


INALCA S.p.A. 	Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi	BP-25-00-00-00-00
Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco		Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 1 di 14

BUONE PRASSI DI GESTIONE DELL'ALLEVAMENTO E USO CONSAPEVOLE DEL FARMACO

1. UNA SCELTA ETICA E DI RESPONSABILITA' SOCIALE

Negli ultimi anni l'impiego massiccio di antimicrobici in medicina umana e veterinaria ha accelerato la comparsa e la diffusione di microrganismi resistenti. La situazione è peggiorata a causa della mancanza di investimenti nello sviluppo di nuovi antibiotici efficaci. La dimensione del problema è disegnata dal fatto che più di 25.000 persone nell'Unione Europea muoiono ogni anno per infezioni causate da batteri antibioticoresistenti.

L'antibiotico resistenza è un fenomeno biologico naturale che si verifica per l'emergenza e la propagazione di fattori di resistenza batterica agli antibiotici ed è innescata ed amplificata dalla pressione selettiva esercitata sulle popolazioni microbiche attraverso l'uso di questi farmaci.

A livello nazionale la legislazione di settore è già intervenuta rendendo sanzionabile l'uso improprio dei medicinali veterinari (l'uso di un medicinale veterinario in modo non conforme a quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; il termine si riferisce anche all'abuso grave o all'uso scorretto di un medicinale veterinario) ai sensi dell'art. 108, comma 9 del D.Lgs. 193/2006 (*Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque non osserva le prescrizioni imposte con le autorizzazioni rilasciate a norma del presente decreto è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.582,00 a euro 15.493,00*). Qualsiasi farmaco ad uso veterinario deve essere utilizzato responsabilmente, sulla base di una visita dell'animale da parte del medico veterinario che stabilisce la diagnosi e prescrive con propria ricetta il tipo di farmaco autorizzato per quella specie animale, necessario a curare la patologia accertata. L'uso responsabile del farmaco coinvolge più soggetti: le aziende farmaceutiche, il produttore, il Servizio Veterinario pubblico, il medico veterinario libero professionista, e l'allevatore.


L'uso responsabile riguarda quindi tutti i soggetti che intervengono, in modalità differenti, nel ciclo di somministrazione.

- È responsabilità dei medici veterinari scegliere con cura i medicinali più appropriati e controllarne il loro uso.
- È compito dell'allevatore identificare tempestivamente situazioni di malattia e garantire l'uso corretto dei medicinali prescritti. L'allevatore deve infatti monitorare regolarmente la salute ed il benessere dei propri animali; prendere nota di qualsiasi modifica del loro stato di salute è essenziale per una precoce diagnosi da parte del veterinario

2. DEFINIZIONE DI ANTIMICROBICO

Il termine «antimicrobico» è stato usato in generale e ricomprende gli antibiotici e gli agenti antibatterici, ma esclude gli antivirali e gli antiparassitari. Tale definizione è coerente con la formulazione adottata dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare, dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, dall'Agenzia europea per i medicinali e dal comitato scientifico sui rischi sanitari emergenti; definizioni recentemente ricomprese nel parere scientifico congiunto sulla resistenza agli antimicrobici focalizzato sulle infezioni trasmesse all'uomo dagli animali e dagli alimenti (zoonosi). Vedasi note 1-2-3.

Rev.	Natura Modifiche		
02	Inserimento della classificazione EMA (Agenzia europea per i medicinali) degli gli antibiotici		
Preparazione		Approvazione	Distribuzione
TESTA GIOVANNI		LUGARESÌ SORLINI GIOVANNI MARIO	MAFFEÌ CLARA

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 2 di 14</p>

(1) «Agenti antimicrobici: qualsiasi sostanza di origine naturale, semi-sintetica o sintetica che a concentrazioni in vivo uccide i microrganismi o ne inibisce la crescita interagendo con un target specifico». Linee guida per l'analisi dei rischi legati alla resistenza agli antimicrobici di origine alimentare (CAC/GL 77-2011).

(2) «Per agente antimicrobico s'intende una sostanza presente in natura, semi-sintetica o sintetica che a concentrazioni in vivo mostra un'azione antimicrobica (uccide i microrganismi o ne inibisce la crescita). Gli antielmintici e le sostanze classificate come disinfettanti o antisettici sono esclusi dalla presente definizione». Codice sanitario per gli animali terrestri. http://web.oie.int/eng/normes/mcode/en_glossaire.htm#terme_antibiotique

(3) Una sostanza attiva di sintesi o di origine naturale che distrugge i batteri, ne inibisce la crescita o la capacità di riproduzione negli animali o negli esseri umani, ad esclusione degli antivirali e degli antiparassitari. <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1372.htm>

3. SCOPO

Premesso che gli antimicrobici sono essenziali, per le cure sanitarie e la salute delle popolazioni di animali e di bestiame, le presenti linee guida hanno l'obiettivo di fornire indicazioni operative per l'attuazione di strategie atte a promuovere l'uso prudente di antimicrobici, in particolare gli antibiotici, riducendone al contempo l'impiego.

L'obiettivo finale è quello di ridurre la necessità di ricorrere agli antimicrobici per la prevenzione delle malattie. Occorre prevenire le malattie e le infezioni animali in primo luogo garantendo la biosicurezza, seguendo prassi di buona produzione e buona gestione, e attuando programmi integrati di controllo delle patologie per ridurne al minimo l'insorgenza ed eradicare le malattie endemiche.

I capisaldi su cui verte il suddetto piano sono i seguenti:

- Formazione del personale;
- Gestione sanitaria dell'allevamento: prevenzione delle infezioni virali e batteriche attraverso la stesura di un piano vaccinale;
- Adozione delle buone prassi di allevamento-biosicurezza;
- Rispetto del benessere animale;
- Uso prudente degli antimicrobici;
- Farmacovigilanza.


4. FORMAZIONE DEL PERSONALE

Il personale che gestisce gli animali deve essere in numero sufficiente e deve essere opportunamente formato affinché riesca a possedere abilità, conoscenze e competenza professionalmente adeguate.

Si sconsiglia l'utilizzo di manodopera occasionale inesperta per azioni di responsabilità nella gestione degli animali; il responsabile incaricato dell'assunzione degli addetti alla custodia degli animali, deve prima assicurarsi che il personale abbia ricevuto istruzioni e guida sui principali requisiti legati alla buona conduzione dell'allevamento, sia nell'ambito legale che in ambito zootecnico.

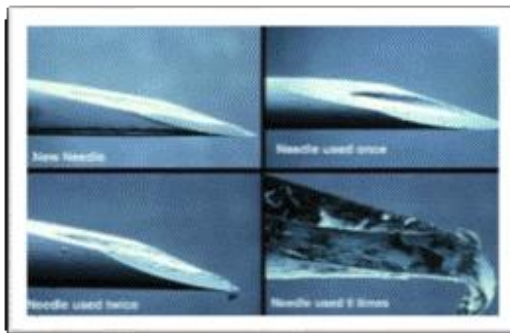
Tutto il personale deve essere supervisionato durante lo svolgimento dell'addestramento.

Le corrette prassi vengono rammentate attraverso appositi schemi compilati dal veterinario aziendale e apposti nelle vicinanze dell'armadietto farmaceutico.

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 3 di 14</p>

Le maestranze inoltre vengono opportunamente formate in materia di somministrazione di farmaci:

- *Corretta conservazione del farmaco prediligendo l'impiego di materiale monouso o in caso contrario:*
 - cambiare frequentemente l'ago in modo da effettuare sempre le terapie con un ago ben affilato;




- risciacquare la siringa quando viene cambiato principio attivo in modo da evitarne la miscelazione;
 - smontare e lavare la siringa giornalmente con sola acqua calda senza impiegare sapone o altri disinfettati che potrebbero esercitare interazioni sui principi attivi utilizzati;
 - non impiegare la stessa siringa per vaccini e altre tipologie di farmaco veterinario.
- *Aggiunta di farmaci al latte nel caso di un trattamento di gruppo:*
 - Sciogliere sempre prima i farmaci prima di aggiungerli al latte
 - Non miscelare più di un farmaco alla volta nel miscelatore.
 - Non aggiungere farmaci quando la temperatura del latte supera i 50°C
 - Mescolare almeno per 1 minuto dopo aver aggiunto i farmaci nel latte
 - Successivamente al trattamento lavare adeguatamente le attrezzature in cui è stato preparato il farmaco prima di procedere alla somministrazione del latte non trattato ad un altro gruppo di animali.

5. GESTIONE SANITARIA DELL'ALLEVAMENTO: PREVENZIONE DELLE INFEZIONI VIRALI E BATTERICHE ATTRAVERSO LA STESURA DI UN PIANO VACCINALE

Al fine di controllare la diffusione di malattie infettive ogni allevamento dovrebbe essere dotato di un piano vaccinale elaborato dal veterinario aziendale, tenendo in considerazione i virus e i batteri isolati nell'allevamento.

I vaccini hanno 2 effetti principali, entrambi determinanti, ai fini della riduzione del consumo di antimicrobici:

- *rendono gli animali meno suscettibili a contrarre l'infezione ed a manifestare la malattia, con conseguente miglioramento delle performance produttive e riproduttive;*
- *aumentano l'immunità della mandria, con minore circolazione di agenti infettanti e conseguente miglioramento dello stato di salute generale degli animali.*

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 4 di 14</p>

Nella fattispecie si devono tenere in considerazione almeno i seguenti agenti eziologici, i quali possono essere causa primaria di malattia o da apri-porta per l'irruzione di microrganismi secondari:

- Parainfluenza 3
- Rinotracheite infettiva bovina
- Diarrea virale
- Virus respiratorio sinciziale
- Histophilus somni
- Mannheimia haemolytica
- Pasteurella multocida
- Clostridium spp.

Nella stesura del piano è fortemente consigliato per il primo intervento vaccinale l'utilizzo, ove possibile, di vaccini con valenze vive-attenuate, i quali garantiscono una stimolazione immunitaria maggiore e in tempi più brevi rispetto agli omologhi spenti richiamando dopo 3-4 settimane come previsto da AIC.

I vaccini andranno stoccati secondo le temperature riportate sul foglietto informativo rispettando la catena del freddo, ovvero approvvigionandosi da fornitori autorizzati e dotando le maestranze aziendali di idonei contenitori isotermitici per ridurre stress termico ai prodotti durante le routinarie operazioni di vaccinazione.

Sarebbe opportuno, al fine di garantirne la migliore conservazione, acquistare i vaccini nel quantitativo idoneo al supposto intervento vaccinale per evitare di stoccarne elevati quantitativi per lunghi periodi.

6. ADOZIONE DELLE BUONE PRASSI DI ALLEVAMENTO-BIOSICUREZZA

Si richiede agli allevamenti fornitori l'adozione di un Manuale di buone prassi per la corretta gestione dell'allevamento.

Particolare attenzione viene richiesta all'igiene delle strutture (compresi i box di stabulazione degli animali) e all'ispezione giornaliera di tutti i capi presenti.

Al fine di abbassare e contenere la concentrazione batterica, evitando la diffusione di malattie infettive, è auspicabile mantenere pulita sia la lettiera che la mangiatoia ponendo particolare attenzione alla pulizia scrupolosa degli abbeveratoi.

Sarebbe opportuno, ove possibile, prima di ristallare nuovi capi effettuare un vuoto sanitario accompagnato da un'accurata disinfezione del box mediante l'impiego di idonei disinfettanti (vedi Tabella 1.).


INALCA S.p.A. 	Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi	BP-25-00-00-00-00
Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco		Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 5 di 14

Tabella 1. Caratteristiche disinfettanti

Principi attivi	Utilizzo	Efficacia	Svantaggi
Clorexidina	Attrezzature, locali, bagni podali	Attivi su alcune specie di batteri e virus	Ridotta attività contro alcuni agenti (alcuni virus, Pseudomonas)
Fenoli	Attrezzature, locali, bagni podali	Attivi su molte specie di batteri	Effetto limitato su funghi, virus, e spore batteriche. Possibili danni ambientali
Formaldeide e altre aldeidi	Attrezzature, locali, bagni podali	Attivi su molte specie di batteri, spore batteriche, funghi e virus	Utilizzo regolamentato per elevata tossicità
Iodofori	Attrezzature pulite	Attivi su batteri e funghi	Inattivati da materiale organico. Effetto limitato su spore batteriche e virus
Composti inorganici del perossido di idrogeno	Attrezzature ed superfici pulite	Attivi su molte specie di batteri, virus, funghi e spore batteriche	Inattivati da materiale organico
Sali quaternari di ammonio	Attrezzature pulite	Attivi su molte specie di batteri	Inattivati da materiale organico. Effetto limitato su spore batteriche, funghi e virus
Cloro, ipoclorito, clorammine	Attrezzature pulite	Attivi su batteri e funghi	Inattivati da materiale organico. Irritanti e corrosivi. Effetto limitato su spore batteriche e virus
Calce idrata	Locali, lettiere, fessure nei pavimenti	Attivi su batteri e virus	Caustico per la pelle bagnata (cute dei capezzoli in particolare)

Al fine di controllare in modo efficiente lo sviluppo di malattie infettive/diffusive si richiede un'accurata ispezione di tutti i capi presenti in azienda almeno due volte al giorno assicurando a tutti gli animali malati un'adeguata terapia.

Le misure di biosicurezza devono prevedere la protezione dell'azienda da agenti biologici che possono essere di natura virale, batterica, fungina o parassitaria.

Esse si basa sull'implementazione di piani scritti e l'applicazione di buone norme, sia per gli operatori dell'azienda, sia per i visitatori e per tutti i veicoli che transitano all'interno dell'azienda stessa.

Nello specifico l'accesso al centro aziendale è consentito al solo personale autorizzato, eventuali ospiti devono parcheggiare i propri mezzi fuori dal cancello di ingresso ed essere accompagnati indossando, prima dell'accesso alle stalle, calzari e camici monouso.


Gli autocarri che caricano gli animali morti devono aspettare al di fuori dei confini dell'azienda; ove possibile l'animale morto destinato alla distruzione è portato in contenitori chiusi verso l'esterno dell'azienda.

Le misure di biosicurezza devono comprendere anche il piano di controllo degli infestanti, con particolare riferimento a roditori, insetti volanti e striscianti.

7. RISPETTO DEL BENESSERE ANIMALE

L'applicazione della normativa sul benessere animale è alla base della buona conduzione dell'allevamento. Oltre agli elementi legislativi dettagliatamente descritti nelle normative comunitarie, si promuove il benessere animale attraverso i seguenti fondamenti:

- costituire gruppi di animali il più possibile omogenei, in base al sesso, età, razza, provenienza morfologia ecc.;
- ridurre il più possibile la densità animale: si ricorda che all'aumentare degli animali si ha l'aumento contestuale della competitività; si consiglia pertanto di costituire gruppi poco numerosi che non superino mai i 20 capi;

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 6 di 14</p>

- evitare eventi o pratiche stressanti durante le movimentazioni.

A questi elementi di carattere gestionale si aggiungono elementi strutturali da non sottovalutare quali:

- numero degli abbeveratoi;
- spazio sufficiente in mangiatoia che consenta a tutti gli animali di mangiare contemporaneamente;
- ventilazione appropriata;
- temperatura idonea dei locali di stabulazione.

8. USO PRUDENTE DEGLI ANTIMICROBICI

L'uso degli antimicrobici negli animali deve essere conforme a quanto prescritto dalle norme nazionali e comunitarie.

In particolare, l'uso degli antimicrobici deve rispettare quanto specificato nelle informazioni del prodotto autorizzato [riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC), foglietto illustrativo ed etichettatura].

Uno degli aspetti fondamentali alla base dell'uso prudente e responsabile degli antimicrobici si basa sull'utilizzo mirato, sulla base di una diagnosi clinica e possibilmente eziologica, con l'obiettivo di:

- migliorare l'efficacia della terapia antimicrobica;
- ridurre il consumo degli antimicrobici, evitandone l'uso ingiustificato;
- evitare spese inutili ed ingiustificate all'allevatore;
- contribuire al contenimento dell'antimicrobicoresistenza.

A tale scopo l'allevatore e il personale di allevamento devono osservare regolarmente gli animali per la rilevazione precoce di segni di malattia, lesioni o comportamenti anomali.


Nel caso in cui si evidenzia una problematica, individuale o di allevamento, il veterinario aziendale deve essere coinvolto prontamente per gli approfondimenti necessari, che includono almeno:

- esame clinico dei soggetti colpiti;
- esami diagnostici specifici, mirati all'individuazione della causa (nel caso delle malattie infettive, dell'agente eziologico).

Nei casi in cui sia necessario usare antimicrobici per salvaguardare la salute e il benessere degli animali, è necessario il rispetto dei principi di seguito indicati:

- ove sia necessario prescrivere un antimicrobico, la prescrizione deve essere basata su una diagnosi formulata a seguito di un esame clinico dell'animale da parte del veterinario che prescrive;
- ricorrere il più possibile ad indagini di laboratorio;
- la metafilassi antimicrobica (4) va prescritta solo quando vi è una reale necessità di cure mediche. La metafilassi antimicrobica non dovrebbe mai essere usata in sostituzione di buone prassi di gestione;

(4) Il termine «metafilassi» si riferisce alla somministrazione contemporanea del prodotto ad un gruppo di animali a contatto, clinicamente sani (ma presumibilmente infetti), per impedire loro di sviluppare sintomi clinici e prevenire l'ulteriore diffusione della malattia. La presenza della malattia nel gruppo/branco deve essere accertata prima di usare il prodotto. Una richiesta di metafilassi dovrà sempre essere associata a una richiesta di trattamento (EMA/CVMP/414812/2011-Rev.1).

INALCA S.p.A. 	Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi	BP-25-00-00-00-00
Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco		Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 7 di 14

- ove possibile, la somministrazione di medicinali antibiotici a un intero allevamento o mandria deve essere evitata. Gli animali malati devono essere isolati e trattati individualmente (ad esempio somministrando preparati iniettabili);
- preferire molecole a spettro più limitato. (Gli antimicrobici ad ampio spettro infatti portano allo sviluppo di resistenze in microorganismi non-target più rapidamente rispetto agli antimicrobici con spettro d'azione più limitato. Utilizzare soltanto come ultima ratio le molecole considerate "di importanza critica" (CIAs) in terapia umana (cefalosporine di terza e quarta generazione, fluorochinoloni e colistina);
- lo stoccaggio del farmaco deve avvenire al riparo da fonti di calore, di luce intensa e umidità in un luogo adeguatamente pulito e ad accesso limitato.



L'uso corretto degli AM comporta il rispetto di:

➤ criteri farmacologici:

- farmacocinetica (capacità del farmaco di penetrare in vivo nel tessuto sede di infezione)
- farmacodinamica (batteriostatico/battericida)
- associazione di più principi attivi (Vedi Tabella 2.)


Tabella 2. Associazione principi attivi

ASSOCIAZIONI	EFFETTO PREVALENTE
Betalattamine + Aminoglicosidi	Sinergismo
Amoxicillina + Ac. Clavulanico	Sinergismo
Sulfamidco + Diaminopirimidina	Sinergismo
Betalattamine + Fluorochinoloni	Sinergismo/indifferenza
Betalattamine + Fenicolo	Antagonismo
Betalattamine + Tetraciline	Antagonismo
Fluorochinoloni + Fenicolo	Antagonismo
Fluorochinoloni + Tetraciline	Antagonismo

(Rif.: *Antibioticoresistenza: farmacovigilanza e il ruolo del veterinario. Torino 8/10/15 Prof. Giovanni Re. Modificata*)

Le associazioni di AM permettono di garantire all'animale una copertura antibiotica a più ampio spettro e riducono la tossicità di alcuni principi attivi (es: sulfamidici) e, cosa più importante, possono limitare l'insorgenza di AMR.

A tal fine sono assolutamente da evitare le associazioni di AM estemporanee e non basate sul rispetto dei criteri di farmacocinetica e farmacodinamica ricorrendo ai dettami suggeriti dalla farmacologia o a preparazioni già disponibili in commercio.

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 8 di 14</p>

Secondo quanto detto è buona norma associare AM aventi la stessa farmacodinamica (batteriostatico con batteriostatico e battericida con battericida) poiché i batteriostatici antagonizzano l'effetto dei battericidi soprattutto se questi ultimi agiscono sui batteri in fase logaritmica di crescita (es: betalattamine).

Inoltre l'associazione di un battericida ad azione tempo-dipendente e di uno ad azione concentrazione-dipendente con effetto post-antibiotico (PAE) e dotati di cinetica vantaggiosa può sviluppare un effetto sinergico.

L'associazione di AM che presentano antagonismo oltre a favorire l'insorgenza di AMR e non essere eticamente corretta, costituisce un uso inutile del farmaco, quindi un costo economico diretto per l'allevatore legato all'uso di una maggiore quantità di prodotto, oltreché indiretto, in quanto la riduzione di efficacia provoca l'insorgenza di infezioni subcliniche o croniche (maggiori perdite in stalla).

➤ Rispetto della posologia d'uso e di quanto previsto dall'AIC (Utilizzo "intra-label")

Ogni medicinale veterinario a base di antibiotici dovrebbe essere usato solo secondo la posologia e le modalità di somministrazione riportate nel foglietto illustrativo e limitatamente ai microrganismi indicati (D.Lgs. n. 193 del 6 aprile 2006).

Si chiede quindi di attenersi ai cicli di trattamento previsti dalla posologia d'uso del farmaco.

Le principali buone prassi sono:

- disincentivare l'uso dell'antibiotico con modalità diverse da quelle indicate nella posologia d'uso ("extra-label");
- evitare la miscelazione di prodotti nella stessa siringa se non diversamente specificato dall'AIC;
- rispettare il corretto intervallo di tempo tra le somministrazioni;
- rispettare la durata del trattamento;
- rispettare la quantità di principio attivo;
- effettuare con attenzione la stima del peso vivo dell'animale.


Il sotto-dosaggio, riducendo la dose efficace, comporta un calo sotto la MIC90 (la più bassa concentrazione di antibiotico in grado d'inibire rispettivamente lo sviluppo del 90% dei ceppi batterici testati), aggravando il fenomeno dell'AMR. Ciò nonostante è necessario prendere coscienza che il sovra-dosaggio può comportare conseguenze ancora peggiori selezionando batteri resistenti, spesso anche patogeni.

Si raccomanda l'utilizzo di sistemi elettronici per la gestione dei registri di utilizzo dei medicinali veterinari in allevamento. Essi presentano i seguenti vantaggi:

- riduzione del margine di errore nella verifica dei tempi di sospensione;
- allineamento con le nuove regole di ricetta elettronica in fase di attuazione;
- possibilità di raccolta ed aggregazione dei dati per l'elaborazione di statistiche e obiettivi di riduzione.

➤ Test di sensibilità all'antimicrobico

Al fine di definire protocolli terapeutici idonei, risulta importante attuare in allevamento una costante raccolta dei dati relativi agli agenti microbici circolanti, valutandone lo spettro di sensibilità nei confronti degli antimicrobici.

INALCA S.p.A. 	Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi	BP-25-00-00-00-00
Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco		Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 9 di 14

La valutazione della sensibilità agli antimicrobici in vitro si basa sia su metodi qualitativi (diffusione in agar secondo il metodo Kirby-Bauer), sia quantitativi, con valutazione della minima concentrazione inibente (MIC, metodi con diluizione in agar o microdiluizione in brodo).

Indipendentemente dalla metodica utilizzata, l'interpretazione dei risultati del test di sensibilità necessita della disponibilità di break-point, forniti da organizzazioni internazionali come il Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).

Il metodo di diffusione in agar (Kirby-Bauer), attualmente il più utilizzato nella routine diagnostica per ottenere indicazioni utili ad orientare la scelta terapeutica, classifica il patogeno come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) nei confronti delle molecole antimicrobiche testate.

Con i test quantitativi, dove il risultato è espresso come MIC, è possibile anche effettuare una comparazione tra le diverse molecole nei confronti delle quali il patogeno è risultato sensibile (valutazione del rapporto break-point/MIC), prediligendo quello con risultato maggiore.

Uno dei problemi, sia per il veterinario richiedente che per il laboratorio, dato il numero elevato di specialità registrate per specie animale, linea produttiva ed apparato, è quello di definire quali principi attivi inserire nell'antibiogramma.

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

A questo scopo sono state individuate, su indicazione del Centro di Referenza per l'Antimicrobicoresistenza (CRAB) – IZS Lazio Toscana, molecole cosiddette "prototipo", che meglio predicono l'efficacia in vivo attraverso il loro impiego in vitro.

Si riportano (vedi Tabella 3) alcuni esempi relativi a "pannelli di antimicrobici" impiegabili nel bovino in funzione delle diverse patologie e relativi agenti eziologici. Insieme all'esito dell'antibiogramma, il laboratorio deve fornire una legenda che metta in relazione la molecola prototipo con le relative molecole rappresentate (vedi Tabella 4).

Tabella 3. Pannello di antimicrobici per la valutazione della sensibilità dei ceppi batterici isolati da bovino

Gram + mastite	Gram – mastite	Gram + Altre patologie*	Gram – Altre patologie [§]	Gram – respiratorie
Ampicillina	Ampicillina	Ac. Nalidixico	Ac. Nalidixico	Ac. Nalidixico
Cefalotina	Cefalotina	Ampicillina	Ampicillina	Ampicillina
Ceftiofur	Cefazolina	Cefalotina	Cefalotina	Ceftiofur
Enrofloxacin	Ceftiofur	Ceftiofur	Cefazolina	Enrofloxacin
Eritromicina	Enrofloxacin	Clindamicina	Enrofloxacin	Florfenicolo
Kanamicina	Kanamicina	Enrofloxacin	Florfenicolo	Gentamicina
Oxacillina	SXT	Eritromicina	Gentamicina	Kanamicina
Penicillina	Sulfametossazolo	Florfenicolo	Kanamicina	Spectinomina
Pirlimicina	Tetraciclina	Kanamicina	SXT	SXT
Rifampicina		Oxacillina	Tetraciclina	Tetraciclina
SXT		Penicillina	Tilmicosina	Tilmicosina
Sulfametossazolo		SXT		
Tetraciclina		Tetraciclina		
Tilmicosina		Tilmicosina		

* Include le patologie respiratorie

[§] Ad eccezione delle patologie respiratorie


	Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi	BP-25-00-00-00-00
Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco		Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 10 di 14

Tabella 4. Molecole prototipo utilizzate in patologia bovina

Molecola prototipo	Molecole rappresentate dal prototipo
Acido nalidixico	Acido nalidixico, Flumequine
Ampicillina	Ampicillina, Amoxicillina
Cefalotina	Cefalotina, Cefalexina, Cefapirina, Cefazolina, Cefacefrile, Cefalonio
Cefazolina (<i>Enterobacteriaceae</i>)	Cefalotina, Cefalexina, Cefapirina, Cefazolina, Cefacefrile, Cefalonio
Ceftiofur	Ceftiofur, Cefoperazone, Cefquinome
Enrofloxacin	Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin
Eritromicina	Eritromicina, Spiramicina, Tilosina, Tilmicosina, Tulatromicina
Florfenicolo	Florfenicolo
Gentamicina	Gentamicina
Kanamicina	Kanamicina, Neomicina, Framicetina
Oxacillina (<i>Stafilococco</i>)	Oxacillina, Cloxacillina, Dicloxacillina, Nafcillina
Penicillina	Penetamato
Pirlimicina	Pirlimicina, Clindamicina, Lincomicina
Rifampicina	Rifampicina, Rifaximina
Spectinomicina	Spectinomicina
Sulfametossazolo	Tutti i sulfamidici
SXT	Tutti i sulfamidici potenziati con Trimethoprim
Tetraciclina	Tutte le tetracicline (Clortetraciclina, Oxytetraciclina)
Tilmicosina (<i>Pasteurella e Mannheimia</i>)	Tilmicosina, Spiramicina, Tilosina, Tildipirosina

➤ Criteria di scelta dell'antimicrobico

Sulla base della classificazione **EMA (Agenzia europea per i medicinali)** e dei prodotti in commercio registrati per la specie bovina, sono state redatte le seguenti indicazioni d'uso.

La nuova categorizzazione EMA prende in considerazione tutte le classi di antibiotici e tiene conto dei rischi per la salute umana e delle esigenze terapeutiche veterinarie.

L'EMA ha classificato gli antibiotici considerando due aspetti:

- il rischio che il loro uso negli animali può causare alla salute pubblica, attraverso il possibile sviluppo della resistenza antimicrobica;
- la necessità di utilizzarli nella medicina veterinaria.


Inoltre, l'AMEG (Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group), gruppo di lavoro che riunisce esperti di medicina sia umana sia veterinaria e che collaborano per fornire indicazioni riguardanti le implicazioni sulla salute pubblica dell'uso degli antibiotici negli animali, ha anche considerato il possibile impatto della via di somministrazione sulla selezione delle resistenze.

Gli antimicrobici sono stati categorizzati in quattro categorie, dalla A alla D: Avoid, Restrict, Caution, Prudence (Evitare, Limitare, Attenzione, Prudenza) (vedi Tabella 5). Riferimento:

“Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health”

<https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health>.

- **La categoria A ("Evitare") comprende antibiotici che attualmente non sono autorizzati in medicina veterinaria nell'Unione Europea (UE). Questi medicinali non possono essere utilizzati negli animali da produzione alimentare e possono essere somministrati ai singoli animali da compagnia solo in circostanze eccezionali.**


<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 11 di 14</p>

- **La categoria B ("Limitazione")** si riferisce ai chinoloni, alle cefalosporine di terza e quarta generazione e alle polimixine. Gli antibiotici in questa categoria sono di fondamentale importanza nella medicina umana e il loro uso negli animali dovrebbe essere limitato per mitigare il rischio per la salute pubblica.
- **La categoria C ("Attenzione")** comprende gli antibiotici per i quali esistono alternative nella medicina umana nell'UE, ma per alcune indicazioni veterinarie sono disponibili solo poche alternative. Questi antibiotici dovrebbero essere usati solo quando non ci sono sostanze antimicrobiche nella categoria D che possono essere clinicamente efficaci.
- **La categoria D ("Prudence")** comprende antibiotici che dovrebbero essere usati come trattamenti di prima linea, quando possibile. Questi antibiotici possono essere utilizzati negli animali in modo prudente. Ciò significa che dovrebbero essere evitati l'uso non necessario e lunghi periodi di trattamento e il trattamento di gruppo (metafilassi) dovrebbe essere limitato a situazioni in cui il trattamento individuale non è possibile.



Tabella 5. Categorizzazione dell'antibiotico **EMA**

Categorizzazione delle classi di antibiotici per uso veterinario (con esempi di sostanze autorizzate per uso umano o veterinario nell'UE)					
A	Aminopenicilline mecillinam pivmecillinam	Carbapenemi meropenem doripenem	Medicinali usati solo per trattare la tubercolosi o altre malattie causate da micobatteri isoniazide etambutolo pirazinamide etionamide	Glicopeptidi vancomicina	EVITARE
	Ketolidi telitromicina	Lipopeptidi daptomicina		Glicicidine tigeciclina	
	Monobattami aztreonam	Oxazolidinoni linezolid		Derivati dell'acido fosfonico fosfomicina	
	Rifamicine (tranne rifaximina) rifampicina	Riminofenazine dofazimina		Acidi pseudomonici mupirocina	
	Carbossipenicillina e ureidopenicillina, comprese le combinazioni con inibitori delle beta-lattamasi piperacillina-tazobactam	Solfoni dapsono		Altre cefalosporine e penemi (codice ATC J01DI), comprese le combinazioni di cefalosporine di terza generazione con inibitori delle beta-lattamasi ceftobiprololo ceftarolina ceftalozano-tazobactam faropenem	
Streptogramine pristinamicina virginiamicina					
B	Cefalosporine di terza e quarta generazione con l'eccezione di combinazioni con inibitori delle beta-lattamasi cefoperazone cefovecina cefquinome ceftiofur	Polimixine colistina polimixina B	Chinoloni: fluorochinoloni e altri chinoloni cinoxacina danofloxacina difloxacina enrofloxacina flumequina ibafloxacina	marbofloxacina norfloxacina orbifloxacina acido oxolinico pradofloxacina	LIMITARE
C	Aminoglicosidi (tranne spectinomomicina) amikacina apramicina diidroestreptomicina framicetina gentamicina kanamicina neomicina paromomicina streptomomicina tobramicina	Aminopenicilline, in associazione con inibitori delle beta-lattamasi amoxicillina + acido clavulanico ampicillina + sulbactam	Amfenicoli cloramfenicolo floramfenicolo tiamfenicolo	Macrolidi eritromicina gamitromicina oleandomicina spiramicina tildipirosina tilmosina tulatromicina tilosina tilvalosina	ATTENZIONE
		Cefalosporine di prima e seconda generazione e cefamicine cefacettrile cefadrossil cefalexina cefalonio cefalotina cefapirina cefazolina	Lincosamidi clindamicina lincomicina pirlimicina		
			Pleuromutiline tiamulina valnemulina		
D	Aminopenicilline, senza inibitori delle beta-lattamasi amoxicillina ampicillina metampicillina	Aminoglicosidi: solo spectinomomicina spectinomomicina	Sulfonamidi, inibitori della diidrotolato reductasi e combinazioni formosulfatiazolo ftalilsulfatiazolo sulfacetamide sulfaclopiridazina sulfaclozina sulfadiazina sulfadimetossina sulfadimidina sulfadoxina sulfafurazolo sulfaguanidina		PRUDENZA
	Tetracicline clortetraciclina doxiciclina oxitetraciclina tetraciclina	Penicilline anti-stafilococciche (penicilline beta-lattamasi resistenti) doxaciclina dicloxacillina nafcillina oxacillina	sulfalene sulfamerazina sulfametizolo sulfametoxazolo sulfametoxipiridazina sulfamonometossina sulfanilamide sulfapiridina sulfachinossalina sulfatiazolo trimetoprim		
	Penicilline naturali, a spettro ristretto (penicilline sensibili alle beta-lattamasi) benzilpenicillina benzatinica fenossimetilpenicillina benzatinica benzilpenicillina penetamato iodurato	fenetidillina fenossimetilpenicillina benzilpenicillina procaina	Polipeptidi ciclici bacitracina	Nitroimidazoli metronidazolo	
		Antibatterici steroidei acido fusidico	Derivati nitrofurani furaldone furazolidone		

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 13 di 14</p>

9. FARMACOVIGILANZA VETERINARIA

Definizione: *insieme delle attività svolte per monitorare, valutare e migliorare la qualità, sicurezza, efficacia del medicinale dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio.*

La farmacovigilanza consente di monitorare la sicurezza dei medicinali veterinari, inclusi gli antibiotici dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il compito della farmacovigilanza è quello di garantire:

- l'uso sicuro dei medicinali veterinari negli animali;
- la sicurezza degli alimenti di origine animale;
- la sicurezza per l'uomo che viene a contatto con i medicinali veterinari;
- la sicurezza per l'ambiente.

La farmacosorveglianza prevede che ogni sospetta reazione avversa comprese ad esempio la diminuzione di efficacia o l'inappetenza debba essere segnalata dai veterinari e dai farmacisti al Ministero della Salute ed ai Centri regionali di farmacovigilanza, utilizzando un'apposita scheda di segnalazione.

La scheda di segnalazione (allegato II del D.Lgs. 193/2006) costituisce l'elemento fondamentale per la trasmissione delle informazioni. Il tipo di informazioni oggetto di farmacovigilanza è di seguito descritto:


Effetto collaterale negativo: qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga a dosi normali e che sia connesso alle proprietà chimico-fisiche del farmaco.

Effetto collaterale negativo inatteso: reazione dannosa ed inaspettata che non è menzionata tra le caratteristiche farmaco-tossicologiche del prodotto (è la reazione più importante da segnalare).

Diminuzione di efficacia: diminuzione dell'efficacia clinica del trattamento con il medicinale veterinario rispetto a quella attesa in base alle indicazioni per l'uso riportate da AIC.

Obiettivi della farmacosorveglianza, definizione: *l'insieme delle azioni di controllo a carattere preventivo esercitate nell'ambito della produzione, distribuzione, detenzione, fornitura e impiego dei medicinali veterinari*, essi comprendono:

- lo studio degli effetti collaterali dei medicinali veterinari sugli animali;
- lo studio degli effetti collaterali negativi sull'uomo che ne viene (accidentalmente) in contatto;
- lo studio dei fenomeni di scarsa efficacia dei medicinali;
- la verifica della validità dei tempi di attesa;
- lo studio di eventuali problemi relativi all'ambiente (ecotossicità);
- la raccolta di informazioni sulle modalità di prescrizione e uso dei farmaci (off-label);
- le nuove indicazioni terapeutiche.

<p>INALCA S.p.A.</p> 	<p>Documenti Documenti interstabilimento Buone Prassi</p>	<p>BP-25-00-00-00-00</p>
<p>Buone prassi: utilizzo consapevole del farmaco</p>		<p>Revisione 02 del 13/04/2021 Pag. 14 di 14</p>

Per una adeguata valutazione della reazione avversa è determinante che la scheda di segnalazione sia compilata in ogni sua parte il più dettagliatamente possibile e che eventuali dati di laboratorio disponibili, esiti di esami post-mortem, fotografie ed altre rilevanti informazioni, siano allegate alla scheda stessa. Le schede di segnalazione devono essere trasmesse di norma entro sei giorni lavorativi per le reazioni avverse considerate gravi ed entro quindici giorni lavorativi per tutte le altre. Il Ministero della Salute, inoltre, per facilitare la trasmissione delle schede di segnalazione di tutte le reazioni avverse sull'animale e sull'uomo ha istituito una nuova casella di posta elettronica dedicata farmacovigilanzavet@sanita.it.

Le schede di segnalazione vanno inviate a:

UFFICIO IV ex DGSA - Medicinali veterinari e dispositivi medici ad uso veterinario

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI

DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, DELLA SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE

Ministero della Salute

Via Giorgio Ribotta n.5,

00144 ROMA

Tel. 0659946255 Tel. 0659946932 Fax 0659946949

E mail farmacovigilanzavet@sanita.it

Il presente documento rappresenta una guida per l'applicazione pratica dei principi per un uso responsabile degli antibiotici, individuati dal Ministero della Salute.

PRINCIPI PER UN USO RESPONSABILE DEGLI ANTIBIOTICI NEGLI ANIMALI DA REDDITO

Diagnosi corretta

Farmacocinetica nota

Stato di immunocompetenza noto

Scelta dell'antibiotico appropriato

Corretta posologia

Verifica dei risultati

Ministero della Salute