

Il ruolo tecnico-scientifico degli Istituti Zooprofilattici

di Giorgio Fedrizzi*

Tollerabilità e sicurezza del farmaco, il suo impatto sull'ambiente e sugli alimenti di origine animale. Le competenze degli IZS supportano gli organi di indirizzo e di controllo e i veterinari liberi professionisti. Un rappresentante degli IIZZSS nel Nucleo Nazionale di Farmacosorveglianza.

- **Gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali sono presenti in maniera capillare su tutto il territorio nazionale con un'organizzazione a rete caratterizzata da 10 sedi centrali** su base regionale o pluri-regionale, e una fitta rete periferica costituita da sezioni presenti in quasi tutte le province italiane.

La capillarità della presenza sul territorio e la stretta connessione con la realtà zootecnica e di produzione degli alimenti, rendono gli IIZZSS particolarmente inseriti nel sistema produttivo e quindi nelle problematiche dei diversi settori di competenza medico veterinaria. Il **Decreto Legislativo 30 giugno 1993 n. 270 di riordino degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali** individua all'articolo 1 la natura e le finalità degli stessi; oltre a riconoscere agli IIZZSS un ruolo tecnico-scientifico a supporto dello Stato, delle Regioni e delle Province e di operare nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, gli attribuisce anche un **ruolo nella ricerca scientifica sperimentale veterinaria** sia sullo stato sanitario degli animali che sulla salubrità dei prodotti di origine animale. Tra i vari compiti degli IIZZSS oltre a quello della ricerca, della sorveglianza epidemiologica, del controllo della salubrità degli alimenti di origine animale e dell'alimentazione animale, il decreto individua anche quello di "assicurare il supporto tecnico e scientifico all'azione di farmacovigilanza veterinaria". Va sicuramente detto che se tanto è stato fatto negli anni nel settore della sanità animale e della sicurezza alimentare **ben poco è stato realizzato nell'ambito della farmacovigilanza veterinaria**.

Questa ridotta attività si inserisce, purtroppo, in un analogo quadro nazionale in cui solamente



da pochi anni la farmacovigilanza e la farmacosorveglianza veterinaria stanno assumendo uno specifico ruolo e una propria valenza.

Ben diversa è la situazione europea e soprattutto quella francese dove la farmacovigilanza è molto sentita e attiva sia a livello di veterinari liberi professionisti che presso le istituzioni; queste ultime hanno realizzato uno specifico centro per la farmacovigilanza a Lione. Il citato decreto di riordino degli IIZZSS tra i compiti individua la farmacovigilanza ma non cita espressamente la farmacosorveglianza. D'altra parte è il Decreto Legislativo 8 aprile 2006 n.193 "Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari" che riconosce agli IIZZSS un ruolo tecnico-scientifico prevedendo nella composizione del **Nucleo Nazionale di Farmacosorveglianza sui farmaci veterinari anche un rappresentante degli IIZZSS**.

Farmacosorveglianza



A questo Nucleo partecipano anche dei rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, del Nucleo Carabinieri per la tutela della Salute, della Guardia di Finanza e degli Assessorati alla sanità delle Regioni.

Compito del Nucleo di Farmacosorveglianza è quello di rendere più efficienti le ispezioni e i controlli sulle attività di commercio all'ingrosso e della vendita diretta. Quindi in senso più generale, sia per la farmacosorveglianza che per la farmacovigilanza, agli IZZSS è richiesto un ruolo tecnico-scientifico **a supporto degli organi di controllo in senso stretto come USL, NAS, UVAC e PIF oltre che a organi di indirizzo e coordinamento** come il Ministero e le Regioni, nonché ai veterinari liberi professionisti.

COMPETENZE TECNICHE E SCIENTIFICHE

Sicuramente **le competenze tecniche e scientifiche che gli IZZSS possono mettere in campo sono decisamente maggiori nel campo della farmacovigilanza rispetto alla farmacosorveglianza** così come possono giocare sicuramente un ruolo di primo piano soprattutto nel settore degli animali da reddito rispetto a quelli d'affezione. Non va però dimenticato che in particolari realtà, anche se non omogenee sul territorio nazionale, il contatto tra gli IZZSS e i veterinari liberi professio-

nisti dedicati agli animali d'affezione è particolarmente stretto e caratterizzato da un rapporto di proficua partecipazione professionale.

Gli obiettivi prioritari dell'attività di farmacovigilanza veterinaria sono quelli di **controllare costantemente il farmaco veterinario durante il suo impiego nella pratica e di accertare la comparsa di sospette reazioni avverse sia per gli animali che per l'uomo, e quindi come ultima analisi di valutare il rischio/beneficio di un farmaco.**

Tecnicamente gli IZZSS hanno **la competenza scientifica per intervenire pressoché in tutti i punti principali dei settori di applicazione della farmacovigilanza** come propriamente definita dalle note tecniche emanate dall'EMA. Infatti nell'attività di diagnostica generale, sicuramente uno dei capisaldi dell'attività degli IZZSS, i veterinari si possono trovare di fronte a casi in cui la causa di malattia o di mortalità o comunque più genericamente di riduzione delle produzioni animali va posta in diagnosi differenziale con possibili fenomeni tossici in senso generale ma anche nel caso particolare legati alla sicurezza clinica dei farmaci durante la loro somministrazione. In senso stretto nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza va valutata anche **la tollerabilità del farmaco veterinario in corso di somministrazione in campo.** A supporto della particolare attenzione che viene posta all'aspetto della sicurezza clinica e quindi alla tollerabilità del farmaco, va ri-

cordato che già in sede di richiesta di registrazione del farmaco la ditta farmaceutica per ottenere l'AIC deve presentare al Ministero una serie di studi che vanno a costituire la cosiddetta "Parte 3" del dossier di registrazione. In questa specifica parte del dossier va descritta la tossicologia del prodotto e deve essere documentata la possibile tossicità per una somministrazione unica oltre che per somministrazioni ripetute; ma ai fini di una maggiore sicurezza deve essere valutata anche la tollerabilità nelle specie di destinazione e la tossicità in relazione all'attività riproduttiva e dello sviluppo. Ai fini di una valutazione più completa e approfondita rimane comunque da valutare **la sicurezza clinica del farmaco veterinario nella pratica clinica routinaria in campo**. È in questo caso che la farmacovigilanza svolge un ruolo cruciale e quindi l'attenzione alla tollerabilità del farmaco deve rimanere sempre alta.

Nell'attività di diagnostica che gli IZZSS sono chiamati a garantire, **è importante conoscere scientificamente la tollerabilità di un farmaco veterinario nella specie o nella categoria di animali a cui viene somministrato** per formulare una eventuale diagnosi di intossicazione ma anche di escludere possibili interazioni negative. Essere a conoscenza, ad esempio, che un dosaggio 5 volte superiore a quello terapeutico o per un tempo di somministrazione doppio a quello indicato possono oppure no dare origine a fenomeni clinici o subclinici di tollerabilità, appare estremamente importante per tutte le specie animali e per tutti i farmaci. Nella valutazione della tollerabilità non va dimenticata l'istolesività per certi versi fisiologica di alcune preparazioni iniettabili come ad esempio formulazioni cosiddette long acting e di alcuni vaccini.

Tra gli scopi principali individuati dall'EMA per la farmacovigilanza c'è anche **il controllo delle possibili reazioni avverse nell'uomo che manipola i farmaci**. Sicuramente questo è un elemento in cui chi è a più diretto contatto con chi praticamente somministra il farmaco, come il veterinario libero professionista e l'allevatore, può svolgere un ruolo principale, ma anche in



questo caso il veterinario dell'IZS può giocare un suo ruolo sia quando interviene in sede di sopralluogo negli allevamenti che nella raccolta delle informazioni anamnestiche nel caso di conferimento di campioni o animali direttamente all'IZS.

Dal punto di vista pratico non va dimenticata come esempio **la tossicità di alcuni principi attivi impiegati in veterinaria ma tossici per i primati tra cui l'uomo**. Nello stesso tempo va considerata anche la diversa tossicità potenziale per l'operatore che manipola dei farmaci a base dello stesso principio attivo ma presente in diverse formulazioni. Evidentemente una formulazione in polvere solubile rispetto ad una in forma liquida o microincapsulata dello stesso principio attivo può presentare una potenziale diversa reazione avversa nel personale che lo manipola. **Il controllo delle possibili reazioni avverse nell'uomo è particolarmente cruciale in quanto come categoria professionale può fungere anche da indicatore di possibili forme allergiche**. Pur non potendo parlare di farmacovigilanza in senso stretto, non vanno sicuramente dimenticati dei casi realmente accaduti in cui chi manipolava dei "prodotti" a base di β -agonisti ha manifestato la sintomatologia caratteristica di un sovradosaggio.



L'AMBIENTE

L'aspetto forse più innovativo e più ampio della concezione della farmacovigilanza veterinaria individuata dall'EMEA riguarda il controllo dell'assenza di effetti negativi dei farmaci veterinari anche sull'ambiente. In questo caso non si deve pensare solamente al classico impiego agronomico delle deiezioni animali come fertilizzante, ma la visione deve essere più ampia e al passo con i tempi. Le competenze veterinarie in questo settore sono sicuramente ancora da sviluppare completamente e dovranno inevitabilmente contare sempre più su una maggiore integrazione con altre professionalità e competenze. Non va dimenticato però che negli ultimi anni l'attenzione per l'ambiente da parte dell'opinione pubblica e delle istituzioni è decisamente aumentata e migliorata dal punto di vista tecnico e che queste competenze potranno avere nel tempo una maggiore valenza.

A questo proposito va ricordata la problematica storica legata **all'impiego delle deiezioni suinicole in agricoltura** che ha creato, e crea tutt'ora, non pochi problemi agli allevatori italiani. In questo caso l'argomento non era di farmacovigilanza in senso stretto. A tale proposito va

detto però che è stata documentata la presenza di sulfamidici nel terreno fertilizzato con delle deiezioni suinicole ed è stata altresì dimostrata la persistenza nell'ambiente oltre che la capacità del mais di assorbire questi principi attivi dal terreno. In questi ultimi anni, proprio in ambito di controllo dell'assenza di effetti negativi dei farmaci veterinari sull'ambiente, **sono aumentate le richieste di un intervento diretto dei veterinari degli IZZSS e anche le formulazioni di pareri tecnico-scientifici in merito.**

Le richieste non interessano solo l'impiego agronomico delle deiezioni zootecniche ma anche la possibile "contaminazione" dell'ambiente urbano e/o del verde pubblico con alcuni principi attivi impiegati negli animali d'affezione o negli animali sinantropi. In questi ultimi casi andrebbe considerata anche la potenziale esposizione di soggetti particolarmente a rischio come i bambini che possono venire a contatto proprio in questi luoghi.

Sempre in relazione a quanto riguarda il controllo dell'assenza di effetti negativi dei farmaci veterinari sull'ambiente indubbiamente l'argomento più recente e innovativo è quello **sull'utilizzo delle deiezioni avicole come biomassa** negli impianti per la generazione di energia mediante processi di combustione. Questo fronte ci vede tecnicamente impreparati perché non sempre dal punto di vista scientifico si conoscono i prodotti della combustione di alcuni principi attivi impiegati in medicina veterinaria e le loro possibili reazioni chimiche con altri costituenti presenti nel materiale impiegato nella combustione.

Sempre in tema di ambiente non va comunque dimenticata la possibilità, ancora tutta da documentare dal punto di vista scientifico, del **possibile trasporto di alcuni antibiotici effettuati dalle api dalle deiezioni zootecniche all'interno delle arnie** e quindi un possibile rientro nella catena alimentare attraverso il miele.

PIANO NAZIONALE RESIDUI (PNR)

Un altro settore in cui gli IZZSS possono

LA FARMACORESISTENZA

Uno dei fronti su cui gli IZZSS possono giocare sicuramente da protagonisti nell'ambito della farmacovigilanza veterinaria è quello relativo alla **sorveglianza epidemiologica della comparsa di fenomeni di farmacoresistenza, individuato dall'EMA tra gli scopi principali della farmacovigilanza**. È sicuramente nel campo dell'antibiotico resistenza che gli IZZSS possono esprimere tutte le loro competenze anche perché consolidate sia sugli animali da reddito che d'affezione. A supporto della specifica competenza nel settore è stato costituito uno specifico Centro di Referenza Nazionale. A onore del vero va detto che **la raccolta di dati sull'antibiotico resistenza in Italia è un'attività considerevole e consolidata da parecchi anni e non vede coinvolto solamente il Centro di Referenza ma tutti gli IZZSS e le Università**. Questi dati però non sempre hanno una strutturazione organica ed omogenea sul territorio e uniformemente estesa a tutte le matrici di interesse. Manca a volte anche una sistematicità e una continuità temporale di questi flussi informativi come avviene in alcuni Paesi nord europei, in particolar modo in Danimarca. In questo Paese la raccolta è sistematica e costante con l'emissione di specifici report a scadenze temporali definite, ma soprattutto va sottolineato che **le metodologie analitiche applicate per la determinazione dell'antibiotico resistenza sono uniformi tra i vari laboratori ed in conformità a norme tecniche internazionali**. Questo sistema di raccolta così strutturato consente di ottenere un flusso informativo costante e di definire un andamento temporale oltre che consentire un possibile raffronto con i risultati ottenuti in altri Paesi.

esprimere pienamente le proprie competenze è certamente quello relativo alla verifica dei residui di farmaci e quindi il rispetto degli LMR negli alimenti di origine animale (latte, uova, carni e derivati, ecc.). In questo caso l'intervento è diretto e finalizzato esclusivamente agli animali da reddito. Tutta questa attività non può che scaturire ed integrarsi con l'applicazione degli interventi e le informazioni ottenute dall'applicazione del **Piano Nazionale Residui (PNR)**. Il PNR riconosce tra le sue finalità quella di svelare i casi di somministrazione illecita di sostanze vietate e di somministrazione abusiva di sostanze autorizzate oltre che di verificare la conformità dei residui di medicinali veterinari con i limiti massimi di residuo (LMR) fissati negli allegati I e III del Regolamento 2377/90/CE. **L'attività del PNR è programmata annualmente a livello ministeriale in conformità alle disposizioni comunitarie** e gli interventi devono comunque assicurare una sistematicità negli anni oltre che un'uniformità nei vari mesi dell'anno.

Oltre al PNR nazionale emanato dal Ministero,

è possibile sviluppare **un piano definito e concordato a livello regionale (Extra-PNR)** in funzione di specifici obiettivi sempre e comunque in sintonia con le realtà produttive (allevamenti, macelli, ecc.), presenti sul territorio di competenza e nei settori di intervento del PNR. È soprattutto quest'ultimo che consente una maggiore elasticità di applicazione e, se ben programmato e applicato, permette di ottenere una serie di risultati che il PNR non consente di raggiungere in quanto spesso ingessato a disposizioni statistiche.

L'applicazione non formale ma mirata del PNR consente di acquisire una serie di informazioni che rientrano pienamente nell'attività di farmacovigilanza veterinaria oltre che di sicurezza alimentare. Il PNR non deve essere inteso come un puro piano di campionamento, ma deve essere l'opportunità di intervenire nell'applicazione in campo del farmaco veterinario e di acquisire una serie di informazioni strettamente collegate con la " Fase 4 " .

L'applicazione del PNR e dell'Extra-PNR focalizzata alle sostanze di categoria B consente di acquisire una serie di **informazioni legate al**



corretto impiego dei farmaci in allevamento sia al rispetto dei tempi di attesa nell'eventualità di un intervento a livello di macello. In sede di intervento in allevamento l'attività non deve concretizzarsi con il campionamento ma una valutazione critica del registro dei trattamenti oltre alla competenza e professionalità di chi interviene consente di mirare l'intervento, compreso il campionamento. Questo deve essere effettuato a seconda dei casi, su uno o a più animali oppure su uno o più capannoni dell'allevamento o in diversi punti **come ad esempio direttamente dagli abbeveratoi o dalla vasca di miscelazione dei farmaci se la somministrazione avviene con acqua di bevanda o nei silos di stoccaggio dei mangimi.** Il riscontro di antibiotici nell'acqua di abbeverata o nel mangime apre una serie di quesiti che devono essere verificati caso per caso. In alcuni episodi si può ravvisare l'ipotesi di un uso improprio o non consapevole dei farmaci. Nel caso particolare, il riscontro ad esempio di una tetraciclina nel-

l'acqua di abbeverata può essere motivata da un trattamento farmacologico in corso, che comunque deve avere evidenza sul registro dei trattamenti. **Questo riscontro non sempre può essere un'informazione sufficiente perché può essere in relazione al punto dove è stato effettuato il prelievo del campione di acqua.**

Sapendo che la solubilità e la stabilità della soluzione è molto condizionata dalle caratteristiche chimico fisiche e in particolar modo dalla durezza e dal pH dell'acqua, non sempre gli abbeveratoi posizionati in diversi punti dei capannoni erogano dell'acqua con la stessa concentrazione di antibiotico. Nel caso di abbeveratoi lontani da dove è avvenuta la miscelazione può sgorgare dell'acqua con concentrazioni sub-terapeutiche, se il principio attivo è precipitato dentro le tubature di distribuzione; nello stesso tempo da quelli posizionati in prossimità della miscelazione le concentrazioni potranno essere di gran lunga superiori a quelle di un dosaggio terapeutico. **Si potrebbe verificare quindi che in alcune zone di un allevamento gli animali vadano incontro a forme tossiche da sovradosaggio, mentre in altre ad un'inefficacia terapeutica da sottodosaggio.**

Va però considerata anche l'ipotesi che questi animali, dopo il periodo di attesa post trattamento, vadano al macello. Facile pensare a questo punto che i residui nei vari tessuti non possano che essere molto variabili ed in alcuni casi possano superare anche gli LMR. In una situazione di questo tipo dobbiamo considerare anche una seconda possibilità, ossia quella di un **riscontro di residui anche in tempi molto lontani dall'avvenuto trattamento proprio in quegli animali sottoposti ad un dosaggio sub terapeutico** se, una volta terminato il trattamento, la rete di distribuzione dell'acqua di abbeverata non è stata adeguatamente pulita. In un quadro di questo tipo, a dire il vero non poi tanto raro, non va dimenticato anche il collegamento con dei probabili fenomeni di antibiotico resistenza; un sub dosaggio protratto nel tempo non può che esse-

re una delle cause principali di manifestazione di fenomeni di antibiotico resistenza.



IL SETTORE APISTICO

Sempre a titolo di esempio, **un altro settore che in questi ultimi anni si è rivelato particolarmente problematico in relazione alla presenza di residui di farmaci veterinari e con inevitabili connessioni con problematiche di farmacovigilanza è sicuramente quello apistico.** Un settore questo che presenta non pochi problemi sia di sanità delle api che di sicurezza alimentare. In questi ultimi anni l'applicazione del PNR ma soprattutto dell'extra-PNR effettuato da alcune Regioni, ha messo a nudo il problema della presenza di residui di farmaci veterinari, antibiotici nel caso particolare, anche a fronte dell'assenza di specifici Limiti Massimi di Residuo (LMR) sia a livello europeo che nazionale.

Nell'eventualità di un riscontro di residui di antibiotici nel miele andavano attivate, in conformità alle disposizioni del PNR, delle indagini al fine di stabilirne l'origine e le cause della presenza dei residui. Questa attività ha immediatamente evidenziato che il riscontro di presenza di residui di antibiotici nel miele non è assolutamente correlata con il numero di prescrizioni medico veterinarie. Esiste quindi una

forte criticità tra i casi di riscontro di residui, soprattutto di antibiotici come sulfamidici, tetraciline, tiosina e streptomina, e il numero estremamente esiguo, per non dire assente, di prescrizioni medico veterinarie per antibiotici in particolare, ma anche di prodotti antivirali.

Sicuramente non sono registrati in Italia dei prodotti a base di antibiotici specifici per le api ed è altrettanto vero che esistono delle grandi difficoltà nello stabilire il tempo di sospensione, che lo deve definire il veterinario prescrittore, ma ciò non giustifica una mancata prescrizione medico veterinaria. Quindi la non congruità tra casi di presenza di residui di antibiotici e il numero di ricette, oltre ad alcuni casi eclatanti di riscontro direttamente in arnia sui favi di "polveri" di non certa provenienza, **ha fatto spostare i controlli del PNR del 2009 dal miele all'arnia.** Infatti l'attività di campionamento previsto dal PNR 2009 è stata dirottata **dal miele ai favi di melario prelevati direttamente dall'arnia.**

In conclusione, le informazioni che si ottengono dall'applicazione del PNR e dell'extra-PNR sia in allevamento che al macello possono costituire una fonte di informazioni estremamente preziosa per l'attività di farmacovigilanza e farmacovigilanza veterinaria oltre che svolgere un'opera di sensibilizzazione dei veterinari e degli allevatori.

* Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Responsabile Reparto Chimico degli Alimenti Bologna



Farmacovigilanza