

MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIMICROBICI NEGLI ALLEVAMENTI DELL'EMILIA ROMAGNA NEL PERIODO 2016-2017: DATI PRELIMINARI

MONITORING ANTIMICROBIAL USE IN EMILIA ROMAGNA REGION HERDS DURING 2016-2017: PRELIMINARY RESULTS

PANGALLO G.¹, BASSI P.¹, MOTTA V.², SALVARANI C.², LUPPI A.¹, MERIALDI G.¹, SCALI F.¹, ALBORALI C.L.¹, BOSI P.², TREVISI P.²

¹Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia and Emilia-Romagna;
²Dip. Scienze e Tecnologie Agroalimentari (DISTAL), Università degli studi di Bologna, Bologna, Italy

Parole chiave: antimicrobico-resistenza, consumo antimicrobici

Key words: antimicrobial-resistance, antimicrobial use

RIASSUNTO

L'uso prudente degli antimicrobici nell'allevamento intensivo è un punto chiave per contrastare l'insorgere dei fenomeni di antimicrobico-resistenza. I risultati riportati in questo studio sono stati ottenuti dalle indagini condotte in un progetto della regione Emilia-Romagna volto a quantificare l'uso di farmaci antimicrobici in un campione di 30 allevamenti di suini, mettendo a confronto gli anni 2016 e 2017.

I dati relativi al consumo di antimicrobici sono stati elaborati per il calcolo delle *Defined Daily Dose Animal for Italy* (DDDAit). Il progetto ha previsto un percorso di riduzione del consumo del farmaco antimicrobico attraverso l'attività di formazione, l'assistenza nella scelta degli antimicrobici e l'implementazione del benessere, biosicurezza e dell'attività diagnostica nelle aziende partecipanti. Dal confronto dei dati raccolti nei due periodi considerati, si registra una riduzione dell'uso complessivo di antimicrobici (-22,1%) e degli HPCIA (*highest priority critically important antimicrobials*) (-47,3%). Nella categoria svezzati è stata osservata una riduzione del 53,46% del consumo di antimicrobici totali e dell'88,9% degli HPCIA. Un'importante riduzione è stata osservata anche nelle scrofe (-21,25% di antimicrobici totali e -62,89% HPCIA) e nei suini nella fase d'ingrasso (-16,33% di antimicrobici totali e -45,84% di HPCIA). Al contrario, un lieve aumento è stato riscontrato nei suinetti sottoscrofa (+2,49% di antimicrobici totali e +8,39% di HPCIA).

ABSTRACT

The prudent use and the reduction of antimicrobials usage (AMU) in food producing animals is a key point to counteract the emergence of antimicrobial-resistance. The results reported in this study were obtained from a survey conducted in a project of the Emilia-Romagna region aimed at quantifying AMU in a sample of 30 pig farms and comparing the results obtained for the years 2016 and 2017. The project has also concerned, through a training course for veterinarians and breeders, the implementation of welfare and biosecurity levels as a tool for reducing AMU. The data collected were processed for the calculation of the *Defined Daily Dose Animal for Italy* (DDDAit). Comparing the results obtained in the two periods considered, there is a reduction in overall AMU (-22.1%) and HPCIA (*highest priority critically important antimicrobials*) usage (-47.3%). Considering the different production categories included in the study,

in pigs during the weaning period a reduction of 53.6% of total AMU and of 88.9% of HPClAs was observed. An important reduction was also observed in sows (-21.25% overall AMU, -62.89% HPClAs) and in finishers (-16.33% of overall AMU, -45.84% of HPClAs). In contrast, a slight increase was found in suckling piglets (+2.49% of overall AMU, +8.39% of HPClAs).

INTRODUZIONE

L'utilizzo degli antimicrobici in allevamento comporta inevitabilmente l'instaurarsi di una pressione selettiva in grado di favorire la selezione e la diffusione di batteri resistenti e tale rischio aumenta a fronte di un uso irrazionale, spesso volto a sopperire a carenze gestionali e strutturali. La filiera suina rappresenta uno dei punti critici per l'insorgenza delle resistenze, questo soprattutto a causa di una gestione degli antimicrobici non sempre appropriato. Le principali criticità sono riconducibili a: scarso ricorso ad esami di laboratorio e limiti del percorso diagnostico; trattamenti di massa; somministrazione di antimicrobici per via orale; uso degli antimicrobici a scopo profilattico o metafilattico; utilizzo frequente e non giustificato di alcune classi d'antimicrobici considerate d'Importanza Critica per l'uomo (Critically important antimicrobials, CIAs).

Al fine di contenere l'antimicrobico-resistenza (AMR), il mondo scientifico è concorde nel sostenere che gli antimicrobici dovrebbero essere utilizzati esclusivamente a scopo terapeutico, a seguito di specifica diagnosi e che i trattamenti di massa a scopo metafilattico e soprattutto a scopo profilattico dovrebbero essere evitati o fortemente limitati.

La prevenzione delle malattie, attraverso l'applicazione di misure di biosicurezza, una migliore gestione degli allevamenti, il rispetto dei parametri di benessere ed il ricorso ad esami di laboratorio, diventano quindi fondamentali per la corretta gestione dell'antimicrobico nell'allevamento suinicolo e risultano indispensabili per prevenire o limitare l'insorgenza e la diffusione di batteri resistenti.

Questo problema deve essere affrontato secondo un approccio che coinvolga necessariamente i diversi "attori della filiera" (medico veterinario "prescrittore", medico veterinario pubblico, rete dei laboratori, allevatori e tecnici coinvolti nella gestione dell'allevamento), attivando piani di monitoraggio sul consumo di antimicrobici e sullo sviluppo di resistenze.

L'acquisizione di informazioni quantitative sulle prescrizioni degli antimicrobici nei singoli allevamenti è uno strumento indispensabile per il monitoraggio dei consumi e l'adozione di indici condivisi e standardizzati a livello di Comunità Europea, come ad esempio la "dose definita giornaliera" (es. Defined Daily Dose, DDD), permette di valutare i consumi di ciascun principio attivo (PA), in maniera uniforme rendendoli paragonabili nel tempo e tra diverse realtà produttive sia nazionali che internazionali.

L'armonizzazione dei dati potrà fornire utili indicazioni sulle decisioni da intraprendere per l'uso razionale di tutte le classi di antimicrobici, con particolare attenzione ai CIAs, in particolare quelli di massima priorità (*highest priority critically important antimicrobials* HPClAs) (WHO 2017), quali cefalosporine III e IV generazione, chinoloni, macrolidi e colistina, che andrebbero utilizzati in maniera limitata e/o solo in casi eccezionali, su specifica diagnosi ed in assenza di valide alternative terapeutiche dimostrate da test di sensibilità agli antimicrobici sugli agenti eziologici della malattia batterica diagnosticata. Secondo gli ultimi aggiornamenti disponibili pubblicati dall'EMA attraverso il report ESVAC 2018 l'Italia, insieme a Spagna e Cipro, è tra i maggiori consumatori di antimicrobico in Europa. La preoccupazione per il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza in batteri isolati da animali ha portato i vari Stati europei a rivedere le politiche

sanitarie mettendo in atto azioni volte a ridurre l'uso degli antimicrobici, soprattutto in ambito zootecnico.

Scopo del presente lavoro è quello di riportare i dati preliminari ottenuti dallo sviluppo di un progetto proposto dalla Regione Emilia Romagna volto a quantificare l'uso di antimicrobico in un campione di aziende suinicole, con lo scopo di una sua riduzione ($\geq 20\%$) nel triennio 2016-2019 attraverso un percorso di formazione di medici veterinari ed allevatori e l'implementazione dei livelli di benessere e biosicurezza aziendale (PSR 2014-2020 – misura 16.1.01 - F2A, Regione Emilia Romagna).

MATERIALI E METODI

Nel presente progetto sono state coinvolte 30 aziende suinicole con le seguenti caratteristiche produttive: 2 siti 1, 4 siti 1-2, 3 allevamenti a ciclo chiuso, 1 sito 2 e 20 siti 3 (tabella 1). Ogni azienda è stata visitata nel 2017 e 2018 per la raccolta dei dati relativi al consumo di antimicrobico rispettivamente per gli anni 2016 e 2017, basandosi sulle evidenze riportate nei registri aziendali. Inoltre sono state verificate le categorie di animali per le quali il farmaco veniva utilizzato, i parametri zootecnici (produttivi e riproduttivi) ed il numero di animali potenzialmente a rischio di essere trattati (tabella 1). I dati grezzi sono stati riorganizzati e inviati alla sede IZSLER di Brescia per l'elaborazione. I dati grezzi sono stati inseriti in un apposito database XML, utilizzando un software HTML5 e il calcolo del consumo di antimicrobici è stato eseguito secondo indicatori standardizzati, le DDDAit (*Defined Daily Dose Animal for Italy*), sviluppati durante la fase di validazione del sistema ministeriale ClassyFarm. Una DDDAit rappresenta la dose, in milligrammi di PA, utilizzata per tenere sotto trattamento un chilogrammo di peso vivo nell'arco di ventiquattro ore. Tale dosaggio non è tuttavia quello realmente somministrato a ciascun animale trattato, bensì, quello definito dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (dose standardizzata). Il consumo di antimicrobici è stato calcolato secondo la seguente formula generale:

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

I calcoli di consumo sono stati eseguiti separatamente per ciascuna categoria d'età (scrofe, suinetti sottoscrofa, svezzati, grassi). Il peso standard al trattamento per le scrofe è stato fissato a 240 kg, per i suinetti sottoscrofa a 4 kg, per gli svezzati a 12 kg e per i grassi a 100 kg.

Tabella 1: Tipologia e dati consistenza aziendale nel 2016.**Table 1:** Characteristic and data about farm consistency in 2016.

TIPOLOGIA AZIENDALE	N. SCROFE	N. SUINETTI	N. SVEZZATI	N. GRASSI
1. Ciclo chiuso	757	17886	16007	1500
2. Ciclo chiuso	824	23370	19383	5000
3. Ciclo chiuso	302	3930	1800	1656
4. Sito 1	1783	58452		
5. Sito 1	290	8066		
6. Sito 1-2	1196	32764	7816	
7. Sito 1-2	281	10002	7988	
8. Sito 1-2	541	14844	12444	
9. Sito 1-2	290	8066	7840	
10. Sito 2			15783	
11. Sito 3			7496	11847
12. Sito 3				6154
13. Sito 3				23455
14. Sito 3				5282
15. Sito 3				3892
16. Sito 3			7176	4395
17. Sito 3				12617
18. Sito 3				7202
19. Sito 3				8570
20. Sito 3				3323
21. Sito 3				3151
22. Sito 3				1500
23. Sito 3				2500
24. Sito 3				4766
25. Sito 3				1615
26. Sito 3				2819
27. Sito 3				2610
28. Sito 3				350
29. Sito 3				23741
30. Sito 3				3975

I dati relativi al consumo del farmaco, raccolti durante la prima visita, sono stati impiegati per la produzione di un report specifico per ogni singola azienda in cui sono state evidenziate le principali criticità relative all'uso dell' antimicrobico ed attraverso il quale è stato avviato un percorso di riduzione del consumo totale degli antimicrobici e, soprattutto, degli

HPCIAS. Questo si è basato principalmente su attività di formazione e di assistenza nella scelta delle molecole antibiotiche, prendendo in considerazione i principi dell'uso prudente dell'antimicrobico e, allo stesso tempo, promuovendo l'attività diagnostica nelle aziende coinvolte nel progetto. Infine, i dati ottenuti per i consumi nei due periodi considerati sono stati confrontati per evidenziare eventuali differenze.

RISULTATI

Dai rilevamenti effettuati, nel periodo 2017, rispetto al 2016, si evidenzia una riduzione complessiva nell'uso dell'antimicrobico pari al 22,1% e degli HPCIAS del 47,3%.

Per quanto riguarda il consumo totale, la riduzione maggiore è stata registrata nella categoria degli svezzati con un calo del 53,46% (103,98 DDDAit nel 2016 vs 48,39 DDDAit nel 2017), seguita dalle scrofe con una riduzione del 21,25% (19,11 DDDAit nel 2016 vs 15,05 DDDAit nel 2017). Nei grassi il consumo di antimicrobico ha evidenziato una diminuzione del 16,33% (22,59 DDDAit nel 2016 vs 18,9 nel 2017), mentre nei suinetti sottoscrofa è stato registrato un aumento del 2,49% (25,99 DDDAit nel 2016 vs 26,65 DDDAit nel 2017) (tabella 2).

Tabella 2: differenze delle DDDAit per ogni categoria produttiva negli anni 2016 e 2017.
Table 2: DDDAit differences by pig categories in the years 2016 and 2017.

DDDAit Scrofe			DDDAit Suinetti			DDDAit Svezzati			DDDAit Grassi		
2016	2017	Δ	2016	2017	Δ	2016	2017	Δ	2016	2017	Δ
19,11	15,05	-21,25%	25,99	26,65	2,49%	103,98	48,39	-53,46%	22,59	18,90	-16,33%

Per quanto riguarda gli HPCIAS è stata registrata una riduzione dell'88,9% per gli svezzati, del 62,89% per le scrofe e del 45,84% per i grassi, mentre è stato rilevato un aumento dell'8,39% nei suinetti sottoscrofa (tabella 3).

Tabella 3: differenze delle DDDAit per gli HPCIAS nelle diverse categorie produttive per gli anni 2016 e 2017.

Table 3: HPCIAS DDDAit differences in the pig categories in the years 2016 and 2017.

CLASSE	DDDAit SCROFE			DDDAit SUINETTI			DDDAit SVEZZATI			DDDAit GRASSI		
	2016	2017	Δ	2016	2017	Δ	2016	2017	Δ	2016	2017	Δ
Cefalosporine III e IV gen.	0	0	-	11,20	11,44	2,13%	0,14	0,10	-27,26%	0,05	0,02	-54,94%
Fluorochinoloni	0,71	0,64	-9,99%	1,20	1,48	18,89%	0,61	0,39	-35,32%	0,15	0,19	21,61%
Macrolidi	1,31	0,10	-92,26%	5,07	8,19	38,11%	5,26	2,50	-52,51%	2,40	1,67	-30,69%
Colistina	0,00	0,01	-	1,88	0,01	-99,61%	21,11	0,02	-99,92%	1,15	0,16	-86,51%
Totale	2,02	0,75	-62,89%	19,34	21,11	8,39%	27,12	3,01	-88,90%	3,75	2,03	-45,84%

Tra gli HPCIA, il dato più rilevante è rappresentato dalla forte riduzione dell'uso di colistina, con una diminuzione media del 95,3% tra i due periodi considerati, considerando le categorie dei suinetti, svezzati e grassi. Entrando nello specifico, appare importante sottolineare la notevole riduzione riscontrata per la categoria degli svezzati (-99,92%) nella quale l'uso della colistina ha sempre costituito la parte preponderante del suo utilizzo in suinicoltura.

Tra le altre molecole antibiotiche si registra una diminuzione nell'uso di macrolidi (-92,26%) e fluorochinoloni (-9,99%) per le scrofe. Negli svezzati si riporta una riduzione nell'uso di macrolidi (-52,51%), fluorochinoloni (-35,32%) e delle cefalosporine di III-IV generazione (-27,26%), così come per i grassi dove questa ha interessato le cefalosporine di III-IV generazione (-54,94%) e i macrolidi (-30,69%) mentre per i fluorochinoloni il dato appare in aumento (+21,61%). Per i suinetti sottoscrofa, al contrario, è stato registrato un aumento nell'uso di macrolidi (+38,11%), dei fluorochinoloni (+18,89%) e delle cefalosporine di III-IV generazione (+2,13%).

Infine, le molecole antimicrobiche mediamente più utilizzate nei due periodi in esame sono risultate essere l'amoxicillina e la doxiciclina per le scrofe, il ceftiofur e l'amoxicillina per i suinetti sottoscrofa, l'amoxicillina e la tiamulina per gli svezzati, la lincomicina e le formulazioni a base di trimethoprim + sulfamidici per i grassi.

Per quanto riguarda la via di somministrazione, è stata registrata una diminuzione dell'uso di premiscelate a favore della polvere orale (43,1% vs 46,2%) negli svezzati, mentre per le altre categorie, in proporzione non sono state registrate variazioni significative nel 2017 rispetto al 2016. Nei grassi la premiscela rimane la via di somministrazione più utilizzata (50,2%), mentre la polvere orale rimane la più frequente nelle scrofe (73,9%). La somministrazione per via parenterale è ovviamente quella maggiormente praticata nei suinetti lattanti (93,3%) (figura 1).

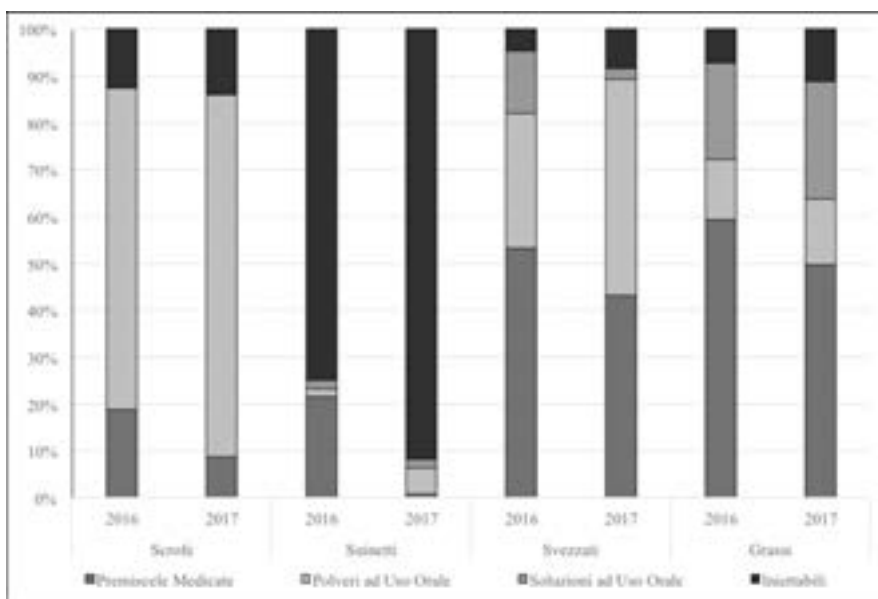


Figura 1: via di somministrazione degli antimicrobici nel biennio 2016-2017.

Figure 1: route of antimicrobial administration in the two-year period 2016-2017.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

I risultati preliminari del progetto pilota riportati nel presente lavoro mostrano, per il campione di aziende incluse nello studio, una riduzione media del 22,1% nell'uso di antimicrobico e del 47,3% per quanto riguarda i CIAs tra i due periodi temporali messi a confronto. Tale riduzione è risultata essere maggiormente apprezzabile, in ordine, per la categoria degli svezzati (-53,46%), seguita dalle scrofe (-21,25%) e dai grassi (-16,33%), mentre è stato

osservato un lieve aumento per il consumo nei suinetti (2,49%).

In generale la diminuzione del consumo di antimicrobico osservata è attribuibile a diversi fattori tra cui l'attività di informazione e formazione di allevatori e veterinari coinvolti nel progetto, con i quali è stato intrapreso un percorso caratterizzato dalla valutazione delle criticità aziendali in termini di uso del farmaco antimicrobico, studio di possibili misure di riduzione, unitamente all'analisi delle problematiche sanitarie aziendali. A questo si deve aggiungere l'attività di valutazione dei punti critici aziendali relativi al benessere e alla biosicurezza condotta nel corso del progetto, che ha fornito spunti di miglioramento da applicare nelle aziende coinvolte. Infine, la crescente consapevolezza degli addetti ai lavori nei confronti di una problematica divenuta progressivamente oggetto di controllo da parte dell'Autorità Sanitaria, ha giocato un ruolo fondamentale nel predisporre condizioni ideali per il raggiungimento degli obiettivi prefissati. In particolare, la riduzione osservata per la categoria degli svezzati, tra i due periodi considerati, è largamente influenzata dal dato relativo alla colistina (-99,92% tra i due periodi in esame). Questo dato è sostanzialmente da attribuire alla recente storia che ha interessato questa molecola, per la quale si è reso necessario un cambio di rotta rispetto al passato. La colistina era largamente impiegata in suinicoltura per la terapia, metafilassi e profilassi delle forme gastroenteriche sostenute da *Escherichia coli* e *Salmonella* spp. La rinnovata importanza della colistina come farmaco salvavita in medicina umana per la terapia delle infezioni da enterobatteri multiresistenti e la scoperta in alcuni di questi ceppi batterici, del gene plasmidico MCR-1 codificante per la resistenza alla colistina, hanno portato il mondo scientifico e politico a rivedere l'opportunità di utilizzo di questo antimicrobico in zootecnia. A questo proposito la decisione della Commissione Europea nel luglio 2016 (a seguito del parere EMA sull'argomento), il DMS n. 117/2016 e la nota del Ministero della Salute del 05/08/2016 (n° 18992), hanno posto importanti limitazioni all'utilizzo della colistina, inquadrandola, di fatto, come molecola d'importanza critica. L'uso responsabile della colistina prevede il suo impiego unicamente come ultima risorsa, qualora nessun efficace trattamento alternativo sia disponibile e sulla base di test di sensibilità.

L'assenza di riduzione descritta per i suinetti sottoscrofa è legata principalmente a trattamenti di routine sia profilattici sia metafilattici che questi ricevono in corrispondenza della castrazione e del taglio della coda nella prima settimana di vita e, frequentemente, anche al momento dello svezzamento. Tali approcci terapeutici vedono non di rado l'impiego di HPCIA ed in particolare del ceftiofur, nella maggior parte dei casi per la prevenzione di forme cliniche legate ad infezione da *Streptococcus* spp. A questo proposito si ritiene non adeguato l'impiego di un antimicrobico d'importanza critica come il ceftiofur con queste modalità, essendo presenti valide alternative ad esempio tra gli altri antimicrobici β -lattamici.

Per quanto riguarda le molecole più utilizzate nel biennio in esame, l'amoxicillina ricopre un ruolo molto importante soprattutto per la categoria degli svezzati e dei suinetti sottoscrofa, per il controllo di forme morbose sostenute da *Streptococcus* spp. Nei grassi, invece, le molecole più utilizzate sono la lincomicina, i sulfamidici+trimethoprim e l'amoxicillina, impiegati per il trattamento, rispettivamente, di forme enteriche (soprattutto sostenute da *B. hyodysenteriae*) e respiratorie (da *P. multocida* e *A. pleuropneumoniae*) tipiche di questa fase di allevamento.

La via di somministrazione orale attraverso l'acqua di bevanda o il mangime, è risultata essere la più comune in tutti gli allevamenti inclusi nello studio. Il dato ottenuto è risultato essere in linea con la maggior parte dei Paesi europei (dati EMA, 2018) e questo in virtù del fatto che la terapia di massa presenta alcuni vantaggi di tipo gestionale e permette un approccio metafilattico e profilattico, che tuttavia non è in linea con i principi di uso prudente dell'antimicrobico.

In Italia, come si evince dai dati ESVAC, il trend del consumo di antimicrobici in zootecnia appare in diminuzione come osservato per la maggior parte dei Paesi europei (report ESVAC, 2018). I risultati ottenuti nel presente studio hanno evidenziato come la promozione di

formazione (seminari, incontri, convegni), l'attività di consulenza alle aziende, avvalendosi anche delle evidenze riscontrate in sede diagnostica (esami di laboratorio, test di sensibilità antimicrobica) e l'identificazione dei punti critici in materia di benessere e di biosicurezza aziendale possono costituire un valido strumento per la riduzione dei consumi del farmaco antimicrobico. Principi, questi, contenuti nel Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR 2017-2020), in vigore dal 2017 che si pone come obiettivo la diminuzione del consumo di antimicrobici e, in particolare: riduzione del 30% di antimicrobici in ambito veterinario, riduzione del 30% di antimicrobici in formulazioni farmaceutiche per via orale (premiscele, polveri e soluzioni orali) e la riduzione del 10% di HPCIAS. Gli obiettivi di riduzione sopracitati riguardanti il settore veterinario verranno valutati nel 2020 rispetto al dato del 2016. Gli strumenti per il raggiungimento degli obiettivi riportati nel piano sono l'introduzione della ricetta elettronica, la classificazione delle aziende sulla base del rischio di sviluppo di antimicrobico-resistenza (AMR), la predisposizione di linee guida per l'uso prudente di antimicrobici in animali produttori di alimenti e animali da compagnia, il rafforzamento del sistema di sorveglianza e monitoraggio dell'AMR e la promozione di programmi di comunicazione, formazione e informazione.

Infine, la raccolta dei dati relativi al consumo dell'antimicrobico nel 2018 è tutt'ora in corso e l'elaborazione finale di queste informazioni, unitamente alla valutazione dei dati relativi al livello di benessere e di biosicurezza, potranno fornire indicazioni sulle possibili correlazioni tra questi aspetti gestionali e il consumo del farmaco antimicrobico, come già dimostrato da altri Autori (Gelaude et al. 2014; Postma et al. 2017).

RINGRAZIAMENTI

I dati presentati sono stati raccolti nell'ambito del progetto n. 5005479 (2016-2019) finanziato nell'ambito del PSR 2014-2020 – misura 16.1.01 - F2A, della Regione Emilia Romagna. Si ringraziano i Colleghi Veterinari e gli Allevatori che attraverso la loro attività e collaborazione hanno permesso la realizzazione del progetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Brogan D.M. and Mossialos E. (2016). A critical analysis of the review on antimicrobial resistance report and the infectious disease financing facility. *Global Health* 12: 8.
2. European Medicines Agency (EMA). (2018). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016: trends from 2010 to 2016. Eighth ESVAC report.
3. European Medicines Agency (EMA). (2014). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health.
4. Gelaude P., Schlepers M., Verlinden M., Laanen M., Dewulf J. (2016). Biocheck.UGent: A quantitative tool to measure biosecurity at broiler farms and the relationship with technical performances and antimicrobial use. *Poultry Science* 93 :2740–2751.
5. Ministero della Salute. Decreto 25 luglio 2016 n°117. *Gazzetta Ufficiale* n.197 del 24/8/2016. www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/24/16A06233/sg;
6. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR). Ministero della Salute, Italia. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf
7. Postma M, Vanderhaeghen W, Sarrazin S, Maes D, Dewulf J. Reducing Antimicrobial Usage in Pig Production without Jeopardizing Production Parameters. *Zoonoses Public Health*. **64**; (1):63-74.
8. World Health Organization (WHO). (2017). Critically important antimicrobials for human medicine: ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. 5th rev. ISBN 978-92-4-151222-0.