

ANDAMENTO TEMPORALE DEL CONSUMO DI ANTIMICROBICI IN SVEZZAMENTI DEL NORD ITALIA NEL 2016-2019

TEMPORAL VARIATION IN ANTIMICROBIAL USAGE IN NORTH ITALIAN WEANER FARMS FROM 2016 TO 2019

ROMEO C., SCALI F., SANTUCCI G., MAISANO A., GUADAGNO F., FORMENTI N.,
TONNI M., ALBORALI G.L.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna

Parole chiave: sito 2, consumo di antimicrobici, antimicrobici critici

Keywords: weaned pigs, AMU, critically important antimicrobials

RIASSUNTO

Lo svezzamento è generalmente la fase della produzione suinicola in cui il consumo di antimicrobici è maggiore, essendo tra i momenti più a rischio per l'insorgenza di infezioni. Scopo del lavoro è quello di indagare l'andamento temporale dei consumi in suini svezzati, con particolare attenzione ai farmaci critici. Lo studio ha coinvolto 84 partite prodotte tra il 2016 ed il 2019 in 5 allevamenti del Nord Italia. Il consumo di antimicrobici è stato stimato in base ai dati forniti dagli allevatori, secondo lo standard *Defined Daily Dose Animal for Italy* (DDDAit), considerando come critici i principi appartenenti alla categoria B EMA. In media, il consumo totale è risultato elevato (201 DDD/capo; 95%IC: 186–216), ma con una significativa diminuzione nel corso degli anni esaminati. In particolare, l'impiego di molecole critiche ha subito una riduzione estremamente marcata fino quasi ad azzerarsi nel 2019, risultato da imputarsi principalmente all'abbandono dell'uso della colistina. A livello stagionale, si osservano consumi più cospicui nelle partite il cui ciclo inizia in primavera-estate, *pattern* che dovrà essere meglio indagato in futuro con l'ausilio di dati epidemiologici. In generale, nonostante si confermi l'elevato utilizzo di antimicrobici in svezzamento, un dato incoraggiante è rappresentato dalla progressiva riduzione dei consumi, *trend* che dovrà essere confermato per il futuro ed ulteriormente indagato aumentando il numero di partite e allevamenti esaminati.

ABSTRACT

Weaning typically represents the stage of swine production with the highest antimicrobial usage (AMU) due to the high infection risk in this production phase. The present study aimed at investigating annual and seasonal variation of AMU in weaned pigs, with a focus on critically important antimicrobials. The study includes data from 84 batches of weaned pigs produced from 2016 to 2019 in 5 North Italian farms. AMU was estimated from farm data, applying *Defined Daily Dose Animal for Italy* (DDDAit). All the drugs included in in EMA's category B classes were considered as critical antimicrobials. On average, total AMU was still high (201 DDD/pig; 95%IC: 186–216), but a significant reduction in consumption from 2016 to 2019 was detected. Similarly, usage of critical classes markedly decreased during the years, becoming almost zero in 2019, likely because of the cessation of colistin use. Concerning seasonal variation in AMU, a

significantly higher usage was observed in those batches whose production started in spring-summer. The causes underlying this pattern should be further investigated based on epidemiological data. Overall, although the present study confirms the high use of antimicrobials in weaning, an encouraging result is represented by the gradual reduction in AMU observed over the years, a trend that needs to be maintained in the future and further investigated by increasing the number of examined batches and farms.

INTRODUZIONE

L'uso irrazionale degli antimicrobici in medicina umana e animale rappresenta un problema rilevante in relazione al fenomeno dell'antibiotico resistenza (AMR). L'insorgenza di AMR nei batteri è infatti un fenomeno naturale, facilitato tuttavia dall'esposizione prolungata a dosi sub-letali di principi antimicrobici (Woolhouse et al., 2015). Diventa quindi fondamentale limitare il rilascio in ambiente degli stessi attraverso un loro impiego contenuto e razionale, onde limitare l'insorgenza e la diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti. In particolare, da un punto di vista di sanità pubblica risulta di fondamentale importanza la razionalizzazione del consumo di quei principi antimicrobici considerati critici per la medicina umana (EMA, 2019; WHO, 2019). L'insorgenza dell'AMR è peraltro un fenomeno in cui uomo, ambiente e animali da reddito sono strettamente interconnessi ed il cui contrasto richiede quindi l'adozione di politiche di riduzione dei consumi sia in ambito di medicina umana che animale.

Negli ultimi anni, a vari livelli, sono state promosse iniziative atte alla riduzione dell'uso degli antimicrobici sia totale che mirata su principi attivi di particolare importanza come la colistina (Ministero della Salute, 2017). Tali politiche hanno portato, tra il 2010 ed il 2020, ad una riduzione delle vendite di antimicrobici in Italia di quasi il 60% e, per quanto riguarda la colistina, di ben il 98% (EMA, 2021). Tuttavia, i dati di vendita non sono sufficienti a discernere l'andamento dei consumi a livello di specie, inoltre, all'interno della stessa specie l'esposizione a questi farmaci può variare sensibilmente in base alla categoria d'età. Per quanto riguarda la produzione suinicola, lo svezzamento rappresenta una delle fasi più a rischio per l'insorgenza d'infezioni e quella dove tendenzialmente si somministrano più antimicrobici (Bassi et al., 2021; Callens et al., 2012). Scopo di questo lavoro è quello di indagare l'andamento stagionale e annuale del consumo di antimicrobici in suini svezzati, con particolare attenzione al consumo degli antimicrobici critici.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha coinvolto 84 partite di suini svezzati prodotte tra il 2016 ed il 2019 in cinque diversi allevamenti del Nord Italia, per un totale di 204.990 suini in entrata e 180.933 suini venduti. Il campione risultava equamente distribuito tra allevamenti (*range*: 16 – 17 bande/allevamento), stagioni (18 – 21 bande/stagione) e anni (20 – 23 bande/anno). I dati grezzi relativi al consumo di antimicrobici sono stati forniti direttamente dagli allevatori. Per ognuna delle partite, il consumo totale di antimicrobici è stato stimato in base allo standard *Defined Daily Dose Animal for Italy* (DDDAit) come DDD/capo. Le DDD/capo sono state calcolate secondo la seguente formula:

$$\sum_{i=1}^n \frac{\text{Principio Attivo}_i \text{ consumato (mg)}}{\text{DDDAit}_i \text{ (mg/kg PV DIE)} \times \text{animali (n)} \times \text{peso standard (kg)}}$$

Dove:

- DDDAit = la dose in milligrammi di principio attivo utilizzata per tenere sotto trattamento un chilogrammo di peso nell'arco di ventiquattro ore, secondo quanto definito dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).
- Animali = suini della partita in entrata
- Peso standard = 12 Kg

Per quanto riguarda le molecole “critiche”, si è proceduto con la medesima formula considerando come critici i principi appartenenti alle classi della categoria B EMA. Nella fattispecie: cefalosporine di III e IV generazione, chinoloni (tutti), polimixine e chinoloni (EMA, 2019).

La variazione nel consumo medio di antimicrobici per partita nel tempo è stata analizzata mediante modello lineare misto con distribuzione normale dell'errore. Sono state considerate come variabili predittive stagione e anno di inizio del ciclo produttivo ed una variabile binaria denominata “Cambio stagione”, ad indicare se il ciclo si fosse svolto a cavallo di due diverse stagioni o meno. La variabile allevamento è stata inclusa nel modello come intercetta *random*. Per i fattori con più di due livelli, i confronti a posteriori sono stati effettuati mediante t-test sulle differenze dei minimi quadrati, applicando la correzione di Tukey per confronti multipli. La normalità dei residui è stata verificata mediante test di Shapiro-Wilk ($W=0,99$; $p=0,5$). Gli andamenti stagionali ed annuali del consumo di antimicrobici critici sono invece stati analizzati attraverso test non-parametrici di Kruskal Wallis. I risultati sono considerati significativi in caso di p-value (p) inferiore a 0,05. Le analisi sono state effettuate mediante il software SAS/STAT 9.4 (Copyright © 2011, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RISULTATI

I dati produttivi medi del campione di 84 partite di svezzati utilizzati per lo studio sono riportati in Tabella 1. Il consumo medio di antimicrobici su tutto il campione è risultato essere pari a 201 DDD/capo (intervallo di confidenza al 95%: 186 – 216), con un minimo di 70 ed un massimo di 346 DDD/capo per partita. La distribuzione dei valori totali di consumo per partita è mostrata in Figura 1 e la distribuzione dei consumi per classe di antimicrobici in Tabella 2.

Tabella 1. Parametri produttivi del campione di suini svezzati (n=84 partite) utilizzato per lo studio del consumo di antimicrobici.

Table 1. Performance data of weaned pig (n=84 batches) used in the present study for the analysis of antimicrobial usage.

Parametro	Media ± Errore Standard
Entrati (n)	2440 ± 82
Venduti (n)	2154 ± 73
Età in entrata (gg)	25,2 ± 0,4
Età in uscita (gg)	89,6 ± 1,1
Peso in entrata (Kg)	6,3 ± 0,1
Peso in uscita (Kg)	34,1 ± 0,9
Mortalità (%)	6,2 ± 0,4

Figura 1. Distribuzione di frequenza dei valori di consumo di antimicrobici nel campione di partite di suini svezzati (n=84) provenienti da cinque allevamenti del Nord Italia.

Figure 1. Frequency distribution of antimicrobial usage values in the examined sample of weaned pig batches (n=84) from five North Italian farms.

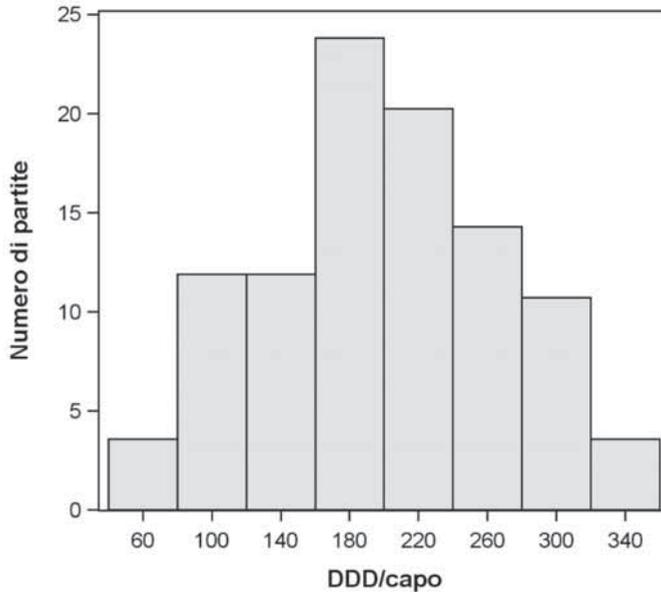


Tabella 2. Distribuzione delle somministrazioni di antimicrobici per classe, consumo totale e andamento pluriennale, le classi critiche (categoria B EMA) sono evidenziate in grassetto
Table 2. Distribution of antimicrobial administrations by class, total consumption, and multi-year trend. Critical classes (EMA's category B) are highlighted in bold.

Classe	Totale (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)
Aminopenicilline	63,0	56,3	63,1	66,5	64,5
Tetraciline	12,7	13,0	12,1	12,7	13,3
Pleuromutiline	7,9	4,7	8,2	8,1	10,2
Amminoglicosidi	7,4	9,4	8,1	6,3	5,9
Lincosamidi	3,9	1,9	5,7	2,8	4,7
Polimixine	2,6	11,4	0,9	0	0
Sulfamidici	1,4	2,5	0,4	2,0	1,0
Macrolidi	0,7	0,4	0,6	1,5	0,2
Amfenicoli	0,3	0,3	0,6	0,2	0,2
Cefalosporine (III-IV Gen.)	0,1	0,01	0,2	0	0
Chinoloni	0,1	0,04	0,1	0,1	0,02

Per quanto riguarda il consumo totale di antimicrobici, questo è risultato variare significativamente sia negli anni che nelle diverse stagioni ($p=0,0014$ e $p=0,0001$), mentre il fatto che un ciclo produttivo si svolgesse a cavallo di due diverse stagioni non è risultato avere alcuna relazione con il consumo di farmaco (Tabella 3). Nel dettaglio, si osserva una generale riduzione del consumo negli anni, con un valore medio di DDD/capo nel 2019 significativamente inferiore a tutti gli anni precedenti ($p_{adj} < 0,05$ per tutti i confronti; Figura 2a). Per quanto riguarda invece l'andamento stagionale, si osservano consumi significativamente maggiori in primavera ed estate rispetto all'inverno ($p_{adj}=0,01$ e $p_{adj} < 0,0001$, rispettivamente), che risulta invece essere la stagione con le DDD/capo più ridotte (Figura 2b).

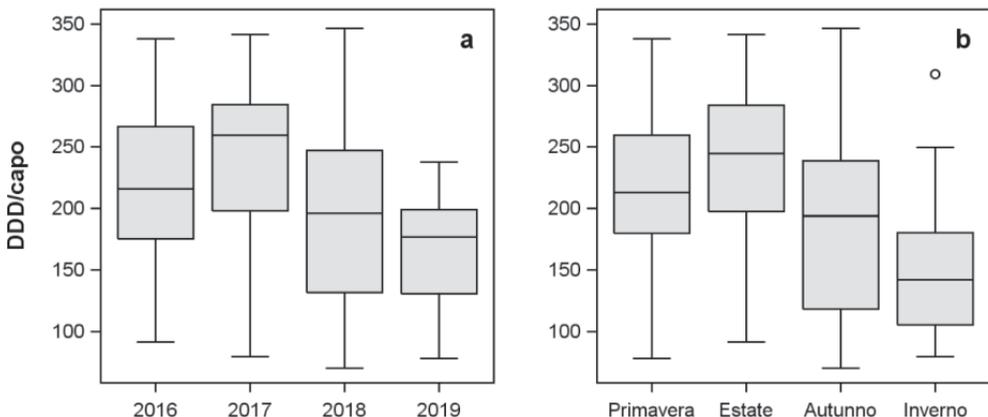
Tabella 3. Modello lineare misto che descrive la variazione temporale nel consumo di antimicrobici (DDD/capo) in partite di suini svezzati ($n=84$) provenienti da cinque allevamenti del Nord Italia.

Table 3. Linear mixed model analysing temporal variation in antimicrobial usage (DDD/animal) in weaned pig batches ($n=84$) from five North Italian farms.

Variabile predittiva	Livelli	Stima del parametro (media \pm ES)	Anova	p
Stagione	Primavera	56,5 \pm 17,6	$F_{3,72}=7,75$	0,0001
	Estate	81,4 \pm 17,3		
	Autunno	36,3 \pm 18,3		
Anno	2016	47,5 \pm 18,3	$F_{3,72}=5,54$	0,0014
	2017	69,3 \pm 17,8		
	2018	22,6 \pm 17,6		
Cambio stagione	Sì	5,54 \pm 13,7	$F_{1,72}=0,16$	0,69

Figura 2. Consumo annuale (a) e stagionale (b) di antimicrobici in partite di suini svezzati ($n=84$) provenienti da cinque allevamenti del Nord Italia.

Figure 2. Antimicrobial usage by year (a) and season (b) in weaned pig batches ($n=84$) from five North Italian farms.



Infine, per quanto riguarda il consumo di antimicrobici critici, anche in questo caso si osserva una riduzione altamente significativa delle DDD/capo nel corso degli anni ($\chi_3=33.6$; $p<0,0001$), in particolare tra il 2016 e gli anni successivi (Tabella 3). Non si osservano al contrario differenze significative tra stagioni ($p=0.08$).

Tabella 3. Consumo annuale di antimicrobici critici (DDD/capo) in partite di suini svezzati (n=84) provenienti da cinque allevamenti del Nord Italia.

Table 3. Usage (DDD/head) of critical antimicrobial classes by year in weaned pig batches (n=84) from five North Italian farms.

Anno	Mediana	Range interquartile	Range (min – max)
2016	23,58	40,01	0 – 57,76
2017	0,11	0,30	0 – 19,20
2018	0,07	0,16	0 – 0,87
2019	0	0	0 – 0,24

DISCUSSIONE

Sebbene negli ultimi anni gli studi italiani sull'uso degli antimicrobici nell'allevamento suino siano aumentati (Bassi et al., 2021; Scali et al., 2020; Scoppetta et al., 2017; Tarakdjian et al., 2020), i dati sulla fase di svezzamento risultano ancora piuttosto limitati. In particolare, informazioni dettagliate sull'impiego di questi farmaci a livello di singola partita non erano ancora disponibili.

Nel complesso, il consumo totale di antimicrobici rilevato nello studio si è dimostrato elevato; ad esempio, pur con tutti i limiti legati all'utilizzo di differenti standard per la stima dei consumi, l'impiego medio di antimicrobici nelle partite investigate è risultato di circa venti volte superiore a quello riportato in Danimarca nel 2015 per la medesima categoria d'età (Bortolaia et al., 2019). I consumi sono risultati più elevati, circa il doppio, anche rispetto a quanto descritto da un recente studio svolto in Emilia Romagna (Bassi et al., 2021). Tuttavia, questo confronto deve essere effettuato con cautela poiché nel presente studio sono stati reclutati unicamente svezzamenti "puri" (siti2) mentre nel lavoro di Bassi e colleghi si trattava principalmente di svezzati allevati in altre tipologie produttive (Bassi et al., 2021). Per quanto riguarda l'andamento temporale dei consumi, è emersa una diminuzione significativa dell'impiego di antimicrobici nel corso degli anni, dato particolarmente incoraggiante considerando che negli allevamenti coinvolti non erano state implementate pratiche di *stewardship* mirate. Tale risultato, unitamente a livelli di consumo comunque ancora elevati, suggerisce che restino ampi margini di miglioramento per quanto concerne la riduzione dell'uso di antimicrobici. Un esempio è rappresentato dal miglioramento del *management* e della biosicurezza, che dovrebbe rendere possibile la riduzione dei consumi senza danneggiare la produzione (Postma et al., 2017). A causa di limiti quantitativi e qualitativi delle fonti, non è stato possibile identificare con certezza il target dei trattamenti che, pertanto, dovranno essere investigati in lavori futuri. In particolare, il frequente ricorso alle aminopenicilline (oltre il 60% dei consumi) potrebbe essere almeno parzialmente imputabile ad infezioni da *Streptococcus suis*. In questi casi, il ricorso all'uso di antimicrobici può essere ridotto adottando un approccio più ampio che comprenda dei buoni livelli di biosicurezza, un adeguato management aziendale, una corretta strategia vaccinale e l'impiego di specifici additivi alimentari (Correa-Fiz et al., 2020; Segura et al., 2020).

Per quanto riguarda la classificazione degli antimicrobici critici, si è scelto di considerare critiche le classi incluse nella categoria B EMA. Tale classificazione differisce da quella dell'OMS solo per quanto riguarda i macrolidi, considerati dall'OMS come critici anche per il loro ruolo fondamentale nel trattamento delle infezioni da *Campylobacter* spp. (WHO, 2019). Tuttavia, il suino è considerato una fonte minore di queste infezioni, soprattutto rispetto agli avicoli (Alban et al., 2008; Heredia and García, 2018). Nelle partite incluse nello studio, l'impiego dei macrolidi è risultato comunque poco diffuso, rappresentando meno dell'1% dei consumi totali. L'utilizzo di principi attivi critici ha subito una riduzione marcata nel corso dei tre anni presi in esame, fino quasi ad azzerarsi nel 2019. Nel 2016, l'impiego di questi antimicrobici era elevato, con una mediana di circa 24 DDD/capo e picchi vicino alle 60 DDD/capo. Già a partire dall'anno successivo, tale impiego si è però ridotto notevolmente con consumi elevati solo in un numero limitato di partite. Nel 2018 non si sono registrati picchi di utilizzo in nessuna partita ed infine, nel 2019, la quasi totalità delle partite non è stata trattata con alcun farmaco critico. Tale risultato è da imputarsi principalmente all'abbandono dell'uso della colistina che, inizialmente, rappresentava oltre l'11% degli interi consumi. Il nostro paese è passato infatti, nell'arco di dieci anni, dall'essere uno dei maggiori consumatori di colistina in Europa ad uno dei minori (EMA, 2021).

Per quanto concerne invece i *trend* di consumo stagionali, si osserva un impiego complessivo di antimicrobici più cospicuo nelle partite il cui ciclo produttivo inizia durante la primavera-estate, rispetto alle partite che entrano in svezzamento durante l'inverno. Una possibile spiegazione per questo dato potrebbero essere le temperature più elevate che favoriscono la diffusione di ceppi di *Escherichia coli* enterotossigeni (Philipsborn et al., 2016), frequente causa di diarrea durante le prime settimane post-svezzamento (Fairbrother and Nadeau, 2019). Tuttavia, in assenza di dati epidemiologici, non è attualmente possibile dare una spiegazione certa al *pattern* osservato. Contrariamente a quanto atteso, non è stato inoltre rilevato alcun incremento di consumi nelle partite il cui ciclo si svolge a cavallo di due diverse stagioni, ma anche in questo caso sarebbe necessaria un'analisi più approfondita corredata di dati climatici per verificare se siano avvenuti realmente degli sbalzi repentini di temperatura durante tali cambi oppure, anche in virtù del cambiamento climatico, questi sbalzi si siano verificati lontani dal cambio di stagione.

Sebbene siano stati analizzati i dati di 84 partite che coinvolgevano oltre 200.000 suini, i risultati di questo studio devono essere interpretati con cautela, sia per i limiti del campione che era costituito da sole cinque aziende, sia per i potenziali problemi di qualità di alcune delle fonti dati.

CONCLUSIONI

Lo studio evidenzia un consumo elevato di antimicrobici nei suini durante il periodo dello svezzamento, dato che risulta in linea con quanto atteso per questa categoria di animali. Sebbene anche durante il 2019 l'impiego di tali farmaci sia rimasto frequente, la significativa riduzione che si è registrata nel corso degli anni rappresenta un dato incoraggiante ed un *trend* che dovrà essere mantenuto in futuro. Se confermato su un campione più ampio, l'effetto della stagione sull'andamento dei consumi dovrà essere un parametro da prendere in considerazione anche nella gestione aziendale. Tuttavia, il potenziale effetto degli sbalzi di temperatura dovrà essere investigato più accuratamente, tenendo conto di dati climatici precisi. L'utilizzo di antimicrobici critici, in particolare della colistina, che era notevolmente elevato all'inizio dello studio (2016), si è progressivamente ridotto, fino quasi ad azzerarsi nel 2019. Tale risultato conferma come sia possibile allevare suini senza la somministrazione di tali molecole, anche in contesti industriali.

BIBLIOGRAFIA

1. Alban L., Nielsen E.O., Dahl J. (2008) “A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production”. *Prev. Vet. Med.* 83, 115–129.
2. Bassi P., Trevisi P., Salvarani C., Pangallo G., Scali F., Luppi A., Rugna G., Motta V., Diegoli G., Merialdi, G. (2021) “Ridurre il consumo di antibiotico: risultati di un progetto PSR in 30 aziende dell’Emilia Romagna nel triennio 2016- 2018”. *Atti della SIPAS, Società Italiana di Patologia ed Allevamento dei Suini: XLVI Meeting Annuale. Peschiera (VR), 9-10 Settembre 2021*, 243–249.
3. Bortolaia V., Hendriksen R.S., Borck Høg B., Ellis-Iversen J., Korsgaard H.B., Petersen C.K., Boel J., Dalby T., Hammerum A.M., Hansen F., et al. (2019) “DANMAP 2018: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark”. (Kgs. Lyngby: Technical University of Denmark).
4. Callens B., Persoons D., Maes D., Laanen M., Postma M., Boyen F., Haesebrouck F., Butaye P., Catry B., Dewulf, J. (2012) “Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds”. *Prev. Vet. Med.* 106, 53–62.
5. Correa-Fiz F., Neila-Ibáñez C., López-Soria S., Napp S., Martinez B., Sobrevia L., Tibble S., Aragon V., Migura-Garcia, L. (2020) “Feed additives for the control of post-weaning *Streptococcus suis* disease and the effect on the faecal and nasal microbiota”. *Sci. Rep.* 10, 20354.
6. EMA (2019) “Categorisation of antibiotics in the European Union”. Disponibile a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
7. EMA (2021) “Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020”. Disponibile a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf
8. Fairbrother J.M., Nadeau É. (2019) “Colibacillosis”. In: Zimmerman J.J, Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K.J., Stevenson J.W., Zhang J. “Diseases of Swine”, 11a ed., John Wiley & Sons, Ltd, 807–834.
9. Heredia N., García S. (2018) “Animals as sources of food-borne pathogens: A review”. *Anim. Nutr.* 4, 250–255.
10. Ministero della Salute (2017) “Piano Nazionale di Contrasto dell’Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020”. Disponibile a: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2660
11. Philipsborn R., Ahmed S.M., Brosi B.J., Levy K. (2016) “Climatic Drivers of Diarrheagenic *Escherichia coli* Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis”. *J. Infect. Dis.* 214, 6–15.
12. Postma M., Vanderhaeghen W., Sarrazin S., Maes D., Dewulf J. (2017) “Reducing Antimicrobial Usage in Pig Production without Jeopardizing Production Parameters”. *Zoonoses Public Health* 64, 63–74.
13. Scali F., Santucci G., Maisano A.M., Giudici F., Guadagno F., Tonni M., Amicabile A., Formenti N., Giacomini E., Lazzaro M., et al. (2020) “The Use of Antimicrobials in Italian Heavy Pig Fattening Farms”. *Antibiotics* 9, 892.
14. Scoppetta F., Sensi M., Franciosini M.P., Capuccella M. (2017) “Evaluation of antibiotic usage in swine reproduction farms in Umbria region based on the quantitative analysis of antimicrobial consumption”. *Ital. J. Food Saf.* 6, 6886.
15. Segura M., Aragon V., Brockmeier S.L., Gebhart C., de Greeff A., Kerdsin, A., O’Dea,

- M.A., Okura M., Saléry M., Schultsz C., et al. (2020). "Update on *Streptococcus suis* Research and Prevention in the Era of Antimicrobial Restriction: 4th International Workshop on *S. suis*". *Pathogens* 9, 374.
16. Tarakdjian J., Capello K., Pasqualin D., Santini A., Cunial G., Scollo A., Mannelli A., Tomao P., Vonesch N., Di Martino G. (2020). "Antimicrobial use on Italian Pig Farms and its Relationship with Husbandry Practices". *Animals* 10, 417.
 17. Woolhouse M., Ward M., van Bunnik B., Farrar J. (2015) "Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment". *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 370, 20140083.
 18. WHO (2019) "Critically important antimicrobials for human medicine". Disponibile a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312266>