



di **ANDREA SETTI**
Gdl Farmaco FNOVI

Uso razionale degli antibiotici in zootecnia alla luce del Reg. UE 2019/4 (Prima parte)

Per trattare l'uso razionale degli antibiotici in zootecnia alla luce del REG. UE 2019/4, bisogna partire dalla base normativa europea, passando da note/circolari italiane di "transizione", da alcuni pareri dell'EMA e dalle classificazioni degli antibiotici CIAs del WHO e dell'EMA. La base normativa è rappresentata oltre che dal **Regolamento UE 2019/4**, 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, dal **Regolamento UE 6/2019**, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE, dal **Regolamento Delegato (UE) 2021/1760** della Commissione del 26 maggio 2021 che integra il **regolamento (UE) 2019/6** del Parlamento europeo e del Consiglio mediante la definizione di criteri per la designazione degli antimicrobici che devono essere riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo e, da ultimo, dal **Regolamento di esecuzione (UE) 2022/1255** della Commissione del 19 luglio 2022 che designa gli antimicrobici o i gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo, conformemente al **regolamento (UE) 2019/6** del Parlamento europeo e del Consiglio. Oltre a tali atti normativi bisogna far riferimento ad alcuni pareri dell'EMA (Agenzia europea per i medicinali) in particolare due "Advice".

• **Rapporto EMA:** Parere sulla designazione di antimicrobici o gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo - in relazione alle misure di attuazione ai sensi dell'articolo 37, paragrafo 5, del regolamento (UE) 2019/6 sui medicinali veterinari

(16 February 2022 EMA/CVMP/678496/2021 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).

• **Rapporto EMA:** Parere sulle misure di attuazione ai sensi dell'articolo 106, paragrafo 6, del regolamento (UE) 2019/6 sui medicinali veterinari - analisi scientifica dei problemi e raccomandazioni per garantire una somministrazione sicura ed efficiente dei medicinali veterinari orali attraverso vie diverse dai mangimi medicati (28 August 2020 EMA/CVMP/508559/2019 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use).

L'Italia ha poi redatto due note esplicative:

• Nota esplicativa sull'applicazione del 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. (0002295-28/01/2022-DGSAF-MDS-P).

• Nota esplicativa in merito all'applicazione del Regolamento (UE) 2019/4 relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di mangimi medicati (20/06/2022).

In buona sostanza le due note affermano che nelle more dell'adozione di una normativa nazionale aggiornata, si ritiene utile fornire alcuni chiarimenti e criteri operativi per la fase transitoria che segue l'applicazione dei regolamenti. Le disposizioni nazionali in conflitto o superate dal regolamento sono immediatamente inapplicabili, le disposizioni nazionali inserite nel recepimento nazionale e compatibili con le prescrizioni del regolamento, restano tutt'ora vigenti e necessitano di una abrogazione esplicita: Decreto Legislativo n. 193/2006 e ss.mm., Decreto Legislativo 90/1993 e ss.mm., Decreto Ministeriale 16/11/1993 e ss.mm.

Infine sono da considerare le classificazioni degli antibiotici CIAs del WHO e dell'EMA:

• Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision ISBN 978-92-4-151552-8 © World Health Organization 2019. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use.

• 4 February 2019 EMA/CVMP/CHMP/682198/2017 Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answer to the request from the European Commission for 5 updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in 7 animals - Categorisation of antimicrobials.

RAPPORTO EMA 28 AUGUST 2020 EMA/CVMP/508559/2019

Il parere tiene conto delle disposizioni del regolamento (UE) 2019/4 sui mangimi medicati. Pertanto, misure adeguate per le vie orali diverse dai mangimi medicati dovrebbero affrontare il **sovradosaggio** e il **sottodosaggio**, la somministrazione non intenzionale ad animali non bersaglio, il rischio di **cross-contamination** del mangime, i **residui** nelle attrezzature di somministrazione dei mangimi e nei sistemi di abbeveraggio ed il **rilascio di questi prodotti nell'ambiente**. La scelta di un medico veterinario sull'opportunità di prescrivere un medicinale ad uso veterinario o un mangime medicato per il trattamento di gruppo di animali produttori di alimenti dipenderà da diversi fattori. La scelta del metodo di somministrazione più appropriato da utilizzare in una

determinata situazione dovrebbe spettare al veterinario prescrittore, che è a conoscenza del particolare allevamento interessato, delle sue attrezzature e delle possibili alternative terapeutiche.

CONSIDERAZIONI SU SPECIE ANIMALI BERSAGLIO SPECIFICHE

Nei ruminanti, a causa della loro specifica anatomia gastrointestinale, gli antimicrobici orali vengono solitamente utilizzati solo negli animali giovani, cioè pre-ruminanti. Nei suini, gli antimicrobici vengono solitamente somministrati per via orale a gruppi di animali, la maggior parte dei trattamenti di gruppo antimicrobici viene somministrata a suini svezzati.

METAFILASSI - PROFILASSI/PREVENZIONE

Per ragioni pratiche, le formulazioni di premiscelate medicate sono state storicamente utilizzate più spesso per la prevenzione o la metafilassi delle malattie, spesso di trattamenti senza isolamenti e/o antibiogrammi, che servono a “governare” una fase critica della vita del suino, senza intervenire sui veri problemi che stanno alla base: distacco dalla madre, rimescolamento delle nidiate, spostamento/trasporto, ambienti nuovi. Come medici veterinari dovremmo farci carico di agire sul management in allevamento, per spezzare quell’insieme di fattori che conducono alle patologie condizionate tipiche di tale fase. Si noti che le definizioni di «metafilassi» e «prevenzione/profilassi» differiscono tra il regolamento (UE) 2019/6 e l’attuale definizione utilizzata dalle autorità di regolamentazione dei medicinali veterinari nelle linee guida del CVMP sulla dimostrazione dell’efficacia per uso veterinario medicinali contenenti sostanze antimicrobiche (EMA/ CVMP/627/2001 Rev. 1), entrata in vigore nell’agosto 2016. In precedenza, non era stata stabilita una definizione armonizzata a livello UE per le indicazioni nell’autorizzazione all’immissione in commercio per “profilassi” e “trattamento” e il termine “metafilassi” non è stato utilizzato in tutti gli Stati membri. Si riportano le definizioni del Regolamento UE 6/2019.

Definizione Metafilassi

Articolo 4 comma 15 del regolamento (UE) 2019/6 (metafilassi): “La somministrazione di un medicinale a un gruppo di animali dopo che è stata stabilita una diagnosi di malattia clinica in una parte del gruppo, con l’obiettivo di curare gli animali clinicamente malati e controllando la diffusione della malattia ad animali a stretto contatto e a rischio e che potrebbero essere già infetti subclinicamente”.

Definizione Profilassi/Prevenzione

Articolo 4 comma 16 Regolamento (UE) 2019/6 (profilassi): “Somministrazione di un medicinale a un animale o gruppo di animali prima dei segni clinici di una malattia, al fine di prevenire il verificarsi di malattie o infezioni”.

L’art. 17 del Regolamento UE 2019/4 al comma 3 recita: “I mangimi medicati contenenti medicinali veterinari antimicrobici sono utilizzati a norma dell’articolo 107 del regolamento (UE) 2019/6, a eccezione dei casi di cui al paragrafo 3, e **non sono utilizzati per profilassi**”. L’articolo 107 del regolamento (UE) 2019/6 recita: “I medicinali antimicrobici non sono utilizzati in modo sistematico né impiegati per compensare un’igiene carente, pratiche zootecniche inadeguate o mancanza di cure, o ancora una cattiva gestione degli allevamenti. I medicinali antimicrobici sono impiegati per **metafilassi** 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. Gli

Stati membri possono fornire orientamenti riguardo tali altre alternative adeguate e sostengono attivamente lo sviluppo e l’applicazione di orientamenti che promuovono la comprensione dei fattori di rischio associati alla metafilassi, indicando i criteri secondo i quali applicarla. Per quanto riguarda i casi di cui al paragrafo 3 dell’articolo 107, si tratta dell’impiego dei medicinali antimicrobici per tutte le vie diverse dal mangime medicato, in tali casi non sono utilizzati per profilassi se non in casi eccezionali, per la somministrazione a un **singolo animale** o a un numero ristretto di animali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi”. Per capire ancora meglio cosa chiede il legislatore europeo sul ricorso alla profilassi ed alla metafilassi, basta leggere l’art. 105 del regolamento (UE) 2019/6: “Una prescrizione veterinaria per un medicinale antimicrobico per **metafilassi** è emessa soltanto in seguito a una **diagnosi** della malattia infettiva da parte di un veterinario. Il veterinario è in grado di fornire una **giustificazione** su una prescrizione veterinaria di medicinali antimicrobici, in particolare per **metafilassi** e **profilassi**. Una prescrizione veterinaria è emessa soltanto in seguito a un **esame clinico** o a qualsiasi altra adeguata valutazione dello stato di salute dell’animale o del gruppo di animali da parte di un **veterinario**. In deroga all’articolo 4, punto 33, e al paragrafo 3 del presente articolo, uno Stato membro può consentire che una prescrizione veterinaria sia rilasciata da un **professionista diverso da un veterinario**, abilitato a tal fine ai sensi della legislazione nazionale applicabile al momento dell’entrata in vigore del presente regolamento. Tali prescrizioni sono valide soltanto in tale Stato membro e **non includono medicinali antimicrobici né altri medicinali veterinari per i quali è necessaria una diagnosi da parte di un veterinario**”.

Ne consegue che solo il medico veterinario può prescrivere antimicrobici, facendo una corretta diagnosi e fornendo una giustificazione per le sue scelte.

PRODUZIONE ESTEMPORANEA IN ALLEVAMENTO, MANGIME MEDICATO CON 2 AB

Per quanto riguarda la produzione di un mangime medicato contenente due medicinali antimicrobici, il Regolamento UE 2019/4 chiarisce con l’art. 16: “il veterinario non prescrive mangimi medicati con più di un medicinale veterinario contenente antimicrobici”. Mentre per quanto riguarda la possibilità di produrre un mangime medicato contenente due medicinali veterinari, ad esempio un antimicrobico ed un antiinfiammatorio, nulla osta non essendo espressamente vietato, se è presente la compatibilità chimico-fisica su etichetta dei due medicinali. Tecnicamente questa associazione non è uso in deroga, in quanto si tratta di curare due aspetti di una patologia (infezione ed infiammazione/febbre) che necessitano di una valutazione del medico veterinario (visita clinica/diagnosi) che deve essere sempre presente. Pur non essendo un trattamento in deroga, viene considerato tale nel sistema REV. Infatti, per quanto riguarda il Tempi di Attesa, dovrebbe essere una valutazione del medico veterinario (farmacodinamica, farmacocinetica e compatibilità chimico fisica) che decide il TA, anche se la REV mette di default la deroga prevista dall’Art. 115.

CO TRATTAMENTO: QUANDO SI PUÒ FARE, QUALI TEMPI DI ATTESA

L’art. 16 “Prescrizione” del Regolamento UE 2019/4 precisa: Utilizzo per non più di un trattamento nell’ambito della stessa prescrizione (NO per animali NDPA), solo per gli animali esaminati, solo dopo esame clinico o valutazione stato salute animale, per la malattia

diagnosticata. La somministrazione deve essere **giustificata da motivi veterinari**, non deve essere **incompatibile** con altro trattamento o utilizzo, non deve esserci **controindicazione** o interazione se utilizzati diversi medicinali. Pertanto, come riportato anche nel rapporto EMA 28 August 2020 EMA/CVMP/508559/2019, la prescrizione di un medicinale veterinario antimicrobico somministrato per via orale per vie diverse dal mangime medicato per un gruppo di animali produttori di alimenti è limitata a un singolo medicinale veterinario antimicrobico, a meno che un trattamento antimicrobico aggiuntivo sia debitamente giustificato per lo stesso ciclo di trattamento sulla base di un’indagine diagnostica completa, compresa la coltura batterica e il test di sensibilità agli antimicrobici. Il Regolamento (UE) n. 2019/6) non contiene requisiti specifici sul numero di medicinali veterinari antimicrobici che possono essere prescritti in un dato momento. Occasionalmente, un animale può essere affetto da più di un’infezione allo stesso tempo e, in alcuni casi, quindi, potrebbe essere necessario trattare un animale con più di un antimicrobico contemporaneamente. Ciò potrebbe aumentare il rischio di sviluppare resistenza antimicrobica, soprattutto quando lo spettro dei batteri bersaglio sarà notevolmente ampliato a causa della combinazione di antimicrobici (dallo spettro stretto allo spettro ampio).

La co-somministrazione può avvenire in modi e situazioni diverse e si possono prevedere la stessa via di somministrazione, o diverse.

Regole generali

1. Chiaramente bisogna aver diagnosticato due patologie, o meglio una sindrome poli fattoriale, molto frequente nel coniglio e nel suino.
2. In comune ed indipendentemente dalla casistica, bisogna attenersi a quanto previsto dalle rispettive AIC, in tema di incompatibilità nonché del rispetto degli SPC, soprattutto per quanto riguarda le precauzioni d’uso, ma soprattutto l’aderenza alle indicazioni (relativamente alla diagnosi): “per il trattamento/metafilassi/profilassi di affezioni sostenute da patogeni identificati (*Streptococcus uberis*/*Bordetella bronchiseptica*/*Pasteurella multocida*/*M. Hyopneumoniae*”, oppure “per il trattamento/metafilassi/profilassi di affezioni sostenute da germi sensibili a principio attivo”.
3. Il medico veterinario dovrebbe tenere in considerazione tutte le conoscenze relative alle associazioni, soprattutto di farmacocinetica e farmacodinamica dei medicinali veterinari da co-somministrare.

Infatti, anche se tecnicamente/legalmente si tratta di una co-somministrazione o di una somministrazione contemporanea o concomitante in realtà **farmacologicamente** si tratta di una vera e propria **associazione**, soprattutto se si tratta di antibiotici.

La somministrazione contemporanea anche se effettuata per vie diverse o separate nel caso di antibiotici, benché magari diretta nei confronti di microorganismi differenti, sfocia comunque sempre in 3 condizioni farmacologiche:

- Sinergismo
- Antagonismo
- Indifferenza

Ora queste possono essere più o meno importanti ai fini clinici, ma irrilevanti ai fini della pressione/selezione di AMR.

Il medico veterinario nel co-trattamento deve stabilire una reale diagnosi non solo e sempre basata su analisi di laboratorio, ma anche sulle evidenze epidemiologiche locali (regionali, rete IZS, filiera), o d’allevamento.

Infine per il TA, in caso di co-trattamento, si tratta di una valutazione del medico veterinario (farmacodinamica, farmacocinetica e compatibilità chimico fisica) che decide il TA.