

Antibioticoresistenza: un approccio globale per un rischio mondiale  
Bologna, 28 aprile 2017



ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE  
DELLA LOMBARDIA E DELL'EMILIA ROMAGNA  
"BRUNO UBERTINI"  
ENTE SANITARIO DI DIRITTO PUBBLICO

LA NOSTRA  
ESPERIENZA,  
LA VOSTRA  
**SICUREZZA.**

## Le linee guida, il ruolo del veterinario nella lotta all'AMR: filiera bovina

Norma Arrigoni

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Sezione di Piacenza



# Gruppo di lavoro multidisciplinare



- Viviana Miraglia, RER
- Giovanna Trambajolo, RER
- Guglielmo Lanza, ASL PC
- Giovanni Lazzaretti, ASL PR
- Norma Arrigoni, IZSLER PC



## COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE

### Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria

(2015/C 299/04)

### 3. PRINCIPI PER L'USO PRUDENTE DI ANTIMICROBICI

I principi generali sull'uso prudente degli antimicrobici devono essere applicati sistematicamente nelle aziende zootecniche e nelle cliniche veterinarie.

L'uso prudente degli antimicrobici deve favorire un impiego più razionale e mirato, ottimizzando in tal modo l'effetto terapeutico e riducendo al minimo lo sviluppo della resistenza antimicrobica. Tenendo conto della resistenza incrociata e della co-resistenza, ovvero del fatto che qualsiasi esposizione ad antimicrobici aumenta l'insorgenza della resistenza antimicrobica, il risultato finale dell'uso prudente deve essere una riduzione globale dell'uso di antimicrobici, limitato per lo più alle sole situazioni in cui sono necessari. In tali situazioni, gli antimicrobici devono essere usati come trattamento mirato: conformemente alle migliori prassi, vale a dire sulla base di diagnosi cliniche e, ove possibile, dei risultati di test microbiologici di sensibilità, e usando un agente antimicrobico a spettro quanto più limitato.

Nei casi in cui sia necessario usare antimicrobici per salvaguardare la salute e il benessere degli animali, occorre rispettare i principi di seguito indicati.

- La prescrizione e la somministrazione di antimicrobici devono essere giustificate da una diagnosi veterinaria conforme all'attuale stato delle conoscenze scientifiche.
- 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. Se possibile, deve essere eseguito il test di sensibilità antimicrobica per determinare la scelta dell'antimicrobico.





## COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE

### Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria

(2015/C 299/04)



- La metafilassi antimicrobica<sup>(2)</sup> va prescritta solo quando vi è una reale necessità di cure mediche. In tali casi, il veterinario deve giustificare e documentare il trattamento sulla base di risultati clinici relativi allo sviluppo di una malattia in un allevamento o branco. La metafilassi antimicrobica non dovrebbe mai essere usata in sostituzione di buone prassi di gestione.
- La profilassi non deve essere adottata in modo sistematico, ma deve essere riservata a indicazioni specifiche in casi eccezionali.
- La somministrazione di medicinali a un intero allevamento o branco deve essere evitata, ove possibile. Gli animali malati devono essere isolati e trattati individualmente (ad esempio somministrando preparati iniettabili).
- Quando si decide in merito al trattamento antimicrobico, occorre considerare tutte le informazioni relative agli animali, alla causa e alla natura dell'infezione e alla gamma di antimicrobici disponibili.
- Un antimicrobico a spettro limitato deve sempre essere la prima scelta, a meno che precedenti test di sensibilità - sostenuti se del caso da dati epidemiologici rilevanti - ne dimostrino l'inefficacia. L'uso di antimicrobici ad ampio spettro e di combinazioni di antimicrobici deve essere evitato (ad eccezione di combinazioni fisse contenute in medicinali veterinari autorizzati).
- Se un animale o gruppo di animali soffre di infezioni ricorrenti che richiedono un trattamento antimicrobico, è necessario intervenire per eradicare i ceppi di microrganismi stabilendo il motivo per cui la malattia è ricorrente e modificando le condizioni di produzione, la zootecnia e/o la gestione.
- L'uso di agenti antimicrobici che tendono a favorire la propagazione della resistenza trasmissibile deve essere evitato.

**COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE****Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria**

(2015/C 299/04)

**6.4. Bovini e piccoli ruminanti**

I trattamenti collettivi o di gruppo dei bovini sono rari, sebbene i vitelli possano essere sottoposti a trattamenti di gruppo con l'uso di antimicrobici. I trattamenti praticati alle vacche in asciutta assumono particolare importanza. Occorre adottare le misure seguenti:

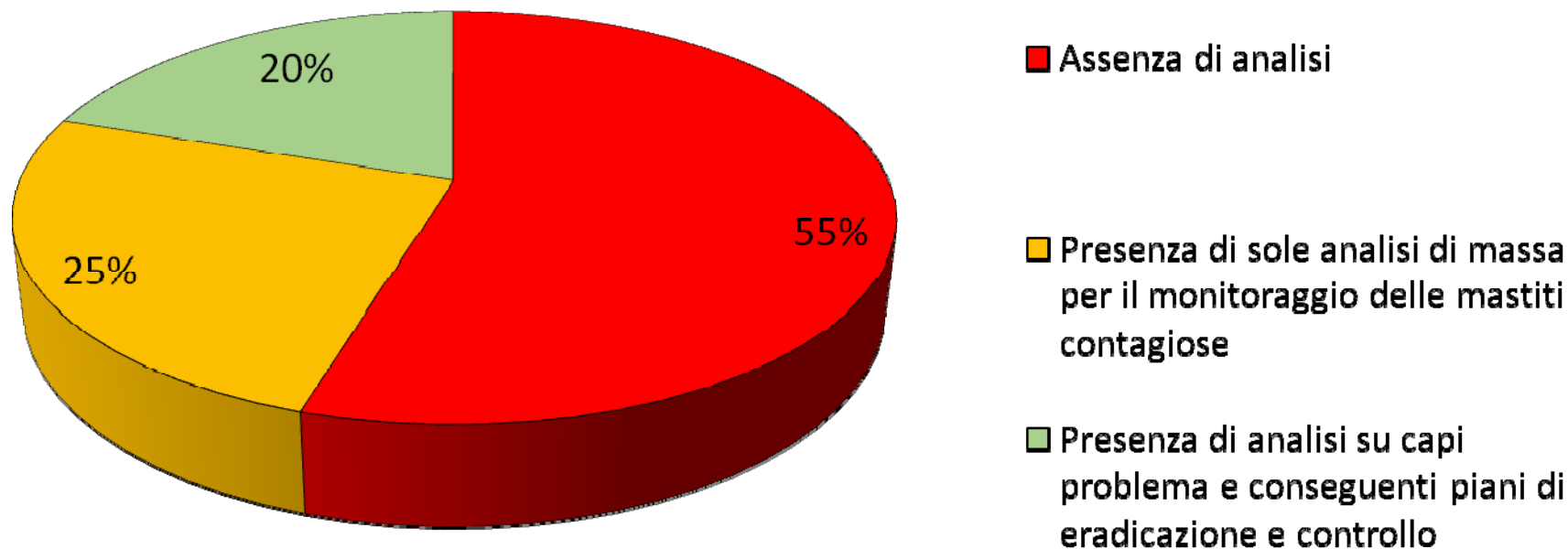
- evitare l'uso profilattico di antimicrobici in vitelli appena nati (ad esempio antimicrobici aggiunti ai sucedanei del latte), attuando invece buone prassi zootecniche (ad esempio garantire elevati standard di igiene);
- sviluppare strategie di prevenzione (ad esempio vaccinazioni e somministrazione di colostro ai vitelli), specialmente per l'alimentazione dei vitelli e dei bovini da macello;
- evitare il trattamento sistematico delle vacche in asciutta e valutare e attuare misure alternative caso per caso;
- stabilire accurate misure di igiene, buone prassi zootecniche e strategie di gestione per ridurre al minimo lo sviluppo e la diffusione di mastiti nelle vacche da latte;
- promuovere l'uso di test diagnostici rapidi (ad esempio test standardizzati con supporti cromogenici) per individuare i patogeni responsabili delle mastiti, al fine di ridurre l'uso di antimicrobici intramammari e iniettabili nelle vacche da latte;
- evitare di alimentare i vitelli con latte di scarto proveniente da vacche trattate con antimicrobici.



# Le scelte terapeutiche sono supportate da una diagnosi?



Dati raccolti dal CReBA nel periodo 2011-2014 su **956 allevamenti** bovini da latte (50% circa Lombardia, 50% altre regioni italiane)



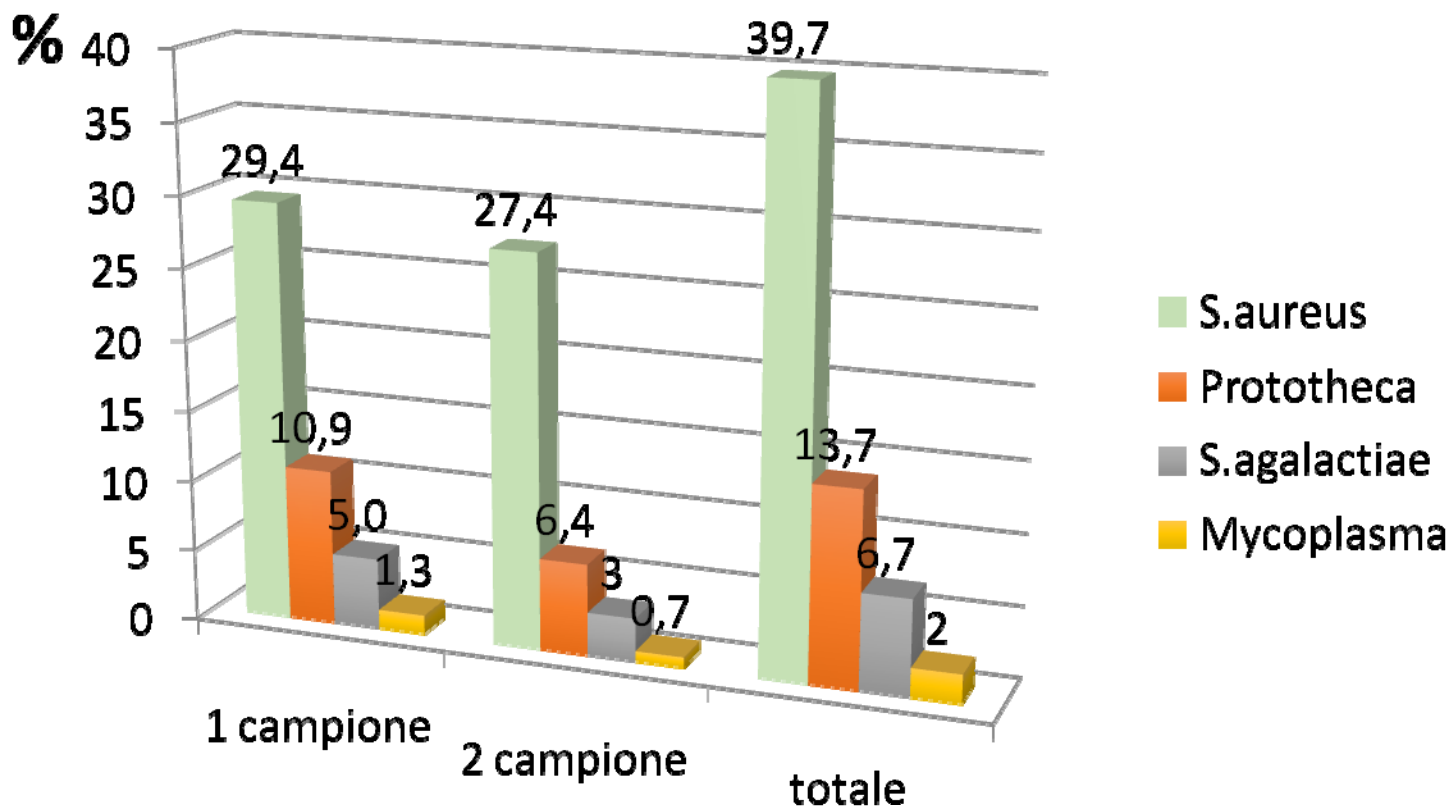
Dati gentilmente concessi dal Dr. Luigi Bertocchi, CReBA, IZSLER



# Indagine 2015 sul latte di massa delle aziende in provincia di Piacenza: risultati



Indagine condotta in collaborazione con l'AUSL di Piacenza



**3% (9/300) di aziende positive per MRSA**



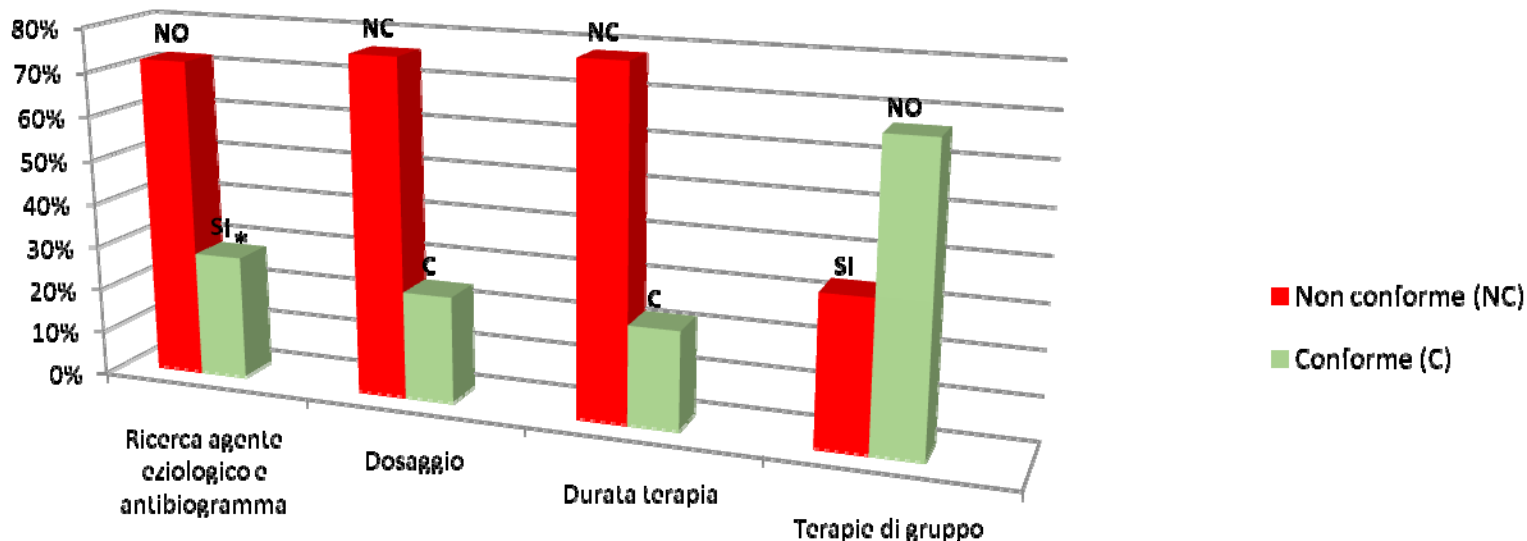




# Consumo e modalità di impiego degli antibiotici nell'allevamento di bovine da latte della provincia di Piacenza

G. Lanza, F. Faccini, M. Valdonio, N. Arrigoni, P. Pattarini, B. Grilli, E. Cabrini, M. Boccellino, M. Delledonne. Large Animal Review (2015): 2, 51-60

- Indagine eseguita dal personale AUSL PC
- 50 aziende da latte
- Totale 19383 capi (29% totale bovini da latte allevati in provincia)
- Dimensione variabile: 86 - 1475 capi totali (39 - 664 vacche in lattazione)



\* 10% sporadicamente e 18% sistematicamente



# Patologie dell'allevamento bovino in cui vengono utilizzati antibiotici

(Constable PD, Guidelines on antimicrobial use in cattle, 2008)



- Terapia e profilassi mastite (intramammaria e/o iniettabile) **70%**  
**(Fonte: CReBA)**
- Malattie enteriche dei vitelli (iniettabile e/o per os)
- Malattie respiratorie (iniettabile e/o per os)
- Malattie podali (iniettabile)
- Artriti settiche (iniettabile)
- Metriti (locale o iniettabile)
- Setticemie (iniettabile)



# Linee guida: filiera bovina



- Biosicurezza ed indicatori gestionali di allevamento
  - Principi generali
  - Piano di Gestione Sanitaria nell'allevamento bovino da latte
  - Indicatori gestionali
- La diagnosi come requisito per uso prudente dell'antibiotico
  - Diagnostica della mastite
  - Diagnostica della diarrea neonatale dei vitelli
  - Diagnostica delle forme respiratorie
  - Test di sensibilità all'antibiotico
- La terapia antibiotica
  - Principi di uso prudente
  - Gestione dell'antibiotico in azienda
  - Criteri di scelta della terapia antibiotica



# Biosicurezza

- **Biosicurezza esterna**
  - Rispetto dei confini dell'allevamento
  - Acquisto di animali e quarantena
- **Igiene ambienti, attrezzature e strutture**
  - Alimenti
  - Acqua di abbeverata
  - Controllo infestanti
  - Strumentazione veterinaria
  - Locali di stabulazione
  - Procedure di pulizia e disinfezione
- **Gestione sanitaria dell'allevamento**
  - Formazione del personale
  - Programma vaccinale
  - Controllo delle parassitosi
  - Controllo delle malattie enteriche e respiratorie
  - Controllo delle mastiti
  - Controllo delle malattie podali
  - Gestione dei vitelli neonati







# Indicatori gestionali



Prevalentemente tratti da “Procedure per la valutazione del benessere e della biosicurezza nell’allevamento bovino da latte” (Bertocchi et al. 2017)

- 4 aree valutate:
  - Animal based measures
  - Strutture e attrezzature
  - Management aziendale
  - Impiego di antimicrobici





# Linee guida: filiera bovina latte



- Biosicurezza ed indicatori gestionali di allevamento
  - Principi generali
  - Piano di Gestione Sanitaria nell'allevamento bovino da latte
  - Indicatori gestionali
- La diagnosi come requisito per uso prudente dell'antibiotico
  - Diagnostica della mastite
  - Diagnostica della diarrea neonatale dei vitelli
  - Diagnostica delle forme respiratorie
  - Test di sensibilità all'antibiotico (definizione panel molecole rappresentative e legenda molecole rappresentate)
- La terapia antibiotica
  - Principi di uso prudente
  - Gestione dell'antibiotico in azienda
  - Criteri di scelta della terapia antibiotica



# Protocolli diagnostici raccomandati



In caso di:	Esami diagnostici per la ricerca di:	Materiale da campionare
<b>Aborto</b>	<i>Brucella, Salmonella, Listeria, Trueperella, Campylobacter, Coliformi, Streptococchi, Mycoplasma, Leptospira, Coxiella, Chlamydia, Aspergillus, Neospora, IBR, BVD, virus di Schmallerberg</i>	Feto abortito, placenta inclusi cotiledoni (tessuti freschi)
	Anticorpi vs: <i>Brucella, IBR, BVD, Chlamydia, Leptospira, Neospora, Coxiella, virus di Schmallerberg</i>	Sangue materno
<b>Diarrea degli animali adulti</b>	Paratubercolosi, BVD, <i>Coronavirus, Salmonella, Clostridium</i> , coproparassiti	Feci fresche in contenitore ermetico Carcasse di animali venuti a morte
	Anticorpi vs: Paratubercolosi, BVD	Sangue
<b>Diarrea dei vitelli</b>	<i>E.coli</i> patogeni, <i>Salmonella, Clostridium, Rotavirus, Coronavirus, BVD, Cryptosporidium, Giardia, Coccidi, nematodi e cestodi</i>	Carcasse di animali venuti a morte Feci fresche
<b>Analisi di routine su latte di massa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>trimestrale: S.agalactiae, S.aureus, Mycoplasma bovis, Prototheca</i></li> <li><i>bimestrale/trimestrale: BVD virus, IBR anticorpi</i></li> </ul>	Latte di massa, prelevato dalla superficie del tank dopo accurata agitazione (>5 min), con attrezzature sterili.
<b>Mastite clinica e subclinica</b>	<i>S.agalactiae, S.aureus, Mycoplasma bovis, Prototheca</i> e batteri ambientali ( <i>Streptococcus uberis, E.coli, Klebsiella, Proteus, Serratia</i> ecc.)	Latte individuale di quarto o pool di mammella Prelievo sterile prima della mungitura
<b>Controllo prima dell'acquisto</b>	<i>S.agalactiae, S.aureus, Mycoplasma bovis, Prototheca</i>	Latte individuale di quarto o pool di mammella
	BVD virus, IBR Ab (totali e gE), Paratubercolosi Ab (>24-36 mesi), Neospora Ab, Mycoplasma Ab	Sangue
<b>Forme respiratorie</b>	<i>Mannheimia, Pasteurella, Histophilus, Trueperella, Mycoplasma, IBR, BVD, VRS, Coronavirus, PI3, IDV</i>	Tamponi nasali Lavaggi bronco-alveolari Carcasse di animali venuti a morte
<b>Piani di controllo e certificazione specifici</b>	BVD, IBR, Paratubercolosi, Neospora (frequenza definita dal piano sanitario)	Sangue e/o latte
<b>Sospetto FPT (failure passive transfer)</b>	Dosaggio IgG	Colostro
	Dosaggio IgG e gamma-GT	Sangue del vitello (2-4 gg di età)



# Mastite: trattare o non trattare?



- Trattare solo se le probabilità di guarigione sono buone



- CONOSCENZA DELL'ANAMNESI E DELLA DIAGNOSI DI LABORATORIO
- Fattori di rischio (probabile insuccesso):
  - Numero di parti
  - Lattazione avanzata (nel caso attendere l'asciutta o asciugare prima)
  - Precedenti mastiti cliniche
  - SCC ripetutamente alte
  - Più di un quarto colpito
  - Patologie concomitanti (zoppie, problemi riproduttivi ecc.)
  - Bassa produzione
- Infezioni da Prototheca e Lieviti: **terapia antibiotica inefficace**
- Infezioni Mycoplasma, Pasteurella, Pseudomonas, Serratia, T. pyogenes, S.aureus: **terapia scarsamente efficace**





# Stima della probabilità di guarigione batteriologica in base all'eziologia e alla durata della terapia i.m. di mastiti cliniche (lievi o moderate) in bovine primipare e pluripare



J. Dairy Sci. 94:1873-1892  
doi:10.3168/jds.2010-3930  
© American Dairy Science Association®, 2011.

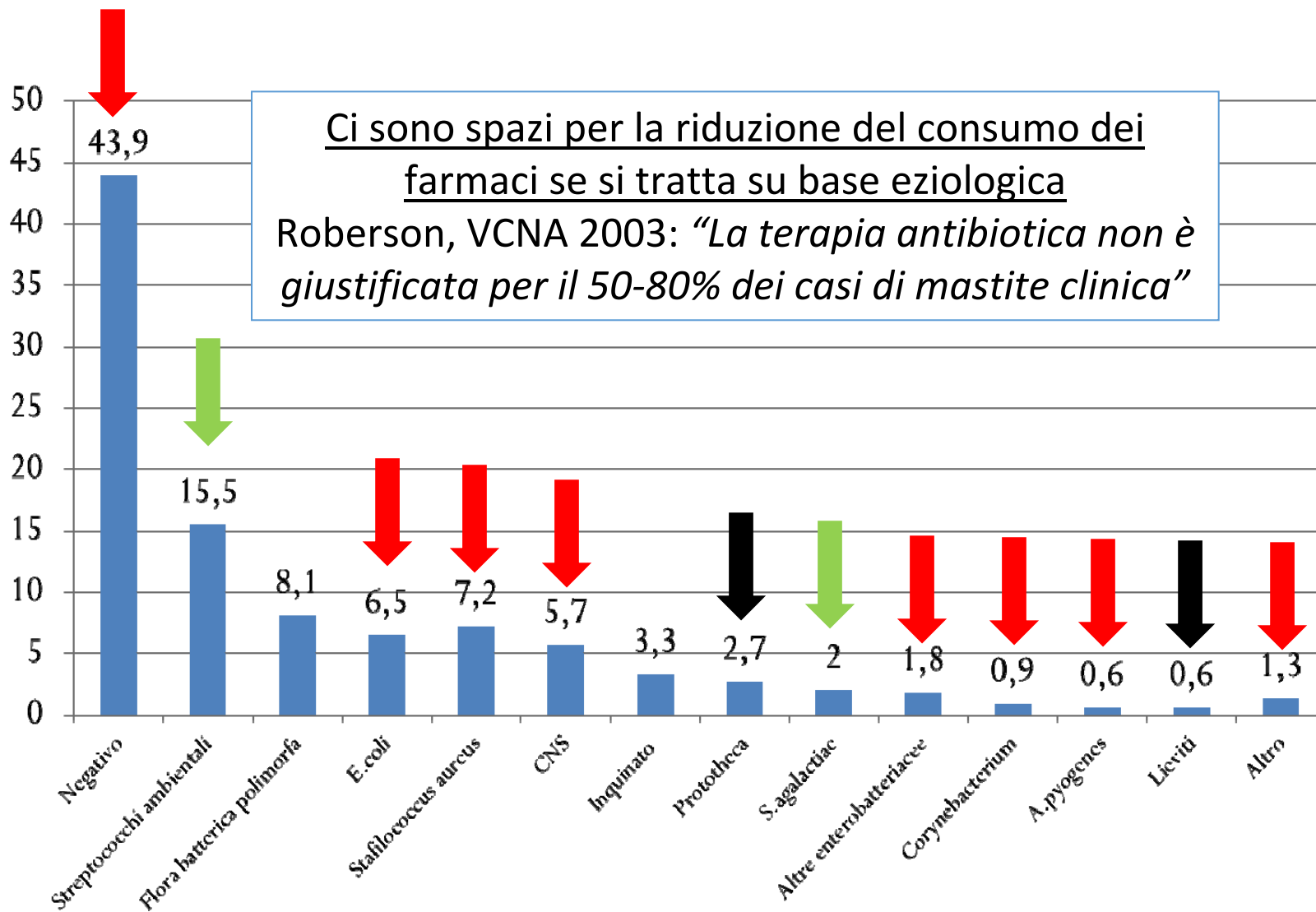
Decision tree analysis of treatment strategies for mild and moderate cases of clinical mastitis occurring in early lactation

C. Pinzón-Sánchez, V. E. Cabrera, and P. L. Ruegg<sup>1</sup>  
Department of Dairy Science, University of Wisconsin, Madison 53706

Eziologia	Durata della terapia (giorni)	Probabilità guarigione batteriologica %		Fonte bibliografica
		Primipare	Pluripare	
<b>S.aureus</b>	0	5	0	Gillespie 2002 Deluyker 2005 Oliver 2004
	2	15	10	
	5	25	20	
	8	40	35	
<b>Streptococchi ambientali</b>	0	30	25	Morin 1998 Deluyker 2005 Hoe 2005 McDougall 2007
	2	60	55	
	5	70	65	
	8	80	75	
<b>CNS</b>	0	60	55	Oliver 2004, Hoe 2005, McDougall 2007, Van den Borne 2010
	2	75	70	
	5	80	75	
	8	85	80	
<b>E.Coli</b>	0	80	75	Wilson 1999 McDougall 2007 Bradley 2009 Van den Borne 2010, Suojala 2010
	2	90	85	
	5	90	85	
	8	90	85	
<b>Klebsiella</b>	0	40	35	Smith 1985 Pyorala 1998 Roberson 2004 Hoe 2005
	2	50	45	
	5	50	45	
	8	50	45	
<b>Negativo</b>	0	95	90	Roberson 2004 Pinzon-Sanchez 2010
	2	95	90	
	5	95	90	
	8	95	90	

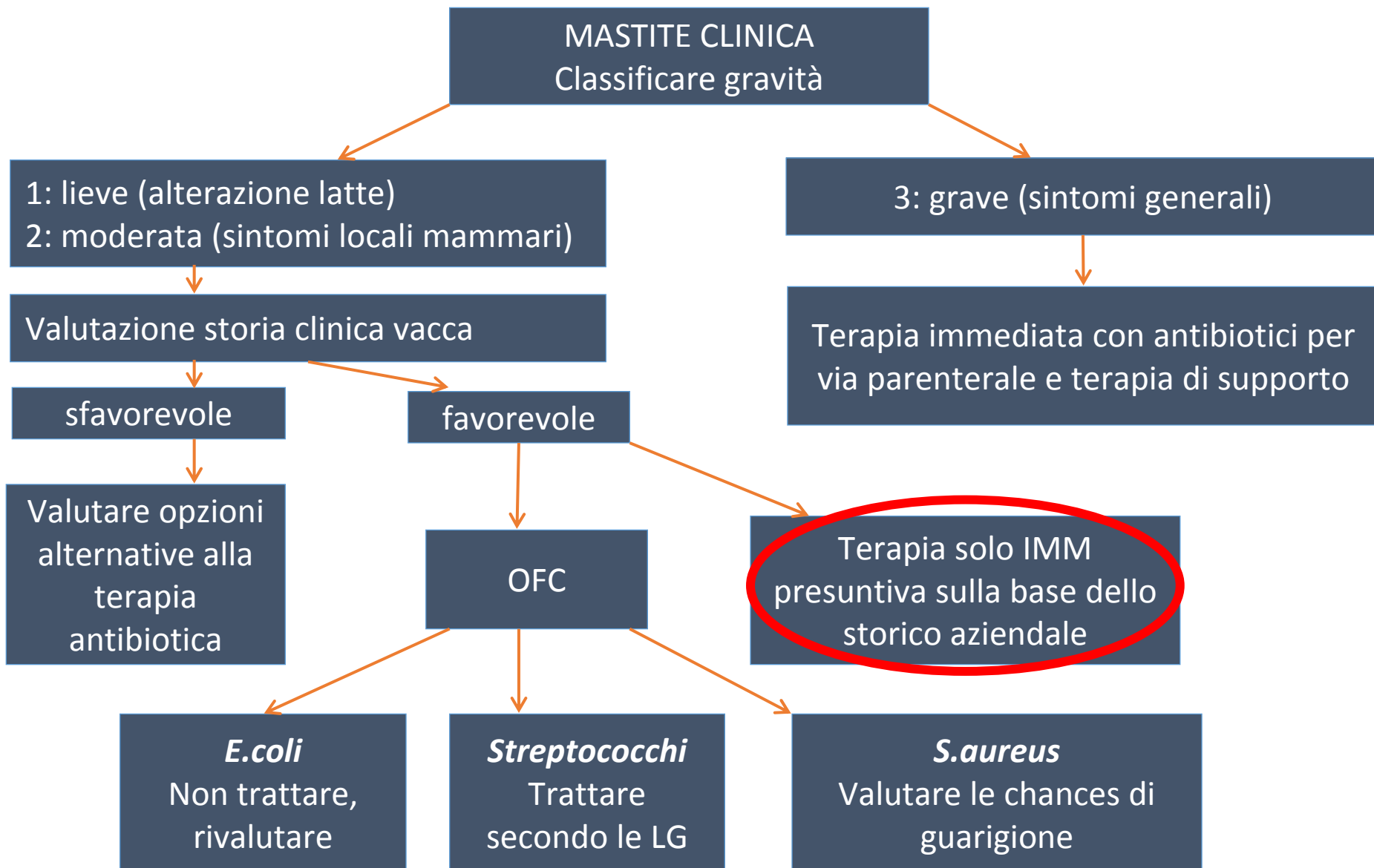


# Dati IZSLER 2012: Percentuali di isolamento da 22.800 analisi da sospette mastiti cliniche





# Schema di intervento per la terapia della mastite clinica, secondo i principi dell'uso responsabile del farmaco

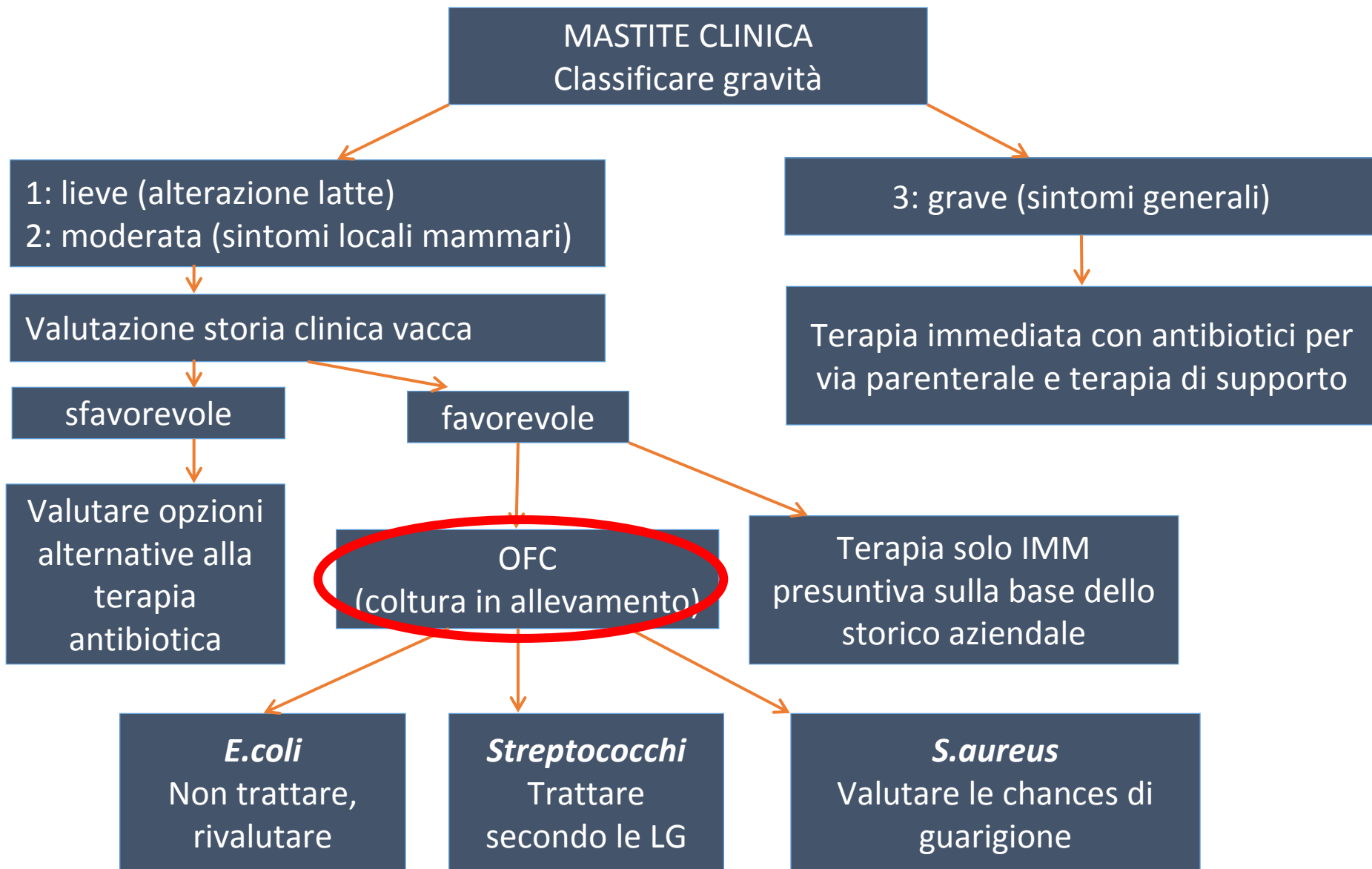








# Schema di intervento per la terapia della mastite clinica, secondo i principi dell'uso responsabile del farmaco





# Diagnosi in allevamento (On farm culture)



Prelievo



Semina



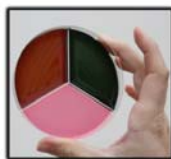
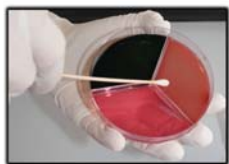
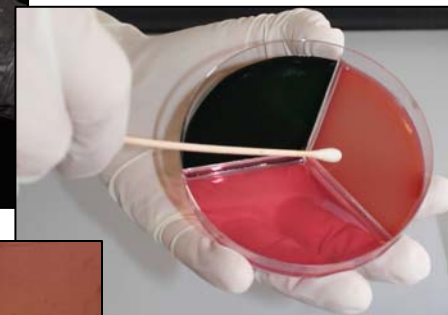
Incubazione



Lettura a 18-24 ore



Interpretazione



**MANUALE PER LA GESTIONE  
DELLA DIAGNOSTICA RAPIDA  
DI MASTITE IN ALLEVAMENTO**

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna - Sezione di Piacenza (Responsabile: Dott. Norma Arrigoni)

Strada Faggiola 1 - 29027 Gariga di Podenzano (PC)  
Tel +39 0523 524253  
Fax +39 0523 523491  
Email: [piacenza@izsler.it](mailto:piacenza@izsler.it) - [norma.arrigoni@izsler.it](mailto:norma.arrigoni@izsler.it)

Collaboratori:  
Dott. Marcello Cannistrà cell 3403422362 e-mail [marcello.cannistra@izsler.it](mailto:marcello.cannistra@izsler.it)  
Dott. Giulio Capelli cell 3404156843 e-mail [giulio.capelli@izsler.it](mailto:giulio.capelli@izsler.it)



**In corso di sperimentazione nell'ambito del progetto PSR\_ER:  
«Approccio integrato per ridurre il consumo di antibiotici nella produzione del  
late destinato alla produzione di formaggi DOP Regionali, contribuendo a  
diminuire il rischio di insorgenza di fenomeni di antibiotico-resistenza»**



## Vantaggi potenziali della terapia mirata

- Riduzione delle spese/costi per le terapie (farmaci, latte scartato)
- Riduzione dei rischi di residui nel latte
- Riduzione del rischio di AMR
- Miglioramento dell'efficacia della terapia mirata

**Nessuna differenza tra l'esito (SCC, produzione, probabilità di guarigione, ricaduta, riforma) di mastiti trattate immediatamente ed entro 24 ore (Keefe 2010, Lago 2009)**



# Linee guida: filiera bovina latte



- Biosicurezza ed indicatori gestionali di allevamento
  - Principi generali
  - Piano di Gestione Sanitaria nell'allevamento bovino da latte
  - Indicatori gestionali
- La diagnosi come requisito per uso prudente dell'antibiotico
  - Diagnostica della mastite
  - Diagnostica della diarrea neonatale dei vitelli
  - Diagnostica delle forme respiratorie
  - Test di sensibilità all'antibiotico
- La terapia antibiotica
  - Principi di uso prudente
  - Gestione dell'antibiotico in azienda
  - Criteri di scelta della terapia antibiotica





# Criteri di scelta



- Farmacodinamica
- Farmacocinetica
- Importanza dell'antibiotico per l'uomo (classificazione WHO)

Tabella 1. Categorizzazione antibiotico, III° Scelta

Antibiotico	DIAGNOSI	Trattamento INDIVIDUALE	Trattamento MASSA	
			Metafilattico*	Profilattico*
I° SCELTA	Clinica: Sintomatologica	da preferire	possibile	evitato/o limitato in casi eccezionali
II° SCELTA	Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza/o inefficacia antibiotici I° Scelta	da preferire	possibile	evitato/o limitato in casi eccezionali
III° SCELTA	Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza/o inefficacia antibiotici I° e II° Scelta	esclusivamente	solo in casi eccezionali	non accettabile

\* solo se previsto in AIC



# Indicazioni terapeutiche per mastite



Microrganismo	1° scelta	2° scelta	3° scelta
<p><i>S. agalactiae</i>  <i>S. dysgalactiae</i>  <i>S. uberis</i>  <i>Enterococchi</i></p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Penicilline semisintetiche            Cefalosporine 1-2 g            Rifaximina            Tiamfenicolo</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Penicillina            Lincosamidi</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Cefalosporine 3-4 g</p>
<p><i>S. aureus</i> βLatt-            SNC βLatt-</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Penicilline semisint            Cefalosporine 1-2 g            Rifaximina            Tiamfenicolo</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Penicilline            Lincosamidi</p> <p><i>Ev. associata a ter. parent:</i>            Lincosamidi</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Cefalosporine 3-4 g            Macrolidi</p> <p><i>Ev. associata a ter. parent:</i>            Macrolidi            Fluoroquinoloni            Cefalosporine di 3-4 g</p>
<p><i>S. aureus</i> βLatt+            SNC βLatt+</p>	<p>Valutare se appropriata</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Penicilline semisint.            Cefalosporine 1-2 gen            Rifaximina            Tiamfenicolo</p> <p><i>Ev. associata a ter. parent:</i>            Lincosamidi</p>	<p><i>Terapia intramammaria:</i>            Cefalosporine 3-4 g            Macrolidi</p> <p><i>Ev. associata a ter. parent:</i>            Macrolidi            Fluoroquinoloni            Cefalosporine 3-4 g</p>
<p><i>Escherichia coli</i></p>	<p>Valutare se appropriata</p>	<p><i>Ter. parent:</i>            Sulfamidici potenziati par</p>	<p><i>Ter. parenterale:</i>            Fluoroquinoloni            Cefalosporine 3-4 g</p>



# Terapia/profilassi in asciutta: cambio di ottica



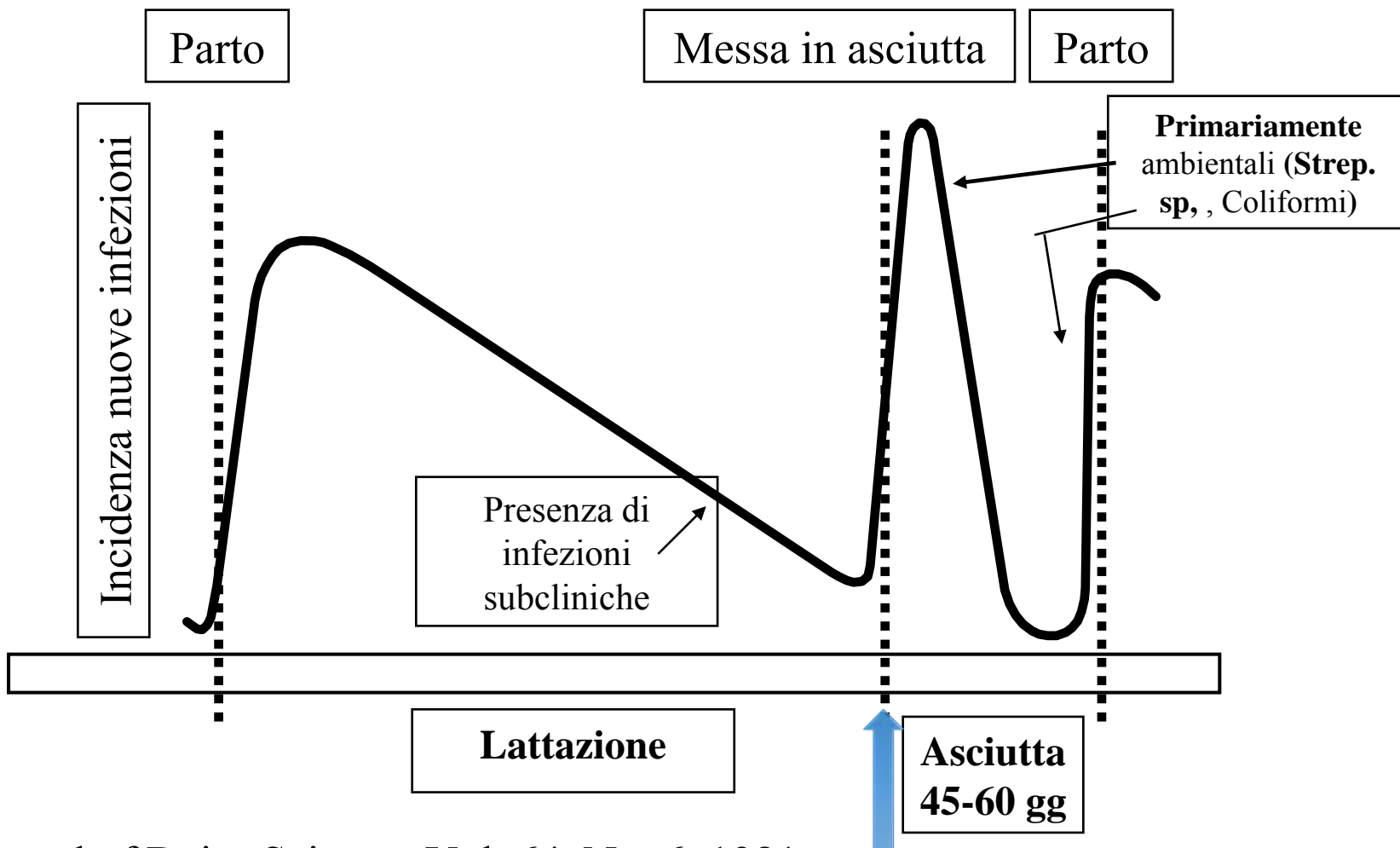
- Storicamente uno dei capisaldi della lotta alle mastiti contagiose
- Mutata situazione epidemiologica



- Teoricamente giustificata se preceduta da diagnosi positiva
- Linee Guida Danesi: possibile solo se ho una diagnosi positiva per almeno un patogeno in PCR o in coltura
- **IMPORTANZA DELLA PROFILASSI**



# Dinamica del rischio di nuove infezioni





# Terapia selettiva: una proposta possibile?

E' **necessario** che i veterinari aziendali valutino, insieme all'allevatore, se sono soddisfatte le condizioni per adottare un **trattamento selettivo alla messa in asciutta**.

**1) Allevamenti** potenzialmente in grado di adottare la terapia selettiva:

- assenza di patogeni contagiosi (*S.aureus* e *S.agalactiae*),
- bassa prevalenza di infezioni da altri Streptococchi ambientali
- cellule somatiche del latte di massa sempre <200.000 tutto l'anno
  - numero di terapie in lattazione non superiore al 40% rispetto al numero di bovine in lattazione
- ottima gestione e igiene di stabulazione, in particolare nel periodo di asciutta

**2) Animali** potenzialmente selezionabili per la terapia selettiva:

- assenza di manifestazioni cliniche di mastite nella precedente lattazione
- conta delle cellule somatiche sempre <200.000 nella precedente lattazione

**3) Su questi animali** verificare lo **stato sanitario al momento della messa in asciutta (preferibilmente quarto per quarto)**:

- cellule <200.000
- esito negativo all'esame batteriologico o PCR per la ricerca dei comuni patogeni.

**Valutare l'utilizzo di sigillanti interni del capezzolo, immunostimolanti, vaccini**





**Grazie per l'attenzione**

**Norma Arrigoni**  
**IZSLER Sez. Piacenza**  
**[norma.arrigoni@izsler.it](mailto:norma.arrigoni@izsler.it)**

