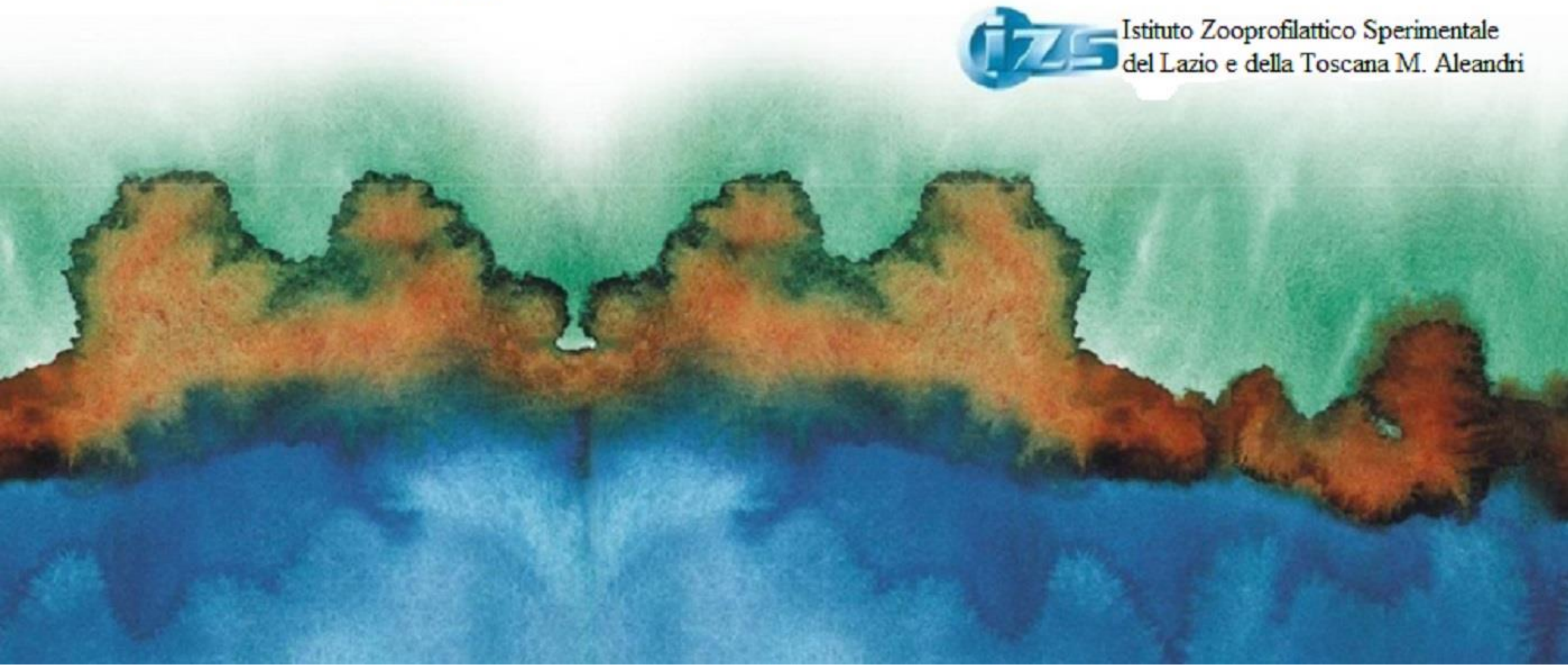
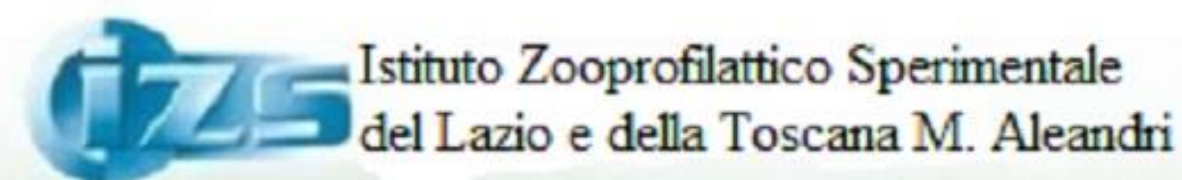


SEDE CENTRALE
via Appia Nuova 1411, 00178 Roma
tel 06 790991 (centralino)
fax 06 79340724
www.izslt.it



A cura della:

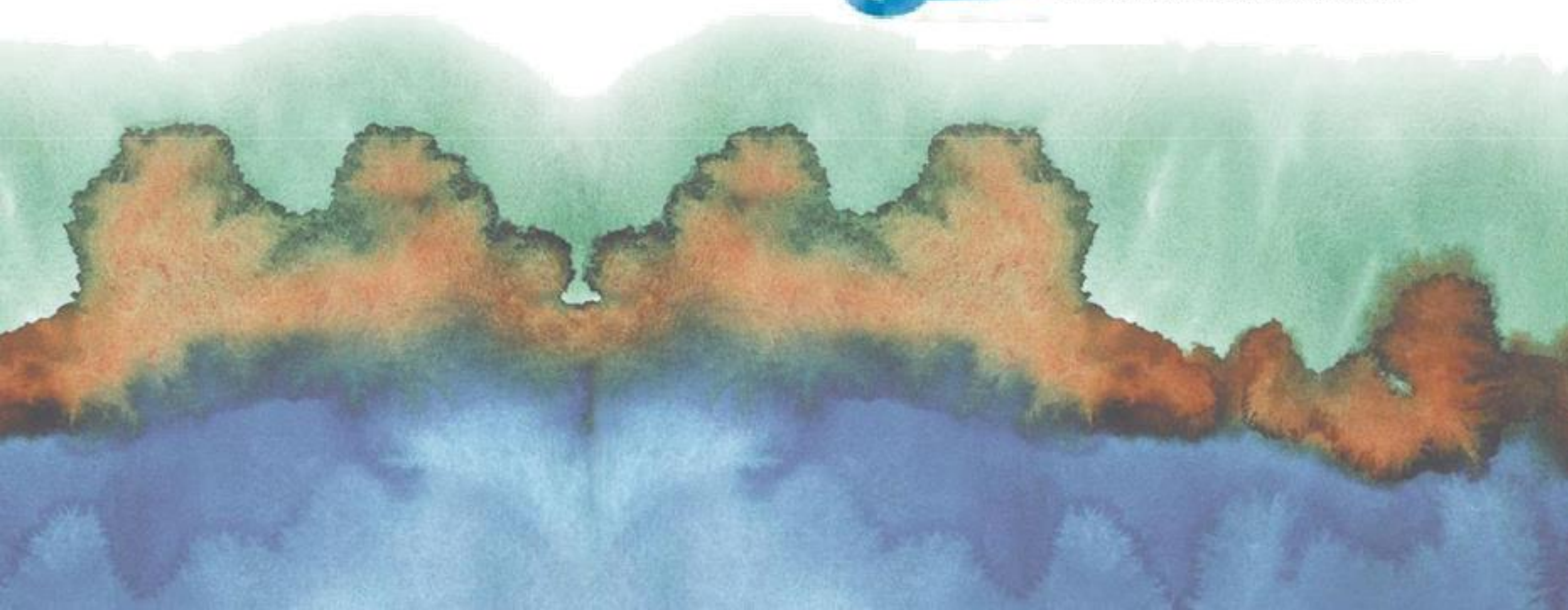
*Direzione Operativa Diagnostica Generale
Centro di Riferenza Nazionale (CRN) per
l'Antibioticoresistenza e National Reference
Laboratory for Antimicrobial Resistance*

Elaborazione grafica a cura di:

*Arianna Miconi Ufficio di Staff, Formazione,
Comunicazione e Documentazione*



Istituto Zooprofilattico Sperimentale del
Lazio e della Toscana M. Aleandri





Vademecum per un uso prudente e razionale degli antibiotici nelle produzioni zootecniche

INTRODUZIONE

Gli antibiotici negli ultimi settanta anni hanno svolto un ruolo decisivo nel campo della salute umana ed animale. Hanno rivestito un ruolo decisivo nella salvaguardia e nello sviluppo delle produzioni zootecniche.

Tali farmaci hanno svolto un ruolo chiave nell'assicurare fonte proteica di origine animale salubre ed a costi sostenibili a fasce sempre più vaste della società, sia in paesi ad elevato standard socio-economico, che in paesi emergenti ed in via di sviluppo. Da tempo, tuttavia, è noto che l'uso degli antibiotici negli animali zootecnici può avere anche effetti non positivi, come ad esempio la possibile permanenza di residui negli alimenti derivati dagli animali trattati se non sono rispettati i tempi di sospensione del farmaco. Negli ultimi decenni inoltre è divenuto sempre più rilevante per la società il problema della resistenza agli antibiotici, divenuto in breve tempo una priorità di Salute a livello mondiale. Esso costituisce un problema emergente anche nel settore agro-zootecnico, per le implicazioni di Salute Animale e per le possibili conseguenze di Sanità Pubblica. Infatti, l'insorgenza di popolazioni batteriche antibioticoresistenti negli animali rappresenta un serio rischio, poiché queste possono diffondere anche all'Uomo attraverso l'ambiente o gli alimenti di origine animale. Questo problema ha assunto negli anni un'importanza crescente, fino a spingere l'Unione Europea a considerare la resistenza agli antibiotici alla stregua di una zoonosi (malattia trasmissibile all'Uomo), e prevedere piani di monitoraggio e di intervento nelle produzioni primarie e lungo le filiere degli alimenti di origine animale.

L'**antibioticoresistenza** è quel fenomeno per cui batteri responsabili di malattia negli animali, nell'uomo, ed in entrambi (cosiddetti agenti batterici zoonosici), diventano "resistenti" all'azione terapeutica di uno o più antibiotici. Posso diventare resistenti attraverso mutazioni del loro patrimonio genetico (mutazioni dei geni del loro DNA) o per acquisizione di geni di resistenza da altri batteri, siano essi batteri patogeni o "commensali" (ad esempio *Escherichia coli* dell'intestino degli animali).

Tale meccanismo si sviluppa principalmente per la pressione selettiva che gli antibiotici (soprattutto se usati in modo eccessivo, continuo ed in modo poco prudente) esercitano sui batteri, selezionando popolazioni resistenti.

Dalla comparsa degli antibiotici fluorochinolonici (fine anni '80 del secolo scorso), non sono state più scoperte nuove classi di molecole antibiotiche ed è noto che l'industria farmaceutica ha notevolmente ridotto negli ultimi anni gli investimenti nel campo della ricerca di nuove classi di antibiotici.

Gli antibiotici disponibili per la terapia umana e veterinaria, pertanto, sono una "risorsa non rinnovabile" per la società.

Di conseguenza, anche il sistema agro-zootecnico ha la responsabilità e l'obbligo morale di utilizzarli in modo prudente e razionale e soltanto allorché necessario, allo scopo di preservarne l'efficacia terapeutica e consentirne un utilizzo futuro, così come raccomandato anche dall'Organizzazione Mondiale per la Salute (WHO) e dall'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (OIE). Le infezioni da batteri resistenti provocano in medicina umana spese sanitarie enormi, con aumento di morbidità, mortalità e costi associati a malattia. L'European Centre for Disease Control (ECDC) stima che agenti batterici patogeni resistenti agli antibiotici sono responsabili ogni anno della morte di circa 25.000 pazienti in Europa e costi aggiuntivi per la comunità di circa 1,5 miliardi di Euro, dovuti a ulteriori spese sanitarie e perdite di produttività nel lavoro. In USA i costi sociali si stimano superiori ai 35 miliardi di dollari l'anno. Anche nel settore veterinario e zootecnico esistono aspetti che destano preoccupazione; l'uso di antibiotici infatti determina:

- l'aumento di batteri patogeni resistenti, con conseguente difficoltà nel controllo degli eventi morbosi di natura infettiva negli animali d'allevamento;
- la possibilità che ceppi resistenti di origine animale siano trasmessi all'uomo attraverso gli alimenti e/o l'ambiente.

In effetti, la resistenza a molte classi di antibiotici per uso veterinario è in au-

mento nei batteri patogeni più rilevanti, in quelli opportunisti, ed anche in quelli commensali, isolati dagli animali zootecnici sia nei Paesi sviluppati (Europa compresa) che in quelli emergenti ed in via di sviluppo.

Alla luce di queste premesse risulta evidente come un uso responsabile e razionale degli antibiotici nelle produzioni zootecniche rivesta oggi un ruolo di fondamentale importanza.

Mediante una serie di raccomandazioni e misure pratiche, l'obiettivo primario dell'uso prudente degli antibiotici è quello di prevenire e/o ridurre la selezione di batteri antibioticoresistenti nelle popolazioni animali.

1- Perché è necessario un uso prudente degli antibiotici

- Per mantenere quanto più elevata possibile l'efficacia degli antibiotici, vista l'enorme importanza che essi rivestono per la salute animale ed umana. A tale proposito, l'Organizzazione Mondiale per la Salute (WHO) ha dichiarato, già nel 2014: "Gli antimicrobici sono farmaci vitali per il trattamento delle infezioni batteriche sia negli uomini che negli animali. Gli antimicrobici hanno inoltre dimostrato di essere un importante strumento per una produzione sostenibile di derrate alimentari di origine animale e per il controllo delle infezioni animali trasmissibili all'uomo".
- Per rispondere in maniera sempre valida agli obblighi etici ed alle esigenze economiche coinvolte nel mantenimento di un buono stato di Salute (Sanità + Benessere) degli animali allevati.
- Per prevenire o minimizzare il rischio di trasferimento di batteri resistenti e dei relativi meccanismi di resistenza fra diverse popolazioni animali e fra quest'ultime e l'Uomo.
- Per evitare la contaminazione degli alimenti di origine animale con residui antibiotici superiori a quelli stabiliti dalle vigenti normative; ovvero rispettare gli MRL (limiti residuali massimi consentiti negli alimenti per ciascuna molecola antibiotica).
-

In definitiva, l'uso prudente degli antibiotici nel sistema zootecnico è tra gli strumenti indispensabili per garantire produttività, redditività, e salute di animali e consumatori.

2. Ruolo e responsabilità dell'allevatore

Rispetto ad un uso prudente e razionale del farmaco, l'allevatore ha diverse responsabilità:

- **Realizzare, con la collaborazione del veterinario aziendale, di un idoneo piano sanitario e gestionale** che comprenda, ad esempio: corretti programmi di nutrizione ed alimentazione, gestione della rimonta, prevenzione primaria, immunità di popolazione (attraverso la corretta gestione degli interventi vaccinali e dei gruppi allevati), idonee condizioni di stabulazione, procedure di pulizia e sanificazione.

- **La terapia antibiotica, che è sempre risultato della valutazione clinica e della prescrizione del veterinario aziendale**, deve essere effettuata attenendosi scrupolosamente alla via di somministrazione, al dosaggio, ai tempi (di somministrazione e sospensione) ed agli agenti batterici per cui il farmaco è stato registrato. In molti casi, l'uso improprio e di irrazionale degli antibiotici serve soltanto a mascherare errate o inadeguate strategie sanitarie e manageriali. Ciò tuttavia determina un significativo aumento del rischio di sviluppo di antibioticoresistenza e di parziale o totale insuccesso terapeutico allorché invece l'uso dell'antibiotico si rende necessario; l'uso improprio infatti diminuisce l'efficienza aziendale e il tornaconto economico dell'imprenditore oltre ad aumentare il rischio di problemi di sicurezza alimentare per i consumatori.

La percezione da parte dell'allevatore di un miglioramento delle performances produttive legata all'impiego improprio e sistematico di questi farmaci, è spesso fittizia e non supportata da evidenze, ed è solitamente legata a valutazioni empiriche a breve termine che non coincidono con un reale mantenimento o miglioramento dell'efficienza economica aziendale.

- **L'uso degli antibiotici deve essere limitato ai soli casi in cui questo è veramente necessario** per risolvere un problema di salute di natura infettiva batterica che colpisca l'intero effettivo, un determinato gruppo, uno o più individui che lo compongono.

È bene ricordare che verso agenti infettivi di natura virale gli antibiotici non hanno alcuna efficacia, per cui in questi casi misure di prevenzione e controllo devono orientarsi verso altre strategie (vedi ad esempio prevenzione primaria, gestione dell'immunità di popolazione).

- **La prescrizione e successiva somministrazione deve sempre avvenire e solo nei confini di un valido rapporto fra veterinario aziendale ed allevatore**; quello che nelle linee guida all'uso prudente del farmaco viene definito VCPR (veterinary-client-patient-relationship).

- **I casi cronici e/o refrattari alla terapia andrebbero sempre isolati dal gruppo e la terapia non eseguita o sospesa.**

L'isolamento di questi individui è auspicabile per una serie di ragioni:

- etiche, sono spesso bersaglio di aggressioni da parte di altri componenti del gruppo;
- sanitarie, rappresentano di solito serbatoi di malattia;
- economiche, in quanto generalmente i costi di intervento terapeutico su tali soggetti sono superiori ai benefici ottenuti.

In queste situazioni è fortemente indicato l'allontanamento di tali animali dall'allevamento.

- **L'uso razionale del farmaco comprende anche la corretta gestione di:**

- armadietto farmaceutico, per lo stoccaggio e conservazione dei farmaci;
- registro di carico e scarico, dove registrare i farmaci in entrata (acquistati previa prescrizione medico veterinaria) ed in uscita (somministrati, sempre su precisa indicazione del veterinario aziendale, agli animali presenti in azienda);
- registro dei trattamenti, su cui indicare la precisa identificazione degli animali sottoposti a terapia, il tipo di malattia trattata, la sostanza usata, i dosaggi impiegati, i tempi di somministrazione e di sospensione.

L'osservanza delle buone norme nella gestione del farmaco in azienda, oltre che un obbligo di legge, rappresenta un'ulteriore garanzia sull'impiego prudente e razionale degli antibiotici, con riflessi positivi sia sull'efficienza aziendale che sulla sicurezza alimentare.

3. La collaborazione con il veterinario aziendale

Fatte salve tutte le strategie di natura gestionale e/o alternative all'antibiotico (es. le misure di biosicurezza) mirate a migliorare l'efficienza sanitaria ed economica, oltre che il benessere degli animali, l'uso dell'antibiotico in azienda deve essere improntato ad una serie di principi imprescindibili derivanti dal corretto rapporto di collaborazione con il veterinario aziendale.

Il veterinario infatti è chiamato a:

3.1 Fare diagnosi certa circa la causa primaria (infettiva) responsabile della malattia e valutare se essa necessita della terapia antibiotica.

Ciò prevede:

- **Una corretta anamnesi**, cioè un'adeguata conoscenza dei vari aspetti caratterizzanti il management e la sanità aziendale, a valutazione dei segni clinici individuali e di gruppo, ed ogni altra informazione che l'allevatore può fornire: è evidente che la completezza dell'anamnesi è frutto della collaborazione e del rapporto di fiducia tra il veterinario e l'allevatore.

Sono quindi necessari riferimenti ai tipi genetici degli animali presenti, all'alimentazione, al flusso di animali, alla gestione della rimonta, ai protocolli igienico sanitari, ai piani vaccinali ed alle condizioni di stabulazione.

- **Un'accurata visita clinica** degli animali con sospetta malattia;

Inoltre è importante **detenere memoria storica sull'epidemiologia, la clinica e la terapia effettuata** delle malattie più frequentemente diagnosticate in azienda;

- **L'invio di campioni biologici a laboratori con requisiti di Qualità e competenza** nel settore della diagnostica animale come gli Istituti Zooprofilat-

tici Sperimentali, in grado di impostare un corretto e completo iter diagnostico anche in funzione di diagnosi differenziale, isolare eventuali agenti batterici patogeni responsabili della malattia osservata, e realizzare relativi test di sensibilità agli antibiotici.

È comunque vero che per una questione legata ai tempi tecnici di produzione di un referto diagnostico completo, nei casi di emergenza sanitaria cui è necessario approcciarsi tempestivamente, i risultati di laboratorio potrebbero essere di supporto dopo una prima fase di trattamento basato sull'esperienza professionale del veterinario e sulle informazioni "storiche" in allevamento circa gli agenti batterici patogeni potenzialmente responsabili della malattia in corso ed il loro spettro di sensibilità agli antibiotici.

Anche in questi casi, tuttavia, la diagnosi di laboratorio pur se giunge a completamento in una seconda fase, riveste un ruolo insostituibile per un'eventuale "correzione" in corso della terapia; per questo è necessario continuare ad alimentare la documentazione storica sugli agenti patogeni batterici circolanti in azienda ed aggiornare il relativo status di sensibilità agli antibiotici.

3.2 Criteri di scelta dell'antibiotico

Una volta effettuata diagnosi presuntiva ed accertato l'agente batterico patogeno responsabile, la scelta dell'antibiotico deve seguire i seguenti dettami:

“in base all'agente causa di malattia, il veterinario sceglie, fra le diverse molecole antibiotiche disponibili, una di quelle che risulta efficace secondo linee guida esistenti, esperienze pregresse, risultati di laboratorio e dati bibliografici, senza che ciò debba necessariamente implicare la scelta di farmaci antibiotici di nuova generazione, oppure “antibiotici di importanza critica” (CIA) per la terapia delle infezioni invasive nell'Uomo (specialmente fluorochinoloni, cefalosporine di terza e quarta generazione, colistina).

“l'impiego dell'antibiotico deve essere mirato e, ogni qual volta sia possibile, realizzato con molecole a ristretto spettro d'azione;

“fatte salve rare eccezioni di dimostrata particolarità e gravità del caso, e se vi è supporto da dati scientifici disponibili, è sempre da evitare l'uso empirico in deroga di antibiotici o di loro associazioni non registrate per la specie e/o la malattia che si sta trattando (specialmente per antibiotici di nuova generazione);

Allorché il veterinario ha prescritto il farmaco antibiotico per la terapia, altri importanti aspetti contribuiscono al successo terapeutico, ovvero la via di somministrazione ed un'appropriata conoscenza delle caratteristiche con cui il farmaco diffonde, "interagisce", si modifica e viene eliminato nell'organismo dell'animale trattato (c. d. farmacocinetica e farmacodinamica). Queste conoscenze sono necessarie per mantenere elevata la probabilità che l'antibiotico arrivi per tempi e concentrazioni efficaci nel sito d'infezione, tali da eradicare l'agente batterico e favorire la guarigione.

È comunque ben noto che tra le varie strategie alternative e complementari alla terapia antibiotica che costituiscono il bagaglio tecnico-scientifico del veterinario, vi sono varie opzioni per la terapia farmacologica di sostegno (es. fluidoterapia, antinfiammatori non steroidei, immunomodulatori). Ad esempio, per le diarree neonatali di alcune specie zootecniche (ruminanti, suini), sostenute da agenti virali o da *Escherichia coli* enterotossici, notoriamente forme non invasive e confinate all'intestino tenue, l'uso degli antibiotici dovrebbe essere valutato come opzione terapeutica solo allorché gli animali malati presentino ulteriori segni clinici di concomitanti infezioni invasive (es. il segno clinico febbre).

4- Il problema dell'uso degli antibiotici come strumento di profilassi e metafilassi

L'uso dell'antibiotico, oltre che in terapia, è a volte esteso anche a protocolli di profilassi e metafilassi atti a prevenire o eradicare una o più malattie infettive presenti in allevamento.

Per **profilassi antibiotica** si intende la somministrazione ad un gruppo/categoria di animali non malati in un determinato periodo critico dove l'esperienza del binomio allevatore-veterinario fa presupporre un elevatissimo rischio di contrarre malattia o che la malattia si manifesti in allevamento.

In genere trattasi di malattie "condizionate", ovvero legate, oltre che all'agente patogeno, anche a inidonee condizioni ambientali, di stabulazione (sovraffollamento in primis), alimentazione e ad eventi stressanti non infettivi come svezzamento, messa a terra, costituzione di nuovi gruppi, trasporto, intro-

duzione di animali senza adeguate misure di prevenzione primaria (quarantena/acclimatamento).

Per **metafilassi**, invece, si intende il trattamento di un determinato gruppo, categoria o dell'intero effettivo degli animali, quando vi sono uno o più individui con malattia batterica clinicamente manifesta che fa supporre un'elevata probabilità di diffusione dell'agente batterico patogeno all'intero gruppo/categoria/allevamento.

L'uso profilattico e metafilattico dell'antibiotico va sempre scoraggiato in quanto risulta tra i maggiori fattori di rischio nello sviluppo dell'antibioticoresistenza nelle produzioni zootecniche e lungo le filiere alimentari.

Con queste pratiche, infatti, il farmaco risulta spesso utilizzato impropriamente (ed anche illecitamente), cioè sotto dosato e per tempi di somministrazione eccessivamente prolungati.

E' bene ribadire che molti di questi casi rappresentano soltanto tentativi di mascherare carenze manageriali che, soprattutto sul lungo periodo, non fanno che deteriorare lo stato di salute generale e l'efficienza produttiva dell'allevamento.

Per questo, l'adozione di "strategie antibiotiche" in profilassi-metafilassi andrebbe confinata solo a particolari e rare situazioni, contestualizzate e valutate sempre in maniera molto oculata e scrupolosa.

Un esempio valido d'applicazione potrebbe essere rappresentato da "un uso eccezionale" nel contesto di un coerente e programmato piano di eradicazione di un determinato agente patogeno circolante in azienda.

5- Biosicurezza e Benessere: strumenti indispensabili alla produzione razionale

Come già messo in evidenza, strategie alternative all'antibiotico sono sempre fondamentali:

- per migliorare la Salute degli animali (ovvero il benessere e la sanità animale)
- per ottimizzare l'aspetto produttivo,
- per mantenere inalterato il potere terapeutico degli antibiotici disponibili,
- per ragioni di Sanità Pubblica.

In senso lato, potremmo definire queste “misure alternative” con il termine generico di biosicurezza.

Il significato letterale del termine biosicurezza (in inglese *biosecurity*) è la “azione di mettere in sicurezza da cose vive”; pertanto sostanzialmente biosicurezza significa proteggere gli allevamenti da ogni tipo di agente patogeno: virale, batterico, fungino o parassitario presente o introdotto in allevamento da “portatori” (animali zootecnici, topi/ratti, uccelli, insetti etc.).

La biosicurezza è una strategia di procedure gestionali che hanno lo scopo di prevenire l'introduzione e la diffusione di rischi biologici in allevamento e si suddivide in esterna ed interna.

La finalità è quella di prevenire l'introduzione e la diffusione di malattie infettive che non solo possono recare gravi perdite economiche al settore zootecnico ma possono anche essere pericolose per l'uomo. In termini generali, infatti, le misure di biosicurezza perseguono anche fini di sicurezza alimentare e garantiscono ulteriormente anche il produttore del settore primario.

5.1 La biosicurezza esterna si riferisce ai protocolli e alle misure da intraprendere per prevenire l'introduzione in allevamento di una nuova malattia. Particolare attenzione va data a due punti critici dell'allevamento:

- la zona filtro, dedicata all'introduzione controllata di mezzi, materiali e persone; in questa zona sono previste procedure di lavaggio, disinfezione e sanificazione, oltre che di registrazione relativa a movimentazioni e spostamenti;
- la zona di quarantena, adeguatamente distanziata ed isolata dall'allevamento, deve essere riservata all'introduzione controllata di nuovi animali in azienda.

5.2- La biosicurezza interna, invece, comprende una serie di accorgimenti da mettere in opera per ridurre o eliminare le malattie esistenti in allevamento, proteggendo la salute ed il benessere degli animali e verificando le condizioni igienico-ambientali necessarie.

I componenti della biosicurezza interna includono programmi organizzativi, gestionali e manageriali, studio della struttura di allevamento, piani di disinfezione, disinfestazione e profilassi al fine di contribuire alla massima produttività e profitto per l'allevatore.

Molti sono gli strumenti diretti ed indiretti di prevenzione e controllo alternativi

all'antibiotico; soprattutto nei confronti di quelle malattie definite “condizionate”, dove cioè l'agente infettante rappresenta solo una concausa o una causa secondaria di malattia.

Tali strumenti riguardano vari aspetti della produzione zootecnica, inclusi quelli che interessano la sfera del Benessere Animale:

5.3 Benessere Animale

Nel tempo, si sono susseguite varie definizioni dello stato di Benessere Animale, in rapporto all'aumento della conoscenza nella sfera della fisiologia e del comportamento degli animali.

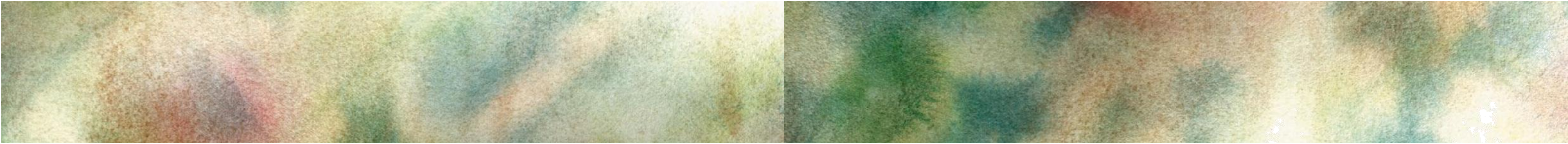
L'American Veterinary Medical Association (AVMA) nel 2013 ha definito il Benessere Animale nel modo seguente: "Un animale è in buono stato di benessere, se (come indicato da evidenze scientifiche) è sano, a suo agio, ben nutrito, sicuro, in grado di esprimere un comportamento innato, e se non soffre di stati spiacevoli, come il dolore, la paura e angoscia". L'AVMA ha anche proposto vari principi di cui tener conto per la valutazione delle politiche di benessere negli animali, che comunque esulano dagli scopi di questa trattazione. In ogni caso, per quanto riguarda le produzioni zootecniche, i livelli di benessere adeguati a favorire la Salute Animale, ed indirettamente a favorire un uso più razionale (e quindi una riduzione nell'uso) degli antibiotici, si raggiungono più facilmente mantenendo elevati i livelli qualitativi in vari parametri. Se ne riportano brevemente alcuni tra i principali.

- **Alimentazione:** molte malattie a carico dell'apparato digerente, ma anche del sistema immunitario ed in generale di tutti i distretti organici, possono riconoscere come causa/concausa squilibri e carenze nutrizionali.

Particolare attenzione andrebbe rivolta ai vari aspetti della razione come il valore energetico e proteico, il contenuto in fibra e sali minerali (importante il rapporto tra calcio e fosforo) ed il valore nutraceutico, ovvero il tenore in microelementi (zinco, rame, selenio, ecc.), vitamine, amminoacidi essenziali, acidi organici, probiotici e prebiotici.

- **Condizioni ambientali e di stabulazione:** densità degli animali, ventilazione, temperatura, umidità, luce naturale ed artificiale, pavimentazione, lettiera (e relativi indicatori di Qualità), e gestione dei reflui debbono essere adeguati a mantenere le condizioni di Salute degli animali durante il ciclo produttivo.

- **Gestione della rimonta:** se interna deve partire, per gli individui ad essa destinati, da un'adeguata “colostratura” dei neonati.



Comunque, una particolare attenzione va data a tutte le fasi di crescita.

Di fondamentale importanza l'acclimatamento (immunitario, ambientale e alimentare) e/o la quarantena (quando la rimonta è esterna), che dovrebbero sempre precedere la messa in produzione dei riproduttori.

- **Tipi genetici presenti in allevamento:** è nota, ad esempio, in varie specie di interesse zootecnico, una maggiore resistenza verso determinati agenti patogeni (es. enteropatogeni, mastitogeni, ecc.) di alcune razze e/o ibridi e/o linee genetiche rispetto ad altre, e viceversa.

Gestione dell'immunità di popolazione: consiste nell'ottimizzare l'efficacia dello stato immunitario dei gruppi di animali nei confronti di agenti infettivi. Dunque è molto importante pianificare, ove necessari, efficaci piani vaccinali e, cosa ancora più importante, mettere in opera tutte quelle misure che, minimizzando i fattori di stress e migliorando il benessere degli animali, incrementano sensibilmente l'efficienza del sistema immunitario.

