

USO APPROPRIATO E CONSAPEVOLE DEGLI ANTIBIOTICI A CONTRASTO DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

LINEE DI INDIRIZZO PER I MEDICI VETERINARI



SALUTE LAZIO
SISTEMA SANITARIO REGIONALE



**REGIONE
LAZIO**



L'opuscolo è stato redatto da un gruppo di lavoro composto da medici veterinari ed esperti della comunicazione per dare attuazione al programma predefinito «misure di contrasto all'antimicrobico resistenza» del Piano della Prevenzione della Regione Lazio per gli anni 2021-2025.

Si ringraziano:

- Paola Romagnoli - Medico veterinario ASL ROMA 1
- Stefania Verzichi - Medico veterinario ASL ROMA 3
- Livia Malandrucchio - Medico veterinario ASL ROMA 3
- Chiara Servili - Medico veterinario ASL ROMA 4
- Alessia Liverini - Medico veterinario ASL ROMA 4
- Natalino Cerini - Medico veterinario ASL ROMA 6
- Livia Carlevaro - Medico veterinario ASL ROMA 6
- Antonella Migliazzo - Medico veterinario ASL LATINA
- Laura Quercetti - Medico veterinario ASL RIETI
- Maria Clelia Fagotto - Medico veterinario ASL VITERBO
- Alessia Franco - Medico veterinario IZS LT
- Antonio Battisti - Medico veterinario IZS LT
- Virginia Carfora - Medico veterinario IZS LT
- Alessandra Barca - Regione Lazio
- Paula Carlé - Regione Lazio
- Barbara De Masi - Regione Lazio
- Gloria Esposito - Regione Lazio
- Chiara Marinacci - Regione Lazio

Gennaio 2024

INDICE

Premessa	pag. 5
1. Resistenza agli antibiotici intrinseca ed acquisita	pag. 9
2. Linee guida europee e nazionali	pag. 11
3. Antibiotici d'importanza critica per la salute umana	pag. 17
4. Utilizzo degli antibiotici	pag. 19
5. Uso in deroga del farmaco veterinario	pag. 23
6. La diagnosi	pag. 31
7. Come leggere l'antibiogramma (AST)	pag. 35
8. Pillole per il veterinario pratico	pag. 39
9. Spunti di riflessione	pag. 43
10. Conclusioni	pag. 45
Bibliografia e sitografia	pag. 47



PREMESSA

L'insorgenza di popolazioni batteriche antibioticoresistenti negli animali rappresenta un serio rischio per la loro possibile trasmissione all'uomo attraverso l'ambiente e gli alimenti di origine animale.

Il fenomeno in rapida crescita, sia in campo umano che veterinario, ha indotto l'Unione Europea a prevedere piani di monitoraggio e di intervento nelle produzioni primarie e lungo le filiere degli alimenti di origine animale e a redigere piani d'azione e Linee guida basati, in un'ottica One Health, su interventi mirati e strategie utili a razionalizzare l'uso delle molecole antibiotiche.

L'uso eccessivo e non congruo ha determinato l'insorgere del fenomeno e la sua rapida diffusione, come ormai acclarato attraverso numerose pubblicazioni scientifiche, e ha indotto il Ministero della Salute a redigere apposite Linee guida anche per settori zootecnici specifici.

Il nostro paese ha introdotto, sia in medicina veterinaria che umana, una serie di azioni volte alla prevenzione e controllo della resistenza agli antibiotici da parte di ceppi batterici, che hanno l'obiettivo di contrastare l'uso eccessivo ed improprio di tali molecole; ad oggi l'Italia è tra i Paesi europei con maggiori vendite di antibiotici in ambito veterinario come mostrano i dati del 13° rapporto ESVAC riferiti all'anno 2022 e pubblicati dal Ministero della Salute a dicembre 2023 con la quinta relazione nazionale, seppure con un trend in miglioramento.

L'obbligatorietà della ricetta elettronica veterinaria (REV) a partire dal 2019 e la creazione, sempre da parte del Ministero della Salute, della piattaforma ClassyFarm per la categorizzazione degli allevamenti zootecnici in funzione dell'uso degli antibiotici, sono tra le azioni intraprese dal nostro paese per contrastare il fenomeno; in particolare ClassyFarm fornisce informazioni utili sia all'operatore che al medico veterinario per indirizzare le strategie di gestione sanitaria da adottare e correggere così un uso eccessivo di tali medicinali.

Nella Regione Lazio tali azioni sono state esplicitate con il Piano regionale della prevenzione 2021-2025 attraverso il programma predefinito PP10: "Misure per il contrasto dell'antimicrobica resistenza (AMR)" e con il recepimento del Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza – PNCAR 2022-2025.

Il presente documento vuole rappresentare uno strumento pratico per facilitare il medico veterinario impegnato nella diagnosi e cura degli animali, in linea con quanto già sviluppato dalla Regione Lazio nel settore a contrasto del fenomeno dell'antibiotico resistenza e in aderenza ai Piani sopra citati.

Si vuole porre un'attenzione particolare su alcuni aspetti delle Linee guida nazionali, sui piani d'azione sopra richiamati e sulla normativa in vigore; il professionista potrà approfondire l'argomento con la lettura di quanto citato in bibliografia.



DEFINIZIONI:

- **AIC:** autorizzazione immissione in commercio
- **AMEG:** AntiMicrobial Expert Group
- **AMR:** Antimicrobico-resistenza (antimicrobial resistance)
- **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP:** interventi che mirano a promuovere e guidare l'uso ottimale degli antibiotici
- **AST:** test di suscettibilità/sensibilità agli antibiotici
- **CIAs:** Antibiotici di importanza critica (Critically important antimicrobials)
- **CRAB:** Centro nazionale di referenza per l'antibiotico resistenza
- **DDD:** Defined Daily Dose
- **DPA:** animali destinati alla produzione di alimenti
- **EMA:** European Medicines Agency (Agenzia Europea dei Farmaci)
- **ESVAC:** European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
- **HPCIA:** Antibiotici di importanza critica di massima priorità (Highest Priority Critically Important Antimicrobials)
- **IZSLT:** Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana
- **LMR:** limiti massimi residuali
- **MS:** Ministero della Salute
- **NDPA:** animali non destinati alla produzione di alimenti
- **OMS:** Organizzazione Mondiale Sanità (World Health Organization, WHO)
- **PAC:** Politica Agricola Comune
- **PCU:** Population Correction Unit
- **PNCAR:** Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza
- **REV:** ricetta elettronica veterinaria
- **WOAH:** World Organization for Animal Health (ex Office International des Epizooties, OIE)



I. RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI INTRINSECA ED ACQUISITA

In natura esistono gruppi, famiglie o specie di batteri che risultano “naturalmente resistenti” agli antibiotici ed è dovuto alla presenza o all’assenza di specifici processi funzionali o caratteristiche strutturali come, ad esempio, la produzione di enzimi, o l’impermeabilità della parete cellulare, o meccanismi di estrusione delle molecole antibiotiche.

Tale resistenza naturale è definita **resistenza intrinseca** diversamente dalla **resistenza acquisita**, dovuta invece a mutazioni o ad acquisizione di geni o meccanismi di resistenza presenti in altri microrganismi e nell’ambiente.

Per fare alcuni esempi ricordiamo che le specie di *Klebsiella* sono naturalmente resistenti all’ampicillina (aminopenicilline) grazie ad una produzione intrinseca di beta-lattamasi che inattiva l’antibiotico prima che agisca sui suoi target (peptidoglycan binding protein, PBP); le specie di *Enterococcus* presentano resistenza intrinseca alle cefalosporine poiché questo genere di batteri non possiede il PBP cui tali molecole si legano per poter agire.

Per approfondimenti:

www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario



2. LINEE GUIDA EUROPEE E NAZIONALI

Sono state emanate specifiche Linee guida a livello comunitario e nazionale sull'utilizzo prudente delle molecole antibiotiche che hanno contribuito a sviluppare un comportamento virtuoso nel medico veterinario con il risultato di avere ridotto complessivamente le vendite delle stesse, come dimostrato nella quinta relazione nazionale pubblicata dal Ministero della Salute *"Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche. Risultati del progetto ESVAC"* e rappresentato nelle sottostanti figure 1 e 2 estratte da tale rapporto, confermando anche per il 2022, il trend pluriennale in diminuzione delle vendite degli antibiotici nel settore veterinario, e in particolare nel settore degli animali da produzione di alimenti.

Figura 1 - Vendite in tonnellate di principio attivo, distinte per compresse (animali da compagnia) e per altre forme farmaceutiche (animali destinati alla produzione di alimenti)

DISTRIBUZIONE DELLE VENDITE 2016-2022

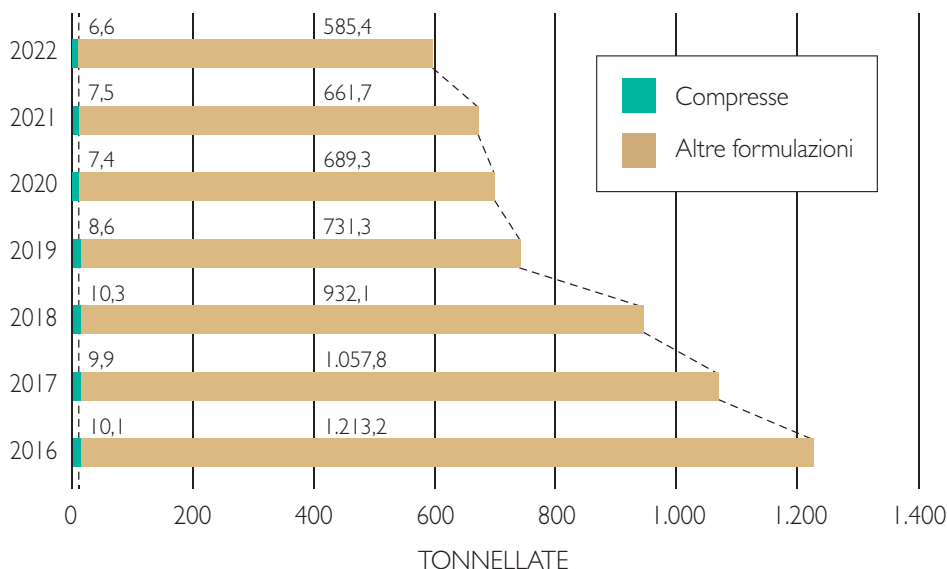
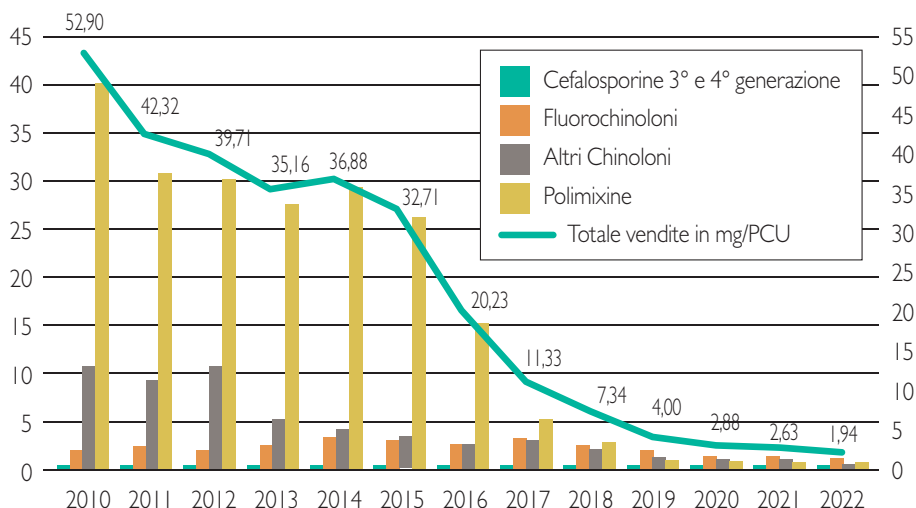


Figura 2 - Vendite mg/PCU delle classi di antibiotici inclusi nella categoria B "limitare" dell' AMEG, con confronto 2010-2022



A fine maggio 2020 la Commissione europea ha pubblicato l'attesa strategia "Farm to Fork", come parte importante dell'European Green Deal; è un piano decennale per guidare la transizione verso un sistema alimentare equo, sano e rispettoso dell'ambiente rendendolo più sostenibile sotto diversi aspetti; tra gli obiettivi vi è quello di ridurre del 50% la vendita di antimicrobici per gli animali d'allevamento. A giugno 2023 il Consiglio Europeo ha approvato una raccomandazione con l'obiettivo di ridurre del 20% i consumi umani e del 50% quelli animali entro il 2030.

Per raggiungere questi obiettivi il **Piano Strategico Nazionale Italia** prevede, per gli allevamenti che rispettano un "regime ecologico", sostegni aggiuntivi con la **PAC 2023-2027** concepiti per andare oltre i criteri obbligatori già previsti dal sistema di condizionalità.

Nell'Ecoschema I Zootecnico, il livello I - lotta antibiotico resistenza - prevede una riduzione della dose giornaliera definita (DDD) degli antibiotici somministrati in allevamento. Tale riduzione viene attuata implementando la qualità delle pratiche gestionali, attività che risultano aggiuntive a quelle già previste dalla normativa cogente e il rispetto delle soglie viene verificato tramite il sistema integrato Classyfarm.

In questo percorso virtuoso l'accesso al livello I è fattibile per tutte le aziende zootecniche, se adottano una gestione sanitaria razionale dell'allevamento. D'altronde anche l'ultimo Piano nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza emanato dal nostro paese (PNCAR 2022-2025) mira ai seguenti obiettivi in campo veterinario:

- Riduzione $\geq 30\%$ del consumo totale di antibiotici totali (mg/PCU) nel 2025 rispetto al 2020
- Riduzione $\geq 20\%$ del consumo di antibiotici autorizzati in formulazioni farmaceutiche per via orale (premiscele, polveri e soluzioni orali) nel 2025 rispetto al 2020
- Mantenimento a livelli sotto la soglia dell'I mg/PCU dei consumi (mg/PCU) delle polimixine
- Mantenimento a livelli sotto la soglia europea dei consumi (mg/PCU) delle classi di antibiotici considerati critici per l'uomo
- Riduzione $\geq 10\%$ del numero totale delle prescrizioni veterinarie di antimicrobici HPCIA per animali da compagnia e di quelle in deroga

Le Linee guida nazionali, emanate e ricordate nel box che segue, richiamano sempre ad un attento uso dell'antimicrobico avendo cura di prescriverlo ove necessario.

Linee guida emanate a livello nazionale e comunitario

- Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria- Comunicazione della Commissione 2015/C 299/04
- Linee guida per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico-resistenza e proposte alternative
- Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia
- Linee guida. Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte
- Linee guida. Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento del coniglio da carne
- Linee guida. Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino
- Linee guida. Uso prudente dell'antibiotico negli animali da compagnia

L'EMA, attraverso il gruppo AMEG composto da professionisti esperti di medicina umana e veterinaria, ha fornito Linee guida con raccomandazioni generali per orientare al meglio la prescrizione di antibiotici.

Gli antibiotici sono stati suddivisi in categorie sulla base:

- dell'effetto che può avere sulla salute pubblica il possibile sviluppo di resistenze nei batteri conseguente all'uso di antibiotici negli animali
- della necessità di utilizzarli nella medicina veterinaria.

Categoria A: EVITARE

non sono autorizzati come farmaci veterinari in UE, non vanno utilizzati in animali destinati a produrre alimento per l'uomo e solo in casi eccezionali possono essere somministrati agli animali da compagnia.

Categoria B: LIMITARE

sono antibiotici molto importanti in campo umano, l'uso negli animali va limitato al fine di attenuare il rischio per la salute pubblica, sono utilizzati sulla base di test di suscettibilità antimicrobica e solo quando non ci sono antibiotici disponibili delle categorie C e D.

Categoria C: ATTENZIONE

sono antibiotici per i quali esistono alternative nella medicina umana, in veterinaria dovrebbero essere presi in considerazione solo in assenza di antibiotici della categoria D efficaci.

Categoria D: PRUDENZA

sono antibiotici da usare come trattamenti di prima linea e, come sempre, con prudenza, solo se necessario.

L'OMS, anche in campo umano, ha raggruppato gli antibiotici in tre categorie allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e lo sviluppo di resistenze batteriche:

ACCESS: hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di effetti indesiderati.

WATCH: hanno un ampio spettro di attività e sono raccomandati come opzioni di prima scelta per pazienti con manifestazioni cliniche gravi o infezioni in cui è più probabile che i patogeni responsabili siano resistenti agli antibiotici ACCESS.

RESERVE (AWaRE): sono antibiotici di ultima scelta utilizzati per infezioni multi-resistenti.

L'obiettivo dell'OMS è quello di aumentare al 60% l'utilizzo di antibiotici del gruppo ACCESS.

Categorizzazione degli antibiotici destinati all'impiego negli animali per un uso prudente e responsabile

CATEGORIZZAZIONE DELLE CLASSI DI ANTIBIOTICI PER USO VETERINARIO (con esempi di sostanze autorizzate per uso umano o veterinario nell'UE)					
A	Aminopenicilline <ul style="list-style-type: none">• mecillinam• pivmecillinam	Carbapenemi <ul style="list-style-type: none">• meropenem• doripenem	Medicinali usati solo per trattare la tubercolosi o altre malattie causate da micobatteri <ul style="list-style-type: none">• isoniazide• pirazinamide• etambutolo• etionamide	Glicopeptidi <ul style="list-style-type: none">• vancomicina	EVITARE
	Ketolidi <ul style="list-style-type: none">• telitromicina	Lipopeptidi <ul style="list-style-type: none">• daptomicina		Glicicicline <ul style="list-style-type: none">• tigeciclina	
	Monobattami <ul style="list-style-type: none">• aztreonam	Oxazolidinoni <ul style="list-style-type: none">• linezolid	Altre cefalosporine e penemi (codice ATC [01D]), comprese le combinazioni di cefalosporine di terza generazione con inibitori della beta-lattamasi <ul style="list-style-type: none">• ceftobiprololo• ceftarolina• ceftolozano-tazobactam• faropenem	Derivati dell'acido fosforico <ul style="list-style-type: none">• fosfomicina	
	Rifamicine (tranne rifaximina) <ul style="list-style-type: none">• rifampicina	Riminofenazina <ul style="list-style-type: none">• clofazimina		Acidi pseudomonici <ul style="list-style-type: none">• mupirocina	
	Carbossipenicillina e ureidopenicillina, comprese le combinazioni con inibitori delle beta-lattamasi <ul style="list-style-type: none">• piperacillina-tazobactam	Solfoni <ul style="list-style-type: none">• dapsona Streptogramine <ul style="list-style-type: none">• pristinamicina• virginiamicina		Sostanze autorizzate di recente nella medicina umana in seguito alla pubblicazione della classificazione AMEG <ul style="list-style-type: none">• da definire	
B	Cefalosporine di terza e quarta generazione, con l'eccezione di combinazioni con inibitori beta-lattamasi <ul style="list-style-type: none">• cefoperazone• cefovecina• ceftiofur• cefquinome		Polimixine <ul style="list-style-type: none">• colistina• polimixina B	Chinoloni: fluorochinoloni e altri chinoloni <ul style="list-style-type: none">• cinoxacina• danofloxacin• difloxacin• enrofloxacin• flumequina• ibafloxacin• marbofloxacin• norfloxacin• orbifloxacin• acido oxolinico• pradofloxacin	LIMITARE
C	Aminoglicosidi (tranne spectinomina) <ul style="list-style-type: none">• amikacina• apramicina• didroestreptomicina• framacetina• gentamicina• kanamicina• neomicina• paromomicina• streptomycin• tobramicina	Aminopenicilline, in associazione con inibitori delle beta-lattamasi <ul style="list-style-type: none">• amoxicillina + acido clavulanico• ampicillina + sulbactam Cefalosporine di prima e seconda generazione e cefamicine <ul style="list-style-type: none">• cefacetrile• cefadroxil• cefalexina• cefalonio• cefalotina• cefapirina• cefazolina	Amfenicoli <ul style="list-style-type: none">• cloramfenicolo• floricenolo• tiampenicolo Lincosamidi <ul style="list-style-type: none">• clindamicina• lincomicina• pirimicina Pleuromutiline <ul style="list-style-type: none">• tiamulina• valnemulina	Macrolidi <ul style="list-style-type: none">• eritromicina• gamitromicina• oleandomicina• spiramicina• tildipirosina• tilmosina• tulatromicina• tilosina• tivalosina Rifamicina: solo rifaximina • rifaximina	ATTENZIONE
D	Aminopenicilline, senza inibitori delle beta-lattamasi <ul style="list-style-type: none">• amoxicillina• ampicillina• metampicillina Tetracicline <ul style="list-style-type: none">• doxietraciclina• doxiciclina• oxitetraciclina• tetraciclina Penicilline naturali, a spettro ristretto (penicilline sensibili alle beta lattamasi) <ul style="list-style-type: none">• benzilpenicillina benzatinica• fenossimetilpenicillina benzatinica• benzilpenicillina• penetamato iodidrato• feneticiclina• fenossimetilpenicillina• benzilpenicillina procaina	Aminoglicosidi: solo spectinomina <ul style="list-style-type: none">• spectinomina Penicilline anti-stafilococciche (penicilline beta-lattamasi resistenti) <ul style="list-style-type: none">• cloxacillina• dicloxacillina• nafcillina• oxacillina	Sulfonamidi, inibitori della diidrofolato riduttasi e combinazioni <ul style="list-style-type: none">• formosulfatiazolo• ftalilsulfatiazolo• sulfacetamide• sulfaclopiridazina• sulfaclozina• sulfadiazina• sulfadimetossina• sulfadimidina• sulfadoxina• sulfafurazolo• sulfaguandina• sulfalene• sulfamerazina• sulfametizolo• sulfametoxazolo• sulfametoxipiridazina• sulfamonometoxina• sulfanilamide• sulfapiridina• sulfachinosalina• sulfatiazolo• trimetoprim Poliipeptidi ciclici <ul style="list-style-type: none">• bacitracina Antibatterici steroidei <ul style="list-style-type: none">• acido fusidico	Nitroimidazoli <ul style="list-style-type: none">• metronidazolo Derivati nitrofurantini <ul style="list-style-type: none">• furaltadone• furazolidone	PRUDENZA

Tratto dal documento EMA. Per approfondimenti:
www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific-advice-impact-public-health-and-animal-health-use-antibiotics-animals_en.pdf



3. ANTIBIOTICI D'IMPORTANZA CRITICA PER LA SALUTE UMANA

Nel 2007 è stata redatta la categorizzazione del World Health Organization (WHO) "Critically important antimicrobials for human medicine", aggiornata nel 2018 (6a revisione).

Secondo queste Linee guida, i farmaci antibatterici possono essere definiti: importanti, molto importanti, di importanza critica per l'uomo (CIAs); a questa ultima categoria appartengono molecole il cui utilizzo richiede la massima cautela, perché la loro perdita di efficacia potrebbe compromettere gravemente la possibilità di instaurare una terapia efficace in infezioni molto gravi per l'uomo (Highest Priority Critically Important Antibiotics, HPClAs), per le quali esistono poche opzioni terapeutiche disponibili.

Nello specifico, chinolonici e fluorochinoloni, cefalosporine di 3° e 4° generazione, macrolidi, polimixine come la colistina, registrati anche per uso veterinario, sono classificati come di massima priorità per la gestione del rischio della resistenza (HPClAs) e pertanto vanno "risparmiati" quanto più possibile per poter continuare ad essere efficaci nel curare infezioni severe ed invasive umane. Per tale motivo in campo veterinario il loro uso deve essere limitato e riservato in casi in cui non vi è alternativa disponibile e secondo le indicazioni e precauzioni speciali presenti nei riassunti delle caratteristiche del farmaco (foglietto illustrativo).

A tal proposito si consiglia di far riferimento a quanto riportato per le diverse specie animali nelle specifiche Linee guida per l'uso prudente degli antibiotici. Nelle Linee guida, infatti, sulla base delle caratteristiche delle diverse forme di malattia ad eziologia batterica, delle molecole antibiotiche, della situazione epidemiologica, nonché dei rischi connessi all'insorgenza e diffusione di antibiotico resistenze, sono state redatte indicazioni d'utilizzo di antibiotici in prima, seconda e terza scelta, distinte per apparato e malattia batterica e gli antibiotici sono stati categorizzati in antibiotici "di prima, di seconda e di terza scelta".



4. UTILIZZO DEGLI ANTIBIOTICI

Il Reg. UE 2019/6 relativo ai medicinali veterinari, applicato in tutti gli Stati Membri dal 28 gennaio 2022, pone una grossa attenzione sulla prescrizione e somministrazione degli antibiotici negli animali sia zootecnici che d'affezione; anche questi ultimi infatti possono fungere da serbatoio favorendo la diffusione di batteri resistenti attraverso l'habitat che condividono in stretto contatto con l'uomo, come richiamato dalla risoluzione del Parlamento europeo sulla resistenza agli antibiotici del 12.05.2011.

Per **uso non corretto** di antibiotici si intende il mancato rispetto delle indicazioni d'uso, il ricorso all'uso in deroga non in via eccezionale, l'utilizzo di antibatterici per fini preventivi e/o metafilattici senza giustificazione; comunque, i medicinali antimicrobici non devono essere utilizzati in modo sistematico né impiegati per compensare un'igiene carente, pratiche zootecniche inadeguate o mancanza di cure, o ancora una cattiva gestione degli allevamenti.

Vale la pena segnalare che l'uso in deroga di antibiotici utilizzati per l'uomo, non sempre giustificato vista la grande disponibilità di farmaci veterinari per gli animali da compagnia, penalizza la corretta somministrazione e ciò può contribuire all'aumento ed alla diffusione di resistenze.

Il regolamento citato con gli artt. 105 e 107 fornisce indicazioni al veterinario sulle prescrizioni e sull'utilizzo di un medicinale antimicrobico:

- se a scopo **profilattico**, oltre a idonea giustificazione, potrà prescriberlo in casi eccezionali ad un singolo animale o a un numero ristretto di animali e quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze gravi.
- se destinato a **metafilassi** potrà prescriberlo solo a seguito di diagnosi di malattia infettiva, fornendo quindi giustificazione in tal senso, e quando non sono possibili alternative adeguate.

In ogni caso il veterinario deve emettere una **prescrizione veterinaria** solo a seguito di un esame clinico o altra valutazione adeguata dello stato di salute

animale, limitando la quantità dei medicinali prescritti alla terapia in questione e indicando specie e categoria per gli animali zootecnici.

Anche il reg. UE 2016/429, normativa europea in materia di sanità animale, riconosce al veterinario responsabilità in merito all'uso prudente e appropriato dei medicinali veterinari sia negli animali d'affezione che nel settore zootecnico con particolare riguardo ai rischi dell'antibiotico resistenza e relative implicazioni.

Le **molecole HPCIA**s, come indicato da varie note circolari e Linee guida del MS e dal manuale operativo per la predisposizione e la trasmissione delle informazioni al sistema informativo nazionale di tracciabilità dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati, non potranno essere incluse nei protocolli terapeutici formulati dal veterinario per gli allevamenti zootecnici e per la profilassi attraverso il mangime o in acqua da bere.



Non potranno essere utilizzate in assenza di segni clinici nell'animale da trattare e come trattamento di prima linea, a meno che non sia giustificato e basato, laddove possibile, sui risultati di test di sensibilità (AST).

Il loro uso dovrà quindi essere limitato ai casi in cui non vi siano alternative disponibili tenendo conto anche di questioni etiche e di sanità pubblica.

Da ultimo il Reg di esecuzione UE 2022/1255 ha designato una serie di antibiotici che, a partire dal 9 febbraio 2023, sono riservati al solo esclusivo uso in campo umano e che quindi non possono essere utilizzati in campo veterinario, elencati di seguito:

- **Carbossipenicilline**
- **Ureidopenicilline**
- **Ceftobiprololo**
- **Ceftarolina**
- **Combinazione di cefalosporine e inibitori di beta-lattamasi**
- **Cefalosporine siderofore**
- **Carbapenemi**
- **Penemi**
- **Monobattami**
- **Derivati dell'acido fosfonico**
- **Glicopeptidi**
- **Lipopeptidi**
- **Ossazolidinoni**
- **Fidaxomicina**
- **Plazomicin**
- **Glicilcicline**
- **Eravaciclina**
- **Omadaciclina**

medicinale veterinario



per gentile concessione di Marcello Cornacchia

5. USO IN DEROGA DEL FARMACO VETERINARIO

Cosa significa l'uso in deroga di un farmaco?

L'uso in deroga di un farmaco consiste nel suo utilizzo o somministrazione senza rispettare strettamente le condizioni di specie, di destinazione e indicazione terapeutica previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, **qualora non esistano o non siano disponibili medicinali veterinari autorizzati in Italia o in uno Stato membro per curare un animale al fine di evitare a quest'ultimo inutili sofferenze**: in questo caso il veterinario può, sotto la sua diretta responsabilità personale, utilizzare un farmaco in deroga.

Durante la compilazione della **REV** le categorie di deroghe da selezionare sono le seguenti:

- deroga per specie
- deroga per patologia
- deroga per specie e patologia
- deroga per altro
 - quando non esiste alcun farmaco veterinario autorizzato per una specifica via di somministrazione e/o formulazione ritenuta dal veterinario indispensabile per la terapia di una specifica patologia. (es. via intramuscolare piuttosto che orale);
 - quando un medicinale adatto si presenti solo associato ad altri principi attivi, che potrebbero risultare inutili o addirittura pericolosi per l'animale;
 - in caso di infezioni croniche, se il problema persiste dopo il trattamento con un prodotto autorizzato, nel singolo caso clinico;
 - in presenza del risultato di un test di sensibilità che giustifica un uso in deroga.

Uso in deroga di medicinali in animali NDPA - art. 112 del Reg. (UE) 2019/6

Come andare in deroga?

Qualora non esistano o non siano disponibili medicinali veterinari autorizzati in Italia o in uno Stato membro per un'indicazione riguardante una specie animale

NDPA, il veterinario può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via del tutto eccezionale l'animale in questione con:

1. Un medicinale veterinario autorizzato in Italia o in altro Stato membro per l'impiego nella stessa specie per un'altra indicazione o in un'altra specie animale per la stessa indicazione o per altra indicazione.

Esempi:

- *prescrivere per un cane affetto da enterite un farmaco registrato per polmonite andando in deroga per patologia*
- *prescrivere un farmaco registrato per enterite nel gatto per trattare un cane con enterite andando in deroga per specie*
- *prescrivere un farmaco registrato per polmonite nel gatto per trattare un cane con enterite andando in deroga per specie e patologia*

In mancanza di questo:

2. Con un medicinale ad uso umano (autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83/CE o dal regolamento CE n.726/2004)

In mancanza di questo:

3. Con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente dal farmacista, conformemente ai termini di una prescrizione veterinaria (formula magistrale)

In mancanza di questo:

4. Con un medicinale autorizzato in un paese terzo per la stessa specie e la stessa indicazione terapeutica.

Uso in deroga di medicinali in animali DPA - art. 113 del Reg. (UE) 2019/6

Come andare in deroga?

Qualora non esistano o non siano disponibili dei medicinali veterinari autorizzati in Italia e in uno Stato membro per l'indicazione terapeutica riguardante una specie animale terrestre DPA il veterinario può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via del tutto eccezionale l'animale in questione con:

1. Un medicinale veterinario autorizzato in Italia o in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa specie DPA per un'altra indicazione terapeutica.

Esempio:

- *può prescrivere un medicinale registrato per le forme respiratorie nel bovino ad un bovino con infezione alle vie urinarie andando in deroga per patologia.*

In mancanza di questo:

2. Prescrivere un medicinale veterinario autorizzato in Italia o in un altro Stato membro in un'altra specie animale terrestre DPA per la stessa indicazione o altra indicazione terapeutica.

Esempio:

- *può prescrivere un medicinale registrato nel suino per trattare un bufalino per la stessa indicazione terapeutica, andando in deroga per specie, o per altra indicazione terapeutica andando in deroga per specie e patologia.*

In mancanza di questo:

3. Prescrivere un medicinale veterinario autorizzato in Italia in una specie animale non DPA per la stessa indicazione.

Esempio:

- *può prescrivere un farmaco autorizzato in Italia per una patologia respiratoria nel cane per trattare una patologia respiratoria in un vitello o in un ovino.*

In mancanza di questo:

4. Prescrivere un medicinale per uso umano autorizzato in Italia.

In mancanza di questo:

5. Prescrivere un medicinale veterinario preparato estemporaneamente dal farmacista a seguito di prescrizione veterinaria (formula magistrale).

In mancanza di questo:

6. Trattare in via eccezionale gli animali terrestri DPA con un medicinale veterinario autorizzato in un paese terzo a condizione che sia registrato per la stessa specie da trattare e per la stessa indicazione con preventiva autorizzazione al Ministero della Salute.

Uso in deroga di medicinali in specie acquatiche DPA - art.114 del Reg. (UE) 2019/6

Come andare in deroga?

Qualora non esistano o non siano disponibili dei medicinali veterinari autorizzati in Italia o in uno Stato membro per l'indicazione terapeutica riguardante una specie acquatica DPA, il veterinario può, sotto la sua diretta responsabilità personale e, in particolare, al fine di evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via del tutto eccezionale l'animale in questione con:

1. Un medicinale veterinario autorizzato in Italia o in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa specie oggetto di prescrizione o altra specie acquatica DPA per la stessa indicazione o per un'altra indicazione.

In mancanza di questo:

2. Prescrivere un medicinale veterinario autorizzato in Italia o in un altro Stato membro per l'impiego in una specie terrestre DPA.

Esempio:

- *prescrivere un farmaco registrato per il bovino per trattare una specie acquatica destinata a consumo umano.*

In mancanza di questo:

3. Prescrivere un medicinale uso umano autorizzato in Italia.

In mancanza di questo:

4. Prescrivere un medicinale veterinario preparato estemporaneamente a seguito di prescrizione veterinaria (formula magistrale).

In mancanza di questo:

5. Utilizzare un medicinale veterinario autorizzato in paese terzo (tra cui anche Norvegia e Regno Unito) per la stessa specie e con stessa indicazione con preventiva autorizzazione del MS.

ATTENZIONE NELLA SCELTA DELLE MOLECOLE IN CASO DI USO IN DEROGA

In tutte le prescrizioni per animali DPA vanno utilizzati solo i principi farmacologicamente attivi contenuti nella tabella 1 del Reg. (UE) 37/2010 “concernente le sostanze farmacologicamente attive e la loro classificazione per quanto riguarda i limiti massimi di residui negli alimenti di origine animale” dove sono indicate tutte le molecole per le quali è possibile stabilire i Limiti Massimi Residuali (LMR) mentre sono **sempre** vietate le sostanze riportate in tabella 2 dello stesso regolamento (cloramfenicolo, cloroformio, clorpromazina, colchicina, dapsone, dimetridazolo, metronidazolo, nitrofurani compreso il furazolidone, ronidazolo) per le quali non è possibile stabilire un LMR.

In caso di equidi DPA qualora vengano usate molecole antibiotiche inserite nell'elenco del Reg.UE 122/2013 di modifica del Regolamento (CE) n. 1950/2006 della Commissione che definisce un elenco di sostanze essenziali per il trattamento degli equidi e di sostanze recanti un maggior beneficio clinico, deve essere indicato un tempo di attesa pari a 6 mesi riportato sul passaporto dell'animale. Qualora l'uso di un medicinale non sia consentito per un equino destinato alla produzione di alimenti per il consumo umano, il medico veterinario responsabile del trattamento dovrà provvedere affinché l'equino – prima della somministrazione di un medicinale, conformemente all'art. 112, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2019/6 – sia dichiarato, in BDN e nella sezione apposita del documento unico di identificazione a vita, irreversibilmente non destinato alla produzione di alimenti.

Tempi di attesa

I tempi di attesa per i medicinali utilizzati in condizioni non previste dall'AIC nelle specie di animali destinate alle produzioni di alimenti, (Art.115 del Reg. UE 2019/6) vengono definiti dal veterinario secondo i criteri riportati nel seguente box, a meno che non si tratti di medicinale con tempi di attesa specifici per la specie animale in questione.

I medicinali devono contenere le sostanze consentite presenti nella tabella I del Reg. (UE) 37/2010.

CARNE E FRATTAGLIE MAMMIFERI DPA

- Se il farmaco è autorizzato per animali DPA e viene somministrato in altre specie DPA non prevista dall'AIC si considera **il tempo di attesa più lungo** tra quelli indicati e si moltiplica **x 1,5**.
- Se il farmaco NON è autorizzato per animali DPA viene indicato un tempo di attesa pari a **28 giorni** (es. se viene somministrato un medicinale autorizzato per il cane o per l'uomo).
- Se per un farmaco è previsto tempo di attesa pari a 0 ma viene utilizzato in un animale con famiglia tassonomica diversa da quella prevista dall'AIC in questo caso si indica un tempo di attesa pari a **1 giorno** (es. se il medicinale è autorizzato per il bovino e viene somministrato al suino).

Se la famiglia tassonomica è la stessa si conserva zero giorni di attesa.

LATTE

- Se il farmaco è autorizzato per animali che producono latte e viene utilizzato in una specie animale che produce latte ma non presente in AIC, si indica il **tempo di attesa più lungo** di quelli previsti e si moltiplica **x 1,5**.
- Se il farmaco NON è autorizzato per animali che producono latte si indica un tempo di attesa pari a **7 giorni** (es. se viene somministrato un farmaco registrato per il suino ad una pecora o bovina da latte).
- Se il farmaco è autorizzato per una specie animale e tempo di attesa pari a 0 giorni, e viene somministrato in animali non previsti in AIC si indica tempo di attesa pari a **1 giorno**.

UOVA

- Se il farmaco è autorizzato per specie animali che producono uova per il consumo umano e viene somministrato in specie animali che producono uova ma non previste dall'AIC si considera il **tempo di attesa più lungo** e si moltiplica **x 1,5**.
- Se il farmaco non è autorizzato per animali che producono uova si indica un tempo di attesa pari a **10 giorni** (es.se viene somministrato un farmaco autorizzato per il suino su un animale che produce uova).

API

- Per le api, il veterinario determina il tempo di attesa appropriato valutando caso per caso la situazione specifica dei singoli alveari e, in particolare, il rischio della presenza di residui nel miele o in altri alimenti derivanti dagli alveari destinati al consumo umano.

PESCI

- Se il farmaco è autorizzato per specie acquatiche DPA e viene usato in altra specie acquatiche DPA non previste in AIC si considera il tempo di attesa più lungo previsto e si moltiplica x 1,5 valore espresso in gradi/giorno.
- Se il farmaco è autorizzato per animali terrestri DPA si considera il tempo attesa più lungo e si moltiplica x 50 valore espresso in gradi/giorno (Il tempo di attesa non può essere superiore a 500 gradi-giorni).
- Se il farmaco NON è autorizzato per specie animali DPA il tempo di attesa da applicare è pari a 500 gradi /giorno (es.se viene somministrato un medicinale per il cane nei pesci).
- Se il farmaco utilizzato ha tempo di attesa pari a 0 il tempo di attesa per le specie acquatiche è di 25 gradi/giorno.

EQUIDI DPA

- Se il farmaco utilizzato appartiene alle sostanze definite essenziali (Reg.122/2013) che comportano un beneficio clinico supplementare rispetto ad altri tipi di trattamento disponibili per la specie equina il tempo di attesa è di 6 mesi.



per gentile concessione di Marcello Cornacchia

6. LA DIAGNOSI

Il processo diagnostico è uno degli aspetti più delicati della professione del medico veterinario e la certezza della diagnosi rappresenta uno degli elementi principali per garantire un uso corretto degli antimicrobici.

Il medico veterinario clinico ha quindi un ruolo fondamentale in quanto ha il difficile compito di valutare se la malattia necessita o meno della terapia antibiotica.

L'iter diagnostico passa quindi attraverso:

- un'accurata **anamnesi** acquisendo ogni informazione utile a partire dalle procedure gestionali aziendali e ai protocolli di prevenzione, nonché tutte le informazioni relative all'individuo o gruppo malato, quindi le condizioni di stabulazione, le modalità e procedure di alimentazione, i protocolli igienico sanitari, le procedure di biosicurezza, la gestione della rimonta, la gestione sanitaria, i piani vaccinali, le movimentazioni degli animali; nel caso degli animali d'affezione è importante raccogliere informazioni utili sull'ambiente dove vive l'animale, i contatti con altre specie animali, la tipologia di alimentazione, le vaccinazioni ed i piani di prevenzione seguiti. È fondamentale per conquistare la compliance del proprietario capire la sua psicologia, i suoi stili di vita e le sue aspettative. Inoltre, è fondamentale conoscere se l'animale è stato od è ancora affetto da patologie croniche che hanno comportato la somministrazione di antibiotici per lunghi periodi e quali molecole e dosi sono state somministrate;
- una **visita clinica** scrupolosa degli animali malati o sospetti;
- la preparazione dei campioni decidendo quando effettuare il **campionamento**, come eseguirlo, su quale matrice, le modalità di conservazione, il trasporto presso i laboratori e quali esami richiedere, come da indicazioni descritte nei capitoli specifici delle Linee guida citate al *box a pagina 13*;
- l'interpretazione dei risultati e dell'eventuale antibiogramma;
- la scelta dell'antibiotico e della via di somministrazione che non può prescindere dalle conoscenze sulla farmacocinetica e farmacodinamica della molecola che si vuole utilizzare e dalle specifiche condizioni di salute in cui versa l'animale.

Per aiutare la scelta della molecola si riporta in *figura 3*, come esempio, quanto indicato dalle Linee guida sull'uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte, rev 2023, pubblicate sul sito del MS: criteri di scelta dell'antibiotico come I, II e III scelta.

Figura 3 - Criteri di scelta dell'antibiotico come I, II e III scelta

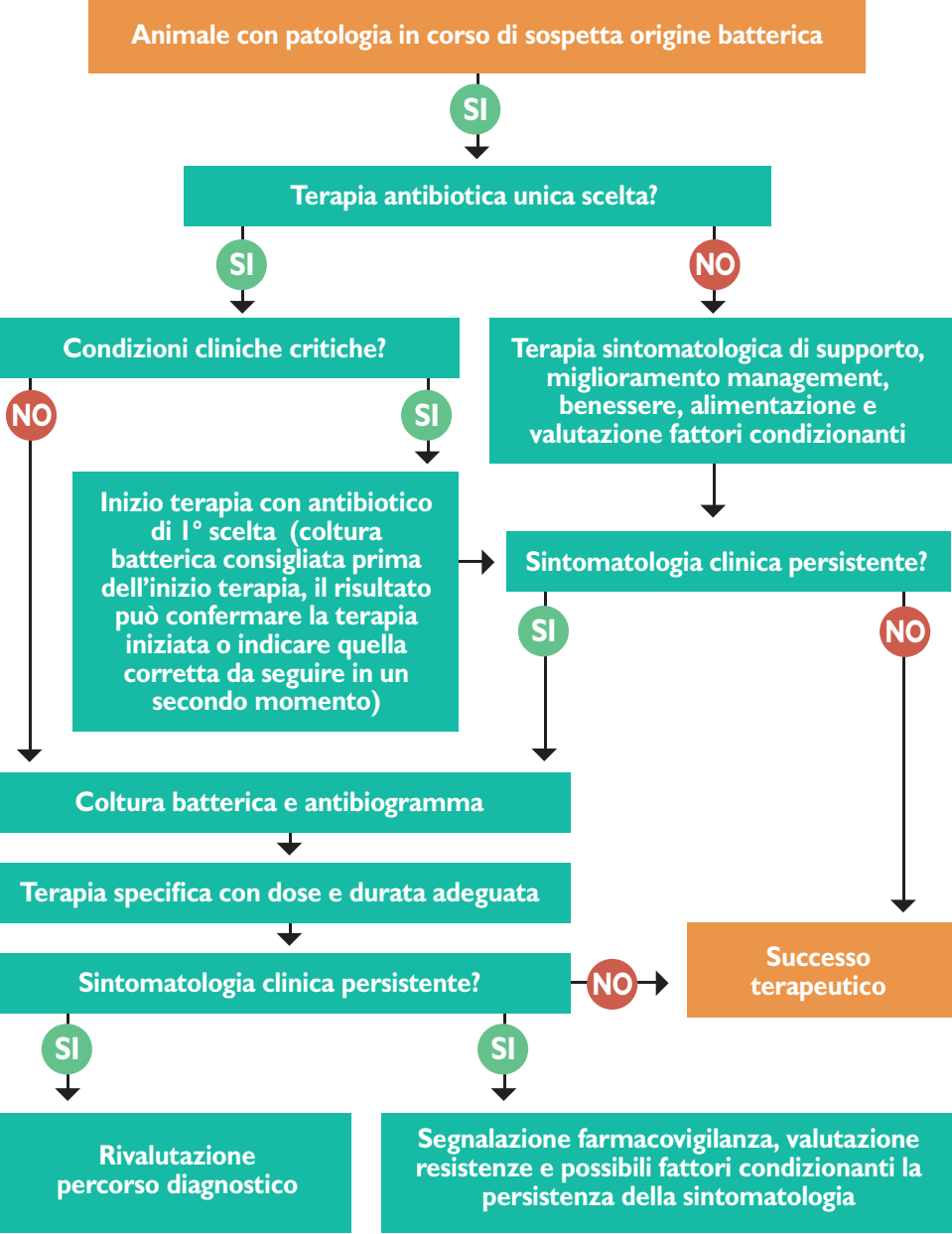
Antibiotico	Diagnosi	Trattamento terapeutico individuale	Trattamento metafilattico*	Trattamento profilattico**
I scelta	Clinica o eziologica	Da preferire	Solo in caso di rischio elevato	Evitato o limitato a casi eccezionali per singoli animali
II scelta	Diagnosi eziologica + test sensibilità: resistenza e/o inefficacia antibiotici di I scelta	Da preferire	Solo in caso di rischio elevato	Evitato o limitato a casi eccezionali per singoli animali
III scelta	Diagnosi eziologica + test sensibilità: resistenza e/o inefficacia antibiotici di I e II scelta	Esclusivamente	Solo in casi eccezionali	Da evitare

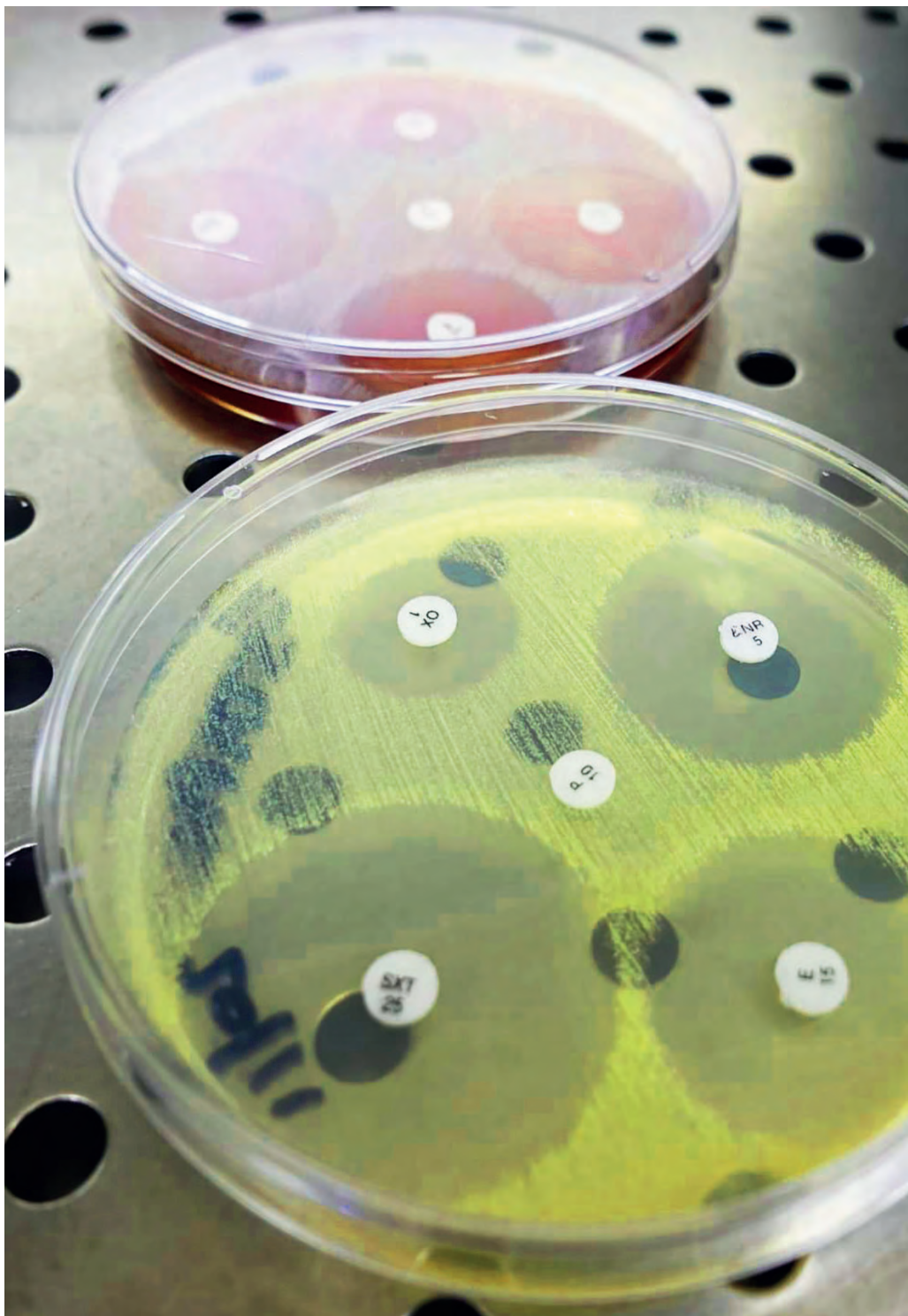
* Secondo i principi di uso prudente previsti dai regolamenti (UE) 2019/6 e 2019/4

** La normativa europea considera l'uso profilattico degli antibiotici un utilizzo eccezionale, limitato a livello individuale (es: per elevato rischio di sepsi chirurgica), che deve rappresentare una parte assolutamente minoritaria dell'utilizzo degli antibiotici in allevamento



Diagramma di flusso decisionale





7. COME LEGGERE L'ANTIBIOGRAMMA (AST)

Generalmente l'antibiogramma viene prodotto con la metodica della Disk Diffusion (DD) oppure con la metodica della Minima Concentrazione Inibente (MIC). Qualunque sia la metodica utilizzata, il risultato produce un valore numerico che viene confrontato con i valori di riferimento (breakpoint clinico, CB) riportati, per ogni combinazione antibiotico/agente batterico, nei documenti che rappresentano gli Standard di Riferimento di consenso Internazionale (CLSI, EUCAST). Il risultato viene così interpretato come Sensibile, Intermedio o Resistente per ogni combinazione antibiotico/agente batterico, questo ci permette di individuare per il patogeno in esame la resistenza ad una determinata molecola, si parla quindi di Resistenza clinica (RC).

L'esecuzione e l'interpretazione corretta dell'antibiogramma permette di separare gli isolati batterici verso i quali vi è un'alta probabilità di successo terapeutico in vivo, da quelli il cui trattamento è più probabile che risulti fallimentare, a causa della presenza di un meccanismo/i di resistenza.





I panel impiegati per le prove di Sensibilità agli antibiotici (AST) ovvero antibiogramma, sono diversamente composti a seconda delle specie e famiglie batteriche oggetto di prova. Includono numerose molecole, alcune delle quali rappresentative di classi o subclassi di antibiotici ("class representative"), e pertanto definibili "molecole prototipo".

Le molecole prototipo sono utilizzate per valutare la Sensibilità dell'isolato anche nei confronti delle molecole rappresentate in funzione della diagnosi e della terapia. Nella *figura 4* seguente è presente un elenco di molecole prototipo e delle relative molecole rappresentate, come riportato al seguente link:

www.izslt.it/crab/wp-content/uploads/sites/8/2023/11/Molecole-prototipo-e-loro-equivalenti-in-vitro.pdf

Figura 4

MOLECOLA PROTOTIPO	MOLECOLE RAPPRESENTATE DAL PROTOTIPO
Penicillina G (benzilpenicillina)	Penicilline naturali: es. Penicillina G, Penicillina V (Fenossimetilpenicillina), Penetamato
Ampicillina	Ampicillina, Amoxicillina
Oxacillina	Oxacillina, Meticillina, Cloxacillina, Nafcillina
Amoxicillina + Ac. clavulanico	Amoxicillina + Ac. clavulanico
Cefazolina/Cefalotina	Cefalosporine di 1° generazione (orali e parenterali es. Cefador; Cefalessina: UTI non complicate da E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, oppure via endomammaria/endouterina nel bovino es. Cefacetrile, Cefapirina, Cefalonio)
Ceftiofur/Cefotaxime	Cefalosporine a spettro esteso (terza e quarta generazione) es. Ceftiofur, Cefoperazone, Cefovecina (cani e gatti), Cefquinome
Clindamicina	Clindamicina, Lincomicina (Pirlimicina^)
Cloramfenicolo	Cloramfenicolo, Tiamfenicolo (Amfenicoli). Se esito AST è S, l'esito è rappresentativo anche per quello di Florfenicolo
Florfenicolo	Florfenicolo
Tetraciclina	Tetraciclina, Clortetraciclina, Doxyciclina, Minociclina, Oxytetraciclina. Se esito AST è R, esito AST per Doxyciclina potrebbe ancora essere S (Staphylococcus spp)
[Doxiciclina]	Doxiciclina, Tetraciclina (vedi sopra)
Trimethoprim-Sulfametoxazolo	Sulfonamidi potenziati con Trimetoprim
Sulfissoxazolo (Sulfametoxazolo)	Tutti i Sulfonamidi
Trimetoprim	Trimetoprim
Enrofloxacin/Ciprofloxacina	Enrofloxacin, Danofloxacin, Ciprofloxacina, Marbofloxacina, Orbifloxacina, Pradofloxacina (fluorochinoloni in genere)
Acido Nalidixico	Acido Nalidixico, Flumequine (chinolonici)
Streptomina	Streptomina, Diidroestreptomina
Kanamicina	Kanamicina, Neomicina (Framicetina), Paromomicina
Gentamicina	Gentamicina (Tobramicina), Apramicina
Amikacina	Amikacina
Spectinomina	Spectinomina (Aminociclitol) per Pasteurellaceae nei ruminanti
Eritromicina	Macrolidi (14-15 membered): Eritromicina, Tulatromicina e Gamitromicina (solo per Pasteurellaceae, es. M. haemolytica, P. multocida nei ruminanti)
Tilmicosina	Macrolidi (16-membered): Tilmicosina, Tildipirosina (solo per Pasteurellaceae, es. M. haemolytica, P. multocida nei ruminanti), Spiramicina, Tilvalosina, Tilosina
Spiramicina	Spiramicina
Rifampicina	Rifamicine (Rifampicina, Rifaximina)
Tiamulina	Tiamulina (Pleuromutiline) per A. pleuropneumoniae nel suino



8. PILLOLE PER IL VETERINARIO PRATICO

Per orientare al meglio l'attività clinica e conseguentemente prescrittiva dei medici veterinari, il Centro di Referenza Nazionale per l'antibioticoresistenza (CRAB) istituito presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Regioni Lazio e Toscana ha predisposto, sul proprio sito web, una sezione denominata "pillole per il veterinario pratico" con informazioni utili a comprendere aspetti critici di alcune molecole antibiotiche che, se erroneamente utilizzate, possono determinare oltre che l'inefficacia del trattamento anche un rischio concreto di amplificare il fenomeno dell'antibiotico resistenza.

Tale sezione composta da diverse sotto-sezioni, è sottoposta a continua revisione ed aggiornamento, si consiglia pertanto di accedere direttamente attraverso il link per gli approfondimenti:

www.izslt.it/crab/pillole-per-il-veterinario-pratico/

Di seguito si riportano alcuni estratti che in sintesi possono far comprendere la problematica.

AMINOGLICOSIDI e loro uso orale (classe C)

Gli aminoglicosidi non vengono assorbiti a livello sistemico qualora siano somministrati per via orale, **pertanto risulta inefficace, ingiustificato e contrario ai principi dell'uso prudente il loro utilizzo per via orale allo scopo di trattare malattie infettive batteriche sistemiche** (setticemie, malattie infettive batteriche in altri apparati, senza o con l'interessamento dell'apparato intestinale).

Inoltre, gli aminoglicosidi in generale superano con estrema difficoltà la membrana delle cellule degli animali, pertanto, risultano non indicati per curare malattie batteriche sostenute da agenti noti per avere una fase intracellulare nel corso delle infezioni da essi sostenute, come ad esempio lo *Staphylococcus aureus* o la *Salmonella* che, oltre a riprodursi a livello intracellulare, invade e supera la lamina propria e spesso si localizza nel tessuto linfoide tributario.

CEFALOSPORINE DI I e II GENERAZIONE (classe C) e Salmonellosi

Le cefalosporine di prima e seconda generazione, le cefamicine (es. cefoxitina, cefotetan), anche qualora risultino efficaci in vitro, non sono terapeuticamente efficaci in vivo nei confronti delle malattie sostenute da *Salmonella* (incluse le

Salmonelle associate all'ospite come ad esempio *S. Dublin*, *S. Cholerae-suis*, *S. Typhimurium* etc.), a causa delle caratteristiche fisico-chimiche e farmacocinetiche di queste classi di molecole, e delle caratteristiche infettivologiche e patogenetiche di *Salmonella*.

Inoltre, come previsto dal Piano nazionale di Controllo per le Salmonellosi capitolo 5 paragrafo 5.4 - Verifiche sull'uso di Antimicrobici in Azienda, **l'uso di antimicrobici per il controllo di *Salmonella* nel pollame è vietato**, tranne che nei casi eccezionali di cui all'articolo 2 del Regolamento (CE) 1177/2006, in presenza di autorizzazione dell'Autorità Competente e con la supervisione del MS e del Centro di Referenza Nazionale Salmonellosi, opportunamente informati.

PENICILLINE NATURALI e AMINOPENICILLINE (classe D) e BETA LATTAMICI

Le aminopenicilline (ovvero amoxicillina, ampicillina), sono categorizzate come beta-lattamici di prima linea in medicina veterinaria, ma per la gran parte dei più importanti agenti patogeni veterinari, le penicilline naturali, dette anche penicilline a spettro ristretto (narrow-spectrum penicillins) come la penicillina G (uso per via e. v., o i. m.), la penicillina fenossimetilpenicillina (uso per os), il penetamato (uso per via intramammaria) sono più indicate.

Pertanto, varie forme di malattia causata dai principali batteri patogeni veterinari Gram-positivi, come Streptococcaceae (incluso *Streptococcus suis*), *Trueperella pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, possono essere efficacemente trattate con penicilline naturali.

Raramente, tra l'altro, questi agenti patogeni acquisiscono resistenze alle "penicilline".

Le penicilline naturali sono i beta-lattamici di prima linea anche per le forme morbose sostenute dai principali batteri patogeni veterinari Gram-negativi come ad esempio: *Actinobacillus*, *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Haemophilus*, *Histophilus*; tra l'altro, la resistenza mediata da "penicillinasi" (codificate da geni che inattivano sia le penicilline naturali che le aminopenicilline) è abbastanza infrequente in questi agenti patogeni.

In ogni caso, laddove i suddetti agenti patogeni dovessero acquisire tali geni di resistenza, risulterebbero resistenti sia alle penicilline naturali (a spettro ristretto) che alle aminopenicilline (a spettro esteso).

Nelle produzioni animali, è necessario **ridurre l'uso** complessivo ed evitare l'uso inutile, inappropriato (dal punto di vista farmacologico e clinico) e l'uso

non prudente delle aminopenicilline specialmente delle formulazioni **per via orale nel settore suinicolo ed avicolo** perché esercita pressione di selezione nei confronti di tutti i beta-lattamici, e favorisce l'emergenza e il mantenimento negli allevamenti anche delle **resistenze alle cefalosporine a spettro esteso**, (cefalosporine di 3° e 4° generazione, come il ceftiofur, il cefquinome in medicina veterinaria, o il ceftriaxone o il ceftriaxone, in medicina umana) che sono molecole di Importanza Critica a più alta priorità (HPCIA) la cui efficacia deve essere conservata il più possibile per poter continuare a curare efficacemente le infezioni invasive nell'uomo. L'uso empirico di cefalosporine di 3°-4° generazione (ceftiofur, cefquinome), non è pertanto mai giustificato.

MACROLIDI e uso orale (classe C)

L'Italia è uno dei pochi Stati Membri EU in cui le quantità di macrolidi (espressi in mg/PCU) venduti per **l'uso nelle produzioni animali sono superiori a quelle umane** e la quasi totalità delle vendite è per uso orale. In Italia è fondamentale applicare i principi dell'uso prudente, riconsiderare e ridurre l'uso dei macrolidi per uso orale nelle principali produzioni animali della linea "carne" (avicoli e suini specialmente).





per gentile concessione di Luciano Di Girolamo

9. SPUNTI DI RIFLESSIONE

Di seguito vengono proposte alcune domande da utilizzare come spunti di riflessione, da condividere con il proprio team di veterinari, al fine di promuovere una gestione consapevole dell'uso di molecole antibiotiche (antimicrobial stewardship):

- Identifichi i casi clinici più comuni trattati con gli antibiotici nella tua pratica ed utilizzi i dati ottenuti come punto di forza per la tua stewardship?
- Identifichi i casi clinici di resistenza antimicrobica e discuti con il tuo team come potrebbero essere gestiti meglio, condividendo le informazioni con il laboratorio di analisi?
- Parli con i tuoi clienti su quando gli antimicrobici sono e non sono necessari?
- Fai "compliance" con i tuoi clienti sulla corretta gestione (conservazione e somministrazione) degli antibiotici e sviluppi strategie per migliorarla?
- Raccomandi l'adozione di specifici piani vaccinali e screening di prevenzione che possano migliorare lo stato di salute dell'animale/i?
- Informi i tuoi clienti che l'uso inappropriato degli antibiotici può costituire un rischio non solo per l'animale trattato ma anche per gli animali o le persone che condividono lo stesso ambiente?
- Redigi procedure scritte di prevenzione e di biosicurezza nella tua struttura sanitaria, monitorandone l'applicazione ed aggiornandole regolarmente? Ad esempio: igiene delle mani, distinzione degli ambienti sulla base del rischio potenziale di contaminazione, individuazione di un locale di isolamento per pazienti con malattie contagiose, disinfezione degli ambienti e delle attrezzature, modalità di smaltimento degli antibiotici scaduti.
- Documenti eventuali eventi avversi o complicazioni dovute all'uso di antibiotico, e li segnali utilizzando l'apposito link ministeriale:
<https://www.salute.gov.it/FarmacoVigilanzaVetModule/FarmacoVigVetServlet> ?
- Rivedi le prescrizioni di antimicrobici della tua clinica considerando:
 - a. la frequenza con cui vengono prescritti antimicrobici;
 - b. la frequenza con cui i batteri resistenti vengono identificati dai risultati dell'esame colturale;
 - c. la modalità con la quale vengono prese le decisioni di prescrivere antibiotici per i batteri delle comuni infezioni e batteri resistenti ai farmaci (comprese le decisioni su dose e durata di terapia nel rispetto delle indicazioni del foglietto illustrativo);
 - d. l'importanza in medicina umana della molecola scelta.
- Prevedi nella tua stewardship l'uso del laboratorio e periodicamente incontri il tuo team per revisionare, aggiornare e migliorare le procedure in uso per la diagnostica di laboratorio?
- Consideri, quando possibile, il ricorso a terapie alternative (terapia topica, fitoterapica, modificazione della gestione igienico-sanitaria, etc.)?
- Stimoli e fornisci una formazione continua sulla gestione e l'uso di antibiotici per te stesso e per il tuo team (per migliorare la qualità del servizio, tenersi al passo con i nuovi sviluppi e migliorare le pratiche per la prescrizione antimicrobica)?
- Consuliti esperti per l'uso e la gestione di antimicrobici?



10. CONCLUSIONI

L'uso prudente e responsabile degli antibiotici è fondamentale per limitare la comparsa dell'antibiotico resistenza sia nel campo zootecnico che in quello degli animali d'affezione.

L'istituzione della ricetta elettronica veterinaria ha rafforzato, attraverso la tracciabilità del farmaco utilizzato in medicina veterinaria, la sorveglianza sulle vendite e sull'appropriatezza prescrittiva delle molecole antibiotiche e allo stesso tempo ha contribuito a raggiungere gli impegni governativi di riduzione dell'uso delle stesse fissati con i piani nazionali di contrasto all'antimicrobico resistenza (PNCAR) istituiti sin dal 2017.

Si raccomanda quindi ai medici veterinari di prescrivere effettuando una attenta valutazione sulla effettiva necessità di trattamento per ciascun caso, della tipologia di farmaco scelto, dello spettro di azione, della dose e della durata, limitando la terapia di gruppo a situazioni in cui non è possibile agire sull'individuo in maniera esclusiva.

Le evidenze scientifiche, sulla base delle quali vengono redatti i foglietti illustrativi dei farmaci, sono concordi nel sostenere che dosi insufficienti, trattamenti prolungati a bassi dosaggi e antibiotici con ampio spettro di azione inducono ad un aumento delle resistenze e portano ad esiti sfavorevoli della terapia.

Le modalità di trattamento devono privilegiare, laddove possibile, inizialmente quella individuale locale (per esempio somministrazione intramammaria, oculare o auricolare), poi individuale parenterale (per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea) ed infine individuale orale (ossia compresse, bolo orale).

Il trattamento di gruppo (metafilassi), utilizzato solo se debitamente motivato, deve privilegiare la somministrazione per via iniettabile, a seguire quella orale tramite acqua di abbeverata/latte artificiale, ed in ultimo tramite mangime o premiscele.

Tutto il settore veterinario deve concorrere al raggiungimento dell'obiettivo generale comune di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici, con obiettivi specifici in diversi ambiti.



BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria – Comunicazione della Commissione (2015/C 299/04) Gazzetta Ufficiale EU L 11/09/2015 C299
- Regolamento (UE) 2019/6 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE
- Regolamento (UE) 2019/4 relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di mangimi medicati, che modifica il regolamento (CE) n. 183/2005 del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga la direttiva 90/167/CEE del Consiglio
- Regolamento di esecuzione (UE) 2022/1255 della Commissione del 19/07/2022 che designa gli antimicrobici o i gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo, conformemente al regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio Gazzetta Ufficiale EU L 191 del 20/07/2022
- Regolamento (UE) 2016/429 relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale
- Regolamento (UE) 37/2010 concernente le sostanze farmacologicamente attive e la loro classificazione per quanto riguarda i limiti massimi di residui negli alimenti di origine animale
- Regolamento (UE) 122/2013 che, modifica il «Regolamento (CE) n. 1950/2006 della Commissione, che definisce, conformemente alla Direttiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari, un elenco di sostanze essenziali per il trattamento degli equidi e di sostanze recanti un maggior beneficio clinico»

- Manuale del Ministero della Salute “Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia” link:
www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1683_allegato.pdf
- Linee guida del Ministero della Salute “Uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell’antimicrobico-resistenza e proposte alternative” link:
www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2782_allegato.pdf
- Linee guida “Uso prudente dell’antibiotico in allevamento bovino da latte” elaborate dalla Regione Emilia Romagna con il contributo della Società Italiana di Buiatria e dell’IZSLT CNR-AR, e Ministero della Salute rev 2023 link: **www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3347_allegato.pdf**
- Linee guida “Uso prudente degli antibiotici nell’allevamento suino” elaborate dalla Regione Emilia Romagna con il contributo dell’IZSLT CNR-AR, Ministero della Salute, Università di Bologna, Università di Parma, rev. 2022 link:
www.alimenti-salute.it/sites/default/files/LG_AMR_SUINO_rev._2022.pdf
- Linee guida “Uso prudente dell’antibiotico negli animali da compagnia” elaborate dalla Regione Emilia Romagna con il contributo dell’IZSLT CNR-AR, Università di Bologna, IZS LER, Ministero della Salute, rev. 2018 link:
www.alimenti-salute.it/sites/default/files/Linee%20Guida%20PETs%202018.pdf
- Linee guida “Uso prudente dell’antibiotico nell’allevamento del coniglio da carne” elaborate dalla Regione Veneto e Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia con il contributo dell’IZS Venezie, IZSLT CNR-AR, Università di Milano, Regione Emilia Romagna, Ministero della Salute, rev 2021 link:
www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3219_allegato.pdf
- Uso prudente dell’antibiotico nell’allevamento del bovino da latte, con indicazioni per i trattamenti in asciutta, 2022 link:
www.regione.lazio.it/sites/default/files/2023-01/trattamenti-asciutta-bovini-dice-mbre-2022.pdf

- Procedure operative per la registrazione dei trattamenti di medicinali veterinari somministrati agli equini destinati alla produzione di alimenti - Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari
- MANUALE OPERATIVO per la predisposizione e la trasmissione delle informazioni al sistema informativo di tracciabilità dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati, la prescrizione medico-veterinaria elettronica
- **www.avma.org/sites/default/files/2020-06/Veterinary-Checklist-Antimicrobial-Stewardship.pdf**
- Decreto Legislativo 7 dicembre 2023, n. 218 - Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE, ai sensi dell'articolo 17 della legge 4 agosto 2022, n. 127





La guida è stata redatta dal gruppo di lavoro
costituito a livello regionale in attuazione degli obiettivi
previsti dal PRP 2021-2025 e in collaborazione
con il Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza
dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana "M. Aleandri"



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*



Centro di Referenza Nazionale
per l'Antibioticoresistenza

visita il sito **salutelazio.it**

