

L'uso degli antibiotici in acquacoltura



Maria Letizia FIORAVANTI

Alma Mater Studiorum,
Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie
Laboratorio di ittiopatologia

Marino PREARO

Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta
Laboratorio Specialistico di Ittiopatologia



Con lo sviluppo dell'acquacoltura intensiva, le patologie sono diventate estremamente importanti, come in ogni altra realtà zootecnica, tanto da condizionare fortemente l'efficienza economica delle imprese ittiche.

In Italia, pur non essendoci dati ufficiali, di fronte alla produzione nazionale ittica totale di circa 80.000 t, le perdite da patologie di natura batterica sono ritenute essere attorno al **15-20%**.

I danni che una malattia può causare, possono essere classificati come:

- DANNI DIRETTI**
- DANNI INDIRETTI**

Tra i danni diretti vengono inseriti i costi:

- di mortalità
- sanitari
 - spese terapeutiche
 - tempo per rispetto tempi di sospensione
 - limitazioni alla commercializzazione
 - presenza di scarti alla commercializzazione
- impiego risorse umane

Tra i danni indiretti sono da contemplare:

- ridotto indice di conversione
- riduzione degli incrementi ponderali
- allungamento del tempo di permanenza in impianto
- frammentazione del lotto di pesci che ha subito il trattamento con crescita difforme

Vendite frazionate e/o ritardate

Impiego di farmaci in acquacoltura

Approccio legislativo

**Normativa europea sui farmaci
per animali in produzione zootecnica
(inclusi i pesci)**

Principali aspetti presi in esame dal legislatore europeo:

Sicurezza alimentare: sono stati stabiliti **Limiti Massimi Residuali (LMR o MRL)** dei farmaci nell'alimento (per la tutela del consumatore)

Tutela ambientale: produzione zootecnica eco-compatibile

Normativa europea sui farmaci:

**DECRETO LEGISLATIVO 6 aprile 2006,
n.193**

**Attuazione della direttiva 2004/28/CE
recante codice comunitario dei
medicinali veterinari.**

In relazione all'uso e alla prescrizione del farmaco veterinario (anche in acquacoltura) si fa riferimento a

Decreto Legislativo 3 marzo 1993 n. 90

“Attuazione della direttiva 90/167/CEE con la quale sono stabilite le condizioni di preparazione, immissione sul mercato ed utilizzazione dei mangimi”

PRESCRIZIONE MEDICO VETERINARIA

(DA CONSERVARE PER TRE ANNI)

N.

MEDICO VETERINARIO PRESCRITTORE

COGNOME E NOME

RESIDENZA

NR. DI ISCRIZIONE ALL'ALBO

DESTINATARIO DELLA FORNITURA

PROPRIETARIO DEGLI ANIMALI:

COGNOME E NOME

VIA

PROV.

USL

COD. ALL.to

FRAZ.

PRESCRIZIONE PER:

ACQUISTO MEDICINALI RIFOR. PER SCORTA IMPIANTO RIFOR. PER SCORTA PROPRIA

MEDICINALI DA FORNIRE

Nome	Conf. Quantità	Dose di impiego	Durata trattamento (giorni)	Tempo di sospensione (giorni)
A)				
B)				
C)				
D)				

IDENTIFICAZIONE ANIMALI DELL'ANIMALE

N° CAPI	SPECIE	CATEGORIA	RAZZA	SESSO	MARCA/TATUAG. ECC.

DA INVIARE COPIA ALLA U.S.L. SI NO

Località

Data

Firma e timbro del veterinario

Parte da compilarsi a cura del titolare dell'impianto solo nel caso di fornitura per scorta ai sensi dell'art.34

Estremi autorizzazione U.S.L.

Firma e timbro del titolare

Parte da compilarsi a cura del farmacista

Estremi autorizzazione U.S.L.

Firma e timbro del titolare

COPIA PER IL FARMACISTA

Ricetta non ripetibile in triplice copia

Ricetta in deroga

- **Cloramfenicolo**: vietato per i possibili effetti collaterali nell'uomo (anemia aplastica, incidenza 1 soggetto/25.000-40.000)
- **Nitrofurani** (Furazolidone, Furaltadone): vietati in quanto potenzialmente cancerogeni

Anche se non incluso nell'elenco,
il ***verde malachite*** è vietato in quanto
potenzialmente mutageno, teratogeno e cancerogeno.

I trattamenti terapeutici possono essere effettuati secondo diverse modalità:

1) - tramite la via alimentare, immettendo il principio attivo direttamente nel cibo;

2) - mediante iniezione del farmaco;

3) - attraverso bagni medicati.

Nell'utilizzo della terapia per bagno (o per immersione) bisogna comunque ricordare come alcune caratteristiche chimico-fisiche dell'acqua possano far variare il grado di tossicità della sostanza utilizzata o anche la sua efficacia.

Tra le caratteristiche chimico-fisiche più importanti che possono far variare l'azione di un farmaco o di un disinfettante, si annoverano il pH, la temperatura, la conducibilità, la durezza, la salinità, ecc.

E' da ricordare che la farmacocinetica di molte sostanze utilizzate in terapia, varia in modo sostanziale tra le varie specie di pesci, soprattutto considerando quelli di acqua dolce e quelli marini.

Nella somministrazione per bagno, i principi attivi si presentano generalmente come sostanze liquide o idrosolubili.

La somministrazione per immersione può essere effettuata mediante:

a) - bagno corto

dove si somministrano elevate concentrazioni del principio attivo per un breve periodo (20-60')

b) - bagno prolungato o permanente

dove si somministrano basse concentrazioni del principio attivo per un tempo più lungo; la diluizione del farmaco avviene con i successivi e ripetuti cambi d'acqua

L'utilizzo invece di sostanze polverulente poco solubili o liposolubili viene effettuato mediante la loro somministrazione con l'alimento, integrando lo stesso con dosi prestabilite.

L'uso della tecnica di somministrazione attraverso iniezione intramuscolare o intraperitoneale, tramite inoculazione diretta del principio attivo nel soggetto da trattare, risulta la modalità che presenta una maggiore efficacia, ma comporta difficoltà operative.

Può essere utilizzata soprattutto per il trattamento di soggetti di grossa taglia e di elevato valore commerciale.

L'iniezione può essere effettuata intraperitonealmente, a livello della linea ventrale tra le pinne ventrali e l'apertura anale, oppure per via intramuscolare, generalmente effettuata lungo la muscolatura dorsale, parallelamente alla pinna dorsale.

Altre caratteristiche che devono essere tenute in debita considerazione nel trattamento dei pesci sono le proprietà farmacologiche e la farmacocinetica delle sostanze da utilizzare, le specie sotto trattamento, gli apparati colpiti dalle affezioni da curare e tutte le condizioni ambientali che possono influenzare la dinamica di intervento.

Quindi, appare importante prendere in considerazione la relazione tra l'uso di principi attivi e la via di esposizione agli stessi.

Anche il metabolismo dei farmaci o di altre sostanze (anche tossici) è alquanto differente rispetto a quello che succede nei mammiferi.

E' da ricordare come l'escrezione dei metaboliti avvenga in modo direttamente proporzionale alla temperatura dell'acqua e quindi di quella corporea.

Quindi, l'effetto detossificante avviene in modo più celere a temperature più elevate.

Tenere in considerazione anche questo parametro appare importante per definire il tempo di somministrazione dei principi utili nella terapia.

Ritornando agli aspetti legali-legislativi, bisogna ricordare come, secondo la legislazione italiana sia consentito l'uso solo di poche molecole ad azione antibiotica o ad azione disinfettante.

Tutti gli altri antibiotici e le altre molecole ad uso disinfettante, a rigor di legge non possono essere utilizzate.

Resta comunque il problema, oltre che dell'approvvigionamento dei principi attivi (ricetta?), dello smaltimento degli stessi nell'ambiente.

Infine, perché un trattamento abbia l'efficacia voluta, bisogna tenere in considerazione questi parametri:

- tempestività della terapia**
 - scelta del farmaco più idoneo**
 - dose efficace del terapeutico**
- durata dell'intervento terapeutico**
 - via di somministrazione più consona**

Registrazione dei farmaci per pesci nei Paesi della UE

Se ammessi dal regolamento europeo, i farmaci devono poi essere registrati per i pesci nei vari Stati membri (o deve esserne autorizzata l'importazione da uno Stato membro nel quale siano già stati registrati).

PROBLEMA:

Tali registrazioni richiedono pratiche dispendiose in termini di tempo e denaro, il business è limitato, per cui le ditte farmaceutiche risultano poco interessate ad ottenere la licenza;

i farmaci registrati per pesci possono essere impiegati dietro ricetta veterinaria “ordinaria” (in triplice copia non ripetibile);

i farmaci registrati per altre specie animali per produzione alimentare possono essere utilizzati per pesci solo dietro ricetta veterinaria in deroga (cosiddetto “sistema a cascata”).

Antibiotici registrati per pesci nei Paesi della UE

In Europa possono essere registrate esclusivamente premiscele, addizionabili ai mangimi durante la produzione (mangimi medicati).

Gli antibiotici, quindi, possono essere somministrati ai pesci solo per via alimentare.

Non è autorizzata la somministrazione per iniezione o tramite bagno medicato (problemi nel caso di anoressia dei pesci)



Antibiotici registrati per pesci nei Paesi della UE

- **Per gli antibiotici registrati per pesci si applica un tempo di sospensione diverso per le diverse molecole (esempio: flumequine 5-8 giorni)**
- **Per gli antibiotici registrati per altre specie animali per produzione alimentare si applica indistintamente un tempo di sospensione di 500 gradi giorno (es.: eritromicina)**

Premiscele medicate autorizzate in acquacoltura in Italia

<u>Name of Antibiotic</u> (Brand/Active substance)	<u>Withdrawal Period</u>	<u>Set by</u> <u>Manufacturer/Vet/Regulator</u>	Species
1 AQUAFLO (florphenicol 50%)	135 C° degree/day	MSD Animal Health S.r.l	ONLY Rainbow trout
2 Colifarm (flumequine 20%)	8 days	Chemifarma	All fish species
2 bis Naquilene (flumequine 20%)	500 C° degree/day	Vetoquinol	All fish species
3 Neopridimet (sulphadiazine20%+trimethoprim 4%)	250 C° degree/day	FATRO	All fish species
3 bis Trimevet (sulphadiazine20%+trimethoprim 4%)	500 C° degree/day	Virbac	All fish species
3 bis Doxatrim (sulphadiazine20%+trimethoprim 4%)	37 days	Doxal	All fish species
4 Percrison (chlortetracycline 20%)	500 C° degree/day	CEVA	All fish species
4 bis Chlortafac 200 (chlortetracycline 20%)	22 days (+ other 3 premixes withdrawal period from 15 days to 500 C° degree/day)	Vetoquinol	All fish species
5 Oxytetracycline 20%, ten different premixes	30-37 days or 500 C° degree/day	ten different manufacturers	All fish species
5 bis Aquacen Oxitetraciclina 100 %	300 C° degree/day	CENAVISA	All fish species

Source (Association): API (Associazione Piscicoltori Italiani -Italian Fish Farmers association)

Antibiotici per pesci registrati in Italia

Amoxicillina:

dose 40-80 mg/Kg p.v. die/3-5 gg
tempo di sospensione 150°/giorno
(no premiscele utilizzabili)

Flumechina:

dose 12 mg/Kg p.v. die/5 gg
tempo di sospensione 5-8 gg

Sulfadiazina+Trimethoprim: dose 24+4,8 mg/Kg p.v. die/3-5 gg
tempo di sospensione 250-500°/giorno

Ossitetraciclina/ Tetraciclina:

dose 35-75 mg/Kg p.v. die/7-14 gg
tempo di sospensione 30 gg

Florfenicolo:

dose 10 mg/kg p.v. die/8 gg
Tempo di sospensione 135°/giorno
solo trota iridea

La flavobatteriosi viscerale (infezione da *Flavobacterium psychrophilum*) è la patologia dominante nelle avannotterie di salmonidi



In Italia la malattia viene attualmente contrastata con la somministrazione di **florfenicolo** (10 mg/kg p.v. die/7-8 gg), in trota iridea (problemi di fotosensibilizzazione del novellame).

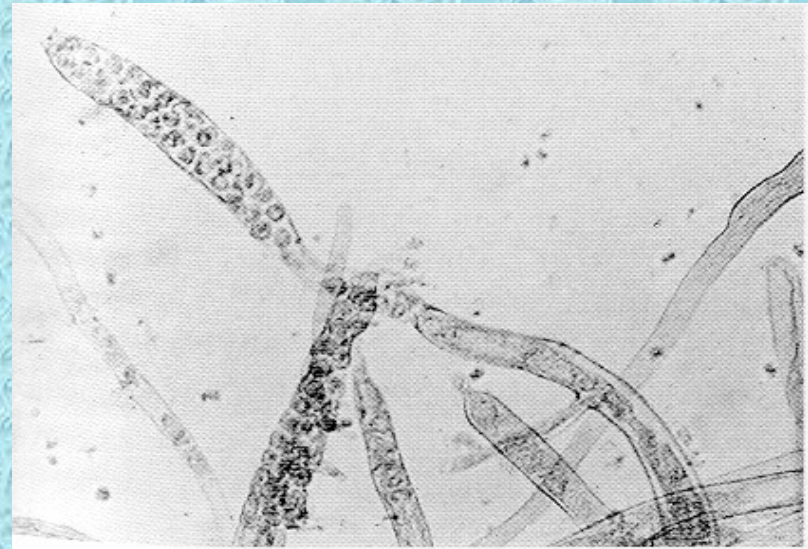
La **lattococcosi** (infezione da *Lactococcus garvieae*) nelle trote è la patologia più temuta in Italia, in quanto colpisce soprattutto pesci di grossa taglia



L'antibiotico di elezione, l'**eritromicina (50 mg/kg p.v. die/10 gg)**, può essere somministrato solo dietro ricetta veterinaria in deroga (sistema di prescrizione non incentivato dai Servizi Veterinari, visti anche i lunghi tempi di sospensione che devono essere applicati: 500 gradi giorno)

Antifungini registrati per il trattamento della Saprolegniosi (bagno)

- In diversi Paesi europei, Francia e Italia incluse, è registrato il bronopol come antifungino per il trattamento delle uova di pesci – prodotto commerciale Pyceze non più disponibile in commercio dal 2014
- Dose d'impiego:
 - uova embrionate di Salmonidi 50 ppm/30 min.
 - (pesci 20 ppm/30 min – non autorizzato)
- Efficacia ancora in discussione





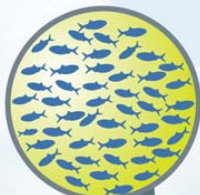
... e l'ambiente idrico?

- Negli ultimi decenni è stata documentata la presenza di sostanze xenobiotiche nell'ambiente. Una parte di queste è costituita dai farmaci, tra cui gli antibiotici.
- La causa è da ricercare nelle attività antropiche che riguardano la fabbricazione, ma anche l'utilizzo e l'espulsione di antibiotici.
- Una volta rilasciate nell'ambiente, queste sostanze interagiscono con l'intero ecosistema causando così effetti incontrollabili e spesso dannosi.

Environmental Impacts of Open-Ocean Aquaculture

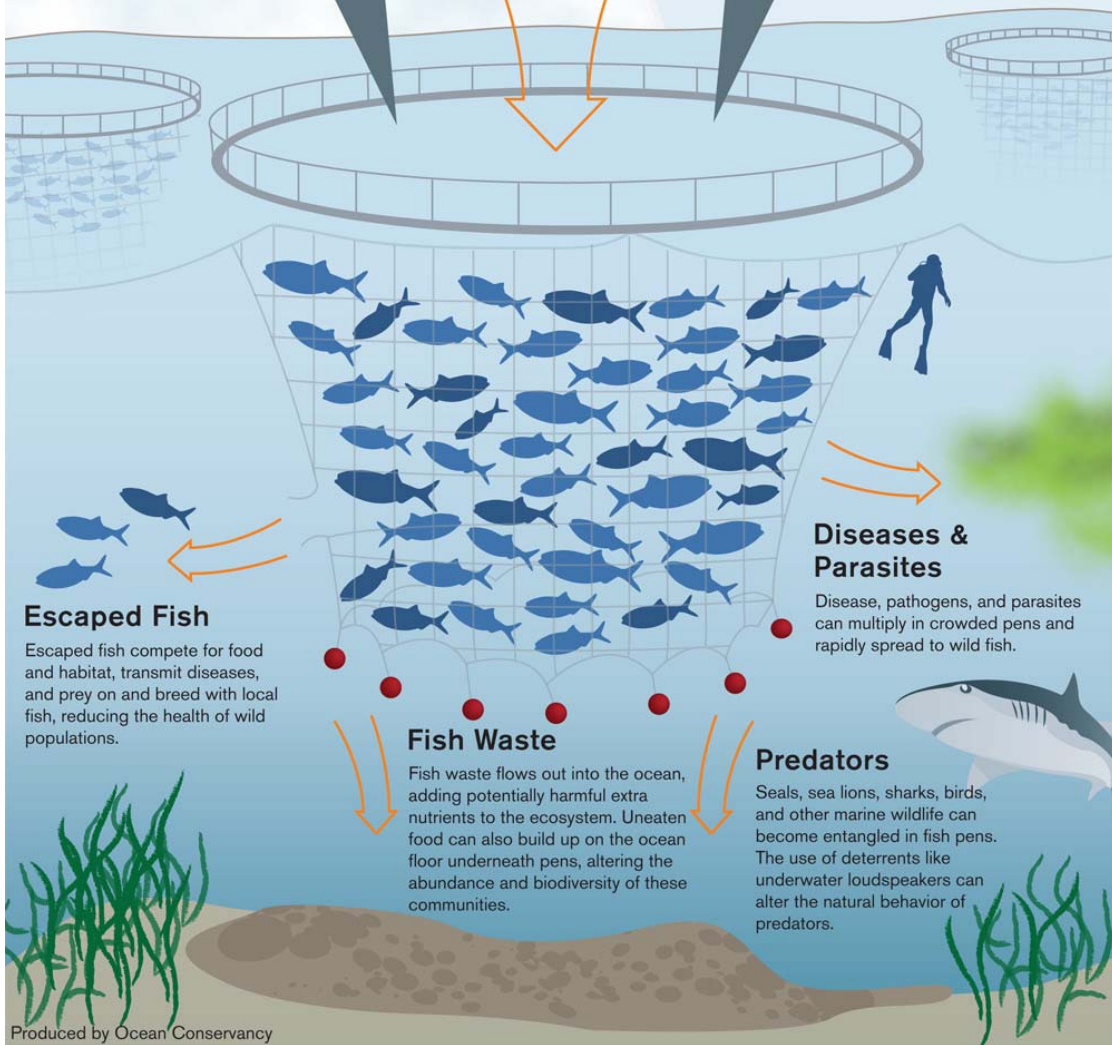
Fish Meal & Fish Oil

Using wild-caught fish to feed farmed fish puts additional pressure on these populations and can impact other wildlife that depends on them for food.



Drugs & Chemicals

When used, antibiotics, parasiticides, and other chemicals flow out of pens and can affect wild fish as well as the broader marine ecosystem.



Escaped Fish

Escaped fish compete for food and habitat, transmit diseases, and prey on and breed with local fish, reducing the health of wild populations.

Diseases & Parasites

Disease, pathogens, and parasites can multiply in crowded pens and rapidly spread to wild fish.

Fish Waste

Fish waste flows out into the ocean, adding potentially harmful extra nutrients to the ecosystem. Uneaten food can also build up on the ocean floor underneath pens, altering the abundance and biodiversity of these communities.

Predators

Seals, sea lions, sharks, birds, and other marine wildlife can become entangled in fish pens. The use of deterrents like underwater loudspeakers can alter the natural behavior of predators.



Terapia antibiotica

Tipologia

Quantità

Vie di somministrazione



AMR

Sviluppo e diffusione di microrganismi resistenti

Geni codificanti le resistenze

Feed
Medicated feed
Heavy metals, disinfectants,
or other chemicals

Terapia antibiotica

Tipologia

Quantità

Vie di somministrazione



AMR

Sviluppo e diffusione di
microrganismi resistenti

Geni codificanti le
resistenze

Ablation of normal flora
Selection of mutants
Stimulation of HGT

Increase in bacterial concentrations
Selection of mutant genes and bact
Stimulation of mutagenesis, HGT,
integron recombination, and
bacterial persistence
Alterations in nutrient cycling

Unabsorbed antimicrobials
Ingested antimicrobials
in stools, urine, or secretions
Antimicrobial resistant normal
flora and pathogens

Microbial communities: eg, planktonic, biofilms, or bacteriophages

EFFETTI DIRETTI (reazioni allergiche, disturbi renali)

EFFETTI AMBIENTALI (Acque di superficie)

possano causare danni considerevoli all'ecosistema fino a determinare la scomparsa di alcune specie di microrganismi.

Acque di scarico e sistemi di depurazione:

effetti riscontrati sulle colonie microbiche nei sistemi di depurazione.

CAUSA: la varietà di antibiotici presenti e i lunghi tempi di permanenza, causano la perdita di attività dei microorganismi nei fanghi di depurazione.

CONSEGUENZA: impossibilità di tali batteri nella normale biodegradazione di materia organica.

RESISTENZA

- Sono stati effettuati vari tipi di prove sperimentali per comprendere quali possono essere i danni ambientali.
- I tipi di prova differiscono non solo per quanto riguarda le condizioni fisico-chimiche quali pH, temperatura, luce e nutrienti, ma anche rispetto alla qualità e quantità dei batteri e di altri microrganismi presenti.

TIPOLOGIE DI RESISTENZA:

- 1) - Resistenza trasmessa tra organismi della stessa specie mediante divisione cellulare
(vertical resistance transfer).**
- 2) - Resistenza sviluppata dopo una terapia antibiotica, grazie al trasferimento mediante coniugazione di materiale genetico extra-cromosomico
(horizontal resistance transfer).**

Secondo l'agenzia italiana del farmaco, l'Italia si pone tra i paesi Europei con maggiore consumo di antibiotici.

Come diretta conseguenza a questo abuso e la derivante scorretta assunzione di antibiotici, porta l'Italia ad essere il paese della Comunità Europea con il più alto tasso di antibioticoresistenza.

Spesso la somministrazione degli antibiotici non avviene a scopi terapeutici, ma è finalizzata alle migliori performance di crescita.

NO in acquacoltura

N° medio prescrizioni /allevamento

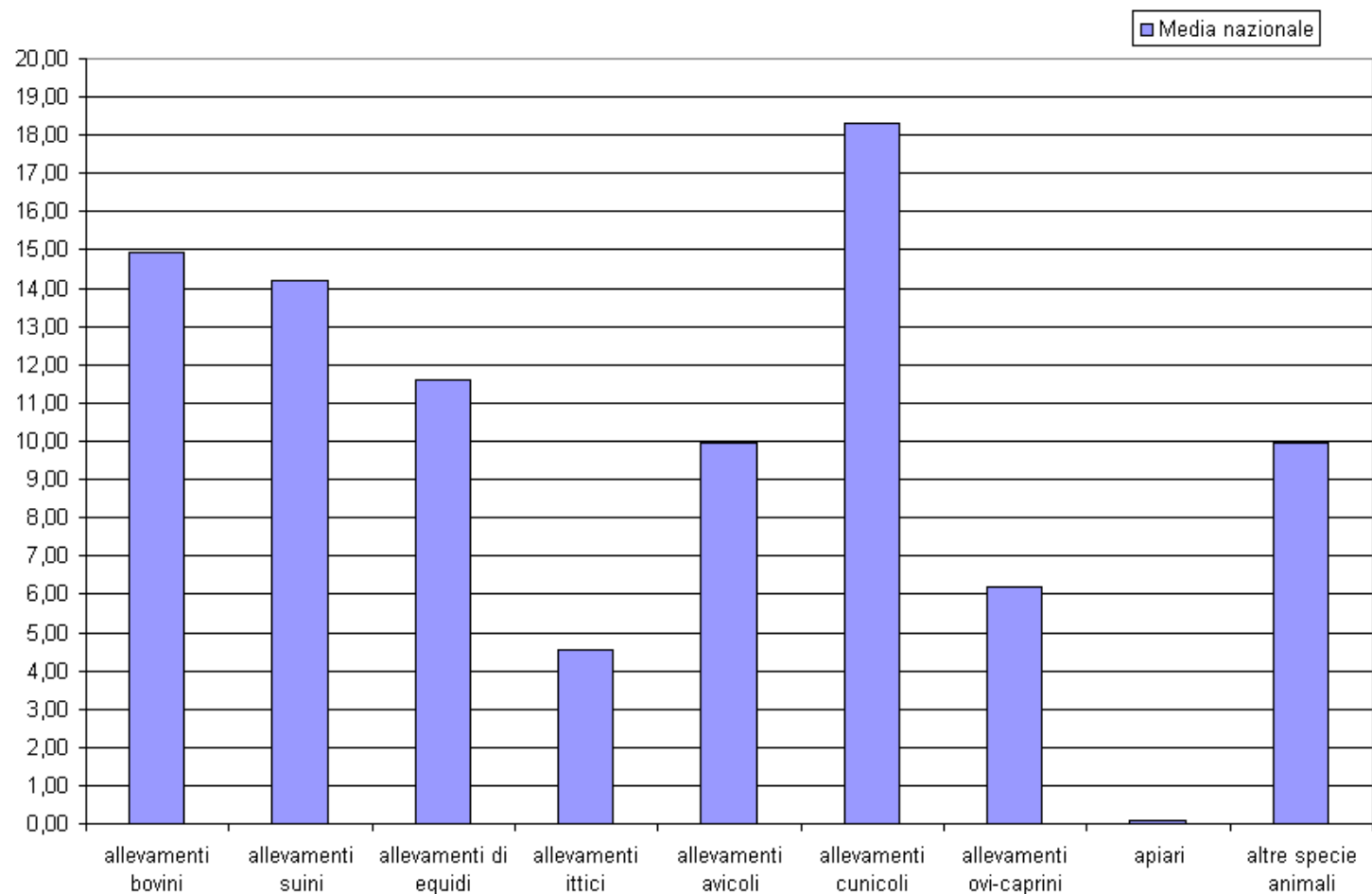
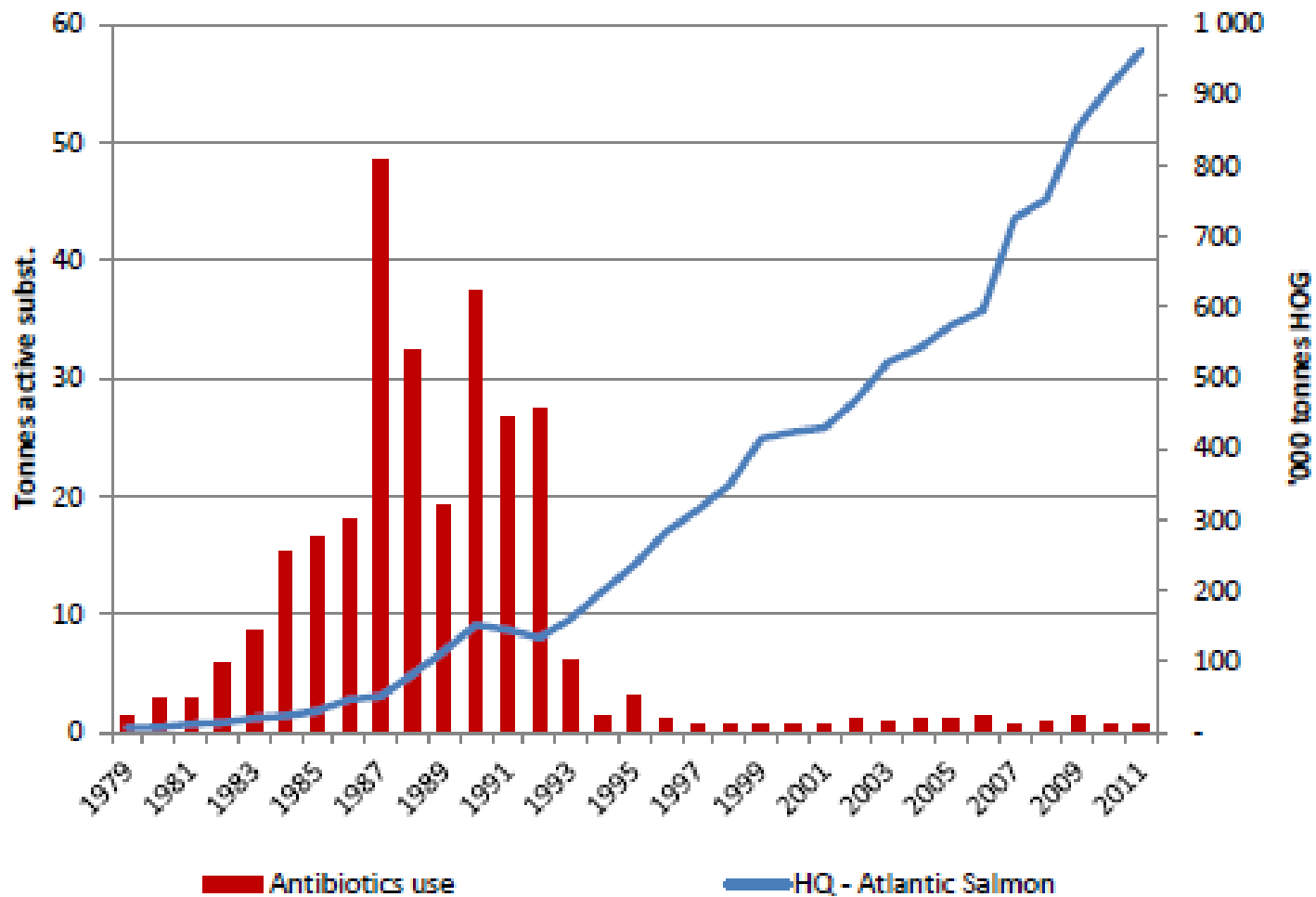


Figure 3: Use of Antibiotics in Norway



Source: Kontali Analyse, Norsk medisinaldepot, Folkehelseinstituttet

.... e allora bisogna utilizzare in modo ancor più responsabile il farmaco in acquacoltura



COME?

- **Effettuare una diagnosi corretta**
- **Conoscere la farmacocinetica del principio utilizzato**
- **Avere un sistema immunitario competente ed efficace**
- **Scegliere in modo appropriato il farmaco da utilizzare**
- **Utilizzare una corretta posologia**
- **Verificare i risultati**

Accorgimenti specifici all'uso antibiotici – per i veterinari

- Fornire assistenza ai clienti attraverso adeguati programmi di management aziendale;
- Monitorare periodicamente sensibilità in vitro e la risposta terapeutica antibiotici;
- Utilizzare sempre prodotti registrati per il trattamento singole patologie;
- Non usare cocktail di antibiotici;
- Modifica del dosaggio o della durata del trattamento deve essere limitata solo in caso di uso in deroga;
- Il trattamento dei casi cronici dovrebbe essere evitato;
- Prescrivere e dispensare farmaci in quantitativi adatti;
- Formare il personale che fa uso di antimicrobici;
- Redigere specifici protocolli operativi relativi alle modalità di effettuazione dei trattamenti antibiotici;
- Redigere il registro di allevamento per i trattamenti terapeutici.

Accorgimenti specifici all'uso antibiotici – per gli allevatori

- Considerare gli antibiotici come complemento alla buona gestione, insieme alle misure di biosicurezza e alla profilassi;
- Avviare trattamento antibiotici sotto stretto controllo di un veterinario;
- Fornire al veterinario notizie precise per una corretta gestione della terapia;
- Accertarsi che le modalità di dosaggio sia gestita con attenzione ed efficacia;
- I mangimi medicati devono essere custoditi in locali chiusi ed idonei;
- I trattamenti farmacologici devono essere gestiti e registrati in conformità alla legislazione vigente;
- I pesci da trattare devono essere suddivisi in gruppi omogenei per evitare sovra o sottodosaggi;
- Rispetto dei tempi di sospensione prescritti e riportati nel registro apposito;
- Registrazione univoca e accurata dei lotti di pesci trattati;
- Attenersi alle prescrizioni veterinarie.

Prevenire meglio che curare!

Attuare misure di biosicurezza in
allevamento

Pulizia e disinfezioni

PROFILASSI

MONITORAGGI SANITARI

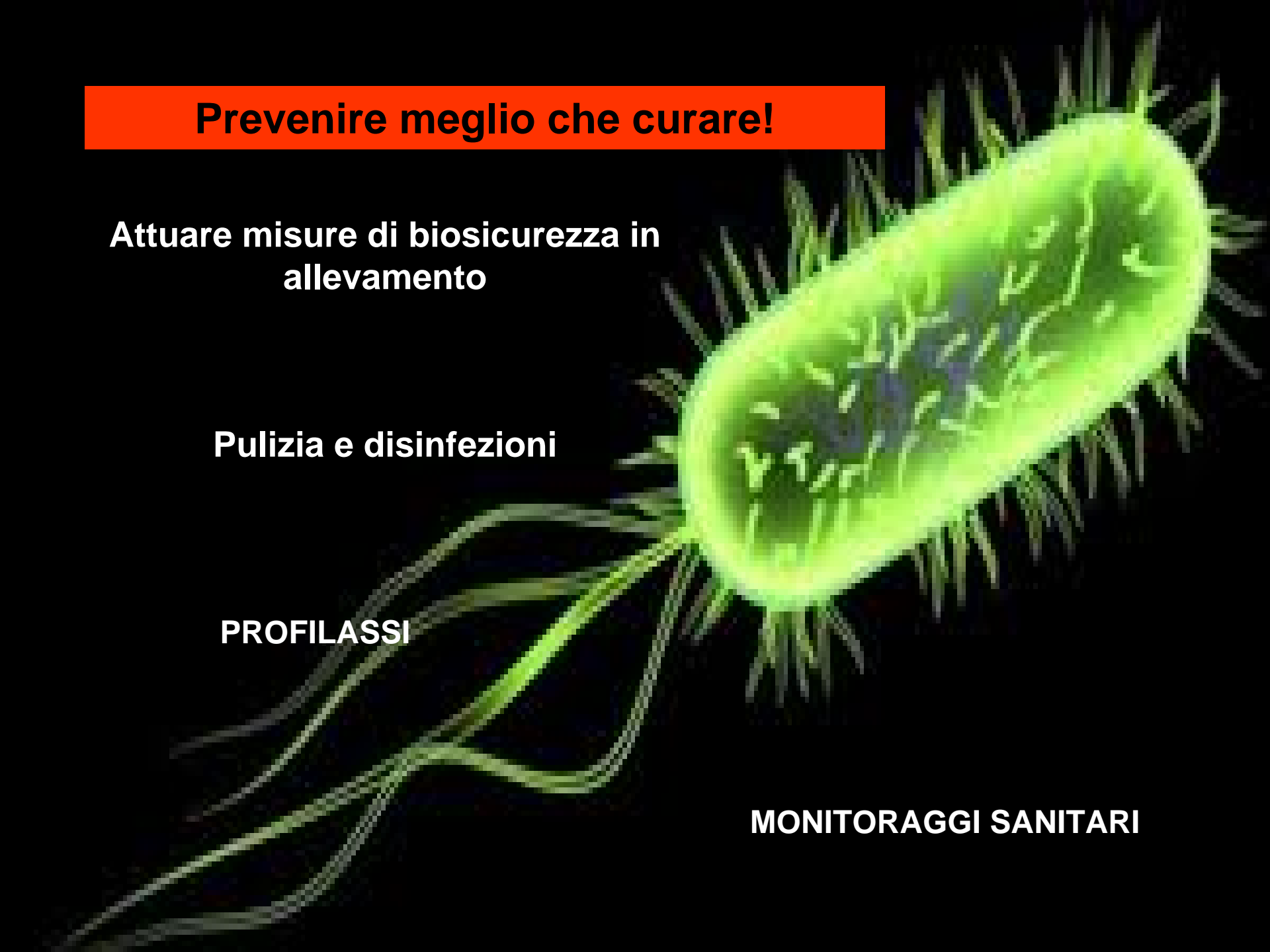
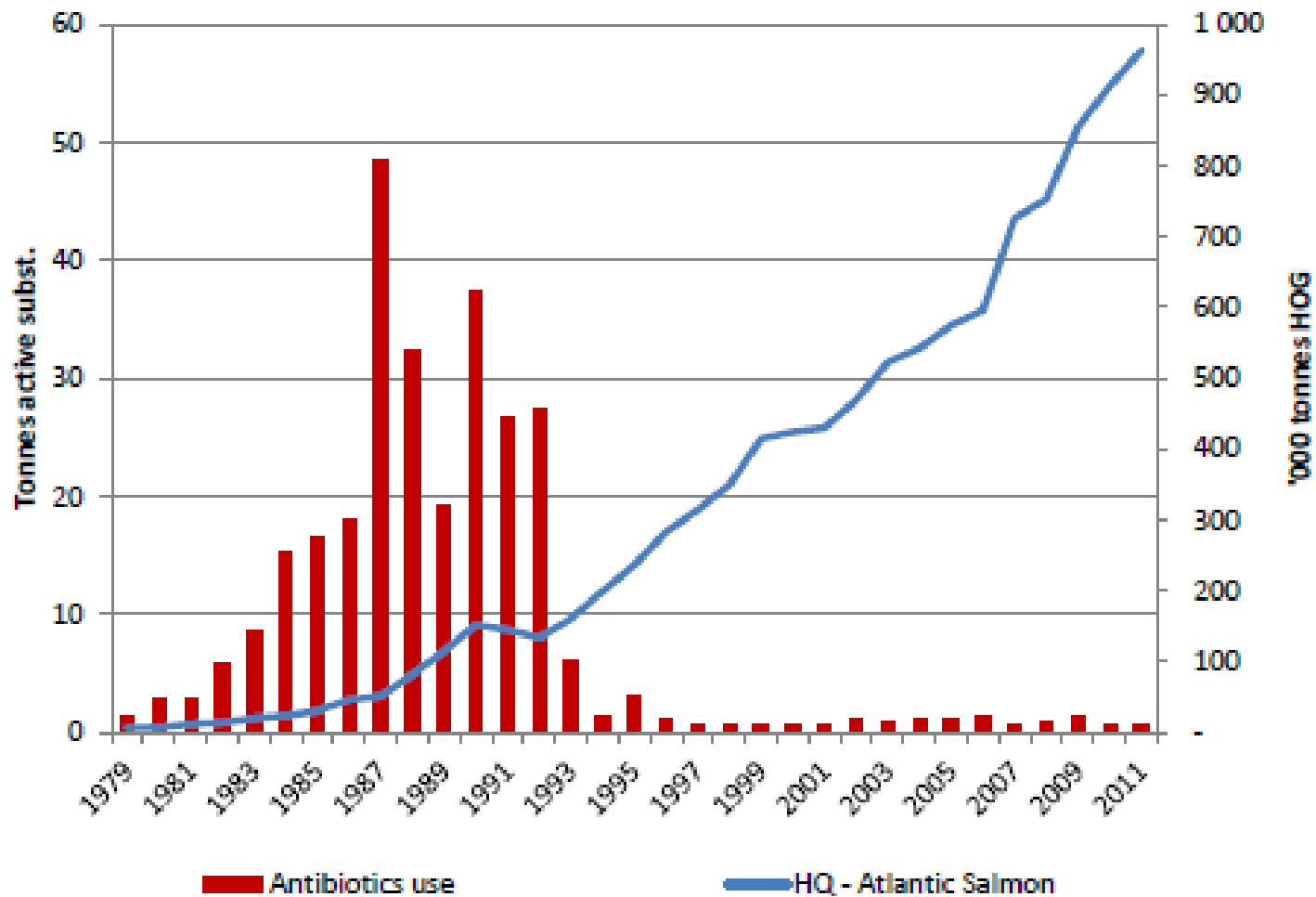


Figure 3: Use of Antibiotics in Norway



Source: Kontali Analyse, Norsk medisinaldepot, Folkehelseinstituttet

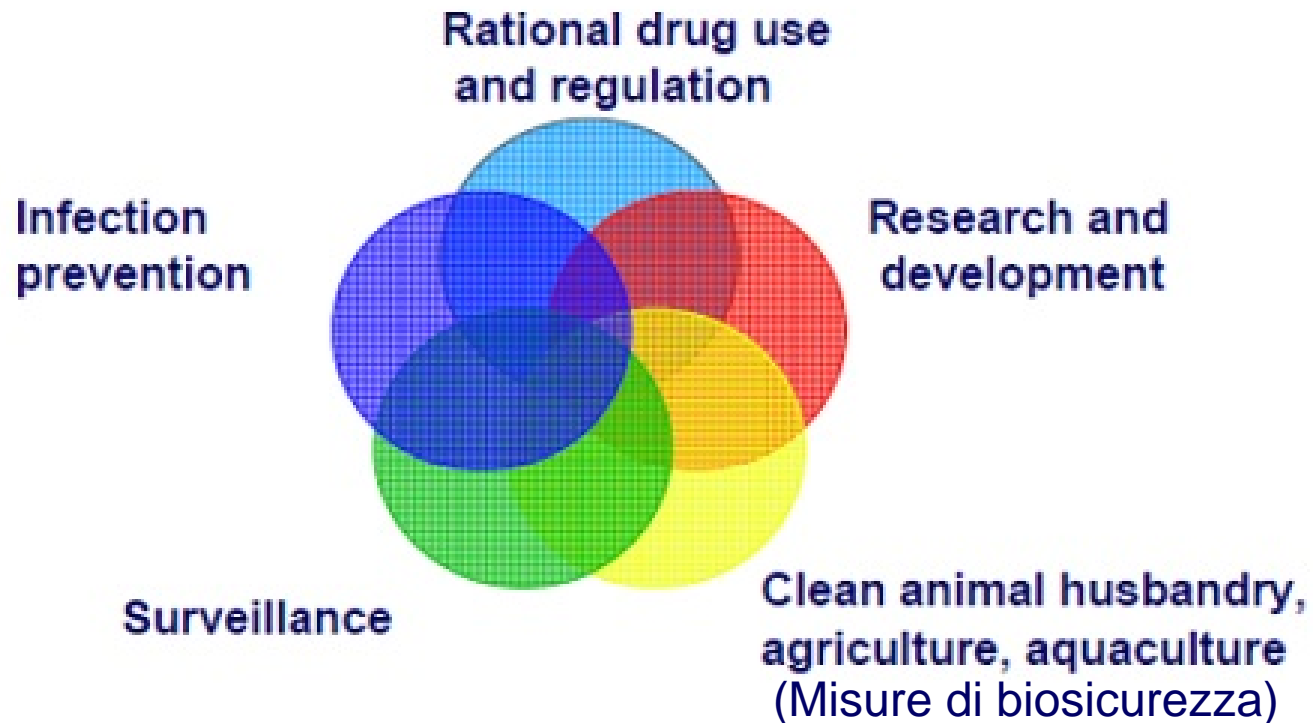
Considerazioni generali

Per antibiotici ed antiparassitari, il legislatore europeo e le ditte farmaceutiche hanno preso in considerazione maggiormente le esigenze dei Paesi nordici e centro-europei, rispetto a quelle dei Paesi mediterranei

Ciò, probabilmente, per l'entità della produzione d'acquacoltura, fino a pochi anni fa più sviluppata in Europa centro-settentrionale

Negli ultimi decenni anche l'acquacoltura mediterranea ha visto un notevole incremento, non supportato però da un'adeguata registrazione di farmaci

The five key areas for containment of antimicrobial resistance



**Grazie per
l'attenzione**

