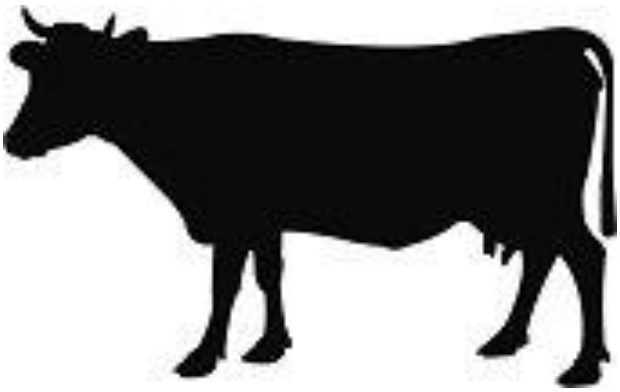
RegioneEmilia-Romagna

LINEE GUIDA

Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte



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

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

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

CRAB
Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza

Autori

Arrigoni Norma [a]

Diegoli Giuseppe [b]

Lanza Guglielmo [c]

Lazzaretti Gianni [d]

Miraglia Viviana [b]

Trambajolo Giovanna [b]

Si ringraziano i revisori:

Loris Alborali[a], Franco Aldrovandi[e], Antonio Battisti[g], Luigi Bertocchi[a], Alberto Brizzi[e], Medardo Cammi[e], Loredana Candela[f], Marcello Cannistrà[a], Giulio Capelli[a], Marco Colombo[e], Alessia Franco[g], Chiara Garbarino[a], Carlo Rosignoli[a], Giovanni Sali[e], Giovanni Turriziani[e]

Approvate e condivise dalla Società italiana di Buiatria

[a] Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia ed Emilia Romagna
[b] Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica-Area sanità veterinaria e Igiene alimenti, Regione Emilia Romagna
[c] Azienda Unità Sanitaria Locale di Piacenza
[d] Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma
[e] Veterinario Libero Professionista
[f] Ministero della Salute
[g] Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lazio e Toscana, Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza.

Indice

1. Introduzione: antibiotico-resistenza nell'allevamento bovino 1

2. Biosicurezza ed indicatori gestionali di allevamento 2

2.1 Principi generali di biosicurezza

2.2 Piano di Gestione Sanitaria nell'allevamento bovino da latte

2.2.1 Biosicurezza esterna

2.2.2 Igiene ambiente, attrezzature e strutture

2.2.3 Gestione sanitaria dell'allevamento

2.3 Indicatori gestionali

3. La diagnosi come requisito per un uso prudente dell'antibiotico 14

3.1 Diagnostica della mastite

3.1.1 Esame clinico d'allevamento e individuale

3.1.2 Approfondimenti diagnostici

3.1.3 Diagnosi in allevamento

3.2 Diagnostica della diarrea neonatale dei vitelli

3.2.1 Esame clinico d'allevamento e individuale

3.2.2 Approfondimenti diagnostici

3.2.3 Valutazione qualità del colostro e della corretta colostratura

3.3 Diagnostica delle forme respiratorie

3.3.1 Esame clinico d'allevamento e individuale

3.3.1 Approfondimenti diagnostici

3.4 Test di sensibilità all'antibiotico

4. La terapia antibiotica 24

4.1 Principi di uso prudente

4.2 Gestione dell'antibiotico in azienda

4.3 Criteri di scelta della terapia antimicrobica

4.3.1 Terapia antimicrobica della mastite

4.3.2 Terapia antimicrobica della diarrea neonatale

4.3.3 Terapia antimicrobica delle forme setticemiche

4.3.4 Terapia antimicrobica delle forme respiratorie

4.3.5 Terapia antimicrobica delle artriti settiche

4.3.6 Terapia antimicrobica delle forme podali

4.3.7 Terapia antimicrobica delle metriti

Bibliografia 37

Abbreviazioni e definizioni

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
HPCIAs: Antibiotici di importanza critica di massima priorità (Highest Priority Critically Important Antimicrobials)
MIC: Concentrazione minima inibente
OFC: On Farm culture (diagnosi rapida in allevamento mediante coltura)
OIE: World Organization for Animal Health
PCU: Population Correction Unit
PGS: Piano di gestione sanitaria
SCC: conta cellule somatiche
WHO: World Health Organization

1. Introduzione: antibioticoresistenza nel bovino

Dalla scoperta della penicillina in poi, l'uso copioso e spesso improprio degli antibiotici ha portato alla comparsa di microrganismi multi-resistenti che, da qualche tempo, sono oggetto di grande attenzione in Sanità pubblica perché responsabili di infezioni umane divenute pressoché incurabili. Nella Comunità europea si stimano 25mila morti ogni anno per infezioni causate da batteri resistenti e costi sanitari aggiuntivi ingenti.
Considerando la gravità di questo fenomeno, si sta cercando di intervenire a livello globale con attività volte alla riduzione del consumo di antibiotico sia in campo umano che in medicina veterinaria. In che modo la medicina veterinaria e le attività zootecniche sono coinvolte in questa problematica sanitaria?
Esiste uno scambio continuo e reciproco di microrganismi tra animale, ambiente e uomo. Questo può avvenire attraverso il contatto diretto uomo-animale, tramite i reflui dispersi nell'ambiente oppure ancora tramite gli alimenti di origine animale.
Le resistenze che si creano in allevamento, quindi, possono diffondersi nella comunità.
Per questo il fenomeno dell'antibioticoresistenza è un problema che deve essere affrontato in una logica "One Health", essendo salute umana, salute animale ed ambiente fra di loro interconnessi.
Ad oggi non è noto quale sia il reale impatto delle resistenze di origine zootecnica sulla totalità del problema, ma veterinari ed allevatori sono chiamati con forza ad un uso razionale e prudente dell'antibiotico. È fondamentale in questo contesto un approccio olistico "from farm to fork", a tutela non solo della salute umana e dell'ambiente, ma anche della qualità delle produzioni animali, sempre più richiesta dai consumatori, sia per il mercato interno che per l'esportazione.
L'obiettivo di alimentare il pianeta richiede produzioni su larga scala di prodotti sicuri, di qualità e a costi accessibili; per queste produzioni l'utilizzo dei medicinali veterinari ed in particolare degli antibiotici, quando effettuato in maniera responsabile, risulta fondamentale per il controllo delle malattie e contribuisce al miglioramento del benessere e delle produzioni zootecniche.
Tuttavia, nonostante in zootecnia dal 2006 sia vietato l'uso degli antibiotici a scopo auxinico, siano state intraprese azioni restrittive e sia molto forte l'attenzione dell'opinione pubblica sull'argomento, ancora oggi, il ricorso agli antibiotici non sempre risulta razionale, comportando inevitabilmente la diffusione del fenomeno dell'antibioticoresistenza (AMR) con potenziali rischi anche per la salute pubblica umana. Al fine del contenimento dell'AMR, il mondo scientifico è concorde nel sostenere che gli antibiotici devono essere utilizzati rispettando le indicazioni d'uso, solo a scopo terapeutico ed a seguito di specifica diagnosi, mentre le somministrazioni a scopo profilattico e metafilattico andrebbero evitati o comunque fortemente limitati.
La prevenzione delle malattie, attraverso l'attuazione di misure di biosicurezza, risulta inoltre indispensabile per limitare l'insorgenza di infezioni e la diffusione di batteri resistenti.
Sarà inoltre molto importante riuscire a quantificare ed armonizzare i dati dei consumi di antibiotico attraverso l'uso di unità di misura standardizzate (DDD, DCD), al fine di intraprendere azioni concrete sull'uso prudente, riservando particolare attenzione agli antibiotici d'importanza critica a maggior priorità (Highest Priority Critically Important Antimicrobials: chinoloni, cefalosporine di 3 e 4 generazione, polimixine, macrolidi), in quanto ultimo arsenale terapeutico in caso di infezioni multiresistenti.
Relativamente al settore bovino, al fine di contenere il fenomeno dell'AMR, l'attenzione degli operatori deve essere focalizzata su alcuni punti critici di fondamentale importanza come: la corretta gestione dei vitelli; la profilassi delle mastiti in asciutta e l'adozione di un appropriato percorso diagnostico finalizzato all'uso il più possibile mirato dell'antibiotico.
A tal proposito le presenti Linee Guida, ponendo particolare attenzione alla diagnostica e alla terapia delle più frequenti patologie nel bovino, riassumono, con finalità operative, i punti critici e gli interventi volti a incentivare l'uso prudente degli antibiotici, riducendone l'utilizzo inappropriato.

2. Biosicurezza e indicatori gestionali d'allevamento

2.1 PRINCIPI GENERALI DI BIOSICUREZZA

L'insorgenza delle malattie infettive è data dalla combinazione di diversi fattori che riguardano l'animale, l'ambiente di allevamento e la circolazione di agenti infettanti. Il rispetto del benessere animale, l'adozione di buone pratiche di allevamento, un'alimentazione bilanciata e un'accurata igiene ambientale consentono all'animale di essere meno soggetto alle malattie ed esplicare al meglio il proprio potenziale produttivo, con minori spese per terapie e rimonta.
Per ridurre il rischio di introduzione e di diffusione di patologie in allevamento, l'allevatore, sotto la guida del veterinario aziendale, deve adottare un **piano di gestione sanitaria (PGS)** che includa misure di **biosicurezza** (biosicurezza esterna) e **biocontenimento** (biosicurezza interna).
L'adozione del PGS deve diventare lo strumento per proteggere in maniera efficace gli allevamenti dalle malattie, garantendone efficienza produttiva, sanità e redditività e assicurando nel contempo una riduzione del consumo di sostanze antibiotici.
Nella stesura del piano, il veterinario aziendale dovrà tenere in considerazione i principali fattori legati all'azienda, quali:

- tipologia di azienda e relativa gestione
- principali problematiche sanitarie dell'allevamento e dell'area in cui si trova
- rischio che una specifica malattia venga introdotta e/o si diffonda nell'allevamento

Nel piano sanitario sarà inoltre opportuno:

- fissare obiettivi chiari, realistici
- definire gli interventi necessari (strutturali, gestionali)
- definire la responsabilità dell'attuazione delle misure previste nel piano
- definire una frequenza periodica in cui verificare i risultati ed eventualmente revisionare il piano per raggiungere gli obiettivi previsti.

Le quattro regole fondamentali da tenere in considerazione al fine di ridurre l'ingresso e la diffusione delle malattie infettive negli allevamenti vengono elencate in **Tabella 1**.

Tabella 1. Le regole fondamentali per la prevenzione e il controllo delle malattie

Adottare misure di biosicurezza esterna	*La causa principale di introduzione di infezioni in allevamento è l'acquisto di animali.* **Azioni:** • adottare la rimonta interna o acquistare da allevamenti di stato sanitario noto • adottare un periodo di quarantena per gli animali di nuova introduzione (compresi quelli che hanno partecipato a mercati o fiere) per un periodo adeguato, durante il quale svolgere indagini cliniche e test di laboratorio • evitare di introdurre infezioni per via indiretta (strumenti chirurgici, attrezzature, aghi, automezzi, indumenti e calzature contaminati)
Limitare lo stress	*Animali stressati hanno maggiori possibilità di ammalarsi.* **Azioni:** • evitare fattori di stress (es. sovraffollamento con conseguente aumento dei conflitti sociali, alimentazione non bilanciata, insufficiente disponibilità di acqua di abbeverata, cattiva gestione della lettiera, scarsa ventilazione), in particolare nei momenti più delicati del ciclo produttivo (es. periodo di transizione, estati particolarmente calde) • evitare l'esposizione ad agenti infettanti immunodepressivi (BVD), valutando l'adozione di protocolli vaccinali • formare il personale sul corretto rapporto con gli animali e sul riconoscimento precoce delle patologie

Ridurre la pressione infettante	*La scarsa igiene e il sovraffollamento aumentano la pressione infettante.* **Azioni:** • curare l'igiene degli ambienti e delle attrezzature durante tutte le fasi di allevamento • evitare il sovraffollamento, causa di maggior contaminazione microbica
Adottare una colostratura e una nutrizione adeguata	*Colostratura e alimentazione inadeguate causano una insufficiente risposta immunitaria e quindi predispongono gli animali alle malattie.* **Azioni:** • adottare un protocollo di colostratura corretto • adottare una dieta bilanciata, con adeguati livelli di energia, fibra e proteine e con un corretto apporto di vitamine, sali minerali e antiossidanti • rispettare il fabbisogno di liquidi e di acqua in tutte le fasi della vita del bovino

2.2 PIANO DI GESTIONE SANITARIA NELL'ALLEVAMENTO BOVINO DA LATTE

Le misure di biosicurezza di seguito illustrate sono principalmente rivolte al contenimento e all'eradicazione di quelle patologie, tipiche dell'allevamento bovino (mastiti, malattie podali, sindromi respiratorie e gastrointestinali nei vitelli), che comportano di norma il maggior consumo di antibatterici. Di seguito vengono analizzati in dettaglio i principali punti critici da considerare nella stesura del PGS.

2.2.1 Biosicurezza esterna

- **Rispetto dei confini dell'allevamento**

  Per quanto possibile è importante impedire agli animali di avere contatti con *animali della stessa o di altre specie estranei* all'allevamento. L'utilizzo di recinzioni lungo il perimetro dell'allevamento impedisce l'ingresso di animali domestici e selvatici ed agevola il controllo degli accessi da parte di automezzi e visitatori abituali e occasionali.

  Particolare attenzione dovrà essere rivolta ai *mezzi di trasporto* che hanno contatti con l'azienda: è fondamentale creare delle barriere d'accesso esterne all'allevamento e predisporre in tali aree delle stazioni di disinfezione. La situazione ideale prevede che tutte le operazioni con impiego di automezzi che frequentano altri allevamenti (es.: approvvigionamento dei mangimi, carico e scarico degli animali vivi e morti, ritiro del latte) avvengano all'esterno dei confini aziendali. Il ritiro del latte deve avvenire in un'area facilmente lavabile e disinfettabile, controllando che il personale addetto non entri in stalla durante il carico della cisterna.

  Gli automezzi dei *visitatori abituali* (veterinari, mangimisti, personale addetto alla fecondazione artificiale, consulenti ecc.) devono essere lasciati in una zona lontana dai ricoveri degli animali, provvista di una piazzola dedicata, con pavimentazione facilmente lavabile e disinfettabile. Per tali visitatori deve essere previsto un locale spogliatoio, con indumenti e stivali personali che devono rimanere in loco.

  I *visitatori occasionali* devono lasciare il loro automezzo al di fuori del perimetro aziendale e deve essere prevista la possibilità di accedere agli uffici senza transitare nelle aree di allevamento. Qualora sia necessario il loro passaggio in tali aree, devono indossare camici e calzari monouso.

- **Acquisto di animali e quarantena**

  Dal punto di vista sanitario, la rimonta interna rappresenta, ove possibile, la migliore soluzione. Qualora sia invece necessario l'acquisto di animali, questo deve avvenire da allevamento di stato sanitario conosciuto, mentre è preferibile evitare l'acquisto di animali da stalle di sosta.

  I capi di nuova introduzione, prima di venire in contatto con la mandria, devono essere isolati in apposito reparto di quarantena per un periodo di almeno 21 – 30 giorni, durante il quale devono essere visitati dal veterinario aziendale e sottoposti a eventuali prelievi diagnostici (sangue, latte, feci). Il reparto quarantena deve essere separato dagli altri ambienti in cui alloggiano gli animali, in modo da evitare il contatto diretto ed indiretto.

  A tale scopo, la lettiera non deve essere condivisa con gli altri animali dell'allevamento, e va rimossa e smaltita alla fine di ogni periodo, adottando le opportune precauzioni igieniche.

Inoltre devono essere adottate da parte del personale idonee precauzioni per evitare qualsiasi altro contatto indiretto, incluso l'utilizzo di un impianto di mungitura dedicato. Alle stesse misure adottate per i nuovi acquisti dovranno sottostare gli animali che si spostano per fiere o altre esposizioni, prima della loro reintroduzione nella mandria.
Il PGS deve prevedere inoltre una valutazione da parte del veterinario aziendale, sull'opportunità di sottoporre gli animali di nuova introduzione a trattamenti nei confronti delle parassitosi e a protocolli vaccinali nei confronti di malattie presenti in allevamento (vedi **Tabella 2**).

Tabella 2. Riepilogo delle procedure da adottare in caso di introduzione di animali

Procedura	Quando farlo
Verificare lo stato sanitario della mandria di provenienza e dell'area in cui è ubicata, valutando il rischio relativo a specifiche malattie	Prima dell'introduzione
Sottoporre a visita clinica gli animali per identificare precocemente eventuali segni di malattia	Durante tutto il periodo di quarantena
Oltre ai test previsti per legge (TBC, LEB e BRC), testare gli animali nei confronti delle principali infezioni in grado di compromettere lo stato sanitario della mandria (IBR, BVD, ParaTBC, mastiti contagiose, Neospora, Salmonella) e inoltre: • per produttori di latte crudo: Campylobacter, VTEC • per i tori da monta interna: Campylobacter, Trichomonas, Leptospira, Chlamidia	All'arrivo e durante il periodo di quarantena
Valutare il rischio di parassitosi	Valutare l'opportunità di trattare all'inizio del periodo di quarantena
Vaccinare gli animali in ingresso nei confronti delle malattie già presenti in allevamento	Dopo aver acquisito i risultati dei test diagnostici sugli animali introdotti, e prima che gli stessi lascino l'area di quarantena

2.2.2 Igiene ambiente, attrezzature e strutture

- **Alimenti**
  Gli alimenti non correttamente gestiti o mal conservati possono diventare veicolo di trasmissione di numerosi agenti patogeni (*Salmonella*, *Clostridium*, *M.avium* subsp. *paratuberculosis*). Gli alimenti devono essere correttamente stoccati (in aree alle quali sia impedito l'accesso da parte di animali domestici e selvatici), privi di muffe, contaminanti chimici, micotossine, contaminanti fisici (terra).

- **Acqua di abbeverata**
  L'acqua di abbeverata, se contaminata, può diventare veicolo di trasmissione di numerosi agenti patogeni (*M. avium* subsp. *paratuberculosis*, *Salmonella*, *Criptosporidium*, *Campylobacter,* VTEC, *Prototheca*, *Clostridium*). Deve preferibilmente provenire da fonti sicure (acquedotto); qualora si utilizzi acqua di pozzo, è comunque consigliabile sottoporla a test microbiologici almeno una volta all'anno.
  Inoltre è molto importante che gli abbeveratoi siano:
  - di facile e rapida pulizia
  - in zona pavimentata in cemento e lontani dalla lettiera
  - con idonei distanziatori e ad una altezza adeguata ad evitare la contaminazione fecale
  - puliti frequentemente.

  È auspicabile avere a disposizione più di una fonte di approvvigionamento idrico.

- **Controllo degli infestanti e degli animali estranei (domestici e selvatici)**
  Insetti, roditori, uccelli ed animali domestici (cani, gatti, ecc.) o selvatici possono essere coinvolti direttamente o indirettamente nella diffusione delle malattie. Per questo è importante tenerli lontani dal bestiame e dai locali dove vengono stoccati alimenti e materiale da lettiera. Inoltre, i punti di ingresso

delle aree di stoccaggio e miscelazione dei mangimi devono essere chiusi e coperti per evitare il contatto con animali estranei ed infestanti.
Per il controllo dei roditori è possibile affidarsi a ditte specializzate oppure intervenire in maniera autonoma. In questo caso sarà necessario impostare un piano di monitoraggio e controllo in cui siano descritti i punti di posizionamento delle esche in stazioni fisse, la periodicità dei controlli, i controlli effettuati (con la registrazione di relativi consumi di esca) e le azioni correttive in caso di rilievo di maggior consumo di esche o di altri indicatori di infestazione. Il numero dei controlli delle stazioni di monitoraggio dovrà essere intensificato ogni volta che si rileva un aumento del consumo.

- **Strumentazione veterinaria**
  Aghi, strumenti (es coltelli per i piedi) ed attrezzature devono essere disinfettati dopo ogni utilizzo sui singoli animali. Utilizzare solo strumenti chirurgici monouso o sterilizzati prima dell'impiego.

- **Locali di stabulazione**
  L'adeguatezza delle strutture, la corretta ventilazione degli edifici e una gestione ottimale delle deiezioni e della lettiera aiutano a prevenire l'insorgere di malattie.

  - *Strutture*
    - Devono garantire un adeguato benessere per gli animali allevati in tutte le fasi della loro vita, sia quando sono improduttivi (vitelli, manze, vacche asciutte), sia nei periodi di produzione (vacche in lattazione).
  - *Qualità dell'aria*
    - La qualità dell'aria è importante per la salute e il benessere dei bovini e del personale che li accudisce. Questa dipende dalla concentrazione di alcuni gas (ammoniaca, solfuro di idrogeno, monossido di carbonio e metano) e dalla presenza di polveri nella stalla e nelle aree circostanti.
    - Una buona ventilazione e una corretta gestione delle deiezioni garantiscono una qualità dell'aria accettabile.
  - *Gestione delle deiezioni e smaltimento dei liquami*
    - La corretta gestione delle deiezioni limita i rischi sanitari legati alla trasmissione delle infezioni da un reparto all'altro dell'allevamento (es: *Salmonella sp.*, *M. avium subsp. paratuberculosis*, *E. coli*, Rotavirus, Coronavirus, *Campylobacter sp.*, *Coxiella burnetii*, parassiti).
    - La gestione ottimale delle deiezioni prevede il rispetto delle seguenti indicazioni:
      - rimozione giornaliera dalle zone di passaggio
      - impiego dei raschiatori 3-4 volte/giorno
      - corretto flusso di rimozione: dall'area meno a rischio (giovani) a quella più a rischio (adulti)
      - evitare il contatto diretto ed indiretto (es. raschiatori, attrezzature per la rimozione della lettiera) tra diverse categorie di animali (giovani/adulti)
      - evitare di utilizzare il flushing con la parte liquida dei liquami verso la zona destinata al parto e ai vitelli
      - evitare l'utilizzo promiscuo di attrezzature per la pulizia delle lettiere e per la somministrazione di alimenti
      - evitare di passare in corsia di alimentazione con ruote sporche di feci e/o fango.

  Le vasche di raccolta di liquami devono soddisfare gli standard minimi di legge e devono essere abbastanza capienti, in modo da poter contenere almeno 6 mesi di produzione, riducendo così la necessità di svuotamenti frequenti. Infatti lo stoccaggio prolungato (di almeno 4 settimane) uccide la maggior parte dei microrganismi patogeni, anche se non è completamente efficace nei confronti di *M. avium subsp.paratuberculosis*.

La presenza della doppia vasca di stoccaggio, consentendo la maturazione del liquame per un periodo adeguato dopo la sospensione dell'immissione, riduce ulteriormente il rischio di sopravvivenza dei patogeni.

Se si effettua spandimento dei liquami sulle zone di pascolo, bisogna tenere il bestiame lontano per almeno 60 giorni ed evitare lo sfalcio per un analogo periodo.

- **Procedure di pulizia e disinfezione**
  - La disinfezione di ambienti ed attrezzature deve essere sempre preceduta da un'accurata pulizia e detersione, in quanto i disinfettanti hanno poca o nessuna azione su superfici sporche. Il materiale organico infatti fornisce protezione ai microrganismi e inattiva il disinfettante, impedendone l'azione.
  - Una prima pulizia grossolana può essere effettuata mediante pale e raschiatori manuali o meccanici e successivamente perfezionata mediante l'utilizzo di idropulitrici e detergenti. Il detersivo accelera il processo di rimozione dello sporco, aumentando la velocità di bagnatura delle superfici. Oltre ai pavimenti, è consigliabile pulire periodicamente le pareti fin sopra alla linea del bestiame e, ove possibile, i soffitti e i tetti.
  - Le idropulitrici ad alta pressione, utilizzate per la detersione, possono generare aerosol infetti (es. Salmonelle), per cui deve essere dedicata particolare cautela nel loro utilizzo, soprattutto in presenza di bestiame. Ne viene raccomandato l'impiego per la pulizia delle gabbie dei vitelli e negli ambienti da sottoporre a vuoto sanitario prima della disinfezione.
  - È consigliato lasciare asciugare le superfici prima di disinfettarle, per evitare la diluizione del principio attivo.
  - È consigliato applicare il disinfettante con spruzzatori a bassa pressione, che hanno il vantaggio di favorire un maggiore contatto del disinfettante con le superfici.
  - Il disinfettante deve essere impiegato alla concentrazione indicata dalla ditta produttrice e richiede diversi minuti di contatto per essere efficace; se richiesto, risciacquare per rimuovere i residui.
  - Molti disinfettanti sono corrosivi e possono danneggiare i materiali e le attrezzature.
  - Le basse temperature riducono l'efficacia della maggior parte dei disinfettanti.
  - Prima di reintrodurre gli animali è necessario lasciare asciugare perfettamente gli ambienti e le attrezzature trattate, anche in considerazione del fatto che molti microrganismi vengono neutralizzati in ambiente secco.
  - I bagni podali devono essere posizionati in modo strategico e mantenuti in condizioni di pulizia ottimale. La manutenzione è importante per evitare che gli stessi possano diventare fonte di contaminazione piuttosto che prevenire la trasmissione di infezioni. La diluizione con acqua piovana, la scarsa pulizia e la sostituzione poco frequente ne riducono l'efficacia.

Nella **Tabella 3** vengono riepilogate le caratteristiche dei principali disinfettanti.

Tabella 3. Caratteristiche dei più comuni disinfettanti

Mezzi chimici/fisici	Utilizzo	Efficacia	Svantaggi
Clorexidina	Attrezzature, locali, cute, bagni podali	Attiva sulla maggior parte dei batteri	Ridotta attività nei confronti di alcuni batteri (Micobatteri, Pseudomonas), virus e spore.
Fenoli	Attrezzature, locali	Attivi su quasi tutti i batteri (incluso Mycobacterium) e virus	Effetto limitato su alcuni virus, funghi, e spore batteriche. Irritanti.
Formaldeide e altre aldeidi	Attrezzature, locali	Attive su molte specie di batteri, spore batteriche, funghi e virus	Utilizzo regolamentato per elevata tossicità.
Iodofori	Attrezzature, cute	Attivi su batteri e spore, funghi, virus.	Inattivati da materiale organico.

Composti inorganici del perossido di idrogeno	Attrezzature, superfici	Attivi su molte specie di batteri e spore batteriche, virus, funghi, protozoi (Criptosporidium)	Inattivati da materiale organico.
Sali quaternari di ammonio	Attrezzature	Attivi su molte specie di batteri (Gram positivi)	Inattivati da materiale organico. Effetto limitato su batteri Gram negativi, Micobatteri, spore, miceti e virus.
Cloro, ipoclorito, clorammine	Attrezzature	Attivi su batteri e funghi	Inattivati da materiale organico. Irritanti e corrosivi. Effetto limitato su spore batteriche e virus.
Acido peracetico	Attrezzature, locali	Attività germicida a largo spettro (batteri, virus, funghi, alghe, spore e protozoi)	Fortemente irritante.
Calce idrata	Locali, lettiere, pavimenti	Attiva su batteri e virus	Caustico per la pelle bagnata (cute dei capezzoli in particolare).
Vapore acqueo a 100 °C	Attrezzature, gabbie, strutture (dopo pulizia)	Attivo su batteri, virus e protozoi (soprattutto Cryptosporidium spp.)	Intervento tecnicamente complesso, ma estremamente utile in vitellaia di allevamenti problema, specialmente per Cryptosporidium spp, per il quale l'uso di mezzi chimici/disinfettanti risulta spesso inefficace.

2.2.3 Gestione sanitaria dell'allevamento

- **Formazione del personale**

  Il personale di stalla, per avere un ruolo efficace nell'attuazione del PGS, deve essere coinvolto e adeguatamente formato su argomenti come benessere e comportamento animale, corretto rapporto animale-uomo, alimentazione, tecniche di mungitura, riconoscimento dei segni clinici delle principali patologie, gestione e somministrazione dei medicinali veterinari.

  In particolare, il personale deve essere in grado di:
  - identificare gli animali che necessitano di una diagnosi e/o di un eventuale trattamento terapeutico
  - gestire correttamente la somministrazione dei farmaci secondo i protocolli terapeutici definiti dal veterinario aziendale
  - identificare in modo inequivocabile gli animali da escludere dalla mungitura perché sotto trattamento.

- **Programma vaccinale**

  In molti casi le vaccinazioni sono il principale strumento per il controllo delle infezioni. Ogni allevamento deve disporre di un proprio programma vaccinale, definito in accordo con il veterinario aziendale. I vaccini hanno 2 effetti principali, entrambi determinanti, ai fini della riduzione del consumo di antibiotici:
  - rendono gli animali meno suscettibili a contrarre l'infezione ed a manifestare la malattia, con conseguente miglioramento delle performance produttive e riproduttive
  - aumentano l'immunità della mandria, con minore circolazione di agenti infettanti e conseguente miglioramento dello stato di salute generale degli animali.

- **Controllo delle parassitosi**

  Le infestazioni parassitarie possono determinare stress negli animali, ne riducono crescita e performance produttive e diminuiscono la resistenza alle altre malattie. Di conseguenza ogni allevamento deve prevedere un piano di controllo e prevenzione delle parassitosi. Il controllo dei parassiti interni ed esterni migliora il benessere degli animali.

- **Controllo delle malattie enteriche e respiratorie**

L'adozione di corrette pratiche di gestione igienico-sanitaria, insieme all'uso mirato di vaccini, è importante nel controllo e nella prevenzione delle enteriti e delle malattie respiratorie, e permette di ridurre significativamente l'impiego di antibiotici. Particolare attenzione deve essere rivolta a: densità degli animali, ventilazione, igiene dei ricoveri (routine di pulizia e disinfezione).
È comunque importante ricorrere alla diagnosi eziologica, attraverso l'invio di campioni diagnostici ai Laboratori specializzati ai fini di stabilire l'eziologia, in modo da potere adottare corrette misure di prevenzione e controllo rivolte specificatamente verso l'agente responsabile, limitandone la diffusione all'interno della mandria e minimizzando gli effetti della malattia nei singoli animali (vedi capitoli 3 e 4).
Qualora venga individuato come agente causale un agente batterico patogeno, si raccomanda di disporre di test di sensibilità agli antibiotici, allo scopo di orientare correttamente l'eventuale ricorso a terapia antibiotica.

- **Controllo delle mastiti**
  Alcuni aspetti gestionali sono alla base della prevenzione e del controllo delle mastiti:

  - Igiene di mungitura e gestione dell'impianto:
    - ordine di mungitura delle vacche in base al rischio crescente di infezione;
    - disinfezione del capezzolo in pre e post-mungitura con prodotti registrati per l'uso;
    - lavaggio e disinfezione dell'impianto dopo ogni utilizzo, con detergenti e disinfettanti registrati, seguendo le raccomandazioni del produttore;
    - manutenzione periodica dell'impianto (es. controllo del vuoto e delle pulsazioni).

  - Igiene di stabulazione:
    La lettiera deve essere sempre pulita ed asciutta, deve essere rabboccata quotidianamente e sostituita completamente al massimo ogni 6 mesi.
    La bovina da latte rimane infatti in decubito 9 – 14 ore al giorno, pertanto una lettiera umida e sporca aumenta significativamente il rischio di insorgenza di infezioni mammarie. In particolare: *"le vacche e le manze allevate nei fabbricati dovrebbero avere a disposizione un'area per il decubito ricoperta con materiale asciutto, sufficiente, comprimibile, non scivoloso e che non provochi lesioni"* (raccomandazione 43 – EFSA Journal 2012; 10 (1): 2554).
    Si sottolinea l'importanza della corretta gestione della lettiera e del rispetto degli spazi di stabulazione anche per tutto il periodo dell'asciutta, in cui è elevato il rischio di insorgenza di nuove infezioni, che tendono a manifestarsi nelle prime settimane dopo il parto. Questo aspetto assume importanza cruciale in vista del probabile divieto della profilassi sistematica alla messa in asciutta, attualmente oggetto di raccomandazione da parte dalle "Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria" della Commissione UE 2015.

  - Le strategie di prevenzione delle nuove infezioni e di controllo di quelle esistenti (in particolare se causate da agenti contagiosi, come *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Prototheca sp., Mycoplasma bovis),* devono essere definite nell'ambito del piano di gestione sanitaria aziendale e riesaminate periodicamente, sotto il controllo del veterinario aziendale.

- **Controllo delle malattie podali**
  Secondo EFSA, le malattie podali rappresentano il principale problema di benessere nell'allevamento di bovine da latte e costituiscono l'espressione finale di un cattivo management aziendale.
  Fra le principali cause dei problemi podali vanno annoverate: insufficiente fibra nella razione, difficile accesso all'alimento, scarsa igiene delle cuccette, delle aree di riposo e dei pavimenti, fondo inadeguato delle aree di camminamento.
  Un controllo efficace delle malattie podali deve prevedere un miglioramento della gestione dell'allevamento, in particolare delle condizioni igieniche generali (es. lettiera, zone di camminamento, passaggi), l'adozione di pavimentazioni non scivolose, l'utilizzo regolare dei bagni podali, un'alimentazione bilanciata, il ricorso a piani di pareggio programmati (almeno semestrali).

In ogni allevamento dovrebbero essere adottati sistemi di monitoraggio della prevalenza e della gravità delle zoppie, con un punteggio per la locomozione e per le lesioni ungueali, da eseguirsi ogni 3 – 6 mesi. Le zoppie, per quanto possibile, dovrebbero essere assenti. Ai casi clinici dovrebbe essere riservata una adeguata assistenza veterinaria. Nelle aziende ad elevata prevalenza (intorno al 10%) di difficoltà locomotorie, andrebbero migliorate le condizioni abitative, la selezione genetica e le pratiche di management." (Raccomandazione 74 – 78, EFSA Journal 2012; 10(1):2554).

- **Gestione dei vitelli neonati**

  La diarrea neonatale rappresenta la principale causa di mortalità dei vitelli nell'allevamento bovino da latte.

  Le misure preventive da adottare sono:

  - corretta e tempestiva disinfezione del cordone ombelicale con tintura di Iodio
  - isolamento tempestivo del vitello dalla madre. Per motivi di benessere, il vitello neonato può essere lasciato per qualche ora dopo la nascita con la madre, purché sia isolato in un box all'interno della sala parto, in modo da poter essere leccato dalla madre, e non avere la possibilità di succhiare da mammelle sporche di feci e ingerire feci infette dalla lettiera
  - corretta colostratura (vedi punto successivo e capitolo 3.2)
  - utilizzo di lettiera adeguata e cambiata frequentemente (sia in sala parto che nei box dei vitelli)
  - accurata pulizia e disinfezione degli ambienti e dei box
  - applicazione del vuoto sanitario dei box singoli e multipli
  - nutrizione adeguata e bilanciata: i vitelli devono essere alimentati non meno di 2 volte al giorno fino all'età di 28 giorni, a partire dalla seconda settimana devono sempre avere a disposizione acqua, fieno di buona qualità e mangime starter. L'alimento non deve mai essere somministrato a terra.

    Colostratura

    I vitelli neonati che assumono colostro di buona qualità nelle prime fasi di vita sono meno suscettibili a diarree e ad altre malattie (vedi capitolo 3.2).

    Per garantire una buona protezione del vitello, è necessario che:

    - il colostro sia di buona qualità (IgG >50gr/L), in funzione dei seguenti fattori: vaccinazione della madre, durata del periodo di asciutta superiore a 6 settimane, raccolta entro 1-2 ore dal parto (comunque non oltre 6 ore dal parto);
    - la somministrazione sia tempestiva; l'assorbimento delle immunoglobuline diminuisce rapidamente dopo la nascita (a 6 h: 66%, a 12 h: 47%, a 24 h: 12%, a 48 h: 6%);
    - il volume di colostro somministrato sia sufficiente (indicativamente 10% del peso corporeo).

    La raccomandazione generale è di somministrare 4 litri di colostro di buona qualità (>50 g/litro di IgG), preferibilmente con biberon o sonda, entro 6-8 ore dal parto, suddivisi in 2 somministrazioni di 2 litri ciascuna:

    - 2 litri non appena il vitello è in grado di bere (generalmente da 30 minuti a 2 ore dopo la nascita);
    - ulteriori 2 litri entro 4-6 ore dalla prima somministrazione.

    La somministrazione di colostro di bassa qualità (IgG <50gr/L) non è compensata da una somministrazione di quantità maggiori di colostro.

    Può essere utile la somministrazione di colostro per più giorni per sfruttarne l'effetto preventivo nei confronti delle diarree neonatali. Le immunoglubuline possono infatti fornire una protezione locale nell'intestino, impedendo ai patogeni di legarsi alla parete intestinale.

    La suzione diretta dal secchio è da evitare, sia per motivi igienico-sanitari, ma soprattutto perché, non attivandosi la doccia esofagea, non è garantito un sufficiente assorbimento delle immunoglobuline.

    La temperatura di somministrazione consigliata è 39-40°C. Il freddo eccessivo diminuisce l'assorbimento di immunoglobuline, oltre a creare problemi digestivi.

Il colostro può essere conservato a temperatura ambiente al massimo per un'ora, se congelato fino a 6 mesi.
I recipienti utilizzati per la raccolta e somministrazione del colostro (biberon, secchi, tettarelle, sonde) devono essere accuratamente lavati e disinfettati dopo ogni utilizzo.
Non somministrare il colostro di bovine infette da Paratubercolosi, *S. aureus, S. agalactiae, M. bovis* o proveniente da altri allevamenti.

2.3 INDICATORI GESTIONALI

Nella **Tabella 4** sono riportati i principali indicatori gestionali, caratteristici dell'allevamento della bovina da latte, che possono essere di supporto al lavoro dell'allevatore e del veterinario nella valutazione dello stato di salute della mandria e della corretta gestione aziendale.
Tra gli indicatori sono state considerate le modalità di utilizzo degli antibiotici, il cui impiego eccessivo o non mirato è generalmente indicativo di errate pratiche gestionali di allevamento.

Tabella 4. Principali indicatori dall'allevamento bovino da latte, prevalentemente tratti da "Procedure per la Valutazione del benessere e della biosicurezza nell'allevamento bovino da latte" (Bertocchi L. et al, 2016, CReNBA).

Area	Parametro di valutazione	Livello di accettabilità	Livello ottimale
Parametri basati sulla valutazione degli animali (Animal based measures)	Stato di nutrizione (bovine in lattazione, asciutte e manze)	Meno del 10% di animali con valori di BCS oltre i limiti accettabili (< 2.5 e > 4.25 punti)	Meno del 5 % di animali con valori di BCS oltre i limiti accettabili (<2.5 e >4.25 punti)
	N. di bovine zoppe (in lattazione ed in asciutta)	4-8% rispetto al n. totale di vacche in lattazione e asciutta presenti al momento dell'ispezione	<4% rispetto al n. totale di vacche in lattazione e asciutta presenti al momento dell'ispezione
	Pulizia degli animali in tutti i gruppi (bovine in lattazione e in asciutta, manze)	10-20% di animali sporchi in almeno 2 delle 3 aree seguenti: • quarti posteriori (coscia, fianco e parte posteriore del corpo inclusa la coda) • estremità distale degli arti posteriori • mammella.	<10% di animali sporchi in almeno 2 delle 3 aree seguenti: • quarti posteriori (coscia, fianco e parte posteriore del corpo inclusa la coda) • estremità distale degli arti posteriori • mammella.
	Sanità della mammella	Media Geometrica SCC 300-400.000 / ml	Media Geometrica SCC <300.000/ml Assenza di agenti di mastite contagiosa nel latte di massa (*S.agalactiae, S.aureus, M.bovis, Prototheca*)
	N. di bovine trattate per mastite clinica negli ultimi 12 mesi	40-80% rispetto al n. di bovine in lattazione presenti al momento dell'ispezione	<40% rispetto al n. di bovine in lattazione presenti al momento dell'ispezione
	Mortalità annuale delle bovine adulte (incluse morti spontanee, a seguito di eutanasia e macellate d'urgenza)	2-5% rispetto al n. totale di bovine (in lattazione e in asciutta) presenti al momento dell'ispezione	<2% rispetto al n. totale di bovine (in lattazione e in asciutta) presenti al momento dell'ispezione
	Mortalità annuale dei vitelli (n. di vitelli morti dal 2° al 30° giorno di vita)	4-10% rispetto al n. di vitelli nati vivi e vitali negli ultimi 12 mesi	<4% rispetto al n. di vitelli nati vivi e vitali negli ultimi 12 mesi
Strutture e attrezzature	Superficie disponibile per il decubito	• vacche (lattazione e asciutte): 6 – 7 mq/capo su lettiera permanente o n. di cuccette utilizzabili almeno = al n. di capi • manze: 3.5 – 4 mq/capo su lettiera permanente o n. di cuccette utilizzabili almeno = al n. di capi	• vacche (lattazione e asciutte): > 7 mq/capo su lettiera permanente o n. di cuccette utilizzabili > del 10% rispetto al n. di capi • manze: > 4 mq/capo su lettiera permanente o n. di cuccette utilizzabili > del 10% rispetto al n. di capi
	Adeguatezza dell'area di riposo *(La valutazione deve essere effettuata a distanza di almeno 2 ore dalla mungitura o dalla distribuzione dell'alimento)*	Cuccette occupate per almeno il 50 – 70%. Nei vitelli è obbligatorio l'impiego di lettiera fino a 2 settimane di vita. A partire da 8 settimane di vita i vitelli devono essere allevati in gruppo.	Utilizzo completo ed uniforme degli spazi di riposo a lettiera permanente o a cuccette.
	Presenza di materiale da lettiera adeguato nelle aree di riposo	L'area di riposo deve essere ricoperta di materiale da lettiera adeguato per evitare l'insorgenza di lesioni e per garantire la pulizia degli animali.	

		I materassini o tappetini di gomma non devono provocare lesioni agli animali.
	Adeguatezza della pavimentazione	Pavimento pieno o fessurato, idoneo, rugoso e non scivoloso su tutte le superfici di camminamento.
	Gestione del parto	• Presenza di sala preparto/parto con ampi spazi (≥ 7 mq/capo), puliti, su lettiera permanente. • Rispetto dei tempi di spostamento in area parto (≥10 giorni prima del parto se in gruppo; ≤24 ore prima del parto se in box singolo).
	Infermeria	Presenza di infermeria dedicata al ricovero ed isolamento degli animali feriti od ammalati
	Adeguatezza della posta in rastrelliera	Le dimensioni (per capo) devono essere: • ≥ 68 cm per vacche in lattazione ed asciutte; • ≥ 50 cm per manze; • ≥ 34 cm per vitelli pre-svezzamento; • ≥ 26 cm per vitelli svezzati.
	Numero di poste in rastrelliera	• ≥ 1 posta/capo (alimentazione frazionata) • ≥ 70% di poste rispetto al n. di capi (unifeed). • Presenza di due accessi differenziati con numero totale di posti > rispetto al numero di capi; • Possibilità di accesso ad un'area di pascolo per almeno 60 gg/anno
	Disponibilità di acqua pulita	L'acqua di abbeverata deve essere disponibile in tutti i gruppi d'allevamento a partire dai primi giorni di vita. Gli abbeveratoi devono essere costruiti in maniera tale da agevolarne la pulizia e mantenuti puliti.
	Dimensioni degli abbeveratoi	• Manze: almeno 1 abbeveratoio a tazzetta ogni 15 capi o almeno 5 cm lineari/capo per abbeveratoi a vasca; • Vacche (lattazione e asciutta): almeno 1 abbeveratoio a tazzetta ogni 10 capi o almeno 7 cm lineari/capo per abbeveratoi a vasca.
Management aziendale	Gestione dei gruppi	Negli allevamenti con più di 50 capi deve essere prevista la suddivisione almeno nei seguenti gruppi: vitelli - manze - vacche in lattazione – vacche asciutte.
	Razione	Specifica per ogni gruppo (vacche in lattazione, vacche asciutte, manze).
	Concentrati nella razione	• Razioni senza silomais: <60% della S.S. fornita da concentrati • Razioni con silomais: <50% della S.S. fornita da concentrati
	Pulizia e gestione dello spazio adibito al decubito	Pulito, asciutto e con ricambio frequente della lettiera in tutti i gruppi
	Pulizia dei pavimenti delle aree di camminamento non adibite al decubito	Ambienti puliti e senza ristagni d'acqua in tutti i gruppi
Impiego degli antibiotici	Disponibilità di referti diagnostici	La terapia deve essere preceduta da una corretta diagnosi clinica e possibilmente eziologica, con relativi test di sensibilità agli antibiotici qualora l'agente eziologico della malattia clinica sia un agente batterico. I referti di laboratorio devono essere archiviati e resi disponibili al veterinario aziendale e agli organi di controllo. Utile la presenza di un registro storico dei casi di mastite (vedi registro mastiti, **tabella 7**).

Protocolli terapeutici	La terapia deve seguire precisi protocolli terapeutici codificati, redatti dal veterinario aziendale e periodicamente aggiornati. Le scelte terapeutiche devono essere possibilmente conformi alle presenti linee guida. Gli antibiotici devono essere utilizzati secondo quanto definito nel foglietto illustrativo (via di somministrazione, indicazione, dosaggio, durata della terapia).
Terapie di massa	Le terapie di massa non devono essere routinarie, ma riservate a situazioni eccezionali e sempre supportate da referti analitici (esame batteriologico ed antibiogramma). Le terapie di massa di routine (es. nei vitelli in gabbietta o durante la formazione dei gruppi in svezzamento) sono da considerare sempre come indice di cattiva gestione. Valutare la possibilità dell'adozione di terapia selettiva alla messa in asciutta.

3. La diagnosi come requisito per un uso prudente dell'antibiotico

Uno degli aspetti fondamentali alla base dell'uso prudente degli antibiotici è che questi vengano utilizzati in modo mirato, sulla base di una diagnosi clinica e possibilmente eziologica, limitandone l'uso per contrastare **malattie batteriche**, ovvero forme cliniche ad eziologia batterica, e con l'obiettivo di:

- migliorare l'efficacia della terapia antimicrobica
- ridurre il consumo degli antibiotici, evitandone l'uso ingiustificato
- evitare spese inutili ed ingiustificate all'allevatore
- contribuire al contenimento dell'antibioticoresistenza nelle produzioni animali e nell'uomo.

A tale scopo l'allevatore e il personale di allevamento devono osservare regolarmente gli animali per la rilevazione precoce di segni di malattia, lesioni o comportamenti anomali. Nel caso in cui si evidenzi una problematica, individuale o di allevamento, il veterinario aziendale deve essere coinvolto prontamente, per gli approfondimenti necessari che includono:

- **esame clinico** dei soggetti colpiti
- **esami diagnostici specifici**, mirati all'individuazione della causa (nel caso delle malattie infettive, dell'agente eziologico).

Se si sospetta la presenza di una malattia infettiva, la ricerca e l'identificazione dell'agente responsabile della stessa devono essere parte di un **monitoraggio continuo** dello stato di salute degli animali allevati.
Gli esami di laboratorio devono essere mirati sulla base della situazione epidemiologica dell'azienda, della presenza di segni indicativi dei vari agenti eziologici e dei precedenti risultati di laboratorio già a disposizione dell'allevatore (c.d. storico aziendale).
Da sottolineare che i test diagnostici sono indispensabili non solo per raccogliere elementi utili ad impostare la terapia, ma anche per definire gli interventi gestionali necessari a limitare la diffusione delle varie patologie, attraverso l'identificazione e la correzione dei punti critici, generali o specifici.
In **Tabella 5** vengono riportati alcuni esempi di **protocolli diagnostici** raccomandati utilizzati per monitorare lo stato di salute degli animali, da utilizzare routinariamente o in casi specifici.

I campioni prelevati a scopo diagnostico devono avere le seguenti caratteristiche (OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals):

- essere rappresentativi (numero, tipologia, stadio della patologia, età delle lesioni)
- prelevati in contenitori appropriati (sterili e a tenuta ermetica)
- gestiti correttamente (temperatura di conservazione idonea, consegna tempestiva al laboratorio)
- identificati in modo inequivocabile
- accompagnati da accurata anamnesi

I campioni possono essere prelevati:

- *in vita*: tamponi, prelievi di liquidi biologici (sangue, urina, fluidi biologici, latte, lavaggio bronchiale, feci)
- *in sede necroscopica*: visceri, tamponi, ecc. prelevati da animali venuti a morte o soppressi.

Tabella 5. Protocolli diagnostici minimi raccomandati

In caso di	Esami diagnostici per la ricerca di	Materiale da campionare
Aborto	*Brucella, Salmonella, Listeria, Trueperella, Campylobacter, Coliformi, Streptococchi, Mycoplasma, Leptospira, Coxiella, Chlamydia, Aspergillus, Neospora, IBR, BVD, Schmallenberg virus*	*Feto* abortito, placenta inclusi cotiledoni (tessuti freschi)
	Anticorpi vs: *Brucella, IBR, BVD, Chlamydia , Leptospira, Neospora, Coxiella, Schmallenberg virus*	*Sangue* materno
Diarrea degli animali adulti	Paratubercolosi, BVD, *Coronavirus, Salmonella, Clostridium,* coproparassiti	*Feci* fresche in contenitore ermetico *Carcasse di animali* venuti a morte
	Anticorpi vs: Paratubercolosi, *BVD*	*Sangue*
Diarrea dei vitelli	*E.coli* enterotossici ed enteropatogeni, Salmonella, Clostridium, Rotavirus, Coronavirus, BVD, Cryptosporidium, Giardia, Coccidi, nematodi e cestodi	*Carcasse di animali* venuti a morte *Feci* fresche
Analisi di routine su latte di massa	• *trimestrale*: *S.agalactiae, S.aureus, Mycoplasma bovis, Prototheca* • *bimestrale/trimestrale*: *BVD virus, IBR* anticorpi	*Latte* di massa, prelevato dalla superficie del tank dopo accurata agitazione (>5 min), con attrezzature sterili
Mastite clinica e subclinica	*S. agalactiae, S. aureus, Mycoplasma bovis, Prototheca* e batteri ambientali (*S. uberis , E.coli, Klebsiella, Proteus, Serratia* ecc.) SCC*	*Latte* individuale di quarto o pool di mammella prelevato sterilmente prima della mungitura *Latte* individuale controlli mensili
Controllo prima dell'acquisto	*S.agalactiae, S.aureus, Mycoplasma bovis, Prototheca*	*Latte* individuale di quarto o pool di mammella
	BVD virus, IBR Ab (totali e gE), Paratubercolosi Ab (>24-36 mesi), *Neospora* Ab, *Mycoplasma* Ab	*Sangue*
Forme respiratorie	*Mannheimia, Pasteurella, Histophilus, Trueperella, Mycoplasma, IBR, BVD, VRS, Coronavirus, PI3, IDV*	*Tamponi nasali* *Lavaggi* bronco-alveolari *Carcasse di animali* venuti a morte
	IBR, BVD, VRS, Coronavirus, PI3, IDV	*Sangue* (doppio prelievo a distanza di 2-3 settimane)
Piani di controllo e certificazione specifici	*BVD, IBR*, Paratubercolosi, *Neospora* (frequenza definita dal piano sanitario)	*Sangue e/o latte*
Sospetto FPT (*failure passive transfer*, deficit di immunità colostrale)	Dosaggio IgG	*Colostro*
	Dosaggio IgG e gamma-GT	*Sangue del vitello (2-4 gg di età)*

*SCC: conta cellule somatiche

3.1 DIAGNOSTICA DELLA MASTITE

La mastite è attualmente la patologia che comporta il maggior impiego di antibiotici nell'allevamento bovino da latte.
Il metodo più razionale per controllare questo problema è la prevenzione (vedi Capitolo 2), mentre la terapia può unicamente servire, in casi specifici, a coadiuvare la gestione del problema.
La diagnosi eziologica è alla base delle valutazioni decisionali relative alla terapia ai fini dell'utilizzo mirato dell'antibiotico (trattare o meno, protocollo da adottare ecc.).
Se per alcune infezioni infatti la terapia antimicrobica risulta fortemente indicata (Streptococchi), nella maggior parte dei casi di mastite la terapia antimicrobica risulta inutile o ingiustificata (vedi Capitolo 4).

Le informazioni derivanti dall'esame colturale sono inoltre indispensabili per poter adottare opportuni **piani di intervento**, modulati ad esempio in base all'epidemiologia degli agenti stessi, siano essi contagiosi (*Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Mycoplasma)* o ambientali (Streptococchi "non agalactiae", coliformi*, Pseudomonas spp*).
Bisogna tenere presente che negli ultimi anni questa rigida distinzione è divenuta sempre più sfumata, in quanto alcuni agenti ambientali (*Prototheca spp, S. uberis, Klebsiella spp*.) hanno dimostrato la possibilità di divenire contagiosi, trasmettendosi da bovina a bovina durante le fasi di mungitura. Teoricamente, tutti i microrganismi in grado di adattarsi alla mammella causando infezioni subcliniche, se escreti con il latte in numero sufficiente, possono diventare contagiosi. Risulta pertanto sempre utile il principio di isolare la bovina con mastite, mungendola dopo quelle sane.

3.1.1 Esame clinico di allevamento ed individuale

Per formulare una diagnosi presuntiva può essere utile raccogliere i dati di **anamnesi generale di allevamento**, da integrare con analisi di laboratorio mirate.
Di seguito, nella **Tabella 6** sono elencati i principali agenti eziologici di mastite ed i relativi segni, sia sul gruppo che sul singolo capo.

Tabella 6. Principali agenti eziologici di mastite e segni caratteristici

Agente eziologico	Nel gruppo o nel latte di massa	Nell'animale
Streptococcus agalactiae	Aumento significativo e persistente SCC Aumento CBT in caso di prevalenza elevata	Aumento significativo e persistente SCC Significativo calo produttivo Scarsa correlazione con stadio di lattazione Raramente mastite clinica
Staphylococcus aureus	Aumento moderato SCC	Aumento moderato SCC Generalmente forma subclinica Talvolta mastite lieve Raramente mastite gangrenosa Moderato calo produttivo
Mycoplasma bovis	Forme articolari in animali di ogni età Otiti e forme respiratorie nei vitelli Recente introduzione di animali	Mastite parenchimatosa senza risentimento generale Calo significativo della produzione lattea Aumento di volume dei linfonodi sopramammari Interessamento di più quarti contemporaneamente o (più frequentemente) in sequenza Assenza di una risposta a seguito di terapia antimicrobica Latte "alterato" (sedimento, colorazione scura)
Prototheca spp.	Aumento SCC (prevalenza elevata) Aumento CBT (prevalenza elevata)	Aumento SCC graduale e persistente Mastite cronica evolutiva, subclinica o lieve Indurimento e atrofia del quarto Totale refrattarietà a tutti i trattamenti antibiotici
Streptococchi "ambientali"	Aumento SCC (prevalenza elevata) Aumento CBT (prevalenza elevata)	Aumento significativo e persistente SCC Forma cliniche moderate o lievi (talvolta gravi) Frequentemente inizio lattazione Esito colturale positivo Possibile tendenza alla cronicizzazione
Enterobacteriaceae (*E. coli, Klebsiella,* etc.)	Aumento del latte di scarto	Forme cliniche gravi o moderate (talvolta lievi) Frequentemente inizio lattazione Frequentemente esito colturale negativo Generalmente breve durata
Trueperella pyogenes	Forme generalmente sporadiche	Latte alterato e maleodorante Presenza di ascessi nel parenchima

www.nmconline.org (SCC: conta cellule somatiche; CBT: carica batterica totale)

Per la diagnosi clinica individuale, è opportuno che l'addetto alla mungitura osservi attentamente, durante la preparazione della mammella all'attacco del gruppo, i primi getti di latte. Utile a tale scopo è l'utilizzo dell'apposita tazza di mungitura che, oltre a facilitare la rilevazione delle anomalie del latte, evita anche la diffusione di agenti patogeni in sala di mungitura.
La **classificazione** più semplice e più utilizzata delle mastiti prevede 4 livelli di gravità:

0 *subclinica,* caratterizzata da rialzo SCC in assenza di alterazioni del latte o altri segni generali e/o locali.
1 *clinica lieve*, caratterizzata da alterazioni del latte, in assenza di segni a livello mammario e/o generali. Rappresenta il 60-90% dei casi di mastite clinica.
2 *clinica moderata*, dove, oltre alle alterazioni del latte, sono presenti segni di infiammazione mammaria. Rappresenta il 10-30% dei casi di mastite clinica.
3 *clinica grave*, dove ai segni precedenti si associano segni generali (febbre, anoressia, blocco ruminale, calo significativo della produzione). Rappresenta il 5-20% delle mastiti cliniche.

Qualunque sia la classificazione adottata, questa deve essere il più possibile obiettiva, rapida, facile da applicare, e ripetibile tra i diversi addetti alle operazioni di mungitura.
Mettere in atto sistematicamente questa procedura di rilevamento e classificazione delle forme di infiammazione mammaria è utile per definire le azioni da adottare.
In particolare:

- i casi gravi (3) richiedono un intervento terapeutico immediato (vedi capitolo "terapia della mastite").
- nei casi lievi (1) o moderati (2) è possibile attendere l'esito dell'esame colturale prima di intervenire (vedi "diagnosi in allevamento - on farm culture"), monitorando i segni con attenzione ed intervenendo tempestivamente in caso di aggravamento.

È bene sottolineare che le diverse forme cliniche di mastite non sono in assoluto associabili a specifici agenti causali. È infatti opinione comune che, nel caso di mastiti ambientali, le forme gravi siano causate da coliformi e quelli moderate o lievi da streptococchi "ambientali". In realtà diversi studi hanno dimostrato che circa il 40% dei casi di mastite grave è sì causata da coliformi, ma che anche gli streptococchi ambientali ed altri agenti, come ad esempio *Pseudomonas aeruginosa*, *Trueperella pyogenes, S.aureus e* lieviti, possono causare una sintomatologia sovrapponibile. D'altra parte, i coliformi, come detto frequentemente responsabili di forme cliniche acute, possono anche generare mastiti lievi, talvolta con tendenza alla cronicizzazione.

3.1.2 Approfondimenti diagnostici

Anche nel caso in cui si decida di intervenire immediatamente con una terapia antimicrobica, è consigliabile prelevare campioni di secreto mammario per l'esame colturale prima di trattare l'animale.
L'esito della coltura sarà comunque utile per:

- apportare le opportune correzioni terapeutiche, nel caso di insuccesso della terapia
- raccogliere dati sugli agenti responsabili di mastite in allevamento e i relativi spettri di sensibilità agli antibiotici.

I dati relativi ai singoli casi di mastite (identificativo bovina, quarto, livello di gravità, esito dell'esame colturale, protocollo terapeutico applicato, evoluzione clinica) devono essere registrati in un documento, di cui si fornisce un esempio (**Tabella 7**).
I dati riportati sul c.d. "registro mastiti" vanno esaminati periodicamente per valutare incidenza, frequenza e caratteristiche delle mastiti in rapporto agli agenti eziologici circolanti, e adeguatezza dei protocolli terapeutici in relazione all'esito (guarigione o recidiva), con lo scopo di ottimizzare le misure di prevenzione e i protocolli terapeutici.

Tabella 7. Esempio di "registro mastiti" Rilevamento *mastiti per periodo dal…….. al……*

Data	*ID vacca*	*gg lattazione*	*Tipo di mastite*			*Anamnesi*		*Esame colturale/ antibiogramma*	*Protocollo terapeutico*	*Esito*	
			1	2	3	recidiva	nuova			guarita	recidiva
			1	2	3	recidiva	nuova			guarita	recidiva
			1	2	3	recidiva	nuova			guarita	recidiva

Oltre al monitoraggio delle forme cliniche, è consigliabile eseguire di routine un monitoraggio microbiologico su:

- latte individuale delle vacche/manze introdotte in allevamento
- latte di massa (ogni 2-3 mesi)
- latte delle vacche con elevato contenuto in cellule somatiche (es. > 200.000/ml).

Nel caso in cui dall'esame individuale o del latte di massa emerga la presenza di agenti contagiosi (*S. aureus, S. agalactiae, Mycoplasma, Prototheca*) è necessario predisporre, con il proprio veterinario aziendale, un piano di intervento specifico, che preveda prelievi di latte ripetuti da tutte le bovine in lattazione, indipendentemente dal valore delle cellule somatiche.

3.1.3 Diagnosi in allevamento (on farm culture)

Le linee guida europee auspicano l'adozione di metodi diagnostici rapidi da utilizzare direttamente in allevamento.
A tale proposito, la bibliografia segnala che, nei casi di mastite lieve o moderata, l'inizio della terapia può essere ritardata di 18-24 ore senza rischi ulteriori per l'animale.
Questo permette l'applicazione di metodi rapidi per la diagnosi di mastite direttamente in allevamento. Un esempio è l'applicazione della coltura su terreni selettivi e differenziali pronti all'uso per i principali agenti patogeni (Stafilococchi, Streptococchi, Enterobacteriaceae).
L'avere a disposizione in tempi rapidi informazioni relative all'eziologia, pur approssimative rispetto alla diagnosi del laboratorio, è di grande aiuto all'allevatore per decidere se trattare o meno e con quale protocollo terapeutico.
Naturalmente è necessario il supporto del laboratorio per la formazione iniziale del personale addetto, relativamente a modalità di prelievo del campione, semina ed interpretazione dei risultati.
Per verificare l'accuratezza della diagnosi in allevamento è consigliabile, dopo la semina, stoccare il campione in frigorifero e conferirlo ad un laboratorio specializzato. Questa operazione è indispensabile ai fini della validazione iniziale dei risultati della coltura in allevamento, almeno finché non si raggiunge una sufficiente accuratezza diagnostica, ma è consigliabile anche successivamente, in quanto alcuni agenti eziologici (*Mycoplasma, Prototheca, Trueperella pyogenes,* miceti) non possono essere individuati in allevamento, ma richiedono indagini più approfondite.
Per ulteriori approfondimenti consultare il "Manuale per la diagnostica rapida di mastite in allevamento" redatto da IZSLER, allegato alle linee guida, o altri sistemi analoghi.

3.2 DIAGNOSTICA DELLA DIARREA NEONATALE

Si definiscono "diarree neonatali del vitello" le malattie enteriche che insorgono nelle prime settimane di vita. Sono causate da sei principali agenti microbici, talvolta in associazione tra loro: *E.coli* (enterotossici-ETEC ed enteroadesivi-AEEC), *Rotavirus, Coronavirus, Cryptosporidium parvum*, *Clostridium* e *Salmonella*.
Altri agenti eziologici possono rivestire una certa importanza come agenti di diarrea, quali i Coccidi, con insorgenza più tardiva (dopo le 3-4 settimane di vita); il potenziale patogeno di *Giardia* spp. nei vitelli è controverso.
Alle diarree di origine infettiva vanno aggiunte anche quelle che individuano come causa principale una non corretta gestione dell'alimentazione. La malattia gastroenterica nei vitelli comporta gravi perdite economiche, dovute a minor accrescimento o morte degli animali colpiti e alle spese per l'intervento

veterinario e le terapie. Anche in questo caso la prevenzione è lo strumento ottimale per gestire il problema a medio e lungo termine (vedi Capitolo 2).

3.2.1 Esame clinico di allevamento ed individuale

In caso di diarrea neonatale, è necessario raccogliere un'anamnesi di allevamento accurata, relativamente a morbilità, mortalità, età di insorgenza della diarrea (giorni dalla nascita), tipo di diarrea (acquosa, con muco, gas, fibrina, sangue vivo, melena). Queste caratteristiche (vedi **Tabelle 8** e **9**) possono fornire indicazioni utili a orientare le indagini da eseguire.

Tabella 8. Principali agenti di diarrea neonatale ed età di insorgenza dei segni clinici

Agente	Età di insorgenza (in giorni dalla nascita)
ETEC (E.coli enterotossici)	1-5
AEEC (E.coli enteroadesivi)	5-30
Clostridium	1-30
Salmonella	7-42 e oltre
Rotavirus	4-21
Coronavirus	5-30
Cryptosporidium	7-21

Tabella 9. Principali agenti di diarrea neonatale e caratteristiche dei segni

Agente	Tipo di diarrea rilevata					
	Acquosa	Muco	Gas	Fibrina	Sangue	Altro
ETEC	++++	+	+			
AEEC	++	+		+	+	
Salmonella*	+	++		++	++	Feci maleodoranti
Rotavirus	++++					
Coronavirus	++++	+				
Criptosporidium	+++	++				

Se alla forma enterica si associa batteriemia, compaiono segni clinici generali quali diminuzione dell'appetito, disidratazione, febbre e abbattimento.

Una batteriemia da E. coli può verificarsi nel 20-30% dei casi in cui è concomitante una diarrea da ETEC/AEEC. Tuttavia è necessario ricordare che ETEC/AEEC danno luogo a malattia enterica ("diarrea") confinata all'intestino e non hanno tendenza a causare forme sistemiche. Pertanto, qualora di sospetti una forma di colisetticemia, non è corretto basare la terapia sui test di sensibilità agli antibiotici effettuati su ETEC/AEEC isolati dal contenuto intestinale, ma ogni volta che è possibile, è opportuno procedere ad esami colturali e test di sensibilità per gli agenti responsabili della forma sistemica.

Se l'infezione è sostenuta da Salmonella (come ad es. S. Dublin e S. Typhimurium, più frequentemente isolate da questa specie), la probabilità di batteriemia e di malattie sistemiche è molto più elevata.

In alcune infezioni intestinali, come per esempio quelle da clostridi, si può verificare la "morte improvvisa" senza manifestazioni diarroiche.

3.2.2 Approfondimenti diagnostici

Anche nel caso delle diarree neonatali, il ricorso ad indagini di laboratorio (o in alternativa test rapidi da eseguire in allevamento) è indicato per definire l'eziologia della forma morbosa. In **Tabella 5** (protocolli diagnostici) sono riportati i principali agenti responsabili, da indagare ai fini di una diagnosi eziologica. Nei casi di diarrea neonatale è utile anche indagare sul livello di trasferimento dell'immunità passiva colostrale ai vitelli.

I materiali da prelevare e consegnare al laboratorio per le opportune indagini sono:

- animali eventualmente venuti a morte
- feci prelevate dall'ampolla rettale o mediante tamponi dagli animali con segni clinici

- colostro, per la valutazione del contenuto in immunoglobuline
- sangue, per la valutazione del livello di trasferimento dell'immunità passiva.

3.2.3 Valutazione della qualità del colostro e della corretta colostratura

Il secreto della prima mungitura, il vero colostro, ha una concentrazione sensibilmente maggiore di immunoglobuline rispetto a quello delle mungiture successive.

Per valutare la **qualità del colostro** è necessario eseguire le seguenti indagini:

In stalla:

- Esame visivo: l'aspetto normale del colostro è di colore giallastro e consistenza maggiore rispetto al latte; un colostro acquoso, con sangue o proveniente da vacche che manifestano mastite o perdita di secreto mammario nel preparto a causa di un forte edema mammario (fattore di rischio anche per infezioni intramammarie) non deve essere utilizzato.
- Esame mediante colostrometro (densimetro): buono se la linea di galleggiamento si presenta nella fascia verde.
- Esame mediante rifrattometro Brix: buono un colostro >23 Brix, ottimo se >26 Brix.

In laboratorio:

- Determinazione del contenuto IgG: livello raccomandato >50 g/L

Una **buona colostratura** si ottiene somministrando un colostro di buona qualità (IgG >50 g/L), secondo le corrette modalità (vedi capitolo 2.2.3). Per valutare se la colostratura è risultata efficace è indicato prelevare il siero ematico del vitello nei primi giorni di vita, su cui vanno eseguite le seguenti indagini:

In stalla:

- dosaggio delle Proteine totali sieriche mediante rifrattometro (>5.2 g/dL)

In laboratorio:

- Determinazione del contenuto IgG : livello raccomandato >10 g/L
- Determinazione gamma-GT (gamma-glutamil transferasi, indice di assorbimento del colostro):
  - livello nel vitello non colostrato: 20 UI/L
  - livello nel vitello correttamente colostrato a 1 gg di vita: >200 UI/L
  - livello nel vitello correttamente colostrato a 4 gg di vita: >100 UI/L
  - livello nel vitello correttamente colostrato a 7-10 gg di vita: >75 U/L

3.3 DIAGNOSTICA DELLE FORME RESPIRATORIE

La presenza di forme respiratorie nei vitelli in accrescimento comporta gravi perdite economiche; si tratta di patologie multifattoriali causate da diversi agenti patogeni, spesso in associazione tra loro:

- virus (BHV-1, BVDV, Coronavirus, PI3, VRS e IDV);
- batteri (*Mannheimia haemolytica, Histophilus somni),* spesso associati a *Pasteurella multocida e Trueperella pyogenes,* questi ultimi frequentemente riscontrati come germi di irruzione secondaria);
- Mycoplasmi (in particolare *Mycoplasma bovis).*

Nonostante la mortalità sia generalmente limitata, la morbilità può essere molto elevata, con conseguente minor accrescimento degli animali colpiti e notevoli spese per terapie ed interventi veterinari.

3.3.1 Esame clinico di allevamento ed individuale

Le sindromi respiratorie si manifestano spesso con segni quali anoressia, depressione, febbre, calo di produzione lattea, congiuntivite, fotofobia, scolo nasale, tosse, dispnea, respiro superficiale, aumento della frequenza respiratoria, murmure vescicolare rinforzato, rantoli, soffio tubarico.

Tali segni non sono sempre presenti contemporaneamente, e possono manifestarsi con livelli di gravità variabili. Per orientare la diagnosi è necessario osservare:

- l'aspetto delle secrezioni nasali (sierose in caso di evoluzione breve, mucose in caso di evoluzione più prolungata, muco-purulente in caso di infezione batterica, con pseudomembrane in caso di IBR);
- la presenza di dispnea/ortopnea (spesso indicativa di VRS, anche se non patognomonica);
- la presenza di segni concomitanti in altri apparati (artriti e otiti in caso di *Mycoplasma bovis*, aborto in caso di BVD e IBR, diarrea in caso di BVD).

Non essendo però i segni clinici patognomonici delle diverse infezioni e data la frequente presenza di forme ad eziologia multipla, è sempre consigliabile approfondire le indagini ricorrendo ad esami di laboratorio.

3.3.2 Approfondimenti diagnostici

In Tabella 5 (protocolli diagnostici) sono riportati i principali agenti responsabili di patologia respiratoria nel bovino.
Sull'animale morto per forma respiratoria si procede alla ricerca degli agenti microbici nel parenchima polmonare sede di lesioni.
Va rammentato che spesso i bovini morti per forme polmonari sono già stati trattati con antibiotici, il che potrebbe alterare l'esito della coltura batterica.
Per questo, in caso di focolaio, è sempre opportuno associare prelievi su animali con segni clinici iniziali (almeno 3), con due possibili modalità:

- tampone nasale profondo (TNP), fornisce risultati attendibili soprattutto per le ricerche virologiche;
- lavaggio bronco-alveolare (LBA) e aspirazione trans-tracheale (ATT), più sensibili e specifici per le indagini batteriologiche.

I campioni devono essere consegnati al laboratorio nel più breve tempo possibile, in considerazione del fatto che alcuni agenti microbici sono molto labili (VRSB, *Histophilus*), anche a temperatura di refrigerazione. Il congelamento assicura la conservazione dei virus, ma abbatte la concentrazione di batteri (*Histophilus* in particolare).

È possibile anche completare il quadro diagnostico con prelievi di sangue per esami sierologici, purché siano eseguiti:

- da animali di almeno 6 mesi di vita, al di fuori del "periodo colostrale"
- da un numero rappresentativo di animali (almeno 10% del gruppo, minimo 5 animali)
- mediante doppio campionamento, il primo dei quali nella fase acuta dell'infezione e il secondo 2-3 settimane dopo.

3.4 TEST DI SENSIBILITA' AGLI ANTIBIOTICI

Al fine di definire protocolli terapeutici idonei, risulta importante attuare in allevamento una costante raccolta dei dati relativi agli agenti microbici circolanti, valutandone lo spettro di sensibilità nei confronti degli antibiotici.
La valutazione della sensibilità agli antibiotici in vitro si basa sia su metodi qualitativi (diffusione in agar secondo il metodo Kirby-Bauer), sia quantitativi, con valutazione della minima concentrazione inibente (MIC, metodi con diluizione in agar o microdiluizione in brodo).
Indipendentemente dalla metodica utilizzata, l'interpretazione dei risultati del test di sensibilità necessita della disponibilità di break-point, forniti da organizzazioni internazionali come il Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).
Il metodo di diffusione in agar (Kirby-Bauer), attualmente il più utilizzato nella routine diagnostica per ottenere indicazioni utili ad orientare la scelta terapeutica, classifica il patogeno come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) nei confronti delle molecole antibiotici testate.
Con i test quantitativi, dove il risultato è espresso come MIC, è possibile anche effettuare una comparazione tra le diverse molecole nei confronti delle quali il patogeno è risultato sensibile (valutazione del rapporto break-point/MIC), prediligendo quello con risultato maggiore.

Uno dei problemi, sia per il veterinario richiedente che per il laboratorio, dato il numero elevato di specialità registrate per specie animale, linea produttiva ed apparato, è quello di definire quali principi attivi inserire nell'antibiogramma.
Per una maggiore standardizzazione delle metodiche è opportuno testare un numero limitato di antibiotici evitando, quando possibile, di testare 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.
(http://www.izslt.it/crab/wp-content/uploads/sites/8/2018/05/Molecole-prototipo-e-loro-equivalenti-in-vitro.pdf).
Si riportano in **Tabella 10** alcuni esempi relativi a "pannelli di antibiotici" impiegabili nel bovino in funzione delle diverse malattie batteriche e relativi agenti eziologici. Insieme all'esito dell'antibiogramma, si raccomanda che il laboratorio fornisca una legenda che metta in relazione la molecola prototipo con le relative molecole rappresentate.
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 sul sito proprio sito WEB (http://www.izslt.it/crab/) alla sezione "Linee Guida e Strumenti" le tabelle riguardanti:

a. le resistenze intrinseche agli antibiotici nei batteri di interesse veterinario (http://www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario/);
b. 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.

Tabella 10. Elenco di antibiotici per la valutazione della sensibilità in agenti batterici patogeni isolati da bovino

Gram + mastite	Gram – mastite	Gram + Altre malattie**	Gram – Altre malattie§	Gram – Malattie respiratorie
Ampicillina	Ampicillina	Ac. Nalidixico	Ampicillina	Ampicillina
Cefalotina	Cefalotina	Ampicillina	Cefalotina***	Ceftiofur
Ceftiofur	Cefazolina	Cefalotina	Cefazolina***	Enrofloxacin
Enrofloxacin	Ceftiofur	Ceftiofur	Enrofloxacin	Florfenicolo
Eritromicina	Enrofloxacin	Clindamicina	Florfenicolo	Gentamicina
Kanamicina	Kanamicina	Enrofloxacin	Gentamicina***	Kanamicina
Oxacillina*	Sulfametossazolo	Eritromicina	Kanamicina***	Spectinomicina
Penicillina	Trimethoprim + Sulfametossazolo	Florfenicolo	Trimethoprim + sulfametossazolo	Trimethoprim + sulfametossazolo
Pirlimicina	Tetraciclina	Kanamicina	Tetraciclina	Tetraciclina
Rifampicina		Oxacillina*	Tilmicosina	Tilmicosina
Trimethoprim + Sulfametossazolo		Penicillina		
Sulfametossazolo		Trimethoprim + sulfametossazolo		
Tetraciclina		Tetraciclina		

§ Ad eccezione delle malattie respiratorie
* Per la sorveglianza delle infezioni da MRSA, per *Staphylococcus aureus* si raccomanda di testare in parallelo anche cefoxitina
** Incluse le malattie respiratorie
***Da non testare in caso di infezioni da Salmonella (vedi **Box 1**)

Box 1

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 nelle enteriti da** *Salmonella* **del bovino, in quanto** *Salmonella***, oltre a riprodursi a livello intracellulare, invade e supera la lamina propria e spesso si localizza nel tessuto linfoide tributario.**

4. La terapia antibiotica

4.1 PRINCIPI DI USO PRUDENTE

Un animale in buono stato di salute può esprimere al meglio il proprio potenziale produttivo e più difficilmente necessita di terapie antibiotici; per questo, la salute degli animali diventa un obiettivo primario per prestazioni efficienti, oltre che essere un mezzo efficace per ridurre il consumo di antibiotici.
Ciononostante, anche in presenza di programmi preventivi e cure adeguate, gli animali possono incorrere nel rischio di ammalarsi o ferirsi. Da sottolineare che il riconoscimento e la gestione tempestiva dei vari stati patologici (incluso l'isolamento degli animali ammalati) sono essenziali per garantire il benessere degli animali e per ridurre al minimo la diffusione dell'infezione.
Quando la terapia antimicrobica è necessaria, la scelta del principio attivo deve essere basata primariamente sull'efficacia terapeutica (in base ad agente eziologico, farmacodinamica e farmacocinetica) e sui criteri di uso prudente, piuttosto che su criteri economici (costo del farmaco, durata del tempo di sospensione).
In accordo con le "Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria" (Comunicazione della Commissione 2015/C 299/04 del 11.9.2015), al fine di limitare il rischio di insorgenza di antibioticoresistenza, si raccomanda, nelle aziende zootecniche, l'applicazione sistematica dei seguenti principi di uso prudente del farmaco antibiotico:

- Utilizzare l'antibiotico in modo mirato, sulla base della diagnosi clinica e, ove possibile, eziologica e dei relativi risultati dei test di sensibilità (antibiogramma), seguendo le indicazioni del veterinario aziendale (protocolli terapeutici).
- Ricorrere il più possibile alle indagini di laboratorio. Le informazioni relative all'eziologia consentono non solo di individuare la terapia più appropriata, ma aiutano anche a decidere quali misure gestionali sono necessarie per prevenire nuovi casi di malattia nella mandria. Nell'indisponibilità immediata dei dati del laboratorio, la scelta dell'antibiotico deve possibilmente basarsi sui risultati di precedenti indagini diagnostiche, specifiche dell'allevamento. È fondamentale monitorare i risultati delle terapie per verificarne l'efficacia o la necessità di modificare il protocollo terapeutico.
- Utilizzare preferenzialmente molecole a spettro più limitato; infatti antibiotici ad ampio spettro portano allo sviluppo di resistenze in microorganismi non-target più rapidamente rispetto agli antibiotici con spettro d'azione più limitato. Utilizzare soltanto come *ultima ratio* le molecole considerate "di importanza critica a priorità massima" (HP CIAs) in terapia umana (cefalosporine di terza e quarta generazione, macrolidi, chinoloni e colistina). Queste classi/subclassi di molecole sono da prescriversi ed utilizzarsi soltanto allorché un test di sensibilità agli antibiotici verso l'agente batterico responsabile della malattia clinica, abbia dimostrato che altre classi/subclassi di antibiotici non risultano efficaci.
- Evitare l'utilizzo di cocktail di antibiotici.
- Preferire l'uso locale a quello sistemico.
- Evitare la somministrazione di massa; ove possibile, gli animali malati devono essere isolati e trattati individualmente (ad es. con preparati iniettabili), piuttosto che tramite mangimi o acqua medicati.
  L'utilizzo di antibiotici ai fini di profilassi e/o metafilassi, oltre a non risultare efficace ed economico rispetto alla corretta gestione di allevamento, non è più ammissibile se non in casi motivati e documentati. La decisione di somministrare antibiotici a scopo di metafilassi deve essere basata su una diagnosi di malattia batterica e relativo test di sensibilità agli antibiotici, su una prescrizione veterinaria con motivazione documentata, basata su conoscenze epidemiologiche e cliniche, e sulla comprensione dei fattori di rischio associati al gruppo. A maggior ragione, l'uso responsabile e prudente a scopo profilattico è limitato a casi eccezionali, solo quando il rischio di malattia batterica è elevato e le conseguenze sono gravi, e deve essere basato su una valutazione e prescrizione veterinaria. Tale uso non deve essere sistematico, né routinario, né applicato per compensare condizioni di scarsa igiene o pratiche di allevamento non adeguate e deve essere prescritto per una durata limitata, necessaria a coprire il periodo di rischio. L'eventuale utilizzo dell'antibiotico a scopo profilattico in un gruppo di animali deve essere incentrato sul sottoinsieme di animali a maggior rischio.

- Nella somministrazione, seguire scrupolosamente le istruzioni riportate sul foglietto illustrativo (dose, frequenza, durata del trattamento, limitazione d'uso e tempo di sospensione). Il prolungamento di una terapia o la variazione del dosaggio indicato (c.d. uso improprio) devono essere riservati ai casi di dimostrata inefficacia del farmaco utilizzato secondo AIC, previa segnalazione di farmacovigilanza da parte del medico veterinario, mediante apposita scheda, prevista dal Dl. vo 193/2006. (http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=532&area=veterinari&menu=vigilanza)
- Non utilizzare latte contenente residui di antibiotici (latte di vacche trattate con antibiotici) per l'alimentazione dei vitelli. Tale pratica aumenta la probabilità di eliminazione di batteri antibioticoresistenti con le feci (parere del Comitato Scientifico EFSA del 27/01/2017). Il latte di scarto può essere smaltito in concimaia come materiale di categoria 2, secondo il Reg. 1069/2009 CE.

4.2 GESTIONE DELL'ANTIBIOTICO IN AZIENDA

L'appropriatezza di utilizzo di un farmaco include anche la sua corretta gestione; è fondamentale conservare, somministrare e smaltire il farmaco nei modi appropriati, al fine di ottimizzarne l'utilizzo e limitare il rischio di insorgenza di antibiotico resistenza.
Una gestione inappropriata del farmaco può infatti alterarne le proprietà terapeutiche, fino a farlo diventare nocivo. È utile a tale scopo predisporre in azienda semplici istruzioni operative relative alle modalità di conservazione, gestione, somministrazione e smaltimento dei medicinali veterinari.

Conservazione
- Conservare i medicinali in un locale o contenitore con capienza adeguata, in ambiente pulito, fresco e asciutto, garantendo l'inaccessibilità alle persone non autorizzate ed agli animali.
- Conservare i farmaci secondo quanto indicato dal foglietto illustrativo (temperature e tempi di conservazione).
- Eseguire una manutenzione periodica del frigorifero utilizzato per la conservazione dei farmaci, verificandone periodicamente la temperatura.
- Non esporre i farmaci "da conservare a temperatura ambiente" a temperature superiori a 25°C.
- Mantenere i farmaci nella propria confezione originale, per evitare errori di identificazione del prodotto.
- Conservare i documenti d'acquisto riportanti il lotto dei farmaci e le ricette, come previsto dalla normativa, in modo da garantire la tracciabilità dei prodotti utilizzati.

Somministrazione
- Controllare la data di scadenza prima di utilizzare un farmaco.
- Indicare sulla confezione la data in cui è stato ricostituito il farmaco, in modo da utilizzarlo entro i tempi indicati in AIC.
- In caso di farmaco multidose, indicare sulla confezione la data di apertura, in modo da evitare di utilizzarlo oltre i tempi indicati in AIC.
- Somministrare i farmaci secondo le modalità definite nel foglietto illustrativo (dose, via di somministrazione, indicazioni terapeutiche).
- Prestare particolare attenzione alla corretta modalità di somministrazione di antibiotici per via endomammaria (svuotamento completo mammella, disinfezione accurata del capezzolo, corretta introduzione nel canale del capezzolo).
- Utilizzare siringhe monouso e/o sterilizzate, con scala sicura e certa per consentire un corretto dosaggio dei farmaci.
- Evitare di mescolare in un'unica siringa due o più antibiotici; questo potrebbe determinare un effetto di precipitazione e/o antagonismo tra i diversi principi attivi.
- Eliminare gli eventuali residui di farmaco nelle siringhe utilizzate.
- Identificare con metodi sicuri (standardizzati e persistenti) i bovini trattati.
- Tenere aggiornati i registri dei trattamenti compilando tutti i campi d'interesse.

Smaltimento

- Raccogliere gli antibiotici non più utilizzabili in apposito contenitore e smaltirli secondo quanto previsto dalla normativa (smaltimento periodico come rifiuti speciali tramite ditte autorizzate).
- Per evitare il rischio d'inquinamento ambientale, non risciacquare i flaconi prima di smaltirli.

4.3 CRITERI DI SCELTA

Nell'approccio razionale all'uso degli antibiotici, la scelta della molecola rappresenta un momento fondamentale.
Tale scelta si deve basare su evidenze oggettive relative alle seguenti caratteristiche.

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 sensibilità condotti da laboratori diagnostici.

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 efficacia. Questo in alcuni casi è anche fortemente condizionato dalla via di somministrazione.

Importanza dell'antibiotico per l'uomo

Nel presente documento, al fine di definire la priorità nella scelta degli antibiotici, sono stati utilizzati i criteri di classificazione proposti dal documento "Critically important antimicrobials for human medicine" redatto da World Health Organization (WHO) nel 2016 ed aggiornato nel 2017 (5° revisione).
Secondo le linee guida WHO, 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, HP CIAs). Si tratta delle cefalosporine di terza e quarta generazione, dei macrolidi, dei chinoloni e delle polimixine (colistina).

Sulla base della classificazione WHO e dei prodotti in commercio registrati per la specie bovina, sono state redatte le indicazioni d'utilizzo distinte per malattia batterica (vedi **Tabelle 12-19**), e gli antibiotici sono stati categorizzati in antibiotici "di prima, di seconda e di ultima scelta" (vedi **Tabella 11**).

- *"Antibiotico di prima scelta":* può essere utilizzato sulla base della diagnosi clinica del veterinario aziendale. 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 terapia individuale, limitata ai soli animali ammalati, sia sempre da considerare preferibile, è possibile utilizzare l'antibiotico anche per somministrazioni di gruppo/di massa, per controllare la diffusione di una malattia batterica già diagnosticata all'interno del gruppo (metafilassi), solo in caso di reale necessità e non in sostituzione delle buone pratiche di allevamento. L'utilizzo profilattico deve essere evitato, limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- *"Antibiotico di seconda scelta":* deve 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 prima scelta. Sebbene la via individuale sia sempre da considerare preferibile, è possibile utilizzarlo anche per somministrazioni di gruppo/di massa (metafilassi) 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 e giustificato dal veterinario prescrittore.

- *"Antibiotico di terza scelta":* deve 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 prima e seconda 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 dovrebbe essere limitato all'uso terapeutico del sottogruppo di animali ammalati, che vanno opportunamente gestiti separatamente dagli animali senza segni clinici. L'utilizzo metafilattico deve essere limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore. L'utilizzo profilattico non è accettabile.

Tabella 11. Categorizzazione antibiotico I, II e III scelta

Antibiotico	**DIAGNOSI**	**Trattamento INDIVIDUALE**	**Trattamento MASSA**	
			Metafilattico*	Profilattico**
I° SCELTA (empirica)	Clinica o eziologica	Da preferire	Possibile	Evitato o limitato a casi eccezionali
II° SCELTA	Diagnosi eziologica+ test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° scelta	Da preferire	Possibile	Evitato o limitato a casi eccezionali
III° SCELTA	Diagnosi eziologica+ test di sensibilità; Resistenza e/o inefficacia antibiotici I°/II° scelta	Esclusivamente	Solo in casi eccezionali	Non accettabile

* Solo se previsto in AIC e secondo i principi di uso prudente

** I principi di uso prudente di consenso internazionale considerano l'uso profilattico degli antibiotici un utilizzo eccezionale, limitato a livello individuale (ad es. per elevato rischio di sepsi chirurgica ecc.), che deve rappresentare una parte assolutamente minoritaria dell'utilizzo degli antibiotici in allevamento.

4.3.1 Terapia antimicrobica della MASTITE

La mastite è la causa di maggior consumo di antibiotico nell'allevamento bovino. L'utilizzo di antibiotici per la terapia delle mastiti, se non associato ad idonee misure preventive (vedi Capitolo 2), non è sufficiente a risolvere il problema di allevamento. Inoltre, per una scelta terapeutica consapevole, è di fondamentale importanza il ricorso sistematico alla diagnosi eziologica (vedi Capitolo 3), associato alla conoscenza dei dati anamnestici di conta cellulare, prognostici delle probabilità di guarigione.

Le forme croniche (lesioni croniche al parenchima mammario o agli sfinteri dei capezzoli, storia di precedenti casi clinici ripetuti, cellule somatiche cronicamente alte, patologie concomitanti), in particolare se in bovine di 3 o più lattazioni, non avendo chances significative di guarigione, non dovrebbero essere sottoposte a terapia, ma andrebbero preferibilmente riformate.

In caso di infezioni subcliniche (livello 0) o mastiti lievi (livello 1) insorte negli ultimi mesi di lattazione, in particolare se causate da agenti con scarsa tendenza alla guarigione (*S.aureus*), è spesso opportuno rinviare la terapia alla messa in asciutta, dove la probabilità di guarigione è superiore.

Secondo i dati della bibliografia, confermati dai dati dell'attività diagnostica IZSLER, nella maggior parte dei casi di mastite la terapia antibiotica risulta ingiustificata, in quanto:

- nel 25-40% dei casi di mastite clinica l'esito dell'esame batteriologico risulta negativo;
- in presenza di *Prototheca, Mycoplasma* e lieviti (es. Candida spp.), il trattamento antibiotico è totalmente inefficace;
- in presenza di *Serratia, Klebsiella, Trueperella pyogenes, S.aureus* la terapia risulta di dubbia o scarsa efficacia, per la tendenza di tali infezioni a cronicizzare, nonostante il trattamento antibiotico;
- in presenza di *E.coli* e *Stafilococchi* coagulasi negativi si osserva una elevata frequenza di guarigione batteriologica spontanea.

In generale, il trattamento antibiotico dovrebbe essere riservato alle infezioni che presentano scarsa probabilità di guarigione spontanea ed elevata probabilità di guarigione dopo terapia antimicrobica (es. Streptococchi).

I risultati dei test di laboratorio e l'anamnesi (clinica e SCC) di allevamento e individuale, forniscono quindi le basi necessarie per l'impostazione dei "protocolli terapeutici per la mastite" specifici per ogni allevamento.
Le due possibili alternative per l'uso mirato del farmaco sono:

- la diagnosi in allevamento mediante kit rapidi (vedi capitolo 3.1.3, Diagnosi in allevamento - on farm culture)
- l'utilizzo di dati storici aziendali in cui siano tracciati gli agenti eziologici prevalenti, il livello di gravità, i protocolli terapeutici e il relativo esito (vedi **Tabella 7**, Esempio di "registro mastiti", pag.21).

Nella **Figura 1** viene riportato lo schema di intervento consigliato per la terapia della mastite secondo i principi dell'uso responsabile del farmaco.
Nella scelta del **protocollo terapeutico**, considerare **farmacocinetica e farmacodinamica** del prodotto, tenendo in considerazione che:

- la ghiandola mammaria è un organo di difficile penetrabilità per gli antibiotici, sia in caso di somministrazione parenterale che intramammaria;
- l'attività di alcune molecole (macrolidi, tetracicline, sulfamidico+trimethoprim) è ridotta nel latte. In particolare, tra le molecole utilizzate per via sistemica, le tetracicline hanno una bassa biodisponibilità, per il loro legame irreversibile con le componenti del latte; trovano pertanto utilizzo unicamente nella prevenzione della batteriemia, in particolare nel caso di mastite da batteri gram negativi.

Relativamente alla **via di somministrazione,** tenere in considerazione che:

- la terapia intramammaria garantisce concentrazioni terapeutiche nel latte 100-1000 volte superiori alla via parenterale, ma la penetrazione del farmaco nel parenchima mammario è variabile e la somministrazione intracanalicolare può comportare il rischio di contaminazione se non vengono adottate rigorose norme di igiene
- la terapia parenterale è indicata in caso di infezioni profonde del parenchima (es. *S.aureus*) e di infezioni sistemiche con segni generali (mastiti di coliformi), per contrastare la batteriemia.

Nella **scelta del principio attivo,** oltre a quanto già indicato in premessa:

- preferire antibiotici ad effetto battericida, essendo la fagocitosi nel latte molto limitata.

I criteri di scelta sono illustrati nelle tabelle seguenti.

Tabella 12. Criteri di scelta e vie di somministrazione degli antibiotici in caso di mastite

Microrganismo	1°scelta	2° scelta	3° scelta
S. agalactiae *S. dysgalactiae* *S. uberis* *Enterococchi*	*Terapia intramammaria:* Penicilline* Cefalosporine 1-2 gen Amfenicoli (Tiamfenicolo) Lincosamidi (Lincomicina)	*Terapia intramammaria:* Penicilline** Ansamicine (Rifaximina)	*Terapia intramammaria:* Cefalosporine 3-4*** gen
S.aureus Stafilococchi coag-negativi	*Terapia intramammaria:* Penicilline* Cefalosporine 1-2 gen Amfenicoli (Tiamfenicolo) Lincosamidi (Lincomicina)	*Terapia intramammaria:* Penicilline** Ansamicine (Rifaximina) *Ev. associata a ter. parent:* Lincosamidi (Lincomicina)	*Terapia intramammaria:* Cefalosporine 3-4 gen*** Macrolidi *Ev. associata a ter.parenterale:* Macrolidi Chinoloni Cefalosporine di 3-4 gen
Escherichia coli	**Valutare se appropriata** *Ter. parenterale:* Sulfamidici Sulfamidici potenziati		*Ter. parenterale:* Chinoloni Cefalosporine 3-4 gen

*Penicilline di prima scelta: Oxacillina, Cloxacillina, Dicloxacillina, Nafcillina
**Penicilline di seconda scelta: Ampicillina, Amoxicillina, Penicillina, Penetamato
*** Vedi **Box 2**

Box 2
Gli Streptococchi responsabili di infezioni intramammarie sono generalmente sensibili a penicillina e aminopenicilline: l'uso empirico (come prima scelta) di cefalosporine di 3°- 4° generazione non è pertanto giustificato. Non è giustificato neanche in caso di mastite da *S. aureus* **o** *Staphylococcus spp.* **beta-lattamasi negativo.**

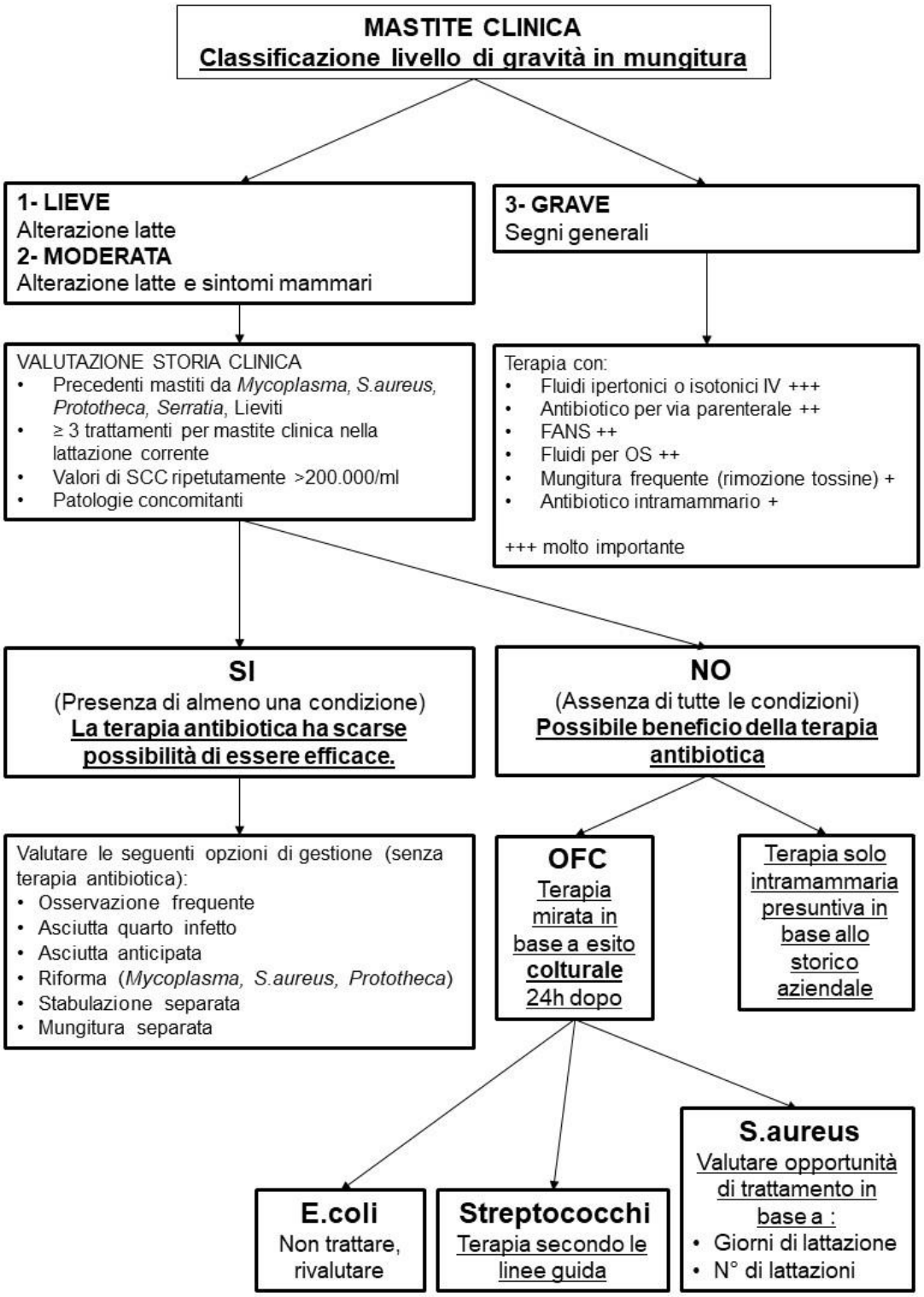
Relativamente al **trattamento antibiotico sistematico alla messa in asciutta**, questo è stato da decenni inserito tra i capisaldi della profilassi della mastite, principalmente indirizzato alla lotta contro le mastiti contagiose da *S.aureus e S.agalactiae.*
A seguito della mutata situazione epidemiologica in Europa, con calo della prevalenza di mastiti contagiose da *S.aureus e S.agalactiae* ed a seguito delle raccomandazioni sull'uso prudente che sconsigliano l'uso profilattico dell'antibiotico, le "Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria" (Comunicazione della Commissione 2015/C 299/04, art.6.4) suggeriscono di: *"Evitare il trattamento sistematico delle vacche in asciutta e valutare ed attuare misure alternative caso per caso".*

Gli **allevamenti** potenzialmente in grado di adottare una terapia selettiva alla messa in asciutta dovrebbero soddisfare i seguenti requisiti:
- assenza di patogeni contagiosi (*S. aureus e S. agalactiae)*
- bassa prevalenza di infezioni da altri Streptococchi ambientali
- cellule somatiche del latte di massa sempre <200.000/ml
- numero di terapie in lattazione non superiore al 40% annuo rispetto al numero di bovine in lattazione
- ottima gestione degli spazi e dell'igiene di stabulazione nelle aree di asciutta e preparto
- ottima gestione e igiene della mungitura

È necessario inoltre verificare, sul **singolo animale**, che le seguenti condizioni siano rispettate:
- assenza di manifestazioni cliniche di mastite in tutta la precedente lattazione
- conta delle cellule somatiche sempre <200.000 per tutta la durata della lattazione e al momento della messa in asciutta
- assenza di infezioni al momento della messa in asciutta, testimoniate (oltre che dal valore di SCC) da esito negativo mediante esame batteriologico o PCR per la ricerca dei comuni patogeni.

Nel caso in cui tutte le condizioni precedenti siano rispettate, i veterinari liberi professionisti valutano, insieme agli allevatori loro clienti, se adottare il **trattamento selettivo alla messa in asciutta**.
In caso di trattamento selettivo alla messa in asciutta, è prioritaria l'adozione degli interventi consigliati nel capitolo relativo alla biosicurezza.
Valutare l'utilizzo di un sigillante interno del capezzolo e di prodotti immunostimolanti.

Figura 1. Schema di intervento per la terapia della mastite secondo i principi dell'uso responsabile del farmaco, inclusa la diagnostica in allevamento (OFC: On Farm Culture)



4.3.2. Terapia antimicrobica della DIARREA NEONATALE

Il trattamento delle diarree neonatali costituisce la seconda causa più frequente di consumo di farmaci nell'allevamento bovino da latte.

L'impiego di antibiotici per le diarree neonatali dei vitelli è indicato raramente e deve essere effettuato a seguito di specifica diagnosi (vedi Capitolo 3), sotto il controllo del veterinario. La terapia antimicrobica non dovrebbe essere utilizzata nel caso in cui l'unico sintomo sia la diarrea, se l'appetito è conservato, se la vitalità, la temperatura rettale e il grado di idratazione sono nella norma ed in assenza di altre infezioni concomitanti (polmonite, onfaloflebite).

Gli animali colpiti, indipendentemente dalla diagnosi eziologica, devono comunque sempre essere separati dagli altri, gestiti con terapia di sostegno, volta a correggere la disidratazione, l'acidosi e la perdita di elettroliti, e monitorati frequentemente.

È invece indicato trattare con antibiotici i vitelli che mostrano segni di malattia sistemica (diminuzione di appetito, febbre, depressione, letargia) o che presentano sangue o fibrina nelle feci, che testimoniano la rottura della barriera intestinale ed una elevata probabilità di batteriemia.

Come già evidenziato nel Cap. 3.2.1, il 20-30% dei casi di infezione da *E. coli* evolve in batteriemia; nel caso di infezioni da Salmonella, la probabilità di batteriemia è molto più elevata e questo giustifica il trattamento dei vitelli per via sistemica.

In generale la somministrazione parenterale di antibiotici è da preferire alla somministrazione orale; infatti quest'ultima, oltre a risultare inefficace in soggetti che tendono a non bere e non alimentarsi, induce più facilmente resistenza rispetto alla somministrazione parenterale.

Relativamente alla scelta del principio attivo, utilizzare antibiotici ad azione battericida ed attività mirata verso i batteri Gram negativi. Sono inoltre da preferire antibiotici escreti, in forma attiva, per via biliare, in modo da avere anche un'azione a livello di intestino tenue.

Ricordiamo che gli aminoglicosidi, oltre a risultare neurotossici in animali giovani, sono scarsamente assorbiti se somministrati per OS e non vengono escreti attivamente per via biliare se somministrati per via parenterale, risultando pertanto di scarsa o nulla efficacia. In corso di malattia batterica sistemica (es. con febbre ed altri segni clinici associati, inclusa diarrea), l'uso degli aminoglicosidi per via orale, oltre a non essere efficace, in particolare nei confronti di Salmonella, causa verosimilmente alterazione della flora microbica intestinale.

Tabella 13. Criteri di scelta e via di somministrazione degli antibiotici in caso di diarrea neonatale da cause batteriche

1°scelta	2° scelta	3° scelta
Terapia parenterale: Sulfamidici/Sulfamidici potenziati Tetracicline Amfenicoli (Tiamfenicolo)	*Terapia parenterale:* Penicilline (ampicillina, amoxicillina)	*Terapia parenterale:* Cefalosporine III o IV gen. Chinoloni
	Terapia orale Sulfamidici/Sulfamidici potenziati Aminoglicosidi* + Lincosamidi	*Terapia orale (boli):* Chinoloni

* Non efficaci in caso di malattia sostenuta da Salmonella spp.

L'utilizzo degli aminoglicosidi deve seguire i principi dell'uso prudente, essendo gran parte di essi (gentamincina, apramicina, amikacina, neomicina, kanamicina) classificati come CIAs per l'Uomo dalle linee guida WHO. Inoltre, a causa degli alti tempi di sospensione, il loro utilizzo è consigliabile solo nei giovani e negli animali non in lattazione, avendo cura però di evitarne l'impiego nelle prime settimane di vita per l'elevata tossicità.

Essendo spesso utilizzata la via orale per la terapia delle diarree neonatali ad eziologia batterica in cui si ritiene giustificato l'utilizzo degli antibiotici, ricordiamo che il successo degli antibiotici per via orale dipende anche da diversi fattori legati alla forma di somministrazione. Infatti boli, tavolette o capsule rischiano di finire nel rumine, con conseguenti profili di concentrazione ematica inferiori alle soluzioni orali a base di latte, che tendono a bypassare il rumine.

Da ricordare che, nel caso siano utilizzate tetracicline, queste non devono essere somministrate diluite nel latte o comunque in associazione al latte, perché tendono a legarsi in maniera irreversibile con gli ioni Calcio, che riducono la loro biodisponibilità, rendendole inefficaci.
Da sottolineare che la colistina (antibiotico della classe polimixine) è stata oggetto di una raccomandazione dell'EMA (26/6/2016) che indica la necessità di ridurre drasticamente l'utilizzo di questo farmaco, considerato di importanza critica per l'uomo.
È necessario tenere apposita registrazione delle diagnosi eziologiche e dei trattamenti effettuati sui singoli vitelli. Questo consentirà di valutarne l'efficacia nel tempo e di avere a disposizione uno strumento da utilizzare all'insorgenza di nuovi episodi di malattia.

4.3.3. Terapia antimicrobica delle FORME SETTICEMICHE

In caso di forme setticemiche nei **vitelli**, spesso causate da batteri gram negativi (E*. coli, Klebsiella*, Salmonella), date l'immaturità del sistema immunitario del vitello e l'elevata mortalità, è indicato un trattamento immediato con antibiotici.
Le forme setticemiche spesso conseguono ad altre malattie (onfaloflebiti, diarrea neonatale), per cui bisogna sottolineare ancora una volta l'importanza della corretta colostratura (vedi Capitoli 2 e 3), dell'igiene rigorosa e della gestione attenta nelle prime fasi di vita del vitello.
Anche negli **adulti** possono verificarsi forme setticemiche; questo avviene in una proporzione significativa di mastite moderata/grave da coliformi, endocardite, metrite tossica, peritonite, pleuropolmonite, salmonellosi acuta. Idealmente, la scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi sulla diagnosi eziologica, ma spesso questo non è possibile perché, qualora si ricorra a test di laboratorio, i risultati sono disponibili a terapia già iniziata. In questi casi l'antibiotico di prima scelta può essere individuato sulla base della diagnosi clinica e della previsione del patogeno più probabile.

Tabella 14. Criteri di scelta e via di somministrazione degli antibiotici in caso di setticemia

1°scelta	2° scelta	3° scelta
Terapia parenterale:	*Terapia parenterale:*	*Terapia parenterale:*
Sulfamidici potenziati	Penicilline (ampicillina, amoxicillina)	Cefalosporine III o IV gen.
Tetracicline	Aminoglicosidi*	Chinoloni

* Non efficaci in caso di malattia sostenuta da Salmonella spp.
L'utilizzo degli aminoglicosidi deve seguire i principi dell'uso prudente, essendo gran parte di essi (gentamincina, apramicina, amikacina, neomicina, kanamicina) classificati come CIAs per l'Uomo dalle linee guida WHO. Inoltre, a causa degli alti tempi di sospensione, il loro utilizzo è consigliabile solo nei giovani e negli animali non in lattazione, avendo cura però di evitarne l'impiego nelle prime settimane di vita per l'elevata tossicità.

4.3.4. Terapia antimicrobica delle FORME RESPIRATORIE

Nella gestione del complesso respiratorio del bovino, si raccomanda la cura delle idonee condizioni di biosicurezza (vedi capitolo 2) e l'adozione, sotto la guida del veterinario aziendale, di un programma vaccinale che tenga conto delle patologie prevalenti.
Nella scelta dell'antibiotico più adatto per la cura delle affezioni dell'apparato respiratorio, oltre a tener conto dell'esito degli esami di laboratorio, va considerata la probabilità che la molecola superi i valori di MIC per i principali patogeni (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni)* nel parenchima polmonare e in tutto l'albero respiratorio, superiore e inferiore.
La probabilità è più elevata per florfenicolo, ceftiofur, tilmicosina, tulatromicina e chinoloni, mentre risulta modesta per penicillina, ampicillina, amoxicillina, eritromicina e tilosina.
Dato il frequente coinvolgimento di *Mycoplasma* nella patologia respiratoria, è generalmente preferibile utilizzare farmaci attivi anche nei confronti di questo agente (vedi **Tabella 16**), piuttosto che antibiotici beta-lattamici.

In generale la somministrazione parenterale di antibiotici è da preferire alla somministrazione orale; infatti quest'ultima, oltre a risultare inefficace in soggetti che tendono a non bere e non alimentarsi, induce più facilmente resistenza rispetto alla somministrazione parenterale.
Per consentire al farmaco di raggiungere concentrazioni terapeutiche nel polmone ed evitare l'insorgenza di resistenze antibiotici, è opportuno non modificare la terapia antimicrobica prima di 48 ore dall'inizio del trattamento, anche in assenza di risposta clinica (riduzione ipertermia, miglioramento dell'appetito e scomparsa delle secrezioni nasali).
La durata della terapia dovrebbe essere abbastanza prolungata da consentire la guarigione, evitando l'insorgere di ricadute; in generale, tenendo presenti le istruzioni del foglietto illustrativo e la prescrizione veterinaria, la terapia dovrebbe essere interrotta non prima di 48 ore dopo la remissione clinica.
L'antibiogramma è sempre consigliato nella valutazione della sensibilità dei batteri alle terapie antibiotiche; bisogna tuttavia tenere presente che la sensibilità di *M. haemolytica,* all'interno di in un singolo focolaio, può variare da ceppo a ceppo; per questo è utile monitorare costantemente la situazione, ricorrendo sistematicamente alle informazioni fornite dall'antibiogramma.

Tabella 15. Criteri di scelta e via di somministrazione degli antibiotici in caso di malattie respiratorie

1°scelta	2° scelta	3° scelta
Terapia parenterale:	*Terapia parenterale:*	*Terapia parenterale:*
Amfenicoli (florfenicolo)*	Penicilline (penicillina, penetamato, ampicillina, amoxicillina)	Macrolidi*
Tetracicline*	Aminoglicosidi + Lincosamidi*	Chinoloni*
Sulfamidici		Cefalosporine III e IV gen.
Sulfamidici potenziati		

*attivi anche contro Mycoplasma

4.3.5. Terapia delle ARTRITI SETTICHE

Le artriti settiche rappresentano un problema frequente sia nei vitelli che negli adulti e possono essere causate da batteri Gram negativi (Coliformi, *Salmonella, H.somni, P.melanogenica*), gram positivi (*T.pyogenes, Stafilococchi, Streptococchi, Chlamidia*) e *Mycoplasmi.*

Tabella 16. Criteri di scelta e vie di somministrazione degli antibiotici in caso di malattie articolari

1°scelta	2° scelta	3° scelta
<u>*Se si sospetta il coinvolgimento di Mycoplasma*</u>		
Terapia parenterale:	*Terapia parenterale:*	*Terapia parenterale:*
Tetracicline	Penicilline (penicillina, amoxicillina)	Macrolidi
Amfenicoli (Tiamfenicolo)	Aminoglicosidi + Lincosamidi	Chinoloni
<u>*Se non si sospetta il coinvolgimento di Mycoplasma*</u>		
Terapia parenterale:	*Terapia parenterale:*	*Terapia parenterale:*
Sulfamidici potenziati	Penicilline	Cefalosporine III e IV gen.

Idealmente, la scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi sulla diagnosi eziologica, ma spesso questo non è possibile perché, qualora si ricorra a test di laboratorio, i risultati sono disponibili a terapia già iniziata. Pertanto l'antibiotico di prima scelta deve essere individuato sulla base della diagnosi clinica e della previsione del patogeno più probabile.
La terapia, per avere maggiori probabilità di successo, deve essere più precoce possibile, e deve prevedere la somministrazione di antibiotici per via parenterale, il cui accesso ai tessuti dell'articolazione è facilitato dall'aumento del flusso ematico, caratteristico della forma acuta.

4.3.6. Terapia delle FORME PODALI

Le malattie podali rappresentano uno dei problemi più diffusi di sanità e benessere per l'allevamento bovino. Zoppie e disturbi della deambulazione procurano all'animale disagio e dolore e ne compromettono le principali espressioni fisiologiche come il riposo, la mobilità, l'assunzione di cibo e le espressioni comportamentali. In tale contesto anche le prestazioni produttive e riproduttive vengono pesantemente compromesse.

Come per le malattie degli altri apparati, la prevenzione gioca un ruolo cruciale, tramite il miglioramento dell'ambiente di allevamento, del benessere, delle condizioni igieniche delle superfici di stabulazione e dell'alimentazione, evitando l'acidosi metabolica e la somministrazione di alimenti contaminati da micotossine.

Non è ammissibile ricorrere a terapie antibiotiche (generali o locali) o a bagni podali antibiotati se prima non siano stati risolti i problemi igienici dell'allevamento (Es. i piedi degli animali stazionano nel liquame per tutta la giornata). Gli interventi da adottare devono prevedere il pareggio programmato, l'identificazione tempestiva dei soggetti colpiti, un'accurata visita clinica individuale, la diagnosi e il trattamento appropriato degli animali colpiti.

Da sottolineare che la diagnosi e l'intervento devono essere tempestivi; in caso contrario, aumenta il rischio di infezioni secondarie, con la possibilità che queste si estendano, assumendo i caratteri di una sepsi digitale profonda e comportando la conseguente necessità di ricorrere ad antibiotici per via sistemica.

Nella maggior parte dei casi (emorragia della suola, ulcera della suola, la quasi totalità delle malattie della linea bianca) è opportuno adottare il pareggio terapeutico, applicare solette ortopediche e utilizzare farmaci antinfiammatori piuttosto che utilizzare una terapia antibiotica. La somministrazione di antinfiammatori ed analgesici è fondamentale per ragioni di benessere e per abbreviare il decorso della malattia.

L'impiego locale di spray antibiotici ha diversi vantaggi: utilizzo mirato sulla lesione, impiego di quantità limitate di principio attivo con assorbimento trascurabile, livelli di MRL al di sotto dei limiti di legge.

È comunque sempre da preferire la terapia locale (spray) rispetto a quella sistemica, da riservare a casi specifici, come quelli di seguito indicati:

- Necrobacillosi interdigitale, patologia causata da batteri Gram-negativi anaerobi (*Fusobacterium necrophorum e Prevotella melaninogenica*). Sebbene alcuni casi si risolvano spontaneamente, la terapia precoce con antibiotici per via parenterale è generalmente indicata.
- Segni di infezione ascendente, caratterizzata da una tumefazione monolaterale dei bulbi del tallone, associata a presenza di calore e dolore.
- Sepsi digitale profonda (artrite del piede o ascesso retrobulbare); in alternativa, prima o in associazione all'intervento chirurgico.
- Malattia del corno ungueale associata a grave infezione da Treponema (necrosi del dito, malattia cronica della linea bianca e alcune ulcere complicate della suola).
- Superinfezione da *F. necrophorus*.

La scelta dell'antibiotico deve essere mirata all'agente eziologico presunto, scegliendo il farmaco autorizzato con lo spettro più stretto e seguendo i criteri di scelta della tabella seguente, evitando ove possibile gli antibiotici considerati di importanza critica (cefalosporine di III e IV generazione).

Tabella 17. Criteri di scelta e vie di somministrazione degli antibiotici in caso di malattie podali

Lesione	1°scelta	2° scelta	3° scelta
Necrobacillosi interdigitale e altre patologie	*Terapia parenterale:* Amfenicoli (Tiamfenicolo) Lincosamidi Tetracicline Sulfamidici Sulfamidici potenziati	*Terapia parenterale:* Penicilline (penicillina, penetamato, ampicillina)	*Terapia parenterale:* Cefalosporine III-IV gen.
Dermatite digitale	*Terapia topica* Tetracicline Amfenicoli (Tiamfenicolo)		

Una nota a parte merita la **dermatite digitale**, causa frequente di zoppia nell'allevamento da latte, ed associata alla presenza di una spirocheta (Treponema) che tende ad invadere l'epidermide ed il derma del piede.
Questa patologia può essere controllata con successo migliorando semplicemente l'igiene del piede e dell'allevamento in generale, associando eventualmente bagni podali a base di disinfettanti.
Da sottolineare anche che l'applicazione di bagni podali aumenta in modo significativo le probabilità di rilevare precocemente le lesioni podali, cosa impossibile in situazioni di igiene scadente.
Nella maggior parte dei casi, i bagni podali a base di disinfettante risultano efficaci, mostrando sia effetti curativi che preventivi nei confronti della dermatite digitale. Sistemi di lavaggio disinfettanti, installati all'uscita della sala di mungitura, sono sempre più diffusi e producono risultati paragonabili a quelli dei bagni podali a base di antibiotici, da evitare sia per l'assenza di prodotti all'uopo autorizzati che per le difficoltà legate allo smaltimento di grossi volumi di soluzioni contenenti residui.
In caso di lesioni non estese, la terapia antibiotica applicata localmente mediante spray, eventualmente associata a bendaggio protettivo, è generalmente efficace.
In casi di particolare gravità, è opportuno ricorrere alla terapia antibiotica per via generale.
È opportuno riservare il trattamento ai casi di nuova insorgenza, mentre le recidive e gli episodi di zoppia cronica devono essere valutati dal veterinario ed eventualmente sottoposti a riforma.
Per le numerose ragioni suesposte, trattandosi di malattie condizionate e "tecnopatie", non rientra nell'uso razionale e prudente degli antibiotici ricorrere all'uso di cefalosporine di III^{a} e IV^{a} generazione per la terapia delle malattie podali ad eziologia batterica, soprattutto in ragione del fatto che gli agenti batterici causali sono comunemente sensibili a classi di antibiotici di "vecchia generazione" (prima scelta).

4.3.7. Terapia delle METRITI

La metrite settica post-partum avviene da due a dieci giorni dopo il parto ed è caratterizzata da grave tossiemia e scolo uterino maleodorante, associati o meno a ritenzione placentare.
I batteri presenti possono variare in funzione dalla distanza dal parto: nei primi 5 giorni *E. coli* è più frequente, mentre *Trueperella pyogenes, Bacteroides e Fusobacterium necrophorum* sono predominanti nei giorni successivi, talvolta associati a *Stafilococchi, Streptococchi, Pseudomonas, Proteus, Clostridium*.
Le bovine con ritenzione placentare, ma senza segni generali, dovrebbero essere monitorate giornalmente, ma non trattate con antibiotici; il trattamento antibiotico con tetracicline nelle bovine con ritenzione post-partum potrebbe addirittura ritardare il distacco della placenta.
Al contrario, per le bovine con ritenzione placentare accompagnata da segni di risentimento generale, è indicato il trattamento antibiotico fino a remissione clinica, in quanto in questi casi è a rischio la vita dell'animale.

Ci sono limitate evidenze che l'infusione intrauterina di antibiotico sia efficace nel trattamento della metrite settica; di conseguenza, ne è consigliato l'utilizzo solo nelle bovine con risentimento generale, in associazione alla terapia per via generale.

Tabella 18. Criteri di scelta e vie di somministrazione degli antibiotici in caso di metriti postpartum

1°scelta	**2° scelta**	**3° scelta**
Terapia parenterale:	*Terapia parenterale:*	*Terapia parenterale:*
Amfenicoli (Tiamfenicolo)	Penicilline (penicillina, ampicillina, amoxicillina)	Chinoloni
Tetracicline	Aminoglicosidi+ Lincosamidi	Cefalosporine III gen.
Sulfamidici		Macrolidi
Sulfamidici potenziati		
Eventualmente associata a terapia locale con:		
Tetracicline	Ansamicine (Rifaximina)	
Sulfamidici		
Sulfamidici potenziati		
Cefalosporine I-II gen.		

Bibliografia

Bertocchi L., Fusi F., Angelucci A. e Lorenzi V. (2016). Manuale /procedure per la valutazione del benessere e della biosicurezza nell'allevamento bovino da latte.
http://www.izsler.it/izs_bs/allegati/3311/Manuale_CReNBA_per_la_valutazione_del_benessere_e_della_biosicurezza_nell_allevamento_bovina_da_latte_stabulazione_libera_e_fissa.pdf

Comunicazione della Commissione (2015). Linee guida sull'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria; Gazzetta ufficiale dell'Unione europea, 2015/C 299/04
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52015XC0911(01)&from=IT

Constable P.D., Pyörälä S. e Smith G. W. (2008). Guidelines for antimicrobial use in cattle. Da: Guardabassi L., Jensen L.B. e Kruse H., Guide to antimicrobial use in animals, ed. Blackwell, Oxford; 143-160

Centro di Referenza Nazionale per l'Antimibioricoresistenza: link ai fenotipi di resistenza eccezionali - http://www.izslt.it/crab/fenotipi-di-resistenza-eccezionali/

Decreto Legislativo n. 193 del 06 aprile 2006. "Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n.228 (Rettifica G.U. n. 31 del 6 febbraio 2008)
http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/07193dl.htm

Decreto 25 luglio 2016 CE. 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

EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) (2012). Scientific Opinion on the use of animal-based measures to assess welfare of dairy cows, EFSA Journal 2012; 10(1):2554
https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2554

EMA/CVMP/CHMP/231573/2016 *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*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211080.pdf

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

OIE 2008. Terrestrial Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 6th edition, 2008; 3-14

RUMA (2015). Responsible use of antimicrobials in cattle production
http://www.ruma.org.uk/wp-ontent/uploads/2015/07/RUMA_antimicrobial_long_cattle_revised_2015.pdf

WHO (2016). Critically important antimicrobials for human medicine; 5th revision. Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1
http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/cia/en/