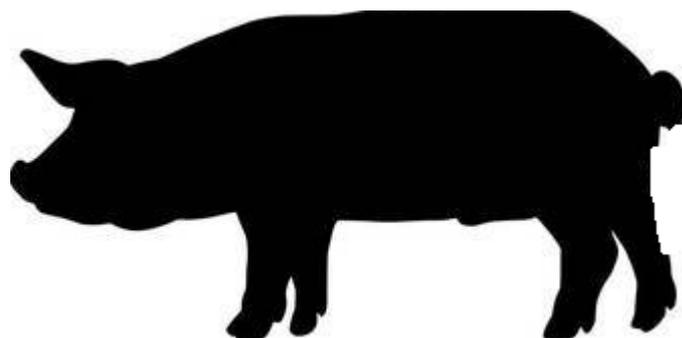


LINEE GUIDA

Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino



Istituto Zooprofilattico Sperimentale della
Lombardia e dell'Emilia-Romagna
"B. Ubertini"



DIPARTIMENTO DI SCIENZE E TECNOLOGIE
AGRO-ALIMENTARI



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



CRAB

Centro di Referenza Nazionale
per l'Antibioticoresistenza

Autori

Diegoli Giuseppe ^a

Granito Giulio ^b

Luppi Andrea ^c

Masera Fabrizia ^d

Merialdi Giuseppe ^c

Miraglia Viviana ^a

Mussini Prospero ^b

Trevisi Paolo ^e

Trambajolo Giovanna ^a

Si ringraziano i revisori:

Patrizia Bassi ^c, Antonio Caleffi^f, Loredana Candela ^g, Luigi Franchi ^f, Paolo Martelli ^h, Alessia Francoⁱ, Antonio Battistiⁱ

^a Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica-Area sanità veterinaria e Igiene alimenti, Regione Emilia Romagna

^b Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

^c Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia ed Emilia Romagna

^d Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena

^e Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari *Alma Mater Studiorum*- Università di Bologna

^f Medico veterinario libero professionista, suiatra

^g Ministero della Salute

^h Dipartimento Scienza Veterinarie, Università degli Studi di Parma

ⁱ Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana, Direzione Operativa Diagnostica Generale, Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza

Indice

| | |
|---|-----------|
| 1. Introduzione: l'antibioticoresistenza nel suino | 1 |
| 2. La diagnosi come requisito per un uso razionale | 4 |
| 2.1 Campionamento/trasporto | |
| 2.2 Diagnostica delle patologie enteriche | |
| 2.3 Diagnostica delle patologie respiratorie e sistemiche | |
| 2.4 Test di sensibilità all'antibiotico | |
| 3. La scelta della molecola | 11 |
| 3.1 Criteri per la scelta della molecola (farmacodinamica, farmacocinetica, importanza dell'antibiotico per l'uomo) | |
| 3.2 Indicazioni sulla scelta della molecola | |
| 4. Vie di somministrazione dell'antibiotico e gestione degli impianti | 15 |
| 4.1 Buone pratiche della somministrazione per la via parenterale | |
| 4.2 Buone pratiche della somministrazione per la via orale | |
| 5. Gestione degli impianti per la corretta somministrazione dell'antibiotico | 21 |
| 5.1 Impianto d'abbeverata | |
| 5.2 Mangimi medicati | |
| 6. Criticità/soluzioni nelle diverse fasi dell'allevamento suino | 25 |
| 6.1 Suinetti sotto-scrofa | |
| 6.2 Suinetti durante la fase del post-svezzamento | |
| 6.3 Ristallo | |
| 6.4 Scrofe in gestazione | |
| 6.5 Scrofe in sala parto | |
| Bibliografia | 30 |

Abbreviazioni

AIC: Autorizzazione alla Immissione in Commercio

AMR: Antibioticoresistenza (Antimicrobial Resistance)

Antibiotico: nel presente documento si definiscono come antibiotici le sostanze ad azione antibatterica, sia naturali (antibiotici in senso stretto) che di sintesi (chemioterapici)

CIAs: Antibiotici di importanza critica (Critically Important Antimicrobials)

CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary

DDD: Defined daily dose

EFSA: European Food Safety Authority

EMA: European Medicines Agency

HPCIA: Antibiotici di importanza critica di massima priorità (Highest Priority Critically Important Antimicrobials)

MIC: Concentrazione minima inibente

OIE: World Organization for Animal Health

PCU: Population Correction Unit

WHO: World Health Organization

1. Introduzione: l'antibioticoresistenza nel suino

L'utilizzo degli antibiotici in allevamento comporta inevitabilmente l'instaurarsi di una pressione selettiva in grado di favorire la selezione e la diffusione di batteri resistenti; tale rischio aumenta a fronte di un uso irrazionale, spesso volto a sopperire a carenze gestionali e strutturali.

In Italia, la filiera suina rappresenta uno dei punti critici per l'insorgenza delle resistenze, questo soprattutto a causa di una gestione degli antibiotici non sempre razionale.

Le principali criticità sono:

- scarso ricorso ad esami di laboratorio;
- frequente ricorso a trattamenti di massa;
- somministrazione di antibiotici mediante mangime medicato o acqua d'abbeverata;
- uso degli antibiotici a scopo profilattico o metafilattico;
- utilizzo frequente e non giustificato di alcune classi d'antibiotici considerate d'Importanza Critica per l'uomo (CIAs) o "salvavita".

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

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

Questo problema deve essere affrontato secondo un approccio olistico, necessario e improrogabile, coinvolgendo i diversi "attori della filiera" (medico veterinario "prescrittore", medico veterinario Pubblico, rete dei laboratori, allevatori e tecnici coinvolti nella gestione dell'allevamento) ed attivando piani di monitoraggio sul consumo di antibiotici e sullo sviluppo di resistenze.

L'acquisizione di informazioni quantitative sulle prescrizioni degli antibiotici (vedi "prescrizione elettronica") nei singoli allevamenti è uno strumento estremamente utile alla programmazione in Sanità Animale e in Sanità Pubblica Veterinaria. Consentirà infatti di avere le informazioni per singola linea produttiva (es. vacche da latte, suini all'ingrasso) necessarie per programmare strategie atte ad implementare a livello locale, regionale e nazionale una sorveglianza mirata alla riduzione della pressione di selezione esercitata nelle produzioni animali. L'adozione di indici condivisi e standardizzati a livello EU, come ad esempio la "dose definita giornaliera" (es. *defined daily dose*, DDDvet), come "unità di misura" del consumo di farmaco antibiotico e come "esposizione" delle popolazioni batteriche di una determinata produzione animale, permetterà di valutare i consumi di ciascun principio attivo, mettendoli a confronto tra le diverse specie animali e l'uomo e fornirà un'unità di misura fissa e standardizzata per la comunicazione dei dati nelle diverse specie, senza che questi vengano influenzati dalle differenze nel dosaggio. L'armonizzazione dei dati potrà fornire utili indicazioni sulle decisioni da intraprendere per l'uso razionale di tutte le classi di antibiotici, con particolare attenzione ai Critically Important Antimicrobials (CIAs) (in particolare quelli di massima priorità (HPCIA), quali cefalosporine III e IV generazione, chinoloni, macrolidi e colistina), che andrebbero utilizzati in maniera limitata e/o solo in casi eccezionali, su specifica diagnosi ed in assenza di valide alternative terapeutiche dimostrate da test di sensibilità agli antibiotici sugli agenti eziologici della malattia batterica diagnosticata.

I CIAs registrati per uso veterinario non dovrebbero mai essere utilizzati a scopo profilattico o come antibiotici di prima scelta. Sulla base delle conoscenze attuali in Italia nell'allevamento suino risultano ampiamente utilizzati chinoloni e macrolidi ed anche la colistina risulta ai primi posti tra gli antibiotici somministrati nei trattamenti di massa. In alcune circostanze nelle produzioni suine, anche le cefalosporine a spettro esteso (es. di terza e quarta generazione: cefquinome ceftiofur,), sono purtroppo utilizzate per profilassi e metafilassi di massa, anche se con somministrazione "individuale". È il caso di utilizzi non prudenti e non responsabili come l'uso di ceftiofur e cefquinome per sopperire a carenze gestionali e di buone pratiche di allevamento, in particolare al taglio dei denti o al taglio della coda, senza alcuna giustificazione terapeutica o di spettro di sensibilità.

Il controllo dei consumi di colistina, così come emerso da recenti comunicazioni (EMA/CVMP/CHMP/231573/2016) diventa una priorità: se ne limita l'utilizzo e si vieta l'uso in associazione con altri antibiotici (Dec. 14 luglio 2016 CE art.35 Direttiva 2001/82/CE). Nei prossimi anni, l'Italia dovrà impegnarsi a ridurre i consumi entro valori "desiderabili". A questo proposito Paesi come Italia e Spagna considerati "high and moderate consumers" dovranno porsi l'obiettivo di ridurre i consumi da 20-25 mg/PCU a 5 mg/PCU di colistina (livello target minimo). EMA raccomanda inoltre agli Stati Membri di fissare dei target più restrittivi a livello nazionale, e idealmente raggiungere un target di 1 mg/PCU di colistina. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002579.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Inoltre, anche l'utilizzo di specialità medicinali ad azione antibatterica contenenti ossido di zinco, con indicazione come "antidiarrocchi" in caso di diarrea post-svezzamento, o specialmente per la "prevenzione" della diarrea del suino, è stato valutato negativamente a causa delle preoccupazioni relative ai potenziali rischi per l'ambiente e all'aumento della prevalenza di batteri resistenti agli antibiotici (es. Liversock-Associated MRSA). Il comitato CVMP ha raccomandato all'Europa il rifiuto della concessione di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari contenenti ossido di zinco, nonché la revoca di tutte quelle presenti attualmente sul mercato.

Esistono poi classi e sub-classi di molecole che, secondo quanto indicato da pareri EMA e EFSA, sono da preservarsi e riservarsi ad uso esclusivo umano: carbapenemi, glicopeptidi, streptogramine (es. quinupristina/dalfopristina, virginiamicina), gliciciline (es. tigeciclina), oxazolidinoni (es. linezolid), lipopeptidi (es. daptomicina).

Le resistenze a queste classi di antibiotico riservate ad uso esclusivo umano, a prescrizione ed utilizzo ospedaliero, per un complesso meccanismo di resistenze crociate e co-resistenze, possono essere causate dalla pressione di selezione esercitata da altre classi registrate invece per uso veterinario. In particolare, nei paesi industrializzati ed in particolare in EU c'è preoccupazione per l'emergenza e la diffusione negli animali di resistenze a carbapenemi (vedi necessità di uno specifico monitoraggio armonizzato a livello EU nelle principali produzioni animali da carne) e la colistina, considerati "antibiotici salvavita" per l'uomo, in quanto sempre più spesso ultimo arsenale terapeutico a disposizione in caso di infezioni da enterobatteri multiresistenti. In conclusione l'isolamento sempre più frequente di batteri multiresistenti (sia zoonotici che patogeni opportunisti per l'uomo) nei suini o nei prodotti d'origine animale da essi derivati deve sensibilizzare tutta la filiera per far fronte alle nuove esigenze:

- sanitarie (contenimento del rischio AMR per l'uomo e gli animali)
- di mercato (consumatori più attenti al consumo di prodotti a "low antibiotic use" o addirittura a "antibiotic free"; possibili vincoli futuri negli scambi commerciali).

Le Linee Guida di seguito proposte, riassumono, con finalità operative, i punti critici e gli interventi volti ad indirizzare il "buon uso" degli antibiotici nell'allevamento suino, si pongono come strumento di verifica per l'uso razionale e consapevole dell'antibiotico e come mezzo finalizzato alla riduzione dell'utilizzo inappropriato. Saranno delle "linee guida dinamiche" che verranno aggiornate alla luce di nuove evidenze scientifiche.

2. La diagnosi come requisito per un uso razionale

La diagnosi di malattia, l'isolamento del patogeno e la valutazione della sensibilità agli antibiotici, giocano un ruolo fondamentale nella scelta della terapia e nel contenimento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza essendo in grado di:

- guidare la scelta della molecola da utilizzare;
- permettere un utilizzo mirato antibiotico, migliorando l'efficacia e diminuendone il consumo;
- ridurre la spesa destinata alla terapia antibiotica.

Per venire correttamente ad una diagnosi comporta una serie di azioni necessarie, spesso propedeutiche tra loro, di seguito elencate:

- raccolta delle informazioni anamnestiche;
- osservazione ed interpretazione dei quadri clinici ed anatomopatologici;
- campionamento appropriato ai fini della diagnosi di laboratorio;
- diagnosi di laboratorio e conferma del sospetto clinico;
- valutazione *in vitro* della sensibilità agli antibiotici.

Tuttavia è importante non confondere l'isolamento dell'agente batterico patogeno con la corretta diagnosi di malattia. Quest'ultima può prevedere un processo diagnostico complesso e comportare l'impiego contemporaneo di più metodiche analitiche; frequentemente, un singolo risultato, avulso dal corretto contesto, può non aver significato e/o addirittura essere fuorviante.

Es. *Lawsonia intracellularis*: l'escrezione fecale è individuabile nel 30-40% di allevamenti suini in assenza di segni clinici o lesioni specifiche. Quindi, ai fini di una corretta diagnosi e terapia, la presenza dell'agente patogeno dev'essere sempre associata anche alla evidenziazione delle caratteristiche lesioni anatomo-istopatologiche.

Distinguendo per quadro patologico, di seguito verrà illustrato il corretto approccio diagnostico da adottare di volta in volta, partendo dalle modalità di campionamento.

2.1 CAMPIONAMENTO/TRASPORTO

Una corretta diagnosi non può prescindere da un corretto campionamento, di seguito alcune indicazioni:

- N° ottimale di suini da campionare: almeno 3-5;
- Preferire animali:
 - nella fase acuta della malattia (24-48 ore dalla comparsa dei sintomi)
 - non trattati con antibiotici
 - sacrificati (da preferire)
 - deceduti (< di 4 ore)
- Allegare sempre un'accurata anamnesi (età degli animali, clinica, morbilità, mortalità, trattamenti ecc.)

Di seguito in **Tabella 1** sono illustrati alcuni esempi di protocolli diagnostici per la scelta della matrice da campionare, sulla base di una sintomatologia, al fine di indirizzare al meglio l'esame di laboratorio.

Tabella 1: “protocolli diagnostici” per la diagnosi delle principali malattie nell'allevamento suino

| In caso di: | Esami diagnostici per: | Materiale da campionare |
|----------------------------|---|--|
| Aborto/natimortalità | Herpesvirus (Malattia di Aujeszky), Parvovirus, Encefalomiocardiovirus, PCV2, PRRSv, <i>Salmonella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Leptospira</i> spp., <i>Chlamydophila</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i> | Feti |
| | Anticorpi vs.: Virus influenzali (H1N1, H1N1 pandemico, H3N2, H1N2), PRRS, virus malattia di Aujeszky, Parvovirus, <i>Leptospira</i> spp., gE e gB Herpesvirus della Malattia di Aujeszky) | Sangue delle scrofe che hanno abortito (doppio prelievo in fase acuta, e dopo 3 settimane, in fase convalescente) |
| Diarrea neonatale | Rotavirus, Coronavirus (PED, TGE), <i>E.coli</i> enterotossigeni, <i>Salmonella</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Clostridium difficile</i> | Feci, intestini, carcasse |
| Diarrea post-svezzamento | Coronavirus (PED, TGE), <i>E.coli</i> enterotossigeni, <i>Salmonella</i> spp., <i>Lawsonia intracellularis</i> | Feci, intestini, carcasse |
| Diarrea in animali >3 mesi | Coronavirus (PED, TGE), <i>Salmonella</i> spp., <i>Lawsonia intracellularis</i> , <i>Brachyspira</i> spp. | Feci, intestini, carcasse |
| Patologia respiratoria | <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hyorinis</i> , <i>Pasteurella multocida</i> <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Haemophilus parasuis</i> , PRRSv, virus influenzali | Polmoni, carcasse, tamponi nasali, lavaggi bronco-alveolari, tamponi tracheo-bronchiali |
| | Anticorpi vs.: <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , PRRSv, virus influenzali, gE e gB Herpesvirus della Malattia di Aujeszky) | Sangue (doppio prelievo in fase acuta, e dopo 3 settimane, in fase convalescente) |
| Patologia articolare | <i>Mycoplasma hyosynoviae</i> , <i>Mycoplasma hyorinis</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>Haemophilus parasuis</i> , | Essudato articolare, carcasse, articolazioni |
| Prelievi legati ai piani | Peste suina classica, malattia vescicolare, Malattia di Aujeszky | Sangue |

Come regola generale, i campioni (carcasse, visceri, tamponi o campioni di feci), dopo il prelievo dovrebbero essere conservati a temperatura di refrigerazione (+4°C), non congelati e consegnati al laboratorio nel più breve tempo possibile (in ogni caso entro 24 ore dal prelievo). Qualora non fosse possibile seguire queste indicazioni può rendersi necessario il congelamento (-20°C) del materiale campionato. In molti casi il congelamento non è controindicato per l'esecuzione dei successivi esami di laboratorio, tuttavia è buona regola concordare con il laboratorio stesso le modalità di prelievo, conservazione ed invio dei campioni a seconda della problematica sanitaria sospettata e delle ricerche che si vogliono effettuare.

2.2 DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE ENTERICHE

L'attenta osservazione dei sintomi, caratterizzati principalmente dalla comparsa di diarrea con caratteristiche peculiari, unitamente all'età degli animali colpiti, possono già indirizzare verso una diagnosi preliminare (Tabella 2).

Tabella 2: Clinica delle principali malattie enteriche ad eziologia batterica del suino.

| Malattia/agente | Età comparsa | Sintomi | Caratteristiche della diarrea |
|--|--|--|--|
| Clostridiosi <i>Cl. perfringens</i> Tipo A | 48 ore dopo la nascita Mortalità: generalmente bassa | Depressione del sensorio, vomito, stato comatoso, emaciazione | Diarrea mucoide, color rosa senza sangue |
| Clostridiosi <i>Cl. perfringens</i> Tipo C | PA: 1 gg A: 3 gg SA: 7gg C: 10-14 gg Mortalità: 100% forme PA e A | Depressione del sensorio, vomito, stato comatoso, emaciazione | PA e A: diarrea emorragica SA e C: diarrea giallastra |
| Clostridiosi <i>Cl. difficile</i> | Prima settimana Mortalità: variabile (fino al 50%) | Morte improvvisa; distensione addominale | Feci pastose giallastre, talvolta acquose |
| Colibacillosi (<i>E. coli</i>) | 3-4 gg (neonatale) 24-40 gg (post-svezzamento) Mortalità: fino al 70% e 25% (neonatale e post-svezzamento) | Disidratazione, imbrattamento della regione perianale | Diarrea gialla, rosa o grigia, pH alcalino |
| Ileite <i>Lawsonia intracellularis</i> | Dopo lo svezzamento fino all'ingrasso Mortalità: bassa o assente | Perdite di peso, mancato accrescimento. Nella forma acuta degli animali giovani/adulti anemia e morte | Ridotta consistenza, verdastre. Emorragica nella forma acuta |
| Dissenteria emorragica <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> | Periodo accrescimento-ingrasso Mortalità: variabile (generalmente bassa) | Raramente morte; scadimento condizioni generali, ridotti incrementi ponderali | Feci muco-emorragiche |
| Salmonellosi <i>Salmonella</i> <i>Typhimurium</i> | Periodo accrescimento-ingrasso Mortalità: bassa o assente | Febbre, disidratazione, scadimento dello stato di nutrizione, ridotti incrementi ponderali | Inizialmente giallo-verde. Può essere seguita da diarrea muco-emorragica |

PA: forma per-acuta; A: acuta; SA: sub-acuta; C: cronica.

Nell'iter diagnostico concentrare tutta l'attenzione sulla ricerca di un singolo patogeno non sempre può essere corretto o completo; occorre quindi considerare le problematiche sanitarie nel suo insieme, considerando l'eventuale presenza di fattori predisponenti e co-infezioni; selezionare un numero significativo di animali deceduti o opportunamente sacrificati e procedere alla necropsopia ed alla valutazione delle caratteristiche lesioni anatomopatologiche (**Tabella 3**).

Tabella 3: Diagnostica delle principali malattie batteriche enteriche del suino.

| Malattia/agente | Lesioni | Campionamento | Test diagnostici |
|--|--|---|---|
| Colibacillosi (<i>E. coli</i>) | Enterite diffusa al piccolo e grosso intestino | Piccolo intestino, includere sempre ileo e digiuno Tamponi rettali | Isolamento Genotipizzazione (tossine e fimbriae) |
| Clostridiosi <i>Cl. perfringens</i> Tipo C | Enterite necrotico emorragica (PA e A: diarrea emorragica SA e C: diarrea giallastra) | Piccolo intestino (in particolare digiuno) | Isolamento (quantificazione) Genotipizzazione Es. istologico |
| Clostridiosi <i>Cl. perfringens</i> Tipo A | Enterite necrotizzante (diarrea mucoide, color rosa senza sangue) | Piccolo intestino (in particolare digiuno) | Isolamento (quantificazione) Genotipizzazione Es. istologico |
| Clostridiosi <i>Cl. difficile</i> | Tiflo-colite, edema del meso-colon (feci pastose giallastre) | Grosso intestino (cieco/colon) | Isolamento Dimostrazione delle tossine di <i>Cl. difficile</i> da feci/contenuto del colon |
| Dissenteria emorragica <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> | Tiflo-colite fibrino.necrotica e muco-emorragica | Colon (Feci possono essere utilizzate in assenza di mortalità) | Isolamento Genotipizzazione Es. istologico |
| Salmonellosi <i>Salmonella</i> Typhimurium | Enterite necrotico-fibrinosa | Grosso intestino e feci | Isolamento Sierotipizzazione |
| Ileite <i>Lawsonia intracellularis</i> | Ileite cronica (adenomatosi intestinale) Ileite acuta emorragica | Ileo (valvola ileo-ciecale) | Istopatologia Dimostrazione del patogeno (PCR, IHC) |

PA: forma per-acuta; A: acuta; SA: sub-acuta; C: cronica. IHC: immunoistochimica

2.3 DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE E SISTEMICHE

Come detto in precedenza, la valutazione dei sintomi e dell'età degli animali colpiti risulta di fondamentale importanza sia per una valutazione preliminare della problematica sanitaria che per indirizzare le successive indagini nella corretta direzione (**Tabella 4**).

Risulta molto importante, con i criteri riportati nella parte relativa al campionamento, selezionare un numero significativo di animali deceduti o opportunamente sacrificati e procedere alla necropsia ed alla valutazione delle caratteristiche lesioni anatomopatologiche (**Tabella 5**). In particolare, anche per la patologia respiratoria occorre considerare eventuali patogeni ad eziologia virale (PRRSV, virus influenzali, PCV2) per un corretto inquadramento della problematica.

Tabella 4: Clinica delle principali patologie batteriche respiratorie e sistemiche del suino.

| Malattia/agente | Età comparsa | Clinica |
|--|---|---|
| Streptococcosi <i>Streptococcus suis</i> | Dalla prima settimana di vita fino allo svezzamento Mortalità: elevata | Sintomi nervosi, <i>pedalage</i> , zoppie, tremori, convulsioni, opistotono, cecità |
| Malattia di Glässer <i>Haemophilus parasuis</i> | Post-svezzamento Mortalità: elevata | Tosse secca non produttiva Sintomi nervosi, zoppie, formazione di scarti. Febbre elevata |
| Salmonellosi <i>Salmonella choleraesuis</i> | Post-svezzamento/magronaggio Mortalità: elevata | Cianosi cutanea, mortalità elevata, dispnea, anoressia. Febbre elevata |
| Pasteurellosi <i>Pasteurella multocida</i> | Post-svezzamento/ ingrasso Mortalità: variabile | Tosse produttiva |
| Polmonite enzootica <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> | Magronaggio/ ingrasso Mortalità: bassa o assente | Tosse: secca non produttiva (produttiva se complicata). Febbre lieve |
| Pleuropolmonite <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> | Magronaggio/ingrasso Mortalità: variabile (talvolta elevata) | Tosse: Dolorosa, produttiva Febbre elevata |
| Mal Rosso <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | Tutte le età | Losanghe cutanee. Forme setticemiche con cianosi ed iperemia cutanea |

Tabella 5: Diagnostica delle principali patologie batteriche respiratorie e setticemiche del suino.

| Malattia/agente | Lesioni | Campionamento | Test diagnostici |
|--|--|--|---|
| Pleuropolmonite <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> | Pleuropolmonite necrotico-fibrino-emorragica, rinoraggia | Suini deceduti o polmoni con caratteristiche lesioni acute | Isolamento Tipizzazione ceppi (sierotipizzazione o genotipizzazione) |
| Pasteurellosi <i>Pasteurella multocida</i> | Broncopolmonite apicale catarral-purulenta | Suini deceduti, polmoni | Isolamento |
| Polmonite enzootica <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> | Broncopolmonite catarrale con coinvolgimento dei lobi apicali e cardiaci | Lavaggio bronco alveolare, tampone tracheo-bronchiale, polmoni | PCR tradizionale PCR quantitativa |
| Streptococcosi <i>Streptococcus suis</i> | Splenomegalia, congestione pluriviscerale, congestione dei vasi meningei ed encefalici. Possibili quadri di polisierosite fibrinosa. | Suini deceduti, tamponi cerebrali, articolari, pericardici | Isolamento Tipizzazione ceppi |
| Salmonellosi <i>Salmonella Choleraesuis</i> | Cianosi cutanea, broncopolmonite e pleurite fibrinosa; epatomegalia, linfadenomegalia linfonodi perigastrici | Suini deceduti (rene, milza, polmone, intestino) | Isolamento Prove biochimiche e sierotipizzazione |
| Malattia di Glässer <i>Haemophilus parasuis</i> | Meningite, artrite, polisierosite fibrinosa | Suini deceduti o sacrificati (questi ultimi da preferire, necessario materiale fresco; se possibile evitare il congelamento) | Isolamento Sierotipizzazione |
| Mal Rosso <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | Losanghe cutanee, endocarditi ulcero-polipose, artrite cronica; Forme setticemiche | Suini deceduti (cuore, rene e milza) | Isolamento Identificazione biochimica o PCR |

2.4 TEST DI SENSIBILITA' AGLI ANTIBIOTICI

Il percorso diagnostico trova un suo completamento con la valutazione della sensibilità del patogeno nei confronti di un panel specifico di antibiotici.

Di seguito alcune indicazioni utili alla comprensione dei principi e all'interpretazione dell'esito dell'antibiogramma.

1. La valutazione della sensibilità agli antibiotici *in vitro* si basa sia su metodi qualitativi (es. disco diffusione, metodo Kirby-Bauer) che quantitativi (valutazione della minima concentrazione inibente o MIC con l'impiego di metodi come l'agar diluizione o la microdiluizione in brodo).
2. Indipendentemente dalla metodica utilizzata, l'interpretazione dei risultati del test di sensibilità ai fini terapeutici necessita della disponibilità di aloni d'inibizione (disco diffusione) o break-point (MIC), forniti da organizzazioni internazionali come il Clinical Laboratory standard Institute (CLSI)
3. La disco-diffusione, tuttavia presenta alcuni limiti: metodo non idoneo per alcuni tipi di batteri, ad esempio anaerobi come *Cl. perfringens* o batteri difficili come *H. parasuis*, *B. hyodysenteriae*, *L. intracellularis* o non sempre affidabile per certe molecole come ad esempio la colistina.
4. Nonostante l'antibiogramma presenti i sopracitati limiti, rimane il metodo più utilizzato nella routine diagnostica, sia in medicina veterinaria, sia in medicina umana, fornendo utili e rapide indicazioni.
5. Sulla base dell'esito dell'antibiogramma, nell'indirizzare la scelta terapeutica, l'agente batterico patogeno viene classificato come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) ad un determinato antibiotico.

Per una maggiore standardizzazione delle metodiche è opportuno testare un numero limitato di antibiotici evitando, quando possibile, di testare molecole della stessa classe antibiotica con analogo comportamento *in vitro*.

A questo scopo, nelle pagine tematiche "Linee Guida e Strumenti" del sito WEB del Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRAB) – IZS Lazio Toscana, sono riportate le "Linee guida per l'interpretazione delle prove di sensibilità ai chemioantibiotici *in vitro* per un utilizzo nella terapia clinica" (<http://www.izslt.it/crab/linee-guida-per-linterpretazione-delle-prove-di-sensibilita-ai-chemioantibiotici-in-vitro-per-un-utilizzo-nella-terapia-clinica/>), con una tabella che include molecole cosiddette "prototipo", con affidabili standards interpretativi, i cui esiti nei test di sensibilità *in vitro* risultano rappresentativi anche per altre molecole della stessa classe/subclasse di antibiotici registrati per uso veterinario (<http://www.izslt.it/crab/wp-content/uploads/sites/8/2018/05/Molecole-prototipo-e-loro-equivalenti-in-vitro.pdf>).

Inoltre, a supporto dei veterinari pratici, e per l'appropriatezza degli antibiotici da utilizzarsi nelle varie malattie ad eziologia batterica, il CRN-AR ha reso disponibile sul sito proprio sito WEB (<http://www.izslt.it/crab/>) alla sezione "Linee Guida e Strumenti" le tabelle riguardanti:

- a) le resistenze intrinseche agli antibiotici nei batteri di interesse veterinario (<http://www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario/>);
- b) i "fenotipi di resistenza eccezionali" (<http://www.izslt.it/crab/fenotipi-di-resistenza-eccezionali/>) in alcune specie batteriche, incluse quelle di interesse veterinario. I fenotipi di resistenza eccezionali necessitano di essere inviati al CRN-AR per le opportune conferme.

Si riportano in **Tabella 6** alcuni esempi relativi a "pannelli di antibiotici" impiegabili nel suino in funzione delle diverse malattie batteriche e relativi agenti eziologici.

Tabella 6: Pannello di antibiotici per la valutazione della sensibilità dei ceppi batterici isolati da suino

| Gram + (es. <i>S. suis</i>) | Gram – (es. <i>E. coli</i>) | Gram – (es. <i>P. multocida</i> <i>A. pleuropneumoniae</i>) |
|--|--|--|
| Ac. Nalidixico | Ac. Nalidixico | Amoxicillina + Ac. clavulanico |
| Amoxicillina + Ac. clavulanico | Amoxicillina + Ac. clavulanico | Ampicillina |
| Ampicillina | Ampicillina | Cefalotina |
| Cefalotina | Cefazolina* | Ceftiofur |
| Ceftiofur | Colistina** | Enrofloxacin |
| Enrofloxacin | Enrofloxacin | Florfenicolo |
| Florfenicolo | Florfenicolo | Gentamicina |
| Eritromicina | Gentamicina* | Trimethoprim + Sulfametossazolo |
| Kanamicina | Kanamicina* | Tetraciclina |
| Trimethoprim + Sulfametossazolo | Trimethoprim + Sulfametossazolo | Spectinomina |
| Tetraciclina | Tetraciclina | Tiamulina |
| Penicillina | | Tilmicosina |

* Da non testare per *Salmonella* spp. (vedi **Box 1**)

** N.B.: da non impiegare nei test in Disk diffusion, poiché il metodo non è predittivo dello status reale di Sensibilità dell'agente testato

Box 1

Per una maggiore consapevolezza del veterinario, è necessario ricordare che le cefalosporine di prima e seconda generazione e gli aminoglicosidi, anche qualora risultino efficaci *in vitro*, non sono terapeuticamente efficaci in vivo nei confronti delle malattie sostenute da *Salmonella*, a causa delle caratteristiche fisico-chimiche e farmacocinetiche di queste classi di molecole e delle caratteristiche infettivologiche e patogenetiche di *Salmonella*. In particolare, è noto che gli aminoglicosidi non sono efficaci verso agenti che, durante la patogenesi dell'infezione, possono avere una fase intracellulare. Non è pertanto corretto usare gli aminoglicosidi neppure nelle enterocoliti da *Salmonella* del suino in quanto *Salmonella*, oltre a riprodursi a livello intracellulare, invade e supera la lamina propria e spesso si localizza nel tessuto linfoide tributario.

3. La scelta della molecola

3.1 CRITERI PER LA SCELTA DELLA MOLECOLA

Nelle produzioni animali italiane ed europee gli antibiotici sono farmaci a prescrizione obbligatoria e vengono impiegati per i seguenti scopi:

- a) Trattamento terapeutico (somministrazione di un antibiotico ad uno o più animali con una malattia infettiva batterica in atto).
- b) Metafilassi (somministrazione per il controllo della diffusione di una malattia infettiva batterica in un gruppo di animali "non malati", ma appartenenti stesso gruppo nei quali è già stata diagnosticata la stessa malattia infettiva batterica).
- c) Profilassi (somministrazione per la prevenzione dell'instaurarsi di una malattia infettiva batterica in uno o più animali che si trovano in una documentata condizione di rischio, ma che sono tutti clinicamente "sani").

L'uso responsabile e prudente a scopo di controllo/metafilassi non deve mai essere sistematico, né routinario né applicato per compensare scarsa igiene o pratiche di allevamento inadeguate. La decisione di somministrare gli antibiotici a scopo metafilattico deve essere basata su una diagnosi di malattia batterica e prescrizione da parte di un veterinario, con motivazione documentata e sostenuta da conoscenze epidemiologiche e cliniche, comprensione dei fattori di rischio associati al gruppo, e guidata da criteri prestabiliti (se disponibili) per l'inizio della somministrazione di antibiotici.

Si raccomanda una diagnosi di laboratorio ogni qual volta è possibile ed un test di sensibilità agli antibiotici per l'agente batterico causa della malattia clinica osservata nel gruppo di animali in cui il veterinario decide di impiegare antibiotici a scopo metafilattico.

A maggior ragione, l'uso responsabile e prudente a scopo preventivo/profilattico è quello limitato a casi eccezionali, solo quando il rischio di malattia batterica è elevato e le conseguenze sono gravi e deve essere basato su una valutazione e prescrizione veterinaria. Tale uso non deve essere sistematico, né routinario né applicato per compensare scarsa igiene o pratiche di allevamento non adeguate e deve essere prescritto per una durata limitata a coprire il periodo di rischio. Deve sempre essere basato su conoscenze epidemiologiche e cliniche, con giustificazione documentata. Nel considerare l'uso preventivo/profilattico in un gruppo di animali, deve essere incentrato sul sottoinsieme di animali a maggior rischio.

Nell'approccio razionale all'uso degli antibiotici la scelta della molecola rappresenta un momento fondamentale.

Tale scelta si deve basare su evidenze oggettive relative a caratteristiche di:

- **FARMACODINAMICA:** riguarda gli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo ed il loro meccanismo d'azione; l'antibiotico utilizzato deve essere attivo in vitro verso il microrganismo target. Questa informazione può essere reperita nel foglietto illustrativo del farmaco ma dovrebbe essere anche avvalorata da test di suscettibilità condotti da laboratori diagnostici. Per la maggior parte delle molecole il test di riferimento per la scelta di campo è l'antibiogramma tramite test di Kirby Bauer (vedi Capitolo 2.). Gli antibiotici a spettro d'azione ristretto sono da preferire.
- **FARMACOCINETICA:** Il fatto che un farmaco risulti attivo in vitro non è sufficiente per garantirne l'efficacia in vivo. Il Veterinario prescrittore dovrà infatti tenere presente le caratteristiche di farmacocinetica del farmaco. Le infezioni si localizzano infatti in distretti dell'organismo che non tutti i farmaci raggiungono con la stessa facilità. Questo in alcuni casi è anche fortemente condizionato dalla via di somministrazione.

- **IMPORTANZA DELL'ANTIBIOTICO PER L'UOMO:** i farmaci antibatterici possono essere definiti secondo il "Critically important antimicrobials for human medicine" redatto da World Health Organization (WHO) nel 2016 ed aggiornato nel 2017 (5° revisione) in Importanti, Molto Importanti e di Importanza Critica per l'uomo (CIAs). A questa ultima categoria appartengono molecole registrate anche in Medicina Veterinaria 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 rilevanti per l'uomo. 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, HPCIAs). Si tratta delle cefalosporine di terza e quarta generazione, dei macrolidi, dei chinoloni e delle polimixine (colistina).

Sulla base dei criteri descritti, gli antibiotici sono stati categorizzati in antibiotici "di prima, di seconda e di ultima scelta" (**vedi Tabella 7**).

- "Antibiotico di prima scelta": può essere utilizzato sulla base della diagnosi clinica del veterinario. È comunque opportuno che la diagnosi sia confermata su base eziologica in modo da potere confermare l'accuratezza della prescrizione e potere intervenire in modo efficace in caso di insuccesso terapeutico. Sebbene la via individuale, limitata ai soli animali ammalati, sia sempre da considerare preferibile, è possibile utilizzare l'antibiotico anche per uso di massa (metafilassi). L'utilizzo profilattico deve essere evitato e/o limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- "Antibiotico di seconda scelta": dovrebbe essere utilizzato in seguito ad una diagnosi eziologica precisa e ad un test di sensibilità *in vitro* che dimostri l'inefficacia dei farmaci di "prima scelta" e /o un comprovato insuccesso terapeutico di tutti i farmaci di I scelta. Sebbene la via individuale sia sempre da considerare preferibile è possibile utilizzarlo anche come uso di massa (metafilattico). L'utilizzo profilattico deve essere limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- "Antibiotico di ultima scelta": dovrebbe essere utilizzato in seguito a diagnosi eziologica precisa e ad un test di sensibilità *in vitro* che dimostri l'inefficacia dei farmaci di prima e seconda scelta e /o un comprovato insuccesso terapeutico di tutti i farmaci di I e II scelta. Questi farmaci dovrebbero essere utilizzati solo per il trattamento individuale di animali ammalati. L'utilizzo attraverso l'acqua o il mangime (laddove consentito Es. colistina e macrolidi) dovrebbe essere limitato all'uso terapeutico del gruppo di animali ammalati. L'utilizzo metafilattico deve essere limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore. Salvo casi eccezionali, giustificati in modo esaustivo dal veterinario e comunque limitati nel tempo, l'utilizzo profilattico non è accettabile.

Tabella 7: Schema di categorizzazione antibiotico I, II e III scelta

| Antibiotico | DIAGNOSI | Trattamento INDIVIDUALE | Trattamento MASSA | |
|-------------|--|-------------------------|---|---|
| | | | Metafilattico | Profilattico |
| I° SCELTA | Clinica: sintomatologica | da preferire | possibile | evitato e/o limitato a casi eccezionali |
| II° SCELTA | Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° Scelta | da preferire | possibile | evitato e/o limitato a casi eccezionali |
| III° SCELTA | Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° e II° Scelta | da preferire | solo in casi eccezionali, adeguatamente documentati | Non accettabile |

3.2 INDICAZIONI SULLA SCELTA DELLA MOLECOLA

Di seguito (**Tabella 8**) sono fornite alcune indicazioni pratiche: “l’albero decisionale” per la scelta degli antibiotici da utilizzare in corso delle principali malattie batteriche del suino.

Tabella 8: Scelta degli antibiotici per la terapia delle principali patologie del suino

| Malattia | Antibiotico di I scelta | Antibiotico di II scelta | Antibiotico di III scelta | Profilassi vaccinale |
|--|---|--|--|---|
| Diarrea neonatale da <i>Escherichia coli</i> | Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomomicina Tetracicline Amfenicoli (Tiamfenicolo) | Amminosidina Amoxicillina Amoxicillina + ac. clavulanico Apramicina Gentamicina Lincomicina + spectinomomicina Neomicina | Colistina Chinolonici | Vaccinazione scrofe |
| Diarrea post-svezzamento da <i>Escherichia coli</i> | Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomomicina Tetracicline Amfenicoli (Tiamfenicolo) Zinco Ossido* | Amminosidina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico Apramicina Gentamicina Neomicina Lincomicina+ spectinomomicina | Colistina Chinolonici | Vaccino vivo orale per E. coli ETEC |
| Entero-colite da <i>Salmonella</i> | Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomomicina Tetracicline Amfenicoli (Tiamfenicolo) | Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico Lincomicina+ spectinomomicina | Colistina Chinolonici | |
| Salmonellosi sistemica (<i>S. choleraesuis</i>) | Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomomicina Tetracicline Florfenicolo/Tiamfenicolo | Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico Lincomicina+ spectinomomicina | Cefalosporine III-IV gen. Chinolonici | |
| Streptococcosi | Penicillina Ampicillina Amoxicillina Cefalosporine di I e II gen Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati | Penicillina + streptomomicina | Cefalosporine III-IV gen.** | NO |
| Enterite neonatale da <i>Cl. perfringens</i> Colite da <i>Cl. difficile</i> | Cefalosporine di I e II gen Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati | Amoxicillina Ampicillina Penicillina Amoxicillina + ac. clavulanico | Macrolidi | Vaccinazione scrofe (<i>Cl.perfringens</i> tipo C) |
| Ileite da <i>Lawsonia intracellularis</i> | Tetracicline Lincomicina Tiamulina | // | Macrolidi | SI (vaccino vivo orale) |

| Malattia | Antibiotico di I scelta | Antibiotico di II scelta | Antibiotico di III scelta | Profilassi vaccinale |
|---|---|---|---|-----------------------|
| Dissenteria emorragica (<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>) Colite da <i>Brachyspira pilosicoli</i> | Lincomicina Tiamulina Valnemulina | // | Macrolidi | NO |
| Polmonite enzootica | Lincomicina Tiamulina Tetracicline Valnemulina | // | Macrolidi | SI |
| Polmonite da <i>Pasteurella multocida</i> | Cefalosporine I-II gen. Florfenicolo /Tiamfenicolo Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati | Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico | Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi | NO |
| Pleuropolmonite (<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>) | Cefalosporine I-II gen. Florfenicolo/Tiamfenicolo Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati | Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac. clavulanico | Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi | SI |
| Malattia di Glasser (polisierosite) | Florfenicolo /Tiamfenicolo Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati Cefalosporine I-II gen | Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac. clavulanico | Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi | SI (sierotipi 4-5) |

* La sua categorizzazione come antibiotico di prima scelta dovrà probabilmente essere rivista a breve sulla base delle decisioni comunitarie circa la sua restrizione di utilizzo (EMEA/V/A/108; EMA/709250/2015; Nota Ministero 3825-P 15/02/2017)

** Vedi **Box 2**

Box 2

Streptococcus suis è generalmente sensibile a penicillina, aminopenicilline e cefalosporine di 1^a generazione: l'uso empirico (come prima scelta) di cefalosporine di 3-4^o generazione non è pertanto giustificato. Analogamente l'approccio terapeutico prudente nei confronti di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemphilus parasuis* e *Pasteurella multocida* non prevede l'utilizzo empirico di tali molecole. È noto infatti che l'utilizzo non prudente di cefalosporine di 3^a-4^o generazione verso batteri sensibili ad antibiotici di prima e seconda scelta seleziona e diffonde resistenze in agenti patogeni specifici o opportunisti degli animali (es. *Escherichia coli*) ed in agenti zoonosici quali, ad esempio, *Staphylococcus aureus* LA-MRSA e *Salmonella* spp.

4. Vie di somministrazione dell'antibiotico e gestione degli impianti

La terapia antibiotica in allevamento deve sempre rispettare le indicazioni della prescrizione medico veterinaria; la via di somministrazione, la durata del trattamento e il dosaggio devono coincidere con quanto riportato nel foglietto illustrativo; nel caso in cui si renda necessario effettuare variazioni deve essere inviata una segnalazione di farmacovigilanza al Ministero della Salute e al Centro Regionale di Farmacovigilanza:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=532&area=veterinari&menu=vigilanza

Devono sempre essere rispettati i tempi di sospensione dei farmaci somministrati e nel caso di variazioni, rispetto al foglietto illustrativo, il tempo di sospensione deve essere modificato in base alla prescrizione del medico veterinario. Interrompere e/o sottodosare un antibiotico è un importante fattore di rischio per l'insorgenza dell'antibioticoresistenza.

Si ricordano le due principali **vie di somministrazione**:

- via parenterale:
 - intramuscolo
 - cutanea/sottocutanea

- via orale:
 - nel mangime: nel mangime secco
nel mangime liquido (broda)
 - nell'acqua di bevanda
 - tale e quale o *top dressing*, distribuiti sopra al mangime, senza miscelazione (pratica da evitare)

Al fine di contenere l'AMR la via di somministrazione parenterale deve sempre essere considerata quella preferenziale. Qualora sia necessario trattare un intero gruppo è possibile fare ricorso alla terapia in acqua o, come seconda scelta, nel mangime. Ovviamente devono essere sempre tenute in debita considerazione le caratteristiche di farmacocinetica del farmaco.

ES. Se si utilizzano antibiotici "concentrazione-dipendente" (Es. chinolonici), è più indicato non frazionare la dose giornaliera ma somministrarla in un unico intervento (per via parenterale o con acqua da assumere nel giro di 2-3 ore) in modo da ottenere un picco plasmatico elevato. Viceversa, in caso di utilizzo di antibiotici "tempo-dipendenti" (Beta-lattamici, macrolidi e tetracicline), l'efficacia è correlata alla durata di esposizione e sono più utili somministrazioni ripetute nell'arco della giornata (attraverso il mangime).

Infine, il dosaggio da utilizzare per il trattamento è sempre quello terapeutico ed i tempi di somministrazione devono essere rispettati. L'utilizzo di antibiotici a dosaggi profilattici, ancorché registrati, costituisce sempre un fattore di rischio per l'insorgenza di antibioticoresistenza nelle popolazioni batteriche del gruppo trattato.

4.1 BUONE PRATICHE DELLA SOMMINISTRAZIONE PER VIA PARENTERALE

Di seguito sono illustrati alcuni consigli e raccomandazioni per una corretta somministrazione di antibiotico per via parenterale:

- conservare in modo idoneo i flaconi di farmaco (vedere indicazioni foglietto illustrativo), in luogo fresco e asciutto e se necessario a temperatura controllata ed al riparo dalla luce, in modo da conservare inalterato l'effetto terapeutico;
- controllare periodicamente la scadenza dei medicinali;
- utilizzare attrezzature ben pulite e disinfettate, soprattutto lavare di frequente le siringhe multi dose e sterilizzare gli aghi. Evitare la contaminazione del contenuto dei flaconi di antibiotici "in uso";
- calcolare in modo preciso il dosaggio del farmaco in relazione al peso degli animali (evitare sovra/sottodosaggi);
- non associare più farmaci nella stessa siringa (possibilità di interazione/antagonismo dei principi attivi);
- per praticare correttamente l'iniezione intramuscolare utilizzare aghi di misura corretta rispetto alla taglia dei suini da trattare al fine di superare lo strato di grasso sottocutaneo. Si consiglia in particolare: nei suinetti sotto scrofa (0,9 mm x 13 mm - 20G); negli svezzati (1,2 mm x 20 mm - 18G); nei magroni (1,6 mm x 25 mm - 16G); nelle scrofe (1,6 mm x 38 mm - 16G), non riutilizzare aghi piegati, spuntati e storti;
- identificare chiaramente gli animali trattati con gessi colorati o sistemi analoghi.

Ai fini del contenimento delle resistenze antibiotiche, a fronte di alcuni svantaggi legati principalmente a costi più elevati di manodopera ed a una maggiore tecnica nelle manualità di somministrazione (possibilità di ferirsi a contatto con gli aghi o con gli animali, necessità di conoscere le tecniche d'iniezione), il trattamento parenterale è da preferire a quello orale in quanto assicura maggiore precisione: nell'effettuazione del trattamento, nel dosaggio antibiotico e nell'identificazione del capo trattato (vedi **Box 3**).

Box 3

Principali vantaggi nella somministrazione parenterale

- ✓ Dosaggio accurato;
- ✓ assorbimento più rapido;
- ✓ minima diffusione di antibiotico nell'ambiente;
- ✓ possibilità di trattare anche animali che non mangiano e non bevono;
- ✓ possibilità d'identificare singolarmente i capi trattati.

4.2 BUONE PRATICHE DELLA SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE

La somministrazione di antibiotici per via orale, nell'acqua d'abbeverata o nel mangime, è a tutt'oggi, la via di somministrazione di gran lunga più utilizzata nell'allevamento intensivo suino. Questo ha contribuito, nel corso del tempo, ad un utilizzo non sempre razionale e responsabile degli antibiotici, con somministrazioni

routinarie e ripetute, spesso di tipo profilattico, in assenza di validi percorsi diagnostici e/o per sopperire a carenze igieniche o gestionali dell'allevamento (vedi Capitolo 5), lunghi regimi terapeutici non giustificati all'interno di un ciclo produttivo.

Di seguito sono illustrate alcune raccomandazioni per una corretta somministrazione di antibiotico per via orale al fine di limitare, contenere o evitare fenomeni di antibiotico-resistenza:

4.2.1 MEDICAZIONE NEL MANGIME SECCO

- il trattamento di norma dovrebbe essere effettuato a scopo terapeutico, cioè in presenza di una malattia batterica opportunamente diagnosticata nel gruppo di animali, previa effettuazione di isolamento dell'agente eziologico e test di sensibilità al fine di scegliere l'antibiotico più adatto;
- le somministrazioni a scopo profilattico o metafilattico devono essere evitate o quantomeno fortemente limitate a casi eccezionali e giustificati dal veterinario prescrittore;
- nel caso di contemporaneo trattamento per via parenterale e per via orale, tenere conto di possibili incompatibilità;
- In caso di autoproduzione a livello aziendale a partire dalle premiscele medicate, calcolare con attenzione i dosaggi (vedi **Box 4**), in caso di acquisto di mangime medicato come tale, attenersi scrupolosamente alle indicazioni della prescrizione medico veterinaria.

Box 4

Calcolo mangime medicato

Calcolare il quantitativo di premiscela medicata da incorporare nel mangime seguendo le indicazioni del foglietto illustrativo aggiungendo nel miscelatore il quantitativo necessario di premiscela, in base alla quantità di mangime prodotto ad ogni miscelata (es. X mg di principio attivo /Kg di mangime, corrispondente a Y grammi di premiscela medicata/Kg di mangime, in dipendenza della concentrazione della premiscela medicata). È consigliabile effettuare una prediluizione della premiscela medicata con una piccola quantità di mangime finito prima di incorporarla nella miscela totale. Non sempre i foglietti illustrativi riportano contemporaneamente l'indicazione del dosaggio di premiscela per Kg di peso corporeo e per Kg o quintale di mangime.

- l'uso dei CIAs nei trattamenti di massa deve essere limitato e condizionato ad alcune indicazioni (vedi Capitolo 3);
- evitare, di ricorrere all'uso in deroga, ovvero anche all'utilizzo di mangime medicato che contenga più premiscele medicate autorizzate (vedi **Box 5**).

Box 5**La normativa**

Fino al 2011, l'uso di mangimi medicati su ricette in deroga ha avuto ampio utilizzo, si riteneva infatti che la presenza contemporanea di più antibiotici (fino a quattro) fosse la soluzione giusta per tenere sotto controllo le malattie tipiche di quel periodo. Con la nota n° 567-P.16/01/2012 il Ministero della Salute riconosce però che: *"il ricorso sistematico alla prescrizione in deroga di premiscele per alimenti medicamentosi, a prescindere dalla valutazione critica circa possibili alternative terapeutiche e una accurata diagnosi, non è accettabile"*. Inoltre, l'assimilazione ad un uso in deroga della preparazione di un mangime medicato con più di una premiscela (nota Ministero della Salute 5727-P- 29/03/2011) e la successiva nota n° 567-P-16/01/2012 relativa all'etichettatura di premiscele medicate riportante la dicitura *"non miscelare con altri medicinali veterinari"*, ha evidenziato una drastica riduzione delle ricette in deroga, obbligando allevatori e veterinari a privilegiare interventi di tipo manageriale come alternativa all'uso massiccio di antibiotico.

4.2.2 MEDICAZIONE NELL'ACQUA D'ABBEVERATA

- Utilizzare solo prodotti la cui registrazione ministeriale preveda la somministrazione in acqua da bere; verificare sempre le indicazioni riportate sul foglietto illustrativo;
- conoscere le caratteristiche microbiologiche e chimico-fisiche dell'acqua (vedi Capitolo 5);
- l'impianto idrico deve essere correttamente progettato, e sottoposto a periodica pulizia e manutenzione al fine di garantire l'ottimale distribuzione dei farmaci lungo le linee d'abbeverata; prima di utilizzare un dosatore verificarne il corretto funzionamento (Es. controllare che il *dosatron* eroghi la quantità di soluzione madre giusta nel tempo);
- eventuali disinfettanti o biocidi o acidi sciolti nell'acqua (es clorazione dell'acqua) possono inibire l'azione degli antibiotici;
- preparare giornalmente con accuratezza la "soluzione madre" per non alterarne l'effetto terapeutico (vedi **Box 6** "Preparazione soluzione madre");
- al termine della somministrazione lavare le tubature e le vasche con acqua pulita per almeno 24 ore al fine di limitare la formazione di biofilm che possono trattenere il principio attivo.

È fondamentale conoscere e tenere sotto controllo i fabbisogni idrici delle diverse categorie (vedi **Tabella 9**). Tuttavia, prestare sempre attenzione ad eventuali perdite dagli abbeveratoi o da altre parti del circuito idraulico che potrebbero falsare i dati dei consumi.

Tabella 9: Fabbisogni idrici indicativi per le diverse categorie di suini

| Categoria suino | Fabbisogno idrico (litri/giorno per capo) * |
|-----------------------------------|---|
| Lattonzolo | 0,1-0,5 |
| Suinetto in svezzamento (6-25 kg) | 1-5 |
| Suino in accrescimento (25-50 kg) | 4-7 |
| Suino in ingrasso (50-100 kg) | 5-10 |
| Suino in ingrasso (100-160 kg) | 7-15 |

| | |
|----------------------|-------|
| Scrofetta da rimonta | 5-10 |
| Scrofa gravida | 10-20 |
| Scrofa allattante | 20-35 |
| Verro | 10-15 |

Fonte CRPA 2006

* la quantità di acqua assunta varia notevolmente in base al tipo di alimentazione, alla temperatura ambientale, alla tipologia, al numero, al posizionamento degli abbeveratoi, alla pressione dell'acqua ed al periodo della giornata.

In condizioni di neutralità termica, il fabbisogno di acqua potabile è pari a circa il 10% del peso vivo (circa un litro di acqua ogni 10 kg di peso vivo). Tuttavia, il consumo è generalmente sovradimensionato dallo spreco di acqua a causa di fattori ambientali (temperatura e umidità relativa). Con l'aumento della temperatura, il consumo aumenta e diminuisce con l'aumento dell'umidità relativa. Quando la temperatura è molto alta, il fabbisogno può aumentare fino al 15-75%.

Come regola generale si considera un aumento del consumo d'acqua pari al 1,45% per ogni grado (°C) sopra i 21°C (fonte Pig333.com - https://www.pig333.com/articles/normal-consumption-and-possible-variables-based-on-room-temperature_4729/).

Box 6

Preparazione "soluzione madre" per il trattamento antibiotico in acqua di bevanda

Es. Somministrazione farmaco con principio attivo presente ad una concentrazione dell'11%

- 1) Calcolare con la massima precisione il peso degli animali, per es. 100 suini da 50 kg = 5000 kg.
- 2) Dose di principio attivo necessaria: es 10 mg per Kg di peso vivo.
- 3) Quantità di farmaco necessaria: 10 mg (0.00001) x 5000 kg = 0,05 kg x 100/11 = 0,454 kg.
- 4) Consumo giornaliero dei suini da trattare: considerando che i suini bevono all'incirca 1 litro di acqua ogni 10 kg di peso, un suino di 50kg beve 5 litri di acqua; in totale 500 litri d'acqua.
- 5) Impostazione pompa di somministrazione (*dosatron*) all'1%.
- 6) 500 litri all' 1% = 5 litri di soluzione madre in cui vanno disciolti 0,454 kg di farmaco.

4.2.3 MEDICAZIONE NEL MANGIME LIQUIDO (BRODA)

- Non tutti i tipi di prodotti medicati sono idonei ad essere disciolti nel mangime liquido (broda). La solubilizzazione del medicamento nel mangime liquido è diverso da quella in acqua; dipende sia dagli aspetti chimico-fisici del principio attivo che dai suoi eccipienti, per cui è fondamentale verificare che sul foglietto illustrativo sia indicato. "miscelare in mangime liquido";
- prestare attenzione alla pulizia della vasca: la presenza di residui o di biofilm limita l'efficacia del medicinale sia per adesione alla vasca sia per sua inattivazione da parte degli stessi residui (vale in particolare per penicilline semi-sintetiche, tetraciclina e tilosina);
- adottare particolari accortezze per evitare cross-contaminazioni nel caso in cui si renda necessario medicare solo una parte dei suini presenti in allevamento;
- il quantitativo di medicinale da aggiungere direttamente in vasca va calcolato sulla base del peso vivo o sul consumo di sostanza secca.

In conclusione, sebbene la somministrazione orale (mangime medicato/acqua d'abbeverata) possa vantare ridotti costi di manodopera, dia la possibilità di trattare contemporaneamente molti animali e goda di

praticità nella somministrazione, presenta molti svantaggi in relazione alla prevenzione dell'insorgenza di antibiotico-resistenza (**vedi Tabella 10**).

Tabella 10: Principali svantaggi della somministrazione orale ai fini del contenimento AMR

| MANGIME SECCO O LIQUIDO | ACQUA ABBEVERATA |
|--|--|
| Vengono trattati anche animali sani, che non necessitano di somministrazione di antibiotici | |
| Dispersione di antibiotico nell'ambiente | |
| Calcolo del dosaggio non sempre preciso | |
| Persistenza dei principi attivi nelle linee di distribuzione (cross contamination/carry over) e/o nelle tubature a causa del biofilm | |
| Ridotta assunzione da parte di alcuni animali (causa anoressia, palatabilità...) | L' antibiotico può cambiare il sapore dell'acqua |
| Incertezza sull'effettivo trattamento di tutta la popolazione* | Necessità di continuo controllo e manutenzione dell'impianto idrico |
| Assorbimento più lento | Possibile incompatibilità del principio attivo con le caratteristiche chimico-fisiche dell'acqua |

* Gli svantaggi della somministrazione dei mangimi medicati sono rappresentati dal fatto che i dosaggi possono non essere accurati, poiché basati su valutazioni medie di ingestione alimentare (quantità medie di alimento assunto in un determinato periodo fisiologico), ma non tengono conto, per esempio, di variazioni individuali nell'assunzione e del fatto che gli animali malati spesso non si alimentano a sufficienza e che non si ha la certezza che tutto l'effettivo della popolazione venga raggiunto dal corretto dosaggio.

5. Gestione degli impianti per la corretta somministrazione dell'antibiotico

5.1 IMPIANTO D'ABBEVERATA

Qualità dell'acqua e pulizia degli impianti

L'efficacia dei farmaci che vengono somministrati attraverso l'acqua d'abbeverata può essere notevolmente influenzata dalle sue caratteristiche chimico-fisiche (vedi **Tabella 11**). In particolare valori di pH, durezza e salinità possono diminuire la solubilità dei principi attivi e favorire la loro precipitazione lungo le condutture, con conseguente sotto dosaggio del farmaco ed eventuale successiva solubilizzazione dei precipitati, con possibilità di contaminazione per trascinamento.

Tabella 11: Caratteristiche chimico fisiche ottimali acqua abbeverata

| PARAMETRO | LIMITI MASSIMI RACCOMANDATI |
|-------------------------|-----------------------------|
| pH | 6,5 – 8,0 |
| Nitriti | 10 mg/l |
| Nitrati + nitriti | 100 mg/l |
| Cloruri | < 250 mg/l |
| Na | < 1000 mg/l |
| Solfati | < 100 mg/l |
| Durezza | <20 (°F) |
| Ac. Solfidrico | (H ₂ S) <0 |
| Solidi Totali Disciolti | < 3000 mg/l |
| Coliformi | 1000 per 100 ml |

- È consigliabile analizzare l'acqua almeno una volta l'anno e comunque subito dopo variazioni climatiche di un certo rilievo.
- Nel caso di acqua non ritenuta idonea è possibile ricorrere a diversi tipi di trattamento (filtrazione meccanica, filtrazione chimica, utilizzo filtri a carboni attivi, utilizzo di filtri a scambio ionico, deferrizzazione, clorazione).

Per la somministrazione di antibiotico mediante acqua di bevanda è necessaria la presenza in allevamento di particolari attrezzature e l'impianto idrico deve essere idoneamente progettato:

- dovrebbe essere possibile effettuare la medicazione dei soli animali ammalati;
- il sistema dovrebbe essere dotato di valvole di non ritorno che impediscano il reflusso dell'acqua medicata nel sistema;
- è necessario limitare i fondi ciechi, nei quali è possibile che si depositi il principio attivo;
- un sistema idrico a linee aperte è la soluzione da preferire: queste ultime infatti possono essere pulite ad intervalli specifici (ogni sezione dovrebbe essere pulita dopo ogni ciclo)

È possibile utilizzare contenitori o vasche a caduta nei quali miscelare accuratamente il farmaco con l'acqua, oppure delle pompe dosatrici applicate lungo le condutture idrauliche. In ogni caso, come

accennato in precedenza (**Tabella 11**) bisogna conoscere la quantità di acqua consumata dai suini da trattare, tale consumo va preventivamente misurato così come va stimato il peso degli animali.

La **pulizia** degli impianti e delle vasche di miscelazione:

- deve essere eseguita periodicamente per evitare il crearsi di biofilm nelle tubature (stratificazione ed aggregazione complessa di batteri, o altri microrganismi come le alghe, contraddistinta dalla secrezione di una matrice adesiva e protettiva); le sostanze disciolte in acqua e la temperatura ambientale possono accelerare la sua formazione;
- il biofilm può ostruire gradualmente le tubature, così come “imbrigliare” il principio attivo interferendo quindi con la corretta somministrazione di antibiotico;
- la pulizia dell’impianto deve essere condotta con prodotti adatti, seguendo scrupolosamente le istruzioni raccomandate dal produttore. Le formulazioni a basso titolo di perossido d’idrogeno (H₂O₂) stabilizzate con acido peracetico sono le più efficaci.

5.2 MANGIMI MEDICATI

Corretto stoccaggio e distribuzione mangime medicato/broda

Le modalità di approvvigionamento, stoccaggio e somministrazione dei mangimi medicati sono strettamente condizionate dalla tipologia di allevamento (sacchi, sacconi o silos; distribuzione automatica o manuale; quantitativo acquistato in relazione alle dimensioni del gruppo da trattare; riproduzione, ingrasso, cicli produttivi ricorrenti). È necessario in ogni caso uniformarsi a concetti di buone pratiche di conservazione/somministrazione al fine di evitare che la persistenza di bassi livelli di principi attivi nell’ambiente possano predisporre all’insorgenza di fenomeni di antibioticoresistenza, in misura maggiore rispetto alla somministrazione per via parenterale, poiché favoriscono il contatto degli animali e degli agenti batterici associati al suino, ma persistenti nell’ambiente dell’allevamento, con quantitativi sub terapeutici e prolungati di antibiotici. Il rischio di un’azione di pressione di selezione negli agenti batterici patogeni e commensali/opportunisti e zoonosici che contaminano l’ambiente “allevamento” è tanto più elevato quanto maggiore è l’emivita del principio attivo (es. tetracicline).

In particolare si raccomanda di:

- utilizzare, se e per quanto possibile, silos dedicati e identificati per lo stoccaggio dei mangimi medicati;
- adottare adeguate procedure di pulizia dei silos (anche se dedicati) e delle vie di somministrazione al termine di ogni trattamento, soprattutto se si utilizzano in successione mangimi medicati contenenti principi attivi diversi. Le modalità di pulizia possono essere variabili a seconda della tipologia dell’impianto (manuali, con scope, con aria compressa, mediante passaggio di mangime non medicato ecc.);
- identificare i diversi settori nei quali vengono trattati gli animali, mettendo a punto idonee procedure di rintracciabilità, utilizzando eventualmente planimetrie, cartelli, identificazioni singole con spray o gessi, ecc.;
- formare adeguatamente il personale adibito alla somministrazione degli alimenti (o comunque al governo degli animali) per evitare comportamenti a rischio (Es. spargimento casuale di mangime medicato rimasto nei contenitori o nei sacchi, prolungamento della terapia per terminare il contenuto del silos, perdita di rintracciabilità dei singoli capi, in relazione ai trattamenti, in seguito a rimescolamenti, ecc.);

- controllare in maniera adeguata gli animali durante l'alimentazione con mangime/broda medicati, per svelare eventuali diminuzioni dell'assunzione (inappetenza, diminuita appetibilità, competizione in soggetti deboli) e intervenire con misure correttive adeguate;
- in caso di alimentazione con mangimi liquidi (broda) medicati utilizzare impianti che permettano di selezionare i gruppi di animali da trattare, che evitino passaggio di prodotto medicato a settori non bersaglio (valvole difettose), che permettano di effettuare efficaci pulizie a fine trattamento (vasconi di raccolta del liquido di lavaggio);
- in caso di consegna da parte del mangimificio di due tipologie di mangime (medicato e non medicato in celle diverse del mezzo), assicurarsi che lo scarico del non medicato avvenga prioritariamente.

Gestione della produzione

La produzione dei mangimi medicati può avvenire a livello industriale, nei mangimifici autorizzati, per conto terzi o nei mangimifici aziendali degli allevamenti per il consumo nei propri animali. Nel primo caso l'allevamento utilizzatore acquisterà il mangime medicato (contenente il dosaggio di premiscela medicata specificato nella prescrizione medico veterinaria per mangime medicato) dal mangimificio, nel secondo caso lo produrrà localmente, previo acquisto della premiscela medicata (nella quantità e secondo il dosaggio specificati nella prescrizione medico veterinaria per specialità). In caso di produzione in allevamento di mangime medicato per il consumo sui propri animali, questo non può contenere più di una premiscela medicata e non possono essere presenti scorte di medicinali veterinari contenenti antibatterici e chemioterapici da somministrarsi attraverso gli alimenti liquidi o solidi, fatta salva la detenzione di quantitativi ridotti di tali medicinali, commisurati alle necessità dell'allevamento, sufficiente per un periodo non superiore a sette giorni, da utilizzare in situazioni che richiedono un pronto intervento terapeutico (art. 81 comma 2 D. Lgs. 193/06).

Si raccomanda di:

- Porre attenzione ad errati dosaggi, in difetto o in eccesso, di principi attivi medicamentosi nel mangime medicato e presenza di residui di sostanze antibatteriche, con trascinamento nelle diverse parti degli impianti (*carry over*);
- mettere in atto idonee procedure di calcolo (a partire dalla prescrizione che riporta i dosaggi per kg di peso vivo o per quintale di mangime), di pesatura e di aggiunta della premiscela, di miscelazione e di verifica;
- effettuare le verifiche di tipo analitico previste per legge (una ogni 100 miscelate e comunque una all'anno nei mangimifici per autoconsumo) ricercando il tenore dei principi attivi dichiarati (con tolleranze stabilite) e utilizzando laboratori autorizzati allo scopo;
- assicurarsi che le premiscele medicate utilizzate per la produzione dei mangimi non siano scadute o vicine alla scadenza (in relazione al tempo minimo di conservazione del mangime prodotto).

Per minimizzare il fenomeno del *carry over* si raccomanda di:

- Utilizzare principi attivi in formulazioni granulari e non pulverulente
- effettuare idonei e frequenti interventi di manutenzione dei miscelatori
- utilizzare prevalentemente miscelatori orizzontali
- utilizzare, se possibile, miscelatori dedicati per la produzione di mangimi medicati e "puliti"
- includere premiscele prediluite, di principi attivi che richiedono bassi dosaggi
- adottare idonee modalità di movimentazione del mangime medicato

- adottare idonee procedure di pulizia dell'impianto in seguito a produzione di medicinali
- adottare idonee modalità di verifica, anche di tipo analitico (vedi **Box 7**).

Il fenomeno del *carry over* deve essere tenuto sotto controllo anche se gli impianti dispongono di linee di produzione separate (medicinali e non medicinali) a causa del trascinarsi di principi attivi diversi tra due successive produzioni di mangime medicato.

Box 7

Esempio di validazione analitica delle procedure di dosaggio di premiscelate medicate e di pulizia degli impianti di miscelazione/distribuzione

- produzione mangime medicato con premiscela medicata A;
- pulizia dell'impianto con mangime pulito (miscelatore e linee di distribuzione/stoccaggio);
- produzione di mangime medicato con premiscela medicata B;
- nel mangime medicato con premiscela medicata B effettuare determinazione del tenore analitico di B e del *carry over* di A;
- se necessario (es. rilievo di *carry over* di A dopo una pulizia) ripetere il ciclo di pulizia, fino ad ottenere valori di *carry over* di A negativi.

Procedure di pulizia degli impianti

Se non è possibile raggiungere direttamente l'interno del miscelatore per rimuovere i residui di mangime prodotto precedentemente, effettuare una o più miscele di pulizia (mangime pulito, crusca, ecc. in quantità proporzionale alla capacità del miscelatore).

1. Il passaggio del "mangime di pulizia" deve essere esteso anche agli impianti di distribuzione e/o stoccaggio.
2. Il numero di miscele di pulizia da effettuare è strettamente condizionato dal processo produttivo specifico e dalla tipologia della premiscela medicata utilizzata e deve essere valutato in maniera analitica (validazione del processo di pulizia). Se possibile, accantonare il "mangime di pulizia" prodotto, identificarlo come "intermedio di lavorazione" (lotto e principio attivo utilizzato) e utilizzarlo alla successiva produzione di mangime medicato.
3. Solo se la modalità di produzione (saltuaria, con lunghi intervalli tra diverse produzioni di medicinali) non consente di accantonare il "mangime di pulizia" tra una produzione di medicato e un'altra, è possibile utilizzarlo come "coda" di terapia, per i medesimi animali che hanno ricevuto il trattamento specifico (tale modalità dovrebbe essere, per quanto possibile, limitata ai casi strettamente indispensabili).

6. Criticità /soluzioni nelle diverse fasi dell'allevamento suino

Spesso gli antibiotici nell'allevamento intensivo sono purtroppo utilizzati come strumento "complementare" per il raggiungimento di standards produttivi ottimali; ne consegue inevitabilmente un utilizzo irrazionale e non responsabile o prudente che comporta un serio fattore di rischio per l'insorgenza di fenomeni di antibioticoresistenza.

Il tipo di utilizzo e la via di somministrazione variano in funzione della fase del ciclo produttivo, delle problematiche sanitarie del singolo allevamento, del tipo di strutture e delle tecnologie presenti in azienda. Di seguito sono illustrate le principali "criticità e soluzioni", in merito al buon uso dell'antibiotico, riscontrabili nelle diverse fasi d'allevamento.

6.1 SUINETTI SOTTOSCroFA

La permanenza in sala parto è generalmente compresa tra 21 e 28 giorni ed in questa fase produttiva l'antibiotico viene soprattutto utilizzato durante la prima settimana di vita del suinetto; le diverse criticità tipiche di questo periodo possono comportare un uso non sempre razionale dell'antibiotico.

Di seguito (**Tabella 12**) vengono elencate le maggiori criticità riscontrate, gli errati interventi solitamente adottati e le eventuali soluzioni proposte per limitare l'uso di antibiotico.

Tabella 12: Criticità/soluzione suinetti sotto-scrofa, ai fini del contenimento AMR

| Criticità | Interventi comunemente adottati, ma da evitare | Soluzioni consigliate |
|--|--|---|
| Diarrea neonatale | Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici | <p>Applicare un appropriato programma vaccinale su scrofe e scrofette prima del parto</p> <p>Effettuare accurato lavaggio delle scrofe prima dell'ingresso in sala parto</p> <p>Innalzare il livello di igiene, pulizia e disinfezione delle sale parto</p> <p>Effettuare il precoce pareggiamento delle covate per favorire l'assunzione di colostro</p> <p>Favorire il corretto sviluppo intestinale dei suinetti, prediligendo lo svezzamento a 28gg</p> |
| Patologie respiratorie/setticemiche | Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici | <p>Evitare sbalzi di temperatura e controllare periodicamente la temperatura all'interno delle sale parto</p> <p>Garantire adeguati livelli d'igiene delle sale parto</p> |
| Pratiche mutilatorie (castrazione; limatura denti, caudotomia ...) | Trattamenti profilattici | <p>Tutto pieno/tutto vuoto.</p> <p>Concentrare le pratiche mutilatorie in un unico intervento con vantaggi anche in termini di minor stress per i suinetti, minori costi di manodopera e unica somministrazione di antibiotico, evitando comunque l'uso di HPCIAS.</p> |

6.2 SUINETTI DURANTE LA FASE DI POST SVEZZAMENTO

La fase post svezzamento va dallo svezzamento (21-28 giorni) fino al raggiungimento del peso di circa 20-30 Kg. La durata e le modalità di gestione di questa fase del ciclo produttivo variano in funzione delle strutture e dell'organizzazione aziendale, di seguito si riportano alcuni esempi:

- Fino a 15-20 Kg, suinetti allevati in gabbiette sopraelevate con pavimento fessurato poi in un secondo periodo “di messa a terra”, fino ai 30 Kg, in box con pavimento pieno o fessurato.
- Dopo l'allontanamento dalle scrofe, vengono subito messi in box con pavimento fessurato dove permangono fino ai 20-25 Kg.
- Allevamenti strutturati in modalità multi sito; questa fase viene effettuata in strutture fisicamente separate e distanti dalla scrofaia e dall'ingrasso.

In ogni caso si tratta di uno dei momenti più delicati dell'intero ciclo produttivo, a causa del sovrapporsi di eventi stressanti che innescano una serie di patologie batteriche e virali tipiche di questa fase: colibacillosi, streptococcosi, polmonite enzootica, Malattia di Glässer, PRRS. Per questi motivi, l'uso di antibiotici durante il post-svezzamento è ampiamente diffuso ed è frequente il rischio di utilizzare contemporaneamente, attraverso la somministrazione orale e parenterale, diverse tipologie di molecole, che non sempre agiscono tra loro in maniera sinergica.

Risulta quindi fondamentale evitare, in questa fase, sia l'uso in deroga (vedi box normativo Capitolo 4) che l'uso empirico dell'antibiotico a favore invece di un impiego responsabile e razionale, con interventi mirati. Di seguito vengono elencate le maggiori criticità riscontrate in questo periodo, gli interventi solitamente adottati e le eventuali soluzioni proposte per limitare l'uso di antibiotico (**Tabella 13**).

Tabella 13: Criticità/soluzione suinetti post svezzamento, ai fini del contenimento AMR

| Criticità | Interventi comunemente adottati, ma da evitare | Soluzioni consigliate |
|--------------------------------------|--|---|
| Diarrea post svezzamento | Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici | <p>Tutto pieno/tutto vuoto rigoroso con accurate operazioni di pulizia e disinfezione</p> <p>Acidificazione del mangime</p> <p>Creazione dei gruppi di svezzamento il più possibile omogenei per età</p> <p>Ottimizzazione delle condizioni ambientali</p> <p>Svezzamento non prima dei 28 giorni</p> <p>Ottimizzazione quali quantitativa della componente proteica del mangime</p> <p>Somministrazione di mangime sottoscrofa per favorire lo sviluppo intestinale dei suinetti*</p> <p>Vaccinazione dei suinetti sottoscrofa</p> |
| Patologie dell'apparato respiratorio | Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici | <p>Tutto pieno/tutto vuoto rigoroso con accurate operazioni di pulizia e disinfezione</p> <p>Ottimizzazione delle condizioni ambientali</p> <p>Acidificazione del mangime</p> <p>Creazione di gruppi di svezzamento il più possibile omogenei per età</p> <p>Vaccinazione dei suinetti per le principali malattie respiratorie dell'allevamento</p> |

* La principale funzione del mangime sottoscrofa, non è quella di coprire i fabbisogni nutritivi. È abbastanza improbabile che il suinetto soddisfi i propri bisogni nutritivi con l'alimento a secco quando è ancora disponibile il latte materno. Soprattutto nei primi 15 giorni di vita l'interesse per il mangime sembra essere motivato da stimoli ludici piuttosto che alimentari. Il motivo per il quale viene utilizzato il mangime pre-starter è soprattutto quello di abituare i suinetti all'alimentazione a secco per indurre una più precoce e maggiore assunzione di mangime durante la successiva fase dello svezzamento. Per raggiungere questo obiettivo, spesso, in sala parto viene purtroppo utilizzato lo stesso mangime medicato che i suinetti avranno a disposizione subito dopo lo svezzamento. È abbastanza evidente, però, che il basso consumo di alimento a secco in sala parto si traduce in un sotto-dosaggio dell'antibiotico veicolato dal mangime.

6.3 RISTALLO/INGRASSO

Costituisce la prima fase del magronaggio, viene effettuato in strutture appositamente dedicate dove mutano nuovamente le condizioni di allevamento e di alimentazione, è un periodo delicato (vedi **Tabella 14**) in quanto si concentrano alcuni fattori stressanti, segue poi l'ingrasso fino alla macellazione.

Tabella 14: Criticità/soluzione nel ristallo/ingrasso, ai fini del contenimento AMR

| Criticità | Interventi comunemente adottati, ma da evitare | Soluzioni consigliate |
|--|---|--|
| Trasporto animali; | | Costituire gruppi omogenei |
| rimescolamento e formazione di nuovi gruppi; | | Preferire suini provenienti da unico fornitore |
| cambiamenti ambientali e di alimentazione (non è più "ad libitum" ma razionata, con 2 o 3 somministrazioni giornaliere) | Trattamenti profilattici al ristallo | Effettuare accurata pulizia e disinfezione tra cicli produttivi Adottare adeguata profilassi vaccinale in svezzamento |
| Patologie di tipo respiratorio (PRRS, Virus influenzali, <i>Actinobacillus pleuropneumonia</i> e <i>Pasteurella multocida</i>); | Trattamenti metafilattici/ terapeutici ripetuti | Accurata conoscenza dell'epidemiologia delle principali patologie intra-allevamento Identificazione dei fattori di rischio |
| Patologie gastro-intestinali (<i>Salmonella</i> spp., <i>Brachyspira</i> spp., <i>Lawsonia intracellularis</i>) | | Messa a punto di interventi vaccinali e trattamenti antibiotici mirati in base ai pattern di circolazione dei patogeni tra le varie unità dell'allevamento |

6.4 SCROFE IN GESTAZIONE

Generalmente l'uso di antibiotico nelle scrofe in gestazione è quasi esclusivamente per trattamenti per via parenterale in presenza di sintomi quali zoppia, anoressia, febbre, ecc. Infatti, rispetto a quanto avveniva alcuni anni addietro, sono nettamente diminuiti i "trattamenti a tappeto" con mangimi medicati, effettuati allo scopo di "pulire le scrofe" e prevenire patologie a carico dell'apparato uro-genitale come cistiti, metriti e aborti. In alcune realtà, tuttavia, vengono purtroppo ancora effettuati un paio di trattamenti all'anno più per abitudine che per reale necessità (vedi **Tabella 15**).

Tabella 15: Criticità/soluzione scrofe in gestazione, ai fini del contenimento AMR

| Criticità | Interventi comunemente adottati, ma da evitare | Soluzioni consigliate |
|---|--|---|
| Complicazioni batteriche in corso di infezioni virali generalizzate da PRRS o SIV | Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici | Controllo delle infezioni sostenute da virus influenzali, PRRS |
| | | Rigorosa applicazione di misure di biosicurezza |
| Patologie a carico dell'apparato uro-genitale come cistiti, metriti e aborti | | Formazione del personale sull'individuazione dell'estro |
| | | Doppia rilevazione giornaliera dei calori |
| | | Adeguate pulizie gabbie/box |
| | | Corretta formulazione del mangime per evitare la stipsi |
| | | Adeguate apporto idrico |
| | | Attuazione di programmi vaccinali aziendali specifici: da elaborare sulla base delle informazioni epidemiologiche derivate da esami sierologici effettuati con cadenza periodica su un numero significativo di animali. |

6.5 SCROFE IN SALA PARTO

La maggior parte dei trattamenti antibiotici in sala parto, vengono effettuati allo scopo di prevenire o curare le malattie puerperali comunemente indicate come MMA (Sindrome della Metrite, Mastite, Agalassia) o PDS (Sindrome della Disgalassia Postparto).

Sebbene in realtà si tratti di entità multifattoriali, vengono purtroppo ricondotte ad un'eziologia batterica e in molte aziende è consuetudine cercare di prevenirle mediante trattamento antibiotico "a tappeto" che può essere evitato agendo correttamente sui principali fattori di rischio chiamati in causa nel determinismo delle malattie puerperali (vedi **Tabella 16**).

La strategia da adottare per un uso più razionale degli antibiotici in questa fase dovrebbe prevedere una combinazione tra interventi di tipo manageriale, osservazione clinica della scrofa e della nidiata.

Tabella 16: Criticità/soluzione scrofe in sala parto, ai fini del contenimento AMR

| Criticità | Interventi comunemente adottati, ma da evitare | Soluzioni consigliate |
|--|---|--|
| Patologie puerperali | Trattamento profilattico di tutte le scrofe con antibiotico <i>long-acting</i> al momento del parto o tramite somministrazione di mangime medicato per più giorni | Assicurare un elevato livello igienico-sanitario delle sale parto Adottare adeguati regimi alimentari in gestazione per evitare scrofe in sovrappeso |
| Dismetabolie o endotossiemia da costipazione (frequenti durante la lattazione) | Le scrofe vengono trattate con antibiotico per errori di interpretazione | Formare operatori in grado di garantire una efficace assistenza al parto Definire i criteri per stabilire quando una scrofa deve essere trattata con antibiotico Osservazione clinica della scrofa e della nidiata e rilevamento della temperatura su tutte le scrofe nei primi tre giorni successivi al parto |
| Errori diagnostici (Es. ipertermia) | | Si considera ipertermia di origine infettiva una $T > 40\text{ °C}$ * L'iporessia o l'anoressia devono essere ricondotte ad uno stato infettivo solo se sono accompagnate da un altro sintomo tra cui ipertermia, scolo vaginale o mastite. |

* Il segno clinico più importante è, senza dubbio, l'ipertermia. La temperatura normale della scrofa è compresa tra 38 e 38.5 °C. In prossimità del parto viene considerato normale un aumento fino a 39.5°C a causa dell'attivazione di processi metabolici legati alla produzione del latte, mentre è da considerare di origine infettiva una T di 40 °C.

Bibliografia

Decreto legislativo 06/04/2006 n.193: "Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n.228 (Rettifica G.U. n. 31 del 6 febbraio 2008)

In <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/07193dl.htm>

Decreto 25 luglio 2016 CE. Revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso veterinario contenenti «colistina» in associazione con altri agenti antibiotici per somministrazione orale.

http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML;jsessionid=iQp9DrQ4karwAH7pf++rmw_.ntc-as4-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-08-24&atto.codiceRedazionale=16A06233&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario

Diseases of Swine 10th Edition. 2012. Wiley-Blackwell [Jeffrey J. Zimmerman](#), [Locke A. Kariker](#), [Alejandro Ramirez](#), [Kent J. Schwartz](#), [Gregory W. Stevenson](#).

EMA/709250/2015 *Questions and answers on Gutal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets (zinc oxide)*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Gutal_33/WC500197083.pdf

EMA/CVMP/CHMP/231573/2016 *Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211080.pdf

Guardabassi L, Jensen L. B. and Kruse H. *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. Blackwell publishing. 2008

Nota Ministero della Salute. Medicinali. Veterinari contenenti ossido di zinco in animali produttori d'alimenti. 3825-P del 5/02/2017

[http://www.fnovi.it/sites/default/files/Ossidodizinc0_0003825-15_02_2017-DGSAF-MDS-P%20\(2\).pdf](http://www.fnovi.it/sites/default/files/Ossidodizinc0_0003825-15_02_2017-DGSAF-MDS-P%20(2).pdf)

World Health Organization (WHO) *Critically important antimicrobials for human medicine*, (3rd revision). Oslo, Norway, 2011

In http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf

World Health Organization (2016). *Critically important antimicrobials for human medicine; 5th revision. Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use*

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1>