



Studi dal territorio

GLI ANTIBIOTICI NELL'ALLEVAMENTO BOVINO: RISULTATI DI UN'INDAGINE TRA I VETERINARI DEL SETTORE

Luca Busani¹, Caterina Graziani¹, Alessia Franco²,
Alessandra Di Egidio², Goffredo Grifoni²,
Giovanni Formato², Marcello Sala²,
Nancy Binkin³ e Antonio Battisti²

¹Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS

²Istituto Zooprofilattico Sperimentale
di Lazio e Toscana, Roma

³Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS

Gli antibiotici sono farmaci fondamentali per il controllo delle malattie infettive dell'uomo e degli animali. Hanno inoltre contribuito al miglioramento delle produzioni zootecniche. Negli ultimi anni si è però assistito all'emergenza e alla diffusione di fenomeni di antibioticoresistenza, con possibili rischi per la salute pubblica.

Per studiare l'impiego degli antibiotici da parte dei veterinari che lavorano nel campo dell'allevamento bovino e la loro percezione del problema dell'antibioticoresistenza in considerazione dei principi dell'uso prudente, definiti in modo consensuale da vari organismi internazionali, è stata fatta un'indagine tra giugno e settembre 2002, con i seguenti obiettivi:

- valutazione dell'impiego degli antibiotici e conformità coi principi dell'uso prudente;
- conoscenza dell'attitudine ad adottare pratiche conformi con le linee guida per l'uso prudente nel settore veterinario e identificazione di fattori associati con pratiche a rischio;
- utilizzo di protocolli e strumenti di prevenzione collaterali (profilassi vaccinale, uso di probiotici) alla terapia antibiotica;
- valutazione della percezione del problema dell'antibioticoresistenza.

Dalle liste di iscritti a due società scientifiche (1 143 soggetti) sono stati selezionati 250 candidati mediante campionamento casuale semplice. I soggetti selezionati sono stati intervistati telefonicamente riguardo:

- tipo e dimensioni degli allevamenti;

- attitudine all'impiego di vaccini per il controllo di patologie respiratorie ed enteriche batteriche;
- uso del laboratorio per diagnosi e test di suscettibilità agli antibiotici;
- uso di antibiotici per la terapia e la profilassi di mastiti, enteriti neonatali e dello svezzamento, infezioni respiratorie;
- percezione del problema antibioticoresistenza;

Sono stati considerati solo veterinari liberi professionisti che operano nel settore dei bovini da latte e/o da carne. I dati sono stati inseriti mediante EpiData 2.1 e analizzati con EpiInfo 2002.

Centosei dei 250 veterinari (42%) sono stati inclusi nell'indagine, 48 non erano idonei, 4 hanno rifiutato l'intervista, 92 non sono stati reperiti telefonicamente. I veterinari intervistati seguono circa 1/20 della popolazione totale di bovini sul territorio nazionale; la maggioranza (81%) opera nel Nord Italia e segue allevamenti di bovini da latte (62,3%).

La vaccinazione per le infezioni respiratorie è consigliata nel 3% degli allevamenti da latte e nel 34% in quelli da carne per le enteriti neonatali è consigliata rispettivamente nel 24% e nel 30%.

La diagnosi da laboratorio è utilizzata dal 67% dei veterinari per le mastiti, dal 37% per le enteriti e dal 17% per le infezioni respiratorie. Oltre il 60% pratica terapia empirica in attesa dei risultati del laboratorio.

Gli antibiotici prescritti con maggior frequenza sono riportati nella Tabella. Tra gli intervistati, come prima scelta in terapia, il 12% per mastite, il 68% per enteriti, il 28% per malattie respiratorie usano farmaci di "nuova generazione" (cefalosporine di III-IV, aminoglicosidi di nuova generazione, fluorochinoloni), soprattutto nei grandi allevamenti da carne. Per le forme respiratorie, il 12% utilizza fenicoli (florfenicol). Il 20%, il 28% e il 62% ha riportato l'uso di antibiotici per profilassi (metafilassi) rispettivamente per enteriti, malattie respiratorie, mastite (asciutta).

Il 21% "spesso" e il 64% "talvolta" ha sperimentato insuccessi terapeutici. Maggior propensione all'impiego di antibiotici di ultima generazione si è evidenziata nei veterinari che hanno riscontrato fallimento terapeutico. L'analisi multivariata ha mostrato associazione significativa tra:

- percezione di fallimento terapeutico ("spesso") e utilizzo di antibiotici di nuova generazione per la mastite (OR aggiustato 4,1, IC 95% 1,1-14,3);

Tabella - Classi di antibiotici prescritti per patologia

Patologia	Classi di antibiotici	% di utilizzo come prima scelta
Mastite	Cefalosporine (I-IV generazione)	30*
	Aminopenicilline potenziata	11
	Penicillina G Gruppo	7
Enteriti neonatali/svezzamento	Fluorochinoloni	54
	Aminosidi III generazione (Gentamicina, Apramicina)	14**
Infezioni respiratorie	Fluorochinoloni	21
	Macrolidi	20
	Fenicoli	12

(*) 6% l'utilizzo di cefalosporine di III e IV generazione

(**) Possibile utilizzo *off label* in terapia. Scarsa efficacia per via parenterale

- percezione di fallimento terapeutico ("spesso" e "talvolta") e utilizzo di fluorochinoloni per le enteriti neonatali (OR aggiustato 6,2 IC 95% 1,6-23,8).

Dal 78% al 92% del campione ha partecipato a convegni/corsi d'aggiornamento nell'ultimo anno, è abbonato a riviste italiane e riceve aggiornamento dall'industria farmaceutica; il 39% consulta *mailing list*, il 24% è abbonato a riviste internazionali e circa il 20% utilizza correntemente tutti gli strumenti di aggiornamento. Oltre il 20% ha dimostrato un elevato livello di consapevolezza del problema dell'antibioticoresistenza.

Il campione intervistato è abbastanza giovane ed è a conoscenza di problemi connessi all'uso non prudente degli antibiotici sia negli animali che nell'uomo. L'attitudine all'utilizzo di antibiotici di nuova generazione non è influenzata né dall'aggiornamento né dal livello di percezione del problema antibioticoresistenza, né dall'utilizzo del laboratorio, ma pare più legato all'esigenza di intervenire farmacologicamente negli allevamenti in modo risolutivo. Infatti, anche chi utilizza "spesso" il laboratorio per diagnosi e antibiogramma per infezioni enteriche, tende a impiegare fluorochinoloni come prima scelta (38,5%).

Tale attitudine è considerata un comportamento a rischio in sanità pubblica; in questo studio esso non risulta associato con l'età, l'area di attività, la formazione, l'aggiornamento, l'uso del laboratorio e la consapevolezza del problema antibioticoresistenza. L'omologazione sostanziale nell'utilizzo di alcune categorie di farmaci di nuova generazione si evidenzia, purtroppo, anche nel trattamento delle enteriti neonatali in cui la terapia antibiotica è indicata soltanto quando sussistono sintomi di infezione sistemica.

Il commento

Antonia Ricci

Centro Nazionale di Referenza per le Salmonellosi, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro (PD)

La resistenza dei microrganismi agli antibiotici è attualmente considerata, a livello mondiale, come uno dei principali problemi della sanità pubblica, e coinvolge in

modo equivalente la medicina umana e la medicina veterinaria. È stato ampiamente dimostrato come l'utilizzo di antibiotici negli animali porti alla selezione di ceppi resistenti che hanno la possibilità di colonizzare l'intestino e, conseguentemente, di essere escreti e di contaminare l'ambiente e gli alimenti derivati (1). Questo comporta una duplice possibilità di interazione animale-uomo: la prima, qualora i microrganismi resistenti siano agenti di zoonosi (ad esempio, Salmonelle e Campylobacter), questi sono in grado di causare infezione nell'uomo e ovviamente di veicolare a quest'ultimo la propria resistenza, la seconda che anche batteri non patogeni per l'uomo subiscono nell'intestino dell'animale la stessa pressione selettiva a cui sono sottoposti i batteri target della terapia antibiotica e possono acquisire o esprimere determinanti genetici di resistenza che possono essere trasmessi a microrganismi diversi, anche spiccatamente patogeni.

In un recente lavoro (2) sono stati testati per quanto riguarda l'antibioticoresistenza ceppi di Escherichia coli ed enterococchi isolati da contenuto intestinale di bovini regolarmente macellati nell'ambito del territorio regionale del Veneto. Per entrambi i microrganismi, i livelli più elevati di resistenza si evidenziano nei ceppi isolati da vitelli a carne bianca, il che è sicuramente da mettere in relazione con il massiccio uso di sostanze ad azione antimicrobica in questa categoria di animali. In particolare, in E. coli sono da notare gli elevati livelli di resistenza al sulfametossazolo/trimetoprim (58,3%), al cloramfenicolo (30,6%), e ai fluorochinoloni (16,7% all'enrofloxacin). Non sono state rilevate resistenze nei confronti delle cefalosporine. Per quanto riguarda gli enterococchi, batteri commensali ma talvolta agenti responsabili di importanti infezioni nosocomiali, si è evidenziata nei vitelli elevata resistenza all'eritromicina (88,5%) e alla spiramicina (96,2%), bassi livelli di resistenza ad ampicillina e gentamicina (< 10%), mentre il 26,9% e il 7,7% erano resistenti rispettivamente a vancomicina e teicoplanina. Queste ultime due resistenze assumono peraltro carattere di notevole gravità, in quanto sono verso antibiotici particolarmente importanti nel trattamento di infezioni da enterococchi multiresistenti nell'uomo, al punto che l'evi-

denza di fenomeni di resistenza alla vancomicina in batteri di origine animale ha portato nel 1997 al bando, a livello comunitario, dell'avoparcina (analogo della vancomicina) come promotore di crescita negli animali (3).

Questi risultati sono particolarmente interessanti se letti alla luce dell'indagine effettuata da Busani et al. e portano a sottolineare la necessità sia di istituire piani di monitoraggio dell'antibioticoresistenza a livello nazionale, sia di promuovere l'applicazione di pratiche di uso prudente degli antibiotici nel settore zootecnico.

Riferimenti bibliografici

1. Ricci A, Vio D, Zavagnin P, et al. Monitoraggio dell'antibioticoresistenza in batteri zoonotici e commensali isolati da bovini al momento della macellazione. *Atti della Società Italiana di Buiatria* 2003; 35: 59-66.
2. Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 14(4): 327-35.
3. Direttiva 97/72/CE della Commissione del 15 dicembre 1997 relativa agli additivi nell'alimentazione degli animali (Legge 351 del 23 dicembre 1997).

SORVEGLIANZA ATTIVA SULL'ENCEFALOPATIA SPONGIFORME BOVINA IN LOMBARDIA, 2001-02

**Massimo Tranquillo, Giorgio Zanardi
e Dominga Avisani**

*Osservatorio Epidemiologico Veterinario
della Regione Lombardia,
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia
e dell'Emilia-Romagna, Brescia*

L'encefalopatia spongiforme bovina (Bovine Spongiform Encephalopathy - BSE) è una malattia neurologica degenerativa che colpisce anche l'uomo, sostenuta dalla forma patologica della proteina prionica PrP(Sc). La BSE è insorta nel Regno Unito nel 1985 e si è propagata tramite il riciclo di tessuti bovini in alimenti per animali. Attualmente nell'Unione Europea (UE) è attiva la sorveglianza per identificare e allontanare dalla catena alimentare gli animali positivi alla PrP(Sc).

In Italia la sorveglianza attiva è iniziata il 1° gennaio 2001 tramite l'utilizzo del test rapido "Prionics" su campioni di tronco encefalico appartenenti ai seguenti gruppi di bovini: 1) animali morti in stalla o durante il trasporto di età > 30 mesi; 2) animali regolarmente macellati di età > 30 mesi e destinati al consumo umano; 3) animali > 30 mesi di età, sottoposti a macellazione d'urgenza, e animali trovati ammalati alla visita *ante mortem*.

Dal 1° luglio 2001 gli animali delle categorie 1) e 3) e dal 12 settembre 2001 anche quelli della categoria 2) sono stati controllati a > 24 mesi.

In questo lavoro sono presentati i risultati della sorveglianza attiva e passiva condotte nel 2001-02 e la descrizione dei 30 casi di BSE evidenziati in Lombardia, regione in cui vi è il 40% del patrimonio bovino nazionale e che controlla il 70% dei campioni esaminati in tutta Italia per BSE.

I dati relativi a consistenza e caratteristiche della popolazione di bovini sottoposti a esame con il test rapido e il numero di capi positivi al test sono stati ottenuti dall'archivio BSE presso l'Osservatorio Epidemiologico Veterinario della Regione Lombardia (OEVR). Informazioni dettagliate sui 30 animali confermati con BSE sono state ottenute dallo stesso archivio. Sono state calcolate le prevalenze periodali 2001-02 per tutta la popolazione e per le categorie con una probabilità più alta di positività ("a rischio"): animali morti in stalla, macellati d'urgenza, e sottoposti a macellazione differita (animali con produttività compromessa).

In seguito alla decisione di abbassare la soglia d'età dei soggetti da sottoporre a screening, gli animali macellati nel 2002 erano più giovani di quelli del 2001 (1). Per questo motivo si è standardizzato per coorte di nascita ed età.

Nel biennio 2001-02 sono stati esaminati complessivamente 352 466 bovini allevati in Lombardia, di cui 295 876 regolarmente macellati e 56 590 appartenenti alle categorie "a rischio". Sono stati individuati 30 positivi, tutti confermati dal Centro di Riferenza Nazionale per le TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy), il Centro Encefalopatie Animali (CEA) di Torino, pari a una prevalenza periodale di 8,5/100 000 (IC 95%: 5,7-12,1). In generale, la prevalenza di positivi era superiore tra i bovini (a rischio) rispetto a quelli regolarmente macellati (12,4/100 000 vs 7,8/100 000), benché questa differenza non sia statisticamente significativa.

Dei 30 positivi, 19 sono stati diagnosticati nel 2001 e 11 nel 2002. Dodici (40%) provenivano da Brescia, 8 (27%) da Cremona e 5 da Mantova (17%); i rimanenti 5 provenivano da Bergamo, Lecco, Pavia, Lodi e Milano. Tutti erano nati prima del maggio 1997. La maggior parte (n. 23; 77%) era rappresentata da animali regolarmente macellati; 2 erano morti in stalla, e 5 erano animali sottoposti a macellazione differita. Nessuno è stato macellato d'urgenza. Tra i 23 bovini regolarmente macellati, 18 (78%) avevano sintomi clinici di rilievo, tra cui 3 con problemi neurologici.

In Tabella sono riassunti i risultati ottenuti, suddivisi per le differenti categorie e standardizzati per coorte ed età. Benché si noti una diminuzione della prevalenza nel 2002 rispetto al 2001, i positivi sono bassi e gli intervalli di confidenza sovrapponibili in tutte le categorie.

Nel 2002 in Lombardia, a fronte di un'inconsistente attività di segnalamento di casi sospetti, è stato attivato un piano straordinario, finalizzato alla segnalazione dei casi clinici sospetti di BSE. Durante il 2002 i Servizi Veterinari delle ASL della Regione hanno identificato 75 casi sospetti, nessuno dei quali confermato positivo dal CEA.

Tabella - Confronto dei capi controllati e delle prevalenze di BSE ottenute nelle diverse categorie nel 2001 vs 2002

Categoria	Anno 2001			Anno 2002		
	Capi controllati	Prevalenza per 100 000 ^a	IC 95%	Capi controllati	Prevalenza per 100 000 ^a	IC 95%
Macellazione regolare	114 536	6,3	2,3 - 10,4	181 340	5,7	1,3 - 10,0
Macellazione differita	8 887	22,3	0,0 - 44,2	11 938	4,8	0,0 - 14,2
Macellazione d'urgenza	394	0,0	0,0 - 0,0	291	0,0	0,0 - 0,0
Morti in stalla	17 194	6,1	1,4 - 14,5	17 804	0,0	0,0 - 0,0

(a) Standardizzata per coorte di nascita ed età

Un sistema di sorveglianza passivo per la BSE è fortemente condizionato dalla sensibilità e dalla specificità della diagnosi clinica e dal grado di sensibilizzazione dei veterinari e degli allevatori nel rilevare e quindi segnalare gli animali con sintomi compatibili con la BSE. La sola sorveglianza passiva non rappresenta quindi il sistema idoneo a garantire la salute pubblica. Per questo, il sistema di sorveglianza attiva, che controlla animali regolarmente macellati e animali cosiddetti a rischio, resta fondamentale.

Come si può osservare, la stima più verosimile di prevalenza di casi di BSE presenti nella popolazione bovina lombarda è nell'ordine di 8-9 casi per 100 000 capi. Applicando questi tassi alla popolazione totale di bovini in Lombardia (736 000 capi al 1° gennaio 2001), la stima dei casi totali è di circa 60-70 casi. Sono attesi quindi nei prossimi due anni, stante a questi dati, altri 30-40 casi. Ogni anno le stime ottenute dai dati della sorveglianza permetteranno di aggiustare le previsioni alla luce di informazioni sempre più precise.

Il commento

Umberto Agrimi
Laboratorio di Medicina Veterinaria, ISS

Con 102 casi bovini confermati positivi a tutt'oggi, prosegue l'epidemia italiana di BSE. La crisi del 2001 è superata, mentre continua un'intensa attività di sorveglianza e analisi dei dati. La sorveglianza attiva mediante i test rapidi ha fatto il suo dovere; ha svelato la malattia laddove non era segnalata, confermando le classi di rischio geografico elaborate dall'UE, e chiarito i suoi livelli di incidenza nei diversi Paesi europei. Oggi inizia a fornire anche indicazioni utili a prevedere l'evoluzione dell'epidemia. Se sono corrette le valutazioni effettuate dai comitati scientifici dell'UE, i quali indicavano nel 1995-96 il periodo di massima esposizione della popolazione bovina italiana ai mangimi contaminati, allora potremmo sperare di essere entrati nella fase calante della curva epidemica. D'altra parte, senza voler attribuire rigore epidemiologico a questa affermazione, si osserva un calo del numero di positività in quasi tutti i Paesi europei, Italia compresa. I prossimi anni chiariranno se siamo davvero in fase di risoluzione del problema o meno.

Parlando di test rapidi, è opportuno sottolineare alcuni equivoci rispetto al loro utilizzo. La sorveglianza della BSE prevede, in modo singolare, l'analisi di un campione costituito dall'intera popolazione bovina adulta macellata. La necessità di tranquillizzare i consumatori ha forzatamente trasformato i test rapidi, nati come strumenti di indagine epidemiologica, in strumenti di tutela della salute pubblica. In realtà, i test rapidi riescono a svelare la BSE solo poco prima della comparsa dei sintomi; esiste quindi un periodo di anni durante il quale l'infezione non è svelabile. Anche rispetto al titolo infettante, si stima che la soglia di positività al test rapido corrisponda a circa 10^3 - 10^4 DL₅₀/g; soggetti negativi al test potrebbero pertanto albergare livelli significativi di infettività. Ecco perché si eliminano i tessuti a rischio di tutti gli animali, ancorché negativi. La sicurezza del consumatore infatti è data dall'eliminazione dei cosiddetti specified risk materials. A questo si aggiunga che la trasmissibilità della BSE all'uomo - legata a fattori noti solo in parte, come la cosiddetta "barriera di specie", nonché a sconosciuti caratteri di patogenicità del ceppo di agente - sembra oggi apparire inferiore rispetto a quanto paventato in passato. I casi di variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob, la malattia umana dovuta alla BSE, sono oggi 147 (compreso un caso "probabile" in Italia) di cui 137 nel Regno Unito; ma l'andamento della curva epidemica sembra in discesa. I modelli di previsione con il passare del tempo risultano più affidabili e, fortunatamente, prospettano scenari meno pessimistici.

Riferimenti bibliografici

1. Tranquillo M, Zanardi G, Avisani D. BSE in Lombardia: risultati dopo due anni di sorveglianza. <http://www.oevr.org>

Comitato editoriale BEN

Donato Greco, Nancy Binkin, Paolo D'Argenio, Paola De Castro, Carla Faralli, Marina Maggini, Stefania Salmaso

Full English version is available at: www.ben.iss.it
e-Mail: ben@iss.it