



Ministero della Salute

**Direzione Generale
della Sanità Animale e
dei Farmaci Veterinari**

**Metodologia di calcolo e di valutazione del
consumo degli antimicrobici nel settore
veterinario**

**DDD e DCD Defined Daily Dose Animal for
Italy (DDDAit)**

**Con la collaborazione dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della
Lombardia e dell'Emilia Romagna**

Sommario

Definizioni e acronimi	1
Ambito di intervento	2
Premesse	3
Fonte per il calcolo del consumo degli antimicrobici	3
Razionale della metrica	4
Calcolo del consumo di antimicrobici	6
Formula generale.....	6
Integrazione con la Banca Dati Nazionale (BDN) e il Sistema Informativo della Farmacosorveglianza.....	6
Calcolo dei milligrammi di principio attivo (PA)	7
Calcolo delle DDDAit totali.....	9
Calcolo dei “Giorni/Animale”	10
<i>Categorie animali e identificazione degli animali a rischio</i>	<i>11</i>
Prodotti che non prevedono una dose per chilogrammo di peso vivo.....	13
<i>Intramammari (lattazione)</i>	<i>13</i>
<i>Intramammari (asciutta)</i>	<i>13</i>
<i>Intrauterini</i>	<i>13</i>
<i>Calcolo dei “giorni/animale”</i>	<i>14</i>
<i>Altri antimicrobici ad uso topico</i>	<i>14</i>
Principi attivi “critici”	15
Riferimenti bibliografici	16
Allegato I: Esempi di calcolo dei consumi a livello aziendale	18

Definizioni e acronimi

AACTING	Network on quantification of veterinary Antimicrobial usage at herd level and Analysis, CommunicaTion and benchmarkING to improve responsible usage
AMEG	Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group
BDN	Banca Dati Nazionale per l'identificazione e registrazione degli animali
ClassyFarm	Sistema informatizzato per la classificazione delle aziende zootecniche in base ad una valutazione dei rischi
DDD	Defined Daily Dose
DCDAit	<i>Defined Course Dose Animal for Italy</i> - dose in milligrammi di principio attivo utilizzata per tenere sotto trattamento un chilogrammo di peso vivo nell'arco di un intero ciclo di terapia . Tale dose non è quella realmente somministrata bensì quella corretta, definita dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). La DCDAit del principio attivo di un determinato farmaco si ottiene moltiplicando la DDDAit sua per i giorni di trattamento
DDDAit	<i>Defined Daily Dose Animal for Italy</i> - dose in milligrammi di principio attivo utilizzata per tenere sotto trattamento un chilogrammo di peso vivo nell'arco di ventiquattro ore . Questa dose non rappresenta quella realmente somministrata in campo bensì la posologia corretta, definita dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Tale dose è identificata e separata per ciascun principio attivo presente nei farmaci antimicrobici veterinari utilizzabili nelle specie inserite nel sistema di monitoraggio
EMA	European Medicines Agency
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PA	Principio attivo
PCU	Population Correction Unit
PNCAR	Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Ambito di intervento

Tra le azioni a livello centrale previste, per il settore veterinario, nel PNCAR 2017-2020 e aventi l'obiettivo di rafforzare il sistema di sorveglianza delle vendite e dell'uso dei medicinali veterinari vi è la **diffusione della metodologia di calcolo e di valutazione del consumo degli antimicrobici impiegati nel settore veterinario per tipologia e consistenza di allevamento (DDDAit, DCDAit o altri indicatori concordati con il livello centrale)**. La sorveglianza delle vendite e dell'uso dei medicinali veterinari in generale, e degli antimicrobici in particolare, rappresenta infatti una delle precauzioni principali nel quadro delle azioni messe in essere per contenere lo sviluppo e la diffusione dell'antimicrobico-resistenza e per valutarne il loro impatto e la loro efficacia.

L'utilizzo di misura standardizzate di calcolo si prefigge l'obiettivo di **migliorare l'esattezza** della stima dell'esposizione dell'animale agli antimicrobici. Unità di misura più accurate consentono una migliore **analisi delle tendenze** nel tempo e una **comparazione tra le specie** a livello locale, nazionale ed europeo.

Gli algoritmi di calcolo sviluppati e utilizzati nei progetti ministeriali, attivati per la creazione dello Strumento Informatico (ClassyFarm) di supporto all'attività di classificazione delle aziende zootecniche sulla base del rischio di sviluppo e diffusione di batteri resistenti agli antimicrobici, sono il risultato di un lavoro costantemente aggiornato e perfezionato nel tempo attraverso anche il confronto anche con esperti internazionali di:

- European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC¹) network
- network on quantification of veterinary Antimicrobial usage at herd level and Analysis, Communication and benchmarkING to improve responsible usage (AACTING²)

Il calcolo dei consumi degli antimicrobici a **livello aziendale, in tutte le specie animali o in specifiche produzioni di origine animale** è un procedimento complesso. Esso richiede non soltanto l'**analisi dei medicinali veterinari utilizzati** (differenze di dosaggio e di durata del trattamento) ma anche dei **soggetti, detti "animali a rischio"**, che possono essere esposti a tali medicinali (numero e peso). Un'ulteriore difficoltà è rappresentata proprio dalla repentina variazione della biomassa cui possono andare incontro i soggetti allevati. A titolo esemplificativo, un suino da ingrasso è in grado di passare, in meno di un anno, da un peso alla nascita attorno ad 1 kg agli oltre 170 kg pre-macellazione. Appare chiaro, quindi, che i consumi sui soggetti a inizio ciclo non possono essere direttamente sommati con quelli a fine ciclo, soprattutto nell'ottica di una futura gestione strategica dell'impiego degli antimicrobici. Inoltre, nell'allevamento suinicolo, un'ulteriore complicazione è generata dalla presenza di aziende che allevano "animali a rischio" appartenenti a categorie molto differenti. Ad esempio, in un allevamento suino a ciclo chiuso sono stabulate tutte le categorie zootecniche (riproduttori, suinetti sottoscrofa, svezzati, ecc.), mentre, in un allevamento da ingrasso soltanto una di queste (grassi). Pertanto, il valore finale non può che rappresentare un **dato standardizzato**, con criteri definiti a livello nazionale (annuale/semestrale/specie/tipologia produttiva/vie di somministrazioni, ecc.), calcolato sulle specifiche categorie animali identificate da parametri zootecnici ben definiti. È questo che rende ancora più necessaria l'elaborazione e la diffusione del presente documento.

¹ <https://www.ema.europa.eu/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>

² <http://www.aacting.org/>

Premesse

- Tutti i parametri e gli standard illustrati in questo documento potranno essere **soggetti a revisioni** e variazioni, a seguito di innovazioni scientifiche, in conformità con linee guida predisposte nell’ambito del progetto ESVAC o di altri entri/gruppi nazionali e/o internazionali.
- L’**indicatore** di consumo degli antimicrobici descritto nel presente documento è stato sviluppato con l’obiettivo di fornire uno **strumento di sanità pubblica** finalizzato alla riduzione dell’uso di antimicrobici e, di conseguenza, al calo della pressione selettiva sui batteri. Tale indicatore **non è stato concepito per valutazioni di natura commerciale** come, ad esempio, l’analisi dei *trend* di vendita di determinati medicinali.
- DDDAit, DCDAit ed indicatori derivati rappresentano un **compromesso** tra **standardizzazione** ed **applicabilità** del calcolo dei consumi di antimicrobici su un’ampia popolazione animale, non quantificano le somministrazioni reali sui singoli individui, bensì un *proxy* basato sulle attuali conoscenze tecnico-scientifiche.
- Nel presente documento, il termine “**antimicrobici**” è da considerarsi una traduzione letterale del termine inglese “*antimicrobials*”, così come inteso da ESVAC, pertanto, esso non fa riferimento né a molecole fungicide né ad antivirali.

Fonte per il calcolo del consumo degli antimicrobici

Il calcolo del consumo degli antimicrobici si basa sui dati presenti nel sistema informatizzato di tracciabilità dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati, che comprende la ricetta veterinaria elettronica, normato dalla **legge 20 novembre 2017, n. 167** (G.U. Serie Generale, n. 277 del 27 novembre 2017).

I dati acquisiti derivano dalle informazioni presenti nel registro dei trattamenti elettronico, ove disponibile.

In sua assenza, si adoperano i dati relativi allo scarico dei medicinali veterinari tenuti come scorte, laddove ne è prevista una specifica autorizzazione ai sensi dell’art. 80 del d.lgs. 16 aprile 2006, n. 193 e s.m.i. A tale fine, è presente un campo addizionale nella maschera inerente lo scarico per “trattamento” per l’inserimento dell’informazione relativa alla categoria animale su cui è stato impiegato il medicinale. La non valorizzazione di tale campo, comporta la visualizzazione del seguente messaggio “*In assenza delle informazioni sulle categoria animali, non sarà possibile eseguire il calcolo dei consumi*”.

Nei casi di non autorizzazione alla tenuta delle scorte di medicinali veterinari, i dati di utilizzo sono acquisiti dalle prescrizioni veterinarie.

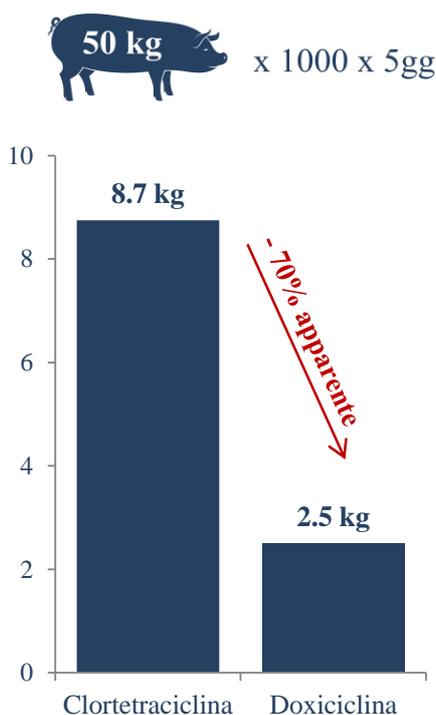
Razionale della metrica

Il progetto ESVAC, allo stato attuale, produce un report annuale che illustra i consumi di antimicrobici stratificati per ciascuno Stato partecipante (l'adesione è su base volontaria).

In tale documento, i consumi sono espressi come il **rapporto** tra la massa di **tutti** gli **antimicrobici** venduti, in un dato anno e una stima dell'**intera biomassa animale** "a rischio" allevata quell'anno.

Nella fattispecie, l'indicatore di consumo è espresso come milligrammi di principio attivo per "population correction unit" (mg/PCU). Una singola PCU rappresenta orientativamente un chilogrammo di peso vivo "a rischio" e, in linea generale, le PCU di un dato Paese vengono calcolate moltiplicando, per specifici pesi standard al trattamento, il numero medio di animali "da vita" (es. bovine da latte, scrofe) presenti annualmente in quel Paese e il numero totale di animali da carne (es. polli, suini) macellati quell'anno. Nel computo delle PCU di ciascuno Stato vengono considerate anche importazioni ed esportazioni.

Le PCU sono un indicatore tecnico piuttosto complesso e una loro descrizione dettagliata non rientra tra gli obiettivi del presente documento. Inoltre, tale indicatore è stato sviluppato per **stime a livello nazionale** e non risulta sempre applicabile per identificare la biomassa allevata da una singola azienda. A titolo esemplificativo, le PCU della specie suina vengono calcolate sommando la biomassa delle scrofe (presenza media annuale moltiplicata per 240 kg) e quella dei suini all'ingrasso (numero di capi macellati nell'anno moltiplicato per 65 kg). Tale approccio risulterebbe prontamente "traducibile", a livello di singole aziende, solo per i cicli chiusi. L'indicatore "mg/PCU" presenta dei limiti anche dal punto di vista del numeratore poiché esso misura solo la massa dei principi attivi venduti/immessi sul mercato durante l'anno di riferimento, **senza tener conto** di possibili **differenze di dosaggi** degli stessi (vedi esempio sottostante).



Esempio: supponendo di trattare 1.000 suini, del peso di 50 kg, per 5 giorni con clortetraciclina (35 mg/kg PV die), verranno consumati 8,75 kg di principio attivo. Trattando lo stesso gruppo di animali, per lo stesso tempo, con doxiciclina (10 mg/kg PV die) verranno invece consumati solo 2,5 kg di principio attivo. La seconda molecola, infatti, pur appartenendo alla medesima classe della prima (le tetraciclina), è attiva a un dosaggio nettamente inferiore.

Applicando una metrica basata sulla sola sulla massa di principio attivo si osserverebbe, paragonando le due somministrazioni, una differenza dei consumi di oltre il 70%.

Dal punto di vista del rischio per l'antibiotico-resistenza, tale **differenza** risulterebbe ovviamente **solo apparente**, infatti, la pressione selettiva sui batteri resterebbe tendenzialmente la medesima, poiché, sia il numero di suini trattati sia il tempo di esposizione resterebbero invariati, a prescindere dalla scelta di somministrare clortetraciclina o doxiciclina.

L'indicatore “mg/PCU”, come già accennato, è stato sviluppato per la valutazione dei consumi a livello nazionale e dovrebbe fornire una stima affidabile sui *trend* di consumo pluriennali del singolo Stato. Il confronto tra Paesi differenti, invece, deve essere fatto con cautela poiché le popolazioni animali e i principi attivi consumati possono variare anche notevolmente tra le diverse nazioni.

Durante l'ultimo decennio è divenuto evidente, anche in ambito veterinario, che gli indicatori basati sulla sola massa degli antimicrobici consumati, a prescindere dal loro dosaggio, presentino delle rilevanti limitazioni. Tale approccio risulta, infatti, insufficiente per la valutazione dei consumi a livello aziendale, dove la scelta dei principi attivi da somministrare agli animali può variare vistosamente. I medicinali più recenti, inoltre, richiedono un dosaggio tendenzialmente minore rispetto a quelli meno recenti e, paradossalmente, a fronte di una diminuzione della massa totale di principi attivi consumati, la pressione selettiva su batteri patogeni e commensali potrebbe restare invariata (vedi anche esempio nel presente capitolo) o, addirittura, aumentare. Per ovviare a questa limitazione è necessario adottare un sistema che tenga conto anche delle differenze di posologia tra i diversi antimicrobici; sono nati così, nel corso degli anni, diversi standard basati sul concetto di DDD (*Defined Daily Doses*). La prima metrica basata sulle DDD è stata proposta dall'OMS, già negli anni '70, per armonizzare eventuali studi e/o sistemi di monitoraggio sull'impiego di medicinali negli esseri umani. Anche in ambito veterinario sono stati proposti diversi standard basati sulle DDD. Tuttavia, allo stato attuale, un indicatore universalmente riconosciuto non è ancora disponibile. Nel 2016, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), nell'ambito del progetto ESVAC, ha reso disponibile una nuova metrica denominata DDDvet (*Defined Daily Dose for animals*). Le DDDvet sono state sviluppate per bovini, broiler e suini analizzando gli RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) degli antimicrobici in vendita in nove Stati Membri³.

La scelta di sviluppare le DDDAit (*Defined Daily Dose Animal for Italy*), anziché adottare fin da subito le DDDvet, è stata dettata dal fatto che le **DDDvet** sono basate su **posologie di altri Paesi** e che, tutt'oggi, sono ancora incomplete. Nella fattispecie, **non sono disponibili** le **DDDvet** per:

- macrolidi ad azione “*long-acting*” (gamitromicina, tildipirosina, tulatromicina nel suino);
- antimicrobici intramammari per la terapia in asciutta (tutti);
- alcuni principi attivi contenuti in medicinali autorizzati alla vendita in Italia (es. dicloxacillina iniettabile).

Pertanto, implementare direttamente le DDDvet avrebbe richiesto un approccio ibrido, che avrebbe mescolato l'indicatore ESVAC con standard basati su dati nazionali. Un'altra differenza tra DDDAit e DDDvet è rappresentata dalle modalità di assegnazione delle DDD: nel caso delle DDDAit ogni medicinale ha una sua specifica unità di misura (vedi capitolo

³ Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Paesi Bassi, Spagna, Svezia, Regno Unito e Repubblica Ceca.

Calcolo delle DDDAit **totali**), mentre le DDDvet sono rappresentate da medie o mode delle posologie di determinati prodotti. La scelta di legare la DDDAit al singolo medicinale ha il vantaggio di avvicinarsi maggiormente ai dosaggi reali e lo svantaggio di rendere più complesso il confronto con altri indicatori standardizzati come, appunto, le DDDvet. Tale approccio, come già specificato nelle premesse di questo documento, potrà essere revisionato nei futuri aggiornamenti del sistema anche affiancando all'indicatore nazionale quello ESVAC.

Calcolo del consumo di antimicrobici

Formula generale

Attraverso l'elaborazione dei dati presenti nel sistema ClassyFarm, il consumo di antimicrobici viene espresso come **giorni standard di trattamento** a cui **ciascun animale** allevato (giorni/animale), in una data azienda, è stato **potenzialmente esposto**, 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 consumi sono analizzati separatamente per ogni categoria animale (es. scrofe, vacche, vitelli, ecc.) presente in allevamento; inoltre, **tutti i principi attivi vengono processati singolarmente, anche qualora facciano parte di un'associazione**.

Nei prossimi capitoli verrà illustrato dettagliatamente ciascun passaggio dell'algoritmo di calcolo, eventuali eccezioni (es. prodotti intramammari) ed approfondito il significato dell'indicatore di consumo.

Il sistema, oltre ai “giorni/animale”, è in grado di calcolare anche i **cicli di trattamento** standard cui **ciascun animale è potenzialmente esposto**. Tale indicatore, basato sulle DCDAit (*Defined Course Dose Animal for Italy*), viene attualmente calcolato per ragioni statistiche e non viene considerato direttamente nella valutazione dei consumi aziendali. Pertanto, il presente documento si concentrerà sulla spiegazione dei “giorni/animale”. Il significato degli indicatori basati sulle DCD e del loro rapporto con le DDD potrà essere, tuttavia, discusso in future revisioni o aggiornamenti del presente documento.

Integrazione con la Banca Dati Nazionale (BDN) e il Sistema Informativo della Farmacosorveglianza

I dati di consumo aziendali, attualmente, vengono acquisiti **retrospettivamente** su base **annuale** o **semestrale**. I dati inseriti nel sistema ClassyFarm per il calcolo del consumo di antimicrobici provengono da fonti ufficiali (registri di carico/scarico, prescrizioni, registri dei trattamenti, ecc.).

Con la progressiva informatizzazione delle prescrizioni veterinarie (e dei registri) e la più stretta integrazione tra BDN e sistema ClassyFarm, si prevede di acquisire ed analizzare il dato di consumo anche su base mensile.

Tale percorso è complesso, anche in virtù dell'importante mole di dati da elaborare, pertanto i tempi tecnici necessari per una completa e funzionale integrazione su scala nazionale potrebbero risultare piuttosto lunghi.

Si presume che eventuali lacune informative, soprattutto per l'identificazione degli animali a rischio nella specie suina (vedi capitolo *Ambito di intervento*), potranno essere colmate dai veterinari aziendali, previa specifica formazione.

Calcolo dei milligrammi di principio attivo (PA)

Il sistema ClassyFarm processa i consumi acquisendo direttamente confezioni/sacchi/flaconi/ecc. (o frazioni di essi) prescritti durante il periodo preso in esame.

La variabile adottata per **identificare univocamente** un medicinale è la sua autorizzazione all'immissione in commercio (**AIC**). Inserendo le confezioni consumate di un dato medicinale il sistema calcola automaticamente anche la quantità, in **milligrammi**, di **principio attivo presente** in tali confezioni.

Esempio: registrando la somministrazione di 2 confezioni da 500g di “Medicinale X”, contenente doxiciclina al 50%, il **PA consumato** è pari a **500.000 mg**

I **milligrammi di principio attivo** contenuti in una **confezione** di un dato medicinale sono calcolati sulla base delle informazioni presenti nel suo riassunto delle **caratteristiche del prodotto** (RCP). Qualora il quantitativo di principio attivo sia espresso in unità internazionali (UI) o come profarmaco, si procede alla conversione in milligrammi secondo gli standard indicati da ESVAC (vedi Tabella 1 e

Tabella 2).

Tabella 1 – Standard di conversione delle unità internazionali

Principio Attivo	UI/mg	mg/UI
Bacitracina	74	0,013514
Benzilpenicillina (penicillina G) Procaina	1667	0,000600
Clorotetraciclina	900	0,001111
Colistina metansolfonato	12700	0,000079
Colistina solfato	20500	0,000049
Di-idrostreptomicina solfato	820	0,001220
Eritromicina	920	0,001087
Gentamicina	620	0,001613
Kanamicina solfato	796	0,001256
Ossitetraciclina	870	0,001149
Neomicina B solfato (framicetina)	670	0,001492
Neomicina solfato	755	0,001325
Paromomicina (aminosidina)	675	0,001481
Polimixina B solfato	8403	0,000119
Spiramicina	3200	0,000313
Streptomicina	785	0,001274
Tetraciclina	982	0,001020
Tilosina	1000	0,001000
Tobramicina	875	0,001143

Tabella 2 - Standard di conversione dei profarmaci

Profarmaco	Fattore di Conversione
Benetamin-benzilpenicillina (penicillina G)	0,65
Benzatin-benzilpenicillina (penicillina G)	0,74
Benzatin-cefalexina	0,36
Benzatin-cefapirina	0,41
Benzatin-cloxacillina	0,43
Benzatin-fenossimetilpenicillina (penicillina V)	0,38
Benzatin-oxacillina	0,69
Benzilpenicillina (penicillina G) Procaina	0,61
Penetamato iodidrato (precursore penicillina G)	0,63

Calcolo delle DDDAit totali

Poiché la dose terapeutica degli antimicrobici può variare anche notevolmente, i **milligrammi di principio attivo** consumati vengono rapportati alla loro dose giornaliera, secondo lo standard DDDAit.

Una **DDDAit**, salvo casi particolari (es. prodotti intrauterini o intramammari), rappresenta la dose in **milligrammi di principio attivo** utilizzata per tenere sotto trattamento un **chilogrammo di peso** nell'arco di **ventiquattro ore**. Tale **dosaggio** non è quello realmente somministrato a ciascun animale trattato bensì quello **definito dall'RCP**. Per ciascuno medicinale veterinario è stata calcolata una specifica DDDAit.

Esempio: registrando la somministrazione di 2 confezioni da 500g di “Medicinale X” (doxiciclina al 50%) il cui RCP indica un dosaggio di doxiciclina pari a 10 mg per kg di peso vivo al giorno, le **DDDAit** consumate sono pari a:

$$\frac{500.000 \text{ mg PA}}{10 \text{ mg/kg PV DIE}} = 50.000$$

Qualora i dosaggi non siano stati espressi in maniera univoca nell'RCP, si è proceduto a definire la DDDAit come riportato nella Tabella 3.

Tabella 3 – Casi specifici per il calcolo delle DDDAit

Caso specifico	Soluzione adottata
Dose indicata forma d'intervallo (massimo e minimo dosaggio giornaliero)	DDDAit identificata come media di tale <i>range</i>
<i>Esempio:</i> principio attivo che prevede un dosaggio di 5-10 mg/kg al giorno; DDDAit = 7,5	
Farmaco contenente più di un principio attivo	DDDAit assegnata separatamente per ogni principio attivo
Principio attivo long acting	DDDAit calcolata dividendo la dose per la durata dell'attività terapeutica
<i>Esempio:</i> principio attivo che con una singola somministrazione di 12 mg/kg fornisce un intero ciclo terapeutico pari a 6 giorni; DDDAit = 2	
Farmaco che prevede un dosaggio diverso secondo la categoria animale	DDDAit assegnate separatamente per categoria animale
Principio espresso in Unità Internazionali	Conversione in milligrammi secondo le indicazioni ESVAC (vedi Tabella 1)
Dosaggio espresso come concentrazione del prodotto per tonnellate di mangime o per 1000 litri di acqua	DDDAit calcolata secondo assunzioni giornaliere standard, per chilogrammo di peso vivo, di alimento e acqua come indicato da ESVAC: <ul style="list-style-type: none"> – Suini = 0,04 kg alimento e 0,10 l d'acqua – Bovini = 0,02 kg alimento e PV 0,10 l d'acqua – Broiler = 0,13 kg alimento e PV 0,23 l d'acqua

Calcolo dei “Giorni/Animale”

Le **DDDAit totali consumate**, calcolate col metodo sopradescritto, non sono sufficienti ad analizzare il consumo di antimicrobici delle singole aziende poiché forniscono informazioni limitate e di difficile comprensione, pertanto, devono essere confrontate con la **biomassa** di quelli che vengono definiti “*animali a rischio*” di essere trattati.

Tutte le valutazioni sui consumi di antimicrobici vengono eseguite per **categoria** di peso e/o d’età (identificata in generale come “categoria animale”).

In Tabella 4 sono riportate le categorie animali considerate dal sistema per i calcoli di consumo. Anche in questo caso tali categorie potrebbero non rispecchiare esattamente la loro definizione zootecnica ma essere standardizzate e aggregate per ragioni di fattibilità (es. magroni e grassi).

Tabella 4 – Categorie animali identificate per le diverse specie

Categoria	Definizione
<i>Suini</i>	
Scrofe (Riproduttori)	Suini destinati alla riproduzione, presenti in aziende ciclo chiuso e ciclo aperto (verri inclusi). Nella fattispecie, si è deciso di non distinguere i verri dalle scrofe poiché sono raramente presenti in queste tipologie aziendali e, sebbene i primi possano presentare un peso standard al trattamento relativamente superiore alle seconde, il loro contributo sul peso vivo totale è trascurabile (massimo un verro ogni cento scrofe).
Suinetti Sottoscrofa	Suini dalla nascita allo svezzamento.
Svezzati	Suini dallo svezzamento allo spostamento nelle aree adibite al magronaggio/ingrasso.
Magroni/Grassi	Suini dall’inizio del magronaggio/ingrasso fino al peso di macellazione.
<i>Bovini da Latte</i>	
Vacche	Tutte le bovine presenti in azienda che hanno partorito almeno una volta.
Manze	Tutte le bovine presenti in azienda dall’età di sei mesi ed un giorno al primo parto.
Vitelli	Tutti i bovini presenti in azienda dalla nascita all’età di sei mesi.
<i>Bovini da Carne</i>	
Vitelli a Carne Bianca	Tutti i bovini allevati per la produzione di carne “bianca”. Tali animali sono alimentati prevalentemente con derivati del latte integrati da ridotte quantità di miscele di mangime concentrato.
<i>Polli</i>	
Broiler	Pollo da carne dall’accasamento alla macellazione.
<i>Tacchini</i>	
Tacchini	Tacchino da carne dall’accasamento alla macellazione.

Categorie animali e identificazione degli animali a rischio

Le valutazioni sul consumo di medicinale, come già ribadito, vengono attualmente effettuate su base semestrale o annuale.

Tuttavia, alcune categorie animali classificate in Tabella 4 possono esaurire il loro ciclo produttivo prima di 6 - 12 mesi. Non è quindi sempre possibile identificare il numero di animali di rischio con la loro presenza media annuale/semestrale, pertanto, si è deciso di adottare il seguente approccio:

1. categorie animali con un ciclo produttivo **superiore** al **periodo** di riferimento (es. scrofe, vacche): **animali a rischio = presenza media durante tale periodo.**
2. categorie animali con un ciclo produttivo **inferiore** al **periodo** di riferimento (es. suinetti sottoscrofa, broiler, tacchini): **animali a rischio = numero di animali nati/entrati in allevamento durante tale periodo.**

Esempio: identificazione degli animali a rischio, per l'anno 2016, di un ciclo aperto con sole **scrofe** e **suinetti sottoscrofa** (sito 1).

- **Scrofe:** poiché fanno parte di una categoria con una carriera produttiva superiore a 12 mesi, si procede con l'identificazione della presenza media in azienda per il 2016.
- **Suinetti sottoscrofa:** poiché fanno parte di una categoria con una carriera produttiva inferiore a 12 mesi (svezzati a 21 - 28 giorni), si procede con l'identificazione del numero totale di nati vivi nel 2016.

Una volta **identificato** il **numero di animali**, la loro **biomassa** viene calcolata moltiplicando tale numero per un peso standard al trattamento (vedi Tabella 5).

Tabella 5 – Peso standard al trattamento nelle diverse categorie animali attualmente considerate nel sistema ClassyFarm

Categoria	Peso standard al trattamento (kg)
Scrofe (Riproduttori)*	240
Suinetti Sottoscrofa*	4
Svezzati*	12
Grassi (compresi magroni)	100
Vitelli	100
Manze	300
Vacche	600
Vitelli a Carne Bianca	164
Broiler*	1
Tacchini*	6,5

*Peso standard al trattamento ESVAC

I pesi riportati in Tabella 5 sono estrapolati dalle linee guida EVAC oppure rappresentano standard (*expert opinion*) basati sulla tipologia di animali allevati in Italia (es. suino pesante).

Infine, i “giorni/animale” vengono calcolati confrontando le **DDDAit totali consumate** con la **biomassa** degli animali a rischio, come riportato nell’esempio sottostante.

Esempio: registrando la somministrazione di 2 confezioni da 500g di “Medicinale X” (doxiciclina al 50%) su un gruppo di **100 suini grassi**, ciascun suino sarà **potenzialmente esposto** ai seguenti giorni di trattamento:

$$\frac{50.000}{100 \times 100 \text{ kg}} = \mathbf{5 \text{ giorni/animale}}$$

Riprendendo la formula generale

$$\frac{\text{PA}_i \text{ consumato (mg)}}{\text{DDDAit}_i \text{ (mg/kg PV DIE)} \times \text{animali (n)} \times \text{peso standard (kg)}}$$

Con i dati dell’esempio

$$\frac{500.000 \text{ mg PA}}{10 \text{ DDDAit} \times 100 \text{ animali} \times 100 \text{ kg}} = \mathbf{5 \text{ giorni/animale}}$$

L’**indicatore** così ottenuto non rappresenta, ovviamente, i **giorni di trattamento** realmente effettuati sui singoli animali bensì un **indice standardizzato** del consumo degli antimicrobici. Nella fattispecie, tale indicatore esprime i **giorni di trattamento con antimicrobici cui ciascun soggetto allevato nell’azienda zootecnica può essere stato potenzialmente esposto durante il periodo preso in esame** (semestre/anno).

La scelta di **considerare** i consumi per **categoria animale** e **non** elaborare un indicatore unico a livello di singola **azienda** è dettata, come già illustrato nel capitolo “

Ambito di intervento”, da due motivazioni principali:

1. In un singolo allevamento possono essere stabulate categorie animali con **pesi considerevolmente diversi**, inoltre, tali soggetti, crescendo, potrebbero **variare** la loro **biomassa** in maniera **notevole in tempi molto ridotti**. Pertanto, sommando tutti i consumi di un’azienda e confrontandoli con una stima dell’intera biomassa animale allevate si rischia di mascherare eventuali picchi di consumo sugli animali più giovani e leggeri. Identificare i consumi nei soggetti più giovani assume particolare importanza poiché essi sono anche quelli che, per via dell’età e di eventuali rimescolamenti, sono tra i più a rischio di essere trattati.
2. Anche in allevamenti della **stessa specie animale** non tutte le categorie animali sono sempre presenti. Ad esempio, soprattutto in un’ottica di *benchmarking*, risulta poco significativo il confronto diretto tra i livelli di consumo di un allevamento suino a ciclo aperto dove sono presenti solo scrofe e suinetti sottoscrofa (sito 1) ed uno con soli magroni/grassi (sito 3).

Il sistema ClassyFarm è stato sviluppato per il calcolo dei consumi di suini, avicoli e bovini, secondo le priorità indicate da ESVAC nelle linee guida per la raccolta dati nelle singole specie; in Tabella 6 sono riportati i pesi standard, indicati da ESVAC, per alcune specie attualmente non considerate in ClassyFarm.

Tabella 6 – Peso standard al trattamento ESVAC per categorie non presenti nel sistema ClassyFarm.

Categoria	Peso standard al trattamento (kg)
Ovi-caprini macellati (da carne)	20
Pecore	75
Cavalli	400
Conigli	1,4

Nei futuri aggiornamenti del sistema è plausibile l'introduzione di nuove specie animali, tali specie verranno selezionate in base all'importanza che rivestono nella produzione zootecnica italiana e/o alla potenziale fonte di rischio che posano per l'antibiotico-resistenza.

Prodotti che non prevedono una dose per chilogrammo di peso vivo

Il dosaggio dei prodotti a uso **intramammario**, **intrauterino** o di altri prodotti ad uso **topico** (spray, creme, colliri, ecc.) non può essere standardizzato secondo la metodologia soprariportata di calcolo delle DDDAit poiché essa è basata sui **milligrammi di principio attivo** somministrati per **chilogrammo di peso vivo**. Il calcolo dei consumi di tali specialità medicinali veterinari, quando inclusi nel sistema di monitoraggio, richiede pertanto un approccio differente.

Intramammari (lattazione)

La DDDAit rappresenta il **numero medio di tubi-siringa** somministrati per **singolo quarto mammario** nell'arco di **24 ore**. **Tutti i dosaggi sono calcolati considerando due mungiture al giorno**.

Esempio: medicinale che richiede l'uso di 3 tubi-siringa nell'arco di 3 mungiture successive; DDDAit = 1,5

Intramammari (asciutta)

Vista la lunga durata dell'azione terapeutica di questi farmaci, non è stato possibile calcolare una **DDDAit** corretta, pertanto, si è adottato il valore convenzionale **pari a 1** come già riportato in letteratura. Per ulteriori chiarimenti si rimanda al secondo esempio del successivo capitolo sul **Calcolo dei "giorni/animale"**.

Intrauterini

La DDDAit rappresenta il **numero medio di unità somministrate** (pessari, bombole, siringhe, ecc.) per **singolo animale** nell'arco di **24 ore**.

Esempio: medicinale che richiede l'uso di 2 pessari al giorno per 2 giorni; DDDAit = 2

Calcolo dei “giorni/animale”

I farmaci ad uso intramammario ed intrauterino sono medicinali la cui dose è espressa come unità da somministrare al singolo soggetto indipendentemente dalla sua massa corporea, di conseguenza, dalla formula generale per il calcolo dei “giorni/animale” deve essere rimosso il peso standard al trattamento, tale formula viene modificata come segue:

$$\sum_{i=1}^n \frac{PA_i \text{ consumato (unità)}}{DDDAit_i \text{ (unità/animale)} \times \text{animali (n)}}$$

Esempio: registrando su un gruppo di **100 vacche** la somministrazione di **15** confezioni da **20** tubi-siringa di “Medicinale Y” per la terapia in **lattazione**, il cui RCP indica una dose di 3 tubi-siringa nell’arco di 3 mungiture successive, ciascuna vacca sarà **potenzialmente esposta** ai seguenti giorni di trattamento:

$$\frac{300 \text{ tubisiringa}}{1.5 \text{ DDDAit} \times 100 \text{ animali}} = \mathbf{2 \text{ giorni/animale}}$$

Esempio: registrando su un gruppo di **10 vacche** la somministrazione di **una** confezione da **40** tubi-siringa di “Medicinale Z” per la terapia in **asciutta**, ciascuna vacca sarà **potenzialmente esposta** ai seguenti giorni di trattamento:

$$\frac{40 \text{ tubisiringa}}{1 \text{ DDDAit} \times 10 \text{ animali}} = \mathbf{4 \text{ giorni/animale}}$$

Altri antimicrobici ad uso topico

Non è stato possibile identificare degli indicatori affidabili, basati sugli standard DDD/DCD, per i prodotti ad uso topico (**spray, creme, colliri**, ecc.). Al momento, infatti, non sono disponibili né linee guida delle principali agenzie nazionali o internazionali né letteratura scientifica consolidata. In linea generale, questi farmaci non dovrebbero avere un impatto particolarmente rilevante sul consumo globale di antimicrobici e, di conseguenza, sulla pressione selettiva esercitata sulle popolazioni batteriche. **Gli spray cutanei**, tuttavia, potrebbero rappresentare un’eccezione a quest’assunto generale e, qualora verranno identificati degli standard attendibili, potranno essere inseriti tra i futuri aggiornamenti del sistema.

Principi attivi “critici”

Sebbene risulti necessario preservare l’efficacia di ciascun antimicrobico, non tutti i principi attivi hanno la stessa importanza dal punto di vista dell’antibiotico-resistenza; taluni, infatti, rivestono un ruolo fondamentale per la medicina umana (“*importanza critica*”) e preservarne l’efficacia deve essere prioritario.

Allo stato attuale **non sono disponibili indicazioni univoche** per la **classificazione** delle molecole “**critiche**” e, tra le linee guida delle diverse agenzie nazionali/internazionali, possono essere presenti differenze anche rilevanti. Pertanto, i criteri adottati dal sistema ClassyFarm rappresentano il sunto di quanto prescritto dalle due maggiori organizzazioni internazionali che si sono occupate della problematica: OMS ed EMA.

Nella fattispecie, i principi attivi sono considerati “critici” quando fanno parte di una **classe** di antimicrobici che risponda ad **entrambe** le seguenti condizioni:

- A. Classificata dall’**OMS** come **HP-CIA** (*highest priority critically important antimicrobials for human medicine*).
- B. Classificata dall’**EMA** come di **categoria 2** (massima importanza) secondo quanto indicato dall’**AMEG** (*Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*) nell’apposito parere.

In Tabella 7 sono illustrate le classi di antimicrobici secondo i sistemi di classificazione sopracitati; glicopeptidi e cefalosporine di V generazione, pur essendo HP-CIA, non sono stati riportati in Tabella 7 poiché queste classi non sono disponibili in ambito veterinario.

Tabella 7 – classificazioni OMS (rev. 5) ed EMA degli antimicrobici di massima criticità, in tabella sono riportate solo le classi disponibili per l’uso veterinario.

		CLASSE ANTIMICROBICI				
A.	OMS HCIA	Cefalosporine III e IV Gen.	Fluorchinoloni	Polimixine	Macrolidi	Altri Chinoloni
B.	AMEG Cat 2	Cefalosporine III e IV Gen.	Fluorchinoloni	Polimixine	Amminoglicosidi	Alcune Penicilline*

* La voce si riferisce alle aminopenicilline: amoxicillina, ampicillina e metampicillina

Pertanto, come illustrato in Tabella 7, i consumi di **principi attivi** sono considerati “**critici**”, quando le molecole somministrate sono appartenenti ad una delle seguenti classi:

- **Cefalosporine di III e IV generazione**
- **Fluorchinoloni**
- **Polimixine**

Riferimenti bibliografici

- AACTING (2018). Guidelines for collection, analysis and reporting of farm-level antimicrobial use, in the scope of antimicrobial stewardship. Vers. 1.1. *Disponibile all'indirizzo:* <http://www.aacting.org/guidelines/>
- Collineau, L., Belloc, C., Stärk, K. D., Hémonic, A., Postma, M., Dewulf, J., & Chauvin, C. (2017). Guidance on the selection of appropriate indicators for quantification of antimicrobial usage in humans and animals. *Zoonoses and public health*, 64(3), 165-184.
- Chauvin, C., Madec, F., Guillemot, D., & Sanders, P. (2001). The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Veterinary research*, 32(6), 533-543.
- EMA/AMEG (2014). Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. EMA/381884/2014. *Disponibile all'indirizzo:* https://www.ema.europa.eu/documents/other/answers-requests-scientific-advice-impact-public-health-animal-health-use-antibiotics-animals_en.pdf
- EMA/ESVAC (2011). Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries: Reporting period 2005-2009. EMA/238630/2011. *Disponibile all'indirizzo:* https://www.ema.europa.eu/documents/report/trends-sales-veterinary-antimicrobial-agents-nine-european-countries_en.pdf
- EMA/ESVAC (2013). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) data collection protocol. EMA/85298/2012 (ultimo aggiornamento). *Disponibile all'indirizzo:* https://www.ema.europa.eu/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-data-collection-protocol_en.pdf
- EMA/ESVAC (2013). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) data collection form (template). Ultimo aggiornamento. *Disponibile all'indirizzo:* https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-data-collection-form-template_en.xls
- EMA/ESVAC (2015). Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet). EMA/710019/2014. *Disponibile all'indirizzo:* https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-defined-course-dose-animals-dcdvet_en.pdf
- EMA/ESVAC (2016). Web Based Sales Data and Animal Population Data Collection Protocol (version 2). EMA/210691/2015-Rev.1. *Disponibile all'indirizzo:* https://www.ema.europa.eu/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-web-based-sales-animal-population_en.pdf
- EMA/ESVAC (2016). Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet). EMA/224954/2016. *Disponibile all'indirizzo:* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205410.pdf
- EMA/ESVAC (2018). Guidance on collection and provision of national data on antimicrobial use by animal species/categories. EMA/489035/2016. *Disponibile all'indirizzo:* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224492.pdf
- Jensen, V. F., Jacobsen, E., & Bager, F. (2004). Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Preventive veterinary medicine*, 64(2-4), 201-215.
- Mills, H. L., Turner, A., Morgans, L., Massey, J., Schubert, H., Rees, G., Barret D., Dowsey A., & Reyher, K. K. (2018). Evaluation of metrics for benchmarking antimicrobial use in the UK dairy industry. *Veterinary Record*, vetrec-2017-104701.
- Ministero della Salute (2017). Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. *Disponibile all'indirizzo:* http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf

- OMS/AGISAR (2017). Critically important antimicrobials for human medicine: ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. 5th edition. *Disponibile all'indirizzo:* <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>
- OMS/ Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2017). Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2018. 21st edition. *Disponibile all'indirizzo:* https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
- Postma M, Sjölund M, Collineau L, Lösken S, Stärk KD, Dewulf J, MINAPIG Consortium (2015). Assigning defined daily doses animal: a European multi-country experience for antimicrobial products authorized for usage in pigs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70: 294-302.
- Scherpenzeel, C. G. M., Den Uijl, I. E. M., van Schaik, G., Riekerink, R. O., Keurentjes, J. M., & Lam, T. J. G. M. (2014). Evaluation of the use of dry cow antibiotics in low somatic cell count cows. *Journal of dairy science*, 97(6), 3606-3614.
- Stevens, M., Piepers, S., Supré, K., Dewulf, J., & De Vliegher, S. (2016). Quantification of antimicrobial consumption in adult cattle on dairy herds in Flanders, Belgium, and associations with udder health, milk quality, and production performance. *Journal of dairy science*, 99(3), 2118-2130.

Allegato I: Esempi di calcolo dei consumi a livello aziendale

Esempio 1 – Suini: consumi *annuali* di un ciclo aperto che alleva solo scrofe e suinetti sottoscrofa (sito 1).

- Presenza media **riproduttori** nell'anno di riferimento = **610**
- Numero di **suinetti** nati nell'anno di riferimento = **17.788**

In Tabella 8 sono descritti, nel dettaglio, i consumi di antimicrobici dell'allevamento nell'anno di riferimento.

Tabella 8 – Esempio di consumo annuale di medicinali contenenti antimicrobici per un allevamento di suini tipo "sito 1"

Medicinale	Tipo	Categoria Animale	Principio Attivo	Conf. Consumate	Mg di PA	DDDAit	DDDAit consumate	Animali a Rischio	Peso Standard	Giorni / Animale
Medic. A - Sacco 25 kg	Premix	SCROFE	Amoxicillina	0.4	1000000	18	55556	610	240	0,38
Medic. A - Sacco 25 kg	Premix	SCROFE	Colistina	0.4	294000	5,3	55556	610	240	0,38
Medic. B - Flacone 250 ml	Iniettabile	SCROFE	Florfenicolo	17	1275000	7,5	170000	610	240	1,16
Medic. C - Sacco 1 kg	Polvere OS	SCROFE	Amoxicillina	121	60500000	20	3025000	610	240	20,66
Medic. D - Sacco 5 kg	Polvere OS	SCROFE	Flumechina	26	26000000	12	2166667	610	240	14,80
TOTALE SCROFE										37,38
Medic. E - Flacone 500 ml	Iniettabile	SUINETTI	Amoxicillina	15	1125000	7,5	150000	17788	4	2,11
Medic. F - Flacone 100 ml	Iniettabile	SUINETTI	Ceftiofur	39	390000	0,8	487500	17788	4	6,85
Medic. G - Flacone 100 ml	Iniettabile	SUINETTI	Tulatromicina	4	40000	0,357	112045	17788	4	1,57
TOTALE SUINETTI										10,53

Come si può osservare in Tabella 8, nell'anno di riferimento, le scrofe stabulate in allevamento sono state potenzialmente esposte a circa 37 giorni di trattamento mentre i suinetti sottoscrofa a 10 giorni. In rosso sono evidenziati i principi attivi classificati come "critici" (vedi capitolo

Principi attivi “critici”).

Esempio 2 – Bovini: consumi *semestrali* di un allevamento di bovine da latte.

- Presenza media **vitelli** nel semestre di riferimento = 74
- Presenza media **manze** nel semestre di riferimento = 41
- Presenza media **vacche** nel semestre di riferimento = 95

In Tabella 9 sono descritti, nel dettaglio, i consumi di antimicrobici dell'allevamento nell'anno di riferimento.

Tabella 9 – Esempio di consumo semestrale di medicinali contenenti antimicrobici per un allevamento di bovine da latte

Medicinale	Tipo	Categoria Animale	Principio Attivo	Conf. Cons.	Mg di PA	Unità Cons.	DDDAit	DDDAit consum.	Animali a Rischio	Peso Standard	Giorni / Animale
Medic. A - Flacone 250 ml	Iniettabile	VITELLI	Tilosina	1	50000	NA	6	8333	74	100	1.13
Medic. B - Tanica da 1 l	Soluz. OS	VITELLI	Paromomicina	5.5	1100000	NA	37.5	29333	74	100	3.96
TOTALE VITELLI											5.09
Medic. C - Flacone 250 ml	Iniettabile	MANZE	Florfenicolo	0.68	51000	NA	10	5100	41	300	0.41
Medic. D - Flacone 250 ml	Iniettabile	MANZE	Amoxicillina	2.2	82500	NA	7.5	11000	41	300	0.89
TOTALE MANZE											1,30
Medic. E - 60 Tubi-siringa	Intram. Asc.	VACCHE	Cefquinome	2.5	22500	150	1	150	95	NA	1.58
Medic. F - 10 Tubi-siringa	Intram. Latt.	VACCHE	Cefoperazone	4	10000	40	1	40	95	NA	0.42
Medic. G - 20 Tubi-siring.	Intram. Latt.	VACCHE	Cefapirina	1.5	4000	30	1.5	20	95	NA	0.21
Medic. H - Flacone 100 ml	Iniettabile	VACCHE	Marbofloxacina	2.2	22000	NA	2	11000	95	600	0.19
Medic. I - Flacone 100 ml	Iniettabile	VACCHE	Ceftiofur	4.5	90000	NA	1	90000	95	600	1.58
Medic. C - Flacone 250 ml	Iniettabile	VACCHE	Florfenicolo	2.1	157500	NA	10	15750	95	600	0.28
TOTALE VACCHE											4.26

Come si può osservare in Tabella 9, i consumi dei tre medicinali a somministrazione intramammaria vengono calcolati sulla base delle unità consumate, nella fattispecie i tubi-siringa (vedi capitolo *Prodotti che non prevedono una dose per chilogrammo di peso vivo*).