

# Methodiek voor de bepaling van de DDDA<sub>bel</sub>

Versie 03/10/2024

## A. Algemeen

- DDDA<sub>bel</sub> staat voor **Defined Daily Dose Animal** gedefinieerd voor **België**.
- De beschreven principes voor definiëring van de DDDA<sub>bel</sub> gelden **op productniveau**.
- Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen producten met slechts één actieve substantie (AS) en combinatieproducten. Voor **combinatieproducten** wordt de **som** gemaakt van de dosissen bepaald voor de afzonderlijke AS.
- Een DDDA<sub>bel</sub> waarde wordt uitgedrukt in **mg actieve substantie/kg lichaamsgewicht** (LG) en is de dagdosis per kg LG die wordt beschreven in de SPC's van de producten.

Indien de SPC enkel een dagdosis geeft in internationale eenheden (IU) wordt een omrekening naar mg gedaan (**Tabel 1**).

Indien de SPC enkel een dagdosis geeft voor het zout of een afgeleide, wordt een omrekening naar mg voor de base gedaan (**Tabel 2**). Hiervoor werd in eerste instantie gekeken naar de info vermeld op de VHB (vergunning voor het in de handel brengen). Indien de VHB ook geen hoeveelheid in mg voor de base bevat, werd een omrekening naar mg base gedaan met de omrekenfactoren die gebruikt worden in het [Antimicrobial Sales and Use \(ASU\) technical implementation protocol \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/antimicrobials).

- De DDDA<sub>bel</sub> is de waarde waardoor het aantal gebruikte mg antibiotica moet worden gedeeld om het aantal gebruikte **dagdossissen per kg LG** te bekomen.

**Tabel 1. Omrekenfactoren gebruikt voor de omzetting van IU naar mg actieve substantie.**

<b>Actieve substantie</b>	<b>Omrekenfactor IU → mg</b>	<b>Bron</b>
Apramycine (sulfaat)	× 0,0018116	ASU
Apramycine (sulfaat)	× 0,001811594203	VHB
(zink) bacitracine	× 0,013514	ASU
Chloortetracycline (hydrochloride)	× 0,0001	ASU
Colistine (sulfaat)	× 0,000049	ASU
Colistine (sulfaat)	× 0,0000417	SPC
Colistine (sulfaat)	× 0,0000444	SPC
Erythromycine	× 0,001087	ASU
Gentamycine (sulfaat)	× 0,001613	ASU
Kanamycine (sulfaat)	× 0,001256	ASU
Neomycine (sulfaat)	× 0,001	VHB
Neomycine (sulfaat)	× 0,00131	ESVAC
Neomycine (sulfaat)	× 0,0013123	ASU
Paromomycine (sulfaat)	× 0,0013333	ASU
Polymyxine B-sulfaat	× 0,000096236364	VHB
Polymyxine B-sulfaat	× 0,00012	ESVAC
Procaïne benzylpenicilline	× 0,000057	VHB
Spiramycine	× 0,000313	ASU
Tylosine	× 0,0001	ASU

**Tabel 2. Omrekenfactoren gebruikt voor de omzetting van mg zout of afgeleide naar mg actieve substantie van de base.**

Zout of afgeleide	Omrekenfactor mg → mg	Bron
Amoxicilline trihydraat	× 0,87	SPC
Amoxicilline trihydraat	× 0,871	VHB
Amoxicilline trihydraat	× 0,87124	VHB
Ampicilline natrium	× 0,996	VHB
Benethamine penicilline	× 0,612857143	VHB
Chloortetracycline hydrochloride	× 0,93	SPC
Cloxacilline benzathine	× 0,78	ASU
Colistine sulfaat	× 0,931	VHB
Doxycycline hydraat	× 0,866	SPC
Doxycycline hydraat	× 0,8666	VHB
Doxycycline hydraat	× 0,867	SPC
Framycetine sulfaat	× 0,71	SPC
Fusidaat diëthanolamine	× 0,83	VHB
Oxytetracycline dihydraat	× 0,926	SPC
Oxytetracycline hydrochloride	× 0,926	VHB
Paromomycine sulfaat	× 0,7	SPC
Penethamaat hydrojodide	× 0,60	ASU
Procaïne benzylpenicilline	× 0,57	ASU
Procaïne benzylpenicilline (monohydraat)	× 0,568	SPC
Sulfachloorpyridazine natrium	× 0,877	VHB
Sulfadimethoxine natrium	× 0,934	VHB
Tiamulinewaterstoffumaraat	× 0,8096	SPC
Tiamulinewaterstoffumaraat	× 0,81	VHB

## B. Principes voor de bepaling van de DDD<sub>bel</sub>

- DDDA<sub>bel</sub>: altijd dosis voor de periode van **24u**.
- Als slechts één dosis (**een waarde**) wordt gegeven: dit is de DDDA<sub>bel</sub>.
- Bij verschillende dosissen (**range**): DDDA<sub>bel</sub> is het **gemiddelde**.
  - Het berekende gemiddelde is het **rekenkundig gemiddelde** in geval de overeenkomstige behandelingsduren gelijk zijn (bijv. 5 mg/kg gedurende 3 dagen of 10 mg/kg gedurende 3 dagen ⇒ rekenkundig gemiddelde DDDA<sub>bel</sub>: 7,5 mg/kg).
  - Het berekende gemiddelde is het **gewogen gemiddelde** in geval de overeenkomstige behandelingsduren verschillen; deze formule wordt dan gebruikt:

$$\frac{[(dosis\ 1 \times duur\ 1) + (dosis\ 2 \times duur\ 2) + (dosis\ N \times duur\ N)]}{N} \bigg/ \left[ \frac{duur\ 1 + duur\ 2 + duur\ N}{N} \right]$$

Bijv. 5 mg/kg gedurende 3 dagen of 10 mg/kg gedurende 4 dagen ⇒ gewogen gemiddelde

$$\frac{[(5 \times 3) + (10 \times 4)]}{2} \bigg/ \left[ \frac{3 + 4}{2} \right] = 7,86 \text{ mg/kg pd}$$

- Een range van dosissen komt in volgende gevallen voor:
  - Zonder nadere specificaties
  - Bij verschillende **leeftijden**
    - ✓ Uitzondering: voor runderen wordt wel een onderscheid gemaakt tussen volwassen en jonge dieren. Deze laatste DDDA<sub>bel</sub>-waarden worden voor (vlees)kalveren gebruikt.
  - Bij verschillende **indicaties**
    - ✓ Er wordt niet gekeken naar de hoofdindicatie bij bepalen van de DDDA<sub>bel</sub>. Het gemiddelde wordt dus bepaald over alle aangegeven indicaties.
  - Bij **preventie en behandeling**
    - ✓ Enkel de dosis gegeven voor ‘behandeling’ wordt in beschouwing genomen.
  - Op **verschillende dagen** van de behandeling
    - ✓ Bijv. 30 mg/kg op dag 1; op de volgende dagen 15 mg/kg.
    - ✓ Werkwijze: de behandelduur bepalen (zie document ‘Duur<sub>bel</sub>’); op basis hiervan wordt voor elke behandeldag de toe te dienen dosis bepaald en dan wordt het gemiddelde bepaald over alle behandeldagen.

- Als er een range van dosissen wordt gegeven (bijv. voor verschillende indicaties) maar daarbinnen is er **nog een range** (bijv. twee indicaties en voor een van de indicaties range tussen x en y mg/kg) dan wordt eerst het gemiddelde bepaald voor de ‘binnenste’ range en daarna de  $DDDA_{bel}$  als gemiddelde voor het product.
- **Sprays:** hiervoor wordt geen dosis per kg LG gegeven, de dosis is lokaal toe te dienen en heeft bijgevolg betrekking op het gewicht van het ganse dier.
  - 1 s sprayen = 1 ml gebruiken
  - 1  $DDDA_{bel}$  = aantal mg voor behandelen van 1 dier voor 1 dag
  - In de formule voor de  $BD_{100}$  valt het standaardgewicht weg.
- **Mastitispreparaten:** hiervoor wordt geen dosis per kg LG gegeven, de dosis is lokaal toe te dienen en heeft bijgevolg betrekking op het gewicht van het ganse dier.
  - 1  $DDDA_{bel}$  = het aantal preparaten per uierkwartier per dag  $\times$  mg/preparaat
  - In de formule voor de  $BD_{100}$  valt het standaardgewicht weg.
- **Droogzetters:** hiervoor wordt geen dosis per kg LG gegeven, de dosis is lokaal toe te dienen en heeft bijgevolg betrekking op het gewicht van het ganse dier.
  - 1  $DDDA_{bel}$  = aantal mg/applicatie
  - In de formule voor de  $BD_{100}$  valt het standaardgewicht weg.
- **Intra-uteriene preparaten:** hiervoor wordt geen dosis per kg LG gegeven, de dosis is lokaal toe te dienen en heeft bijgevolg betrekking op het gewicht van het ganse dier.
  - Aantal mg toe te dienen per dag = 1  $DDDA_{bel}$
  - In de  $BD_{100}$ -formule valt het standaardgewicht weg.
- **Voeder/water:** bij dosis als deel van de dagelijkse opname voer of water werden de gemiddelde innames per kg dier gebruikt voorzien door ESVAC (EMA/710019/2014).

Diersoort	Dagelijkse voederopname (kg/kg)	Dagelijkse wateropname (l/kg)
Kip	0,13	0,23
Rund	0,02	0,1
Varken	0,04	0,1

Uitzondering: ZnO producten, daar wordt gerekend met de voederopname zoals beschreven in het AMCRA-advies ZnO.

- Wanneer een behandeling sterk wordt aangeraden wordt ze verondersteld.
- **Druppels:** hiervoor wordt geen dosis per kg LG gegeven, de dosis is lokaal toe te dienen en heeft bijgevolg betrekking op het gewicht van het ganse dier.
  - 1 druppel = 0,05 ml = 0.05 g indien obv water; 0,025g indien obv olie
  - 1  $DDDA_{bel}$  = aantal mg voor behandelen van 1 dier voor 1 dag
  - In de formule voor de  $BD_{100}$  valt het standaardgewicht weg.

- **Zalf:** hiervoor wordt geen dosis per kg LG gegeven, de dosis is lokaal toe te dienen en heeft bijgevolg betrekking op het gewicht van het ganse dier.
  - 1 cm zalf = 0,25 g (gezien 1 fingertip unit +/- 2 cm is en overeenkomt met +/- 0,5 g)
  - Met 1 vingertop kan je ongeveer 2 handen insmeren, indien er geen oppervlakte/lengte vermeld wordt, gebruiken we 1 vingertop = 0,5 g als hoeveelheid gezien we er van uitgaan dat hiermee de oppervlakte van de volledige wonde ingesmeerd kan worden
  - De te gebruiken hoeveelheid wordt uitgedrukt in cm zalf. Er wordt verondersteld dat de totale hoeveelheid die in overeenkomt met de hoeveelheid te geven via druppels.
  - In de formule voor de  $BD_{100}$  valt het standaardgewicht weg.