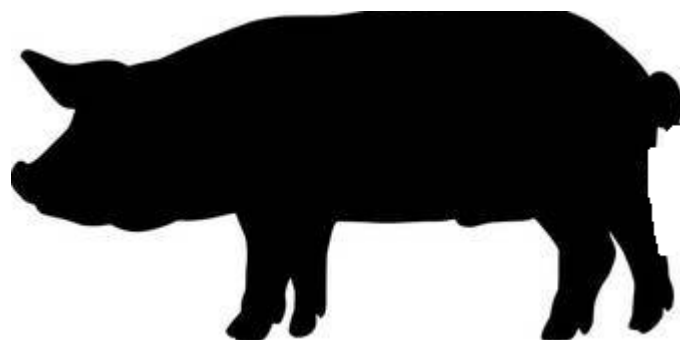


# LINEE GUIDA

## Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino



Istituto Zooprofilattico Sperimentale della  
Lombardia e dell'Emilia-Romagna  
"B. Ubertini"



DIPARTIMENTO DI SCIENZE E TECNOLOGIE  
AGRO-ALIMENTARI



Istituto Zooprofilattico Sperimentale  
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*



CRAB

Centro di Riferenza Nazionale  
per l'Antibioticoresistenza

# ***LINEE GUIDA - Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino***

## **1<sup>a</sup> Edizione (2018)**

**AUTORI:** Diegoli Giuseppe <sup>a</sup>, Granito Giulio <sup>b</sup>, Luppi Andrea <sup>c</sup>, Masera Fabrizia <sup>d</sup>, Merialdi Giuseppe <sup>c</sup>, Miraglia Viviana <sup>a</sup>, Mussini Prospero <sup>b</sup>, Trambajolo Giovanna <sup>a</sup>, Trevisi Paolo <sup>e</sup>

**REVISORI:** Patrizia Bassi <sup>c</sup>, Antonio Battisti <sup>i</sup>, Antonio Caleffi <sup>f</sup>, Loredana Candela <sup>g</sup>, Luigi Franchi <sup>f</sup>, Alessia Franco <sup>i</sup>, Paolo Martelli <sup>h</sup>

## **1<sup>a</sup> Revisione (2022)**

**A CURA DI:** Bassi Patrizia <sup>c</sup>, Casadio Chiara <sup>a</sup>, Luppi Andrea <sup>c</sup>, Merialdi Giuseppe <sup>c</sup>, Padovani Anna <sup>a</sup>, Trambajolo Giovanna <sup>a</sup>, Trevisi Paolo <sup>e</sup>

**REVISORI:** Antonio Battisti <sup>i</sup>, Antonio Caleffi <sup>f</sup>, Lorenzo Calisesi <sup>f</sup>, Paolo Cappuccio <sup>f</sup>, Alessia Franco <sup>i</sup>, Umberto Rolla <sup>f</sup>, Annalisa Scollo <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Settore Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Area sanità veterinaria e Igiene alimenti, Regione Emilia-Romagna

<sup>b</sup> Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

<sup>c</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia ed Emilia-Romagna

<sup>d</sup> Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena

<sup>e</sup> Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, *Alma Mater Studiorum* - Università di Bologna

<sup>f</sup> Medico veterinario, suiatra

<sup>g</sup> Ministero della Salute

<sup>h</sup> Dipartimento Scienza Veterinarie, Università degli Studi di Parma

<sup>i</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana, Direzione Operativa Diagnostica Generale, Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza

# ***Indice***

<b>1. Introduzione: l'antibioticoresistenza nel suino</b>	<b>1</b>
<b>2. La diagnosi come requisito per un uso razionale</b>	<b>4</b>
2.1 Campionamento/trasporto	
2.2 Diagnostica delle malattie enteriche	
2.3 Diagnostica delle malattie respiratorie e sistemiche	
2.4 Test di sensibilità agli antibiotici	
<b>3. Il corretto approccio terapeutico nei trattamenti con antibiotici</b>	<b>12</b>
3.1 Vincoli normativi stabiliti dai regolamenti europei sui medicinali veterinari e sui mangimi medicati, in relazione ai trattamenti con antibiotici	
3.2 Percorsi diagnostici in caso di trattamenti di massa	
3.3 Criteri per la scelta della molecola	
3.4 Indicazioni sulla scelta della molecola	
<b>4. Vie di somministrazione dell'antibiotico e gestione degli impianti</b>	<b>23</b>
4.1 Buone pratiche della somministrazione per via parenterale	
4.2 Buone pratiche della somministrazione per via orale	
<b>5. Gestione degli impianti per la corretta somministrazione dell'antibiotico</b>	<b>29</b>
5.1 Impianto d'abbeverata	
5.2 Mangimi medicati	
<b>6. Criticità/soluzioni nelle diverse fasi dell'allevamento suino</b>	<b>33</b>
6.1 Suinetti sotto-scrofa	
6.2 Suinetti durante la fase del post-svezzamento	
6.3 Ristallo/ingrasso	
6.4 Scrofe in gestazione	
6.5 Scrofe in sala parto	
<b>Indice delle tabelle e dei box</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>39</b>

## Abbreviazioni

**AIC:** Autorizzazione alla Immissione in Commercio

**AMR:** Antibioticoresistenza (Antimicrobial Resistance)

**Antibiotico:** nel presente documento si definiscono come antibiotici le sostanze ad azione antibatterica, sia naturali (antibiotici in senso stretto) che di sintesi (chemioterapici)

**CIAs:** Antibiotici di importanza critica (Critically Important Antimicrobials)

**CVMP:** Committee for Medicinal Products for Veterinary

**DDD:** Defined daily dose

**EFSA:** European Food Safety Authority

**EMA:** European Medicines Agency

**HPCIA:** Antibiotici di importanza critica di massima priorità (Highest Priority Critically Important Antimicrobials)

**MIC:** Concentrazione minima inibente

**OIE:** World Organization for Animal Health

**PCU:** Population Correction Unit

**PNCAR:** Piano Nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza

**WHO:** World Health Organization

# 1. Introduzione: l'antibioticoresistenza nel suino

L'utilizzo degli antibiotici in allevamento comporta inevitabilmente l'instaurarsi di una pressione selettiva in grado di favorire la selezione e la diffusione di batteri resistenti; tale rischio aumenta a fronte di un uso irrazionale, spesso volto a sopperire a carenze gestionali e strutturali.

In Italia, la filiera suina rappresenta uno dei punti critici per l'insorgenza delle resistenze, questo soprattutto a causa di una gestione degli antibiotici non sempre razionale.

Le principali criticità sono:

- scarso ricorso ad esami di laboratorio;
- frequente ricorso a trattamenti di massa;
- somministrazione di antibiotici mediante mangime medicato o acqua d'abbeverata;
- uso degli antibiotici a scopo profilattico o metafilattico;
- utilizzo frequente e non giustificato di alcune classi d'antibiotici considerate d'importanza Critica per l'uomo (CIAs) o "salvavita".

Al fine di contenere l'antibiotico-resistenza (AMR), già da tempo il mondo scientifico è concorde nel sostenere che gli antibiotici dovrebbero essere utilizzati esclusivamente a scopo terapeutico, a seguito di specifica diagnosi e che i trattamenti di massa a scopo profilattico e metafilattico dovrebbero essere evitati o fortemente limitati; l'Unione Europea ha fatto proprie queste indicazioni, rendendole cogenti attraverso due nuovi Regolamenti (Reg. 2019/4 e 2019/6), entrambi in applicazione dal 28 gennaio 2022.

La prevenzione delle malattie, attraverso misure di biosicurezza, una migliore gestione degli allevamenti, il rispetto dei parametri di benessere ed il ricorso ad esami di laboratorio, diventano quindi fondamentali per la corretta gestione dell'antibiotico nell'allevamento suinicolo e risultano indispensabili per prevenire o limitare l'insorgenza e la diffusione di batteri resistenti.

Questo problema deve essere affrontato secondo un approccio olistico, necessario e improrogabile, coinvolgendo i diversi "attori della filiera" (medico veterinario "prescrittore", medico veterinario pubblico, rete dei laboratori, allevatori e tecnici coinvolti nella gestione dell'allevamento) ed attivando piani di monitoraggio sul consumo di antibiotici e sullo sviluppo di resistenze.

L'acquisizione di informazioni quantitative sulle prescrizioni degli antibiotici nei singoli allevamenti, attraverso la Ricetta Elettronica Veterinaria, è estremamente utile alla programmazione in Sanità Animale e in Sanità Pubblica Veterinaria. Consente, infatti, di avere le informazioni per singola linea produttiva (es. vacche da latte, suini all'ingrasso) necessarie per programmare strategie atte ad implementare a livello locale, regionale e nazionale una sorveglianza mirata alla riduzione della pressione di selezione esercitata nelle produzioni animali. L'adozione di indici condivisi e standardizzati a livello EU, come ad esempio la "dose definita giornaliera" (*defined daily dose*, DDDvet), come "unità di misura" del consumo di farmaco antibiotico e come "esposizione" delle popolazioni batteriche di una determinata produzione animale, permette di valutare i consumi di ciascun principio attivo, mettendoli a confronto tra le diverse specie animali e l'uomo e fornisce un'unità di misura fissa e standardizzata per la comunicazione dei dati nelle diverse specie, senza che questi vengano influenzati dalle differenze nel dosaggio. L'armonizzazione dei dati serve anche a fornire utili indicazioni sulle decisioni da intraprendere per l'uso razionale di tutte le classi di antibiotici, con particolare attenzione ai Critically Important Antimicrobials (in particolare quelli di massima priorità - HPCIA, quali cefalosporine di III e IV generazione, (fluoro)chinoloni, macrolidi e colistina), che andrebbero utilizzati in maniera limitata e/o solo in casi eccezionali, su specifica diagnosi ed in assenza di valide alternative terapeutiche dimostrate da test di sensibilità agli antibiotici sugli agenti eziologici della malattia batterica diagnosticata.

Gli HPCIAAs registrati per uso veterinario non dovrebbero mai essere utilizzati a scopo profilattico o come antibiotici di prima scelta. Sulla base delle conoscenze attuali, in Italia nell'allevamento suino risultano tuttavia ampiamente utilizzati macrolidi e (fluoro)chinoloni e, in alcune circostanze, anche le cefalosporine a spettro esteso (es. di terza e quarta generazione: cefquinome ceftiofur,,), per profilassi e metafilassi di massa, anche se con somministrazione "individuale". È il caso di utilizzi non prudenti e non responsabili per sopperire a carenze gestionali e di buone pratiche di allevamento, in particolare durante procedure routinarie (taglio dei denti, taglio della coda, castrazione) senza alcuna giustificazione terapeutica o di spettro di sensibilità. Inoltre, l'estensivo uso orale e per somministrazione di massa di aminopenicilline (penicilline a spettro esteso come amoxicillina, e in vari casi persino di amoxicillina "protetta" con acido clavulanico), aumenta molto la pressione di selezione per tutti i beta-lattamici nelle popolazioni batteriche associate al suino. Questa situazione purtroppo favorisce la diffusione e il mantenimento di vari agenti batterici patogeni e opportunisti come ad es. Enterobatteri (vedi varie tipologie di *E. coli*) resistenti alle cefalosporine a spettro esteso, o Livestock-Associated MRSA, con sfavorevoli implicazioni sia per la salute degli animali allevati che per la salute pubblica. La categoria dei beta-lattamici a spettro esteso dovrebbe rappresentare uno dei target primari di riduzione d'uso nell'allevamento suino in Italia.

Inoltre, anche l'utilizzo di specialità medicinali ad azione antibatterica contenenti ossido di zinco, con indicazione come "antidiarroici" in caso di diarrea post-svezzamento, o specialmente per la "prevenzione" della diarrea del suino, è stato valutato negativamente a causa delle preoccupazioni relative ai potenziali rischi per l'ambiente e all'aumento della prevalenza di batteri resistenti agli antibiotici (es. Livestock-Associated MRSA). In seguito alla Decisione di Esecuzione della Commissione Europea del 26 giugno 2017, quindi, il Ministero della Salute ha pubblicato un Decreto per la "revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso veterinario contenenti «ossido di zinco», da somministrare per via orale a specie da produzione alimentare" (Decreto 16/10/2017), che prevede anche il divieto di utilizzo di questi medicinali a partire dal 25 giugno 2022.

Un percorso analogo era già stato intrapreso per la colistina, per la quale, in seguito alla Decisione di Esecuzione della Commissione Europea del 14 luglio 2016, è stato pubblicato il Decreto del Ministero della Salute n. 117 del 25 luglio 2016 per la "revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso veterinario contenenti «colistina» in associazione con altri agenti antibiotici per somministrazione orale". Questa disposizione ha favorito un importante calo nel consumo di questo antibiotico critico in ambito zootecnico: nel 2020, infatti, si è registrato un calo del 97,7% rispetto al dato del 2011, raggiungendo un valore di 0,7 mg/PCU e superando ampiamente gli obiettivi di riduzione previsti dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibioticoresistenza (PNCAR) 2017-2020.

Esistono poi classi e sub-classi di molecole che, secondo quanto indicato da pareri EMA e EFSA, sono da preservarsi e riservarsi ad uso esclusivo umano: carbapenemi, glicopeptidi, streptogramine (es. quinupristina/dalfopristina, virginiamicina), gliciciline (es. tigeciclina), oxazolidinoni (es. linezolid), lipopeptidi (es. daptomicina).

Le resistenze a queste classi di antibiotico riservate ad uso esclusivo umano, a prescrizione ed utilizzo ospedaliero, per un complesso meccanismo di resistenze crociate e co-resistenze, possono essere causate dalla pressione di selezione esercitata da altre classi registrate invece per uso veterinario. Attualmente nei paesi industrializzati ed in particolare in EU c'è preoccupazione per l'emergenza e la diffusione negli animali di resistenze ai carbapenemi (vedi necessità di uno specifico monitoraggio armonizzato a livello EU nelle principali produzioni animali da carne) e alla colistina, considerati "antibiotici salvavita" per l'uomo, in quanto sempre più spesso ultimo arsenale terapeutico a disposizione in caso di infezioni da enterobatteri multiresistenti.

In conclusione, l'isolamento sempre più frequente di batteri multiresistenti (sia zoonosici che patogeni opportunisti per l'uomo) nei suini o nei prodotti d'origine animale da essi derivati deve sensibilizzare tutta la filiera per far fronte alle nuove esigenze:

- sanitarie (contenimento del rischio AMR per l'uomo e gli animali)
- di mercato (consumatori più attenti al consumo di prodotti a "low antibiotic use" o addirittura a "*antibiotic free*"; possibili vincoli futuri negli scambi commerciali).

Le Linee Guida di seguito proposte riassumono, con finalità operative, i punti critici e gli interventi volti ad indirizzare il "buon uso" degli antibiotici nell'allevamento suino, si pongono come strumento di verifica per l'uso razionale e consapevole dell'antibiotico e come mezzo finalizzato alla riduzione dell'utilizzo inappropriato. Saranno delle "linee guida dinamiche" che verranno aggiornate alla luce di nuove evidenze scientifiche.

## 2. La diagnosi come requisito per un uso razionale

La diagnosi di malattia, l'isolamento del patogeno e la valutazione della sensibilità agli antibiotici, giocano un ruolo fondamentale nella scelta della terapia e nel contenimento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza essendo in grado di:

- guidare la scelta della molecola da utilizzare;
- permettere un utilizzo mirato antibiotico, migliorando l'efficacia e diminuendone il consumo;
- ridurre la spesa destinata alla terapia antibiotica.

Per venire correttamente ad una diagnosi comporta una serie di azioni necessarie, spesso propedeutiche tra loro, di seguito elencate:

- raccolta delle informazioni anamnestiche;
- osservazione ed interpretazione dei quadri clinici ed anatomopatologici;
- campionamento appropriato ai fini della diagnosi di laboratorio;
- diagnosi di laboratorio e conferma del sospetto clinico;
- valutazione *in vitro* della sensibilità agli antibiotici.

Tuttavia è importante non confondere l'isolamento dell'agente batterico patogeno con la corretta diagnosi di malattia. Quest'ultima può prevedere un processo diagnostico complesso e comportare l'impiego contemporaneo di più metodiche analitiche; frequentemente, un singolo risultato, avulso dal corretto contesto, può non aver significato e/o addirittura essere fuorviante.

Es. *Lawsonia intracellularis*: l'escrezione fecale è individuabile nel 30-40% di allevamenti suini in assenza di segni clinici o lesioni specifiche. Quindi, ai fini di una corretta diagnosi e terapia nei soggetti con forma clinica (ileite) in atto, la presenza dell'agente patogeno dev'essere sempre associata anche alla evidenziazione delle caratteristiche lesioni anatomo-istopatologiche.

Distinguendo per quadro patologico, di seguito verrà illustrato il corretto approccio diagnostico da adottare di volta in volta, partendo dalle modalità di campionamento.

### 2.1 CAMPIONAMENTO/TRASPORTO

Una corretta diagnosi non può prescindere da un corretto campionamento; di seguito alcune indicazioni:

- N° ottimale di suini da campionare: almeno 3-5;
- Preferire animali:
  - nella fase acuta della malattia (24-48 ore dalla comparsa dei sintomi)
  - non trattati con antibiotici
  - sacrificati (da preferire)
  - deceduti (< di 4 ore)
- Allegare sempre un'accurata anamnesi (età degli animali, clinica, morbilità, mortalità, trattamenti ecc.)



In **Tabella 1** sono illustrati alcuni esempi di protocolli diagnostici per la scelta della matrice da campionare, sulla base di una sintomatologia, al fine di indirizzare al meglio l'esame di laboratorio.

**Tabella 1.** "Protocolli diagnostici" per la diagnosi delle principali malattie nell'allevamento suino

In caso di:	Esami diagnostici per:	Materiale da campionare
Aborto/natimortalità	Herpesvirus (Malattia di Aujeszky), Parvovirus, Encefalomiocardiovirus, PCV2, PRRSv, <i>Salmonella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Leptospira</i> spp., <i>Chlamydophila</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i>	Feti
	Anticorpi vs.: Virus influenzali (H1N1, H1N1 pandemico, H3N2, H1N2), PRRS, virus malattia di Aujeszky, Parvovirus, <i>Leptospira</i> spp., gE e gB Herpesvirus della Malattia di Aujeszky)	Sangue delle scrofe che hanno abortito (doppio prelievo in fase acuta, e dopo 3 settimane, in fase convalescente)
Diarrea neonatale	Rotavirus, Coronavirus (PED, TGE), <i>E.coli</i> enterotossigeni, <i>Salmonella</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Clostridium difficile</i>	Feci, intestini, carcasse
Diarrea post-svezzamento	Coronavirus (PED, TGE), <i>E.coli</i> enterotossigeni, <i>Salmonella</i> spp., <i>Lawsonia intracellularis</i>	Feci, intestini, carcasse
Diarrea in animali >3 mesi	Coronavirus (PED, TGE), <i>Salmonella</i> spp., <i>Lawsonia intracellularis</i> , <i>Brachyspira</i> spp.	Feci, intestini, carcasse
Patologia respiratoria	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hyorinis</i> , <i>Pasteurella multocida</i> <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Glaesserella parasuis</i> , PRRSv, virus influenzali	Polmoni, carcasse, tamponi nasali, lavaggi bronco-alveolari, tamponi tracheo-bronchiali
	<b>Anticorpi vs.:</b> <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , PRRSv, virus influenzali, gE e gB Herpesvirus della Malattia di Aujeszky)	Sangue (doppio prelievo in fase acuta, e dopo 3 settimane, in fase convalescente)
Patologia articolare	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i> , <i>Mycoplasma hyorinis</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>Glaesserella parasuis</i> ,	Essudato articolare, carcasse, articolazioni
Prelievi legati ai piani	Peste suina classica, malattia vescicolare, Malattia di Aujeszky	Sangue

Come regola generale, i campioni (carcasse, visceri, tamponi o campioni di feci), dopo il prelievo dovrebbero essere conservati a temperatura di refrigerazione (+4°C), non congelati e consegnati al laboratorio nel più breve tempo possibile (in ogni caso entro 24 ore dal prelievo). Qualora non fosse possibile seguire queste indicazioni può rendersi necessario il congelamento (-20°C) del materiale campionato. In molti casi il congelamento non è controindicato per l'esecuzione dei successivi esami di laboratorio; tuttavia è buona regola concordare con il laboratorio stesso le modalità di prelievo, conservazione ed invio dei campioni a seconda della problematica sanitaria sospettata e delle ricerche che si vogliono effettuare.

## 2.2 DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE ENTERICHE

L'attenta osservazione dei sintomi, caratterizzati principalmente dalla comparsa di diarrea con caratteristiche peculiari, unitamente all'età degli animali colpiti, possono già indirizzare verso una diagnosi preliminare (**Tabella n.2**).

**Tabella 2.** Clinica delle principali malattie enteriche ad eziologia batterica del suino

Malattia/agente	Età comparsa	Sintomi	Caratteristiche della diarrea
<b>Clostridiosi</b> <i>Cl. perfringens</i> Tipo A	48 ore dopo la nascita Mortalità: generalmente bassa	Depressione del sensorio, vomito, stato comatoso, emaciazione	Diarrea mucoide, color rosa senza sangue
<b>Clostridiosi</b> <i>Cl. perfringens</i> Tipo C	PA: 1 gg A: 3 gg SA: 7gg C: 10-14 gg Mortalità: 100% forme PA e A	Depressione del sensorio, vomito, stato comatoso, emaciazione	PA e A: diarrea emorragica SA e C: diarrea giallastra
<b>Clostridiosi</b> <i>Cl. difficile</i>	Prima settimana Mortalità: variabile (fino al 50%)	Morte improvvisa; distensione addominale	Feci pastose giallastre, talvolta acquose
<b>Colibacillosi</b> ( <i>E. coli</i> )	3-4 gg (neonatale) 24-40 gg (post-svezzamento) Mortalità: fino al 70% e 25% (neonatale e post-svezzamento)	Disidratazione, imbrattamento della regione perianale	Diarrea gialla, rosa o grigia, pH alcalino
<b>Ileite</b> <i>Lawsonia intracellularis</i>	Dopo lo svezzamento fino all'ingrasso Mortalità: bassa o assente	Perdite di peso, mancato accrescimento. Nella forma acuta degli animali giovani/adulti anemia e morte	Ridotta consistenza, verdastre. Emorragica nella forma acuta
<b>Dissenteria emorragica</b> <i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Periodo accrescimento-ingrasso Mortalità: variabile (generalmente bassa)	Raramente morte; scadimento condizioni generali, ridotti incrementi ponderali	Feci muco-emorragiche
<b>Salmonellosi</b> <i>Salmonella</i> Typhimurium	Periodo accrescimento-ingrasso Mortalità: bassa o assente	Febbre, disidratazione, scadimento dello stato di nutrizione, ridotti incrementi ponderali	Inizialmente giallo-verde. Può essere seguita da diarrea muco-emorragica

PA: forma per-acuta; A: acuta; SA: sub-acuta; C: cronica.

Nell'iter diagnostico, concentrare tutta l'attenzione sulla ricerca di un singolo patogeno non sempre può essere corretto o completo; occorre quindi considerare le problematiche sanitarie nel loro insieme, considerando l'eventuale presenza di fattori predisponenti e co-infezioni, selezionare un numero significativo di animali deceduti o opportunamente sacrificati e procedere alla necropsopia ed alla valutazione delle caratteristiche lesioni anatomopatologiche (**Tabella n.3**).

**Tabella 3.** Diagnostica delle principali malattie batteriche enteriche del suino

Malattia/agente	Lesioni	Campionamento	Test diagnostici
<b>Colibacillosi</b> ( <i>E. coli</i> )	Enterite diffusa al piccolo e grosso intestino	Piccolo intestino, includere sempre ileo e digiuno Tamponi rettali	Isolamento Genotipizzazione (tossine e fimbriae)
<b>Clostridiosi</b> <i>Cl. perfringens</i> Tipo C	Enterite necrotico emorragica (PA e A: diarrea emorragica SA e C: diarrea giallastra)	Piccolo intestino (in particolare digiuno)	Isolamento (quantificazione) Genotipizzazione Es. istologico
<b>Clostridiosi</b> <i>Cl. perfringens</i> Tipo A	Enterite necrotizzante (diarrea mucoide, color rosa senza sangue)	Piccolo intestino (in particolare digiuno)	Isolamento (quantificazione) Genotipizzazione Es. istologico
<b>Clostridiosi</b> <i>Cl. difficile</i>	Tiflo-colite, edema del mesocolon (feci pastose giallastre)	Grosso intestino (cieco/colon)	Isolamento Dimostrazione delle tossine di <i>Cl. difficile</i> da feci/contenuto del colon
<b>Dissenteria emorragica</b> <i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Tiflo-colite fibrino.necrotica e muco-emorragica	Colon (Feci possono essere utilizzate in assenza di mortalità)	Isolamento Genotipizzazione Es. istologico
<b>Salmonellosi</b> <i>Salmonella</i> <i>Typhimurium</i>	Enterite necrotico-fibrinosa	Grosso intestino e feci	Isolamento Sierotipizzazione
<b>Ileite</b> <i>Lawsonia intracellularis</i>	Ileite cronica (adenomatosi intestinale) Ileite acuta emorragica	Ileo (valvola ileo-ciecale)	Istopatologia Dimostrazione del patogeno (PCR, IHC)

PA: forma per-acuta; A: acuta; SA: sub-acuta; C: cronica. IHC: immunoistochimica

### 2.3 DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE E SISTEMICHE

Come detto in precedenza, la valutazione dei sintomi e dell'età degli animali colpiti risulta di fondamentale importanza sia per una valutazione preliminare della problematica sanitaria che per indirizzare le successive indagini nella corretta direzione (**Tabella n.4**).

Risulta molto importante, con i criteri riportati nella parte relativa al campionamento, selezionare un numero significativo di animali deceduti o opportunamente sacrificati e procedere alla necropsia ed alla valutazione delle caratteristiche lesioni anatomopatologiche (**Tabella n.5**). In particolare, anche per la patologia respiratoria occorre considerare eventuali patogeni ad eziologia virale (PRRSV, virus influenzali, PCV2) per un corretto inquadramento della problematica.

**Tabella 4.** Clinica delle principali patologie batteriche respiratorie e sistemiche del suino

Malattia/agente	Età comparsa	Clinica
<b>Streptococcosi</b> <i>Streptococcus suis</i>	Dalla prima settimana di vita fino allo svezzamento Mortalità: elevata	Sintomi nervosi, <i>pedalage</i> , zoppie, tremori, convulsioni, opistotono, cecità
<b>Malattia di Glässer</b> <i>Glaesserella parasuis</i>	Post-svezzamento Mortalità: elevata	Tosse secca non produttiva Sintomi nervosi, zoppie, formazione di scarti. Febbre elevata
<b>Salmonellosi</b> <i>Salmonella Choleraesuis</i>	Post-svezzamento/magronaggio Mortalità: elevata	Cianosi cutanea, mortalità elevata, dispnea, anoressia. Febbre elevata
<b>Pasteurellosi</b> <i>Pasteurella multocida</i>	Post-svezzamento/ ingrasso Mortalità: variabile	Tosse produttiva
<b>Polmonite enzootica</b> <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Magronaggio/ ingrasso Mortalità: bassa o assente	Tosse: secca non produttiva (produttiva se complicata). Febbre lieve
<b>Pleuropolmonite</b> <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Magronaggio/ingrasso Mortalità: variabile (talvolta elevata)	Tosse: Dolorosa, produttiva Febbre elevata
<b>Mal Rosso</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Tutte le età	Losanghe cutanee. Forme setticemiche con cianosi ed iperemia cutanea

**Tabella 5.** Diagnostica delle principali patologie batteriche respiratorie e setticemiche del suino

Malattia/agente	Lesioni	Campionamento	Test diagnostici
<b>Pleuropolmonite</b> <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Pleuropolmonite necrotico-fibrino-emorragica, rinorragia	Suini deceduti o polmoni con caratteristiche lesioni acute	Isolamento Tipizzazione ceppi (sierotipizzazione o genotipizzazione)
<b>Pasteurellosi</b> <i>Pasteurella multocida</i>	Broncopolmonite apicale catarral-purulenta	Suini deceduti, polmoni	Isolamento
<b>Polmonite enzootica</b> <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Broncopolmonite catarrale con coinvolgimento dei lobi apicali e cardiaci	Lavaggio bronco alveolare, tampone tracheo-bronchiale, polmoni	PCR tradizionale PCR quantitativa
<b>Streptococcosi</b> <i>Streptococcus suis</i>	Splenomegalia, congestione pluriviscerale, congestione dei vasi meningei ed encefalici. Possibili quadri di polisierosite fibrinosa.	Suini deceduti, tamponi cerebrali, articolari, pericardici	Isolamento Tipizzazione ceppi
<b>Salmonellosi</b> <i>Salmonella Choleraesuis</i>	Cianosi cutanea, broncopolmonite e pleurite fibrinosa; epatomegalia, linfadenomegalia linfonodi perigastrici	Suini deceduti (rene, milza, polmone, intestino)	Isolamento Prove biochimiche e sierotipizzazione
<b>Malattia di Glässer</b> <i>Glaesserella parasuis</i>	Meningite, artrite, polisierosite fibrinosa	Suini deceduti o sacrificati (questi ultimi da preferire, necessario materiale fresco; se possibile evitare il congelamento)	Isolamento Sierotipizzazione
<b>Mal Rosso</b> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Losanghe cutanee, endocarditi ulceropolipose, artrite cronica; Forme setticemiche	Suini deceduti (cuore, rene e milza)	Isolamento Identificazione biochimica o PCR

## 2.4 TEST DI SENSIBILITA' AGLI ANTIBIOTICI

Il percorso diagnostico trova un suo completamento con la valutazione della sensibilità del patogeno nei confronti di un panel specifico di antibiotici.

Di seguito alcune indicazioni utili alla comprensione dei principi e all'interpretazione dell'esito dell'antibiogramma.

1. La valutazione della sensibilità agli antibiotici *in vitro* si basa sia su metodi qualitativi (es. disco diffusione, metodo Kirby-Bauer) che quantitativi (valutazione della minima concentrazione inibente o MIC con l'impiego di metodi come l'agar diluizione o la microdiluizione in brodo).
2. Indipendentemente dalla metodica utilizzata, l'interpretazione dei risultati del test di sensibilità ai fini terapeutici necessita della disponibilità di aloni d'inibizione (disco diffusione) o break-point (MIC), forniti da organizzazioni internazionali come il Clinical Laboratory standard Institute (CLSI)
3. La disco-diffusione, tuttavia presenta alcuni limiti: metodo non idoneo per alcuni tipi di batteri, ad esempio anaerobi come *Cl. perfringens* o batteri difficili come *G. parasuis*, *B. hyodysenteriae*, *L. intracellularis* o non sempre affidabile per certe molecole come ad esempio la colistina. Sulla base dell'esito dell'antibiogramma, nell'indirizzare la scelta terapeutica, l'agente batterico patogeno viene classificato come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) ad un determinato antibiotico.
4. La minima concentrazione inibente (MIC) è la più bassa concentrazione di un antibiotico in grado di inibire visibilmente la crescita batterica in vitro mettendo in contatto il microorganismo in esame con diluizioni scalari di un antibiotico, contenute in un terreno colturale solido (MIC in agar) o liquido (MIC in brodo). Il valore di MIC, generalmente espresso in  $\mu\text{g/mL}$  (o  $\text{mg/L}$ ), interpretato come già accennato mediante specifici breakpoint (BP) è categorizzato come Sensibile, Intermedio o Resistente fornendo indicazioni in merito all'efficacia terapeutica attesa. La scelta delle molecole antibiotiche da utilizzare, a fronte di un risultato di efficacia in vitro, non può basarsi sulla comparazione dei valori assoluti di MIC ottenuti.
5. Con i test quantitativi, dove il risultato è espresso come valore di MIC (ovvero la minima concentrazione in grado di inibire la crescita batterica) è possibile talvolta anche effettuare una comparazione tra le diverse molecole nei confronti delle quali il patogeno è risultato sensibile, attraverso la valutazione del quoziente (BQ) (ottenuto dal rapporto break-point di sensibilità/MIC), prediligendo quello con risultato maggiore. Come verrà approfondito in seguito, la comparazione tra le diverse molecole sulla base del valore BQ e l'utilizzo di questa informazione per scelte terapeutiche, ha fondamento qualora sia effettuata all'interno della stessa classe antibiotica tenendo presenti *in primis* i principi di uso prudente degli antibiotici (priorità di scelta), e i principi di farmacologia clinica.

Vedi anche quanto descritto nelle pagine tematiche del CRN-AR: <https://www.izslt.it/crab/valori-di-minimum-inhibitory-concentration-mic-e-breakpoint-clinici-nella-pratica-clinica/>

La definizione dei principi attivi da inserire nell'antibiogramma, indipendentemente che si tratti di test qualitativi o quantitativi, è dettata da valutazioni di tipo terapeutico, dalla disponibilità degli standard di riferimento (*breakpoint*) per l'interpretazione dei risultati, fissati da Istituzioni scientifiche per le diverse combinazioni microorganismo-antibiotico, e da principi legati alla standardizzazione della metodica.

Per quest'ultimo aspetto è importante sottolineare come sia opportuno testare un numero limitato di antibiotici evitando, quando possibile, di inserire nell'antibiogramma molecole della stessa classe antimicrobica con analogo comportamento *in vitro*.

A questo scopo, nelle pagine tematiche "Linee Guida e Strumenti" del sito WEB del Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRAB) – IZS Lazio Toscana, sono riportate le "Linee guida per l'interpretazione delle prove di sensibilità ai chemioantibiotici *in vitro* per un utilizzo nella terapia clinica" (<http://www.izslt.it/crab/linee-guida-per-linterpretazione-delle-prove-di-sensibilita-ai-chemioantibiotici-in-vitro-per-un-utilizzo-nella-terapia-clinica/>), con una tabella che include molecole cosiddette "prototipo", con affidabili standards interpretativi, i cui esiti nei test di sensibilità *in vitro* risultano rappresentativi anche per altre molecole della stessa classe/subclasse di antibiotici registrati per uso veterinario

(<https://www.izslt.it/crab/wp-content/uploads/sites/8/2021/03/Molecole-prototipo-e-loro-equivalenti-in-vitro.pdf>).

Inoltre, a supporto dei veterinari pratici, e per l'appropriatezza degli antibiotici da utilizzarsi nelle varie malattie ad eziologia batterica, il CRN-AR ha reso disponibile le tabelle riguardanti:

- le resistenze intrinseche agli antibiotici nei batteri di interesse veterinario (<http://www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario/>);
- i "fenotipi di resistenza eccezionali" (<http://www.izslt.it/crab/fenotipi-di-resistenza-eccezionali/>) in alcune specie batteriche, incluse quelle di interesse veterinario. I fenotipi di resistenza eccezionali necessitano di essere inviati al CRN-AR per le opportune conferme.

Si riportano in **Tabella 6** alcuni esempi relativi a "pannelli di antibiotici" impiegabili nel suino in funzione delle diverse malattie batteriche e relativi agenti eziologici.

**Tabella 6.** Pannello di antibiotici per la valutazione della sensibilità dei ceppi batterici isolati da suino

Enterobatteri Gram -** (es: <i>E. coli</i> )	Gram + (es: <i>S. suis</i> )	Gram – Malattie respiratorie (es: <i>Actinobacillus spp.</i> )	Anaerobi (es: <i>Clostridium spp.</i> )
Aminosidina	Amox./Ac. clavulanico*	Amox./Ac. Clavulanico*	Ampicillina*
Amox./Ac. Clavulanico*	Ampicillina*	Ampicillina*	Bacitracina
Ampicillina*	Cefazolina	Ceftiofur	Doxiciclina
Cefazolina	Ceftiofur	Enrofloxacin	Lincomicina
Cefotaxime	Clindamicina	Florfenicolo	Penicillina
Colistina	Enrofloxacin	Flumequina	Tiamulina
Enrofloxacin	Eritromicina	Gamitromicina	Tilmicosina
Florfenicolo	Florfenicolo	Kanamicina	Tilosina
Flumequina	Kanamicina	Spectinomomicina	Valnemulina
Gentamicina	Oxacillina	SXT***	
Kanamicina	Penicillina*	Tetraciclina	
Sulfisoxazolo	Rifampicina	Tiamulina	
SXT***	Sulfisoxazolo	Tildipirosina	
Tetraciclina	SXT***	Tilmicosina	
	Tetraciclina	Tulatromicina	
	Tilmicosina		

(In relazione all'uso di molecole protette o potenziate fare comunque riferimento al **Box 1**)

\* A parità di sensibilità è preferibile utilizzare penicilline naturali (vedi **Box 3**)

\*\* Da non testare per *Salmonella spp.* (vedi **Box 2**)

\*\*\* Trimethoprim/Sulfonamidi

**Box 1 – Molecole semplici e potenziate**

Quando una molecola è presente sia in formulazione semplice, sia potenziata o protetta (es: sulfamidici e sulfamidici potenziati con trimethoprim o ampicillina/amoxicillina e amoxicillina con acido clavulanico), è sempre preferibile utilizzare in primo approccio un prodotto contenente il principio attivo base e, solo qualora siano presenti delle resistenze o si verifichi inefficacia terapeutica, utilizzare la formulazione potenziata o protetta.

**Box 2 – Peculiarità nelle infezioni da *Salmonella***

Per una maggiore consapevolezza del veterinario, è necessario ricordare che le cefalosporine di prima e seconda generazione e gli aminoglicosidi, anche qualora risultino efficaci *in vitro*, non sono terapeuticamente efficaci *in vivo* nei confronti delle malattie sostenute da *Salmonella*, a causa delle caratteristiche fisico-chimiche e farmacocinetiche di queste classi di molecole e delle caratteristiche infettivologiche e patogenetiche di *Salmonella*. In particolare, è noto che gli aminoglicosidi non sono efficaci verso agenti che, durante la patogenesi dell'infezione, possono avere una fase intracellulare. Non è pertanto corretto usare gli aminoglicosidi neppure nelle enterocoliti da *Salmonella* del suino in quanto *Salmonella*, oltre a riprodursi a livello intracellulare, invade e supera la lamina propria e spesso si localizza nel tessuto linfoide tributario.

## 3. Il corretto approccio terapeutico nei trattamenti con antibiotici

### 3.1 VINCOLI NORMATIVI STABILITI DAI REGOLAMENTI EUROPEI SUI MEDICINALI VETERINARI E SUI MANGIMI MEDICATI, IN RELAZIONE AI TRATTAMENTI CON ANTIBIOTICI

Nelle produzioni animali italiane ed europee gli antibiotici sono farmaci a prescrizione obbligatoria, utilizzati a scopo di trattamento terapeutico (somministrazione ad uno o più animali con una malattia infettiva batterica in atto). L'utilizzo a scopo profilattico (somministrazione a un animale o a un gruppo di animali, prima che si manifestino i segni clinici della malattia, al fine di prevenire l'insorgenza di una malattia o di un'infezione) e metafilattico (somministrazione a un gruppo di animali, a seguito di diagnosi di una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di controllare la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, e che possono già essere infetti a livello subclinico) deve invece essere fortemente limitato, secondo quanto indicato dal Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11/12/2018, relativo ai medicinali veterinari, e al Regolamento (UE) 2019/4 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11/12/2018, relativo ai mangimi medicati.

In particolare:

- L'utilizzo di antibiotici per profilassi è consentito esclusivamente con somministrazioni sul singolo animale e non in terapie di massa, solo in casi eccezionali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi. I mangimi medicati contenenti antibiotici non possono essere quindi utilizzati per fini profilattici.
- L'utilizzo di antibiotici per metafilassi è consentito unicamente quando il rischio di diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva nel gruppo di animali è elevato e non sono disponibili alternative adeguate. La decisione di somministrare antibiotici deve essere effettuata su una prescrizione veterinaria con motivazione documentata e basata su una diagnosi di malattia batterica e sulla comprensione dei fattori di rischio associati al gruppo.

La diagnosi può essere di due tipi: esclusivamente clinica/anamnestica, sostenuta da conoscenze epidemiologiche e cliniche, comprensione dei fattori di rischio associati al gruppo e basata sulla sintomatologia e sui dati storici già presenti in allevamento, oppure associata ad analisi di laboratorio con test di sensibilità; quest'ultima scelta è certamente quella preferibile e che dà maggiori garanzie sull'efficacia della terapia e sulla prevenzione dei fenomeni di antibiotico resistenza.

L'uso responsabile e prudente a scopo di metafilassi o profilassi non può mai essere sistematico, né routinario né applicato per compensare scarsa igiene o pratiche di allevamento inadeguate e deve essere prescritto per una durata limitata a coprire il periodo di rischio. Deve sempre essere basato su conoscenze epidemiologiche e cliniche, con giustificazione documentata ed essere incentrato sul sottoinsieme di animali a maggior rischio.

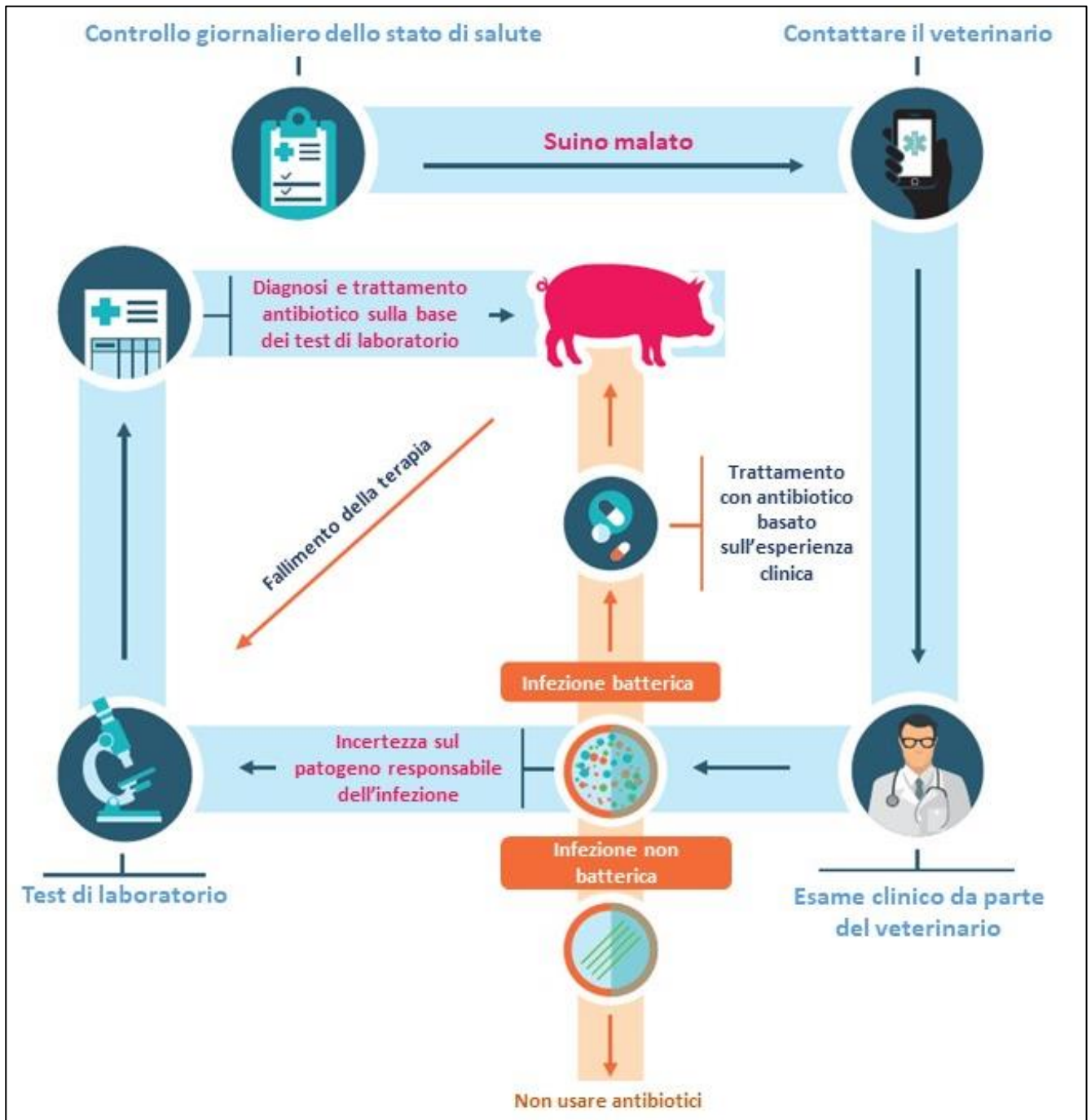
L'approccio preventivo dovrebbe essere infatti basato sull'attuazione di misure di tipo diretto e indiretto (misure gestionali, infrastrutture, profilassi vaccinale...). È possibile, a questo proposito, consultare la documentazione specifica, ai seguenti link: <https://biocheckgent.com/en/about-biosecurity-pig>; <https://www.fondiz.it/quaderni/> - 074 2009 *La biosicurezza in veterinaria*).



### 3.2 PERCORSI DIAGNOSTICI IN CASO DI TRATTAMENTI DI MASSA

Il percorso che guida il trattamento delle malattie batteriche in un allevamento intensivo di suini è stato schematizzato nella **figura n. 1**.

**Figura 1.** Schema di gestione delle infezioni batteriche in un allevamento suino (modificato da Magnusson et al., 2019)



Nella **tabella n.7** vengono elencati sinteticamente i possibili scenari successivi alla colonizzazione di un organismo animale da parte di batteri, con la possibile comparsa di sintomatologia.

**Tabella 7.** Stadi di infezione (Tratto da EMA/CVMP/AWP, 2022)

In seguito all'esposizione ad un patogeno l'animale ospite può attraversare alcuni o tutti i seguenti stadi, a seconda dei diversi meccanismi di interazione:					
	<b>1. Rischio di infezione/ colonizzazione. NO MALATTIA</b>	<b>2. Colonizzato, Non Infetto. NO MALATTIA</b>	<b>3. Infetto. NO MALATTIA</b>	<b>4. Infetto. SUBCLINICO</b>	<b>5. Infetto. CLINICO</b>
<b>Stato microbiologico e interazione con l'ospite</b>	Negativo	Presenza di microrganismi non commensali <b>SENZA</b> risposta immunitaria o Presenza di microrganismi commensali con potenziale patogeno (opportunisti)	Interazione con l'ospite + microrganismo nei tessuti.  <b>Inizio della risposta immunitaria</b>	Infezione e presenza di malattia: interazione microrganismo-ospite + <b>invasione dei tessuti e danno tissutale.</b>  Risposta immunitaria	
<b>Test diagnostici</b>	Test microbiologico negativo.  Altri test di laboratorio negativi*	Test microbiologico può essere positivo.  Altri test di laboratorio negativi*	Test microbiologico e sierologico può essere positivo.  Altri test di laboratorio negativi*	Test microbiologico e sierologico possono essere positivi.  Altri test di laboratorio possono essere positivi*	Test microbiologico e sierologico possono essere positivi  Altri test di laboratorio possono essere positivi*
<b>Stato clinico</b>	<b>Animale SANO NO segni clinici</b>			Animale SUBCLINICO. Segni clinici non osservabili	Animale MALATO. <b>SEGNI CLINICI OSSERVABILI</b>

\* altri test associati all'identificazione del danno tissutale o a una disfunzione (es: conta delle cellule somatiche, ematologia, chimica clinica, istopatologia)

In una recente opinione dell'EMA (EMA/CVMP/AWP, 2022) la possibilità di effettuare trattamenti profilattici con antibiotici è stata esaminata alla luce dei nuovi regolamenti comunitari.

Partendo dai presupposti precedentemente illustrati (eccezionalità dell'utilizzo, rischio elevato, mancanza di alternative), il trattamento profilattico può essere quindi effettuato (solo per terapie individuali) nelle fasi che precedono la malattia, prima della comparsa della risposta dell'organismo e del danno tissutale causati dall'interazione tra microrganismo e ospite (prime tre colonne della tabella). I trattamenti di tipo metafilattico sono consentiti anche per terapie di massa, su un gruppo composto da animali che non hanno (colonne da 1 a 3) o ancora non presentano (colonna 4) i sintomi clinici, a condizione che sia stata effettuata almeno una diagnosi clinica della malattia (colonna 5) in una parte del gruppo a stretto contatto.

In entrambi i casi, l'assenza di una precisa diagnosi negli animali oggetto di trattamento (o perché la malattia non è presente, o perché non è ancora evidenziabile) deve essere compensata dalla dimostrazione di un

rischio molto elevato di diffusione dell'infezione o della malattia infettiva, con conseguenze molto gravi e mancanza di alternative adeguate.

Secondo l'opinione dell'EMA, i principali fattori di rischio possono essere collegati alle condizioni dell'allevamento, allo stato dell'ospite o alle caratteristiche del patogeno:

FATTORI LEGATI ALL'ALLEVAMENTO	OSPITE	PATOGENO
Management	Stato fisiologico (es. svezzamento)	Meccanismo di trasmissione (es. contatto diretto, droplet o aerosol, trasmissione verticale)
Biosicurezza	Stato patologico (es. malattie intercorrenti predisponenti)	Introduzione attraverso animali infetti asintomatici o con malattia in incubazione
Benessere	Stato immunitario	Infezione endemica o presente nei cicli precedenti
		Patogeno che persiste nell'ambiente e nelle attrezzature
		Capacità del patogeno di adattarsi a diverse specie e di resistere a condizioni avverse, climatiche, ambientali, ecc.

I fattori di rischio devono essere valutati congiuntamente alla gravità delle conseguenze sulla salute pubblica e sulla salute e il benessere degli animali, in particolare nei seguenti casi:

- Malattie potenzialmente letali, irreversibili e progressive, passibili di causare gravi danni alla salute pubblica e animale
- Malattie acute a diffusione epidemica, malattie cronicizzate nell'allevamento, malattie ad elevata letalità (es. *Streptococcus suis* e alcuni ceppi di *Actinobacillus pleuropneumoniae*) (RONAFA, 2017)
- Situazioni in cui il mancato trattamento può interferire con i programmi di controllo/eradicazione di determinate malattie
- Mancanza di vaccini efficaci o altri mezzi per assicurare l'immunità agli animali a rischio o mancanza di adeguate misure di controllo

#### PROFILASSI

Il trattamento con antibiotico effettuato in occasione di pratiche mutilatorie (es: castrazione, taglio della coda) è una prassi che deve essere rivalutata ai sensi di quanto indicato nel Regolamento (UE) 2019/6: si tratta infatti di una somministrazione di antibiotico effettuata in maniera sistematica su animali sani, ma attraverso somministrazioni parenterali sul singolo suinetto, con il fine di prevenire l'insorgenza di infezioni. Purtroppo, non esistono studi approfonditi relativi all'effettiva necessità e all'efficacia dell'uso di antibiotici per prevenire le infezioni del sito chirurgico negli animali da allevamento. In letteratura viene comunque riportato che la castrazione chirurgica aumenta il rischio di infezioni batteriche: studi condotti su questo argomento hanno evidenziato che i suini maschi castrati hanno un rischio maggiore del 15% di morire prima dello svezzamento (Lynegaard et al., 2021)

È quindi necessario valutare caso per caso il rischio di infezione e la gravità delle possibili conseguenze; in particolare, andranno valutati: la localizzazione della ferita e la tecnica chirurgica utilizzata, il livello di contaminazione batterica (anche a livello ambientale), lo stato immunitario dell'ospite e l'eventuale presenza di malattie intercorrenti (Dumas et al., 2016).

È importante agire, per quanto possibile, su questi aspetti per ridurre i fattori di rischio e minimizzare l'utilizzo di antibiotico. Per quanto riguarda la castrazione, ad esempio, si sottolinea l'importanza di utilizzare lame disinfettate: per ottimizzare i tempi di lavoro è possibile alternare due lame, lasciando immersa quella non in uso in una soluzione disinfettante (RONAFA, 2017).

Il taglio della coda, che comunque non dovrebbe costituire una pratica routinaria, esita in una ferita che, per tipologia e localizzazione, è meno a rischio di sviluppare infezioni; fermo restando l'applicazione di buone

pratiche igieniche, è quindi auspicabile che nei suinetti soggetti al taglio della coda e non alla castrazione (femmine) non venga somministrato alcun antibiotico.

Resta inteso che la castrazione o il mozzamento della coda praticati dopo il settimo giorno di vita devono essere effettuati unicamente da parte di un veterinario sotto anestesia e con somministrazione prolungata di analgesici; in questi casi la somministrazione peri-operatoria di antibiotico è raccomandata.

Si sottolinea, infine, l'importanza di utilizzare antibiotici registrati per trattamenti di profilassi e di rispettare le indicazioni riportate sul foglietto illustrativo relativamente alla corretta posologia (dose e numero di somministrazioni). Si raccomanda inoltre, come già riportato in premessa, di non utilizzare in questi casi antibiotici HPCIA.

## METAFILASSI

Nell'allevamento suinicolo il ricorso a trattamenti metafilattici è molto frequente, a causa della tipologia di stabulazione, della numerosità dei capi e delle patologie che si riscontrano in azienda; è però importante mantenere alta l'attenzione su questa tipologia di trattamenti, evitando che diventino abitudinari o che siano impiegati per compensare un'igiene carente, pratiche zootecniche inadeguate o una cattiva gestione degli allevamenti. È stato rilevato, ad esempio, che la formazione di box contenenti soggetti non omogenei per sesso e per peso può rappresentare un fattore predisponente all'instaurarsi di infezioni, a causa della maggiore debolezza rilevata in soggetti castrati e in animali molto leggeri (Morales et al., 2017). Potrebbe essere quindi opportuno applicare una sorta di categorizzazione dei diversi box/settori, anche in relazione alla tipologia di animali stabulati, al fine di orientare i percorsi decisionali, in funzione dell'applicazione, o meno, di un trattamento di tipo metafilattico. I settori categorizzati a maggior rischio sono infatti quelli nei quali è più probabile che una patologia di tipo infettivo, proveniente da altri settori, possa attecchire e diffondersi e nei quali è quindi maggiormente giustificabile l'applicazione di un trattamento di tipo metafilattico. D'altra parte, raggruppare in box/settori specifici i soggetti maggiormente esposti al pericolo di contrarre infezioni è il modo migliore per diminuire la probabilità di dover trattare gruppi numerosi di animali o l'intero effettivo.

**In caso di ricorso ad un trattamento metafilattico un prerequisito fondamentale è, quindi, la presenza di una diagnosi di malattia in una parte del gruppo di animali.**

La diagnosi clinica è certamente il primo passaggio indispensabile, ma, ogni volta in cui è possibile, dev'essere confermata da altri esami di approfondimento (es. esami autoptici ed esami di laboratorio).

Il ricorso ad analisi di laboratorio per la verifica della sensibilità agli antibiotici (antibiogramma) dei ceppi isolati è sempre raccomandato ed ancor più auspicabile in tutti quei casi in cui si manifesti una malattia di nuova introduzione, quando intervengono modifiche importanti nella gestione dell'allevamento (ad es. in caso di cambiamento dei fornitori dei suinetti) o nei casi in cui la terapia basata sulla diagnosi clinica non sortisca i risultati desiderati <sup>(1)</sup>. Tuttavia, il ricorso in modo periodico e costante alla diagnosi di laboratorio e all'utilizzo dei test di sensibilità per i ceppi batterici isolati permette di mantenere nel tempo una corretta conoscenza degli agenti patogeni circolanti e della loro sensibilità agli antibiotici, per quanto riguarda le forme cliniche ricorrenti.

Resta inteso che la diagnosi di laboratorio deve partire sempre da soggetti con patologie in atto e rappresentativi delle forme cliniche a probabile eziologia infettiva osservate in quel momento: non sono da considerare significativi i campioni effettuati su animali clinicamente sani, che evidentemente possono comunque essere portatori di microrganismi commensali con potenziale patogeno.

Per quanto riguarda l'entità del "gruppo" da trattare, bisogna considerare diversi aspetti, tra cui i fattori condizionanti lo stato immunitario degli animali (es. provenienza degli animali e problematiche sanitarie nel sito di allevamento precedente; animali sottopeso; problematiche emerse nei cicli precedenti) e le attrezzature disponibili per la somministrazione del farmaco. Quest'ultimo aspetto tecnico può essere particolarmente limitante, in quanto spesso gli allevatori hanno a disposizione sistemi di distribuzione del

---

<sup>1</sup> A questo proposito si ribadisce l'importanza di portare sempre a termine eventuali trattamenti antibiotici iniziati sulla base della diagnosi clinica, in attesa della conferma del laboratorio, per evitare di selezionare resistenze nella popolazione microbica dell'animale.

farmaco (nei mangimi o nell'acqua da bere) che difficilmente consentono di selezionare singoli box; più spesso è possibile selezionare singole parti del capannone. In un'ottica di miglioramento sarebbe importante prevedere nel tempo un investimento sulle strutture con la predisposizione di più sistemi di dosaggio del farmaco che permettano di gestire separatamente le diverse parti dell'allevamento.

Da tenere in considerazione, infine, che alcune categorie sono considerate più critiche e a maggior rischio di sviluppare forme cliniche che necessitano di trattamenti terapeutici metafilattici (es. svezzamento), mentre su altre (es. finissaggio) c'è più margine e la metafilassi può essere limitata al singolo box, tramite somministrazione manuale di mangime medicato.

Risulta quindi importante, all'interno di ogni azienda, mantenere una documentazione aggiornata, a cui fare riferimento al momento della scelta terapeutica, che permetta di attingere informazioni utili al trattamento (2), di documentare quale sia stato il percorso diagnostico (clinico, anatomo-patologico o di laboratorio) e per quale motivo si sia eventualmente deciso di estendere il trattamento antibiotico anche agli animali ancora non malati, ma ritenuti a rischio di contrarre l'infezione, applicando quindi il concetto di "metafilassi". Nel caso di allevamenti multisede, (es. scrofaie e svezzamenti non collocati all'interno del medesimo codice aziendale) o di filiere integrate, per l'impostazione di una terapia antibiotica è possibile basarsi anche su informazioni diagnostiche relative, ad esempio, all'allevamento di provenienza o ad allevamenti collegati epidemiologicamente, nell'ottica di una condivisione di dati che, nel loro complesso, possono concorrere a fornire una visione complessiva della problematica in corso.

È possibile eventualmente registrare i dati relativi alle diverse patologie infettive che si presentano nei vari settori dell'allevamento (settore interessato, tipologia e numero animali, livello di gravità, diagnosi clinica, esito di eventuali esami anatomo-isto patologici, colturali o sierologici, protocollo terapeutico applicato, evoluzione clinica, ecc.) in un documento di cui si fornisce un esempio (vedi **tabella n.8**).

L'esame periodico dei dati riportati sul registro permetterà di valutare l'incidenza, la frequenza e le caratteristiche delle malattie infettive presenti in azienda, in rapporto agli agenti eziologici circolanti e all'adeguatezza delle terapie adottate, in relazione all'esito, con lo scopo di ottimizzare le misure di prevenzione, di adottare corrette scelte terapeutiche e di documentare il percorso diagnostico adottato.

**Tabella 8.** Esempio di registrazioni aziendali

Data	Settore (o allevamento collegato)	Numero box trattati	Diagnosi clinica (descrivere anamnesi e sintomatologia e identificare i box interessati da sintomatologia clinica)	Diagnosi anatomo-isto patologica (descrivere il quadro rilevato)	Diagnosi sierologica	Diagnosi colturale	Esito dell'antibiogramma (indicare identificativo certificato di analisi)	Terapia prescritta	Esito della terapia

Concludendo, il ricorso a trattamenti di metafilassi spesso risulta indispensabile per evitare la diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva in un gruppo di animali, ma richiede sempre una valutazione articolata dei fattori di rischio e dell'effettiva gravità della situazione in esame.

<sup>2</sup> Uno degli gli obiettivi del nuovo PNCAR sarà proprio la creazione di uno specifico applicativo, riportante i dati di antibiotico-resistenza dei batteri patogeni degli animali, sulla base dei dati di AMR prodotti dai laboratori presenti nel territorio nazionale, da consultare ogni volta che si vogliono ottenere informazioni aggiornate sui pattern di resistenza circolanti, al fine di indirizzare il clinico verso un utilizzo appropriato di antibiotici, in attesa degli esiti delle indagini di laboratorio.

Quello che viene richiesto al veterinario, in un'ottica di uso prudente degli antibiotici, è di adottare un approccio nel quale il **percorso diagnostico** sia la guida per la scelta di questo tipo di trattamento: la conoscenza dei patogeni circolanti in azienda, le informazioni sulla provenienza degli animali e su eventuali patologie pregresse, l'effettuazione di esami autoptici, i referti di antibiogrammi aggiornati con regolarità sono tutti aspetti che concorrono a consolidare e avvalorare la scelta terapeutica più appropriata.

### 3.3 CRITERI PER LA SCELTA DELLA MOLECOLA

Nell'approccio razionale all'uso degli antibiotici la scelta della molecola rappresenta un momento fondamentale.

Tale scelta si deve basare su evidenze oggettive relative a caratteristiche di:

- **FARMACODINAMICA:** riguarda gli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo ed il loro meccanismo d'azione; l'antibiotico utilizzato deve essere attivo in vitro verso il microrganismo target. Questa informazione può essere reperita nel foglietto illustrativo del farmaco ma dovrebbe essere anche avvalorata da test di suscettibilità condotti da laboratori diagnostici. Per la maggior parte delle molecole il test di riferimento per la scelta di campo è l'antibiogramma tramite test di Kirby Bauer (vedi Capitolo 2.). Gli antibiotici a spettro d'azione ristretto sono da preferire.
- **FARMACOCINETICA:** Il fatto che un farmaco risulti attivo in vitro non è sufficiente per garantirne l'efficacia in vivo. Il Veterinario prescrittore dovrà infatti tenere presente le caratteristiche di farmacocinetica del farmaco. Le infezioni si localizzano infatti in distretti dell'organismo che non tutti i farmaci raggiungono con la stessa facilità. Questo in alcuni casi è anche fortemente condizionato dalla via di somministrazione.
- **IMPORTANZA DELL'ANTIBIOTICO PER L'UOMO:** attualmente vengono utilizzate a livello europeo due diverse categorizzazioni degli antibiotici in funzione della loro importanza terapeutica e del loro effetto ai fini dell'antibiotico resistenza:
  - Categorizzazione del World Health Organization (WHO, 2019) "Critically important antimicrobials for human medicine", redatto nel 2007 ed aggiornato nel 2019 (6ª revisione). Secondo queste linee guida, i farmaci antibatterici possono essere definiti: Importanti, Molto Importanti, di Importanza Critica per l'uomo (CIAs). A questa ultima categoria appartengono molecole il cui utilizzo richiede la massima cautela, perché la loro perdita di efficacia potrebbe compromettere gravemente la possibilità di instaurare una terapia efficace in infezioni molto gravi per l'uomo (Highest Priority Critically Important Antibiotics, HPCIAs). Per gli antibiotici registrati per uso veterinario, si tratta delle cefalosporine di terza e quarta generazione, dei macrolidi, dei (fluoro)chinoloni e delle polimixine (colistina).
  - Categorizzazione del European Medicines Agency (EMA, 2019) "Categorisation of antibiotics in the European Union", redatto nel 2019. Secondo questo documento i farmaci antibiotici possono essere divisi in 4 categorie relativamente all'uso in medicina veterinaria: A – avoid, per le molecole vietate, B – restrict, per le molecole da assoggettarsi a particolari restrizioni (cefalosporine di terza e quarta generazione, chinoloni e polimixine), C – caution e D – prudence, per le altre molecole, in base alla diversa necessità di preservare la loro efficacia.

Nel presente documento, in attesa che venga definito a livello europeo quale categorizzazione è più opportuno utilizzare, anche sulla base delle disposizioni del Reg. 2019/6 che prevede che venga individuata una lista di antibiotici riservato al trattamento di determinate infezioni nell'uomo, sono stati utilizzati i criteri di classificazione proposti dal documento del WHO.

#### ***Ulteriore possibile criterio di scelta: capacità inibente in vitro (BQ)***

Come accennato in precedenza, la scelta delle molecole antibiotiche da utilizzare, a fronte di un risultato di efficacia in vitro, non può basarsi sulla comparazione dei valori assoluti di MIC ottenuti. In alcuni casi, all'interno di ogni classe e subclasse di antibiotici, è possibile utilizzare il quoziente (BQ), che esprime il

rapporto tra il valore del Breakpoint Clinico di sensibilità utilizzato per l'interpretazione e il valore di MIC rilevato. Un quoziente BQ più elevato di una molecola rispetto ad un'altra nella stessa classe/subclasse è in relazione ad un potere inibente *in vitro* più elevato. Tale possibile approccio, tuttavia, va attentamente valutato anche in ragione di fattori contingenti e pratici, legati al tipo di test di sensibilità agli antibiotici per uso diagnostico.

Infatti, molto spesso i range di diluizioni impiegate nei pannelli commerciali comunemente usati, sono improntati a scopi di diagnostica clinica, non per scopi di ricerca o monitoraggio (ovvero hanno un range variabile e spesso limitato di diluizioni "pesato" intorno ai breakpoint clinici). Vedi anche il link sull'argomento relativo a "Valori di MIC e breakpoint clinici nella pratica clinica" nelle pagine tematiche del CRN-AR, come ulteriore ausilio all'orientamento terapeutico, nel rispetto dei principi dell'uso prudente degli antibiotici e delle nozioni di farmacologia applicata all'uso degli antibiotici: <https://www.izslt.it/crab/valori-di-minimum-inhibitory-concentration-mic-e-breakpoint-clinici-nella-pratica-clinica/>

Infine, nelle pagine tematiche del CRN-AR, allo scopo di incentivare la consapevolezza su argomenti prioritari di resistenze agli antibiotici e sensibilizzare circa i "principi di uso prudente" negli animali, sono disponibili informazioni indipendenti su aspetti critici relativi all'impiego ad alcune classi e subclassi di antibiotici registrati per uso veterinario ("Pillole per il Veterinario Pratico" - <https://www.izslt.it/crab/pillole-per-il-veterinario-pratico/>)

Sulla base dei criteri descritti, gli antibiotici sono stati categorizzati in antibiotici "di prima, di seconda e di terza scelta" (**vedi Tabella n.8**).

- "*Antibiotico di prima scelta*": può essere utilizzato sulla base della diagnosi clinica del veterinario. È comunque opportuno che la diagnosi sia confermata su base eziologica in modo da potere confermare l'accuratezza della prescrizione e potere intervenire in modo efficace in caso di insuccesso terapeutico. Sebbene la via individuale, limitata ai soli animali ammalati, sia sempre da considerare preferibile, è possibile utilizzare l'antibiotico anche per uso di gruppo, per controllare la diffusione di una malattia batterica già diagnosticata all'interno del gruppo stesso (metafilassi). L'utilizzo profilattico deve essere evitato, limitato a casi eccezionali su singoli animali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- "*Antibiotico di seconda scelta*": dovrebbe essere utilizzato in seguito ad una diagnosi eziologica precisa e ad un test di sensibilità *in vitro* che dimostri l'inefficacia dei farmaci di "prima scelta" e /o un comprovato insuccesso terapeutico di tutti i farmaci di I scelta. Sebbene la via individuale sia sempre da considerare preferibile è possibile utilizzarlo anche come uso di massa (metafilattico), solo quando vi è reale necessità e non in sostituzione delle buone pratiche di allevamento. L'utilizzo profilattico deve essere evitato e comunque limitato a casi eccezionali su singoli animali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- "*Antibiotico di terza scelta*": dovrebbe essere utilizzato in seguito a diagnosi eziologica precisa e ad un test di sensibilità *in vitro* che dimostri l'inefficacia dei farmaci di prima e seconda scelta e/o un comprovato insuccesso terapeutico di tutti i farmaci di I e II scelta. Questi farmaci dovrebbero essere utilizzati solo per il trattamento individuale di animali con una malattia clinica ad eziologia batterica in atto. L'utilizzo attraverso l'acqua o il mangime (laddove consentito, es. macrolidi) dovrebbe essere limitato all'uso terapeutico del solo gruppo di animali ammalati. A questo proposito, sarebbe opportuno, qualora possibile, stabulare insieme animali con la stessa forma infettiva batterica in atto, allo scopo di facilitare la terapia, che deve essere mirata ai soli animali malati. L'utilizzo metafilattico deve essere limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore. L'utilizzo profilattico non è accettabile.

**Tabella 8.** Schema di categorizzazione antibiotico I, II e III scelta

Antibiotico	DIAGNOSI	Trattamento INDIVIDUALE	Trattamento MASSA	
			Metafilattico	Profilattico
I° SCELTA	Clinica: sintomatologica	da preferire	Solo in caso di rischio elevato	Evitato o limitato a casi eccezionali per singoli animali
II° SCELTA	Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° Scelta	da preferire	Solo in caso di rischio elevato	Evitato o limitato a casi eccezionali per singoli animali
III° SCELTA	Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° e II° Scelta	da preferire	Solo in casi eccezionali, adeguatamente documentati	Non accettabile

### 3.4 INDICAZIONI SULLA SCELTA DELLA MOLECOLA

Di seguito (**Tabella n.9**) sono fornite alcune indicazioni pratiche: “l’albero decisionale” per la scelta degli antibiotici da utilizzare in corso delle principali malattie batteriche del suino.

**Tabella 9.** Scelta degli antibiotici per la terapia delle principali patologie del suino

Malattia	Antibiotico di I scelta	Antibiotico di II scelta	Antibiotico di III scelta	Profilassi vaccinale
Diarrea neonatale da <i>Escherichia coli</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup>	Amminosidina Amoxicillina Amoxicillina + ac.clavulanico* Apramicina Gentamicina Neomicina	Colistina Chinolonici	Vaccinazione scrofe
Diarrea post-svezzamento da <i>Escherichia coli</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup>	Amminosidina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico* Apramicina Gentamicina Neomicina	Colistina Chinolonici	Vaccino vivo orale per <i>E. coli</i> ETEC
Entero-colite da <i>Salmonella Typhimurium</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup>	Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico*	Colistina Chinolonici	
Salmonellosi sistemica <i>S. Choleraesuis</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup>	Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico*	Cefalosporine III-IV gen. Chinolonici	
Malattia	Antibiotico di I scelta	Antibiotico di II scelta	Antibiotico di III scelta	Profilassi vaccinale



Streptococcosi	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Cefalosporine di I e II gen Tetraciline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Penicillina + streptomina	Cefalosporine III-IV gen.**	NO
Enterite neonatale da <i>Cl. perfringens</i> Colite da <i>Cl. difficile</i>	Cefalosporine di I e II gen Tetraciline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Amoxicillina Ampicillina Penicillina Amoxicillina + ac.clavulanico*	Macrolidi	Vaccinazione scrofe ( <i>Cl.perfringens</i> tipo C)
Ileite da <i>Lawsonia intracellularis</i>	Tetraciline Lincomicina Tiamulina	//	Macrolidi	SI (vaccino vivo orale)
Dissenteria emorragica ( <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> ) Colite da <i>Brachyspira pilosicoli</i>	Lincomicina Tiamulina Valnemulina	//	Macrolidi	NO
Polmonite enzootica	Lincomicina Tiamulina Tetraciline Valnemulina	//	Macrolidi	SI
Polmonite da <i>Pasteurella multocida</i>	Cefalosporine I-II gen. Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup> Tetracilina Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico*	Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi	NO
Pleuropolmonite ( <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> )	Cefalosporine I-II gen. Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup> Tetraciline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico*	Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi	SI
Malattia di Glasser (polisierosite)	Amfenicoli (Tiamfenicolo) <sup>§</sup> Tetracilina Sulfamidici/sulfamidici potenziati Cefalosporine I-II gen	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico*	Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi	SI (sierotipi 4-5)

<sup>§</sup> In merito agli amfenicoli, il cloramfenicolo, il cui utilizzo è vietato negli animali da reddito (Reg. UE 37/2010), può essere usato come molecola prototipo nei test di sensibilità per il tiamfenicolo, autorizzato in questi animali sia in formulazioni orali che iniettabili. La resistenza al cloramfenicolo, però, non necessariamente si riflette in resistenza al florfenicolo, mentre è la resistenza al florfenicolo estende anche verso il cloramfenicolo/tiamfenicolo. Per questo motivo in caso di terapia con amfenicoli, è consigliabile utilizzare il florfenicolo solo in caso di resistenze nei confronti del tiamfenicolo o qualora si verifici insuccesso terapeutico. L'uso estensivo del tiamfenicolo, comunque, favorisce l'emergenza e/o diffusione di meccanismi di resistenza "totipotenti" agli amfenicoli, quindi si consiglia di limitarne l'uso specialmente se per via orale e nella somministrazione di massa (vedi anche <https://www.izslt.it/crab/pillole-per-il-veterinario-pratico/> - "Amfenicoli: Cloramfenicolo, Tiamfenicolo, Florfenicolo, loro uso negli animali zootecnici e resistenze")

\* Impiegare Amoxicillina +Ac. Clavulanico solo quando Ampicillina o Amoxicillina non sono efficaci e quando i risultati del test di sensibilità ne giustificano l'utilizzo (agente patogeno resistente ad ampicillina nei test di sensibilità in vitro).

Vedi anche **Box 3**

\*\* Vedi **Box 4**

### **Box 3 – Aminopenicilline VS penicilline naturali**

Nell'ambito degli antibiotici di *prima scelta*, le aminopenicilline (amoxicillina, ampicillina e loro forme potenziate), non andrebbero considerate alla stessa stregua delle penicilline naturali (penicillina G, penicillina V o fenossimetilpenicillina e penetamato).

Nelle produzioni animali, infatti, è necessario riconsiderare l'uso che si fa delle aminopenicilline per via orale, perché il loro uso esercita pressione di selezione nei confronti di tutti i beta-lattamici, favorendo l'emergenza e il mantenimento negli allevamenti anche delle resistenze alle cefalosporine a spettro esteso (cefalosporine di 3° e 4° generazione, come ceftiofur e cefquinome), nonché ai carbapenemi (farmaci ad uso umano utilizzati come "salvavita" nelle infezioni più gravi).

Un approfondimento sull'impiego delle Aminopenicilline e Penicilline naturali in Medicina Veterinaria è disponibile al link <https://www.izslt.it/crab/pillole-per-il-veterinario-pratico/>

### **Box 4 – Uso prudente delle cefalosporine**

*Streptococcus suis* è generalmente sensibile a penicillina, aminopenicilline non potenziate e cefalosporine di 1ª generazione: l'uso empirico (come prima scelta) di cefalosporine di 3ª-4ª generazione non è pertanto giustificato. Analogamente l'approccio terapeutico prudente nei confronti di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Glaesserella parasuis* e *Pasteurella multocida* non prevede l'utilizzo empirico di tali molecole. È noto infatti che l'utilizzo non prudente di cefalosporine di 3ª-4ª generazione verso batteri sensibili ad antibiotici di prima e seconda scelta seleziona e diffonde resistenze in agenti patogeni specifici o opportunisti degli animali (es. *Escherichia coli*) ed in agenti zoonosici quali, ad esempio, *Staphylococcus aureus* LA-MRSA e *Salmonella* spp.

## 4. Vie di somministrazione dell'antibiotico e gestione degli impianti

La terapia antibiotica in allevamento deve sempre rispettare le indicazioni della prescrizione medico veterinaria; la via di somministrazione, la durata del trattamento e il dosaggio devono coincidere con quanto riportato nel foglietto illustrativo; nel caso in cui si renda necessario effettuare variazioni deve essere inviata una segnalazione di farmacovigilanza al Ministero della Salute e al Centro Regionale di Farmacovigilanza: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=532&area=veterinari&menu=vigilanza](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=532&area=veterinari&menu=vigilanza)

Devono sempre essere rispettati i tempi di sospensione dei farmaci somministrati e nel caso di variazioni, rispetto al foglietto illustrativo, il tempo di sospensione deve essere modificato in base alla prescrizione del medico veterinario. Interrompere e/o sottodosare un antibiotico è un importante fattore di rischio per l'insorgenza dell'antibioticoresistenza.

Si ricordano le due principali **vie di somministrazione**:

- via parenterale:
  - intramuscolo
  - cutanea/sottocutanea
  
- via orale:
  - nel mangime: nel mangime secco  
nel mangime liquido (broda)
  - nell'acqua di bevanda
  - tale e quale o *top dressing*, distribuiti sopra al mangime, senza miscelazione (pratica da evitare)

Al fine di contenere l'AMR la via di somministrazione parenterale deve sempre essere considerata quella preferenziale. Qualora sia necessario trattare un intero gruppo è possibile fare ricorso alla terapia in acqua o, come seconda scelta, nel mangime. Ovviamente devono essere sempre tenute in debita considerazione le caratteristiche di farmacocinetica del farmaco.

ES. Se si utilizzano antibiotici "concentrazione-dipendente" (Es. chinolonici), è più indicato non frazionare la dose giornaliera ma somministrarla in un unico intervento (per via parenterale o con acqua da assumere nel giro di 2-3 ore) in modo da ottenere un picco plasmatico elevato. Viceversa, in caso di utilizzo di antibiotici "tempo-dipendenti" (Beta-lattamici, macrolidi e tetracicline), l'efficacia è correlata alla durata di esposizione e sono più utili somministrazioni ripetute nell'arco della giornata (attraverso il mangime).

Infine, il dosaggio da utilizzare per il trattamento è sempre quello terapeutico ed i tempi di somministrazione devono essere rispettati. L'utilizzo di antibiotici a dosaggi profilattici, ancorché registrati, costituisce sempre un fattore di rischio per l'insorgenza di antibioticoresistenza nelle popolazioni batteriche del gruppo trattato.

## 4.1 BUONE PRATICHE DELLA SOMMINISTRAZIONE PER VIA PARENTERALE

Di seguito sono illustrati alcuni consigli e raccomandazioni per una corretta somministrazione di antibiotico per via parenterale:

- conservare in modo idoneo i flaconi di farmaco (vedere indicazioni foglietto illustrativo), in luogo fresco e asciutto e se necessario a temperatura controllata ed al riparo dalla luce, in modo da conservare inalterato l'effetto terapeutico;
- controllare periodicamente la scadenza dei medicinali;
- utilizzare attrezzature ben pulite e disinfettate, soprattutto lavare di frequente le siringhe multi-dose e sterilizzare gli aghi. Evitare la contaminazione del contenuto dei flaconi di antibiotici "in uso";
- calcolare in modo preciso il dosaggio del farmaco in relazione al peso degli animali (evitare sovra/sottodosaggi);
- non associare più farmaci nella stessa siringa (possibilità di interazione/antagonismo dei principi attivi);
- per praticare correttamente l'iniezione intramuscolare utilizzare aghi di misura corretta rispetto alla taglia dei suini da trattare al fine di superare lo strato di grasso sottocutaneo. Si consiglia in particolare: nei suinetti sotto scrofa (0,9 mm x 13 mm - 20G); negli svezzati (1,2 mm x 20 mm -18G); nei magroni (1,6 mm x 25 mm - 16G); nelle scrofe (1,6 mm x 38 mm - 16G), non riutilizzare aghi piegati, spuntati e storti;
- identificare chiaramente gli animali trattati con gessi colorati o sistemi analoghi.

Ai fini del contenimento delle resistenze antibiotiche, a fronte di alcuni svantaggi legati principalmente a costi più elevati di manodopera ed a una maggiore tecnica nelle manualità di somministrazione (possibilità di ferirsi a contatto con gli aghi o con gli animali, necessità di conoscere le tecniche d'iniezione), il trattamento parenterale è da preferire a quello orale in quanto assicura maggiore precisione: nell'effettuazione del trattamento, nel dosaggio antibiotico e nell'identificazione del capo trattato (vedi **Box 5**).

### **Box 5 – Principali vantaggi nella somministrazione parenterale**

- ✓ Dosaggio accurato;
- ✓ assorbimento più rapido;
- ✓ minima diffusione di antibiotico nell'ambiente;
- ✓ possibilità di trattare anche animali che non mangiano e non bevono;
- ✓ possibilità d'identificare singolarmente i capi trattati.

## 4.2 BUONE PRATICHE DELLA SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE

La somministrazione di antibiotici per via orale, nell'acqua d'abbeverata o nel mangime, è a tutt'oggi, la via di somministrazione di gran lunga più utilizzata nell'allevamento intensivo suino. Questo ha contribuito, nel corso del tempo, ad un utilizzo non sempre razionale e responsabile degli antibiotici, con somministrazioni routinarie e ripetute, spesso di tipo profilattico, in assenza di validi percorsi diagnostici e/o per sopperire a carenze igieniche o gestionali dell'allevamento (vedi Capitolo 5), lunghi regimi terapeutici non giustificati all'interno di un ciclo produttivo.

Di seguito sono illustrate alcune raccomandazioni per una corretta somministrazione di antibiotico per via orale al fine di limitare, contenere o evitare fenomeni di antibiotico-resistenza:

#### 4.2.1 MEDICAZIONE NEL MANGIME SECCO

- il trattamento di norma dovrebbe essere effettuato a scopo terapeutico, cioè in presenza di una malattia batterica opportunamente diagnosticata nel gruppo di animali, previa effettuazione di isolamento dell'agente eziologico e test di sensibilità al fine di scegliere l'antibiotico più adatto
- le somministrazioni a scopo metafilattico dovrebbero essere evitate o quantomeno fortemente limitate a casi eccezionali e giustificati dal veterinario prescrittore
- nel caso di contemporaneo trattamento per via parenterale e per via orale, tenere conto di possibili incompatibilità
- In caso di autoproduzione a livello aziendale a partire dalle premiscele medicate, calcolare con attenzione i dosaggi (vedi **Box 6**), in caso di acquisto di mangime medicato come tale, attenersi scrupolosamente alle indicazioni della prescrizione medico veterinaria
- l'uso dei CIAs nei trattamenti di massa deve essere limitato e condizionato ad alcune indicazioni (vedi Capitolo 3)
- evitare, di ricorrere all'uso in deroga, ovvero anche all'utilizzo di mangime medicato che contenga più premiscele medicate autorizzate (vedi **Box 7**)

##### **Box 6 – Calcolo mangime medicato**

Calcolare il quantitativo di premiscela medicata da incorporare nel mangime seguendo le indicazioni del foglietto illustrativo aggiungendo nel miscelatore il quantitativo necessario di premiscela, in base alla quantità di mangime prodotto ad ogni miscelata (es. X mg di principio attivo /Kg di mangime, corrispondente a Y grammi di premiscela medicata/Kg di mangime, in dipendenza della concentrazione della premiscela medicata). È consigliabile effettuare una prediluizione della premiscela medicata con una piccola quantità di mangime finito prima di incorporarla nella miscela totale. Non sempre i foglietti illustrativi riportano contemporaneamente l'indicazione del dosaggio di premiscela per Kg di peso corporeo e per Kg o quintale di mangime.

##### **Box 7 – La normativa**

Fino al 2011, l'utilizzo di mangimi medicati su ricette in deroga ha avuto ampio utilizzo, si riteneva infatti che la presenza contemporanea di più antibiotici (fino a quattro) fosse la soluzione giusta per tenere sotto controllo le malattie tipiche di quel periodo. Con la nota n° 567-P.16/01/2012 il Ministero della Salute aveva già riconosciuto però che: "il ricorso sistematico alla prescrizione in deroga di premiscele per alimenti medicamentosi, a prescindere dalla valutazione critica circa possibili alternative terapeutiche e una accurata diagnosi, non è accettabile". Il Regolamento (UE) 2019/4 ha stabilito, infine, che il veterinario non può prescrivere mangimi medicati con più di un medicinale veterinario contenente antimicrobici e, inoltre, si deve assicurare che la somministrazione del medicinale veterinario interessato non sia incompatibile con un altro trattamento o utilizzo e che non vi sia alcuna controindicazione o interazione nel caso in cui siano utilizzati diversi medicinali (cfr. art.16 comma 9).

#### 4.2.2 MEDICAZIONE NELL'ACQUA D'ABBEVERATA

- Utilizzare solo prodotti la cui registrazione ministeriale preveda la somministrazione in acqua da bere; verificare sempre le indicazioni riportate sul foglietto illustrativo;
- conoscere le caratteristiche microbiologiche e chimico-fisiche dell'acqua (vedi Capitolo 5);
- l'impianto idrico deve essere correttamente progettato, e sottoposto a periodica pulizia e manutenzione al fine di garantire l'ottimale distribuzione dei farmaci lungo le linee d'abbeverata; prima di utilizzare un dosatore verificarne il corretto funzionamento (Es. controllare che il *dosatron* eroghi la quantità di soluzione madre giusta nel tempo);
- eventuali disinfettanti o biocidi o acidi sciolti nell'acqua (es clorazione dell'acqua) possono inibire l'azione degli antibiotici;
- preparare giornalmente con accuratezza la "soluzione madre" per non alterarne l'effetto terapeutico (vedi **Box 8**);
- al termine della somministrazione lavare le tubature e le vasche con acqua pulita per almeno 24 ore al fine di limitare la formazione di biofilm che possono trattenere il principio attivo.

È fondamentale conoscere e tenere sotto controllo i fabbisogni idrici delle diverse categorie (vedi **Tabella n.10**). Tuttavia, prestare sempre attenzione ad eventuali perdite dagli abbeveratoi o da altre parti del circuito idraulico che potrebbero falsare i dati dei consumi.

**Tabella 10.** Fabbisogni idrici indicativi per le diverse categorie di suini

Categoria suino	Fabbisogno idrico (litri/giorno per capo) *
Lattonzolo	0,1-0,5
Suinetto in svezzamento (6-25 kg)	1-5
Suino in accrescimento (25-50 kg)	4-7
Suino in ingrasso (50-100 kg)	5-10
Suino in ingrasso (100-160 kg)	7-15
Scrofetta da rimonta	5-10
Scrofa gravida	10-20
Scrofa allattante	20-35
Verro	10-15

Fonte CRPA 2006

\* la quantità di acqua assunta varia notevolmente in base al tipo di alimentazione, alla temperatura ambientale, alla tipologia, al numero, al posizionamento degli abbeveratoi, alla pressione dell'acqua ed al periodo della giornata. In condizioni di neutralità termica, il fabbisogno di acqua potabile è pari a circa il 10% del peso vivo (circa un litro di acqua ogni 10 kg di peso vivo). Tuttavia, il consumo è generalmente sovradimensionato dallo spreco di acqua a causa di fattori ambientali (temperatura e umidità relativa). Con l'aumento della temperatura, il consumo aumenta e diminuisce con l'aumento dell'umidità relativa. Quando la temperatura è molto alta, il fabbisogno può aumentare fino al 15-75%. Come regola generale si considera un aumento del consumo d'acqua pari al 1,45% per ogni grado (°C) sopra i 21°C (fonte Pig333.com - <https://www.pig333.com/articles/normal-consumption-and-possible-variables-based-on-room-temperature-4729/>)

**Box 8 – Preparazione “soluzione madre” per il trattamento antibiotico in acqua di bevanda**

Es. Somministrazione farmaco con principio attivo presente ad una concentrazione dell'11%

- 1) Calcolare con la massima precisione il peso degli animali, per es. 100 suini da 50 kg = 5000 kg.
- 2) Dose di principio attivo necessaria: es 10 mg per Kg di peso vivo.
- 3) Quantità di farmaco necessaria:  $10 \text{ mg} (0.00001) \times 5000 \text{ kg} = 0,05 \text{ kg} \times 100/11 = 0,454 \text{ kg}$ .
- 4) Consumo giornaliero dei suini da trattare: considerando che i suini bevono all'incirca 1 litro di acqua ogni 10 kg di peso, un suino di 50kg beve 5 litri di acqua; in totale 500 litri d'acqua.
- 5) Impostazione pompa di somministrazione (dosatron) all'1%.
- 6) 500 litri all' 1% = 5 litri di soluzione madre in cui vanno disciolti 0,454 kg di farmaco.

**4.2.3 MEDICAZIONE NEL MANGIME LIQUIDO (BRODA)**

- Non tutti i tipi di prodotti medicati sono idonei ad essere disciolti nel mangime liquido (broda). La solubilizzazione del medicamento nel mangime liquido è diversa da quella in acqua e dipende sia dagli aspetti chimico-fisici del principio attivo che dai suoi eccipienti, per cui è fondamentale verificare che sul foglietto illustrativo sia indicato “miscelare in mangime liquido”;
- prestare attenzione alla pulizia della vasca: la presenza di residui o di biofilm limita l'efficacia del medicinale sia per adesione alla vasca sia per sua inattivazione da parte degli stessi residui (vale in particolare per penicilline semi-sintetiche, tetraciclina e tilosina);
- adottare particolari accortezze per evitare cross-contaminazioni nel caso in cui si renda necessario medicare solo una parte dei suini presenti in allevamento;
- il quantitativo di medicinale da aggiungere direttamente in vasca va calcolato sulla base del peso vivo o sul consumo di sostanza secca.

In conclusione, sebbene la somministrazione orale (mangime medicato/acqua d'abbeverata) possa vantare ridotti costi di manodopera, dia la possibilità di trattare contemporaneamente molti animali e goda di praticità nella somministrazione, presenta molti svantaggi in relazione alla prevenzione dell'insorgenza di antibiotico-resistenza (**vedi Tabella n.11**).

**Tabella 11.** Principali svantaggi della somministrazione orale ai fini del contenimento AMR

MANGIME SECCO O LIQUIDO	ACQUA ABBEVERATA
Vengono trattati anche animali sani, che non necessitano di somministrazione di antibiotici	
Dispersione di antibiotico nell'ambiente	
Calcolo del dosaggio non sempre preciso	
Persistenza dei principi attivi nelle linee di distribuzione (cross contamination/carry over) e/o nelle tubature a causa del biofilm	
Ridotta assunzione da parte di alcuni animali (causa anoressia, palatabilità...)	L' antibiotico può cambiare il sapore dell'acqua
Incertezza sull'effettivo trattamento di tutta la popolazione*	Necessità di continuo controllo e manutenzione dell'impianto idrico
Assorbimento più lento	Possibile incompatibilità del principio attivo con le caratteristiche chimico-fisiche dell'acqua

\* Gli svantaggi della somministrazione dei mangimi medicati sono rappresentati dal fatto che i dosaggi possono non essere accurati, poiché basati su valutazioni medie di ingestione alimentare (quantità medie di alimento assunto in un determinato periodo fisiologico), ma non tengono conto, per esempio, di variazioni individuali nell'assunzione e del fatto che gli animali malati spesso non si alimentano a sufficienza e che non si ha la certezza che tutto l'effettivo della popolazione venga raggiunto dal corretto dosaggio.



## 5. Gestione degli impianti per la corretta somministrazione dell'antibiotico

### 5.1 IMPIANTO D'ABBEVERATA

#### *Qualità dell'acqua e pulizia degli impianti*

L'efficacia dei farmaci che vengono somministrati attraverso l'acqua d'abbeverata può essere notevolmente influenzata dalle sue caratteristiche chimico-fisiche (vedi **Tabella n.12**). In particolare valori di pH, durezza e salinità possono diminuire la solubilità dei principi attivi e favorire la loro precipitazione lungo le condutture, con conseguente sotto dosaggio del farmaco ed eventuale successiva solubilizzazione dei precipitati, con possibilità di contaminazione per trascinamento.

**Tabella 12.** Caratteristiche chimico fisiche ottimali acqua abbeverata

PARAMETRO	LIMITI MASSIMI RACCOMANDATI
pH	6,5 – 8,0
Nitriti	10 mg/l
Nitrati + nitriti	100 mg/l
Cloruri	< 250 mg/l
Na	< 1000 mg/l
Solfati	< 100 mg/l
Durezza	<20 (°F)
Ac. Solfidrico	(H <sub>2</sub> S) <0
Solidi Totali Disciolti	< 3000 mg/l
Coliformi	1000 per 100 ml

- È consigliabile analizzare l'acqua almeno una volta l'anno e comunque subito dopo variazioni climatiche di un certo rilievo.
- Nel caso di acqua non ritenuta idonea è possibile ricorrere a diversi tipi di trattamento (filtrazione meccanica, filtrazione chimica, utilizzo filtri a carboni attivi, utilizzo di filtri a scambio ionico, deferrizzazione, clorazione).

Per la somministrazione di antibiotico mediante acqua di bevanda è necessaria la presenza in allevamento di particolari attrezzature e l'impianto idrico deve essere idoneamente progettato:

- dovrebbe essere possibile effettuare la medicazione dei soli animali ammalati;
- il sistema dovrebbe essere dotato di valvole di non ritorno che impediscano il reflusso dell'acqua medicata nel sistema;
- è necessario limitare i fondi ciechi, nei quali è possibile che si depositi il principio attivo;
- un sistema idrico a linee aperte è la soluzione da preferire: queste ultime, infatti, possono essere pulite ad intervalli specifici (ogni sezione dovrebbe essere pulita dopo ogni ciclo)

È possibile utilizzare contenitori o vasche a caduta nei quali miscelare accuratamente il farmaco con l'acqua, oppure delle pompe dosatrici applicate lungo le condutture idrauliche. In ogni caso, come accennato in

precedenza (**Tabella n.12**) bisogna conoscere la quantità di acqua consumata dai suini da trattare, tale consumo va preventivamente misurato così come va stimato il peso degli animali.

La **pulizia** degli impianti e delle vasche di miscelazione:

- deve essere eseguita periodicamente per evitare il crearsi di biofilm nelle tubature (stratificazione ed aggregazione complessa di batteri, o altri microrganismi come le alghe, contraddistinta dalla secrezione di una matrice adesiva e protettiva); le sostanze disciolte in acqua e la temperatura ambientale possono accelerare la sua formazione;
- il biofilm può ostruire gradualmente le tubature, così come “imbrigliare” il principio attivo interferendo quindi con la corretta somministrazione di antibiotico;
- la pulizia dell’impianto deve essere condotta con prodotti adatti, seguendo scrupolosamente le istruzioni raccomandate dal produttore. Le formulazioni a basso titolo di perossido d’idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) stabilizzate con acido peracetico sono le più efficaci.

## **5.2 MANGIMI MEDICATI**

### ***Corretto stoccaggio e distribuzione mangime medicato/broda***

Le modalità di approvvigionamento, stoccaggio e somministrazione dei mangimi medicati sono strettamente condizionate dalla tipologia di allevamento (sacchi, sacconi o silos; distribuzione automatica o manuale; quantitativo acquistato in relazione alle dimensioni del gruppo da trattare; riproduzione, ingrasso, cicli produttivi ricorrenti). È necessario in ogni caso uniformarsi a concetti di buone pratiche di conservazione/somministrazione al fine di evitare che la persistenza di bassi livelli di principi attivi nell’ambiente possano predisporre all’insorgenza di fenomeni di antibioticoresistenza, in misura maggiore rispetto alla somministrazione per via parenterale, poiché favoriscono il contatto degli animali e degli agenti batterici associati al suino, ma persistenti nell’ambiente dell’allevamento, con quantitativi sub terapeutici e prolungati di antibiotici. Il rischio di un’azione di pressione di selezione negli agenti batterici patogeni e commensali/opportunisti e zoonosici che contaminano l’ambiente “allevamento” è tanto più elevato quanto maggiore è l’emivita del principio attivo (es. tetracicline).

In particolare si raccomanda di:

- utilizzare, se e per quanto possibile, silos dedicati e identificati per lo stoccaggio dei mangimi medicati;
- adottare adeguate procedure di pulizia dei silos (anche se dedicati) e delle vie di somministrazione al termine di ogni trattamento, soprattutto se si utilizzano in successione mangimi medicati contenenti principi attivi diversi. Le modalità di pulizia possono essere variabili a seconda della tipologia dell’impianto (manuali, con scope, con aria compressa, mediante passaggio di mangime non medicato ecc.);
- identificare i diversi settori nei quali vengono trattati gli animali, mettendo a punto idonee procedure di rintracciabilità, utilizzando eventualmente planimetrie, cartelli, identificazioni singole con spray o gessi, ecc.;
- formare adeguatamente il personale adibito alla somministrazione degli alimenti (o comunque al governo degli animali) per evitare comportamenti a rischio (Es. spargimento casuale di mangime medicato rimasto nei contenitori o nei sacchi, prolungamento della terapia per terminare il contenuto dei silos, perdita di rintracciabilità dei singoli capi, in relazione ai trattamenti, in seguito a rimescolamenti, ecc.);

- controllare in maniera adeguata gli animali durante l'alimentazione con mangime/broda medicati, per svelare eventuali diminuzioni dell'assunzione (inappetenza, diminuita appetibilità, competizione in soggetti deboli) e intervenire con misure correttive adeguate;
- in caso di alimentazione con mangimi liquidi (broda) medicati utilizzare impianti che permettano di selezionare i gruppi di animali da trattare, che evitino passaggio di prodotto medicato a settori non bersaglio (valvole difettose), che permettano di effettuare efficaci pulizie a fine trattamento (vasconi di raccolta del liquido di lavaggio);
- in caso di consegna da parte del mangimificio di due tipologie di mangime (medicato e non medicato in celle diverse del mezzo), assicurarsi che lo scarico del non medicato avvenga prioritariamente.

### **Gestione della produzione**

La produzione dei mangimi medicati può avvenire a livello industriale, nei mangimifici autorizzati, per conto terzi o nei mangimifici aziendali degli allevamenti per il consumo nei propri animali. Nel primo caso l'allevamento utilizzatore acquisterà il mangime medicato (contenente il dosaggio di premiscela medicata specificato nella prescrizione medico veterinaria per mangime medicato) dal mangimificio, nel secondo caso lo produrrà localmente, previo acquisto della premiscela medicata (nella quantità e secondo il dosaggio specificati nella prescrizione medico veterinaria per specialità). In caso di produzione in allevamento di mangime medicato per il consumo sui propri animali, questo non può contenere più di una premiscela medicata e non possono essere presenti scorte di medicinali veterinari contenenti antibatterici e chemioterapici da somministrarsi attraverso gli alimenti liquidi o solidi, fatta salva la detenzione di quantitativi ridotti di tali medicinali, commisurati alle necessità dell'allevamento, sufficiente per un periodo non superiore a sette giorni, da utilizzare in situazioni che richiedono un pronto intervento terapeutico (art. 81 comma 2 D. Lgs. 193/06).

Si raccomanda di:

- Porre attenzione ad errati dosaggi, in difetto o in eccesso, di principi attivi medicamentosi nel mangime medicato e presenza di residui di sostanze antibatteriche, con trascinarsi nelle diverse parti degli impianti (*carry over*);
- mettere in atto idonee procedure di calcolo (a partire dalla prescrizione che riporta i dosaggi per kg di peso vivo o per quintale di mangime), di pesatura e di aggiunta della premiscela, di miscelazione e di verifica;
- effettuare le verifiche di tipo analitico previste per legge (una ogni 100 miscelate e comunque una all'anno nei mangimifici per autoconsumo) ricercando il tenore dei principi attivi dichiarati (con tolleranze stabilite) e utilizzando laboratori autorizzati allo scopo;
- assicurarsi che le premiscele medicate utilizzate per la produzione dei mangimi non siano scadute o vicine alla scadenza (in relazione al tempo minimo di conservazione del mangime prodotto).

**Per minimizzare il fenomeno del *carry over* si raccomanda di:**

- utilizzare principi attivi in formulazioni granulari e non pulverulente
- effettuare idonei e frequenti interventi di manutenzione dei miscelatori
- utilizzare prevalentemente miscelatori orizzontali
- utilizzare, se possibile, miscelatori dedicati per la produzione di mangimi medicati e "puliti"
- includere premiscele pre-diluite, di principi attivi che richiedono bassi dosaggi
- adottare idonee modalità di movimentazione del mangime medicato
- adottare idonee procedure di pulizia dell'impianto in seguito a produzione di medicati
- adottare idonee modalità di verifica, anche di tipo analitico (vedi **Box 9**).

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

**Box 9 – Esempio di validazione analitica delle procedure di dosaggio di premiscela medicata e di pulizia degli impianti di miscelazione/distribuzione**

- produzione mangime medicato con premiscela medicata A;
- pulizia dell'impianto con mangime pulito (miscelatore e linee di distribuzione/stoccaggio);
- produzione di mangime medicato con premiscela medicata B;
- nel mangime medicato con premiscela medicata B effettuare determinazione del tenore analitico di B e del carry over di A;
- se necessario (es. rilievo di carry over di A dopo una pulizia) ripetere il ciclo di pulizia, fino ad ottenere valori di carry over di A negativi.

***Procedure di pulizia degli impianti***

Se non è possibile raggiungere direttamente l'interno del miscelatore per rimuovere i residui di mangime prodotto precedentemente, effettuare una o più miscele di pulizia (mangime pulito, crusca, ecc. in quantità proporzionale alla capacità del miscelatore).

1. Il passaggio del "mangime di pulizia" deve essere esteso anche agli impianti di distribuzione e/o stoccaggio.
2. Il numero di miscele di pulizia da effettuare è strettamente condizionato dal processo produttivo specifico e dalla tipologia della premiscela medicata utilizzata e deve essere valutato in maniera analitica (validazione del processo di pulizia). Se possibile, accantonare il "mangime di pulizia" prodotto, identificarlo come "intermedio di lavorazione" (lotto e principio attivo utilizzato) e utilizzarlo alla successiva produzione di mangime medicato.
3. Solo se la modalità di produzione (saltuaria, con lunghi intervalli tra diverse produzioni di medicati) non consente di accantonare il "mangime di pulizia" tra una produzione di medicato e un'altra, è possibile utilizzarlo come "coda" di terapia, per i medesimi animali che hanno ricevuto il trattamento specifico (tale modalità dovrebbe essere, per quanto possibile, limitata ai casi strettamente indispensabili).

## 6. Criticità /soluzioni nelle diverse fasi dell'allevamento suino

Spesso gli antibiotici nell'allevamento intensivo sono purtroppo utilizzati come strumento "complementare" per il raggiungimento di standards produttivi ottimali; ne consegue inevitabilmente un utilizzo irrazionale e non responsabile o prudente che comporta un serio fattore di rischio per l'insorgenza di fenomeni di antibioticoresistenza.

Il tipo di utilizzo e la via di somministrazione variano in funzione della fase del ciclo produttivo, delle problematiche sanitarie del singolo allevamento, del tipo di strutture e delle tecnologie presenti in azienda. Di seguito sono illustrate le principali "criticità e soluzioni", in merito al buon uso dell'antibiotico, riscontrabili nelle diverse fasi d'allevamento.

### 6.1 SUINETTI SOTTO-SCROFA

La permanenza in sala parto è generalmente compresa tra 21 e 28 giorni ed in questa fase produttiva l'antibiotico viene soprattutto utilizzato durante la prima settimana di vita del suinetto; le diverse criticità tipiche di questo periodo possono comportare un uso non sempre razionale dell'antibiotico.

Di seguito (**Tabella n.13**) vengono elencate le maggiori criticità riscontrate, gli errati interventi solitamente adottati e le eventuali soluzioni proposte per limitare l'uso di antibiotico.

**Tabella 13.** Criticità/soluzione suinetti sotto-scrofa, ai fini del contenimento AMR

Criticità	Interventi comunemente adottati, ma da evitare o vietati	Soluzioni consigliate
Diarrea neonatale	Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici	Applicare un appropriato programma vaccinale su scrofe e scrofette prima del parto
		Effettuare accurato lavaggio delle scrofe prima dell'ingresso in sala parto
		Innalzare il livello di igiene, pulizia e disinfezione delle sale parto
		Effettuare il precoce pareggiamento delle covate per favorire l'assunzione di colostro
Patologie respiratorie/setticemiche	Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici	Favorire il corretto sviluppo intestinale dei suinetti, prediligendo lo svezzamento a 28gg
		Evitare sbalzi di temperatura e controllare periodicamente la temperatura all'interno delle sale parto
Pratiche mutilatorie (castrazione; limatura denti, caudotomia ...)	Trattamenti profilattici	Garantire adeguati livelli d'igiene delle sale parto
		Tutto pieno/tutto vuoto.
		Concentrare le pratiche mutilatorie in un unico intervento con vantaggi anche in termini di minor stress per i suinetti, minori costi di manodopera e unica somministrazione di antibiotico, evitando comunque l'uso di HPCIA.

## 6.2 SUINETTI DURANTE LA FASE DI POST SVEZZAMENTO

La fase post svezzamento va dallo svezzamento (21-28 giorni) fino al raggiungimento del peso di circa 20-30 Kg. La durata e le modalità di gestione di questa fase del ciclo produttivo variano in funzione delle strutture e dell'organizzazione aziendale, di seguito si riportano alcuni esempi:

- Fino a 15-20 Kg, suinetti allevati in gabbiette sopraelevate con pavimento fessurato poi in un secondo periodo “di messa a terra”, fino ai 30 Kg, in box con pavimento pieno o fessurato.
- Dopo l'allontanamento dalle scrofe, vengono subito messi in box con pavimento fessurato dove permangono fino ai 20-25 Kg.
- Allevamenti strutturati in modalità multi-sito; questa fase viene effettuata in strutture fisicamente separate e distanti dalla scrofaia e dall'ingrasso.

In ogni caso si tratta di uno dei momenti più delicati dell'intero ciclo produttivo, a causa del sovrapporsi di eventi stressanti che innescano una serie di patologie batteriche e virali tipiche di questa fase: colibacillosi, streptococcosi, polmonite enzootica, Malattia di Glässer, PRRS. Per questi motivi, l'uso di antibiotici durante il post-svezzamento è ampiamente diffuso ed è frequente il rischio di utilizzare contemporaneamente, attraverso la somministrazione orale e parenterale, diverse tipologie di molecole, che non sempre agiscono tra loro in maniera sinergica.

Risulta quindi fondamentale evitare, in questa fase, sia l'uso in deroga (vedi box normativo Capitolo 4) che l'uso empirico dell'antibiotico a favore invece di un impiego responsabile e razionale, con interventi mirati. Di seguito vengono elencate le maggiori criticità riscontrate in questo periodo, gli interventi solitamente adottati e le eventuali soluzioni proposte per limitare l'uso di antibiotico (**Tabella n.14**).

**Tabella 14.** Criticità/soluzione suinetti post svezzamento, ai fini del contenimento AMR

Criticità	Interventi comunemente adottati, ma da evitare o vietati	Soluzioni consigliate
Diarrea post svezzamento	Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici	Tutto pieno/tutto vuoto rigoroso con accurate operazioni di pulizia e disinfezione
		Acidificazione del mangime
		Creazione dei gruppi di svezzamento il più possibile omogenei per età
		Ottimizzazione delle condizioni ambientali
		Svezzamento non prima dei 28 giorni
		Ottimizzazione quali quantitativa della componente proteica del mangime
		Somministrazione di mangime sotto-scrofa per favorire lo sviluppo intestinale dei suinetti*
		Vaccinazione dei suinetti sotto-scrofa
		Tutto pieno/tutto vuoto rigoroso con accurate operazioni di pulizia e disinfezione
Patologie dell'apparato respiratorio	Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici	Ottimizzazione delle condizioni ambientali
		Acidificazione del mangime
		Creazione di gruppi di svezzamento il più possibile omogenei per età
		Vaccinazione dei suinetti per le principali malattie respiratorie dell'allevamento

\* La principale funzione del mangime sotto-scrofa, non è quella di coprire i fabbisogni nutritivi. È abbastanza improbabile che il suinetto soddisfi i propri bisogni nutritivi con l'alimento a secco quando è ancora disponibile il latte materno. Soprattutto nei primi 15 giorni di vita l'interesse per il mangime sembra essere motivato da stimoli ludici piuttosto che alimentari. Il motivo per il quale viene utilizzato il mangime pre-starter è soprattutto quello di abituare i suinetti all'alimentazione a secco per indurre una più precoce e maggiore assunzione di mangime durante la successiva fase dello svezzamento. Per raggiungere questo obiettivo, spesso, in sala parto viene purtroppo utilizzato lo stesso mangime medicato che i suinetti avranno a disposizione subito dopo lo svezzamento. È abbastanza evidente, però, che il basso consumo di alimento a secco in sala parto si traduce in un sotto-dosaggio dell'antibiotico veicolato dal mangime.

### 6.3 RISTALLO/INGRASSO

Costituisce la prima fase del magronaggio, viene effettuato in strutture appositamente dedicate dove mutano nuovamente le condizioni di allevamento e di alimentazione, è un periodo delicato (vedi **Tabella n.15**) in quanto si concentrano alcuni fattori stressanti, segue poi l'ingrasso fino alla macellazione.

**Tabella 15.** Criticità/soluzione nel ristallo/ingrasso, ai fini del contenimento AMR

Criticità	Interventi comunemente adottati, ma da evitare o vietati	Soluzioni consigliate
Trasporto animali;		Costituire gruppi omogenei
rimescolamento e formazione di nuovi gruppi;		Preferire suini provenienti da unico fornitore
cambiamenti ambientali e di alimentazione (non è più "ad libitum" ma razionata, con 2 o 3 somministrazioni giornaliere)	Trattamenti profilattici al ristallo	Effettuare accurata pulizia e disinfezione tra cicli produttivi Adottare adeguata profilassi vaccinale in svezzamento
Patologie di tipo respiratorio (PRRS, Virus influenzali, <i>Actinobacillus pleuropneumonia</i> e <i>Pasteurella multocida</i> );	Trattamenti metafilattici/ terapeutici ripetuti	Accurata conoscenza dell'epidemiologia delle principali patologie intra-allevamento Identificazione dei fattori di rischio
Patologie gastro-intestinali ( <i>Salmonella</i> spp., <i>Brachyspira</i> spp., <i>Lawsonia intracellularis</i> )		Messa a punto di interventi vaccinali e trattamenti antibiotici mirati in base ai pattern di circolazione dei patogeni tra le varie unità dell'allevamento

## 6.4 SCROFE IN GESTAZIONE

Generalmente l'uso di antibiotico nelle scrofe in gestazione è quasi esclusivamente per trattamenti per via parenterale in presenza di sintomi quali zoppia, anoressia, febbre, ecc. Infatti, rispetto a quanto avveniva alcuni anni addietro, sono nettamente diminuiti i "trattamenti a tappeto" con mangimi medicati, effettuati allo scopo di "pulire le scrofe" e prevenire patologie a carico dell'apparato uro-genitale come cistiti, metriti e aborti. In alcune realtà, tuttavia, vengono purtroppo ancora effettuati un paio di trattamenti all'anno più per abitudine che per reale necessità (vedi **Tabella n.16**).

**Tabella 16.** Criticità/soluzione scrofe in gestazione, ai fini del contenimento AMR

Criticità	Interventi comunemente adottati, ma da evitare o vietati	Soluzioni consigliate
Complicazioni batteriche in corso di infezioni virali generalizzate da PRRS o SIV  Patologie a carico dell'apparato uro-genitale come cistiti, metriti e aborti	Trattamenti metafilattici e soprattutto profilattici	Controllo delle infezioni sostenute da virus influenzali, PRRS  Rigorosa applicazione di misure di biosicurezza  Formazione del personale sull'individuazione dell'estro  Doppia rilevazione giornaliera dei calori  Adeguata pulizia gabbie/box  Corretta formulazione del mangime per evitare la stipsi  Adeguato apporto idrico  Attuazione di programmi vaccinali aziendali specifici: da elaborare sulla base delle informazioni epidemiologiche derivate da esami sierologici effettuati con cadenza periodica su un numero significativo di animali.



## 6.5 SCROFE IN SALA PARTO

La maggior parte dei trattamenti antibiotici in sala parto, vengono effettuati allo scopo di prevenire o curare le malattie puerperali comunemente indicate come MMA (Sindrome della Metrite, Mastite, Agalassia) o PDS (Sindrome della Disgalassia Postparto).

Sebbene in realtà si tratti di entità multifattoriali, vengono purtroppo ricondotte ad un'eziologia batterica e in molte aziende è consuetudine cercare di prevenirle mediante trattamento antibiotico "a tappeto" che può essere evitato agendo correttamente sui principali fattori di rischio chiamati in causa nel determinismo delle malattie puerperali (vedi **Tabella n.17**).

La strategia da adottare per un uso più razionale degli antibiotici in questa fase dovrebbe prevedere una combinazione tra interventi di tipo manageriale, osservazione clinica della scrofa e della nidiata.

**Tabella 17.** Criticità/soluzione scrofe in sala parto, ai fini del contenimento AMR

Criticità	Interventi comunemente adottati, ma da evitare o vietati	Soluzioni consigliate
Patologie puerperali	Trattamento profilattico di tutte le scrofe con antibiotico <i>long-acting</i> al momento del parto o tramite somministrazione di mangime medicato per più giorni	Assicurare un elevato livello igienico-sanitario delle sale parto Adottare adeguati regimi alimentari in gestazione per evitare scrofe in sovrappeso
Dismetabolie o endotossiemia da costipazione (frequenti durante la lattazione)	Le scrofe vengono trattate con antibiotico per errori di interpretazione	Formare operatori in grado di garantire una efficace assistenza al parto Definire i criteri per stabilire quando una scrofa deve essere trattata con antibiotico Osservazione clinica della scrofa e della nidiata e rilevamento della temperatura su tutte le scrofe nei primi tre giorni successivi al parto
Errori diagnostici (Es. ipertermia)		Si considera ipertermia di origine infettiva una $T > 40\text{ °C}$ * L'iporessia o l'anoressia devono essere ricondotte ad uno stato infettivo solo se sono accompagnate da un altro sintomo, tra cui ipertermia, scolo vaginale o mastite.

\* Il segno clinico più importante è, senza dubbio, l'ipertermia. La temperatura normale della scrofa è compresa tra 38 e 38.5 °C. In prossimità del parto viene considerato normale un aumento fino a 39.5°C a causa dell'attivazione di processi metabolici legati alla produzione del latte, mentre è da considerare di origine infettiva una T di 40 °C.

## Indice delle tabelle e dei box

### TABELLE

Tabella n.	Contenuto	Pagina n.
1	<i>“Protocolli diagnostici” per la diagnosi delle principali malattie nell'allevamento suino</i>	5
2	<i>Clinica delle principali malattie enteriche ad eziologia batterica del suino</i>	6
3	<i>Diagnostica delle principali malattie batteriche enteriche del suino</i>	7
4	<i>Clinica delle principali patologie batteriche respiratorie e sistemiche del suino</i>	8
5	<i>Diagnostica delle principali patologie batteriche respiratorie e setticemiche del suino</i>	8
6	<i>Pannello di antibiotici per la valutazione della sensibilità dei ceppi batterici isolati da suino</i>	10
7	<i>Stadi di infezione (Tratto da Ema, 2022)</i>	14
8	<i>Schema di categorizzazione antibiotico I, II e III scelta</i>	20
9	<i>Scelta degli antibiotici per la terapia delle principali patologie del suino</i>	20, 21
10	<i>Fabbisogni idrici indicativi per le diverse categorie di suini</i>	26
11	<i>Principali svantaggi della somministrazione orale ai fini del contenimento AMR</i>	27, 28
12	<i>Caratteristiche chimico fisiche ottimali acqua abbeverata</i>	29
13	<i>Criticità/soluzione suinetti sotto-scrofa, ai fini del contenimento AMR</i>	33
14	<i>Criticità/soluzione suinetti post svezzamento, ai fini del contenimento AMR</i>	34
15	<i>Criticità/soluzione nel ristallo/ingrasso, ai fini del contenimento AMR</i>	35
16	<i>Criticità/soluzione scrofe in gestazione, ai fini del contenimento AMR</i>	36
17	<i>Criticità/soluzione scrofe in sala parto, ai fini del contenimento AMR</i>	37

### BOX

BOX n.	Contenuto	Pagina n.
1	<i>Molecole semplici e potenziate</i>	11
2	<i>Peculiarità nelle infezioni da Salmonella</i>	11
3	<i>Aminopenicilline VS penicilline naturali</i>	22
4	<i>Uso prudente delle cefalosporine</i>	22
5	<i>Principali vantaggi nella somministrazione parenterale</i>	24
6	<i>Calcolo mangime medicato</i>	25
7	<i>La normativa</i>	25
8	<i>Preparazione “soluzione madre” per il trattamento antibiotico in acqua di bevanda</i>	27
9	<i>Esempio di validazione analitica delle procedure di dosaggio di premiscele medicate e di pulizia degli impianti di miscelazione/distribuzione</i>	32

## Bibliografia

Decreto del Ministero della Salute del 16 ottobre 2017. *Revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso veterinario contenenti «ossido di zinco», da somministrare per via orale a specie da produzione alimentare.* <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/11/14/266/sg/pdf>

Decreto del Ministero della Salute del 25 luglio 2016 n. 117. *Revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso veterinario contenenti «colistina» in associazione con altri agenti antibiotici per somministrazione orale.* [http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML;jsessionid=iQp9DrQ4karwAH7pf++rmw\\_.ntc-as4-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-08-24&atto.codiceRedazionale=16A06233&tipoSerie=serie\\_generale&tipoVigenza=originario](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML;jsessionid=iQp9DrQ4karwAH7pf++rmw_.ntc-as4-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-08-24&atto.codiceRedazionale=16A06233&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario)

Decreto legislativo del 06 aprile 2006 n.193. *Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari.* <http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/07193dl.htm>

Dumas SE, French HM, Lavergne SN, Ramirez CR, Brown LJ, Bromfield CR, Garrett EF, French DD, Aldridge BM (2016). *Judicious use of prophylactic antimicrobials to reduce abdominal surgical site infections in periparturient cows: part 1 - a risk factor review.* Vet Rec. 2016 Jun 25;178(26):654-60. doi: 10.1136/vr.i103677. PMID: 27339926.

EMA (2015). *Questions and answers on Gugal 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets (zinc oxide).* EMA/709250/2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Gugal\\_33/WC500197083.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Gugal_33/WC500197083.pdf)

EMA (2019). *Categorisation of antibiotics in the European Union* (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf)

EMA/AMEG (2016). *Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health* (EMA/CVMP/CHMP/231573/2016). [https://www.ema.europa.eu/documents/scientificguideline/updated-advice-use-colistin-products-animals-within-european-union-developmentresistance-possible\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientificguideline/updated-advice-use-colistin-products-animals-within-european-union-developmentresistance-possible_en-0.pdf)

EMA/CVMP/AWP (2022). *Reflection paper on prophylactic use of antimicrobials in animals in the context of Article 107(3) of Regulation (EU) 2019/6* (EMA/CVMP/AWP/387275/2020). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019/6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019/6_en.pdf)

Guardabassi L, Jensen L.B. and Kruse H (2008). *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. Blackwell publishing.

Lynegaard, J.C., Larsen, I., Hansen, C.F., Nielsen J.P., Amdi C. (2021). *Performance and risk factors associated with first antibiotic treatment in two herds, raising pigs without antibiotics.* Porc Health Manag 7, 18. <https://doi.org/10.1186/s40813-021-00198-y>

Magnusson, U. (2021). *How to use antibiotics effectively and responsibly in pig production for the sake of human and animal health.* Budapest. FAO. <https://www.fao.org/3/cb4158en/cb4158en.pdf>

Magnusson, U., Sternberg, S., Eklund, G., Rozstalnyy, A. (2019). *Prudent and efficient use of antimicrobials in pigs and poultry.* FAO Animal Production and Health Manual 23. Rome. FAO. <https://www.fao.org/3/ca6729en/ca6729en.pdf>

Morales J., Dereu A., Manso A., de Frutos L., Piñeiro C., Manzanilla E.G., Wuyts N. (2017). *Surgical castration with pain relief affects the health and productive performance of pigs in the suckling period.* Porc Health Manag 3, 18. <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0066-1>

Nota del Ministero della Salute del 5/02/2017 n.3825. *Medicinali veterinari contenenti ossido di zinco in animali produttori di alimenti.* [http://www.fnovi.it/sites/default/files/Ossidodizinc0003825-15\\_02\\_2017-DGSAF-MDS-P%20\(2\).pdf](http://www.fnovi.it/sites/default/files/Ossidodizinc0003825-15_02_2017-DGSAF-MDS-P%20(2).pdf)

Regolamento (UE) 2019/4 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, *relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di mangimi medicati, che modifica il regolamento (CE) n. 183/2005 del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga la direttiva 90/167/CEE del Consiglio*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0004>

Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, *relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006>

RONAFA (2017). *EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety* (RONAFA). [EMA/CVMP/570771/2015]. *EFSA Journal* 2017;15(1):4666, 245 pp.doi: 10.2903/j.efsa.2017.4666. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4666>

WHO (2019). *Critically important antimicrobials for human medicine*. 6th revision. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Karriker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson (2012). *Diseases of Swine 10th Edition*. Wiley-Blackwell.