

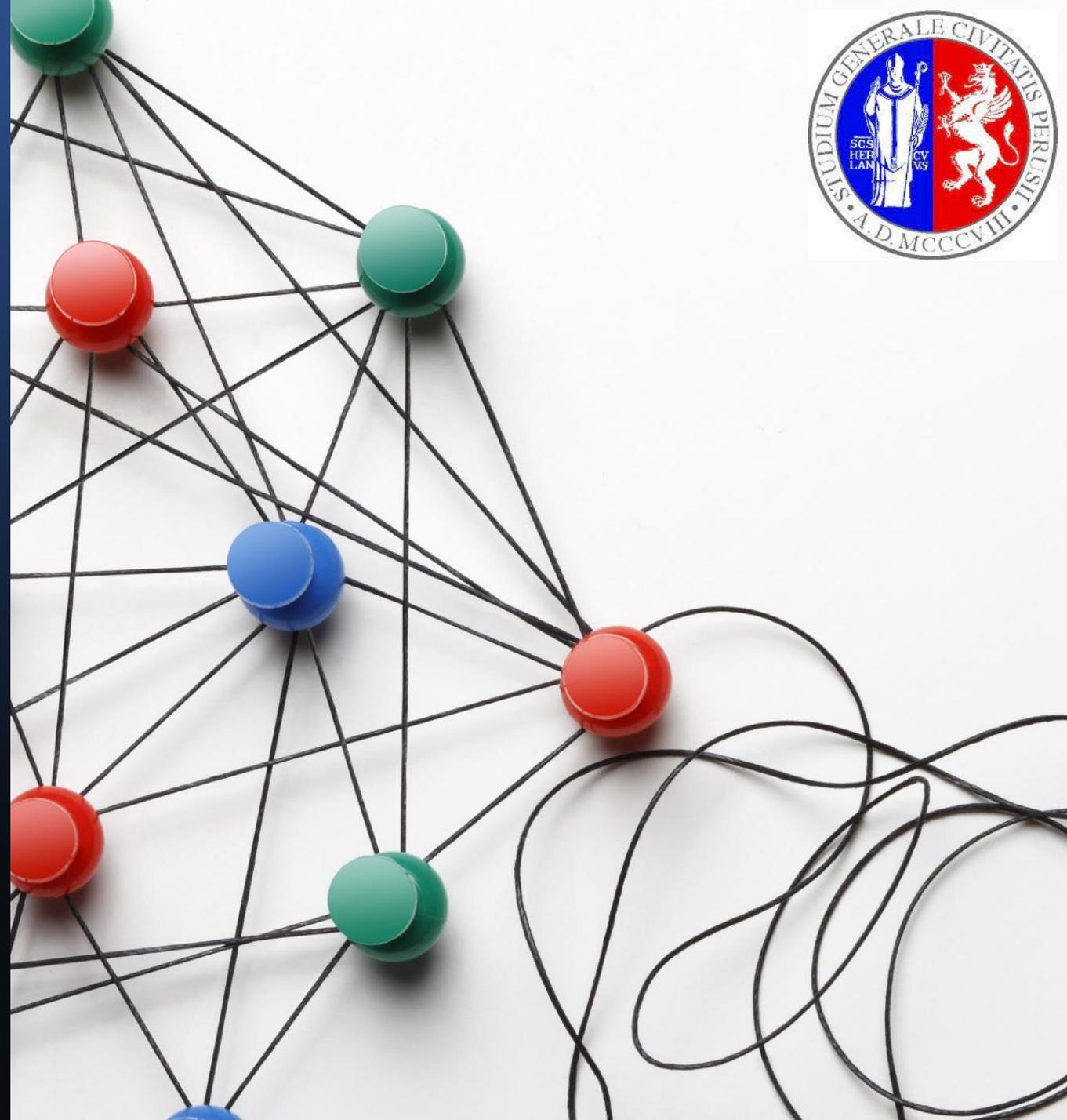
Master di II Livello in Sanita' Pubblica e  
Controllo Ufficiale degli Alimenti –  
Public Health and Official Control of Food

# CORSO SU

## Gestione dell'Allevamento per combattere l'antibiotico- resistenza

### **2a Lezione**

**PAOLO DONCECCHI**  
**MEDICO VETERINARIO**



# L'Agenda della 2a Lezione



#	Argomento (AB: Antibiotici - ATA: Alternatives to Antibiotics)	Date	Ore
1	La gestione degli AB in zootecnia all'interno della politica	19 maggio	8
2	AB in zootecnia: di cosa stiamo parlando	20 maggio	4
3	<b>Gruppi di Lavoro su resilienza e antibiotici</b> Come gli <i>stakeholder italiani</i> influenzano l'uso degli AB in	25 maggio	4 + 4
4	Esempi Mondiali dell'azione degli <i>stakeholder</i> sull'uso degli AB in	27 maggio	4
5	<b>Gruppi di Lavoro sugli stakeholder</b> Gli ATA in zootecnia: vaccini. Nomenclatura ed usi pratici	9 giugno	4 + 4
6	Gli ATA in zootecnia: additivi alimentari. Nomenclatura ed usi	10 giugno	4
7	Gli ATA in zootecnia: additivi alimentari. Nomenclatura ed usi	23 giugno	8
8	<b>Gruppi di lavoro su tutti gli ATA</b>	24 giugno	4
9	Gli ATA in zootecnia: legislazione europea Il ruolo della biosicurezza, la gestione del personale in allevamento ed il ruolo del Veterinario per ottenere una produzione sostenibile	7 Luglio	8
10	<b>Gruppi di Lavoro sulla lezione 9 (3 ore)</b> Questionario fine Corso	8 Luglio	4

**5 moduli da 12 ore ciascuno:**

- **Venerdi 8 ore**
- **Sabato 4 ore**



# Questa Lezione si pone 2 Obiettivi

- Presentare gli antibiotici:
  - per il loro uso in allevamento per resilienza e sostenibilità
  - per l'estensione d'uso europeo
  - Per l'estensione della resistenza mondiale (umana e zootecnica)
  - secondo i criteri di precedenza d'uso della salute umana
- *Svolgeró comunque un rapido passaggio sulle classificazioni tradizionali da "libro di farmaco-terapia"*

# Seconda Giornata

## La gestione degli Antibiotici in zootecnia all'interno della politica mondiale

09.00-10.15	1° Sessione: Classificazione tradizionale Classificazione per resilienza e sostenibilità
10.15-10.45	Q&A sulla 1a sessione
10.45-11.15	pausa caffè
11.15-12.30	2a sessione: Classificazione per la salute umana
12.30-13.00	Q&A sulla 2a sessione



The image features three 3D-rendered capsules in red, green, and yellow, arranged in a descending diagonal line from the top left towards the center. They are set against a smooth blue gradient background. The capsules have a glossy finish and are reflected on a surface below them. The text 'Classificazione tradizionale' is centered in the lower half of the image, underlined.

# Classificazione tradizionale

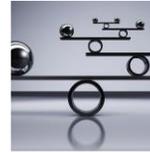
# Sappiamo che gli antibiotici si classificano per...



**Azione contro  
Gram+ o Gram-**



**Famiglie**

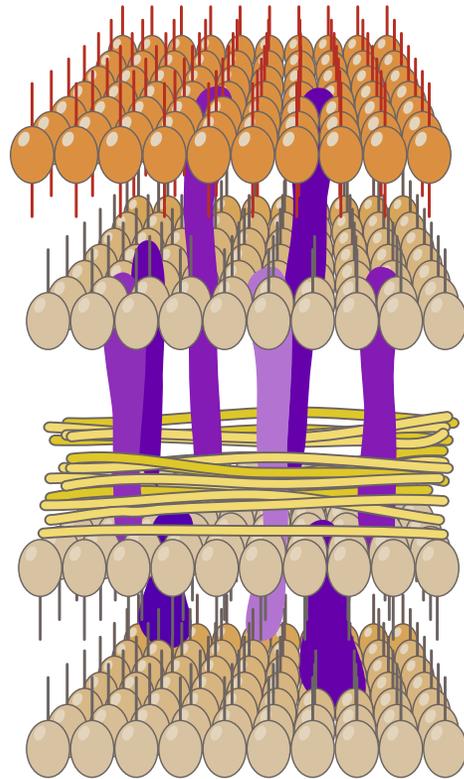


**Battericidi o  
batteriostatici**

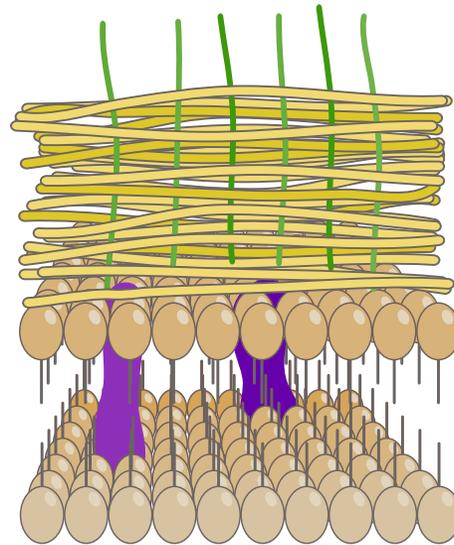


**Modo d'azione specifica  
sul batterio**

# Gram + e Gram -



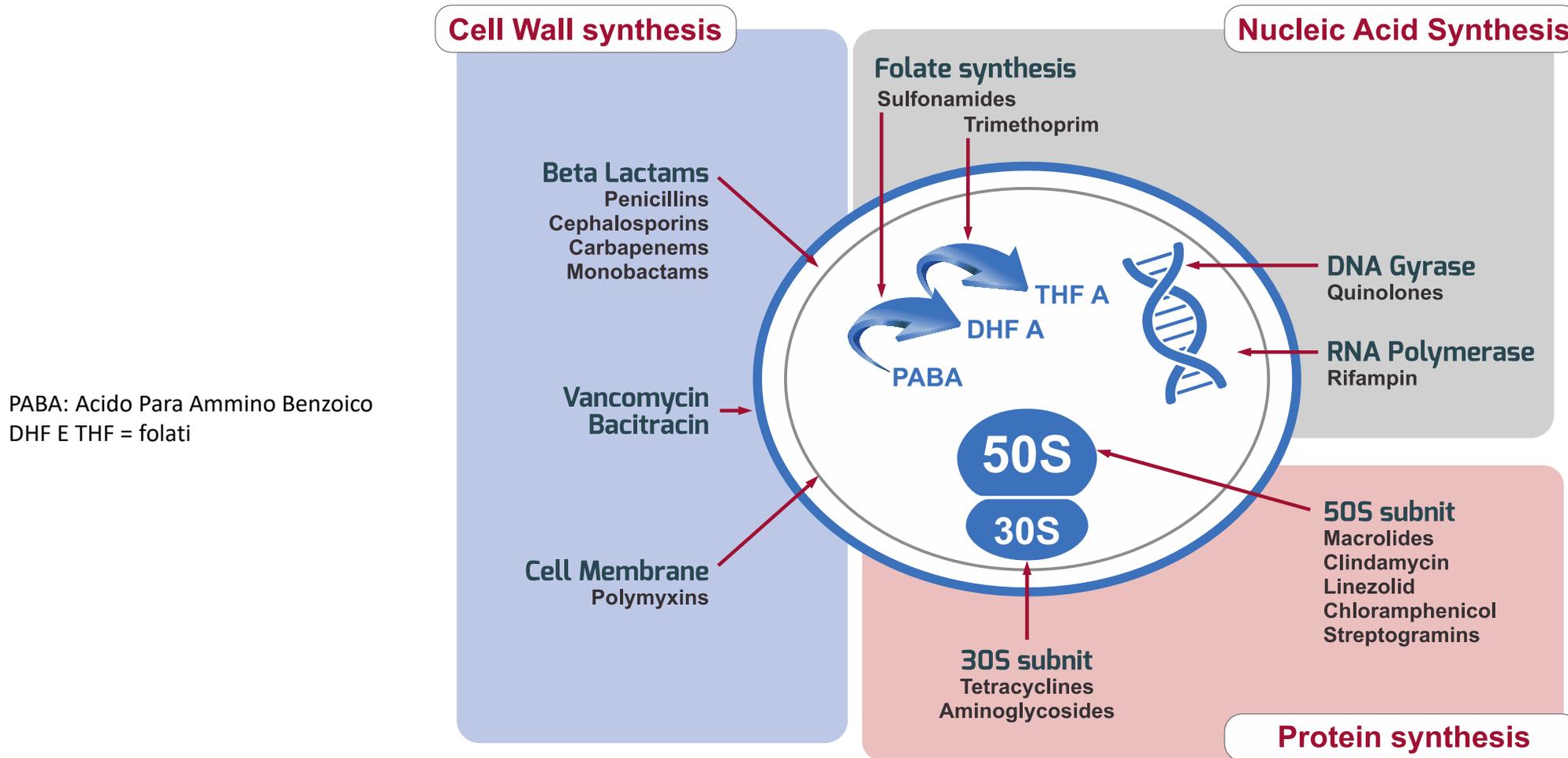
GRAM -



GRAM +

- **GRAM+**
  - Streptococchi
  - Staphylococchi
  - Clostridia
  - Bacillus
- **GRAM-**
  - *Escherichia coli*
  - *Salmonella* spp.
  - *Brachyspira* spp.
  - *Pasteurella* spp.
- **NO GRAM STAINING**
  - *Chlamydophila*
  - *Mycoplasma* spp.

# Famiglie di antibiotici e modo d'azione



# Battericida o batteriostatico

## **Battericida**

- Danno irreversibile ai batteri
- Molto utile in situazioni in cui le difese dell'ospite non possono controllare gli agenti patogeni
- Assoluto: sia a riposo che quando i batteri si moltiplicano (es. aminoglicosidi)
- Degenerativo: solo quando i batteri si moltiplicano (es. penicilline)

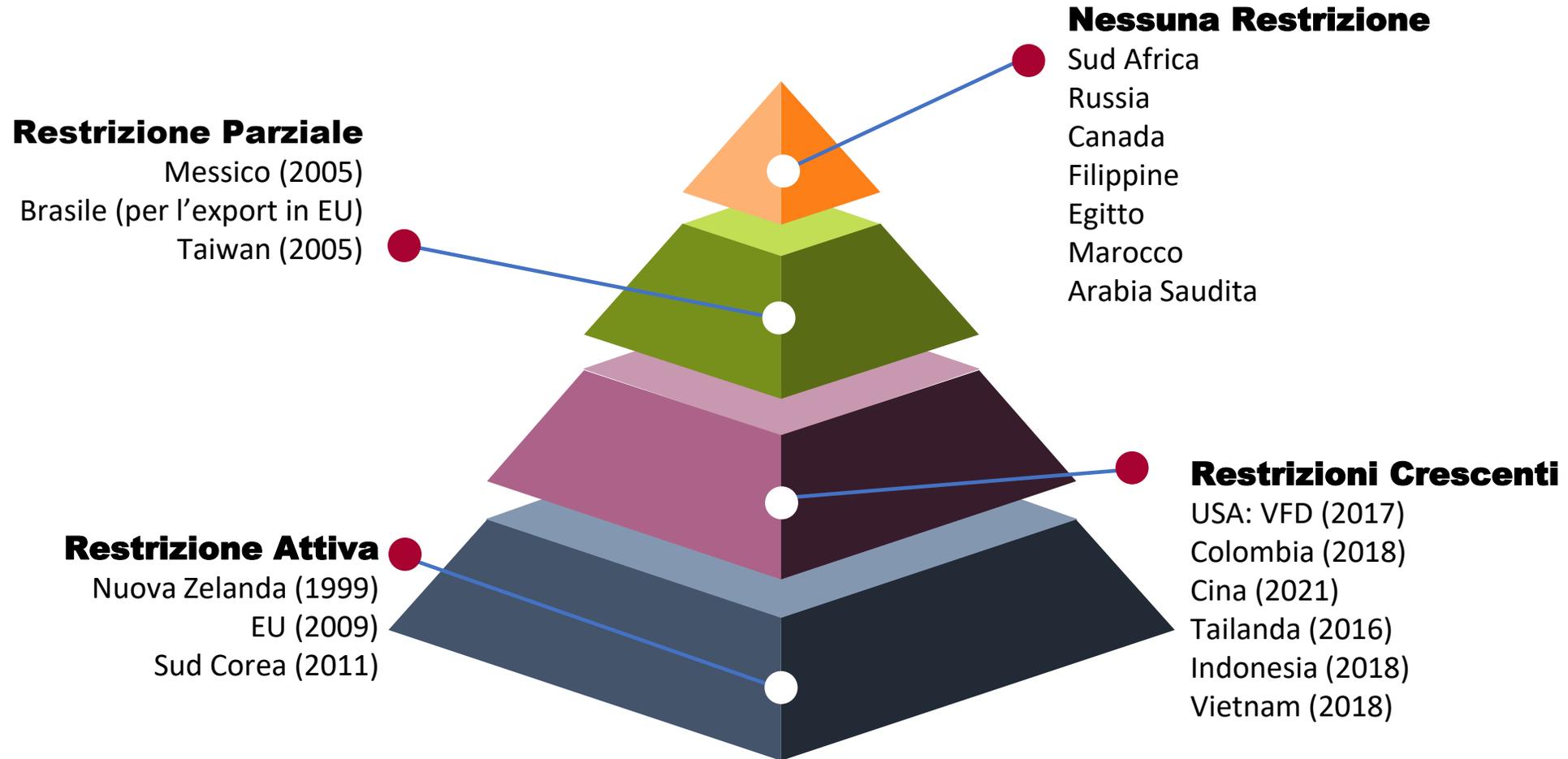
## **Batteriostatico**

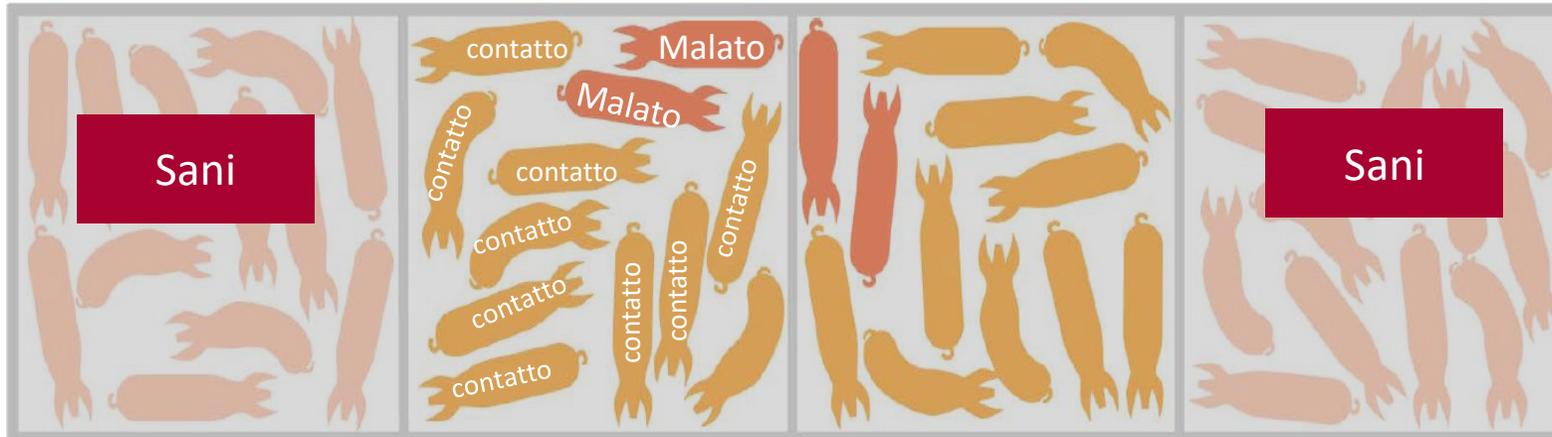
- Inibizione della crescita e della moltiplicazione dei batteri, ma mantiene la stimolazione antigenica
- Per lo più seguita dall'eliminazione dei batteri da parte del sistema immunitario
- Crea possibilità di « ceppi batterici persistenti »
- Alcuni agenti batteriostatici sono battericidi ad alte concentrazioni

# Da tempo, io preferisco questa classificazione

CATEGORIE	COME AD ESEMPIO....
<b>AGP</b> <b>Antibiotici Promotori di Crescita</b>	Virginiamicina, Avilamicina, Enramicina, etc. <i>solo uso orale-mangime</i>
<b>Terapeutici</b>	Tutti le classi di antibiotici. <i>nel mondo zootecnico, piú facilmente iniettabili</i>
<b>Profilassi - Controllo</b>	La maggior parte di quelli usati per la terapia. <i>piú facilmente nel mangime, ma anche nell'acqua da bere</i>
<b>Metafilassi</b>	Solo macrolidi, <i>di solito iniettabili.</i> (Tiamulina, Tilosina, Tulatromicina, Gamitromicina)
<b>Ionofori</b> (contro la coccidiosi del pollo)	Monensin, Nicarbazin, Lasalocid, <i>solo uso orale-mangime</i>

# Antibiotici Promotori di Crescita

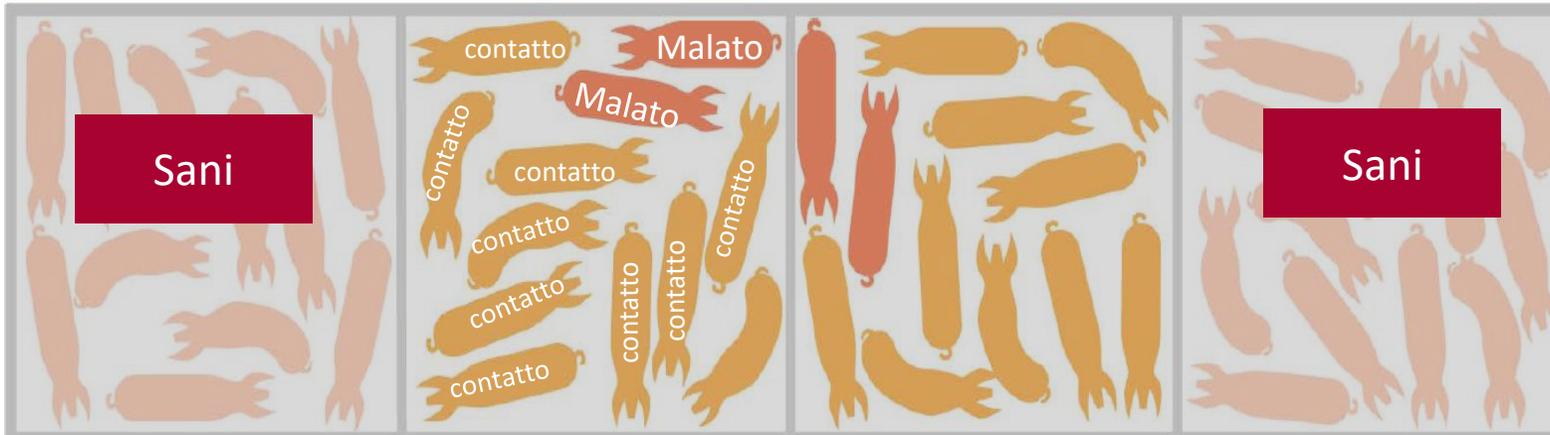




**Trattare solo gli animali con segni clinici/malati**



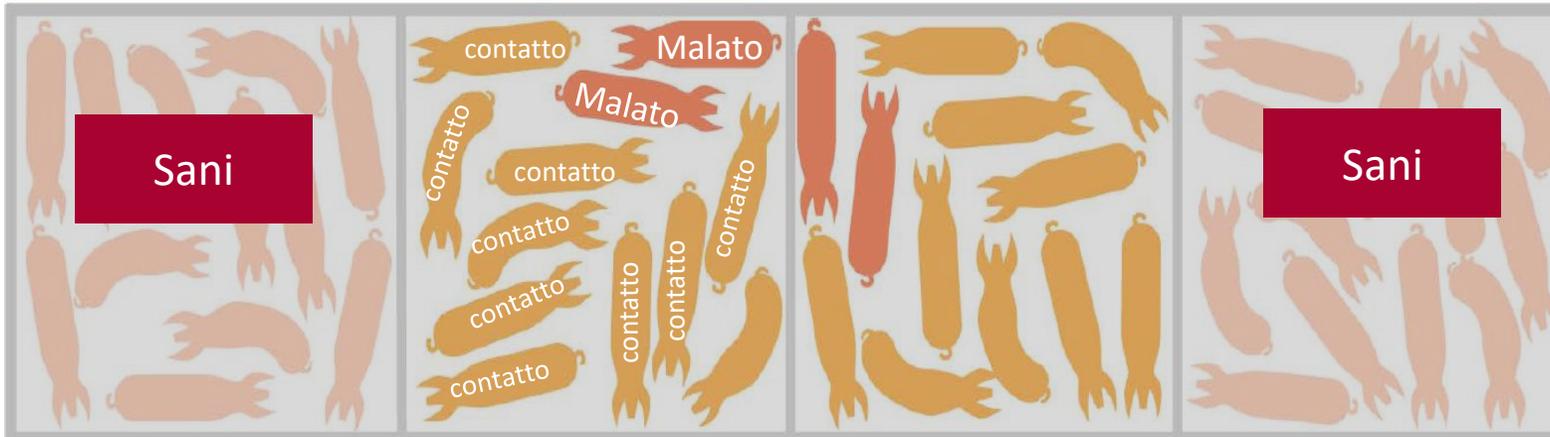
**Terapia**



**Trattare gli animali (sani e malati) per 3-7gg *per os***



**Profilassi/Controllo**



**Trattare solo gli animali malati e quelli a contatto diretto**



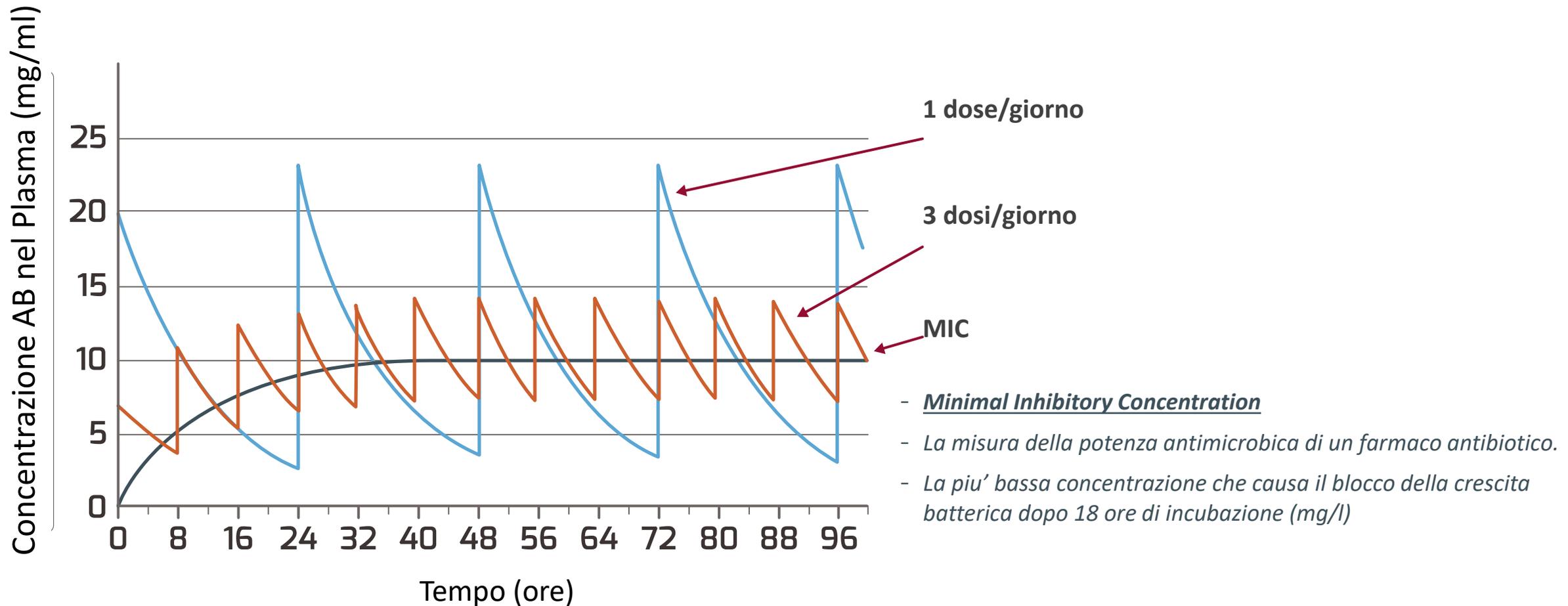
**Metafilassi**

	Terapia	Metafilassi	Profilassi	AGP
Carica Bacteriologica	Malattia manifesta	Rischio identificato	Rischio previsto	Normale
Dosaggio	Regolare (in terapia anche aumentato)		Regolare o Aumentato	Basso o Bassissimo

# Bisogna fare attenzione al...

- Il comportamento dell'antibiotico nell'organismo
- L'antibiotico deve garantire:
  - La concentrazione nel luogo dell'infezione batterica in dose sufficiente
  - Il blocco o l'inibizione della moltiplicazione batterica
  - Il mantenimento della concentrazione in tempo sufficiente per espletare questa azione

# Con le conseguenze sul dosaggio rispetto alla MIC



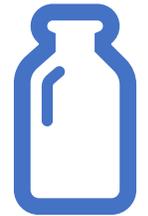
# Quante volte la terapia viene rispettata?



- Partiamo da ognuno di noi
- Se avete ricevuto una terapia antibiotica nel passato, avete sempre:
  - rispettato il singolo dosaggio (mg/kg)?
  - rispettato l'intervallo di dosaggio (esempio, amoxicillina ogni 8ore)?
  - terminato la terapia (esempio, 7 giorni di Augmentin completi)?

# Quante volte la terapia viene rispettata?

- Passiamo ai nostri animali
- Parliamo di fluorochinoloni nelle vacche da latte:
  - Sempre rispettate le 3 dosi a distanza di 24h?
  - O avete super-dosato la prima somministrazione?
  - Peraltro, questo super-dosaggio e' scientificamente corretto, perche' i fluoro-chinoloni sono considerati antibiotici "concentrazione-dipendenti", cioe' agiscono meglio se sono somministrati a piu' alta concentrazione a parita' di # dosi



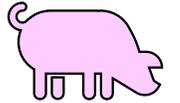
# Quante volte la terapia viene rispettata?

- Ancora i nostri animali
- Parliamo di prodotti per uso orale – amoxicillina nei polli
  - L'assorbimento e' pari al 30-35% del prodotto somministrato
  - se l'alimentazione e' *ad libitum*, i consumi giornalieri di alimento e acqua sono discontinui
  - quindi, l'effettivo assorbimento della medicazione richiede più tempo
  - in definitiva, le MIC vengono raggiunte dopo il tempo indicato nel foglietto illustrativo

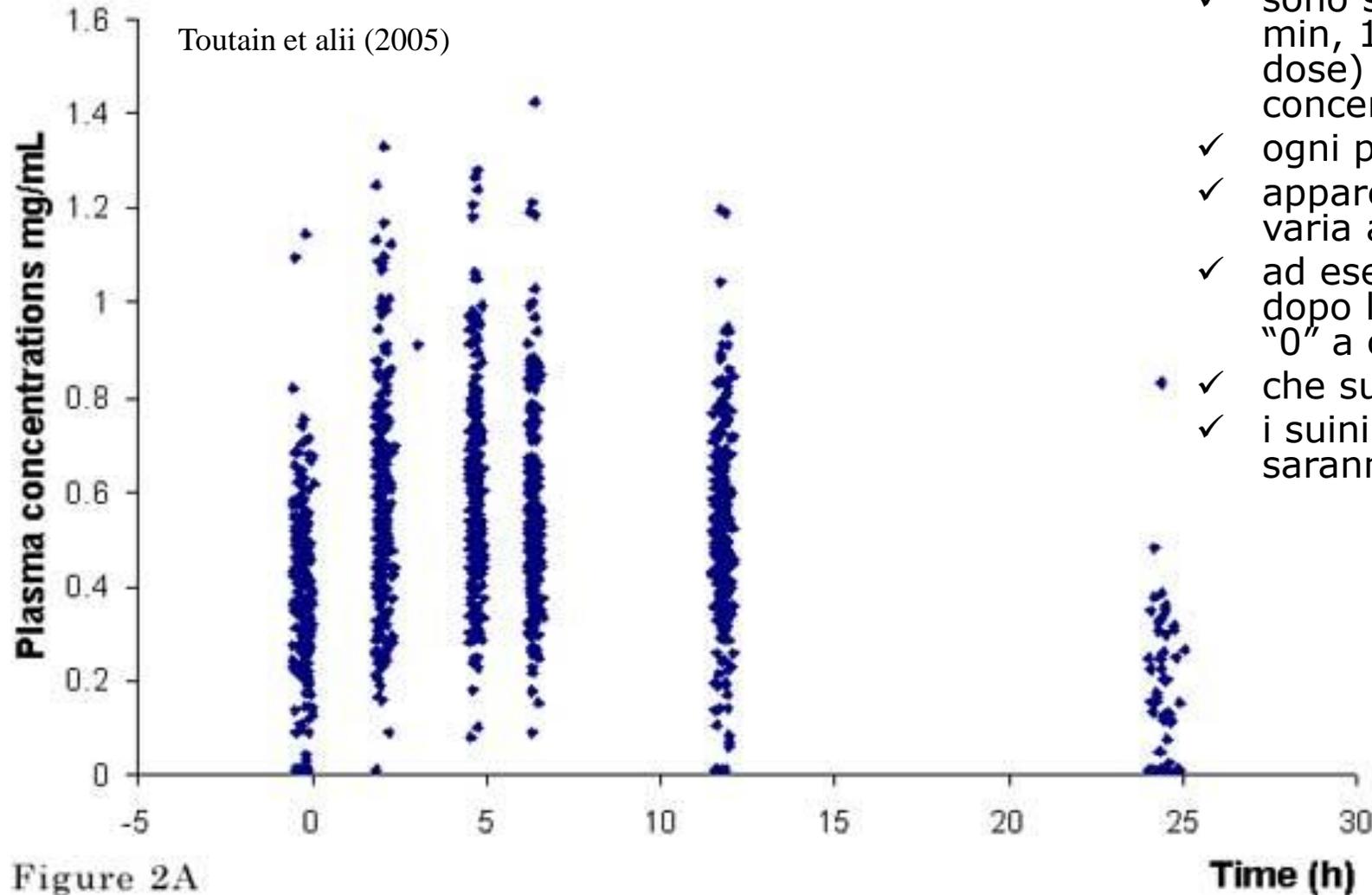


# Quante volte la terapia viene rispettata?

- Ancora i nostri animali
- Parliamo di prodotti per uso orale – doxiciclina nei suini
- 2 esempi tratti da pubblicazioni “peer reviewed”



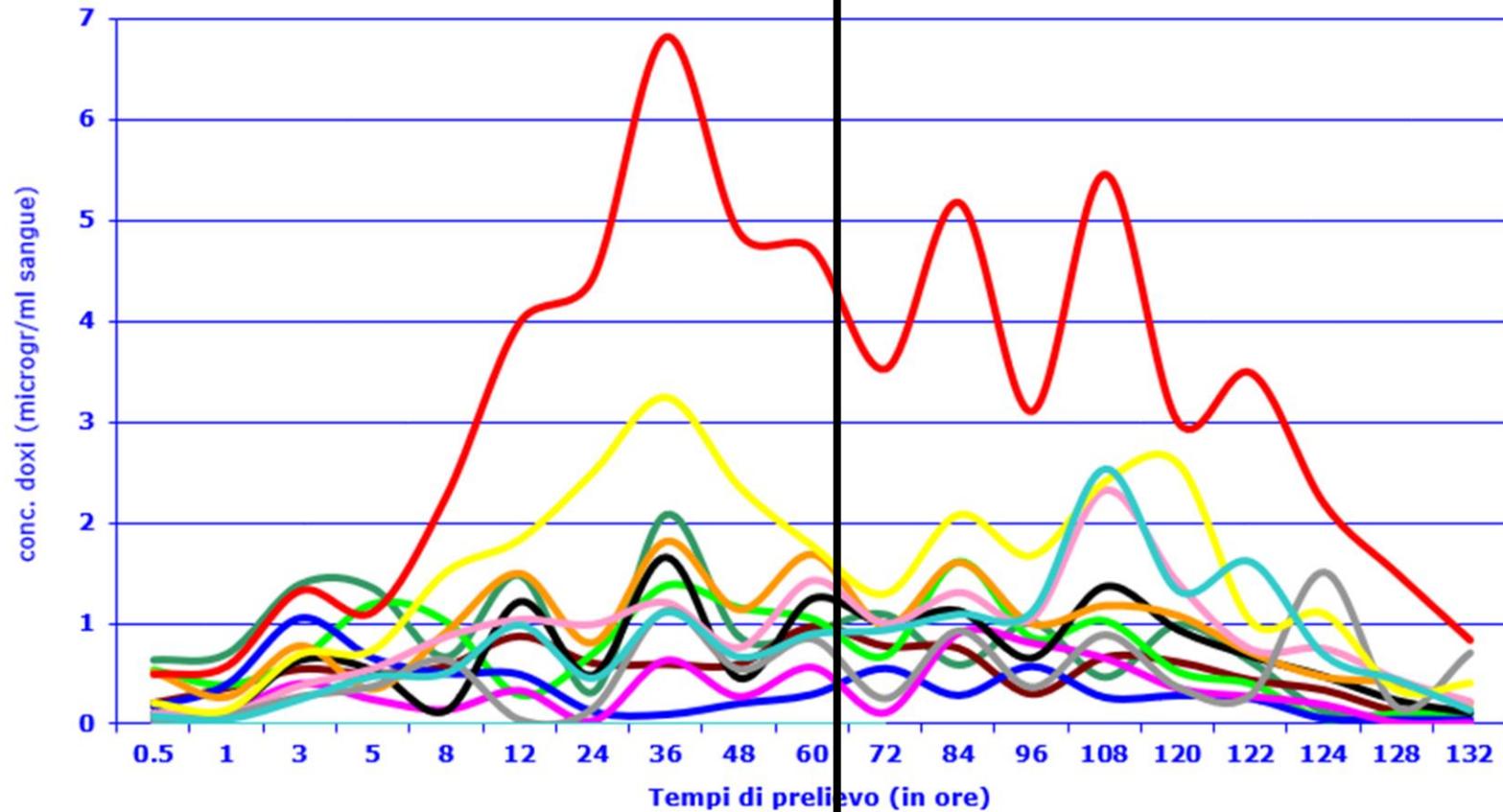
# 315 suini sani – 2 dosi a 5 mg/kg



- ✓ sono stati effettuati prelievi ematici (30 min, 1,8/4,5/6,7 e 11,5 ore dopo la 2a dose) per valutare l'evoluzione della concentrazione della doxi
- ✓ ogni punto è un suino
- ✓ appare chiaramente che la concentrazione varia ad ogni controllo
- ✓ ad esempio, al prelievo effettuato 11,5 ore dopo la 2a dose, si va da concentrazione "0" a concentrazione "≈1,2"
- ✓ che succede se arriva un'infezione?
- ✓ i suini con la concentrazione più bassa saranno protetti?

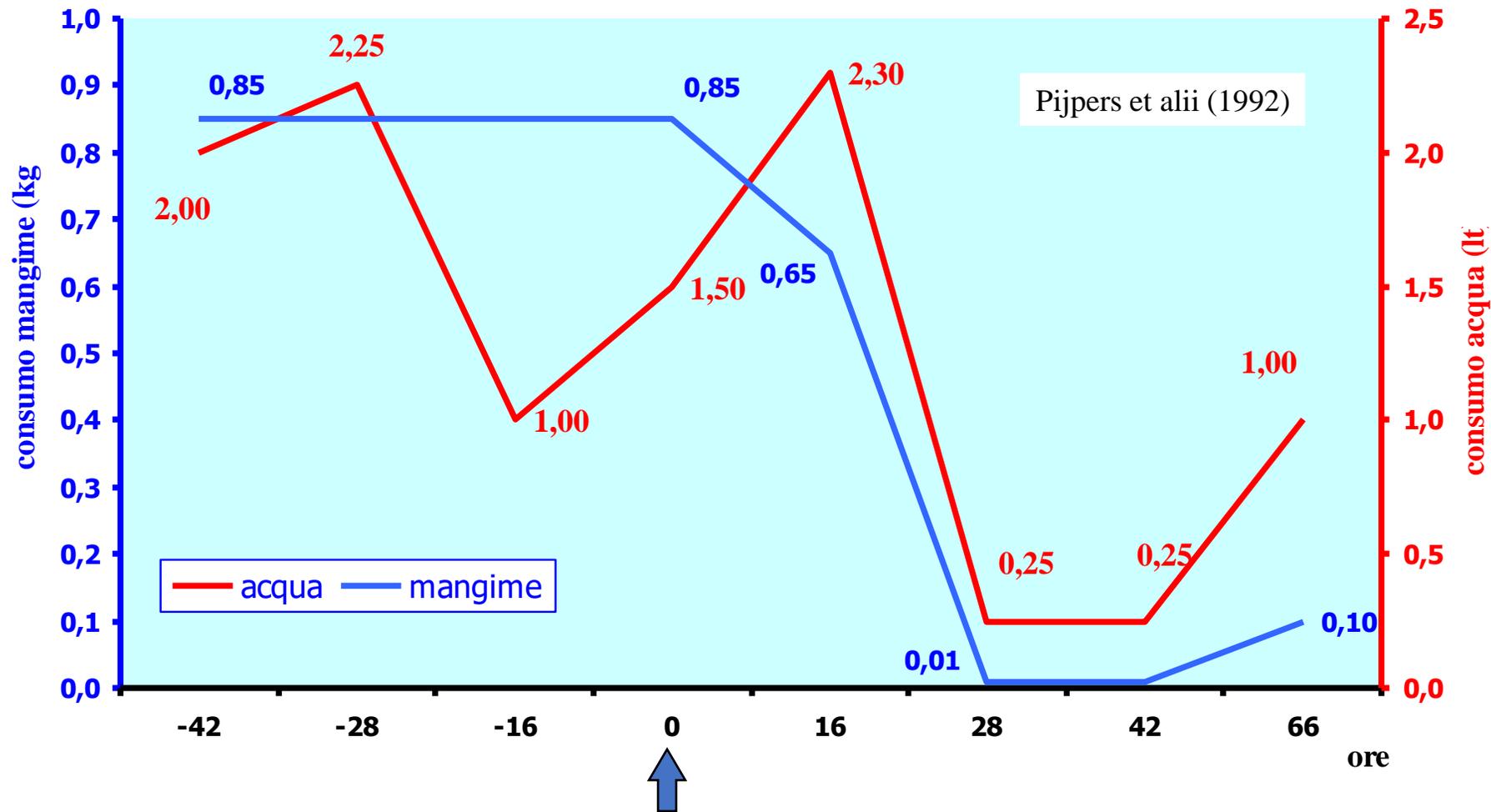
# 12 suini sani – 5 giorni a 10mg/kg pv in acqua – una linea, un animale

Prats et alii (2005)



il tempo "0" corrisponde alla 1a somministrazione

# Se si ammala, l'animale mangia e beve poco



**INFEZIONE SPERIMENTALE CON APP**

# Nella pratica, come si ovvia a questi problemi?

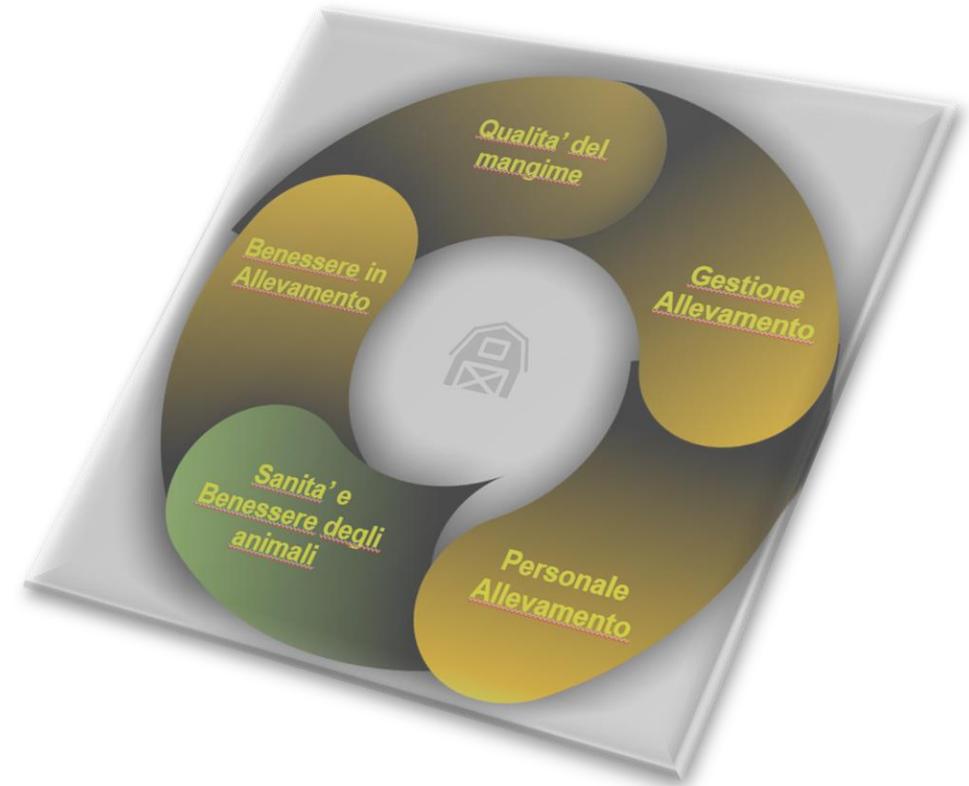
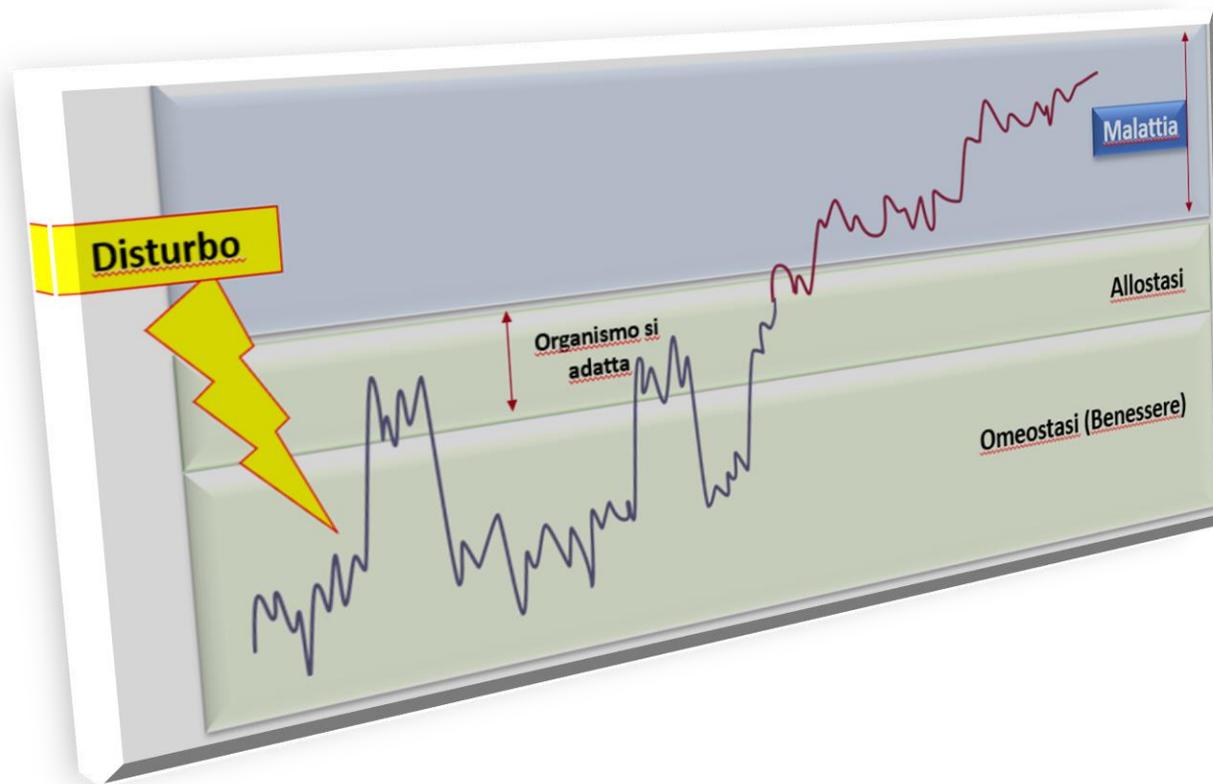
- Aumentando la dose (mg/kg)
- Aumentando il numero di giorni di trattamento
- Aumentando sia l'una che l'altro

Ma....

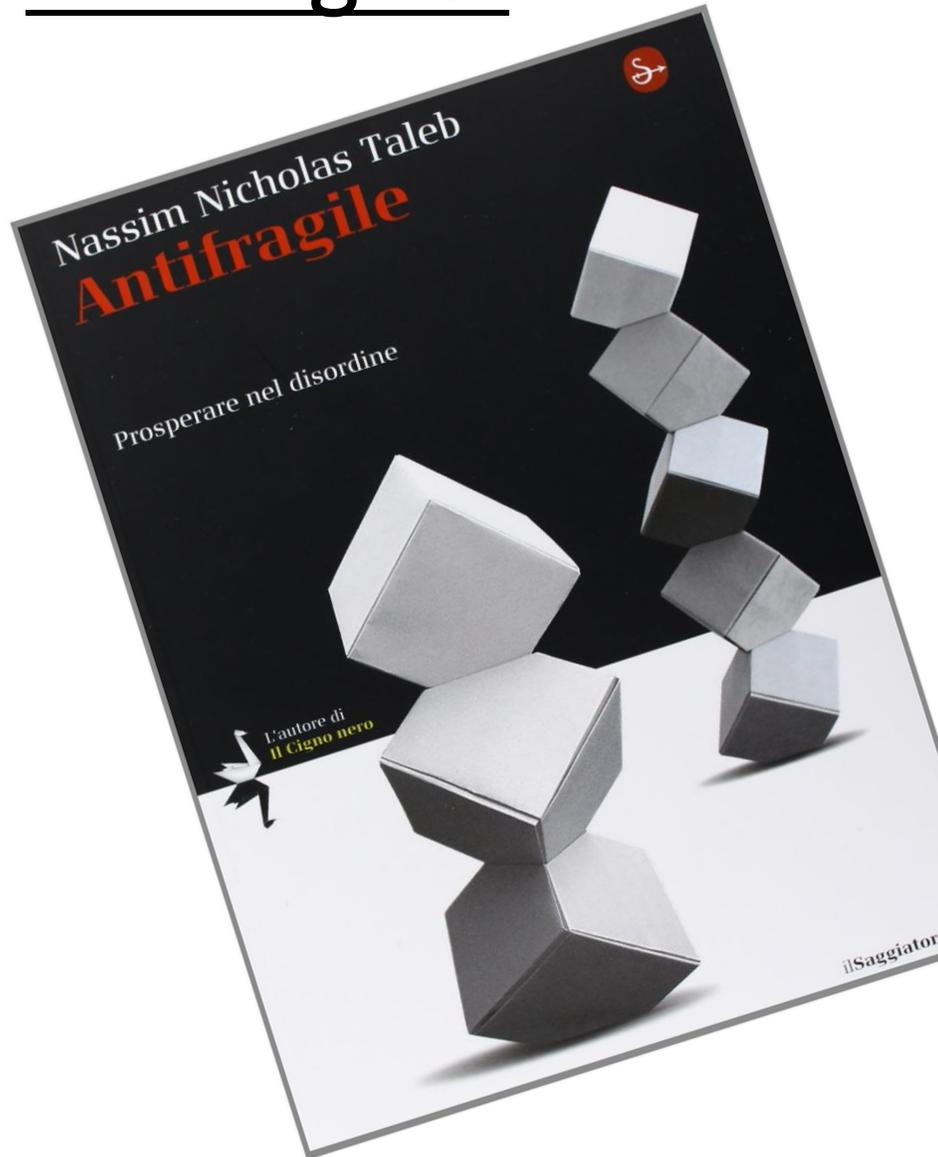
E la gestione della biosicurezza in allevamento?

E la gestione del personale d'allevamento?

# Resilienza o Reazione?



# Antifragilità



*Per capire il concetto di antifragilità si parte dal suo opposto, la fragilità. Un sistema fragile è esposto continuamente a rischi che possono danneggiarlo o anche distruggerlo.*

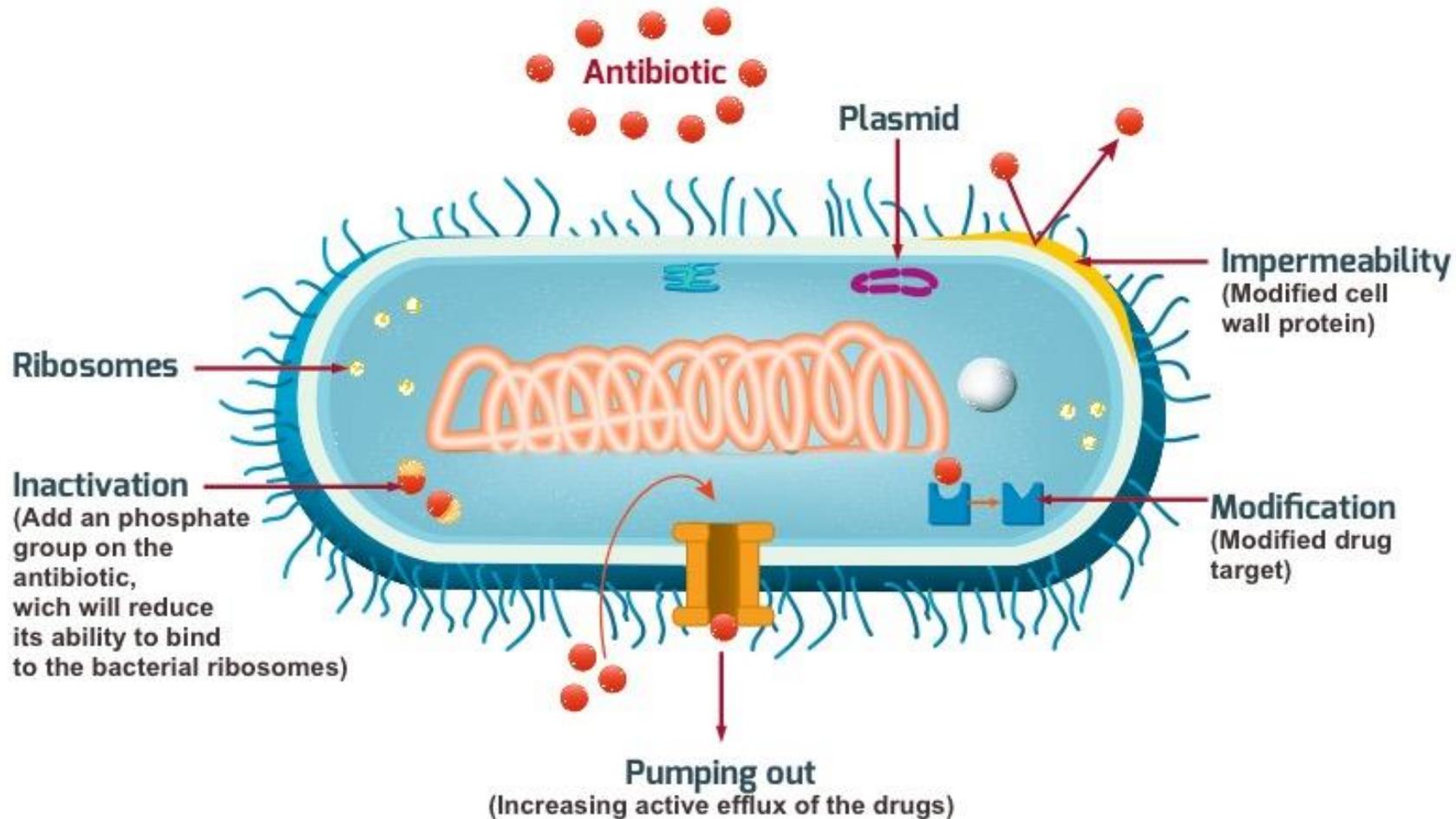
*Per proteggere un sistema fragile in genere si mettono in atto comportamenti o modifiche per renderlo più robusto. In tal modo si implementa un concetto di resistenza e di resilienza.*

*Ma robustezza e resilienza portano in sé un grosso limite: la rottura.*

*Un sistema resiliente o robusto è comunque uguale alla sua versione fragile, solo che ha "qualcosa in più" finalizzato ad aumentare la propria resistenza, alzare il livello del proprio punto di rottura.*

***Un sistema antifragile, invece, subisce l'evento traumatico, lo fa proprio, e lo sfrutta per migliorare***

# Se non c'è antifrágilitá, allora cadiamo nella resistenza



# Coccidiostatici nei broiler

**Rotazione** significa usare lo stesso coccidiostatico per un periodo di  $\geq 4$  mesi

**Shuttle** significa usare  $\geq 2$  coccidiostatici nello stesso ciclo commerciale

**Switch** significa cambiare coccidiostatico in ogni ciclo commerciale

**Ionofori e chimici**

**Sono gli Ionofori sotto la lente della verifica**



# Sessione Domande e Risposte

- **Domanda 1**

SSS

- **Domanda 2**

SSS

- **Domanda 3**

SSS

- **Domanda 4**

SSS

- **Domanda 5**

SSS





# Seconda Giornata

## La gestione degli Antibiotici in zootecnia all'interno della politica mondiale

09.00-10.15	1° Sessione: Classificazione tradizionale Classificazione per resilienza e sostenibilità
10.15-10.45	Q&A sulla 1a sessione
10.45-11.15	pausa caffè
11.15-12.30	2a sessione: Classificazione per la salute umana
12.30-13.00	Q&A sulla 2a sessione



# Trend d'uso degli antibiotici nell'uomo e negli animali



Lancet 2022; 399: 629–55

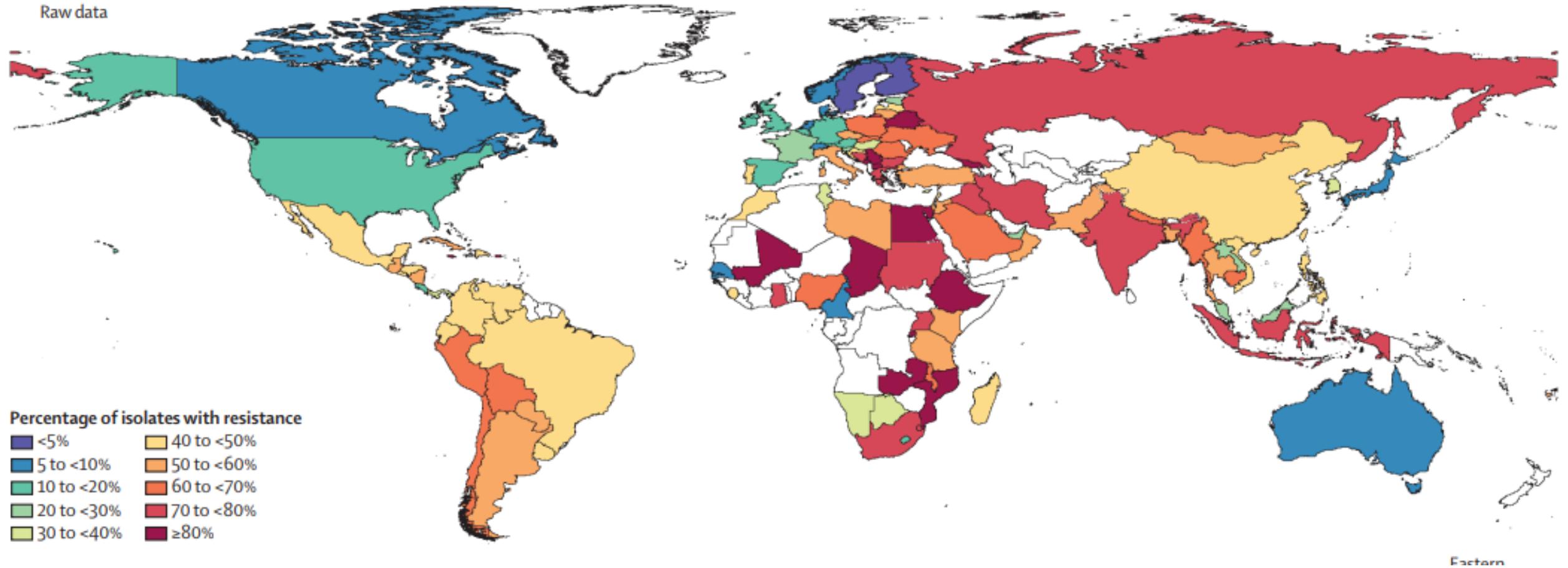
THE LANCET

*Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*

Lo studio piu' aggiornato e completo sul rischio di resistenza antimicrobica.  
204 paesi/territori, 23 batteri patogeni e 88 combination patogeni/farmaci

### G Third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Raw data



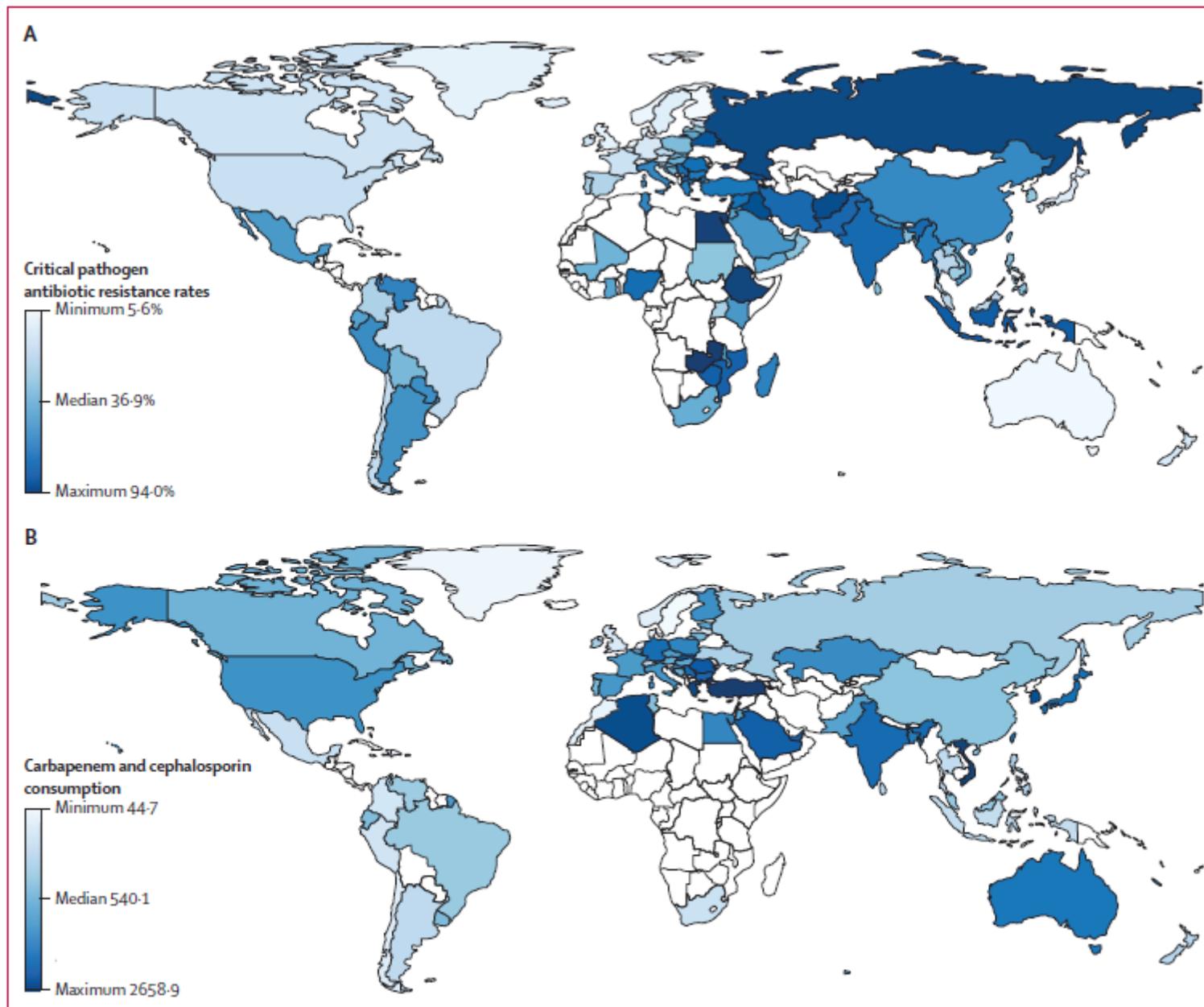
Lancet 2023; 399: 629–55

THE LANCET

---

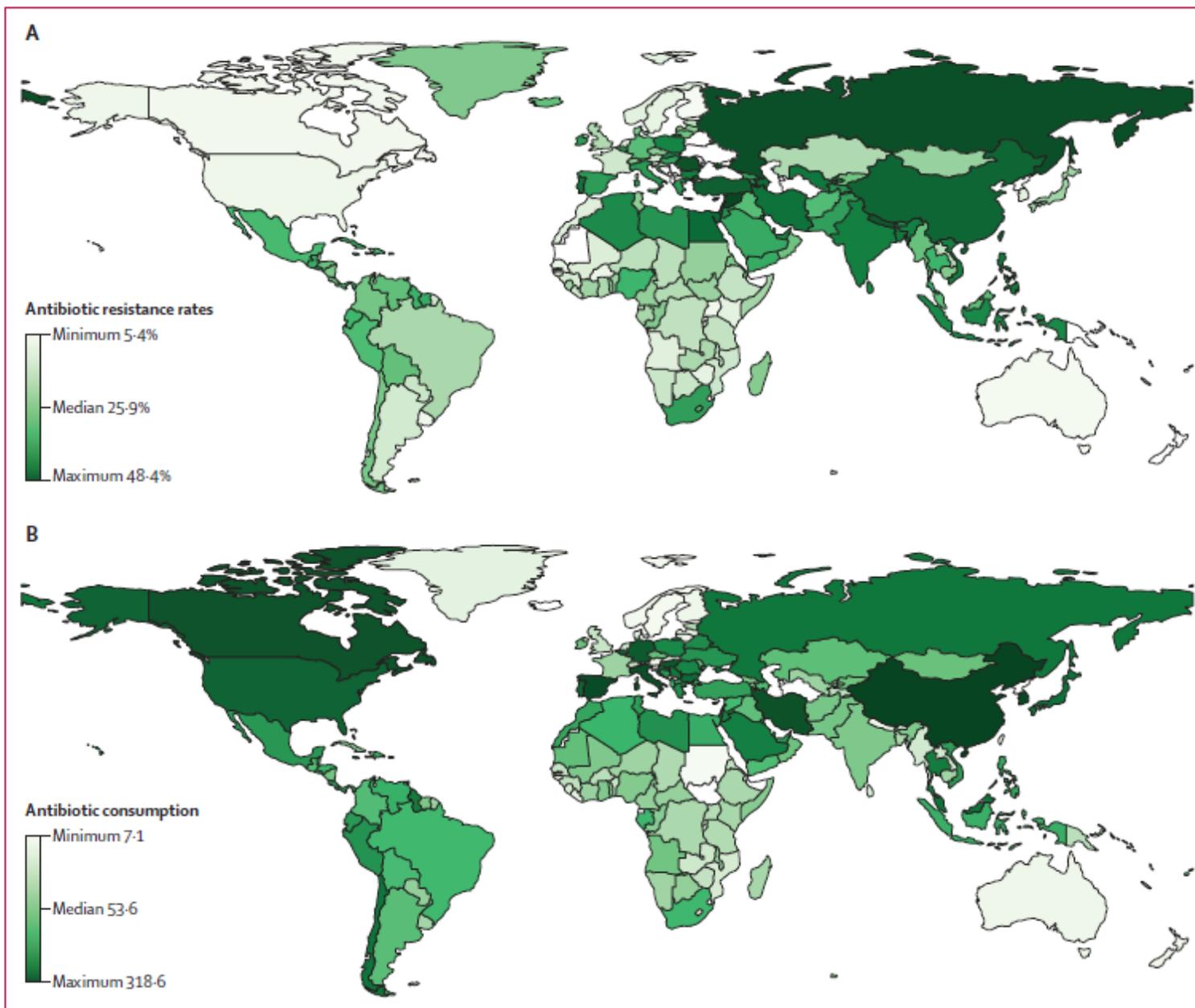
## Global antimicrobial-resistance drivers: an ecological country-level study at the human–animal interface

*Kasim Allel, Lucy Day, Alisa Hamilton, Leesa Lin, Luis Furuya-Kanamori, Catrin E Moore, Thomas Van Boeckel, Ramanan Laxminarayan, Laith Yakob*



**Figure 1: Critical pathogen antibiotic resistance rates and carbapenem and cephalosporin consumption by country**

(A) Antibiotic-resistance rate in humans for the critical pathogens in humans (96 observations). (B) Antibiotic consumption (in DDDs) in humans for carbapenems and cephalosporins (73 observations). Countries in white represent those with missing data. Pearson's correlation between antibiotic resistance and consumption in humans was 0.30 ( $p=0.021$ ). DDD=defined daily doses per 1000 individuals.



**Figure 2: Antibiotic resistance rates and antibiotic consumption in food-producing animals by country**

(A) Antibiotic resistance rate in animals (166 observations). (B) Estimated antibiotic consumption (mg per PCU) in animals (164 observations). Countries in white represent those with missing data. Pearson's correlation between antibiotic resistance and consumption in food-producing animals was 0.28 ( $p < 0.0001$ ). PCU=population correction unit.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

# Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021

---

Trends from 2010 to 2021

# PCU: Population Correction Unit

**The PCU is calculated for each species, weight class or production type, as follows:**

PCU domestic

- Number of animals slaughtered × estimated weight at treatment
- Number of livestock animals × estimated weight at treatment

PCU export

- Number of animals transported to another country for fattening or slaughter × estimated weight at treatment

PCU import

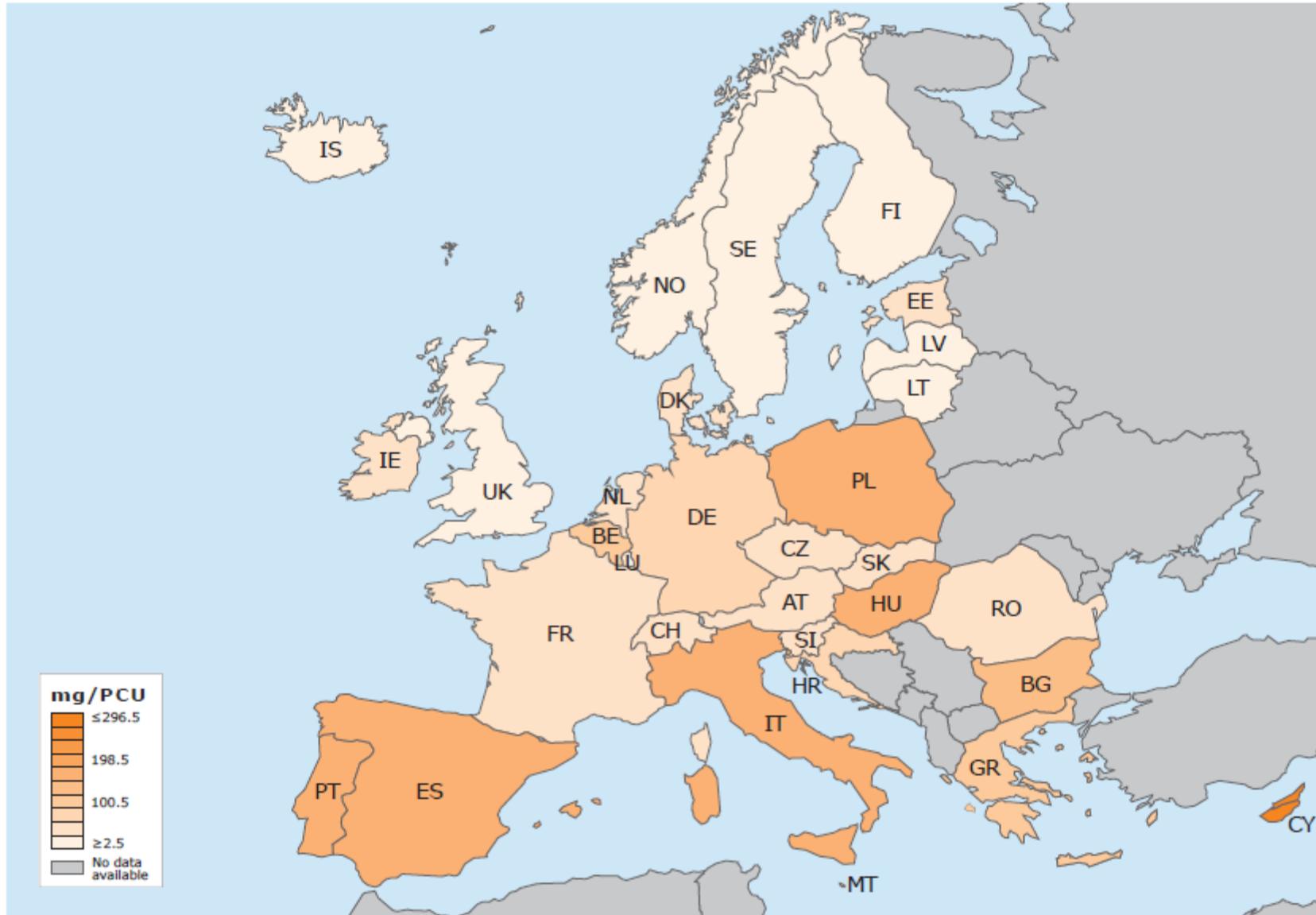
- Number of animals transported from another country for fattening or slaughter × estimated weight at treatment

Total PCU per country

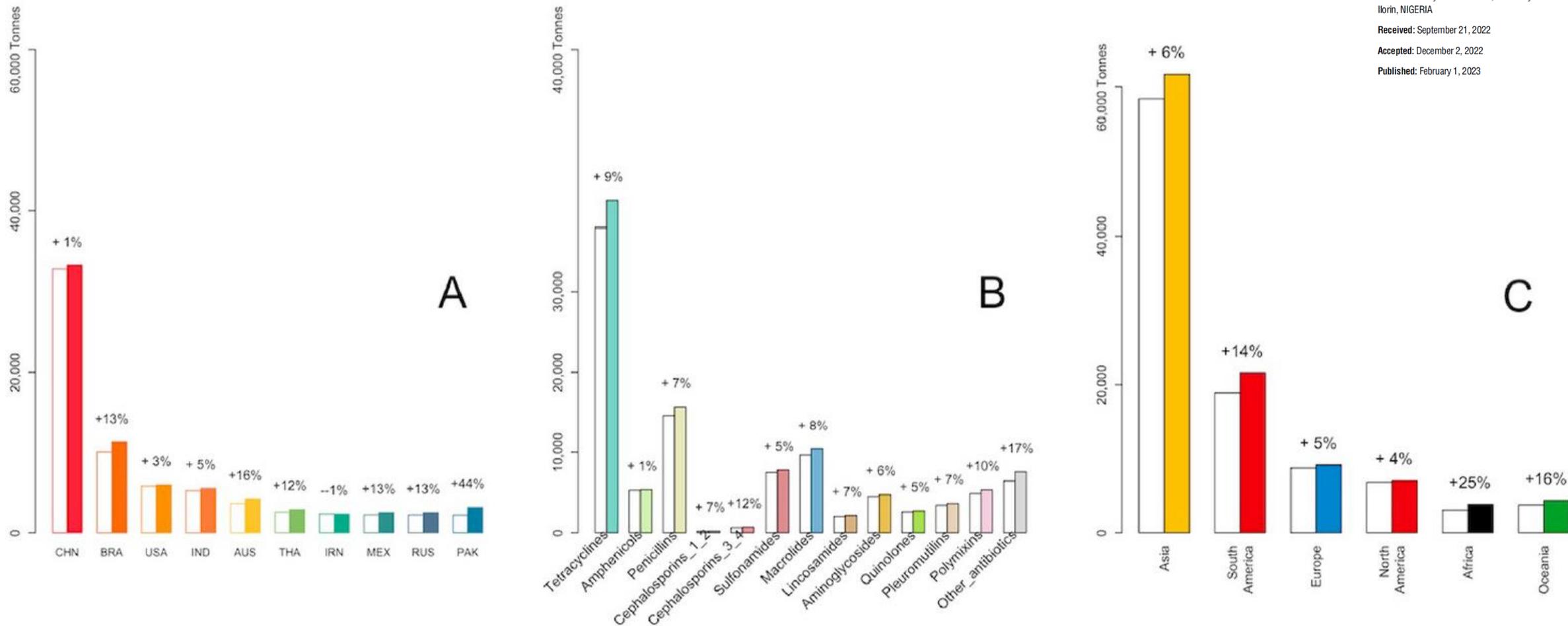
- $PCU = \text{total PCU}_{\text{Domestic}} + \text{total PCU}_{\text{Export}} - \text{total PCU}_{\text{Import}}$

1 PCU = 1 kg of animal biomass.

**Figure 2.** Spatial distribution of overall sales, in mg/PCU, of antibiotic VMPs for food-producing animals in 31 European countries in 2021<sup>1</sup>



<sup>1</sup> ESVAC-participating countries codes according to ISO 3166 – Codes for the representation of names of countries and their subdivisions.



**Fig 1.** Veterinary antimicrobial consumption in 2020 (white bars) and their projected consumption for 2030 (coloured bars) by (A) country (top 10), (B) antimicrobial class, and (C) continent. CHN, China; BRA, Brazil; IND, India; USA, United States; AUS, Australia; IRN, Iran; THA, Thailand; PAK, Pakistan; JPN, Japan; MEX, Mexico.



# Classificazione per la salute umana

# Classificazione dell'OMS: 2016

Antibiotici per uso umano	Criteri	
	C1	C2
Criticamente Importante	SI	SI
Altamente Importante	Almeno un criterio	
Importante	NO	NO

**C1:** Un agente antimicrobico che è l'unico, o uno di terapia disponibile limitata, per il trattamento di gravi malattie umane

**C2:** Agente antimicrobico usato per il trattamento di malattie da:

- organismi che possono essere trasmessi all'uomo da fonti non umane
- malattie umane causate da organismi che possono acquisire geni di resistenza da fonti non umane.

# Classificazione dell'EMA/FVE: 2020

<b>AB per uso Veterinario</b>	<b>Criteria</b>
<b>AVOID</b>	include antibiotici che attualmente non sono autorizzati in medicina veterinaria . Questi medicinali non possono essere utilizzati negli animali da produzione alimentare e possono essere somministrati a singoli animali da compagnia solo in circostanze eccezionali.
<b>RESTRICT</b>	refers to quinolones, 3rd- and 4th-generation cephalosporins and polymyxins. Antibiotics in this category are critically important in human medicine and their use in animals should be restricted to mitigate the risk to public health.
<b>CAUTION</b>	copre gli antibiotici per i quali esistono generalmente alternative nella medicina umana nell'UE, ma sono disponibili solo poche alternative in determinate indicazioni veterinarie. Questi antibiotici dovrebbero essere usati solo quando non ci sono sostanze antimicrobiche nella categoria D che sarebbero clinicamente efficaci.
<b>PRUDENCE</b>	include 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 usi non necessari e lunghi periodi di trattamento e il trattamento di gruppo dovrebbe essere limitato a situazioni in cui il trattamento individuale non è fattibile.

# Classificazione del CVMP: 2022

CLASSE AB	Criteria
A	Elevata importanza dell'antimicrobico per la salute umana per il trattamento di malattie gravi e pericolose per la vita infezioni che non hanno o hanno disponibilità limitata di trattamenti alternativi.
B	Rischio di trasmissione della resistenza agli antimicrobici dagli animali all'uomo, incluso resistenza crociata o co-selezione della resistenza ad altri antimicrobici cruciali
C	Necessità non essenziale dell'antimicrobico per la salute degli animali, il che significa che l'assenza in la medicina veterinaria non comporterebbe un impatto significativo sulla salute degli animali, sul benessere degli animali o salute pubblica.

**Penicilline, Cefalosporine, Colistina e  
Bacitracina, Macrolidi, Tetraciclina,  
Sulfonamidi, Fluorochinoloni**

**Questo documento é un « advice »  
Vedremo nei prossimi incontri il ruolo delle autorità pubbliche (soprattutto  
CVMP) sull'uso consentito di questi antibiotici in allevamento**

# Sessione Domande e Risposte

- **Domanda 1**

SSS

- **Domanda 2**

SSS

- **Domanda 3**

SSS

- **Domanda 4**

SSS

- **Domanda 5**

SSS





**KEEP  
CALM  
CHE  
CI VEDIAMO  
GIOVEDI' 25**

