

RIDURRE IL CONSUMO DI ANTIBIOTICO: RISULTATI DI UN PROGETTO PSR IN 30 AZIENDE DELL' EMILIA ROMAGNA NEL TRIENNIO 2016-2018

A THREE YEARS SURVEY ON ANTIMICROBIAL USE IN A SAMPLE OF 30 SWINE FARMS IN EMILIA ROMAGNA (ITALY)

BASSIP¹., TREVISI P²., SALVARANI C²., PANGALLO G¹., SCALI F¹., LUPPI A¹., RUGNAG¹., MOTTA V²., DIEGOLIG³., MERIALDIG¹.

¹ Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna (IZSLER)

² Università di Bologna - Dipartimento di Scienze e tecnologie agro-alimentari (DISTAL)

³ Servizio Veterinario Regione Emilia-Romagna

Parole chiave: antibioticoresistenza, antibiotico, colistina, HPCIA, linee guida

Keywords: antimicrobial-resistance, antibiotics, colistin, HPCIA, guidelines

RIASSUNTO

L'impiego imprudente dell'antibiotico in zootecnia è un fattore di rischio per la diffusione di cloni antibiotico-resistenti negli animali e nell'uomo. In questo studio vengono presentati gli andamenti di consumo di antibiotico dal 2016 al 2018 in 30 aziende suinicole dell'Emilia Romagna partecipanti ad un progetto (PSR n. 5005479) rivolto alla riduzione dell'uso di antibiotico. Durante il triennio sono state organizzate, per allevatori e veterinari, attività formative inerenti all'uso prudente dell'antibiotico ed è stato distribuito materiale informativo, tra cui le linee guida per l'uso prudente dell'antibiotico pubblicate dalla Regione Emilia Romagna. La somministrazione di antibiotico complessivo (DDDAit), si è ridotta in scrofe (-52.7%), suinetti svezzati (-42.4%) e ingrassi (-40.9%), mentre è lievemente aumentata nei lattonzoli (+9.9%). Il consumo di antibiotico critico (HPCIA) è stato ridotto considerevolmente in tutte le categorie: scrofe (-57.4%), lattonzoli (-22.8%), suinetti svezzati (-92.2%) e ingrassi (-92.9%). Tra i HPCIA, la riduzione più rilevante riguarda la colistina nei suinetti (-98.7%). I risultati mostrano la rilevanza che l'attività formativa può avere sulla riduzione dell'antibiotico in allevamento, in assenza di investimenti onerosi; tuttavia è importante sottolineare come l'intervento normativo emanato nel 2016 riguardante la revoca dell'AIC ai prodotti contenenti colistina in associazione, sia stato significativo per il raggiungimento dei risultati presentati.

ABSTRACT

The antimicrobial use (AMU) is a crucial issue in the development and spreading of antimicrobial resistance. From 2016 to 2018 the AMU of thirty pig farms (2 farrowing, 4 farrowing-weaning, 1 weaning, 20 fattening and 3 farrow-to-finish) in Emilia Romagna (Italy) was calculated. Regional guidelines on prudent AMU and informative materials about management of infectious diseases, were distributed and discussed with the farmers and their veterinarians at the start of the project and during yearly meetings. AMU was calculated as number of DDDAit (Defined Daily Doses Animal for Italy) and yearly reports were distributed and discussed. During the study, overall AMU decreased in weaners (-42.4%), sows (-52.7%) and fatteners (-40.9%), while an increase was reported in piglets (+9.9%). Referring to HPCIA (WHO's Highest Priority Critically Important Antimicrobials), a reduction was recorded in all the categories: fatteners (-92.9%), weaners (-92.2%), sows (-57.4%) and piglets (-22.8%) with a decline in colistin consumption that reached a -98.7 %

in weaners. This study highlights the relevance that education activities on antimicrobials administration and disease prevention and management may have on overall and HPCIAAs AMU in Italian pig farms. Nevertheless, the ban of the use of colistin in association with other antimicrobials, intervened during the first year of the project, could had also an impact on HPCIA and AMU reduction.

INTRODUZIONE

L'impiego imprudente dell'antibiotico in zootecnia rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza e la diffusione di cloni antibiotico-resistenti nelle popolazioni animali e nell'uomo. L'Italia si colloca tra i maggiori consumatori di antibiotico ad uso veterinario in Europa (EMA 2019), a questo proposito è stato avviato nel 2017 il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico - Resistenza (PNCAR) che affronta il problema coinvolgendo diverse aree della medicina umana e veterinaria ponendo obiettivi a breve e lungo termine. In particolare, riguardo al settore veterinario, gli obiettivi da raggiungere nel 2020 sono la riduzione del 30% di consumo di antibiotico complessivo e di quello somministrato per via orale, il calo del 10% di consumo antibiotico critico (*Highest Priority Critically Important Antimicrobials* HPCIA – WHO 2019) e la diminuzione delle vendite di colistina al di sotto di 5 mg/PCU (*Population Correction Unit*). In questo contesto la Regione Emilia Romagna ha pubblicato, nel 2017, le "Linee guida per l'uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento del suino", allo scopo di fornire uno strumento di facile consultazione per coadiuvare allevatori e veterinari nella razionalizzazione dell'impiego di antibiotico. All'interno del Programma di Sviluppo Rurale 2014-2020, è stato approvato il progetto PSR RER 5005479 finalizzato alla riduzione del consumo di antibiotico del 20% in 30 aziende suinicole dell'Emilia Romagna attraverso l'applicazione di buone pratiche di allevamento e gestione del farmaco. Il progetto prevedeva il monitoraggio annuale del consumo di antibiotico nel triennio considerato, abbinato all'individuazione di punti critici in azienda e all'organizzazione di corsi di formazione e incontri divulgativi sull'uso prudente dell'antibiotico e sulla gestione di biosicurezza, diagnosi e profilassi delle malattie infettive.

MATERIALI E METODI

Il campione aziende suinicole (n 30) coinvolte nel progetto era composto da 2 allevamenti da riproduzione, 4 allevamenti con riproduzione svezzamento, 1 svezzamento, 20 ingrassi e 3 cicli chiusi. Lo studio si è svolto da Gennaio 2017 a Marzo 2019, raccogliendo i dati di consumo dell'antibiotico retrospettivamente per gli anni 2016, 2017 e 2018. Il consumo di antibiotico è stato calcolato annualmente estrapolando i mg totali utilizzati di ogni classe antibiotica dai registri di trattamento e di carico-scarico delle scorte, indicando la categoria produttiva a cui erano stati somministrati (scrofe, lattonzoli, suinetti svezzati e ingrassi). Ad ogni categoria sono stati assegnati i seguenti pesi standard al trattamento: 240 kg per le scrofe, 4 kg per i lattonzoli, 12 kg per i suinetti svezzati e 100 kg per gli ingrassi. Il numero di DDDAit (*Defined Daily Dose Animal*) consumate per animale di ogni categoria è stato calcolato dall'applicativo sviluppato da IZSLER durante gli studi di validazione del sistema ministeriale *ClassyFarm* (www.classyfarm.it) tramite la formula:

$$\sum_{i=1}^n \frac{mg PAi consumato}{DDDAit \left(\frac{mg}{kg} pv die \right) * animali (n) * peso standard (kg)}$$

I risultati sono stati espressi come consumo di antibiotico complessivo (AMU – *Antimicrobial use*) e di antibiotico critico (HPCIA), per via di somministrazione (orale tramite soluzioni o polveri, orale tramite premiscele e parenterale) e per categoria produttiva (scrofe, lattonzoli, suinetti svezzati e ingrassi). Sono stati considerati tra i principi attivi HPCIA: cefalosporine di III e IV generazione, chinoloni, colisina e macrolidi (WHO, 2019). Annualmente sono stati elaborati report aziendali contenenti i dati di consumo e le criticità osservate in azienda: i report presentavano i dati analizzati individuando le categorie produttive con i maggiori consumi di AMU e HPCIA e paragonando i consumi aziendali a quelli del campione complessivo suddiviso in quartili, tramite una rappresentazione schematica “a termometro” (Figura 1). Inoltre, per il 2017 e 2018, era evidenziato l’andamento dei consumi di antibiotico raffrontato a quello degli anni precedenti, evidenziando la progressione dell’allevamento nel tempo. I report aziendali, le linee guida per l’uso prudente dell’antibiotico e materiale informativo appositamente redatto (manuale di biosicurezza e schema dei principi attivi rientranti nelle classi HPCIA) sono stati distribuiti agli allevatori e ai veterinari aziendali durante incontri annuali formativi inerenti all’uso appropriato dell’antibiotico, la diagnosi e la profilassi delle malattie infettive e la biosicurezza.



Figura 1: Rappresentazione grafica con aspetto a “termometro” (dal verde a sinistra al rosso a destra) del posizionamento del consumo di antibiotico complessivo e di HPCIA per classe produttiva di un’azienda, rispetto al campione analizzato suddiviso in quartili.

Figure 1: representation of total AMU and HPCIA consumption of a single farm compared to the sample. From the left to the right the four quartiles are represented with colors (green to red).

RISULTATI

Al primo rilevamento, relativo all’anno 2016, i consumi maggiori di antibiotico complessivo e di HPCIA erano riferibili ai trattamenti effettuati nei suinetti svezzati (rispettivamente 104.9 DDDAit e 27.3 DDDAit), a cui facevano seguito i trattamenti somministrati ai lattonzoli (26 DDDAit e 19.3 DDDAit) e agli ingrassi (22.6 DDDAit e 3.8 DDDAit), mentre nelle scrofe venivano registrati i consumi minori (19.1 DDDAit e 2.0 DDDAit) (Figura 2). I consumi relativi al 2018 mostrano una riduzione incisiva del consumo di antibiotico nella categoria con i maggiori consumi iniziali (-42.4%), ovvero i suinetti svezzati, dove si mantiene comunque il primato dei trattamenti. Un’importante diminuzione di antibiotico complessivo e di HPCIA somministrati è stata registrata anche negli ingrassi (rispettivamente -40.9% e -92.9%) e nelle scrofe (rispettivamente -52.7% e -57.4%), mentre nei lattonzoli si è ridotto il consumo di HPCIA (-22.8%), ma è lievemente aumentato il consumo di antibiotico complessivo (+9.9%) (Figura 2).

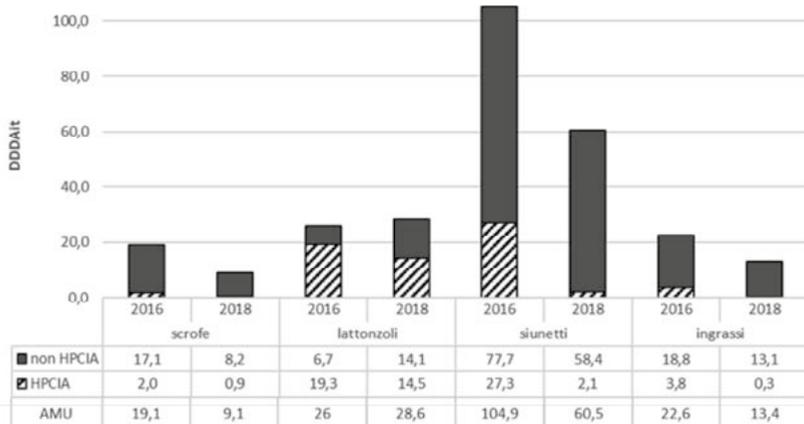


Figura 2: consumo di antibiotico alla prima rilevazione (2016) e alla rilevazione finale (2018) per singola categoria produttiva, con evidenza del consumo complessivo delle molecole considerate HPCIA.

Figure 2: AMU registered in 2016 and 2018 for sows, piglets, weaners and fatteners; HPCIA are highlighted.

Valutando le singole classi di antibiotico, quelle maggiormente rappresentate nei trattamenti per le scrofe e per i suinetti svezzati rimangono le aminopenicilline, anche se con un sensibile calo nelle quantità utilizzate (da 12.3 a 3.5 DDDAit nelle scrofe e da 38.8 a 25.7 DDDAit nei suinetti svezzati), mentre nei lattonzoli l'uso di aminopenicilline aumenta (da 5.3 a 10.4 DDDAit) diventando la classe più rappresentata in sostituzione delle cefalosporine. Negli ingrassi, le molecole più utilizzate nei trattamenti sono i sulfamidici sia nel 2016 che nel 2018, con un calo da 8.1 a 5.1 DDDAit. Esaminando nello specifico le molecole appartenenti alle classi degli HPCIA (Figura 3), le più importanti riduzioni si sono registrate per la colistina, completamente eliminata nelle scrofe, nei lattonzoli e negli ingrassi e ridotta sensibilmente nei suinetti svezzati (-98.7%) dove i consumi erano maggiormente rappresentati alla prima rilevazione. Considerando, invece, i consumi di cefalosporine di III e IV generazione, i lattonzoli rimangono la categoria produttiva in cui queste molecole vengono maggiormente somministrate, nonostante sia stata rilevata una diminuzione dei consumi del 50.4% nel 2018. Rispetto al 2016, inoltre, si è ridotto il consumo di macrolidi nelle scrofe, nei suinetti svezzati e negli ingrassi (rispettivamente - 92.4%, - 85.3% e - 96.6%), nonostante sia stato registrato un aumento dell'utilizzo di questa classe di antibiotici nei lattonzoli (+45.6%).

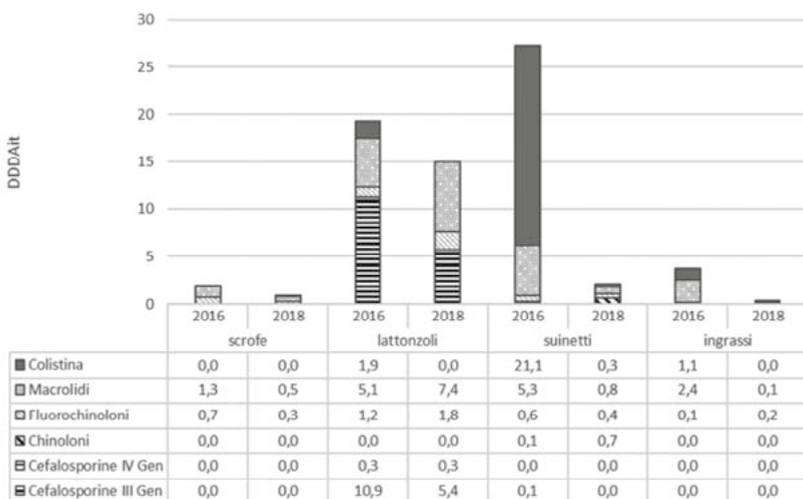


Figura 3: Confronto del consumo di antibiotici HPCIA suddiviso per classe di antibiotico nelle diverse categorie produttive.

Figure 3: Comparison between 2016 and 2018 consumption in all the HPCIA classes.

I consumi di antibiotico complessivo sono stati analizzati anche in funzione della via di somministrazione utilizzata: rispetto al 2016 è stata registrata una diminuzione della somministrazione attraverso premiscele in tutte le categorie produttive (scrofe - 61%, lattonzoli - 43%, suinetti svezzati - 41%, ingrassi -65%) e un lieve incremento dei prodotti somministrati per via parenterale nei lattonzoli (+ 3%), mentre sono aumentate le somministrazioni di prodotti in forma di polveri ad uso orale nei lattonzoli, precedentemente poco rilevate (da 0.4 a 4.7 DDDAit) (Figura 4).

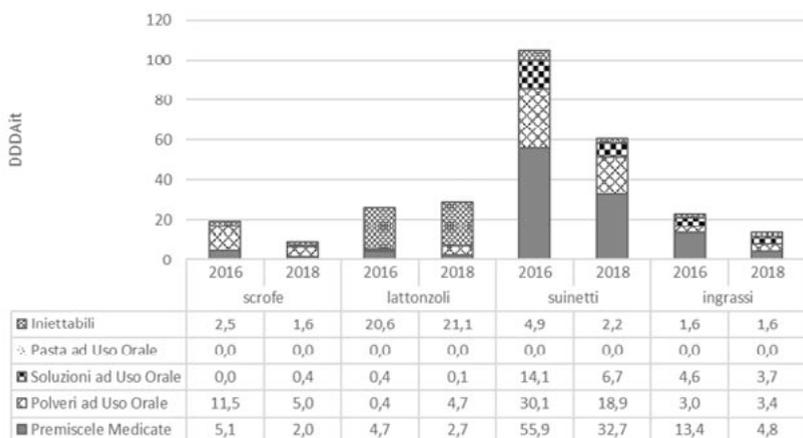


Figura 4: distribuzione del consumo di antibiotico in funzione delle vie di somministrazione utilizzate nelle due rilevazioni (2016-2018).

Figure 4: route of administration of antimicrobials in 2016 and 2018.

DISCUSSIONE

Complessivamente, i dati riportati mostrano una riduzione del consumo di antibiotico totale molto superiore al 20% prefissato in tutte le categorie produttive tranne nei lattonzoli, dove comunque la diminuzione dei prodotti HPCIA ha raggiunto il 50% del totale consumato nel 2016. Di notevole importanza la riduzione del consumo di antibiotico nella categoria dei suinetti svezzati: nonostante rimanga la categoria produttiva più rappresentata nei trattamenti antibiotici, la diminuzione è sostanziale sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, come dimostrato dal dato riguardante la colistina. Come già riportato nella presentazione dei dati preliminari del presente progetto nel 2019 (Pangallo *et al.*, 2019), le importanti scoperte in merito ai meccanismi di trasmissione delle resistenze alla colistina, hanno portato a limitazioni normative dell'uso in zootecnia di questa molecola "salvavita" per l'uomo, attraverso l'emanazione del DMS n.117/2016 e la nota del Ministero della Salute n. 18992 del 05/08/2016. Il carattere di urgenza che questi provvedimenti hanno avuto, giustificato dall'importanza dell'impatto che il problema ha sulla salute pubblica, si riflette anche sui risultati pubblicati da EMA (2019) in merito alle vendite di colistina in Italia nel 2017, che si attestano a valori prossimi a 5,2 mg/PCU, vicini al risultato prefissato per il 2020 nel PNCAR. A questo proposito, anche le linee guida per l'uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento suinicolo indicano la colistina come molecola di terza scelta da utilizzare solamente quando le evidenze dimostrano l'inefficacia in vitro delle altre molecole disponibili. Questa variazione nel consumo di HPCIA nei suinetti svezzati evidenzia come, nel 2018, la categoria più a rischio per il consumo di antibiotico critico sia diventata quella dei lattonzoli. Infatti, nonostante la riduzione nel consumo di cefalosporine di III generazione, nei lattonzoli rimangono ancora alti sia i consumi di cefalosporine che quelli di macrolidi. Anche per questo aspetto si riprende quanto già riportato da Pangallo *et al.*, (2019) nella presentazione dei risultati preliminari, in merito all'impiego di queste molecole in trattamenti profilattici in corrispondenza della castrazione e del taglio coda o per la prevenzione delle forme cliniche legate ad infezioni da *Streptococcus* spp. Nel 2018, comunque, si è potuta osservare una riduzione nell'uso delle cefalosporine di III generazione nei lattonzoli a fronte di un maggior consumo di aminopenicilline, usate probabilmente in sostituzione alle molecole HPCIA come indicato nelle linee guida. Non è stato possibile verificare una ragione comune nel maggior impiego di macrolidi nella stessa classe produttiva. Il forte calo di consumo di cefalosporine sottoscrofa, associato alla riduzione fino a valori prossimi allo zero del consumo di colistina nei suinetti svezzati, è un risultato notevole nell'ottica di protezione verso le molecole "salvavita" per l'uomo. Una riflessione in prospettiva di miglioramenti nell'uso razionale dell'antibiotico riguarda le aminopenicilline, che sono le molecole più utilizzate negli allevamenti campionati in almeno 3 delle 4 categorie osservate, spesso somministrate attraverso la via orale. Secondo le più recenti indicazioni del Centro di riferimento per l'antibioticoresistenza (CRN-AR) dell'Istituto Zooprofilattico del Lazio e Toscana (IZSLT), le aminopenicilline (amoxicillina e ampicillina) non sono da considerarsi beta lattamici di prima linea in medicina veterinaria, infatti per la gran parte degli agenti patogeni nel suino (es: *S. suis* e *E. rhusiopathiae*, *Actinobacillus* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp.) si possono considerare come beta-lattamici di prima linea le penicilline naturali (penicillina G per la somministrazione parenterale e penicillina V per l'uso orale). Questa considerazione è rilevante nel percorso di gestione prudente dell'antibiotico, poiché l'uso delle aminopenicilline, esercita pressione di selezione nei confronti di tutti i beta-lattamici, e favorisce l'emergenza e il mantenimento negli allevamenti anche delle resistenze alle cefalosporine a spettro esteso. Il dato positivo emerso dalla valutazione delle vie di somministrazione consente di evidenziare come la riduzione cospicua dell'antibiotico consumato abbia interessato maggiormente le premiscele,

nonostante l'impiego della via di somministrazione orale sia ancora molto rappresentato. La via di somministrazione orale è considerata quella con il maggior impatto sulla selezione delle resistenze nei microrganismi sia patogeni che commensali, quindi il maggior fattore di rischio di trasmissione di geni di resistenza tra batteri che condividono gli stessi habitat.

CONCLUSIONI

Il progetto presentato, finanziato nell'ambito del Programma di Sviluppo Rurale 2014-2020, ha evidenziato come sia possibile, in assenza di investimenti strutturali o gestionali onerosi, ridurre e razionalizzare il consumo di antibiotico nell'allevamento suinicolo, attraverso la promozione di attività formative, informative e l'adozione di manuali di buone pratiche aziendali. Notovole attenzione si pone al risultato relativo alle molecole HPCIA, considerate "salvavita" per l'uomo, rappresentato da importanti riduzioni del consumo di colistina e cefalosporine di III e IV generazione nelle prime fasi produttive. L'intervento normativo rappresentato dal DMS 177/2016, ha contribuito in maniera rilevante sui risultati del progetto, così come sui dati complessivi di utilizzo di colistina in ambito nazionale, offrendo buone speranze per il raggiungimento degli obiettivi fissati dal PNCAR (< 5 mg/PCU) per il 2020.

RINGRAZIAMENTI

I dati presentati sono il risultato di quanto raccolto nell'ambito del progetto n. 5005479 (2106-2019) finanziato nell'ambito del Programma di Sviluppo Rurale 2014-2020 – misura 16.1.01-F2A della Regione Emilia Romagna. Si ringraziano sentitamente i veterinari, gli allevatori e il personale che ha partecipato alla realizzazione del progetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Centro di Referenza Nazionale per l'Antibiotico-Resistenza (CRN-AR): <http://www.izslt.it/crab/pillole-per-il-veterinario-pratico/>
2. Diegoli G, Granito G, Luppi A, Masera F, Merialdi G, Miraglia, V, Mussini P, Trevisi P, Trambajolo G (2018). Linee guida della Regione Emilia Romagna, Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino.
3. European Medicines Agency (EMA) - European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) (2019), Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017, EMA/294674/2019.
4. Pangallo G, Bassi P, Motta V, Salvarani C, Luppi A, Merialdi G, Scali F, Alborali GL, Bosi P, Trevisi P (2019), Monitoraggio del consumo di antimicrobici negli allevamenti dell'Emilia Romagna nel periodo 2016-2017: dati preliminari.
5. Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) (2017). Ministero della Salute, Italia.
6. World Health Organization (WHO) (2019), Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision, Geneva (CH), ISBN 978-92-4-151552-8.