.2018).
- 23 Ungemach FR: Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Konsequenzen und rationaler Umgang. *Tierarztl Prax* 1999; 27: 335-340.
- 24 Ungemach FR, Müller-Bahrdt D, Abraham G: Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *J Med Microbiol* 2006; 296: 33-38.
- 25 University Hospital of North Norway, Norwegian Veterinary Institute. NORM/NORM-VET 2015. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo, NO: www.unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20sentre%20og%20fagråd/NORM%20-%20Norsk%20overvåkingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM_NORM-VET-2015.pdf (accessed 10.06.2018).
- 26 Van Rennings L, Merle R, von Münchhausen C, Stahl J, Honscha W, Käsbohrer A, Kreienbrock L: Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2013; 126: 297-309.

- ²⁷ Wageningen Bioveterinary Research, Food and Consumer Product Safety Authority, National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands Veterinary Medicines Authority. MARAN 2017: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2016. Lelystad, NL: www.wur.nl/upload_mm/b/0/1/74ce6009-b112-428d-aeb7-99b95063aab6_Maran%20report%202017.pdf (accessed 10.06.2018).
- ²⁸ WHO, Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 5th Revision 2016. Geneva, CH <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1> (accessed 10.06.2018).
- ²⁹ WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. DDD: Definition and general considerations. Oslo, NO: www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considerations (accessed 10.06.2018).
- ³⁰ WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATCvet Index 2018. Oslo, NO: www.whocc.no/atcvet/atcvet_index (accessed 10.06.2018).

Korrespondenz

Med. vet. Thomas Echtermann
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
Schweiz
Telefon: +41 44 635 8203
E-Mail: techtermann@vetclinics.uzh.ch

Etablierung von definierten Tagesdosierungen und definierten Gesamtdosisleistungen zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in der Schweizer Schweineproduktion

T. Echtermann et al.