



Uso razionale degli antibiotici in zootecnia alla luce del Reg. UE 2019/4 (Seconda parte)



di **ANDREA SETTI**
Gdl Farmaco FNOVI

In questo lavoro porterò a termine la trattazione dell'uso razionale degli antibiotici in zootecnia alla luce del REG. UE 2019/4 - la prima parte è stata pubblicata nel numero 1 di febbraio 2023.

RISCHIO AMBIENTALE IN RELAZIONE ALLA RESISTENZA NELL'AMBIENTE

Il Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) di EMA ha riflettuto sui possibili effetti della resistenza antimicrobica nell'ambiente nel documento di studio sulla resistenza agli antimicrobici nell'ambiente: considerazioni per la valutazione del rischio attuale e futuro dei medicinali veterinari. Le conclusioni di questo documento riconoscono che l'emissione di antimicrobici

nell'ambiente contribuisce ai serbatoi ambientali di resistenza, ma al momento non è possibile distinguere il contributo degli input umani e veterinari e che *non sono disponibili metodologie per effettuare una valutazione del rischio ambientale in relazione alla resistenza nell'ambiente.*

CARRY-OVER (CONTAMINAZIONE INCROCIATA)

“Contaminazione incrociata: la contaminazione di mangimi non bersaglio con una sostanza attiva proveniente dal precedente uso di impianti o attrezzature.” (Reg. 4/2019 - Art. 3 comma 2 lettera d).

EFSA applica un approccio molto conservativo che

potrebbe portare a limiti massimi difficilmente raggiungibili.

SOVRADOSAGGIO - SOTTODOSAGGIO

Per tali problematiche ci viene in aiuto il rapporto EMA 28 August 2020 EMA/CVMP/508559/2019.

Trattamento di gruppo - Fattori per calcolare la dose corretta

- **Peso degli animali da trattare:** In generale, il peso degli animali è stimato in base all'esperienza dell'allevatore/medico veterinario, responsabile della somministrazione del medicinale. Va tenuto in considerazione numero stimato di animali per gruppo, ma anche il loro aumento di peso giornaliero previsto. La sovrastima del peso da sottoporre a trattamento può portare a un *sovradosaggio*, mentre la sottovalutazione di questo peso comporterebbe un *sottodosaggio*.
- **Grado sociale/gerarchia:** Soraci et al. (2014) riportano un'ampia variabilità nell'esposizione interna alla fosfomicina e concludono che il trattamento orale in condizioni di allevamento, sia tramite acqua che mangime, è chiaramente influenzato dallo stato sociale degli animali.
- **Consumo di acqua/latte/mangime:** il livello di consumo dipende da una moltitudine di fattori: lo stato di salute degli animali, le loro condizioni di stabulazione, le condizioni ambientali come temperatura e umidità, razza, stadio di crescita e performance attese, ecc. Un appetito ridotto o assente determina un minore assorbimento di farmaci somministrati con alimento o acqua. In caso di notevole calo del consumo di acqua/latte/mangime, i medici veterinari devono prendere in considerazione un'altra via di somministrazione adeguata.
- **Perdite:** i medicinali ad uso veterinario somministrati per os, e in particolare con l'acqua, sono considerati ad alto rischio di versamento nell'ambiente dove vivono gli animali, in parte per la capacità dell'acqua di gocciolare sul pavimento durante l'abbeverata, ma anche a causa del gioco degli animali, etc. L'acqua medicata versata si mescolerà probabilmente con la lettiera e i residui del medicinale potrebbero quindi finire nell'ambiente. Inoltre, se la fuoriuscita è significativa, rappresenta un rischio di *sottodosaggio*.
- **L'appetibilità del mangime o dell'acqua/latte:** potrebbe esserci una riduzione/aumento dell'assorbimento del mangime/dell'acqua/del latte e quindi del farmaco negli animali trattati. Ciò potrebbe anche accadere nel caso di farmaci in deroga utilizzati secondo il meccanismo della *cascata* (specie - differenze nel gusto).
- **Preparazione di soluzioni orali:** la qualità dell'acqua utilizzata per preparare la soluzione orale, le proprietà chimiche del medicinale e l'aggiunta di qualsiasi altra sostanza (es. biocidi, esaltatori della solubilità) possono influire sulla stabilità e/o sulla solubilità del medicinale nella finale. Ciò potrebbe quindi comportare una diminuzione della dose nominale prevista e un *sottodosaggio*.

Somministrazione del medicinale tramite condutture di alimentazione/abbeveraggio:

- La portata degli abbeveratoi dovrebbe essere regolata correttamente perché: (1) una portata bassa porterà a un sottoconsumo di acqua e ad un aumento delle tensioni sociali nel gruppo; (2) una portata elevata sprecherà l'acqua medicata e la capacità della pompa dosatrice potrebbe essere superata facendo aumentare il potenziale di contaminazione ambientale.
- Le condutture devono essere pulite sia prima dell'uso

che dopo l'uso di qualsiasi farmaco: il mancato spurgo delle condutture con acqua pulita prima del trattamento ritarderà altrimenti l'inizio del consumo di acqua medicata, fino a quando l'acqua non medicata rimanente viene consumata, con conseguente *sottodosaggio*.

GESTIONE DEGLI IMPIANTI PER LA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE DELL'ANTIBIOTICO

Per queste problematiche sono utili le linee guida "Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino" realizzate dalla regione Emilia-Romagna e attualmente in revisione al Ministero della Salute.

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). 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 trascinarsi.

Tabella. 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	(H2S) <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 significative.

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 che impediscono il reflusso dell'acqua medicata nel sistema;
- è necessario limitare i fondi ciechi dove il principio attivo potrebbe sedimentare.

La soluzione da preferire è un sistema idrico a linee aperte: 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. Come accennato in precedenza bisogna conoscere la quantità di acqua consumata dagli animali da trattare e il 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 biofilm (stratificazione ed aggregazione complessa di batteri, o altri microrganismi come le alghe, contraddistinta dalla secrezione di una matrice adesiva e protettiva) nelle tubature, ricordando che le sostanze disciolte in acqua e la temperatura ambientale possono accelerare la sua formazione;
- il biofilm può ostruire gradualmente le tubature e "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.

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 seguire le 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 antibiotico resistenza, in misura maggiore rispetto alla somministrazione per via parenterale, poiché favoriscono il contatto degli animali e degli agenti batterici associati agli animali 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).

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 variano in base alla 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 dei 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 indi-

viduare 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 per primo.

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 pre-diluite, 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 medicati;
- adottare idonee modalità di verifica, anche di tipo analitico (vedi Box).

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

Box - Esempio di validazione analitica delle procedure di dosaggio di premiscele 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 medicati) 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).

CONCLUSIONI

E i trattamenti di massa per via orale con antimicrobici?

Bisogna, innanzitutto, tener conto di tutti i seguenti punti trattati precedentemente:

- Profilassi/Metafilassi (Reg. 4/2019 e 6/2019);
- Parere (EMA/CVMP/508559/2019);
- Carry-over (FEFAC 28/2020);
- Antimicrobici o gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo (EMA/CVMP/678496/2021)
- CIAs (pubblicazioni OMS/WHO e EMA);
- AMR.

Profilassi/Metafilassi: I mangimi medicati contenenti medicinali ad uso veterinario antimicrobici sono utilizzati a norma dell'articolo 107 del regolamento (UE) 2019/6, a eccezione dei casi di cui al paragrafo 3, e non sono utilizzati per profilassi.

L'uso di mangimi medicati contenenti antimicrobici per la metafilassi dovrebbe essere consentito solo quando il rischio di diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva è elevato.

I medicinali antimicrobici non sono utilizzati per profilassi se non in casi eccezionali, per la somministrazione a un singolo animale o a un numero ristretto di animali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi. In tali casi, l'impiego di medicinali antibiotici per profilassi è limitato alla somministrazione esclusivamente a un singolo animale, alle condizioni stabilite nel primo comma.



Foto di Elijah Hiett su Unsplash

Una prescrizione veterinaria per un medicinale antimicrobico per metafilassi è emessa soltanto in seguito a una diagnosi della malattia infettiva da parte di un medico veterinario.

Parere EMA elenca tutte le vie orali di somministrazione diverse dai Mangimi medicati: acqua abbeverata/latte, medicazione mangimi in allevamento/Top dressing (applicazione sulla superficie del mangime senza mescolare per garantire che la dose completa di un medicinale sia assorbita da un animale, anche se non mangia l'intera razione di mangime), mangimi liquidi, sovradosaggio e il sotto dosaggio, la somministrazione non intenzionale ad animali non bersaglio, il rischio di contaminazione crociata del mangime, i residui nelle attrezzature di somministrazione dei mangimi e nei sistemi di abbeveraggio ed il rilascio di questi prodotti nell'ambiente.

Carry-over: EFSA applica un approccio molto conservativo che potrebbe portare a limiti massimi difficilmente raggiungibili nella pratica: tetracicline nella dieta del suino o tacchino equivalente ad un livello di *carry-over* dello 0,0001%!

Rapporto EMA: Parere sulla designazione di antimicrobici o gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo - in relazione alle misure di attuazione ai sensi dell'articolo 37, paragrafo 5, del regolamento (UE) 2019/6.

CIA OMS/WHO: Criticamente Important - Highest Priority.

Cefalosporine (III, IV e V generazione), Glicopeptidi, Macrolidi e chetolidi, Polimixine, Quinoloni.

CIA EMA: Categoria A (Evitare).

Categoria B (Limitare).

Cefalosporine di terza e quarta generazione (ceftiofur); Polimixine (colistina); Chinoloni (enrofloxacin).

Nel Sistema REV i CIAs non possono essere inseriti nei «protocolli terapeutici».

Siamo certi di riuscire ad esercitare la nostra professione nello stesso modo nel caso in cui per la prescrizione di alcune classi antimicrobiche CIAs (Es.: Chinoloni, Cefalosporine di terza e quarta generazione, Polimixine, Macrolidi), dovessimo sempre fornire solide «giustificazioni» per come sono concepiti attualmente gli allevamenti?

BIBLIOGRAFIA

Reflection paper on antimicrobial resistance in the environment: considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-antimicrobial-resistance-environment-considerations-current-future-risk-assessment_en.pdf

LINEE GUIDA Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino
https://www.alimenti-salute.it/sites/default/files/LG_AMR_SUINO_rev_2022.pdf

EMA/CVMP/678496/2021
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-designation-antimicrobials-groups-antimicrobials-reserved-treatment-certain-infections-humans/6-veterinary-medicinal-products_en.pdf

EMA/CVMP/508559/2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-106-6-regulation-eu-2019-6-veterinary-medicinal-products-scientific-problem-analysis-recommendations-ensure-safe-efficient_en.pdf

Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision
 ISBN 978-92-4-151552-8 © World Health Organization 2019
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf>

4 February 2019 EMA/CVMP/CHMP/682198/2017 Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals - Categorisation of antimicrobials.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf