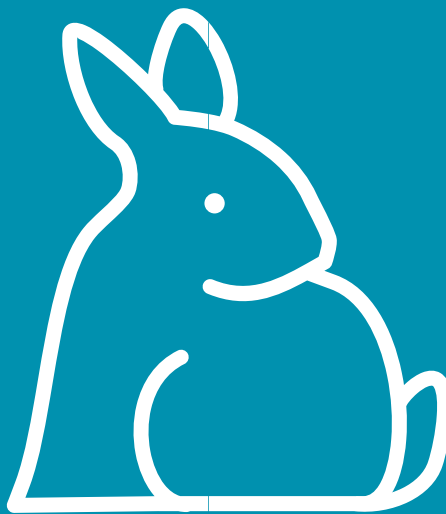


## Linee guida

# Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento del coniglio da carne



Rev. 01/2021

## **Linee guida - Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento del coniglio da carne**

---

### **Autori**

Fabrizio Agnoletti, *Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie*

Luca Bano, *Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie*

Michele Brichese, *Regione Veneto, Direttore Unità Organizzativa Sanità Animale e Farmaci Veterinari*

Petra Cagnardi, *Università di Milano, Dipartimento di Medicina Veterinaria*

Antonio D'Alba, *Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana, Servizio veterinario di igiene degli allevamenti e delle produzioni zootecniche*

Francesco Dorigo, *Veterinario Libero Professionista*

Andrea Peresson, *Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Dipartimento di Prevenzione*

Alessandro Ravagnani, *Veterinario Gruppo Veronesi*



Linee guida emanate col patrocinio dell'Associazione Scientifica Italiana di Coniglicoltura (ASIC).

Si ringraziano i revisori Loredana Candela<sup>1</sup>, Antonio Battisti<sup>2</sup>, Chiara Casadio<sup>3</sup> ed Elena Mazzolini<sup>4,5</sup> per il prezioso lavoro svolto.

<sup>1</sup> Ministero della Salute

<sup>2</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana (IZSLT), UOC Direzione Operativa Diagnostica Generale, Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRAB) e National Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance (NRL-AR)

<sup>3</sup> Regione Emilia-Romagna, Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica

<sup>4</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, SCS4 Epidemiologia veterinaria

<sup>5</sup> Direzione Centrale Salute, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Osservatorio epidemiologico veterinario e sicurezza alimentare della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Area promozione della salute e prevenzione, Servizio sanità pubblica veterinaria

## Sommario

<b>1. Acronimi e definizioni .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Introduzione: l'antibiotico resistenza nell'allevamento del coniglio da carne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. La biosicurezza nell'allevamento cunicolo .....</b>	<b>10</b>
3.1 Principi generali di biosicurezza .....	10
3.2 Controllo degli accessi .....	10
3.3 Controllo dei locali e delle attrezzature .....	11
3.4 Controllo delle introduzioni di nuovi animali .....	12
3.5 Le vaccinazioni .....	12
<b>4. Il benessere nell'allevamento del coniglio da carne .....</b>	<b>13</b>
4.1 I sistemi di stabulazione .....	14
4.2 I locali di allevamento e il microclima .....	15
<b>5. La riproduzione .....</b>	<b>17</b>
5.1 La gestione della rimonta .....	17
5.2 Buone pratiche di fecondazione artificiale .....	17
5.3 Selezione dei riproduttori .....	17
<b>6. L'alimentazione .....</b>	<b>18</b>
6.1 Il mangime .....	18
6.2 Trasporto e stoccaggio dei mangimi .....	18
6.3 Modalità di somministrazione e distribuzione del mangime .....	18
6.4 I mangimi medicati .....	18
<b>7. L'acqua di abbeverata .....</b>	<b>20</b>
7.1 L'approvvigionamento idrico nell'allevamento del coniglio .....	20
7.2 Pulizia e manutenzione degli impianti .....	20
7.3 Caratteristiche dell'acqua come veicolo di antibiotici .....	20
<b>8. La scelta dell'antibiotico .....</b>	<b>22</b>
8.1 A chi compete la scelta dell'antibiotico .....	22
8.2 Tossicità degli antibiotici .....	22
8.3 Test di laboratorio per la valutazione della sensibilità batterica agli antibiotici .....	22
8.4 L'Interpretazione dei risultati di laboratorio .....	25

8.5 Criteri di scelta del principio attivo .....	27
8.5.1 <i>Principi di uso prudente degli antibiotici</i> .....	27
8.5.2 <i>Considerazioni di farmacocinetica e farmacodinamica</i> .....	29
8.5.3 <i>Vie di somministrazione e buone pratiche di somministrazione</i> .....	31
8.6 Antibiotici di prima, seconda e terza scelta per la terapia delle patologie batteriche del coniglio .....	33
8.7 La co-somministrazione nel trattamento delle patologie del coniglio .....	34
8.8 La sorveglianza dei consumi di antibiotici .....	35
<b>9. Diagnosi delle patologie batteriche del coniglio .....</b>	<b>36</b>
9.1 Le patologie condizionate multifattoriali .....	36
9.2 Diagnosi delle patologie enteriche .....	37
9.3 Diagnosi delle patologie respiratorie .....	39
9.4 Diagnosi delle patologie della cute e della mammella .....	42
<b>10. Esempi di percorsi diagnostico-terapeutici .....</b>	<b>45</b>
10.1 Terapia antibiotica della pasteurellosi respiratoria del coniglio .....	45
<i>Premessa</i> .....	45
<i>Anamnesi</i> .....	45
<i>Rilievi clinici</i> .....	45
<i>Rilievi autoptici</i> .....	46
<i>Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi</i> .....	46
<i>Terapia</i> .....	46
10.2 Terapia antibiotica della colibacillosi del coniglio .....	48
<i>Premessa</i> .....	48
<i>Anamnesi</i> .....	49
<i>Rilievi clinici</i> .....	49
<i>Rilievi autoptici</i> .....	49
<i>Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi</i> .....	49
<i>Terapia</i> .....	49
10.3 Terapia antibiotica delle clostridiosi del coniglio .....	51
<i>Premessa</i> .....	51
<i>Anamnesi</i> .....	52
<i>Rilievi clinici</i> .....	52
<i>Rilievi autoptici</i> .....	52
<i>Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi</i> .....	53
<i>Terapia</i> .....	53

10.4 Terapia antibiotica dell'enteropatia enzootica del coniglio (ERE) .....	54
<i>Premessa</i> .....	54
<i>Anamnesi</i> .....	54
<i>Rilievi clinici</i> .....	54
<i>Rilievi autoptici</i> .....	55
<i>Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi</i> .....	55
<i>Terapia</i> .....	55
10.5 Terapia antibiotica della stafilococchi del coniglio .....	57
<i>Premessa</i> .....	57
<i>Anamnesi</i> .....	57
<i>Rilievi clinici</i> .....	58
<i>Rilievi autoptici</i> .....	58
<i>Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi</i> .....	58
<i>Terapia</i> .....	58
10.6 Terapia antibiotica di patologie concomitanti sostenute da agenti microbici diversi.....	60
<i>Premessa</i> .....	60
<i>Anamnesi</i> .....	60
<i>Rilievi clinici</i> .....	60
<i>Rilievi autoptici in azienda</i> .....	60
<i>Analisi di laboratorio (obbligatorie)</i> .....	60
<i>Terapia</i> .....	60
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>62</b>

## 1. Acronimi e definizioni

**AIC:** autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale

**AMU:** *antimicrobial use*

**Antibiotici:** ai fini delle presenti Linee Guida il termine antibiotico è utilizzato per indicare genericamente le molecole ad azione antimicrobica, includendo quindi sia gli antibiotici in senso stretto che i chemioterapici

**Antimicrobial stewardship:** strategia articolata, mirata a migliorare le modalità di utilizzo degli antibiotici negli allevamenti e a ridurre il rischio di insorgenza di resistenza batterica

**BP:** *breakpoint*

**CIA:** *Critically Important Antimicrobials*

**CLSI:** *Clinical & Laboratory Standards Institute*

**ECOFFs:** *Epidemiological cut-off values*

**EUCAST:** *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

**HPCIA:** *Highest Priority Critically Important Antimicrobials*

**IIZZSS:** Istituti Zooprofilattici Sperimentali

**Metafilassi:** somministrazione di un medicinale ad un gruppo di animali, a seguito di diagnosi di una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di controllare la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, e che possono già essere infetti a livello subclinico

**MBC:** minima concentrazione battericida. E' la più bassa concentrazione di principio attivo in grado di esplicare azione battericida sulla specie batterica in esame

**MIC:** minima concentrazione inibente. E' la più bassa concentrazione di principio attivo in grado di inibire visibilmente la crescita della specie batterica in esame

**Profilassi:** somministrazione di un medicinale ad un animale o ad un gruppo di animali prima che si manifestino i segni clinici della malattia, al fine di prevenire l'insorgenza di una malattia o di un'infezione<sup>1</sup>

## 2. Introduzione: l'antibiotico resistenza nell'allevamento del coniglio da carne

Le sostanze antimicrobiche sono utilizzate per la cura delle infezioni batteriche dell'uomo e degli animali dal secolo scorso, ma in epoca più recente alcuni antibiotici, i cosiddetti auxinici, sono stati impiegati nell'alimentazione degli animali da reddito anche per migliorarne le performance di crescita, con una pratica successivamente vietata a livello di Unione Europea fin dal 2006.

La resistenza agli antibiotici, generalmente indicata con l'acronimo inglese AMR (*antimicrobial resistance*), è un fenomeno naturale che fa seguito, inevitabilmente, all'esposizione dei batteri agli antibiotici e alla cosiddetta "pressione selettiva" che questi esercitano sulle mutazioni spontanee in grado di favorire la sopravvivenza batterica. Successivamente, la resistenza batterica può diffondersi attraverso meccanismi diversi, che comprendono anche il trasferimento di materiale genetico fra batteri di diversa specie, amplificando in tal modo la velocità di diffusione.

Il problema della resistenza batterica agli antibiotici si è aggravato nell'ultimo decennio sia perché è aumentata la diffusione di batteri resistenti alle molecole di interesse terapeutico per l'uomo<sup>1</sup> e per gli animali, sia perché è ormai rara, da parte delle aziende farmaceutiche, la registrazione di nuove molecole ad azione antibatterica. Questa combinazione di eventi sfavorevoli genera uno scenario allarmante per la salute umana perché sono sempre più limitate le possibilità di successo terapeutico soprattutto per le infezioni acquisite nell'ambito delle cure.

La diffusione di batteri resistenti, o addirittura multiresistenti (cioè resistenti a più antibiotici), è un fenomeno che interessa l'intera popolazione mondiale, è amplificato dalla globalizzazione della società e non riconosce barriere, a causa della presenza di batteri trasmissibili in modo bidirezionale tra animali e uomo e della possibilità di scambio interspecifico di determinanti genetici di resistenza.

Gli allevamenti intensivi, oltre a rappresentare *reservoir* di alcuni agenti zoonosici e multiresistenti, concorrono alla contaminazione dell'ambiente (acqua e suolo) attraverso i reflui zootecnici e l'utilizzo agronomico delle deiezioni. In questo scenario, è necessario un impegno collettivo per cercare di contrastare il fenomeno della resistenza batterica, improntato ad una logica *One-Health*. Secondo tale logica il fenomeno della resistenza batterica è trasversale alle specie umana e agli animali, coinvolgendo anche l'ambiente, e non può essere affrontato settorialmente ma solo attraverso uno sforzo collettivo di miglioramento che deve vedere la partecipazione di tutti i settori che in varia misura contribuiscono all'origine del fenomeno o che possono contribuire al suo ridimensionamento.

I fattori che favoriscono il mantenimento e la diffusione della resistenza batterica sono molteplici, tra i principali sicuramente un impiego non corretto di antibiotici in ambito zootecnico.

Il ruolo dell'AMU (*antimicrobial use*) quale driver principale della resistenza antimicrobica negli animali da reddito è stato ormai dimostrato, così come è stata dimostrata la diffusione di batteri resistenti dagli animali da reddito all'uomo. Tale trasmissione può avvenire attraverso molteplici modalità: dal contatto diretto animale-uomo fino al consumo di alimenti di origine animale, passando attraverso svariate possibilità di contaminazione mediate dall'ambiente.

L'intero settore zootecnico, pertanto, incluso il comparto dell'allevamento intensivo del coniglio da carne, è chiamato a contribuire al contrasto della resistenza batterica agli antibiotici, attraverso:

- a) la riduzione del consumo di antibiotici, in quanto principale driver di resistenza batterica, con particolare riferimento a quelli di maggior interesse per la cura delle infezioni umane (*Highest Priority Critically Important Antimicrobials*)<sup>2</sup>

- b) l'adozione di una strategia articolata, mirata a migliorare le modalità di utilizzo degli antibiotici negli allevamenti e a ridurre il rischio di insorgenza di resistenza batterica (*antimicrobial stewardship*)<sup>3</sup>
- a) l'adozione di strumenti alternativi agli antibiotici per la prevenzione delle malattie infettive
- b) il miglioramento delle condizioni di allevamento in modo da ridurre le patologie e, di conseguenza, la necessità di ricorrere a terapie con antibiotici

Nello specifico, anche il settore della conigliicoltura intensiva, in analogia ad altri comparti zootecnici, in passato ha utilizzato in modo irrazionale le sostanze antimicrobiche<sup>4</sup>, peraltro somministrate agli animali per via prevalentemente orale.

L'allevamento del coniglio da carne, infatti, è afflitto e penalizzato da una serie di patologie che, traendo origine da modalità di allevamento non sempre adeguate al benessere della specie, acquisiscono i caratteri di sindromi condizionate polifattoriali.

E' evidente, pertanto, che per rispondere all'esigenza del mercato di carni di coniglio di buona qualità, ottenute con ridotto uso di antimicrobici, sarà necessario un considerevole sforzo non solo per migliorare le modalità di utilizzo degli antibiotici (*prudent use*), ma, soprattutto, per migliorare le modalità di allevamento del coniglio, il suo benessere e la sua salute.

Al tempo stesso, è opportuno ricordare alcune specificità dell'allevamento del coniglio, con lo scopo di delineare in modo più preciso il suo ruolo nell'epidemiologia della resistenza batterica agli antibiotici:

- il coniglio è un animale di piccola taglia allevato in gruppi di elevata numerosità; la terapia individuale risulta, pertanto, difficilmente applicabile in questa specie
- le più comuni patologie del coniglio sono di natura batterica e richiedono quindi una terapia antibiotica
- la maggior parte delle patologie batteriche colpiscono l'apparato digerente e richiedono terapia orale
- la disponibilità di vaccini batterici registrati in questa specie animale è particolarmente limitata
- fra i principi attivi maggiormente utilizzati nel coniglio, diversamente da quanto accade in altre specie di interesse zootecnico, non compaiono gli antibiotici  $\beta$ -lattamici<sup>4</sup> (penicilline e cefalosporine) a causa della loro tossicità in caso di somministrazione per via orale

Le presenti Linee Guida si propongono, quindi, di:

- a) contestualizzare le problematiche di resistenza batterica oggi in discussione nell'allevamento intensivo del coniglio
- b) fornire indicazioni agli operatori del settore per un impiego consapevole e razionale del farmaco veterinario (*prudent use*), unitamente a indicazioni per una corretta gestione sanitaria dell'allevamento, basata sul benessere degli animali e sulla biosicurezza
- c) stimolare l'adozione di una serie di interventi fra loro coordinati per un uso appropriato degli antibiotici riducendo il rischio di selezione e diffusione di antibiotico resistenza (*antimicrobial stewardship*)
- d) condividere le problematiche poste dalla resistenza antimicrobica fra medici veterinari che operano nel settore della produzione primaria e quelli impiegati in istituzioni pubbliche (Regioni, Aziende Sanitarie, Istituti Zooprofilattici Sperimentali, Università, etc.), per una miglior tutela della salute pubblica e della salute animale



A tale scopo, nei capitoli successivi, verranno trattati, schematicamente e con finalità applicative, alcuni aspetti dell'allevamento del coniglio da carne rilevanti dal punto di vista dell'insorgenza delle patologie e dell'impiego degli antibiotici.

## 3. La biosicurezza nell'allevamento cunicolo

### 3.1 Principi generali di biosicurezza

Con il termine “biosicurezza” si intende l'insieme di misure pianificate e messe in atto in un allevamento con lo scopo di prevenire l'introduzione di agenti patogeni trasmissibili nel gruppo di animali allevato (biosicurezza esterna), ed eventualmente di ridurre la circolazione intra-aziendale (biosicurezza interna)<sup>1,2</sup>.

L'importanza della biosicurezza negli allevamenti di animali destinati alla produzione di alimenti è progressivamente cresciuta nell'ultimo decennio in Europa, anche a seguito di eventi epidemici di rilevante impatto economico e/o di interesse per la salute pubblica, quali i focolai di influenza aviaria ad elevata patogenicità o di peste suina (peste suina classica e peste suina africana). La biosicurezza è così diventata uno dei pilastri delle buone prassi di allevamento ed uno degli elementi più importanti da considerare fin dalle prime fasi di progettazione di un nuovo insediamento zootecnico.

Nello specifico, in conigliicoltura, la cultura della biosicurezza non ha avuto uno sviluppo paragonabile a quello di altre tipologie di allevamento (*in primis* delle specie avicole e del suino), eppure la sua reale importanza non è inferiore per il coniglio da carne, specie esposta ad agenti virali endemici in Italia (quali i virus della mixomatosi e della malattia emorragica virale) ma anche a patogeni batterici di rilevante impatto sanitario e produttivo. Inoltre, la limitata disponibilità di vaccini antibatterici registrati per il coniglio, rappresenta un'ulteriore motivo per considerare la biosicurezza come uno strumento essenziale per la gestione operativa dell'allevamento e per considerare la messa in opera di misure di biosicurezza una priorità anche negli allevamenti di conigli da carne.

Le misure di biosicurezza, in particolare, dovrebbero evitare l'introduzione, oltre ai virus della mixomatosi e della malattia emorragica virale, almeno di salmonelle, di ceppi di *S. aureus* ad elevata patogenicità e di ceppi enteropatogeni di *E. coli*, tutti in grado di determinare rilevanti mortalità e riduzioni della produttività aziendale, e responsabili dell'applicazione di protocolli terapeutici intensivi ed onerosi, che, nei casi più gravi, possono costringere l'allevatore ad effettuare il depopolamento aziendale (il cosiddetto “vuoto sanitario”) e a rinnovare completamente il gruppo di riproduttori.

In molti casi, l'applicazione di misure di biosicurezza efficaci trova alcuni limiti nella realtà dell'allevamento cunicolo, rappresentati principalmente dalle seguenti caratteristiche:

- tipologia di allevamento a ciclo chiuso, che comporta presenza dei riproduttori in allevamento
- diffusa coesistenza, all'interno di un unico capannone privo di barriere fisiche, dei reparti maternità, svezzamento, ingrasso e delle rimonte, che comporta, in molti allevamenti, l'impossibilità di attuare radicali disinfezioni alla fine dei cicli di ingrasso
- elevata età media degli impianti produttivi e dei loro detentori

I patogeni, virali o batterici, di interesse nell'allevamento cunicolo, possono entrare in azienda prevalentemente attraverso le seguenti modalità:

- introduzione di animali portatori sani da allevamenti esterni
- ingresso di persone (veterinari, tecnici, rappresentanti, etc.) contaminate
- introduzione di attrezzature e materiali contaminati
- insetti e animali vettori
- trasmissione aerogena

### 3.2 Controllo degli accessi

Il controllo degli accessi rappresenta uno dei punti cardine delle misure di biosicurezza dell'allevamento, e dovrebbe tradursi nella messa in opera delle misure descritte nella tabella 1.

**Tabella 1. Principali misure di biosicurezza finalizzate al controllo degli accessi di personale, automezzi e animali, nell'allevamento cunicolo**

Recintare l'area in cui insiste l'insediamento produttivo, per evitare il contatto con personale non autorizzato e altri animali (domestici o selvatici)
Gli accessi all'allevamento devono essere controllati, gestiti e tracciati in apposito registro. L'accesso di personale e mezzi alle aree esterne dell'allevamento deve avvenire attraverso un ingresso dotato di sbarra o catena. L'allevamento dev'essere dotato delle attrezzature necessarie per la disinfezione degli automezzi in entrata e l'area di ingresso deve essere pavimentata in modo da facilitare le operazioni di lavaggio e disinfezione
L'accesso dei visitatori all'allevamento dev'essere limitato ai casi di effettiva necessità e i loro veicoli devono essere parcheggiati all'esterno della recinzione; tutto il personale esterno che accede all'allevamento dev'essere dotato di calzari e indumenti monouso
Le aree di carico animali devono essere pavimentate, in modo tale da evitare la dispersione di feci ed urine
I silos devono essere posizionati in prossimità della recinzione, in modo tale che le operazioni di carico del mangime possano avvenire facendo stazionare l'autocisterna all'esterno della recinzione
Impedire l'accesso di uccelli attraverso il posizionamento di barriere protettive e reti antipassero
Evitare la presenza di accumuli di materiale di qualsiasi genere in prossimità delle strutture d'allevamento e tenere ben sfalciata l'area circostante all'allevamento, per evitare l'insediamento di animali sinantropi
Attuare adeguate misure di derattizzazione ed evitare accumuli o ristagni di mangime in aree accessibili ai roditori
Prevedere una zona filtro tra l'esterno e gli ambienti dove sono stabulati gli animali per il cambio degli indumenti e delle calzature degli operatori. In tale zona deve essere presente un lavandino per un'accurata pulizia delle mani prima di passare ad altre operazioni
Porre particolare attenzione alla localizzazione delle celle per il contenimento delle carcasse degli animali morti, che devono essere posizionate all'esterno dell'allevamento in modo da ridurre il rischio biologico ed evitare l'ingresso dell'automezzo di raccolta. Quando ciò non fosse possibile è importante procedere ad un'accurata disinfezione del mezzo in entrata, ponendo massima attenzione alle modalità di carico al fine di impedire perdite accidentali di materiale e, infine, procedere rapidamente ad un'adeguata disinfezione della piazzola di carico e delle celle svuotate
Mettere in atto misure per limitare l'accesso e la proliferazione di insetti

### 3.3 Controllo dei locali e delle attrezzature

I locali d'allevamento e le attrezzature in essi presenti, ed in particolar modo le gabbie, devono essere mantenuti in buone condizioni. I nidi devono essere costituiti di materiale facilmente lavabile e disinfettabile. Il materiale utilizzato nei nidi (truciolo o paglia) deve avere elevate caratteristiche igieniche e dev'essere conservato in modo tale da evitare contaminazioni.

Effettuare periodiche pulizie e disinfezioni dei locali e delle attrezzature.

In assenza di animali tali operazioni potranno essere sicuramente più radicali ed efficaci, come nel caso del vuoto sanitario o dei capannoni che adottano il sistema *dual band*.

In presenza di animali dovranno comunque essere attuate pulizie degli ambienti e delle attrezzature costituite da cicli di pulizia, detersione, disinfezione ed eventuale disinfestazione, tenendo conto dei principi basilari di seguito elencati:

- eliminare prontamente qualsiasi materiale organico
- rimuovere la paglia dei nidi, evitando di buttarla nelle fosse della raccolta deiezioni
- portare all'esterno, per detersione e disinfezione, tutte le attrezzature rimovibili (ad es. scivoli, nidi, tappetini in plastica, etc.)
- eliminare il mangime presente nelle mangiatoie e lavare a fondo le linee di abbeverata
- assicurare la massima pulizia e disinfezione delle gabbie utilizzando prodotti compatibili con la presenza di animali

### 3.4 Controllo delle introduzioni di nuovi animali

L'introduzione di nuovi animali, solitamente rimonte e più raramente riproduttori maschi, nel caso degli allevamenti con produzione intra-aziendale di seme, rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio microbiologico per l'allevamento.

I patogeni batterici del coniglio, infatti, sono raramente patogeni primari e necessitano di fattori predisponenti e condizionanti per determinare patologie clinicamente rilevabili. Questo comporta che gli animali di nuova introduzione possano essere portatori sani (cosiddetti carrier) di microrganismi patogeni e in tal modo contaminare un allevamento precedentemente indenne.

E' evidente che per evitare questa possibilità l'allevatore ha a disposizione due principali strumenti:

- la scelta di fornitori di comprovata professionalità in grado di dare adeguate garanzie sanitarie per gli animali venduti
- la quarantena per gli animali di nuova introduzione

La quarantena, purtroppo, è una prassi poco diffusa in coniglicoltura, prevalentemente a causa dell'elevata età media degli impianti produttivi. Essa consiste nell'isolamento degli animali di nuovo acquisto, che, per un periodo di alcune settimane, vengono allevati in locali fisicamente separati dagli altri locali dell'allevamento e gestiti in modo da non veicolare eventuali microrganismi patogeni negli altri reparti. In questo periodo gli animali verranno monitorati, se necessario sottoposti ad accertamenti di laboratorio, ed eventualmente vaccinati.

### 3.5 Le vaccinazioni

Le vaccinazioni rappresentano un caposaldo della biosicurezza negli allevamenti, favorendo la costituzione di immunità specifica negli animali e rendendoli in grado di non infettarsi, o quanto meno di non ammalarsi, a seguito del contatto con un microrganismo patogeno. Al momento della redazione delle presenti Linee Guida, tuttavia, la disponibilità sul mercato di vaccini registrati per l'immunizzazione del coniglio nei confronti di patogeni batterici è particolarmente limitata. Questa situazione può essere parzialmente colmata dal ricorso ai vaccini stabulogeni, prodotti dagli Istituti Zooprofilattici Sperimentali. Questi ultimi possono allestire vaccini inattivati a partire da ceppi batterici isolati nell'azienda a cui il vaccino è destinato. Bisogna però prendere atto che questi vaccini presentano dei limiti, legati in parte alle procedure di identificazione dei cloni patogeni circolanti nell'allevamento, non completamente sviluppate o consolidate, alle tecnologie produttive, alla carenza di protocolli e metodi per la misurazione della loro efficacia immunizzante, alla variabilità genetica e fenotipica dei microrganismi target, nonché alla stessa natura di vaccini inattivati iniettabili. Infatti, tali tipologie di vaccini comportano la necessità di somministrazione individuale e di richiamo, con costi complessivi non trascurabili per singola dose, in rapporto, ovviamente, al valore dell'animale vaccinato. Inoltre, la preponderanza delle patologie enteriche nel coniglio da carne richiederebbe la disponibilità di vaccini batterici attenuati, somministrabili per via orale, non ancora però disponibili sul mercato.

Nonostante questo, tuttavia, il veterinario dovrà valutare l'eventuale allestimento di un vaccino stabulogeno, concordando con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di riferimento le migliori modalità per la selezione dei cloni batterici responsabili della patologia, nonché le modalità di somministrazione (con riferimento alla tipologia di animali da vaccinare) e di richiamo.

## 4. Il benessere nell'allevamento del coniglio da carne

Il miglioramento del benessere degli animali gioca un ruolo chiave nella riduzione dei consumi degli antibiotici e rappresenta una delle direttrici per lo sviluppo dell'allevamento del coniglio da carne. Animali allevati in condizioni di benessere si ammalano meno rispetto ad animali soggetti a condizioni di stress, che possono essere a loro volta determinate da inadeguate condizioni di stabulazione, da ambienti di allevamento non idonei, dai ritmi riproduttivi intensi, dalle eccessive densità di allevamento etc.

Si tratta di un concetto generale, ormai acquisito, anche se bisogna prendere atto che, a causa dei limiti della ricerca applicata al coniglio da carne, gli studi e le evidenze scientifiche a supporto di questa affermazione sono carenti, e non sono ancora disponibili indicatori consolidati, facilmente rilevabili, di benessere o di stress in questa specie animale.

Attualmente, per assicurare il benessere dei conigli negli allevamenti da carne, è necessario fare riferimento alle misure minime previste nell'allegato dell'art. 2 del D. Lgs. 26 marzo 2001, n. 1461. La successiva tabella 2 riporta una sintesi delle misure applicabili all'allevamento del coniglio da carne, evidenziando quelle di più difficile applicabilità o i punti che, in qualche misura, rappresentano delle criticità per questa tipologia di allevamento.

*Tabella 2. Sintesi delle misure per la protezione degli animali negli allevamenti, riportate nel D. Lgs. 146 del 2001, che risultano applicabili al coniglio da carne. Sono evidenziate le misure difficili da applicare in questa tipologia di allevamento o i punti che presentano frequenti criticità*

---

Gli animali devono essere accuditi da un numero sufficiente di addetti aventi adeguate capacità, conoscenze e competenze professionali

---

Gli animali devono essere ispezionati almeno una volta al giorno e comunque a intervalli sufficienti al fine di evitare loro sofferenze. Per consentire l'ispezione completa degli animali in qualsiasi momento, gli allevamenti devono essere dotati di adeguata illuminazione fissa o mobile

---

Gli animali malati o feriti devono ricevere immediatamente un trattamento appropriato e, qualora un animale non reagisca alle cure in questione, deve essere consultato un medico veterinario. **Ove necessario gli animali malati o feriti vengono isolati in appositi locali muniti, se del caso, di lettieri asciutti e confortevoli**

---

Il proprietario o il custode ovvero il detentore degli animali tiene un registro dei trattamenti terapeutici effettuati. La registrazione e le relative modalità di conservazione sono effettuate secondo quanto previsto dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, e successive modificazioni ed integrazioni e dal decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336. Le mortalità sono denunciate ai sensi del DPR 8.2. 1954, n. 320

---

**La libertà di movimento degli animali non deve essere limitata in modo tale da causare inutili sofferenze o lesioni**

---

I materiali con cui è realizzato l'allevamento, e in particolare quelli con cui gli animali sono a contatto, non devono essere nocivi per gli animali e devono poter essere accuratamente puliti e disinfettati. Gli ambienti in cui sono stabulati gli animali non devono presentare spigoli taglienti o sporgenze tali da provocare lesioni agli animali. **La circolazione dell'aria, la quantità di polvere, la temperatura, l'umidità relativa dell'aria e le concentrazioni di gas devono essere mantenute entro limiti non dannosi per gli animali.** Gli animali custoditi nei fabbricati non devono essere tenuti costantemente al buio o esposti ad illuminazione artificiale senza un adeguato periodo di riposo. Se la luce naturale disponibile è insufficiente a soddisfare esigenze comportamentali e fisiologiche degli animali, occorre prevedere un'adeguata illuminazione artificiale

---

Agli animali custoditi al di fuori dei fabbricati deve essere fornito, in funzione delle necessità e delle possibilità, un riparo adeguato dalle intemperie, dai predatori e da rischi per la salute

---

Ogni impianto automatico o meccanico indispensabile per la salute ed il benessere degli animali deve essere ispezionato almeno una volta al giorno. Gli eventuali difetti riscontrati devono essere eliminati immediatamente; se ciò non è possibile, occorre prendere le misure adeguate per salvaguardare la salute ed il benessere degli animali. **Se la salute ed il benessere degli animali dipendono da un impianto di ventilazione artificiale, deve essere previsto un adeguato impianto di riserva per garantire un ricambio di aria sufficiente a salvaguardare la salute e il benessere degli animali. In caso di guasto all'impianto deve essere previsto un sistema di allarme che segnali il guasto.** Detto sistema d'allarme deve essere sottoposto a controlli regolari

---

Agli animali deve essere fornita un'alimentazione sana adatta alla loro età e specie e in quantità sufficiente a mantenerli in buona salute e a soddisfare le loro esigenze nutrizionali. Gli alimenti o i liquidi sono somministrati agli animali in modo da non causare loro inutili sofferenze o lesioni e non contengono sostanze che possano causare inutili sofferenze o lesioni. Tutti gli animali devono avere accesso ai mangimi ad intervalli adeguati alle loro necessità fisiologiche. Tutti gli animali devono avere accesso ad un'adeguata quantità di acqua, di qualità adeguata, o devono poter soddisfare le loro esigenze di assorbimento di liquidi in altri modi. Le attrezzature per la somministrazione di mangimi e di acqua devono essere concepite, costruite e installate in modo da ridurre al minimo le possibilità di contaminazione degli alimenti o dell'acqua e le conseguenze negative derivanti da rivalità tra gli animali

---

Non devono essere praticati procedimenti di allevamento che provochino o possano provocare agli animali sofferenze o lesioni

---

Recentemente (1 settembre 2021) il Ministero della Salute ha pubblicato le "[Linee guida nazionali in materia di protezione di conigli allevati per la produzione di carne](#)",<sup>2</sup> che vanno a sostituire quelle emanate nel 2014. Queste Linee guida, alle quali si rimanda per approfondimenti, contengono ulteriori indicazioni, non cogenti, per allevare i conigli in modo rispettoso per il loro benessere.

#### 4.1 I sistemi di stabulazione

La stabulazione in gabbia, che ancora caratterizza l'allevamento del coniglio da carne, rappresenta l'elemento più critico per quanto riguarda il soddisfacimento delle esigenze comportamentali e di benessere per questa specie.

Al momento della stesura delle presenti Linee Guida, nel nostro paese non esistono riferimenti normativi sulle dimensioni minime delle gabbie per l'allevamento del coniglio, sebbene ormai vi sia ampio consenso sul fatto che le gabbie bicellulari, ancora diffuse in buona parte degli allevamenti italiani, non siano più adeguate ad assicurare gli standard di benessere richiesti dalla società e dal mercato, dato che limitano in modo considerevole la libertà di movimento degli animali. Negli allevamenti di nuova realizzazione, o che hanno avuto modo di effettuare ristrutturazioni recenti, si sono quindi diffuse le cosiddette "gabbie arricchite" e, più recentemente, sistemi di allevamento in *park*.

Solo per le gabbie arricchite (note anche come gabbie WRSA) e per i sistemi di allevamento in *park*, le linee di indirizzo del Ministero della Salute precedentemente citate prevedono disposizioni supplementari che dettagliano spazi minimi e densità di allevamento ideali per le varie categorie di animali allevati (femmine con e senza nidiata, maschi, conigli da ingrasso e da rimonta).

Inoltre, nel 2017 il Parlamento Europeo ha approvato una proposta di risoluzione (2016/2077 INI) sulle norme minime per la protezione dei conigli d'allevamento ([https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2017-0011\\_IT.pdf](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2017-0011_IT.pdf)) che ha indotto l'EFSA a pubblicare un'opinione scientifica<sup>3</sup> in cui viene effettuata un'ampia disamina delle diverse tipologie di allevamento del coniglio e delle loro ripercussioni sul benessere della specie. In particolare, vengono considerati sei principali sistemi di stabulazione: (1) gabbie convenzionali, (2) gabbie strutturalmente arricchite, (3) sistemi a parquette sopraelevato, (4) recinti a terra, (5) sistemi esterni/parzialmente esterni e (6) sistemi biologici.

In questa opinione il pannello di esperti ribadisce che il fattore che maggiormente incide sul benessere dei conigli allevati è rappresentato dalla limitazione dei loro movimenti. In particolare, nelle gabbie convenzionali gli animali sono meno frequentemente affetti da patologie, ma l'impossibilità di



esprimere alcuni rilevanti comportamenti individuali e sociali mina il benessere degli animali. Al contrario, i sistemi di allevamento collettivi "non-convenzionali", garantiscono un maggior benessere, ma favoriscono comportamenti aggressivi che portano a traumi e mutilazioni.

Pur senza arrivare a conclusioni sulle modalità di allevamento più opportune, il gruppo di esperti EFSA sottolinea alcune significative possibilità di miglioramento dell'allevamento in gabbia, fra le quali, in particolare:

- a) il passaggio dalle gabbie convenzionali a quelle arricchite (gabbie con soppalco/piattaforma)
- b) la riduzione della densità di allevamento
- c) l'adozione di tappetini per ridurre le patologie podali
- d) l'adozione di arricchimenti ambientali
- e) il miglioramento strutturale degli allevamenti finalizzato a ridurre lo stress termico
- f) il miglioramento dei sistemi di ventilazione

## 4.2 I locali di allevamento e il microclima

Condizioni microclimatiche non ottimali si ripercuotono pesantemente sul benessere del coniglio e sono causa predisponente di malattia.

Le Linee di Indirizzo del Ministero della Salute per l'allevamento del coniglio, precedentemente citate, con riferimento al "Management", recitano:

- "Negli allevamenti la temperatura ambientale, la velocità dell'aria, l'umidità relativa, il livello di polvere e le altre condizioni microclimatiche non devono influenzare negativamente il benessere e la salute dei conigli. Anche nel caso di allevamento all'aperto (*plein air* o *semi plein air*) dev'essere garantito un comfort termico degli animali
- L'allontanamento regolare delle deiezioni ed una buona ventilazione permettono di tenere basse le concentrazioni di gas nocivi ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  e  $\text{CO}_2$ )
- In particolare, la massima concentrazione di  $\text{NH}_3$  (misurata con strumenti adeguati in diversi punti dell'allevamento) non dovrebbe superare 25 ppm. La rimozione delle feci di solito provoca picchi di valori di ammoniaca, così questo dovrebbe essere compensato da un'adeguata ventilazione
- La temperatura dev'essere correlata con l'umidità relativa (con una situazione ottimale rappresentata da temperature comprese nel *range* di 15-21°C e UR del 50-80%). La temperatura media giornaliera dovrebbe essere mantenuta tra 10 e 25°C. In estate, le temperature più alte possono essere tollerate se vengono adottate tutte le misure esistenti per cercare di mitigare i picchi di temperature tipiche delle estati torride
- Qualora il benessere e la salute degli animali dipendano da sistemi meccanici automatici o altri sistemi di ventilazione, dev'essere installato un efficace sistema di allarme per assicurare la ventilazione dei locali di stabulazione anche in caso di guasto delle apparecchiature o dell'alimentazione elettrica"

Nel settore dei conigli da ingrasso il benessere termico è compreso tra 13 e 25°C. Temperature superiori ai 28°C riducono drasticamente il consumo dell'alimento mentre temperature inferiori ai 10°C ne aumentano considerevolmente l'assunzione, portando a squilibri alimentari che predispongono a patologie gastroenteriche.

Sebbene gli inverni che hanno caratterizzato gli ultimi anni siano stati per lo più miti nel Nord Italia, risulta evidente che nei mesi estivi è frequente il superamento dei valori di benessere termico. Pertanto è indispensabile che gli allevamenti siano dotati di sistemi di raffrescamento (o *cooling*) e che gli allevatori siano accorti nella loro regolazione per evitare sbalzi termici repentini e per tenere sotto controllo l'umidità relativa.

Gli effetti della temperatura sul benessere del coniglio sono strettamente legati ai valori dell'umidità relativa. Quella ottimale per il coniglio è compresa tra il 55% e il 65%. Elevati valori di umidità e tem-

peratura favoriscono lo sviluppo di dermatofitosi nell'allevamento cunicolo.

Temperatura, umidità, concentrazione di gas nocivi, polverosità dell'aria, sono a loro volta strettamente legati alla ventilazione. La velocità dell'aria sugli animali non dovrebbe superare 0,3 m/s d'estate e 0,1 m/s d'inverno, affinché siano garantite concentrazioni di CO<sub>2</sub> < 15% e di ammoniaca < 10-20 ppm. Gli effetti nocivi di elevate concentrazioni di ammoniaca sull'apparato respiratorio, e in particolare sulla funzionalità ciliare delle mucose e sulla frequenza respiratoria, sono noti. L'idrogeno solforato (H<sub>2</sub>S) è altamente tossico per l'apparato cardio-circolatorio, per il sistema nervoso centrale e per l'apparato respiratorio, ma non sono disponibili informazioni sulle concentrazioni nocive per il coniglio; è da tenere presente, tuttavia, che la movimentazione delle deiezioni può determinare improvvisi picchi nella concentrazione di idrogeno solforato all'interno del capannone. E' quindi opportuno che vengano eseguite misurazioni periodiche dei parametri microclimatici indicati, riassunti in tabella 3, per prevenire situazioni ambientali sfavorevoli per il coniglio e in grado di favorire l'insorgenza di patologie. La soluzione ottimale è rappresentata dall'adozione di centraline in grado di monitorare in continuo i principali parametri microclimatici e le concentrazioni di gas tossici, segnalando con adeguati allarmi il superamento dei limiti preimpostati.

*Tabella 3. La tabella riporta i valori ottimali di alcuni parametri microclimatici e gas tossici per l'allevamento indoor del coniglio da carne*

Parametro	Valori ottimali
Range termico	15 - 21°C
Umidità relativa	50 - 80%
Velocità dell'aria in estate	0,3 m/s
Velocità dell'aria in inverno	0,1 m/s
Concentrazione anidride carbonica	<15%
Concentrazione ammoniaca	< 25 ppm



## 5. La riproduzione

Gli allevamenti di conigli da ingrasso sono generalmente allevamenti a ciclo chiuso nei quali è presente un reparto maternità; la corretta gestione del reparto riproduzione è fondamentale per garantire adeguate condizioni sanitarie nell'intero allevamento. In particolare, la presenza di riproduttori portatori, sani o malati, di patogeni batterici, si ripercuote a cascata sulla salute delle nidiatae fino alle fasi di ingrasso, oltre che sui consumi di antibiotici dell'azienda.

Per garantire buone condizioni sanitarie del reparto riproduzione si dovrà fare particolare attenzione alle seguenti fasi:

- gestione della rimonta
- inseminazione artificiale
- selezione dei riproduttori

### 5.1 La gestione della rimonta

La gestione del reparto riproduzione, ed in particolare il tipo di ciclizzazione e la scelta di utilizzare rimonta interna o esterna, dipende principalmente dalla disponibilità di spazio in allevamento.

La rimonta interna oggi è meno praticata, a causa delle difficoltà tecniche e della necessità di spazio, rispetto alla rimonta esterna. Quest'ultima prevede solitamente due opzioni: a) l'inserimento di coniglietti di pochi giorni di vita; b) l'inserimento di animali di 10-17 settimane di vita, talvolta già gravidi. In ogni caso, per garantire la biosicurezza dell'allevamento, è necessaria la presenza di locali di quarantena, puliti, disinfettati ed eventualmente preriscaldati nella stagione invernale, nei quali stabulare gli animali di nuova introduzione e attuare le opportune profilassi vaccinali.

### 5.2 Buone pratiche di fecondazione artificiale

L'inseminazione artificiale ha da tempo sostituito la fecondazione naturale nell'allevamento del coniglio da carne grazie ai vantaggi gestionali che essa comporta, ed è generalmente praticata con seme prodotto in centri specializzati e autorizzati.

L'utilizzo di seme con standard microbiologici inadeguati può determinare infezioni uterine negli animali fecondati. Cattive pratiche di fecondazione, invece, possono comportare microtraumi alla mucosa uterina, con rischio di successive infezioni, o l'introduzione di microrganismi patogeni in utero, nel caso non vengano adottate severe misure igieniche e materiali monouso sterili. Per queste ragioni il personale addetto alla fecondazione artificiale deve aver superato uno specifico corso di formazione, così come previsto dalla Legge n. 74/1974<sup>1</sup>.

### 5.3 Selezione dei riproduttori

Un'attenta selezione dei riproduttori è indispensabile per garantire buone performance tecniche e sanitarie dell'allevamento.

Sarà cura dell'allevatore evitare la fecondazione di animali con patologie in atto o in evidente stato di deperimento, troppo anziani, o di animali con ripetuti problemi di prolificità o con nidiatae risultate inadeguate dal punto di vista delle performance zootecniche o sanitarie.

## 6. L'alimentazione

### 6.1 Il mangime

Le patologie a carico dell'apparato gastroenterico rappresentano indubbiamente le manifestazioni patologiche più frequenti nell'allevamento cunicolo e l'alimentazione può rappresentare un importante fattore predisponente. Pertanto, nella preparazione del mangime commerciale è indispensabile trovare un equilibrio tra le esigenze produttive e la redditività dell'allevamento ed il rispetto della delicata fisiologia digestiva del coniglio. Il mangime per conigli d'allevamento è preparato a caldo in forma di pellet, in cui sono miscelati e compattati tutti i componenti della razione. E' fondamentale che tutte queste componenti rispettino al massimo le caratteristiche chimico-fisiche di idoneità ai fabbisogni fisiologici del coniglio, per i quali si rimanda a testi specializzati<sup>1</sup>.

### 6.2 Trasporto e stoccaggio dei mangimi

Il mangime viene trasportato tramite automezzi dedicati. Spesso il trasporto, pur in celle sigillate e dedicate, è promiscuo, quindi con altro mangime presente. Pertanto, in tutte le fasi di carico, trasporto e scarico, si devono mettere in atto procedure idonee ad evitare inquinamenti. In allevamento i silos devono essere dedicati e ben identificati. Periodicamente i silos devono essere svuotati e lavati, e dev'essere verificata l'impossibilità di contaminazione dall'esterno. Lo svuotamento e la pulizia periodica dei silos si rende necessaria anche per evitare proliferazioni di muffe che potrebbero portare alla produzione di micotossine.

### 6.3 Modalità di somministrazione e distribuzione del mangime

Nell'allevamento cunicolo moderno il mangime è stoccato all'interno di silos e viene solitamente distribuito nelle mangiatoie delle gabbie attraverso un sistema meccanico a coclea. La somministrazione di un mangime non medicato dopo quello medicato, oppure di un secondo mangime medicato con principio attivo diverso, deve necessariamente prevedere un intervallo di tempo utile per svuotare completamente le linee di alimentazione. La riduzione dell'incidenza delle patologie gastroenteriche è favorita dal razionamento a cui si contrappone una somministrazione *ad libitum* dell'alimento. La determinazione del quantitativo di alimento da fornire dipende da diversi fattori, tra i quali vi sono: la potenzialità genetica dell'animale, la potenzialità gestionale dell'allevamento, la fase di crescita in cui si trova l'animale e le caratteristiche nutrizionali del mangime in uso. Al fine di ottimizzare il regime nutrizionale dovrebbero essere adottati sistemi di controllo e misura della quantità di mangime somministrata, oltre che dell'accrescimento degli animali. La soluzione più efficiente è rappresentata dall'adozione di centraline in grado di misurare i consumi ed eventualmente gestire modifiche del piano alimentare, unitamente all'utilizzo di gabbie montate su celle di carico per la pesatura periodica degli animali. In ogni caso, l'allevatore deve conoscere la quantità di mangime somministrato giornalmente agli animali, per poter garantire il loro corretto accrescimento e la loro salute.

### 6.4 I mangimi medicati

La somministrazione di terapie antibiotiche attraverso la medicazione del mangime è ancora molto diffusa nell'allevamento del coniglio. Tuttavia questa modalità, sebbene risulti di facile applicazione e consenta una somministrazione rapida ed estesa del farmaco, presenta alcune criticità. La prima può essere legata ai cosiddetti processi di cross contaminazione con sostanze farmacologicamente attive, che può avvenire in tutte le fasi legate alla produzione (mangimificio), al trasporto, allo stoccaggio e alla successiva distribuzione agli animali.

Nei mangimifici il rischio di cross contaminazione è ben noto, potendo determinare effetti devastanti negli allevamenti, e viene gestito attraverso una serie di controlli e protocolli operativi, se non addirittura attraverso la creazione di linee di produzione dedicate alle diverse specie animali.

Il livello di attenzione e di sensibilità verso questo problema è sempre più alto, come testimoniato anche dal nuovo regolamento CE sui mangimi medicati<sup>2</sup>, e, probabilmente, i rischi maggiori oggi risiedono, più che nella fase produttiva, in quella distributiva.

Uno degli aspetti più critici è la gestione del mangime medicato “residuale”, che può rimanere in vari punti della catena distributiva (silos, sistemi distributivi e tazzette di alimentazione) al termine del periodo di trattamento prescritto dal veterinario. Tale fenomeno, ovviamente, può incidere sulla correttezza dei tempi di utilizzo del mangime medicato. Lo svuotamento e la successiva pulizia delle linee di distribuzione, infatti, non si presenta agevole sul piano pratico. La gestione dell'eventuale rimanenza nel silos è complicata sul piano normativo, ma anche sul piano operativo. Tempi di conservazione limitati dalle date di scadenza, mancanza di silos, sovrapposizione di patologie concomitanti, previsioni di consumi non rispettate dovute a condizioni climatiche o patologiche in atto, spesso rendono complicata la gestione operativa.

E' quindi opportuno che la quantità di mangime medicato prescritto sia quanto più possibile precisa, rispetto al numero di animali da trattare ed alla posologia. Questa attenzione garantisce maggiore flessibilità nella scelta dell'antimicrobico più adatto per ciascun evento morboso e diminuisce le problematiche di cross contaminazione e di gestione dei residui di mangime medicato precedentemente descritte.

## 7. L'acqua di abbeverata

### 7.1 L'approvvigionamento idrico nell'allevamento del coniglio

L'acqua per il rifornimento idrico dell'allevamento del coniglio proviene solitamente dall'acquedotto pubblico e, più raramente, da pozzi dedicati. Mentre l'acqua di acquedotto fornisce ampie garanzie sanitarie, l'acqua di pozzo può presentare caratteristiche indesiderate. Ad oggi non vi sono normative cogenti in merito alla qualità dell'acqua destinata agli allevamenti, tuttavia, in caso di utilizzo di acqua di pozzo, è buona norma rispettare almeno i requisiti stabiliti dall'allegato 1 del D. Lgs. 2 febbraio 2001, n. 31<sup>1</sup>, ed effettuare controlli periodici delle caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche dell'acqua. La periodicità dei controlli si rende necessaria a causa della variabilità intrinseca di questa fonte di approvvigionamento e della necessità di conoscere e registrare eventuali variabilità stagionali. In caso di riscontro di parametri anomali potrà essere necessario intervenire con trattamenti specifici per l'addolcitura (riduzione della concentrazione di ioni calcio e magnesio) o la deferrizzazione dell'acqua, o per la sua potabilizzazione. Per l'acqua di abbeverata si considera accettabile un pH compreso tra 6,5 e 8,5. Il controllo della durezza dell'acqua (ovvero della concentrazione di ioni calcio e magnesio) risulta di particolare importanza non solo per l'acqua di pozzo ma anche per l'acqua di acquedotto, in quanto tale caratteristica può condizionare l'effettiva disponibilità dei principi attivi somministrati in acqua, a causa di fenomeni di precipitazione, particolarmente intensi per le tetracicline e i sulfamidici. I maggiori problemi legati alla rete idrica, tuttavia, si riscontrano all'interno dell'allevamento e sono per lo più dovuti a scarsa manutenzione e pulizia della rete di distribuzione, che rappresenta il veicolo d'elezione per la somministrazione degli antibiotici nell'allevamento del coniglio. Una manutenzione carente delle linee di distribuzione dell'acqua determina la formazione di incrostazioni e/o di biofilm batterici e fungini nelle tubazioni, che possono causare un parziale sequestro dei principi attivi somministrati in acqua e il loro rilascio in dosi sub-terapeutiche anche dopo la cessazione della terapia. Questo fenomeno, oltre a facilitare l'insorgenza di resistenza batterica, espone l'allevatore, spesso inconsapevole, ad un grave rischio sanzionatorio nel caso in cui un controllo ufficiale metta in evidenza la presenza di residui di antibiotici nell'acqua. Proliferazioni incontrollate di biofilm, inoltre, possono arrivare ad ostruire le linee di abbeverata con evidenti ripercussioni sul benessere degli animali.

### 7.2 Pulizia e manutenzione degli impianti

La soluzione migliore per eliminare o mitigare le problematiche esposte nel paragrafo precedente è rappresentata dall'installazione di una doppia linea di abbeverata: una dedicata all'acqua di bevanda ed una all'acqua medicata. La messa in opera di una doppia linea, tuttavia, è ostacolata da difficoltà operative e gestionali, specie negli allevamenti più datati, ed è pertanto presente in una limitata percentuale di allevamenti. In sua assenza, risulta ancor più importante una manutenzione accurata dell'impianto idrico, con interventi di pulizia/disincrostazione delle tubature e dei contenitori utilizzati per la miscelazione dei farmaci.

Un comune impianto di abbeverata funziona mediante acqua a caduta, proveniente da un'unica vasca, con vaschette a regolare la pressione e più linee a fondo cieco, e con limitata portata giornaliera. Gli interventi periodici di pulizia dovranno prevedere lo svuotamento di tutte le componenti dell'impianto e il loro lavaggio, preferibilmente utilizzando sistemi a pressione e prodotti, ampiamente disponibili sul mercato, per la rimozione delle incrostazioni e dei biofilm. Tale intervento è raccomandato alla fine di ogni ciclo di ingrasso, anche se, compatibilmente con la struttura idraulica dell'impianto, potrebbe diventare importante alla fine di ogni ciclo di terapia in acqua.

### 7.3 Caratteristiche dell'acqua come veicolo di antibiotici

L'acqua è il principale veicolo impiegato per la somministrazione di farmaci nell'allevamento cunicolo. I farmaci autorizzati a questo fine, tuttavia, sono stati sottoposti a studi di stabilità in acque con

caratteristiche chimico-fisiche che potrebbero differire rispetto a quelle riscontrabili in alcuni allevamenti. Negli allevamenti, pertanto, le caratteristiche dell'acqua potrebbero non essere ottimali e influire in modo rilevante sulla reale disponibilità dei principi attivi, alcuni dei quali risultano sensibili alla temperatura, alla durezza oppure al pH dell'acqua.

E' noto, ad esempio, che le tetracicline possano legarsi a ioni bivalenti di calcio, ferro e magnesio, con conseguente riduzione della concentrazione di principio attivo effettivamente disponibile per l'animale<sup>2</sup>, che la solubilità dei sulfamidici si riduce considerevolmente a pH acido<sup>3</sup>, o che una clorazione eccessiva dell'acqua causa precipitazione dell'enrofloxacin<sup>4</sup>. Più semplicemente, un pH eccessivamente acido può causare corrosione delle condutture con liberazione di metalli, quali ferro, rame, piombo e cadmio, e possibili effetti tossici sugli animali.

## 8. La scelta dell'antibiotico

### 8.1 A chi compete la scelta dell'antibiotico

La scelta dell'antibiotico da utilizzare per una terapia in allevamento è complessa e richiede che vengano considerati molteplici fattori, legati all'animale, al principio attivo, con le sue caratteristiche dinamiche/cinetiche e gli aspetti di tossicità, e al patogeno da contrastare, e quindi all'efficacia.

La competenza della scelta ricade sul veterinario responsabile della gestione sanitaria dell'allevamento, che, in base alle proprie conoscenze scientifiche, alla propria esperienza e al costante aggiornamento, è in grado di operare per ottenere il trattamento della patologia assicurando il benessere degli animali, e, al contempo, impiegando correttamente l'antibiotico nel rispetto dell'efficacia e della limitazione dell'insorgenza di resistenze.

All'allevatore compete poi la responsabilità della corretta somministrazione degli antibiotici, attenendosi scrupolosamente alle prescrizioni e alle istruzioni fornite dal veterinario prescrittore.

### 8.2 Tossicità degli antibiotici

È noto che alcuni antibiotici sono tossici per i conigli, soprattutto se somministrati per via orale, in quanto causano un'alterazione della composizione della popolazione batterica residente a livello intestinale, definita disbiosi, con proliferazione di specie batteriche diverse e successivo rilascio di tossine.

Fra questi antibiotici sono da annoverare, in particolare, i beta-lattamici e i lincosamidi, che, entro 24-48 ore dalla loro ingestione inducono diarrea, con esito spesso fatale.

Questi fenomeni possono essere condizionati da patologie intercorrenti e da improvvise alterazioni della dieta, e persino antibiotici considerati sicuri, talvolta, possono causare problemi. Ad esempio, la somministrazione di alti dosaggi di aminoglicosidi, specialmente per via parenterale, può determinare il blocco neuromuscolare del muscolo scheletrico, con conseguente paralisi flaccida ascendente, arresto respiratorio e coma, oltre a nefrotossicità e ototossicità.

Gli stessi fluorochinoloni (ad es. l'enrofloxacin), sebbene normalmente sicuri, possono causare artropatie negli animali giovani.

Pertanto, quando si seleziona un antibiotico, anche basandosi sui risultati di esami batteriologici e di test di sensibilità, va sempre tenuta in considerazione la sua potenziale tossicità, inclusa la possibilità che esso scateni una disbiosi intestinale. Terapie ausiliarie di supporto, nonché la fornitura di un'adeguata alimentazione e di un ambiente confortevole e privo di stress, contribuiranno all'efficacia del trattamento<sup>1</sup>.

### 8.3 Test di laboratorio per la valutazione della sensibilità batterica agli antibiotici

I test di sensibilità effettuati in laboratorio sono alla base di una corretta scelta dell'antibiotico. Essi forniscono al clinico indicazioni sulla probabilità di ottenere un successo terapeutico nei confronti del microrganismo in esame, saggiando la sua sensibilità nei confronti di un pannello di principi attivi specifici per la specie e/o per il tipo di patologia considerata.

I test diagnostici, pertanto, oltre a consentire una terapia mirata, permettono di evitare l'utilizzo di antimicrobici chiaramente inefficaci, che potrebbero contribuire alla selezione di ulteriori resistenze o determinare effetti tossici o disbiosi iatrogene.

I metodi di laboratorio più diffusi per la valutazione della sensibilità batterica agli antimicrobici, grazie alla loro standardizzazione e alla possibilità di automazione, sono la determinazione della minima concentrazione inibente (MIC), descritta in tabella 4, e il test di *agar disk diffusion* (antibiogramma con metodo Kirby-Bauer), descritto in tabella 5. Il metodo dell'antibiogramma mediante *agar disk diffusion*, più noto come metodo Kirby-Bauer, è ancora utilizzato in molti laboratori, sebbene sia in corso una sua progressiva sostituzione con la MIC che presenta consistenti vantaggi operativi.

Tabella 4. Definizione di minima concentrazione inibente (MIC), aspetti tecnici e ambito di applicazione

**Definizione**

La MIC corrisponde alla più bassa concentrazione di un principio attivo in grado di inibire in modo visibile e in condizioni sperimentali predefinite (*in vitro*) la crescita del microrganismo in esame. La determinazione della MIC è standardizzata grazie a protocolli emessi da CLSI ([www.clsi.org](http://www.clsi.org)) in Nord America ed EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)) in Europa. Sostanzialmente in questo test viene verificata la sensibilità di un microrganismo nei confronti di diluizioni, solitamente scalari e in base due, di alcuni principi attivi, espresse come mg/L o µg/mL (ad es. 8 mg/L, 4 mg/L, 2 mg/L, 1 mg/L etc.).

**Aspetti tecnici e ambito di applicazione**

La MIC viene solitamente determinata in terreno di coltura liquido (la cosiddetta "MIC in brodo"), mentre per alcuni microrganismi fastidiosi e per i microrganismi anaerobi (con alcune importanti eccezioni, fra le quali *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* e *Clostridium difficile*) è necessario che il test venga eseguito su terreno agarizzato (la cosiddetta "MIC in agar"). Quest'ultimo metodo, tuttavia, non è automatizzabile e non è applicabile alla routine diagnostica, ma solo ad attività di ricerca.

Talvolta è inevitabile il ricorso a metodi non validati (come nel caso della MIC in brodo per *Clostridium spiroforme*), che avranno allora un valore indicativo e in alternativa ai quali il clinico dovrà ricorrere alla consultazione della letteratura scientifica disponibile sull'argomento.

Tabella 5. Il test di agar disk diffusion: in cosa consiste, come si interpreta il risultato e i suoi limiti

**In cosa consiste**

Il test di *agar disk diffusion*, con metodo Kirby-Bauer, consiste nel collocare un dischetto di cellulosa imbevibile con una concentrazione nota dell'antimicrobico in esame sulla superficie di un terreno colturale agarizzato, precedentemente insemato con una concentrazione nota della specie batterica isolata. A partire dal dischetto di cellulosa, l'antimicrobico diffonderà nell'agar in modo radiale e la sua concentrazione in agar sarà inversamente proporzionale alla distanza dal dischetto d'origine. Ad una certa distanza dal dischetto, la concentrazione dell'antimicrobico raggiunta nell'agar non sarà più in grado di inibire la crescita del microrganismo in esame e dopo 18-24 ore dalla semina sarà possibile osservare un alone d'inibizione di crescita, circondato da patina batterica.

In caso di resistenza del microrganismo all'antimicrobico saggiato, l'alone di inibizione attorno al dischetto di cellulosa sarà assente o ridotto.

**Come si interpreta**

In base alle dimensioni del diametro di inibizione e sulla base di criteri interpretativi variabili in base al principio attivo, alla specie batterica, alla specie animale e alla patologia considerati, sarà possibile categorizzare il microrganismo in esame come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) nei confronti dell'antimicrobico saggiato.

I criteri interpretativi del test Kirby-Bauer sono stati ottenuti (da CLSI ed EUCAST) creando delle rette di regressione che mettono in relazione i diametri degli aloni d'inibizione con i valori di MIC dei principi attivi, saggiati nei confronti di molteplici ceppi appartenenti alla stessa specie batterica; in tal modo, sia pur con una certa approssimazione, il valore del diametro dell'alone di inibizione può essere convertito in un valore di MIC, consentendo l'interpretazione del risultato.

**Limiti**

Anche per il test Kirby-Bauer esistono delle limitazioni, infatti non è applicabile ad alcuni microrganismi "fastidiosi", ai microrganismi anaerobi, a *Campylobacter spp.*, *Listeria spp.*, *Streptococcus suis*, e non è adatto a saggiare la colistina.



E' opportuno considerare che, idealmente, l'obiettivo di una terapia antibatterica dovrebbe essere l'uccisione dei batteri responsabili dell'episodio infettivo. Pertanto, l'informazione più utile per il clinico sarebbe non tanto la minima concentrazione di principio attivo in grado di inibire l'agente eziologico nel suo sito target, quanto la minima concentrazione battericida (MBC). Quest'ultima rappresenta la più bassa concentrazione di principio attivo in grado di determinare la morte del microrganismo in esame, ottenuta pur sempre in condizioni sperimentali standard.

Per gli antibiotici battericidi questo valore è sovrapponibile o molto vicino alla MIC mentre per i batteriostatici ci sono delle differenze anche rilevanti.

L'MBC, tuttavia, risulta ancora più complessa da determinare a livello di laboratorio, e per tale ragione si fa solitamente ricorso alla MIC. D'altra parte, quest'ultima è considerata sufficiente per le normali necessità terapeutiche dato che si presuppone che il sistema immunitario dell'ospite, una volta che siano state inibite la crescita e la replicazione batterica, possa eliminare i microrganismi ancora presenti.

Tutti questi metodi di laboratorio, comunque, presentano dei limiti, il principale dei quali è quello di essere ottenuti in condizioni sperimentali (*in vitro*), in cui il principio attivo ha diretto contatto (o in terreno liquido o in terreno solido) con il microrganismo da saggiare, senza l'interposizione delle barriere biologiche (fisiologiche o patologiche), presenti invece nelle condizioni reali di utilizzo (*in vivo*) in un soggetto malato.

Idealmente, pertanto, la MIC dovrebbe indicare la concentrazione di principio attivo da raggiungere nel distretto in cui il microrganismo replica ed esplica la propria azione patogena. Questo distretto può essere rappresentato dal lume di un tratto intestinale nel caso di infezioni enteriche, dal sangue nel caso di setticemie, ma anche da un altro fluido biologico, come il Pulmonary Epithelial Lining Fluid (PELF) per molte *Pasteurellacee*, oppure ancora da un comparto intracellulare (es. citoplasma, lisosomi, nucleo ecc.).

Il distretto in cui il patogeno replica ed esplica la propria azione patogena prende il nome di biofase.

E' evidente che il raggiungimento nella biofase in cui si trova il microrganismo target, di concentrazioni di antimicrobico corrispondenti alla MIC (o all'MBC) sarà tanto più difficile quanto maggiore sarà il numero di barriere (naturali o patologiche) che l'antimicrobico dovrà superare per raggiungerla. Inoltre, l'antimicrobico dovrà mantenersi in questo distretto alla concentrazione e/o per il tempo necessario alla sua efficacia, a seconda che si tratti di antibiotici concentrazione-dipendenti o tempo-dipendenti o ancora tempo e concentrazione dipendenti (si veda paragrafo 8.5.2).

Bisogna però tenere presente che molti studi di farmacocinetica che hanno portato alla registrazione e autorizzazione di antibiotici destinati al coniglio, sono basati per lo più sulle concentrazioni plasmatiche raggiunte da principi attivi somministrati *per os* o per via parenterale ad animali sani, talvolta appartenenti a specie diverse dal coniglio.

Nonostante questi limiti, il valore di MIC ottenuto *in vitro* nei confronti di un principio attivo, potrà fornirci indicazioni sull'efficacia della terapia, a condizione che si disponga di un criterio interpretativo (*breakpoint*, BP) che ci consenta di classificare il microrganismo in esame come sensibile, intermedio o resistente nei confronti dell'antimicrobico testato, come descritto nel paragrafo 8.4.

Infine, nonostante quanto precedentemente detto, in condizioni di campo non è sempre possibile procedere all'effettuazione di test di laboratorio; in questi casi per scegliere l'antimicrobico più adatto alla terapia il veterinario dovrà basarsi sui risultati delle precedenti analisi di laboratorio disponibili per quell'allevamento oppure su altre informazioni di tipo epidemiologico reperibili in letteratura scientifica o nei siti web istituzionali di alcuni Istituti Zooprofilattici Sperimentali<sup>a</sup>. E' evidente, pertanto, la necessità che l'allevatore e/o il veterinario archivino diligentemente i rapporti di prova emessi dagli Istituti Zooprofilattici o da altri laboratori microbiologici in occasione di precedenti conferimenti con finalità diagnostiche.

<sup>a</sup> Nel sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVE) è disponibile un sistema interattivo di reportistica, che descrive la sensibilità agli antimicrobici dei batteri isolati dai campioni diagnostici conferiti ad IZSVE. (<https://www.izsvenezie.it/temi/altri-temi/antibiotico-resistenza-sensibilita/report-pubblico/>).



## 8.4 L'Interpretazione dei risultati di laboratorio

I test di laboratorio producono valori numerici (concentrazioni di principio attivo espresse in mg/L o µg/mL nel caso della MIC o diametri di inibizione espressi in mm nel caso del test Kirby-Bauer) che, opportunamente interpretati, consentono di:

- a) stabilire l'utilità terapeutica del principio attivo (informazione di utilità clinica)
- b) stabilire se il microrganismo in esame presenta o meno resistenza acquisita nei confronti di un determinato principio attivo (informazione di utilità microbiologica ed epidemiologica)

Nel primo caso i criteri interpretativi sono definiti *breakpoint* (BP) clinici (proposti sia da EUCAST che da CLSI), e consentono di categorizzare il microrganismo in esame come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) nei confronti di un determinato antimicrobico.

Di seguito si riportano le definizioni di sensibile, intermedio e resistente secondo EUCAST (<https://www.eucast.org/newsiandr/>):

- S: Sensibile, a dosaggio standard: un microrganismo è classificato come "S", quando esiste un'elevata probabilità di successo terapeutico utilizzando un regime di dosaggio standard dell'antimicrobico
- I: Sensibile, ad esposizione incrementata: un microrganismo è categorizzato come "I" quando c'è un'alta probabilità di successo terapeutico quando l'esposizione all'antimicrobico è aumentata grazie all'aggiustamento della dose o dalla concentrazione nel sito di infezione
- R: Resistente: un microrganismo è classificato come "R" quando esiste un'elevata probabilità di insuccesso terapeutico anche con esposizione aumentata all'antimicrobico

Le definizioni date da CLSI, estrapolate dal documento VET 01 "*Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals*"<sup>2</sup> e riportate di seguito, sono lievemente diverse:

- S: Sensibile, un microrganismo è definito sensibile (S) ad un antimicrobico quando viene inibito dalle concentrazioni raggiungibili con un dosaggio standard e l'efficacia clinica dell'antimicrobico risulta dunque probabile
- I: Intermedio, un microrganismo è definito intermedio (I) ad un antimicrobico quando la risposta alla terapia effettuata con un dosaggio standard sarà probabilmente inferiore rispetto a quella ottenibile nei confronti di un microrganismo categorizzato come sensibile. L'antimicrobico potrà risultare terapeuticamente efficace nei confronti di un microrganismo classificato come intermedio utilizzando un dosaggio più elevato rispetto allo standard, o nel caso in cui il microrganismo sia localizzato in siti corporei dove l'antimicrobico raggiunge concentrazioni più elevate
- R: Resistente, un microrganismo è definito resistente (R) ad un antimicrobico quando non viene inibito dalle concentrazioni raggiungibili con un dosaggio standard, o quando in base ai risultati dei test di sensibilità risulta probabile la presenza di specifici meccanismi di resistenza
- NS: Non sensibile, questa categoria è utilizzata per le specie batteriche per le quali non esiste un *breakpoint* di resistenza, nel caso presentino un BP superiore a quello che esprime sensibilità. Questa categoria, cioè, indica la mancanza delle informazioni necessarie per poter categorizzare microrganismi non pienamente sensibili all'antimicrobico in esame

Nel caso in cui si voglia stabilire se il microrganismo in esame presenta o meno resistenza acquisita nei confronti di un determinato principio attivo i criteri interpretativi, proposti solo da EUCAST, sono definiti ECOFFs (*Epidemiological cut-off values*). Questi ultimi consentono di categorizzare il microrganismo in esame come wild o non-wild nei confronti di un principio attivo, ove *wild* è un microrganismo che non ha acquisito resistenza nei confronti del principio attivo in esame, e *non-wild* un microrganismo che invece presenta resistenza acquisita. Mentre i BP clinici sono specie-specifici (ad esempio, i BP studiati per l'uomo non sono trasferibili al bovino) o addirittura patologia-specifici (ad esempio i BP clinici di un principio attivo usato per la terapia di una patologia respiratoria del bovino

potrebbero essere diversi da quelli dello stesso principio attivo usato per la terapia di una mastite nella stessa specie), gli ECOFFs, che fanno riferimento a caratteristiche intrinseche del microrganismo, sono universali e non variano a seconda della specie, umana o animale, da cui i microrganismi in esame sono stati isolati. Per tali ragioni gli ECOFFs sono di utilità nell'ambito di studi di tipo epidemiologico, ma non clinico-terapeutico, e pertanto non verranno ulteriormente trattati nell'ambito di queste Linee Guida, per la quali hanno invece rilevanza i BP clinici.

La determinazione di un BP clinico per un determinato principio attivo richiede studi molto complessi, che devono considerare combinazioni di specie batterica, specie animale e patologia. E' per questo motivo che, soprattutto in ambito veterinario, essi non sono sempre disponibili, e, in particolare, non esistono BP clinici per la specie coniglio.

La definizione di un BP clinico di un determinato principio attivo, infatti, richiede, per una determinata specie animale e per una determinata patologia:

- la valutazione della sensibilità del patogeno isolato dalla specie considerata al principio attivo in esame, definendo la distribuzione delle MIC in un numero adeguato di isolati batterici utilizzando metodiche standardizzate
- la definizione della farmacocinetica del principio attivo nella specie target mediante studi *in vivo*
- la raccolta dei dati clinici relativi all'uso del farmaco considerato
- l'ottimizzazione dei dosaggi tramite correlazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche (PK/PD)
- l'applicazione di studi *in silico* per dimostrare che la dose approvata raggiunge lo specifico valore PK/PD per il patogeno

In Europa il processo per la definizione dei BP clinici è codificato in appropriate linee guida prodotte da EUCAST e dalla sua sottocommissione VetCAST (*Veterinary Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_veterinary\\_pathogens/](https://www.eucast.org/ast_of_veterinary_pathogens/)), che però, al momento della stesura delle presenti Linee Guida, non ha ancora ufficializzato alcun BP veterinario. CLSI, invece, nel suo documento VET01S<sup>3</sup>, rende disponibili numerosi BP veterinari, che però, come già anticipato, non riguardano la specie coniglio. Inevitabilmente, quindi, è necessario adottare criteri interpretativi (BP) messi a punto per l'uomo, nel caso di principi attivi utilizzati anche in medicina umana, o per altre specie animali, nel caso di principi attivi di utilizzo esclusivamente veterinario (ad es. pleuromutiline, apramicina, aminosidina, tilmicosina). Nel caso in cui non siano disponibili BP clinici né umani né veterinari, si dovrà fare ricorso agli ECOFFs o alla letteratura scientifica. Si tenga però presente che l'utilizzo degli ECOFFs come criteri interpretativi potrebbe determinare una sovrastima della resistenza di principi attivi di prima scelta e indurre alla prescrizione di antibiotici CIA<sup>4</sup>.

In Italia il Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (<https://www.izslt.it/crab/>) fornisce una serie di utili strumenti, destinati sia ai laboratori che ai veterinari clinici, per facilitare l'interpretazione dei test di sensibilità e favorire una maggiore attitudine all'uso prudente e consapevole degli antibiotici negli animali. I più significativi sono i seguenti:

- <https://www.izslt.it/crab/linee-guida-per-linterpretazione-delle-prove-di-sensibilita-ai-chemio-antibiotici-in-vitro-per-un-utilizzo-nella-terapia-clinica/> (e relativi link interattivi nella pagina).
- Resistenze intrinseche in batteri di interesse Veterinario
- <https://www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario/>
- Fenotipi di resistenza "eccezionali" in batteri di interesse veterinario
- <https://www.izslt.it/crab/fenotipi-di-resistenza-eccezionali/>
- "Pillole" per il Veterinario Pratico <https://www.izslt.it/crab/pillole-per-il-veterinario-pratico/>

## 8.5 Criteri di scelta del principio attivo

### 8.5.1 Principi di uso prudente degli antibiotici

Alla base della scelta del principio attivo (p.a.) vi sono l'efficacia terapeutica e i criteri di *prudent use* per limitare l'insorgenza di resistenza batterica. L'efficacia terapeutica è intesa:

- a) come capacità di inibire lo sviluppo del patogeno, che dipende dalle caratteristiche farmacodinamiche del principio attivo
- b) come capacità di raggiungere i distretti colpiti dalla patologia, che dipende dalle caratteristiche farmacocinetiche del principio attivo

Gli aspetti economici, pur importanti per l'allevatore, non sono sicuramente i più adatti per la scelta del principio attivo.

Allo scopo, invece andranno seguiti i criteri esplicitati dalla Commissione Europea<sup>5</sup>, riportati in tabella 6.

**Tabella 6. Criteri indicati dalla Commissione Europea per l'uso prudente degli antibiotici in medicina veterinaria.**

Ricorrere ad indagini di laboratorio e test diagnostici. Le conoscenze relative all'eziologia permettono di individuare la terapia più appropriata e le misure gestionali preventive per limitare l'insorgenza di nuovi casi. La conoscenza dei risultati di precedenti indagini diagnostiche effettuate nell'allevamento può aiutare nella scelta degli antimicrobici in caso di mancanza di test diagnostici
La metafilassi antibiotica non dovrebbe mai essere usata in sostituzione di buone prassi di gestione e va prescritta solo quando il rischio di diffusione di una malattia infettiva nel gruppo di animali è elevato, non sono disponibili alternative adeguate e quando vi è una reale necessità di cure mediche. Il veterinario deve giustificare e documentare il trattamento sulla base di risultati clinici relativi allo sviluppo di una malattia in un allevamento
La profilassi non deve essere adottata in modo sistematico, ma solo in casi eccezionali per la somministrazione a singolo animale o a un numero ristretto di animali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi
La somministrazione di medicinali a un intero allevamento, tramite mangimi o acqua medicati, deve essere evitata, ove possibile. Gli animali malati devono essere isolati e trattati individualmente (ad esempio somministrando preparati iniettabili)
La decisione in merito al trattamento antibiotico deve considerare tutte le informazioni relative agli animali, alla causa e alla natura dell'infezione e agli antibiotici disponibili
Un antibiotico a spettro limitato deve sempre essere la prima scelta, a meno che precedenti test di sensibilità - sostenuti nel caso da dati epidemiologici rilevanti - ne dimostrino l'inefficacia. L'uso di antibiotici ad ampio spettro e di combinazioni di antibiotici dev'essere evitato
Se un animale o gruppo di animali soffre di infezioni ricorrenti che richiedono un trattamento antibiotico, è necessario intervenire per eradicare i ceppi di microrganismi responsabili, stabilendo il motivo per cui la malattia è ricorrente e modificando le condizioni di produzione, la zootecnia e/o la gestione
Utilizzare soltanto come ultima ratio le molecole considerate "di importanza critica a priorità massima" (Highest Priority, Critically Important Antimicrobials – CIA; WHO 2019) in terapia umana (cefalosporine di terza e quarta generazione, macrolidi e chetolidi, glicopeptidi, chinoloni e colistina). Queste classi/subclassi di molecole sono da prescrivere ed utilizzarsi solo quando il veterinario abbia valutato in base a test di sensibilità antimicrobica e a pertinenti dati epidemiologici che altre classi/subclassi di antibiotici non risultino efficaci
Per il controllo delle malattie, ove possibile, preferire al trattamento antibiotico strategie alternative che si sono dimostrate egualmente efficaci e sicure (ad esempio i vaccini, sia del commercio che stabulogeni)
Nella somministrazione, seguire scrupolosamente le istruzioni riportate nel foglietto illustrativo (dose, frequenza, durata del trattamento, limitazione d'uso e tempo di sospensione). Utilizzare l'antibiotico in modo mirato seguendo le indicazioni terapeutiche del veterinario prescrittore, che lo seleziona in base a diagnosi clinica e, se possibile, di test di sensibilità. Il prolungamento di una terapia o la variazione del dosaggio indicato (c.d. uso <i>off-label</i> ) 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 D.L. vo 193/2006 ( <a href="http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&amp;id=532&amp;area=veterinari&amp;menu=vigilanza">http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&amp;id=532&amp;area=veterinari&amp;menu=vigilanza</a> )
Il trattamento di gruppi di animali attraverso mangimi o acqua potabile deve avvenire solo se sono comprovate malattie o infezioni microbiche e non deve essere praticato come trattamento di profilassi. La somministrazione di antibiotici attraverso mangimi o acqua potabile deve essere limitata agli animali che necessitano del trattamento e i sistemi di somministrazione dei farmaci devono essere adeguati per il trattamento in questione. Sono responsabilità dell'Operatore la corretta manutenzione e la pulizia degli impianti di distribuzione di mangime e acqua, al fine di evitare interferenze negative con la somministrazione dei farmaci
Le quantità di antibiotici somministrati in mangimi o acqua devono essere monitorate e documentate su base continua, specialmente in sistemi di produzione alimentare intensiva

### 8.5.2 Considerazioni di farmacocinetica e farmacodinamica

La farmacocinetica (PK) studia i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci al fine di ottenere dei parametri che permettono di individuare la migliore dose, via di somministrazione, intervallo di somministrazione e durata della terapia. La farmacodinamica (PD) studia i meccanismi d'azione dei farmaci ed in base alla concentrazione i potenziali effetti farmacologici e/o tossici. Per ottimizzare il trattamento farmacologico è importante conoscere entrambi gli aspetti e quindi le concentrazioni dell'antimicrobico nel sito d'azione e la sensibilità dei batteri target nei confronti del principio attivo, generalmente espressa tramite la minima concentrazione inibente (MIC).

I processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione della molecola di antimicrobico sono influenzati dalle sue proprietà fisico-chimiche; in generale, tuttavia, una buona liposolubilità e capacità di ionizzarsi rendono i farmaci più facilmente assorbibili tramite processi non dispendiosi in termini energetici per l'organismo, e in grado di distribuirsi bene nei tessuti.

L'assorbimento è anche influenzato dalla via di somministrazione, ove la via parenterale, in linea di massima, consente un assorbimento migliore del farmaco in termini di rapidità ed entità rispetto alla via orale. La distribuzione è influenzata anche dal legame alle sieroproteine plasmatiche che può rallentare la fuoriuscita del farmaco dal torrente circolatorio determinando un suo rilascio più graduale nell'organismo.

Alcune caratteristiche di antibiotici idrofili e lipofili sono descritte in tabella 7.

*Tabella 7. Principali caratteristiche degli antibiotici in base alla loro idrofilia o lipofilia.*

Antibiotici idrofili	Non penetrano all'interno delle cellule e non sono attivi nei confronti dei patogeni intracellulari. Sono definiti a basso volume di distribuzione e hanno un'eliminazione prevalentemente renale. Gli aminoglicosidi (apramicina, amikacina) hanno un'elevata idrofilia e distribuzione extracellulare, mentre la colistina è idrosolubile e ha sempre una distribuzione extracellulare
Antibiotici lipofili	Attraversano la barriera plasmatica di tutte le cellule, comprese quelle intestinali (possono essere somministrati per via orale), sono attivi contro i patogeni intracellulari e hanno un ampio volume di distribuzione (si accumulano all'interno delle cellule che fungono da reservoir). Per essere eliminati necessitano di una biotrasformazione per lo più epatica o di enzimi ubiquitari. Fluorochinoloni, macrolidi e tetraciline (tranne OTC) hanno elevata lipofilia, ampia distribuzione e penetrazione intracellulare. Le pleuromutiline (tiamulina e valnemulina) hanno una buona lipofilia e penetrazione intracellulare, mentre i sulfamidici sono moderatamente lipofili e con distribuzione extracellulare

Il metabolismo rende il farmaco più idrosolubile ed eliminabile ed influenza i processi eliminativi dei farmaci in termini di velocità e via di escrezione. Il metabolismo avviene per lo più a livello epatico ed è operato da enzimi versatili che possono subire dei processi di induzione o inibizione ad opera di antibatterici (ad esempio i macrolidi) che, modificando le capacità metaboliche, possono indurre fenomeni di interazione tra farmaci ed effetti avversi.

L'eliminazione dei farmaci avviene per via renale o biliare rilasciando all'esterno dell'organismo le molecole in forma attiva od inattiva; ciò può essere importante per curare patologie renali o intestinali.

In base al meccanismo d'azione gli antibiotici possono essere suddivisi in battericidi o batteriostatici, ed hanno effetti diversi come descritto in tabella 8; tuttavia, per alcune classi di antibiotici, come macrolidi e lincosamidi, la capacità battericida o batteriostatica dipende dalla dose di impiego.

**Tabella 8. Principali caratteristiche degli antibiotici in base alla loro capacità battericida o batteriostatica**

Antibiotici battericidi	Causano danni strutturali incompatibili con la vita dei batteri ed agiscono su cellule procariote in attiva replicazione. Esempi di antibiotici battericidi sono: beta-lattamine, aminoglicosidi, polimixine (colistina), vancomicina, fluorochinoloni, bacitracina
Antibiotici batteriostatici	Rallentano o inibiscono la moltiplicazione batterica e posseggono massima attività nelle fasi acute di malattia. Esempi di antibiotici batteriostatici sono: sulfamidici, tetraciline e fenicolati

Un ulteriore criterio di scelta degli antibiotici è rappresentato dalla loro azione tempo-dipendente o concentrazione-dipendente, come indicato in tabella 9.

**Tabella 9. Caratteristiche degli antibiotici ad azione tempo-dipendente o concentrazione-dipendente**

Antibiotici ad azione tempo-dipendente	Per avere la massima efficacia è necessario che siano mantenute a lungo concentrazioni efficaci ( $>MIC$ ); possono essere somministrati in modo frazionato nel tempo o tramite infusione continua. Esempi di antibiotici tempo-dipendenti sono: beta-lattamine, macrolidi, tetraciline, glicopeptidi, lincosamidi, fenicolati e linezolid (oxazolidinone)
Antibiotici ad azione concentrazione-dipendente	Per avere la massima efficacia necessitano di concentrazioni elevate nel sito d'infezione ( $>10 \times MIC$ ). Esempi di antibiotici concentrazione-dipendenti sono: aminoglicosidi, fluorochinoloni, polimixine (colistina)

Infine, per ottimizzare la terapia antimicrobica, si ricorre all'integrazione tra le caratteristiche di cinetica (PK) del principio attivo nella specie animale considerata con quelle di dinamica (PD, sostanzialmente riconducibili alla MIC) nei confronti del microorganismo in esame, indicando questo approccio metodologico con la definizione di correlazione PK/PD.

I parametri cinetici utilizzati sono la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) raggiunta dal principio attivo durante il trattamento rispetto alla MIC ( $C_{max}/MIC$ ), il tempo di trattamento in cui la concentrazione del principio attivo è superiore alla MIC ( $T > MIC$ ) e l'area sotto la curva rispetto alla MIC ( $AUC/MIC$ ) che tiene conto di entrambe le precedenti caratteristiche di azione (concentrazione e/o tempo dipendenti). Tenendo conto di queste considerazioni e della categoria del principio attivo, è possibile individuare la modalità di trattamento (posologia) più adatta a ciascun antimicrobico, come riportato, per alcune classi di antibiotici, in tabella 10.

**Tabella 10. Modalità di ottimizzazione della posologia di alcune classi di antibiotici suggerite sulla base delle correlazioni PK/PD. Il valore critico indica il risultato che deve essere ottenuto rapportando il dato PK con quello PD e che deve essere soddisfatto dal regime posologico per ottenere una terapia efficace e che limiti lo sviluppo di resistenze**

Antibiotico	Azione	Indice PK/PD	Valore critico (risultato dell'indice PK/PD)	Obiettivo
β-lattamine Cefalosporine Glicopeptidi	Battericidi, prevalentemente tempo-dipendenti	Tempo>MIC	Pari al 40-100% dell'intervallo di dosaggio: il dosaggio non deve garantire concentrazioni molto >MIC (3-4 x MIC) ma deve mantenerle per il 40-100% dell'intervallo di dosaggio	Massimizzare il tempo in cui le concentrazioni sono > MIC
Tetracicline Macrolidi Fenicolati Fluorochinoloni	Tempo e concentrazione dipendenti	AUC/MIC	> 25-50  Per i fluorochinoloni > 80-100	Ottimizzare la quantità di antibiotico somministrata
Aminoglicosidi	Battericidi, prevalentemente concentrazione-dipendenti	Cmax/MIC	> 8-10	Cercare di ottenere un picco di concentrazione superiore alla MIC per esercitare azione battericida

### 8.5.3 Vie di somministrazione e buone pratiche di somministrazione

Le principali vie di somministrazione utilizzate nell'allevamento del coniglio da carne sono le seguenti:

- Via parenterale: intramuscolare o sottocutanea
- Via orale: nell'acqua di bevanda o nel mangime

Sebbene le somministrazioni individuali per via parenterale siano preferibili per un trattamento mirato ed efficace degli animali, esse risultano spesso di difficile utilizzo in animali di piccola taglia come i conigli; in ogni caso, quando attuabili, esse vanno praticate avendo cura di limitare lo stress per gli animali e seguendo le indicazioni riportate in tabella 11. Le vie parenterali sono da preferirsi nel caso in cui sia necessaria una terapia sistemica, in quanto permettono di dispensare correttamente la dose di antimicrobico, garantiscono una maggiore biodisponibilità e riducono l'alterazione della flora intestinale.



**Tabella 11. Principali raccomandazioni per il ricorso alla terapia per via parenterale**

Conservare in modo idoneo i flaconi di farmaco e secondo le indicazioni foglietto illustrativo
Controllare periodicamente la scadenza dei medicinali
Utilizzare attrezzature ben pulite e disinfettate
Calcolare in modo preciso il dosaggio del farmaco in relazione al peso degli animali (evitare sovra/sotto-dosaggi)
Somministrare il farmaco secondo la corretta posologia e per tutto il periodo indicato nel foglietto illustrativo
Non associare più farmaci nella stessa siringa (possibilità di interazione/antagonismo dei principi attivi)
Praticare correttamente l'iniezione intramuscolare nei muscoli della coscia

Nel caso di infezioni localizzate (orecchio, occhio, ferite cutanee) è più indicato il trattamento locale, mentre per la cura di infezioni a carico dell'apparato digerente è preferibile il ricorso alla via orale, tenendo però presente le raccomandazioni elencate in tabella 12.

Quest'ultima via presenta, ovviamente, una serie di vantaggi pratici ed organizzativi, ma obiettivamente contrasta con un utilizzo razionale degli antibiotici per i seguenti motivi:

- a) assunzione variabile da parte di animali malati
- b) ridotta appetibilità del cibo o dell'acqua
- c) distribuzione non uniforme del farmaco
- d) possibili effetti della qualità dell'acqua sulla composizione chimica del farmaco
- e) amplificazione delle possibilità di insorgenza di resistenza batterica a causa della dimensione della popolazione batterica esposta al farmaco e della facilità di trasferimento interspecifico di determinanti genetici di resistenza a livello intestinale

**Tabella 12. Principali raccomandazioni per il ricorso a terapia per via orale**

Effettuare il trattamento a scopo terapeutico con l'antimicrobico più adatto, a seguito di opportuna diagnosi, previo isolamento dell'agente eziologico e test di sensibilità
Evitare o limitare a casi eccezionali e giustificati dal veterinario le somministrazioni a scopo profilattico o metafilattico
Somministrare il farmaco seguendo scrupolosamente quanto riportato nella prescrizione medico-veterinaria
Con l'impiego di mangime medicato attenersi scrupolosamente alle indicazioni della prescrizione medico veterinaria ed in caso di produzione a livello aziendale a partire da premiscele medicate, calcolare con attenzione i dosaggi da incorporare al mangime
Con l'impiego del farmaco nell'acqua di bevanda utilizzare solo prodotti la cui registrazione ministeriale preveda la somministrazione in acqua da bere e verificare sempre le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo
Conoscere le caratteristiche microbiologiche e chimico-fisiche dell'acqua
L'impianto idrico deve essere correttamente progettato, e sottoposto a periodica pulizia e manutenzione per un'ottimale distribuzione dei farmaci lungo le linee d'abbeverata
Eventuali disinfettanti o biocidi o acidi sciolti nell'acqua (es. clorazione dell'acqua) possono inibire l'azione degli antibiotici
Preparare giornalmente con accuratezza la soluzione di partenza da mettere nell'impianto (soluzione madre) per non alterarne l'effetto terapeutico
Al termine della somministrazione lavare le tubature e le vasche con acqua pulita per almeno 24 ore al fine di limitare la formazione di biofilm che possono trattenere il principio attivo
È fondamentale conoscere e tenere sotto controllo i fabbisogni idrici degli animali e prestare attenzione ad eventuali perdite del circuito idraulico che potrebbero falsare i dati dei consumi



## 8.6 Antimicrobici di prima, seconda e terza scelta per la terapia delle patologie batteriche del coniglio

Come emerge dalla lettura dei precedenti paragrafi la scelta di un antibiotico adatto alla terapia di un episodio patologico, richiede professionalità e capacità di fare sintesi di molteplici informazioni: caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche del principio attivo, le sue eventuali interazioni (sinergie e antagonismi) o tossicità, capacità di interpretazione di test di laboratorio, oltre alle conoscenze di clinica, patologia e microbiologia veterinarie. La scelta del principio attivo, inoltre, dovrà tener conto della sua importanza dal punto di vista della salute pubblica, al fine di limitare l'utilizzo dei principi attivi di elevata rilevanza per la terapia umana per minimizzare l'insorgenza di resistenze batteriche e preservarne il più possibile l'efficacia.

Considerazioni di salute pubblica, codificate da organismi internazionali quali EMA e WHO6, portano a classificare gli antibiotici utilizzabili anche per la terapia delle patologie batteriche del coniglio, in antibiotici di prima, seconda e terza scelta. Ciò avviene in analogia a quanto previsto dalle Linee Guida per l'utilizzo prudente e razionale degli antibiotici già redatte per altre specie e produzioni animali (es. bovini da latte, suini, animali da compagnia) e consultabili anche attraverso il sito web del Centro di Referenza nazionale per l'Antibioticoresistenza (<https://www.izslt.it/crab/linee-guida-sulluso-prudente-degli-antibiotici/>).

Le definizioni di antibiotici di prima, seconda e terza scelta adottate nelle presenti Linee Guida, sono riportate di seguito:

**Antimicrobici di prima scelta.** Possono essere prescritti a seguito di diagnosi clinica da parte del veterinario. E' comunque opportuno far ricorso al laboratorio per la conferma del sospetto diagnostico in modo da consentire una terapia più accurata. Gli antibiotici di prima scelta possono essere usati a scopo metafilattico unicamente quando il rischio di diffusione dell'infezione è elevato e non sono disponibili alternative adeguate. L'utilizzo a scopo profilattico dev'essere limitato a casi eccezionali adeguatamente giustificati da parte del veterinario prescrittore

**Antimicrobici di seconda scelta.** Da utilizzare a seguito di diagnosi e test di laboratorio che dimostrano che il microrganismo responsabile dell'episodio patologico è resistente ai principi attivi di prima scelta, oppure dopo che un intervento terapeutico con principio attivo di prima scelta non ha avuto successo terapeutico. Gli antibiotici di seconda scelta possono essere utilizzati a scopo metafilattico unicamente quando il rischio di diffusione dell'infezione è elevato e non sono disponibili alternative adeguate. L'utilizzo a scopo di profilassi dev'essere limitato a casi eccezionali adeguatamente giustificati da parte del veterinario prescrittore

**Antimicrobici di terza scelta.** Da utilizzare a seguito di diagnosi e test di laboratorio che dimostrano che il microrganismo responsabile dell'episodio patologico è resistente ai principi attivi di prima e seconda scelta, oppure dopo che un intervento terapeutico con principio attivo di prima o seconda scelta non ha avuto successo. Per questa tipologia di antibiotici l'utilizzo per via orale, in acqua o nel mangime, dovrebbe essere limitato all'uso terapeutico nei confronti del gruppo di animali ammalati mentre l'utilizzo a scopo metafilattico è possibile unicamente quando il rischio di diffusione dell'infezione è elevato e non sono disponibili alternative adeguate. Gli antimicrobici di terza scelta non possono essere utilizzati a scopo di profilassi

## 8.7 La co-somministrazione nel trattamento delle patologie del coniglio

Con il termine “co-somministrazione” si intende la somministrazione contemporanea di due specialità veterinarie contenenti principi attivi appartenenti a due classi antimicrobiche diverse. La co-somministrazione può avvenire attraverso due diverse vie di somministrazione (es. orale e parenterale) o due diversi veicoli assunti per via orale (es. medicazione dell'alimento e dell'acqua).

Sebbene il ricorso alla co-somministrazione debba essere per quanto possibile evitato, può trovare giustificazione razionale nel caso in cui ci si trovi a gestire (i) una sindrome sostenuta da agenti patogeni batterici diversi (ad es. sindrome enterica multifattoriale) o (ii) più sindromi sostenute da agenti patogeni diversi (ad es. sindrome enterica e respiratoria). In tali situazioni la “co-somministrazione” può essere sostituita dalla somministrazione di un'unica specialità veterinaria contenente un antimicrobico non-CIA (ad es. sulfamidico o tetraciclina) registrato per il trattamento delle patologie sostenute dai due microrganismi, qualora questi ultimi non si siano dimostrati resistenti sulla base di test di sensibilità recenti o di informazioni epidemiologiche rese disponibili dalla rete degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali.

Qualora si ravvisi la necessità di ricorrere alla co-somministrazione, è necessario che la scelta venga adeguatamente supportata da rilievi clinici documentati (ad es. tramite le schede di mortalità) e da accertamenti di laboratorio (esami batteriologici e test di valutazione della sensibilità agli antibiotici). Il tema della “co-somministrazione” è affrontato nel documento EMA/CVMP/508559/20197.

La presenza di agenti eziologici diversi, ad esempio nelle forme enteriche, è accertabile solo attraverso esami di laboratorio che, spesso, richiedono tempi non compatibili con la tempestività d'intervento richiesta dalla situazione clinica dell'allevamento. In questo caso dovrebbe essere possibile stabilire gravità e urgenza di entrambe le patologie e, ove possibile, trattare prioritariamente con un unico principio attivo la malattia che ha un impatto sanitario non accettabile dal punto di vista del benessere animale.

In linea di massima si considera non accettabile una mortalità giornaliera  $\geq 2\%$ , documentata dalle schede di mortalità, alla quale dovrebbe sempre seguire il ricorso alla diagnosi di laboratorio tramite conferimento di animali sintomatici o di carcasse di animali preferibilmente non trattati. In caso di sindrome enterica e respiratoria concomitanti, oltre al quadro clinico tipico delle forme enteriche del coniglio (diarrea, meteorismo addominale, inappetenza, ecc.), il veterinario dovrà rilevare la presenza di animali con sintomatologia respiratoria e/o lesioni dell'apparato respiratorio, associati ad un'elevata mortalità giornaliera (ad es.  $\geq 2\%$ ).

Qualora vi siano le condizioni per accedere alla co-somministrazione, prima della prescrizione il veterinario, sulla base dei foglietti illustrativi e delle proprie conoscenze farmacologiche, dovrà escludere eventuali incompatibilità/antagonismi fra i due principi attivi. Relativamente ai tempi di sospensione si dovranno osservare le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo di ciascun medicinale.

## 8.8 La sorveglianza dei consumi di antimicrobici

Nell'allevamento intensivo la sorveglianza dei consumi di antibiotici completa e guida il ciclo iniziato con la diagnosi di una patologia batterica e con la prescrizione e somministrazione di una terapia antibiotica.

Sorvegliare significa, fra l'altro, monitorare il consumo di antibiotici aggregando i dati in modo standardizzato e normalizzato per evidenziare eventuali trend temporali di consumi e attivare il processo di miglioramento tramite il confronto tra singoli allevamenti (*benchmarking*).

La sorveglianza è compito delle Autorità competenti che possono utilizzare i dati forniti dal Sistema Informativo Nazionale della Farmacosorveglianza alimentato dalla Ricetta Elettronica Veterinaria e dal registro elettronico dei consumi. Ma il veterinario, che alimenta ed ha accesso ai dati dell'allevamento in cui opera professionalmente, dovrà avere consapevolezza dei livelli di consumo di antibiotici, adoperandosi per l'adozione di una strategia articolata, anche attraverso il coinvolgimento dell'allevatore, mirata a migliorare le modalità di utilizzo degli antibiotici e a ridurre il rischio di insorgenza di resistenza batterica.

## 9. Diagnosi delle patologie batteriche del coniglio

La correttezza della diagnosi, in caso di patologie ad eziologia batterica, rappresenta uno dei presupposti per l'uso razionale degli antibiotici. La diagnosi compete di norma al veterinario, e viene raggiunta elaborando informazioni di varia natura: cliniche, anatomopatologiche, epidemiologiche, anamnestiche, ambientali, ed eventualmente facendo ricorso al laboratorio. Quest'ultimo affianca il veterinario nell'individuazione del microrganismo responsabile dell'episodio patologico (diagnosi eziologica), e fornisce una lista di principi attivi, dimostrati efficaci nei confronti del patogeno considerato mediante test *in vitro*, fra i quali il veterinario sceglierà il farmaco da utilizzare per la terapia antimicrobica, in base ai criteri già descritti nel capitolo 8 di queste Linee Guida.

Si ricorda l'importanza della registrazione della mortalità giornaliera in schede, cartacee o informatizzate, ove il detentore degli animali dovrà specificare il numero di soggetti deceduti, il gruppo di appartenenza e, possibilmente, la distribuzione della mortalità nel capannone. L'analisi di queste schede, di cui si riporta un facsimile nell'Allegato 1 delle presenti Linee Guida, consentirà al veterinario di valutare l'andamento della patologia e l'opportunità di un intervento terapeutico.

Si sottolinea l'importanza che il veterinario faccia ricorso al laboratorio diagnostico nel caso in cui si registri un aumento della mortalità. In questo caso il veterinario dovrà selezionare con cura un campione di animali rappresentativi della patologia in atto ed inviarlo al laboratorio per l'esecuzione di esami necroscopici e di ulteriori accertamenti diagnostici, specificati nei successivi paragrafi, mantenendo un costante dialogo col laboratorio, essenziale per aumentare le probabilità di successo diagnostico e terapeutico.

Le principali patologie ad eziologia batterica del coniglio da carne, che verranno descritte sinteticamente nei successivi paragrafi, sono le seguenti:

- patologie enteriche
- patologie respiratorie
- patologie della cute e della mammella

La principale difficoltà nella gestione sanitaria negli allevamenti di conigli da carne, tuttavia, risiede nel fatto che quasi sempre le infezioni batteriche riconoscono dei fattori scatenanti o predisponenti, sui quali è necessario intervenire per risolvere efficacemente la patologia in atto, e nel fatto che, frequentemente, agenti eziologici diversi concorrono a determinare una sindrome; in sostanza, le patologie del coniglio, anche di natura batterica, rientrano a pieno titolo nel capitolo delle patologie condizionate multifattoriali.

### 9.1 Le patologie condizionate multifattoriali

Molte patologie del coniglio riconoscono un'origine multifattoriale e una natura condizionata, ove l'alimentazione, la tipologia di gabbie, le densità di animali, le condizioni microclimatiche dell'allevamento, generiche condizioni di stress, nonché trattamenti antibiotici pregressi o in atto, contribuiscono, in varia misura, alla manifestazione di una condizione patologica determinata da agenti di natura batterica ai quali non può essere attribuito il significato di agente eziologico primario. Questi microrganismi, infatti, quali pasteurelle, stafilococchi, clostridi ed enterobatteri, sono spesso presenti nelle popolazioni batteriche che colonizzano i diversi distretti corporei del coniglio (naso, condotto uditivo, cute, apparato digerente etc.) senza causare patologie, sebbene provvisti di fattori di virulenza.

In presenza di fattori condizionanti e/o scatenanti essi possono però espandersi clonalmente e in tal modo dare origine ad un fenomeno patologico e ad una sintomatologia clinica.

E' evidente che in questi casi è necessario agire sul fronte terapeutico, per tamponare l'emergenza, ma anche sulla rimozione dei fattori condizionanti, senza la quale la patologia è destinata a perpetuarsi e/o a ripresentarsi.

## 9.2 Diagnosi delle patologie enteriche

Le sindromi enteriche rappresentano le patologie più frequenti nell'allevamento del coniglio da carne e rientrano a pieno titolo, e con poche eccezioni, nel capitolo delle patologie condizionate multifattoriali. La loro patogenesi è spesso legata alla naturale evoluzione della popolazione microbica residente a livello di apparato digerente del coniglio e questo spiega la frequente comparsa delle sindromi enteriche nel periodo immediatamente successivo allo svezzamento, quando si determinano importanti cambiamenti nell'alimentazione degli animali; meno frequentemente esse colpiscono animali adulti o coniglietti neonati o lattanti.

Nella diagnosi delle patologie enteriche il veterinario sarà chiamato a valutare il peso di fattori condizionati o scatenanti, fra i quali in particolare quelli legati all'alimentazione (qualità del mangime, modalità e quantità della somministrazione del *pellet*, fattori microclimatici condizionanti l'assunzione di cibo e la digestione), l'eventuale compresenza di parassiti (coccidiosi, verminosi, infestazioni da protozoi flagellati), fattori iatrogeni (ovvero disbiosi iatrogene, come nel caso di infezioni da *C. spiroforme*), o l'eventuale presenza di cross contaminazioni del mangime, possibili nei casi più drammatici. Di minor rilevanza pratica per il coniglio è l'intervento di agenti eziologici di natura virale, fra i quali spiccano i rotavirus.

In caso di insorgenza di sindromi enteriche il veterinario dovrà intervenire per la riduzione/remissione della sintomatologia e per l'individuazione dei fattori condizionanti, che l'allevatore dovrà poi rimuovere o mitigare. In alcuni casi il veterinario potrà richiedere l'ausilio del laboratorio per arrivare ad una diagnosi eziologica e mirare la terapia. In questo caso si ricorda che la qualità della risposta del laboratorio sarà condizionata dalla qualità del campione ad esso conferito; in particolare il materiale diagnostico (carcasse, feci, tamponi), se possibile, dovrà provenire da animali non sottoposti a terapia antibiotica al momento del prelievo e nei 15 giorni precedenti. Allo scopo potrà risultare utile il congelamento delle carcasse dei primi soggetti deceduti e non trattati, che saranno inviate al laboratorio nel caso in cui la patologia e la mortalità si aggravino, rendendo necessario un approfondimento diagnostico.

Le principali patologie enteriche del coniglio, le loro caratteristiche, l'utilità degli accertamenti di laboratorio e la possibilità di fare ricorso alla profilassi vaccinale sono schematizzate nelle tabelle 13 e 14.

Tabella 13. Principali patologie enteriche del coniglio ad eziologia batterica

Patologia	Agente eziologico	Caratteristiche cliniche	Reperti anatomopatologici
Colibacillosi	<i>Escherichia coli</i>	Sindrome diarroica, a volte acuta (imbrattamento fecale della zona perineale)	Contenuto liquido delle anse intestinali, presenza di gas, eventuale dilatazione anse intestinali. Presenza di soffiusioni emorragiche e petecchie a carico della sierosa in presenza di ceppi ad elevata virulenza (ceppi ramnosio negativi)
Clostridiosi	<i>Clostridium spiroforme</i>	Sindrome diarroica acuta	Tiflite emorragica, cieco solitamente vuoto o con limitato contenuto liquido, intestino tenue non interessato da lesioni macroscopiche
	<i>Clostridium perfringens</i>	Gonfiore addominale, timpanismo associato a scariche diarroiche	Dilatazione del cieco e delle anse intestinali, con eventuali soffiusioni emorragiche e congestioni della mucosa, talora particolarmente intense
Salmonellosi dell'attività peristaltica	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> (generalmente <i>S. thiphymurium</i> )	Sindrome diarroica, a volte sanguinolenta	Enterite, a volte a carattere emorragico, generalmente associata a peritonite e splenomegalia. Frequente presenza di necrosi puntiformi a carico dell'appendice ciecale e dell'ampolla ileo-ciecale
Enteropatia enzootica	Non noto	Mortalità elevata, arresto alimentazione, gonfiori intestinali, dilatazione dello stomaco con contenuto liquido (rumore di sciacquo), fenomeni diarroici alternati a stipsi, imbrattamento fecale della zona perineale	Dilatazione dello stomaco (con abbondante contenuto liquido), coprostasi ciecale e intestinale segmentale, dilatazione delle anse intestinali, assenza di evidenti fenomeni infiammatori, possibile accumulo di muco a livello del colon per arresto

**Tabella 14. Principali patologie enteriche del coniglio ad eziologia batterica e indagini di laboratorio suggerite**

Patologia	Utilità del ricorso al laboratorio	Accertamenti di laboratorio consigliati <sup>a</sup>	Note	Possibilità di vaccinazione <sup>b</sup>
Colibacillosi	Media	Es. batteriologico e batterioscopico da contenuto intestinale Biotipizzazione <i>E. coli</i> MIC Ricerca di fattori di patogenicità degli isolati batterici (eae)	Il ricorso al laboratorio è utile soprattutto per evitare confusioni diagnostiche con le enteriti da <i>Clostridium spiroforme</i> e con le coccidiosi. La biotipizzazione degli isolati batterici fornisce informazioni prognostiche	È possibile l'allestimento di vaccini stabulogeni
Clostridiosi	Medio/alta	Es. batteriologico e batterioscopico da contenuto intestinale		È possibile l'allestimento di vaccini stabulogeni
Salmonellosi	Alta	Es. batteriologico Tipizzazione salmonella MIC	La salmonellosi è una patologia sporadica e la diagnosi clinica non è sufficiente per la formulazione di un sospetto. Maggiori indicazioni possono derivare, invece, da indagini necroscopiche	È possibile l'allestimento di vaccini stabulogeni
Enteropatia enzootica	Bassa		Non essendo ancora nota l'eziologia di questa patologia il ricorso al laboratorio non è utile, se non per la conferma del sospetto clinico in caso di prima comparsa della patologia	No

<sup>a</sup> Laddove non disponibile, la determinazione della MIC può essere efficacemente sostituita da antibiogramma con metodo Kirby-Bauer

<sup>b</sup> Alcuni Istituti Zooprofilattici elencano nella propria carta dei servizi vaccini stabulogeni contro le enterotossemie e l'enterite colibacillare dei conigli. L'utilità del ricorso a questa tipologia di vaccino andrà valutata dal veterinario aziendale.

### 9.3 Diagnosi delle patologie respiratorie

Le patologie respiratorie sono molto frequenti nell'allevamento del coniglio e possono colpire animali di diversa età, dai giovani agli adulti, inclusi i riproduttori.

L'allevamento intensivo presenta molti fattori condizionanti e/o scatenanti nei confronti delle patologie respiratorie, *in primis* concentrazioni di ammoniaca spesso elevate, in grado di alterare la motilità delle ciglia vibratili dell'epitelio delle mucose delle vie respiratorie, determinate dall'elevato conte-



nuto azotato delle deiezioni di questa specie; vanno poi considerate la polverosità ambientale e la ventilazione. Sicuramente incide su questa problematica sanitaria una modesta standardizzazione delle strutture di allevamento, a volte adattate da ambienti destinati alla stabulazione di altre specie, in cui i parametri microclimatici sono scarsamente standardizzati per il coniglio. Inoltre, le principali regolazioni della ventilazione, solitamente forzata, sono spesso effettuate sulla base dell'esperienza individuale dell'allevatore, piuttosto che sulla base di parametri oggettivi di temperatura o densità animale, che, peraltro, possono variare rapidamente, anche alla luce della brevità del ciclo di vita di un coniglio da ingrasso.

Le patologie respiratorie ad eziologia batterica vedono il preminente coinvolgimento di *Pasteurella multocida* e, secondariamente, di *Staphylococcus aureus*, prevalentemente in animali giovani, e *Bordetella bronchiseptica*. Altri microrganismi patogeni (*Pasteurella pneumotropica*, *Klebsiella pneumoniae* var. *pneumoniae*, etc.) sono isolati nel coniglio solo sporadicamente.

Gli agenti virali responsabili di sindromi respiratorie in questa specie (virus della malattia emorragica virale e virus della mixomatosi) sono spesso patogeni primari che determinano patologie respiratorie ben definite dal punto di vista clinico e anatomopatologico, ma vanno comunque considerati nella diagnosi differenziale delle infezioni respiratorie ad eziologia batterica, ed in particolare delle pasteurellosi.

Sia *P. multocida* che *S. aureus* sono microrganismi ubiquitari negli allevamenti e spesso molti degli animali presenti sono portatori sani. In particolare, *P. multocida* può colonizzare cavità naturali (ad es. cavità nasale e bolla timpanica) in cui può sopravvivere alle eventuali terapie e/o disinfezioni messe in atto. Risulta di fatto impossibile, pertanto, eradicare questi microrganismi negli allevamenti da ingrasso, e quindi il veterinario dovrà porre particolare attenzione all'individuazione dei fattori predisponenti, cercando di convincere l'allevatore alla loro rimozione. E' da segnalare poi una particolarità fisiologica del coniglio, che non è in grado di respirare attraverso la bocca; questo comporta che l'ostruzione delle cavità nasali ad opera di un'infezione batterica in questa specie può causare la morte dell'animale ammalato. Inoltre, quadri necroscopici drammatici, quale una pleurite fibrinosa associata a pericardite e ad empiema toracico, possono in realtà evolvere in tempi particolarmente brevi, imponendo al veterinario rapidità diagnostica e, se necessario, un altrettanto rapido intervento terapeutico. In ogni caso il veterinario potrà fare ricorso al laboratorio per ottenere una diagnosi eziologica e gli opportuni suggerimenti terapeutici. Il laboratorio, inoltre, potrà individuare cloni ipervirulenti di *S. aureus*, fornendo al veterinario indicazioni prognostiche, mentre per quanto riguarda *P. multocida* le informazioni disponibili su eventuali fattori di virulenza (ad esempio legati a capsulotipi) sono ancora limitate ad un ambito di ricerca e non ancora tradotte in specifici servizi diagnostici.

Le principali patologie respiratorie del coniglio, le loro caratteristiche, l'utilità degli accertamenti di laboratorio e la possibilità di fare ricorso alla profilassi vaccinale sono schematizzate nelle tabelle 15 e 16.



**Tabella 15. Principali caratteristiche cliniche e anatomopatologiche della pasteurellosi e della stafilococcosi del coniglio**

Patologia	Agente eziologico	Caratteristiche cliniche	Reperti anatomopatologici
Pasteurellosi	<i>P. multocida</i>	Presenza di scolo nasale  Eventuale dispnea in relazione alla gravità dei fenomeni infiammatori a carico degli organi interessati	Rinite catarrale o catarral-purulenta; tracheite di varia gravità (da catarrale ad emorragica), polmonite o pleuropolmonite da fibrinose a necrotiche, empiema toracico, pericardite fibrinosa
Stafilococcosi	<i>S. aureus</i>	Presenza di scolo nasale  Eventuale dispnea in relazione alla gravità dei fenomeni infiammatori a carico degli organi interessati	Rinite catarrale o catarral-purulenta; polmonite o pleuropolmonite da fibrinose a necrotiche, empiema toracico, pericardite fibrinosa

**Tabella 16. Utilità del ricorso al laboratorio e accertamenti suggeriti in caso di pasteurellosi e stafilococcosi del coniglio**

Patologia	Utilità del ricorso al laboratorio	Accertamenti di laboratorio consigliati <sup>a</sup>	Note	Possibilità di ricorso a vaccinazione
Pasteurellosi	Medio-alta	Es. batteriologico da polmone, cavità toracica o cavità nasali  MIC	Il ricorso al laboratorio è utile soprattutto per distinguere pasteurellosi da stafilococcosi, mancando di fatto caratteri clinici o necroscopici distintivi fra le due patologie, e per la scelta del principio attivo da utilizzare per la terapia. Il ricorso al laboratorio consente di discriminare una pasteurellosi respiratoria iperacuta (setticemica) da un episodio di malattia emorragica virale	È possibile l'allestimento di vaccini stabulogeni
Stafilococcosi	Medio-alta	Es. batteriologico da polmone, cavità toracica o cavità nasali  MIC  Valutazione virulenza <i>S. aureus</i>	Il ricorso al laboratorio è utile soprattutto per distinguere stafilococcosi e pasteurellosi, mancando di fatto caratteri clinici o necroscopici distintivi fra le due patologie, e per la scelta del principio attivo da utilizzare per la terapia. La valutazione della virulenza di <i>S. aureus</i> fornisce indicazioni prognostiche	È possibile l'allestimento di vaccini stabulogeni

<sup>a</sup> Laddove non disponibile, la determinazione della MIC può essere efficacemente sostituita da antibiogramma con metodo Kirby-Bauer

## 9.4 Diagnosi delle patologie della cute e della mammella

Le patologie della mammella (teliti e mastiti batteriche) rappresentano uno dei problemi sanitari di maggior rilevanza nei reparti da riproduzione degli allevamenti cunicoli, e sono spesso causa di riforma dei riproduttori. In alcuni casi (ad es. infezioni croniche sostenute da ceppi ad elevata virulenza di *S. aureus*) sono causa di vuoto sanitario.

Le infezioni batteriche dalla mammella, oltre a minare la salute ed il benessere delle coniglie, hanno immediate ripercussioni sanitarie sulle nidiatae.

Gli stessi batteri responsabili di mastiti (stafilococchi e pasteurelle) sono anche in grado di determinare ascessi cutanei, osservabili in animali di varia età; sebbene gli ascessi siano spesso localizzati e limitati, possono causare il deprezzamento della carcassa al macello originando un danno economico per il produttore.

Tra le patologie dell'apparato tegumentario dei conigli riproduttori risulta importante ricordare la pododermatite ulcerativa che riconosce come fattori predisponenti l'eccessivo peso dell'animale e la particolare conformazione del piede del coniglio che poggia sul pavimento con il calcaneo. Questi due fattori comportano una compressione della regione plantare del metatarso che si traduce in un'iniziale ischemia della zona colpita con conseguente necrosi della cute.

Fra i fattori condizionanti andranno considerati in particolare i fattori microclimatici (umidità, luminosità), la presenza di dermatofitosi (che funge da apripista nei confronti di stafilococchi e pasteurelle), pratiche gestionali inopportune (quali il pareggiamento delle nidiatae in allevamenti con infezione cronica da *S. aureus* ad alta virulenza), errori nei piani di alimentazione del parco fattrici (che potrebbero indurre iperproduzione latte), microtraumi originati dalla tipologia di gabbia e aggressività. In particolare, per quanto riguarda le pododermatiti andranno poi considerate le pavimentazioni poco confortevoli, in grado di causare abrasioni e microtraumi che rappresentano la porta di ingresso di *S. aureus*.

Le principali patologie della cute e della mammella, le loro caratteristiche, l'utilità degli accertamenti di laboratorio e la possibilità di fare ricorso alla profilassi vaccinale sono schematizzate nelle tabelle 17 e 18.

Tabella 17. Principali patologie ad eziologia batterica della cute e della mammella del coniglio

Patologia	Agente eziologico	Caratteristiche cliniche	Reperti anatomopatologici
Ascessi cutanei <sup>a</sup>	<i>Pasteurella multocida</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Presenza di lesioni ascessuali sottocutanee di varia estensione, talvolta rilevabili solo alla palpazione, oppure fistolizzate e interessate da fenomeni necrotici	Lesioni ascessuali in diversi stadi di organizzazione, rilevabili in corso di necropsia in sede sottocutanea. La diversa eziologia non determina caratteri macroscopici distintivi
Mastite <sup>a</sup>	<i>Pasteurella multocida</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Teliti necrotiche e mastiti di varia gravità ed estensione, talvolta fistolizzate	Mastiti, da necrotico-purulente ad apostematose, di varia gravità ed estensione. La diversa eziologia non determina caratteri macroscopici distintivi
Piaghe podali	<i>Staphylococcus aureus</i>	Lesioni alopeciche, necrotiche, crostose, tondeggianti, localizzate preferibilmente alla cute plantare della regione tarsale, in corrispondenza del calcaneo	Fenomeni infiammatori di varia gravità a carico, prevalentemente, della superficie plantare della regione metatarsale
Otite	<i>Pasteurella multocida</i>	Deviazione laterale della testa, eventuali disturbi dell'equilibrio	Presenza di accumulo di materiale catarral-purulento nel condotto uditivo e nella bolla timpanica. Nei casi più gravi meningite
Dermatite necrotica neonatale <sup>a</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i>	I coniglietti neonati (2-3 settimane di vita) presentano dermatite necrotica con lesioni disseminate sulla superficie corporea. In taluni casi le lesioni cutanee sono associate a fenomeni necrotici a carico delle articolazioni degli arti	Dermatiti necrotiche di varia gravità, con coinvolgimento variabile del sottocute  Tali lesioni sono talvolta associate ad artriti purulente ed osteomieliti
Dermatite necrotica del padiglione auricolare <sup>a</sup>	<i>Pasteurella multocida</i>	Necrosi di varia entità e gravità a carico del padiglione auricolare, che, nei casi cronicizzati, presenta aspetto nerastro, accartocciato e rinsecchito	Necrosi del padiglione auricolare; eventuale presenza di lesioni di tipo ascessuale alla base del padiglione auricolare

<sup>a</sup> In queste patologie è frequente il riscontro di *Streptococcus pyogenes*, da considerare per lo più come germe d'irruzione secondaria

**Tabella 18.** Principali patologie della cute e della mammella del coniglio ad eziologia batterica e indagini di laboratorio suggerite.

Patologia	Utilità del ricorso al laboratorio	Accertamenti di laboratorio consigliati <sup>a</sup>	Note	Possibilità di ricorso a vaccinazione
Ascessi cutanei	Media	Es. batteriologico  MIC  Valutazione virulenza <i>S. aureus</i>	<i>P. multocida</i> e <i>S. aureus</i> determinano quadri clinici e anatomopatologici non facilmente distinguibili, rendendo necessario il ricorso al laboratorio per una diagnosi eziologica	Sì, mediante allestimento di vaccini stabulogeni
Mastite	Alta	Es. batteriologico  MIC  Valutazione virulenza <i>S. aureus</i>	<i>P. multocida</i> e <i>S. aureus</i> determinano quadri clinici e anatomopatologici non facilmente distinguibili, rendendo necessario il ricorso al laboratorio per una diagnosi eziologica	Sì, mediante allestimento di vaccini stabulogeni
Piaghe podali	Medio-bassa	Es. batteriologico  MIC  Valutazione virulenza <i>S. aureus</i>	La problematica sanitaria dev'essere risolta fornendo agli animali condizioni di stabulazione idonee al loro benessere	Sì, la vaccinazione con vaccini stabulogeni è tecnicamente possibile ma non indicata
Otite	Media	Es. batteriologico  MIC		Sì, mediante allestimento di vaccini stabulogeni
Dermatite necrotica neonatale	Media	Es. batteriologico  MIC  Valutazione virulenza <i>S. aureus</i>		Sì, mediante allestimento di vaccini stabulogeni
Dermatite necrotica del padiglione auricolare	Media	Es. batteriologico  MIC	Da valutare l'eventuale presenza di fattori favorenti, fra i quali, in particolare, traumatismi, aggressività e dermatiti micotiche	Sì, mediante allestimento di vaccini stabulogeni

<sup>a</sup> Laddove non disponibile, la determinazione della MIC può essere efficacemente sostituita da antibiogramma con metodo Kirby-Bauer.

## 10. Esempi di percorsi diagnostico-terapeutici

### 10.1 Terapia antimicrobica della pasteurellosi respiratoria del coniglio

#### Premessa

- *P. multocida* è un commensale delle vie respiratorie del coniglio.
- *P. multocida* può sopravvivere ai trattamenti antibiotici all'interno delle cavità nasali e della bolla timpanica.
- La pasteurellosi è una malattia condizionata da fattori ambientali, fra i quali eccessive densità di animali, ventilazione dell'aria non idonea, elevate concentrazioni di ammoniaca, umidità e temperatura eccessive; risulta quindi importante affrontare la problematica sanitaria rimuovendo, per quanto possibile, o limitando, i fattori predisponenti o scatenanti, anche, se del caso, attuando modifiche strutturali o impiantistiche nell'allevamento.
- E' possibile vaccinare i conigli nei confronti della pasteurellosi, ma, a causa dell'elevata variabilità antigenica di *P. multocida*, si consiglia il ricorso a vaccini stabulogeni, allestiti con ceppi di recente isolamento ottenuti da casi rappresentativi della patologia che si vuole contrastare.
- In allevamento l'impatto sanitario della pasteurellosi può essere rilevante, rendendo necessario il ricorso alla terapia antimicrobica per contenere la mortalità e cercare di preservare la salute degli animali allevati.
- I principi attivi contenuti in specialità medicinali veterinarie o premiscele medicate per la terapia della pasteurellosi del coniglio appartengono alle classi delle tetracicline, dei sulfamidici, dei macrolidi e dei fluorochinoloni.
- Il veterinario può sospettare la pasteurellosi su base clinica, anatomopatologica e anamnestica. La diagnosi eziologica, invece, richiede il ricorso ad un laboratorio diagnostico che effettuerà un esame batteriologico dagli organi colpiti.
- Nel coniglio il profilo di sensibilità agli antibiotici di *P. multocida* evidenzia le seguenti percentuali di sensibilità<sup>a</sup>, riportate in ordine decrescente: 97,5% nei confronti dell'enrofloxacin, 91,1% nei confronti dei sulfamidici potenziati con trimethoprim, 78,6% nei confronti delle tetracicline e 74,7% nei confronti della tilmicosina.

Per approfondimenti si rimanda ad ulteriori pubblicazioni sull'argomento<sup>1,2</sup>.

#### Anamnesi

- a) L'allevatore richiede il supporto del veterinario riferendo problematiche respiratorie in un gruppo di animali e/o innalzamento della mortalità giornaliera<sup>b</sup>

#### Rilievi clinici

- b) Il veterinario interviene prontamente effettuando una visita nell'allevamento. L'osservazione degli animali evidenzia difficoltà respiratoria (da aumento della frequenza di sternuti e della frequenza respiratoria, fino alla dispnea) in una percentuale non trascurabile di conigli, che possono presentare tracce di scolo nasale, ed eventuale mortalità
- c) Il veterinario indaga sulla presenza di fattori predisponenti o scatenanti, ed in particolare di parametri microclimatici (temperatura, umidità relativa, velocità dell'aria, concentrazioni di ammoniaca, polverosità etc.) anomali; se uno o più parametri microclimatici risultano anomali, il veterinario suggerisce all'allevatore gli interventi necessari per il recupero di condizioni di normalità. Il veterinario valuterà con attenzione la distribuzione dei soggetti morti, in quanto la loro concentrazione in una determinata area dell'allevamento può fornire indicazioni utili all'identificazione dei fattori predisponenti

### Rilievi autoptici

- d) Il veterinario può decidere di eseguire alcune necroscopie<sup>c</sup> in allevamento: a seguito dell'apertura della carcassa di alcuni soggetti deceduti, il veterinario evidenzia polmoniti, pleuropolmoniti fibrinose e, in alcuni casi, empiemi toracici. Il veterinario conferma quindi il sospetto di sindrome respiratoria e la necessità di procedere ad una terapia mirata.

### Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi

- e) Il veterinario decide di fare ricorso all'aiuto del laboratorio. Preleva quindi almeno 4-6 animali sintomatici dal gruppo colpito (o, in alternativa, anche animali morti da poche ore) e li invia al laboratorio<sup>d</sup>, compilando debitamente la scheda accompagnatoria prevista. Il veterinario avrà cura di inviare al laboratorio animali senza terapia antibiotica in atto. A distanza di 1-2 gg lavorativi il laboratorio renderà disponibili gli esiti dell'esame batteriologico, grazie ai quali il veterinario potrà emettere una diagnosi eziologica (generalmente pasteurellosi, più raramente, in animali giovani, stafilococchi) e, a distanza di ulteriori 24 h, i risultati dell'antibiogramma o della MIC

Se del caso, il veterinario chiederà al laboratorio la conservazione dei ceppi batterici di interesse, per eventuale allestimento di un vaccino stabulogeno

### Terapia

- f) In base alla gravità del quadro clinico, al decorso della patologia e all'andamento della mortalità giornaliera, il veterinario deciderà se attuare la terapia:
- dopo aver ricevuto gli esiti degli accertamenti di laboratorio, basandosi sull'antibiogramma/MIC per la scelta del principio attivo da utilizzare
  - senza attendere gli esiti del laboratorio nei casi più gravi, dovendo preservare la salute ed il benessere degli animali ed evitare un'ulteriore propagazione della patologia. Per la scelta del principio attivo il veterinario terrà conto, oltre che dei principi del *prudent use* degli antibiotici, anche del profilo di sensibilità dell'agente eziologico risultante da:
    - precedenti analisi di laboratorio effettuate nell'azienda e debitamente archiviate
    - informazioni di tipo epidemiologico disponibili da altre fonti<sup>e</sup>
    - letteratura scientifica

Inoltre, il veterinario dovrà considerare l'età degli animali (ad es., in prossimità dell'età di macellazione potrebbe non essere opportuno mettere in atto una terapia) oltre al tempo di sospensione previsto per il principio attivo (specialità medicinale o premiscela medicata) scelto.

In ogni caso, il veterinario dovrà prescrivere, prioritariamente, farmaci non HPCIA, purché questo non contrasti con i risultati dei test di sensibilità agli antibiotici eventualmente effettuati.

Inoltre, se l'urgenza impone di procedere alla terapia senza far ricorso all'ausilio del laboratorio, e in assenza di precedenti e recenti conferimenti al laboratorio diagnostico effettuati per la medesima motivazione sanitaria, il veterinario disporrà l'invio di campioni secondo quanto specificato nel precedente paragrafo "*Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi*"; gli esiti di laboratorio così ottenuti andranno ad alimentare lo storico aziendale.

- g) In caso di mancata risoluzione del problema sanitario con antibiotici di prima scelta, documentato dalle schede aziendali di mortalità, il veterinario:
- valuterà se sussistono i presupposti per provvedere ad una segnalazione di farmacovigilanza
  - potrà prescrivere, sulla base di specifici accertamenti di laboratorio e test di sensibilità, la somministrazione di un farmaco classificato da WHO come Highest Priority Critically Important Antimicrobial (HPCIA) registrato nel coniglio per la terapia della pasteurellosi, cercando di limitare il trattamento al gruppo di animali in cui si concentra la mortalità

- h) Se l'antimicrobico HPCIA consente di risolvere la problematica sanitaria, come documentato dalle schede di mortalità aziendali, l'informazione andrà ad alimentare lo storico aziendale. In caso contrario, il veterinario potrà procedere alla segnalazione di farmacovigilanza.
- i) In base ai precedenti esiti di laboratorio e al positivo riscontro clinico, il veterinario potrà prescrivere un farmaco HPCIA registrato per la terapia della pasteurellosi del coniglio, anche per il trattamento di successivi casi di pasteurellosi che si dovessero ripresentare nel medesimo allevamento, a condizione che:
- l'allevatore intraprenda nel frattempo opportune misure di profilassi vaccinale, documentate da copia della ricetta elettronica prodotta dal veterinario
  - l'allevatore rimuova i fattori predisponenti eventualmente evidenziati dal veterinario o da veterinari dell'azienda sanitaria territorialmente competente
  - il veterinario richieda nuovi esami di laboratorio per confermare l'eziologia e il profilo di resistenza del ceppo batterico isolato dai nuovi episodi di patologia

**Tabella 19. Principi attivi utilizzabili per la terapia della pasteurellosi respiratoria del coniglio**

Via di somministrazione	Principi attivi		
	1 <sup>a</sup> scelta	2 <sup>a</sup> scelta	3 <sup>a</sup> scelta
Terapia parenterale	tetracicline* sulfamidici*	nd**	chinoloni***
Terapia orale	tetracicline* sulfamidici*	sulfamidici potenziati*	chinoloni*** macrolidi***

\* Classificazione WHO: Highly Important Antimicrobials

\*\* nd: principi attivi non disponibili

\*\*\* Classificazione WHO: Highest Priority Critically Important Antimicrobials

**Nota:** Le indicazioni riportate in tabella vanno applicate tenendo conto della situazione epidemiologica aziendale e/o locale, per quanto riguarda la prevalenza delle resistenze antimicrobiche, e alla luce delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili.

<sup>a</sup> Dati ottenuti nei laboratori di IZSve; periodo di riferimento: 2017-2020; metodo utilizzato: MIC; numero ceppi batterici saggiati: 1150, provenienti da 253 allevamenti

<sup>b</sup> La mortalità giornaliera dev'essere registrata in apposito modulo, cartaceo o informatizzato, facilmente consultabile dal veterinario. Un facsimile di scheda registrazione mortalità è riportato nell'allegato 1.

<sup>c</sup> Le necroscopie non devono essere eseguite all'interno del capannone ove sono stabulati gli animali. Il veterinario procederà all'esecuzione delle necroscopie utilizzando strumentario idoneo, in condizioni di sicurezza, ed evitando accuratamente il percolamento di liquidi o materiali patologici. Al termine delle operazioni si procederà al lavaggio e disinfezione dello strumentario utilizzato e dell'area ove sono state eseguite le necroscopie

<sup>d</sup> Gli animali inviati al laboratorio, prelevati dal gruppo interessato dall'episodio patologico, presenteranno i sintomi della sindrome oggetto di indagine e saranno rappresentativi della problematica sanitaria in atto. Nel caso in cui la patologia o la mortalità siano distribuite in più aree del capannone, il veterinario raccoglierà gli animali in punti diversi del capannone. Prima di procedere al conferimento di animali vivi, verificare le condizioni di accettazione del laboratorio di destinazione. In caso di conferimento di animali vivi, il trasporto dovrà avvenire in modo rispettoso del benessere, all'interno di scatoloni puliti, dotati di fori di aerazione e col fondo coperto da uno strato pulito di truciolo o di altro materiale assorbente

<sup>e</sup> Nel sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSve) è disponibile un sistema interattivo di reportistica, che descrive la sensibilità agli antibiotici dei batteri isolati dai campioni diagnostici conferiti ad IZSve (<https://www.izsvenezie.it/temi/altri-temi/antibiotico-resistenza-sensibilita/report-pubblico/>).



## 10.2 Terapia antimicrobica della colibacillosi del coniglio

### Premessa

- *Escherichia coli* è un microrganismo commensale dell'intestino del coniglio
- Alcuni ceppi enteropatogeni di *E. coli*, indicati dall'acronimo REPEC (rabbit enteropathogenic *E. coli*) possono determinare enterite, grazie alla presenza di fattori di virulenza che portano prima all'adesione ai villi della mucosa intestinale e poi alla loro distruzione, determinando, quindi, malassorbimento. I geni che caratterizzano il patotipo REPEC sono principalmente l'AF/R2 e, meno frequentemente, l'AF/R1, codificanti fattori adesivi fimbriali, e il complesso *eaeA-tir-eaeB*, codificante l'intimina, il suo recettore e le proteine responsabili della distruzione dei microvilli. Più raramente questo meccanismo di patogenicità è affiancato dalla capacità di produzione di tossine, quali le shiga toxin, codificate dal gene *stx*
- I ceppi REPEC a maggior virulenza sono caratterizzati dall'incapacità di fermentare il ramnoso, che diventa quindi un marker di virulenza (ceppi Rha-)
- La biotipizzazione di *E. coli* è un test di laboratorio caratterizzato da basso costo, che consente di mettere in evidenza i ceppi Rha- (appartenenti ai biotipi B12 e B14)
- Dal punto di vista anatomopatologico la colibacillosi si manifesta classicamente con enterotiflite, caratterizzata da presenza nelle anse intestinali di contenuto liquido, se non addirittura acquoso, associato a gas, e, nelle forme più gravi (sostenute da REPEC RHa-), dalla presenza di spruzzature emorragiche osservabili sulla mucosa del cieco e/o del duodeno
- Le disbiosi intestinali che caratterizzano le sindromi enteriche del coniglio sono quasi sempre associate a proliferazione di *E. coli*. In mancanza di ceppi REPEC, tuttavia, questa proliferazione non riveste un significato patologico specifico, e non dev'essere interpretata come colibacillosi
- I ceppi enteropatogeni del coniglio esplicano la loro azione patogena rimanendo all'interno del lume intestinale; questo implica una limitata efficacia dei vaccini iniettabili, inclusi quelli stabulogeni, in quanto essi inducono una risposta immunitaria di tipo umorale e solo in minima parte mucosale. Fa eccezione la colibacillosi neonatale, in cui la vaccinazione delle madri con vaccino stabulogeno iniettabile potrebbe ridurre l'eliminazione fecale del ceppo di *E. coli* responsabile della patologia, limitando quindi l'esposizione dei neonati. Inoltre, la vaccinazione delle madri, potrebbe incrementare la protezione dei coniglietti lattanti mediante l'assunzione del colostro materno
- La colibacillosi è una malattia condizionata, prevalentemente, ma non esclusivamente, da fattori di tipo alimentare
- Il principale fattore predisponente è rappresentato dall'età dell'animale, infatti gli episodi di colibacillosi si manifestano spesso nel periodo post-svezzamento, in cui i conigli affrontano un brusco cambio di alimentazione, o nelle nidiata, e molto più di rado negli adulti, in cui la popolazione microbica residente a livello intestinale è ormai stabilizzata
- In allevamento l'impatto sanitario della colibacillosi può essere rilevante, rendendo necessario il ricorso alla terapia antimicrobica per contenere la mortalità e cercare di preservare la salute degli animali allevati
- Il veterinario può sospettare la colibacillosi su base clinica, anatomopatologica e anamnestica. La diagnosi eziologica, invece, richiede il ricorso ad un laboratorio diagnostico che effettuerà un esame batteriologico dall'intestino dei conigli colpiti
- I principi attivi contenuti in specialità medicinali veterinarie o premiscele medicate per la terapia della colibacillosi del coniglio appartengono alle classi delle tetracicline, dei sulfamidici, degli aminoglicosidi, dei fluorochinoloni e delle polimixine
- Nel coniglio il profilo di sensibilità agli antibiotici di *E. coli* evidenzia le seguenti percentuali di sensibilità<sup>a</sup>, riportate in ordine decrescente: 72,8% nei confronti dell'apramicina, 72,6% nei confronti della colistina, 69,9% nei confronti dell'aminosidina, 66,1% nei confronti dell'enrofloxacin, 24,5% nei confronti della flumequina e 14,4% nei confronti dei sulfamidici potenziati. La sensibilità nei confronti delle tetracicline è solitamente non significativa (4,1%)

Per approfondimenti si rimanda ad ulteriori pubblicazioni sull'argomento<sup>1,2</sup>.

### Anamnesi

- a) L'allevatore richiede il supporto del veterinario riferendo problematiche enteriche in un gruppo di animali (solitamente coniglietti neonati o conigli nella fase di svezzamento o post-svezzamento) e/o innalzamento della mortalità giornaliera<sup>b</sup>

### Rilievi clinici

- b) Il veterinario interviene prontamente effettuando una visita nell'allevamento. L'osservazione degli animali evidenzia fenomeni diarroici di varia gravità in una percentuale non trascurabile di conigli, ed eventuale mortalità
- c) Il veterinario indaga sulla presenza di fattori predisponenti o scatenanti, ed in particolare sulla tipologia di mangime somministrato, sul regime alimentare, sulla temperatura e sulla velocità dell'aria. Il veterinario cercherà di valutare l'idoneità del regime alimentare, della composizione del mangime e dei parametri microclimatici, dando all'allevatore eventuali suggerimenti per il miglioramento delle condizioni di salute degli animali. Non andrà trascurata la possibile natura iatrogena della sindrome enterica, ovvero che si tratti di una disbiosi intestinale conseguente a terapia antibiotica *per os*.

### Rilievi autoptici

- d) Il veterinario può decidere di eseguire alcune necroscopie<sup>c</sup> in allevamento: a seguito dell'apertura della carcassa di alcuni soggetti deceduti, il veterinario evidenzia tiflite sierosa, dilatazione delle anse intestinali (prevalentemente del piccolo intestino) al cui interno si rileva contenuto liquido, se non acquoso, unitamente a bolle di gas. Nei casi più gravi si osserverà presenza di soffusioni emorragiche, generalmente a carico della sierosa del cieco e/o del duodeno. Il veterinario conferma quindi il sospetto di sindrome enterica e la necessità di procedere ad una terapia mirata

### Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi

- e) Il veterinario decide di fare ricorso all'aiuto del laboratorio. Preleva quindi almeno 4-6 animali sintomatici dal gruppo colpito (o, in alternativa, anche animali morti da poche ore) e li invia al laboratorio<sup>d</sup>, compilando debitamente la scheda accompagnatoria prevista. Il veterinario avrà cura di inviare al laboratorio animali senza terapia antibiotica in atto. A distanza di 1-2 gg lavorativi il laboratorio renderà disponibili gli esiti dell'esame batteriologico, grazie ai quali il veterinario potrà emettere una diagnosi di colibacillosi e, a distanza di ulteriori 24 h, i risultati dell'antibiogramma o della MIC
- f) Nel caso di colibacillosi neonatale il veterinario potrà chiedere al laboratorio la conservazione degli isolati batterici, per l'eventuale allestimento di un vaccino stabulogeno iniettabile per la vaccinazione delle rimonte e delle femmine in produzione

### Terapia

- g) In base alla gravità del quadro clinico, al decorso della patologia e all'andamento della mortalità giornaliera, il veterinario deciderà se attuare la terapia:
  - dopo aver ricevuto gli esiti degli accertamenti di laboratorio, basandosi sull'antibiogramma/MIC per la scelta del principio attivo da utilizzare
  - senza attendere gli esiti del laboratorio nei casi più gravi, dovendo preservare la salute ed il benessere degli animali ed evitare un'ulteriore propagazione della patologia. In questo caso, per la scelta del principio attivo, il veterinario terrà conto, oltre che dei principi del *prudent use* degli antibiotici, anche del profilo di sensibilità dell'agente eziologico risultante da:
    - precedenti analisi di laboratorio effettuate nell'azienda e debitamente archiviate
    - informazioni di tipo epidemiologico disponibili da altre fonti<sup>e</sup>
    - letteratura scientifica

Inoltre, il veterinario dovrà considerare l'età degli animali (ad es., in prossimità dell'età di macellazione potrebbe non essere opportuno mettere in atto una terapia) oltre al tempo di sospensione previsto per il principio attivo (specialità medicinale o premiscela medicata) scelto.

In ogni caso, il veterinario dovrà prescrivere, prioritariamente, farmaci non classificati da WHO come Highest Priority Critically Important antimicrobial (HPCIA), purché questo non contrasti con i risultati dei test di sensibilità agli antibiotici eventualmente effettuati.

Inoltre, se l'urgenza impone di procedere alla terapia senza far ricorso all'ausilio del laboratorio, e in assenza di precedenti e recenti conferimenti al laboratorio diagnostico effettuati per la medesima motivazione sanitaria, il veterinario disporrà l'invio di campioni secondo quanto specificato nel precedente paragrafo *"Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi"*; gli esiti di laboratorio così ottenuti andranno ad alimentare lo storico aziendale

- h) In caso di mancata risoluzione del problema sanitario con antibiotici di prima scelta, documentato dalle schede aziendali di mortalità, il veterinario:
- valuterà se sussistono i presupposti per provvedere ad una segnalazione di farmacovigilanza
  - potrà prescrivere, sulla base di specifici accertamenti di laboratorio e test di sensibilità, la somministrazione di un farmaco HPCIA registrato nel coniglio per la terapia della colibacillosi, cercando di limitare il trattamento agli animali in cui si concentra la mortalità
- i) Se l'antibiotico HPCIA consente di risolvere la problematica sanitaria, come documentato dalle schede di mortalità aziendali, l'informazione andrà ad alimentare lo storico aziendale. In caso contrario, il veterinario valuterà se opportuno procedere con la segnalazione di farmacovigilanza
- j) In base ai precedenti esiti di laboratorio e al positivo riscontro clinico, il veterinario potrà prescrivere un farmaco HPCIA registrato per la terapia della colibacillosi del coniglio, anche per il trattamento di successivi casi di colibacillosi che si dovessero ripresentare nel medesimo allevamento, a condizione che:
- l'allevatore rimuova i fattori predisponenti eventualmente evidenziati dal veterinario o da veterinari dell'azienda sanitaria territorialmente competente
  - il veterinario richieda nuovi esami di laboratorio per confermare l'eziologia e il profilo di resistenza del ceppo batterico isolato dai nuovi episodi di patologia
  - in caso di colibacillosi neonatale ricorrente, l'allevatore intraprenda misure di profilassi vaccinale delle rimonte e delle femmine in produzione, documentate da copia della ricetta elettronica

**Tabella 20. Principi attivi utilizzabili per la terapia della colibacillosi del coniglio**

Via di somministrazione	Principi attivi		
	1 <sup>a</sup> scelta	2 <sup>a</sup> scelta	3 <sup>a</sup> scelta
Terapia parenterale	tetraciclina* sulfamidici*	nd	chinoloni**
Terapia orale	tetraciclina* sulfamidici*	aminoglicosidi*** sulfamidici potenziati***	chinoloni** polimixine**

\* Classificazione WHO: Highly Important Antimicrobials

\*\* Classificazione WHO: Highest Priority Critically Important Antimicrobials

\*\*\* Classificazione WHO: High Priority Critically Important Antimicrobials

nd: principi attivi non disponibili

**Nota:** Le indicazioni riportate in tabella vanno applicate tenendo conto della situazione epidemiologica aziendale e/o locale, per quanto riguarda la prevalenza delle resistenze antimicrobiche, e alla luce delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili.

<sup>a</sup> Dati ottenuti nei laboratori di IZSVe; periodo di riferimento: 2017-2020; metodo utilizzato: MIC; numero ceppi batterici saggiati: 2432, provenienti da 304 allevamenti

<sup>b</sup> La mortalità giornaliera dev'essere registrata in apposito modulo, cartaceo o informatizzato, facilmente consultabile dal veterinario. Un facsimile di scheda registrazione mortalità è riportato nell'allegato 1

<sup>c</sup> Le necroscopie non devono essere eseguite all'interno del capannone ove sono stabulati gli animali. Il veterinario procederà all'esecuzione delle necroscopie utilizzando strumentario idoneo, in condizioni di sicurezza, ed evitando accuratamente il percolamento di liquidi o materiali patologici. Al termine delle operazioni si procederà al lavaggio e disinfezione dello strumentario utilizzato e dell'area ove sono state eseguite le necroscopie

<sup>d</sup> Gli animali inviati al laboratorio, prelevati dal gruppo interessato dall'episodio patologico, presenteranno i sintomi della sindrome oggetto di indagine e saranno rappresentativi della problematica sanitaria in atto. Nel caso in cui la patologia o la mortalità siano distribuite in più aree del capannone, il veterinario raccoglierà gli animali in punti diversi del capannone. Prima di procedere al conferimento di animali vivi, verificare le condizioni di accettazione del laboratorio di destinazione. In caso di conferimento di animali vivi, il trasporto dovrà avvenire in modo rispettoso del benessere, all'interno di scatoloni puliti, dotati di fori di aerazione e col fondo coperto da uno strato pulito di truciolo o di altro materiale assorbente

<sup>e</sup> Nel sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe) è disponibile un sistema interattivo di reportistica, che descrive la sensibilità agli antibiotici dei batteri isolati dai campioni diagnostici conferiti ad IZSVe (<https://www.izsvenezie.it/temi/altri-temi/antibiotico-resistenza-sensibilita/report-pubblico/>).

## 10.3 Terapia antimicrobica delle clostridiosi del coniglio

### Premessa

- Le clostridiosi sono patologie enteriche condizionate del coniglio. La proliferazione dei clostridi trova come principali fattori scatenanti squilibri alimentari, diete iperproteiche, rallentamento della peristalsi e fattori iatrogeni. La riduzione della peristalsi associata alla proliferazione clostridica determina un aumento della concentrazione delle tossine prodotte dai clostridi e la successiva comparsa di un quadro patologico definito enterotossiemia
- Le clostridiosi del coniglio sono sostenute prevalentemente da *Clostridium spiroforme* e *Clostridium perfringens*. Nonostante la letteratura scientifica individui in *C. perfringens* di tipo E un ruolo patologico primario, il tossinotipo di *C. perfringens* più comunemente associato a patologia nel coniglio è rappresentato dal tossinotipo A. Un'elevata percentuale di ceppi appartenenti al tossinotipo A, inoltre, è portatrice del gene codificante la tossina  $\beta_2$
- Saltuariamente possono proliferare altre specie clostridiche responsabili di enterotossiemia in specie animali diverse, il cui ruolo nell'enterotossiemia del coniglio non è stato ancora chiarito (es. *Paenibacillus (Clostridium) sordellii*, *C. septicum*, *C. tetani*). E' noto invece il ruolo enteropatogeno di *Clostridioides difficile*, il cui isolamento richiede tecniche batteriologiche dedicate e non eseguite routinariamente nei laboratori diagnostici. Fra le clostridiosi del coniglio va ricordata anche la malattia di Tyzzer, sostenuta da *Clostridium piliforme*, che tuttavia è sostanzialmente scomparsa dall'allevamento intensivo
- La terapia delle clostridiosi del coniglio è complicata dall'impossibilità di fare ricorso agli antibiotici beta-lattamici somministrati per via orale, considerata la loro tossicità per questa specie animale, e dall'elevata resistenza intrinseca di *C. spiroforme* agli antibiotici
- I principi attivi contenuti in specialità medicinali veterinarie o premisce medicate per la terapia della clostridiosi del coniglio appartengono alle classi delle tetracicline, dei sulfamidici, dei polipeptidi ciclici (zinco-bacitracina) e delle pleuromutiline (tiamulina)
- Nel coniglio il profilo di sensibilità agli antibiotici di *C. spiroforme* evidenzia le seguenti percentuali di sensibilità<sup>a</sup>, riportate in ordine decrescente: 93,1% nei confronti della doxiciclina, 23,5% nei confronti della valnemulina, 15,9% nei confronti della tiamulina e 9,7% nei confronti della zinco-bacitracina

- Nel coniglio il profilo di sensibilità agli antibiotici di *C. perfringens* evidenzia le seguenti percentuali di sensibilità<sup>b</sup>, riportate in ordine decrescente: 94,2% nei confronti della doxiciclina 89,2% nei confronti della valnemulina, 79% nei confronti della zinco-bacitracina e 68,5% nei confronti della tiamulina

Per approfondimenti si rimanda ad ulteriori pubblicazioni sull'argomento<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

### Anamnesi

- a) L'allevatore richiede il supporto del veterinario riferendo problematiche enteriche in un gruppo di animali (più comunemente conigli nelle fasi di post-svezzamento e ingrasso) e/o innalzamento della mortalità giornaliera<sup>c</sup>

### Rilievi clinici

- b) Il veterinario interviene prontamente effettuando una visita nell'allevamento. L'osservazione degli animali può evidenziare quadri clinici profondamente diversi: fenomeni diarroici gravi, con scariche violente che comportano svuotamento del tratto digerente, e del cieco in particolare, sono indicativi di una clostridiosi sostenuta da *C. spiroforme*. In questi casi il materiale diarroico potrà contenere tracce ematiche. Gli animali risulteranno emaciati, disidratati e fortemente imbrattati di materiale fecale. Le clostridiosi sostenute da *C. perfringens* e/o da specie clostridiche diverse da *C. spiroforme*, invece, sono normalmente associate a timpanismo addominale con o senza imbrattamento fecale del posteriore. Nei casi più gravi le feci diarroiche potranno contenere tracce ematiche
- c) Il veterinario indaga sulla presenza di fattori predisponenti o scatenanti, ed in particolare sulla tipologia di mangime somministrato, sul regime alimentare, sulla temperatura e sulla velocità dell'aria. Il veterinario cercherà di valutare l'idoneità del regime alimentare, della composizione del mangime e dei parametri microclimatici, dando all'allevatore eventuali suggerimenti per il miglioramento delle condizioni di salute degli animali. Nel caso il veterinario sospetti una clostridiosi da *C. spiroforme*, durante l'indagine anamnestica dovrà porre particolare attenzione a possibili fattori scatenanti di natura iatrogena

### Rilievi autotipici

- d) In caso di sospetta clostridiosi è fondamentale che il veterinario esegua alcune necroscopie<sup>d</sup> in allevamento. A seguito dell'apertura della carcassa di alcuni soggetti deceduti, in caso di clostridiosi sostenuta da *C. spiroforme*, il veterinario evidenzierà tifliti generalmente molto gravi, spesso a carattere emorragico, senza che vi sia interessamento delle anse del piccolo intestino o del colon. Il cieco risulterà generalmente svuotato di materiale alimentare, con pareti assottigliate, talvolta edematose e disseminate di petecchie e/o soffusioni emorragiche. Il mancato coinvolgimento delle anse del piccolo intestino rappresenta un elemento fondamentale per discriminare un'enterotossitemia sostenuta da *C. spiroforme* da una colibacillosi, che vede invece primariamente colpite le anse del piccolo intestino. In caso di clostridiosi sostenute da *C. perfringens* e/o clostridi minori, invece, il quadro anatomopatologico tipico sarà rappresentato dalla dilatazione timpanica del cieco e dalla dilatazione delle anse intestinali (sia piccolo intestino che colon). Nei casi più gravi si osserveranno congestioni, petecchie e soffusioni a carico della sierosa intestinale (dal cieco al colon), da localizzate a generalizzate. Sia il cieco che le altre anse intestinali conterranno materiale di origine alimentare di diversa consistenza. Generalmente la peristalsi intestinale risulta ridotta o assente. Sulla base dei reperti macroscopici precedentemente descritti il veterinario conferma il sospetto di clostridiosi e la necessità di procedere ad una terapia mirata

### Analisi di laboratorio raccomandate a supporto della diagnosi

- e) Il veterinario decide di fare ricorso all'aiuto del laboratorio. Preleva quindi almeno 4-6 animali sintomatici dal gruppo colpito e li invia al laboratorio<sup>e</sup>, compilando debitamente la scheda accompagnatoria prevista. Il veterinario avrà cura di inviare al laboratorio animali senza terapia antibiotica in atto. In caso di sospetta clostridiosi è importante inviare al laboratorio soggetti



in fase terminale o appena deceduti, in quanto la rapida moltiplicazione post-mortale dei clostridi può condizionare i risultati degli esami batteriologici

- f) A distanza di 2-3 gg lavorativi il laboratorio renderà disponibili gli esiti dell'esame batteriologico e batterioscopico, grazie ai quali il veterinario potrà emettere una diagnosi di clostridiosi e, a distanza di ulteriori 24 h, i risultati della MIC o del test epsilometrico (E-test)

### Terapia

- g) In base alla gravità del quadro clinico, al decorso della patologia e all'andamento della mortalità giornaliera, il veterinario deciderà di attuare una terapia antibiotica, eventualmente, nei casi più gravi, senza attendere gli esiti del laboratorio, dovendo preservare la salute ed il benessere degli animali ed evitare un'ulteriore propagazione della patologia
- h) Il veterinario utilizzerà principi attivi registrati nel coniglio per la terapia delle clostridiosi (zinco-bacitracina, tiamulina, tetracicline, sulfamidici potenziati), tenendo anche conto dei principi del *prudent use* degli antibiotici, della propria esperienza professionale, degli risultati delle analisi di laboratorio, se disponibili, ed eventualmente dello storico aziendale o di informazioni di tipo epidemiologico disponibili da altre fonti<sup>f</sup>
- i) Il veterinario, inoltre, dovrà considerare l'età degli animali (ad es., in prossimità dell'età di macellazione potrebbe non essere opportuno mettere in atto una terapia) oltre al tempo di sospensione previsto per il principio attivo (specialità medicinale o premiscela medicata) prescelto
- j) In caso di mancata risoluzione del problema sanitario con l'antimicrobico utilizzato, il veterinario:
- valuterà se sussistono i presupposti per provvedere ad una segnalazione di farmacovigilanza
  - potrà decidere di prescrivere un altro antimicrobico registrato per la terapia delle clostridiosi
  - valuterà, se possibile e/o opportuno, il ricorso alla vaccinazione

L'evoluzione del quadro clinico verso altre patologie ad eziologia batterica (ad es. colibacillosi) dovrà essere confermata dal laboratorio prima di procedere alla prescrizione di nuove terapie specifiche

**Tabella 21. Principi attivi utilizzabili per la terapia delle clostridiosi del coniglio**

Via di somministrazione	Principi attivi		
	1 <sup>a</sup> scelta	2 <sup>a</sup> scelta	3 <sup>a</sup> scelta
Terapia parenterale	tetracicline* sulfamidici*	nd	nd
Terapia orale	polipeptidi ciclici** pleuromutiline**	nd	nd

\* Classificazione WHO: Highly Important Antimicrobials

\*\* Classificazione WHO: Important Antimicrobials

nd: principi attivi non disponibili

**Nota:** Le indicazioni riportate in tabella vanno applicate tenendo conto della situazione epidemiologica aziendale e/o locale, per quanto riguarda la prevalenza delle resistenze antimicrobiche, e alla luce delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili.

<sup>a</sup> Dati ottenuti nei laboratori di IZSVE; periodo di riferimento: 2017-2020; metodo utilizzato: MIC numero ceppi batterici saggiati: 1016, provenienti da 224 allevamenti

<sup>b</sup> Dati ottenuti nei laboratori di IZSVE; periodo di riferimento: 2017-2020; numero ceppi batterici saggiati: 835, provenienti da 205 allevamenti

<sup>c</sup> La mortalità giornaliera dev'essere registrata in apposito modulo, cartaceo o informatizzato, facilmente consultabile dal veterinario. Un facsimile di scheda registrazione mortalità è riportato nell'allegato 1

<sup>d</sup> Le necroskopie non devono essere eseguite all'interno del capannone ove sono stabulati gli animali. Il veterinario procederà all'esecuzione delle necroskopie utilizzando strumentario idoneo, in condizioni di sicurezza, ed evitando accuratamente il percolamento di liquidi o materiali patologici. Al termine delle operazioni si procederà al lavaggio e disinfezione dello strumentario utilizzato e dell'area ove sono state eseguite le necroskopie

<sup>3</sup> Gli animali inviati al laboratorio, prelevati dal gruppo interessato dall'episodio patologico, presenteranno i sintomi della sindrome oggetto di indagine e saranno rappresentativi della problematica sanitaria in atto. Nel caso in cui la patologia o la mortalità siano distribuite in più aree del capannone, il veterinario raccoglierà gli animali in punti diversi del capannone. Prima di procedere al conferimento di animali vivi, verificare le condizioni di accettazione del laboratorio di destinazione. In caso di conferimento di animali vivi, il trasporto dovrà avvenire in modo rispettoso del benessere, all'interno di scatoloni puliti, dotati di fori di aerazione e col fondo coperto da uno strato pulito di truciolo o di altro materiale assorbente

<sup>f</sup> Nel sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe) è disponibile un sistema interattivo di reportistica, che descrive la sensibilità agli antibiotici dei batteri isolati dai campioni diagnostici conferiti ad IZSVe (<https://www.izsvenezie.it/temi/altri-temi/antibiotico-resistenza-sensibilita/report-pubblico/>).

## 10.4 Terapia antimicrobica dell'enteropatia enzootica del coniglio (ERE)

### Premessa

- L'Enteropatia enzootica del coniglio (ERE: Enzootic Rabbit Enteropathy), nota anche come enterocolite enzootica, è comparsa dapprima in Francia e poi in Italia nella seconda metà degli anni ottanta
- La sua eziologia è tutt'oggi discussa, ma si ritiene probabile il coinvolgimento di una componente batterica Gram-positiva, alla luce della parziale efficacia terapeutica di alcuni antibiotici. Più recentemente è stato ipotizzato il coinvolgimento di una nuova specie batterica (*Clostridium cunicoli*) nell'eziopatogenesi dell'ERE
- La diagnosi di ERE può avvenire solo su base clinica ed anatomo-patologica, ma, al momento, non batteriologica. Gli aspetti salienti di questa patologia sono: diminuzione dell'appetito, diarrea (incostante), dilatazione gastrica, costipazione del cieco, accumulo di muco nel colon, assenza di specifici fenomeni infiammatori a carico degli organi interni
- La prevalenza intra-aziendale della patologia è solitamente molto elevata, così come la mortalità, in assenza di terapia
- Alcuni antibiotici, attivi prevalentemente contro batteri Gram-positivi, o con attività anticlostridica, riportano l'ERE come indicazione terapeutica nel foglietto illustrativo e non sono classificati come CIA

Per approfondimenti si rimanda ad ulteriori pubblicazioni sull'argomento<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

### Anamnesi

- a) L'allevatore richiede il supporto del veterinario riferendo problematiche enteriche in un gruppo di animali (solitamente comparsa di gonfiori addominali nella fase di post-svezzamento), riduzione dell'assunzione di alimento e/o innalzamento della mortalità giornaliera, che può raggiungere livelli drammatici

### Rilievi clinici

- b) Il veterinario interviene prontamente effettuando una visita nell'allevamento. L'osservazione degli animali evidenzia fenomeni diarroici di varia gravità in una percentuale non trascurabile di conigli, gonfiori addominali associati a rumore di sciacquo (gli animali smettono di alimentarsi ma continua l'assunzione idrica) ed eventuale mortalità, anche molto elevata

### Rilievi autoptici

- c) Il veterinario può decidere di eseguire alcune necroskopie in allevamento: a seguito dell'apertura della carcassa di alcuni soggetti deceduti, il veterinario evidenzia gonfiore dello sto-



maco, con abbondante presenza di liquido al suo interno ma assenza di alimento solido, significativa dilatazione delle anse intestinali (prevalentemente del colon) al cui interno si potrà determinare accumulo di muco dovuto all'arresto dell'attività peristaltica, coprostasi segmentale del cieco, atonia ciecale

- d) Il veterinario conferma quindi il sospetto di ERE e la necessità di procedere ad una terapia specifica

#### Analisi di laboratorio raccomandate a supporto della diagnosi

- e) Il veterinario, soprattutto nel caso di prima comparsa dell'ERE, che tende a ripetersi per più cicli produttivi, decide di fare ricorso al laboratorio. Preleva quindi almeno 4-6 animali sintomatici dal gruppo colpito (o, in alternativa, anche animali morti da poche ore) e li invia al laboratorio, compilando debitamente la scheda accompagnatoria prevista. Il veterinario avrà cura di inviare al laboratorio animali senza terapia antibiotica in atto. Il laboratorio, entro una giornata lavorativa dal conferimento, potrà confermare il sospetto di ERE su base anatomo-patologica, mentre gli esami batteriologici daranno esito negativo e non saranno di utilità, se non nell'ambito della diagnosi differenziale

#### Terapia

- f) In base alla gravità del quadro clinico, al decorso della patologia e all'andamento della mortalità giornaliera, il veterinario deciderà di attuare una terapia antibiotica, eventualmente, nei casi più gravi, senza attendere gli esiti del laboratorio, dovendo preservare la salute ed il benessere degli animali ed evitare un'ulteriore propagazione della patologia
- a. Il veterinario utilizzerà principi attivi registrati nel coniglio per la terapia dell'ERE (zinco-bacitracina, valnemulina, tiamulina), tenendo anche conto della propria esperienza, ed eventualmente, dello storico aziendale, oltre che dei principi del *prudent use* degli antibiotici
  - b. Il veterinario, inoltre, dovrà considerare l'età degli animali (ad es., in prossimità dell'età di macellazione potrebbe non essere opportuno mettere in atto una terapia) oltre al tempo di sospensione previsto per il principio attivo (specialità medicinale o premiscela medicata) scelto
- g) In caso di mancata risoluzione del problema sanitario con l'antimicrobico utilizzato, il veterinario:
- valuterà se sussistono i presupposti per provvedere ad una segnalazione di farmacovigilanza
  - potrà decidere di prescrivere un altro antimicrobico registrato per la terapia dell'ERE

L'evoluzione del quadro clinico verso altre patologie ad eziologia batterica (ad es. colibacillosi) dovrà essere confermata dal laboratorio prima di procedere alla prescrizione di nuove terapie specifiche

Tabella 22. Principi attivi utilizzabili per la terapia dell'enteropatia enzootica del coniglio

Via di somministrazione	Principi attivi		
	1 <sup>a</sup> scelta	2 <sup>a</sup> scelta	3 <sup>a</sup> scelta
Terapia orale	polipeptidi ciclici* (zinco-bacitracina) pleuromutiline* (tiamulina e valnemulina)	aminoglicosidi**	nd

\* Classificazione WHO: Important Antimicrobials

\*\* Classificazione WHO: High Priority Critically Important Antimicrobials

nd: principi attivi non disponibili

**Nota:** Le indicazioni riportate in tabella vanno applicate tenendo conto della situazione epidemiologica aziendale e/o locale, per quanto riguarda la prevalenza delle resistenze antimicrobiche, e alla luce delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili

<sup>a</sup> La mortalità giornaliera dev'essere registrata in apposito modulo, cartaceo o informatizzato, facilmente consultabile dal veterinario. Un facsimile di scheda registrazione mortalità è riportato nell'allegato 1.

<sup>b</sup> Le necroscopie non devono essere eseguite all'interno del capannone ove sono stabulati gli animali. Il veterinario procederà all'esecuzione delle necroscopie utilizzando strumentario idoneo, in condizioni di sicurezza, ed evitando accuratamente il percolamento di liquidi o materiali patologici. Al termine delle operazioni si procederà al lavaggio e disinfezione dello strumentario utilizzato e dell'area ove sono state eseguite le necroscopie

<sup>c</sup> Gli animali inviati al laboratorio, prelevati dal gruppo interessato dall'episodio patologico, presenteranno i sintomi della sindrome oggetto di indagine e saranno rappresentativi della problematica sanitaria in atto. Nel caso in cui la patologia o la mortalità siano distribuite in più aree del capannone, il veterinario raccoglierà gli animali in punti diversi del capannone. Prima di procedere al conferimento di animali vivi, verificare le condizioni di accettazione del laboratorio di destinazione. In caso di conferimento di animali vivi, il trasporto dovrà avvenire in modo rispettoso del benessere, all'interno di scatoloni puliti, dotati di fori di aerazione e col fondo coperto da uno strato pulito di truciolo o di altro materiale assorbente

## 10.5 Terapia antimicrobica della stafilococcosi del coniglio

### Premessa

- *Staphylococcus aureus* è un commensale della cute e delle mucose nasali del coniglio, ed è caratterizzato da elevata resistenza ambientale
- Spesso i ceppi di *S. aureus* isolati dal coniglio sono portatori di resistenze multiple agli antibiotici
- *S. aureus* può determinare nel coniglio una molteplicità di patologie: piaghe podali, dermatiti, mastiti, polmoniti, metriti etc. Le patologie più comuni e più rilevanti dal punto di vista delle ricadute economiche per l'allevatore sono le piaghe podali, le mastiti e le dermatiti dei coniglietti neonati (stafilococcosi neonatale)
- La stafilococcosi è una malattia condizionata da fattori ambientali e gestionali. Fra i fattori ambientali vanno considerate gabbie non idonee, che possono causare microtraumi a carico della cute, e in particolare alle regioni podali, unitamente a condizioni di scarsa luminosità ed eccessiva umidità ambientale. Queste ultime, infatti, favoriscono la diffusione della dermatomicosi che funge spesso da apripista nei confronti di *S. aureus*. Fra i fattori condizionanti di tipo gestionale vanno considerati l'acquisto di riproduttori portatori di ceppi ad elevata virulenza di *S. aureus* ed il pareggiamento di nidi infette. Peraltro, la semplice manipolazione degli animali da parte del personale d'allevamento, la dispersione di pelo e la pulverulenza possono contribuire alla disseminazione di *S. aureus*, anche per via aerogena, all'interno del capannone
- Sebbene *S. aureus* sia un microrganismo commensale della cute del coniglio, alcuni cloni, appartenenti generalmente (ma non esclusivamente) al MLST clonal complex CC ST121, sono caratterizzati da spiccata virulenza per questa specie; essi inoltre, mostrando attitudine alla diffusione intra-aziendale e alla cronicizzazione, sono in grado di determinare importanti riduzioni della produttività dell'allevamento, tali da imporre la completa sostituzione del parco riproduttori a seguito di un vuoto sanitario
- È possibile vaccinare i conigli nei confronti della stafilococcosi ricorrendo all'allestimento di vaccini stabulogeni, ma, perché la vaccinazione risulti utile, è necessario individuare con precisione il clone batterico responsabile della patologia in causa
- L'impatto sanitario della stafilococcosi può essere rilevante, rendendo necessario il ricorso alla terapia antimicrobica per contenere la mortalità e cercare di preservare la salute degli animali allevati. I principi attivi contenuti in specialità medicinali veterinarie o premiscele medicate per la terapia della stafilococcosi del coniglio appartengono alle classi delle tetracicline, dei fluorochinoloni e dei sulfamidici
- Il veterinario può sospettare la stafilococcosi su base clinica, anatomopatologica e anamnestica. La diagnosi eziologica, invece, richiede il ricorso ad un laboratorio diagnostico che effettuerà un esame batteriologico dagli organi colpiti
- Nel coniglio il profilo di sensibilità agli antibiotici di *S. aureus* evidenzia le seguenti percentuali di sensibilità<sup>a</sup>, riportate in ordine decrescente: 91,9% nei confronti della doxiciclina, 89,7% nei confronti dell'ampicillina, 87% nei confronti della penicillina, 64,5% nei confronti della tiamulina, 38,2% nei confronti della tilmicosina e 6,5% nei confronti della tilosina

Per approfondimenti si rimanda ad ulteriori pubblicazioni sull'argomento<sup>1,2,3,4,5</sup>

### Anamnesi

- a) L'allevatore richiede il supporto del veterinario riferendo alcune delle seguenti problematiche sanitarie: dermatiti necrotiche nei neonati, eccessiva incidenza di mastiti, eccessiva prevalenza di piaghe plantari, problematiche respiratorie (soprattutto nei coniglietti in lattazione), scarsa fertilità, con o senza incremento della mortalità giornaliera<sup>b</sup>

### Rilievi clinici

- b) Il veterinario interviene prontamente effettuando una visita nell'allevamento. L'osservazione degli animali evidenzia: diffusione di mastiti necrotiche o apostematose nelle fattrici, eccessiva diffusione di piaghe plantari fra i riproduttori, difficoltà respiratoria (da incremento della frequenza respiratoria fino alla dispnea) in una percentuale non trascurabile di coniglietti lattanti, presenza di dermatiti necrotiche e mortalità nei neonati
- c) Il veterinario indaga sulla presenza di fattori predisponenti o scatenanti, ambientali, microclimatici o gestionali, suggerendo all'allevatore gli eventuali interventi correttivi

### Rilievi autoptici

- d) Il veterinario può decidere di eseguire alcune necroscopie in allevamento: a seguito dell'apertura della carcassa di alcuni soggetti deceduti, il veterinario evidenzia mastiti, dermatiti, polmoniti o metriti, spesso a carattere necrotico. Il veterinario conferma quindi il sospetto di stafilococchi e la necessità di procedere ad una terapia mirata

### Analisi microbiologiche raccomandate a supporto della diagnosi

- e) Il veterinario decide di fare ricorso all'aiuto del laboratorio. Preleva quindi almeno 4-6 animali sintomatici dal gruppo colpito (o, in alternativa, anche animali morti da poche ore) e li invia al laboratorio, compilando debitamente la scheda accompagnatoria prevista. Il veterinario avrà cura di inviare al laboratorio animali senza terapia antibiotica in atto. A distanza di 1-2 gg lavorativi il laboratorio renderà disponibili gli esiti dell'esame batteriologico, grazie ai quali il veterinario potrà emettere una diagnosi eziologica e, a distanza di ulteriori 24 h, i risultati dell'antibiogramma o della MIC
- f) Se del caso, il veterinario chiederà al laboratorio ulteriori accertamenti per la caratterizzazione molecolare degli isolati batterici, e la conservazione dei ceppi batterici di interesse, per eventuale allestimento di un vaccino stabulogeno

### Terapia

- g) In base alla gravità del quadro clinico, al decorso della patologia e all'andamento della mortalità giornaliera, il veterinario deciderà se attuare la terapia:
  - dopo aver ricevuto gli esiti degli accertamenti di laboratorio, basandosi sull'antibiogramma/MIC per la scelta del principio attivo da utilizzare
  - senza attendere gli esiti del laboratorio nei casi più gravi, dovendo preservare la salute ed il benessere degli animali ed evitare un'ulteriore propagazione della patologia. In questo caso il veterinario, ai fini della scelta del principio attivo, dovrà tener conto, oltre che dei principi del *prudent use* degli antibiotici, anche del profilo di sensibilità dell'agente eziologico risultante da:
    - precedenti analisi di laboratorio effettuate nell'azienda e debitamente archiviate
    - informazioni di tipo epidemiologico disponibili da altre fonti<sup>e</sup>
    - letteratura scientifica

Inoltre, il veterinario dovrà considerare l'età degli animali (ad es., in prossimità dell'età di macellazione potrebbe non essere opportuno mettere in atto una terapia) oltre al tempo di sospensione previsto per il principio attivo (specialità medicinale o premiscela medicata) scelto.

In ogni caso, il veterinario dovrà prescrivere, prioritariamente, farmaci non HPCIA, purché questo non contrasti con i risultati dei test di sensibilità agli antibiotici eventualmente effettuati.

Inoltre, se l'urgenza impone di procedere alla terapia senza far ricorso all'ausilio del laboratorio, e in assenza di precedenti e recenti conferimenti al laboratorio diagnostico, effettuati per la medesima motivazione sanitaria, il veterinario disporrà l'invio di campioni secondo quanto specificato nel precedente paragrafo "Analisi microbiologiche di supporto"; gli esiti di laboratorio così ottenuti andranno ad alimentare lo storico aziendale

- h) In caso di mancata risoluzione del problema sanitario con antibiotici di prima scelta, documentato dalle schede aziendali di mortalità, il veterinario:
- valuterà se sussistono i presupposti per provvedere ad una segnalazione di farmacovigilanza
  - potrà prescrivere, sulla base di specifici accertamenti di laboratorio e test di sensibilità, la somministrazione di un farmaco CIA registrato nel coniglio per la terapia della stafilococchi, cercando di limitare il trattamento agli animali in cui si concentra la mortalità
- i) Se l'antimicrobico HPCIA consente di risolvere la problematica sanitaria, come documentato dalle schede di mortalità aziendali, l'informazione andrà ad alimentare lo storico aziendale. In caso contrario, il veterinario provvederà alla segnalazione di farmacovigilanza
- l) In base ai precedenti esiti di laboratorio e al positivo riscontro clinico, il veterinario potrà prescrivere un farmaco HPCIA registrato per la terapia della stafilococchi del coniglio, anche per il trattamento di successivi casi di stafilococchi che si dovessero ripresentare nel medesimo allevamento, a condizione che:
- l'allevatore intraprenda nel frattempo opportune misure di profilassi vaccinale, documentate da copia della ricetta elettronica prodotta dal veterinario
  - l'allevatore rimuova i fattori predisponenti eventualmente evidenziati dal veterinario o da veterinari dell'azienda sanitaria territorialmente competente
  - il veterinario richieda nuovi esami di laboratorio per confermare l'eziologia e il profilo di resistenza del ceppo batterico isolato dai nuovi episodi di patologia

**Tabella 23. Principi attivi utilizzabili per la terapia della stafilococchi del coniglio**

Via di somministrazione	Principi attivi		
	1 <sup>a</sup> scelta	2 <sup>a</sup> scelta	3 <sup>a</sup> scelta
Terapia parenterale	tetraciline* sulfamidici*	nd	chinoloni***
Terapia orale	tetraciline*	sulfamidici potenziati*	chinoloni***
Terapia cutanea	nd	rifamicine (rifaximina)** amfenicoli*	nd

\* Classificazione WHO: Highly Important Antimicrobials

\*\* Classificazione WHO: High Priority Critically Important Antimicrobials

\*\*\* Classificazione WHO: Highest Priority Critically Important Antimicrobials

nd: principi attivi non disponibili

**Nota:** Le indicazioni riportate in tabella vanno applicate tenendo conto della situazione epidemiologica aziendale e/o locale, per quanto riguarda la prevalenza delle resistenze antimicrobiche, e alla luce delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili

<sup>a</sup> Dati ottenuti nei laboratori di IZSVE; periodo di riferimento: 2017-2020; metodo utilizzato: MIC; numero ceppi batterici saggiati: 685, provenienti da 178 allevamenti

<sup>b</sup> La mortalità giornaliera dev'essere registrata in apposito modulo, cartaceo o informatizzato, facilmente consultabile dal veterinario. Un facsimile di scheda registrazione mortalità è riportato nell'allegato 1

<sup>c</sup> Le necroscopie non devono essere eseguite all'interno del capannone ove sono stabulati gli animali. Il veterinario procederà all'esecuzione delle necroscopie utilizzando strumentario idoneo, in condizioni di sicurezza, ed evitando accuratamente il percolamento di liquidi o materiali patologici. Al termine delle operazioni si procederà al lavaggio e disinfezione dello strumentario utilizzato e dell'area ove sono state eseguite le necroscopie

<sup>d</sup> Gli animali inviati al laboratorio, prelevati dal gruppo interessato dall'episodio patologico, presenteranno i sintomi della sindrome oggetto di indagine e saranno rappresentativi della problematica sanitaria in atto. Nel caso in cui la patologia o la mortalità siano distribuite in più aree del capannone, il veterinario raccoglierà gli animali in punti diversi del capannone.

Prima di procedere al conferimento di animali vivi, verificare le condizioni di accettazione del laboratorio di destinazione. In caso di conferimento di animali vivi, il trasporto dovrà avvenire in modo rispettoso del benessere, all'interno di scatoloni puliti, dotati di fori di aerazione e col fondo coperto da uno strato pulito di truciolo o di altro materiale assorbente

\* Nel sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe) è disponibile un sistema interattivo di reportistica, che descrive la sensibilità agli antimicrobici dei batteri isolati dai campioni diagnostici conferiti ad IZSVe (<https://www.izsvenezie.it/temi/altri-temi/antibiotico-resistenza-sensibilita/report-pubblico/>).

## 10.6 Terapia antibiotica di patologie concomitanti sostenute da agenti microbici diversi

### Premessa

- Nell'allevamento del coniglio da carne il veterinario può essere chiamato a trattare una sindrome sostenuta da microrganismi diversi (ad es. sindrome enterica multifattoriale) o più sindromi sostenute da microrganismi diversi (ad es. sindrome enterica e respiratoria, cutanea ed enterica, etc)
- Le raccomandazioni di EMA1 prevedono che la co-somministrazione possa avvenire solo a fronte di una situazione clinica grave, diagnosticata a livello di laboratorio mediante l'isolamento degli agenti eziologici implicati, e solo sulla base dei risultati di un test di sensibilità agli antibiotici
- Prima di prendere in considerazione la co-somministrazione è indispensabile valutare l'esistenza di specialità contenenti antibiotici non-HPCIA (ad es. sulfamidici o tetracicline) registrate per il trattamento delle patologie in cui sono implicati i due diversi agenti eziologici sospettati
- La co-somministrazione deve avvenire nel rispetto dell'AIC delle due specialità che si vogliono prescrivere, considerando le eventuali incompatibilità tra principi attivi dichiarate nel foglietto illustrativo delle stesse
- La decisione di intervenire con un secondo antimicrobico, dev'essere preceduta da valutazioni in merito alle possibilità di interazione farmacologica (ad es. sinergismo o antagonismo) tra i diversi principi attivi impiegati

### Anamnesi

- a) L'allevatore richiede il supporto del veterinario riferendo problematiche sanitarie e/o l'innalzamento della mortalità giornaliera<sup>a</sup>, osservate in un gruppo di animali in cui è già in atto una terapia antimicrobica per una patologia pregressa

### Rilievi clinici

- b) Il veterinario interviene prontamente effettuando una visita in allevamento. L'osservazione degli animali fa sospettare l'insorgenza di una sindrome ad eziologia batterica diversa rispetto a quella per cui è già in corso un trattamento antimicrobico (ad es. pasteurellosi/stafilococchi concomitante ad una sindrome gastroenterica) ed è accompagnata ad un aumento documentato della mortalità giornaliera  $\geq 2\%$ . Il veterinario indaga sulla presenza di fattori predisponenti o scatenanti, come riportato nelle schede delle presenti Linee Guida dedicate alle singole patologie, e suggerisce gli opportuni interventi correttivi

### Rilievi autoptici in azienda

- c) Il veterinario potrà decidere di eseguire alcune necroscopie<sup>b</sup> in allevamento: a seguito dell'apertura della carcassa di alcuni soggetti deceduti il veterinario evidenzia quadri anatomico-patologici diversi a carico dell'apparato gastro-enterico (ad es. ERE o colibacillosi, per le quali si rimanda ai capitoli dedicati), o lesioni a carico di due diversi apparati (ad es. respiratorio/tegumentario e gastroenterico). Il veterinario sospetta, pertanto, che la mortalità osservata sia determinata da due diversi agenti microbici e ravvisa la necessità di intervenire con un ulteriore antimicrobico rispetto alla terapia già in atto

### Analisi di laboratorio (obbligatorie)



- d) Nel caso in cui sia già in corso una terapia antimicrobica e il veterinario ravvisi l'opportunità di affiancare un secondo principio attivo, dovrà ricorrere al laboratorio diagnostico per la conferma del sospetto eziologico e l'esecuzione di un nuovo test di valutazione della sensibilità agli antibiotici, a meno che nell'azienda non siano già disponibili esiti di laboratorio riferiti al medesimo gruppo di animali. Preleverà quindi almeno 4-6 animali sintomatici dal gruppo colpito (o, in alternativa, animali morti da poche ore) e li invierà al laboratorio<sup>c</sup>, compilando debitamente la scheda accompagnatoria prevista. Nel caso di sindromi clinicamente differenziabili, gli animali dovranno essere rappresentativi di entrambe
- e) Nel caso vi sia la possibilità di adottare interventi di profilassi vaccinali utili a contenere le patologie in atto, fare riferimento a quanto riportato nei capitoli 9 e 10 delle presenti Linee Guida

### Terapia

- f) In base alla gravità del quadro clinico, al decorso della patologia e all'andamento documentato della mortalità giornaliera ( $\geq 2\%$ ), il veterinario deciderà se prescrivere un secondo antimicrobico (co-somministrazione):
  - dopo aver ricevuto gli esiti di laboratorio e basandosi sull'antibiogramma/MIC per la scelta del principio attivo da utilizzare
  - immediatamente, qualora siano già disponibili esiti di laboratorio recenti, originati per le medesime problematiche sanitarie dallo stesso gruppo di animali. In ogni caso, il veterinario dovrà prescrivere prioritariamente farmaci non-HPCIA, a meno che gli esiti dell'antibiogramma/MIC o le informazioni epidemiologiche rese disponibili dalla rete degli IZZSSd non abbiano evidenziato resistenza verso questi antibiotici
- g) Se l'antimicrobico HPCIA co-somministrato o meno, consente di risolvere la problematica sanitaria, come documentato dalle schede di mortalità aziendali, l'informazione andrà ad alimentare lo storico aziendale. In caso contrario, il veterinario valuterà se procedere con la segnalazione di farmacovigilanza
- h) In base ai precedenti esiti di laboratorio e al positivo riscontro clinico, il veterinario potrà prescrivere la co-somministrazione con un farmaco CIA registrato nel coniglio anche per il trattamento di successivi casi di co-morbilità che si dovessero ripresentare nel medesimo allevamento, a condizione che:
  - l'allevatore rimuova i fattori predisponenti eventualmente evidenziati dal veterinario responsabile della gestione sanitaria dell'allevamento o da veterinari dell'azienda sanitaria territorialmente competente
  - il veterinario richieda nuovi esami di laboratorio per confermare l'eziologia e il profilo di resistenza del ceppo batterico isolato dai nuovi episodi di patologia
  - ove possibile, l'allevatore intraprenda misure di profilassi vaccinale delle rimonte e delle femmine in produzione, documentate da copia della ricetta elettronica

<sup>a</sup> La mortalità giornaliera dev'essere registrata in apposito modulo, cartaceo o informatizzato, facilmente consultabile dal veterinario. Un facsimile di scheda registrazione mortalità è riportato nell'allegato 1

<sup>b</sup> Le necroscopie non devono essere eseguite all'interno del capannone ove sono stabulati gli animali. Il veterinario procederà all'esecuzione delle necroscopie utilizzando strumentario idoneo, in condizioni di sicurezza, ed evitando accuratamente il percolamento di liquidi o materiali patologici. Al termine delle operazioni si procederà al lavaggio e disinfezione dello strumentario utilizzato e dell'area ove sono state eseguite le necroscopie

<sup>c</sup> Gli animali inviati al laboratorio, prelevati dal gruppo interessato dall'episodio patologico, presenteranno i sintomi della sindrome oggetto di indagine e saranno rappresentativi della problematica sanitaria in atto. Nel caso in cui la patologia o la mortalità siano distribuite in più aree del capannone, il veterinario raccoglierà gli animali in punti diversi del capannone. Prima di procedere al conferimento di animali vivi, verificare le condizioni di accettazione del laboratorio di destinazione. In caso di conferimento di animali vivi, il trasporto dovrà avvenire in modo rispettoso del benessere, all'interno di scatoloni puliti, dotati di fori di aerazione e col fondo coperto da uno strato pulito di truciolo o di altro materiale assorbente

<sup>d</sup> Nel sito web dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe) è disponibile un sistema interattivo di reportistica, che descrive la sensibilità agli antimicrobici dei batteri isolati dai campioni diagnostici conferiti ad IZSVe (<https://www.izsvenezie.it/temi/altri-temi/antibiotico-resistenza-sensibilita/report-pubblico/>).



## 11. Bibliografia

### Acronimi e definizioni

1. Unione Europea, Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11.12. 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=it>)

### Introduzione: l'antibiotico resistenza nell'allevamento del coniglio da carne

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>)
2. World Organization for Animal Health (WHO). Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision 2018. WHO CIA list 6th rev.: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>
3. Compri M., Mader R., Mazzolini E., de Angelis G., Mutters N.T., Rajendran N.B., Galia L., Tacconelli E., Schrijver R., the ARCH working group, White Paper: Bridging the gap between surveillance data and antimicrobial stewardship in the animal sector—practical guidance from the JPIAMR ARCH and COMBACTE-MAGNET EPI-Net networks, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 75, Issue Supplement\_2, December 2020, Pages ii52–ii66, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa429>
4. Agnoletti F., Brunetta R., Bano L., Drigo I., Mazzolini E. (2018). Longitudinal study on antimicrobial consumption and resistance in rabbit farming. Int J Antimicrob Agents. 2018 Feb; 51(2):197-205. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.007. Epub 2017 Oct 27. PMID:29111433)

### La biosicurezza nell'allevamento cunicolo

1. Dewulf J. and Van Immerseel F. eds. Biosecurity in Animal Production and Veterinary Medicine. From principles to practice. 2019, CABI
2. Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche - Brescia, La biosicurezza in veterinaria. aprile 2009. ISBN 978-88-902814-8-8. <https://www.fondiz.it/quaderni/>

### Il benessere nell'allevamento del coniglio da carne

1. Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 146. “Attuazione della direttiva 98/58/CE relativa alla protezione degli animali negli allevamenti”. Gazzetta Ufficiale n. 95 del 24 aprile 2001. <https://www.politicheagricole.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/942>
2. European Food Safety Agency, EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW); Health and welfare of rabbits farmed in different production systems. EFSA Journal 2020;18(1):5944; doi: 10.2903/j.efsa.2020.5944. Available online: <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/5944>
3. Ministero della Salute, Linee guida nazionali in materia di protezione di conigli allevati per la produzione di carne” (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82636&parte=2&serie=>)

### La riproduzione

1. Legge n. 74 del 11 marzo 1974, “Modificazioni ed integrazioni della legge 25 luglio 1952, n. 1009, e del relativo regolamento sulla fecondazione artificiale degli animali”, GU n.80 del 26-3-1974.

### L'alimentazione

1. De Blas C. and Wiseman J. Eds. Nutrition of the rabbit, 2<sup>nd</sup> ed. CABI 2019. ISBN: 1845936930, 9781845936938
2. Unione Europea, Regolamento (UE) 2019/4 del parlamento europeo e del consiglio dell'11 dicembre 2018, relativo alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'utilizzo di mangimi medicati, che modifica il regolamento (CE) n. 183/2005 del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga la direttiva 90/167/CEE del Consiglio. Gazzetta ufficiale Unione europea del 7.1.2019

### L'acqua di abbeverata

1. Decreto Legislativo 2 febbraio 2001 n. 31 "Attuazione della direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano". G.U. 3 marzo 2001, n. 52
2. Dorr P.M., Madson D., Spencer W., Scheidt A. B., Almond G. W. (2009). Impact of pH modifiers and drug exposure on the solubility of pharmaceutical products commonly administered through water delivery systems. Journal of Swine Health and Production. 17(4), p. 217-222
3. Marx J.O. et al. (2014). Antibiotic administration in the drinking water of mice. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science 53 (3), 301-306
4. Scandurra S. (2013). Veterinary drugs in drinking water used for pharmaceutical treatments in breeding farms, [Dissertation thesis], Alma Mater Studiorum Università di Bologna. Dottorato di ricerca in Scienze degli alimenti, nutrizione animale e sicurezza alimentare, 25 Ciclo. DOI 10.6092/unibo/amsdottorato/5673

### La scelta dell'antibiotico

1. Wheler C.L. "Antimicrobial Drug Use in Rabbits, Rodents, and Ferrets" in Giguere S., Prescott J.F., Dowling P.M. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th Ed. 2013. Wiley Blackwell, Ames, Iowa.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2018, VET 01 Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, 5th edition. <https://clsi.org/standards/products/veterinary-medicine/documents/vet01/>
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2018, VET 01S Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, 5th edition. <https://clsi.org/standards/products/veterinary-medicine/documents/vet01s/>
4. Compri M., Mader R., Mazzolini E., de Angelis G., Mutters N.T., Rajendran N.B., Galia L., Tacconelli E., Schrijver R., the ARCH working group, White Paper: Bridging the gap between surveillance data and antimicrobial stewardship in the animal sector—practical guidance from the JPIAMR ARCH and COMBACTE-MAGNET EPI-Net networks, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 75, Issue Supplement\_2, December 2020, Pages ii52–ii66, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa429>
5. Unione Europea, Comunicazione della Commissione, Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria (2015/C 299/04). Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 11.9.2015 C299/7.
6. World Organization for Animal Health (WHO). Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision 2018. WHO CIA list 6th rev.: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>
7. European Medicine Agency (EMA), 2020. Advice on implementing measures under Article 106 (6) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products – scientific problem anal-

ysis and recommendations to ensure a safe and efficient administration of oral veterinary medicinal products via route other than medicated feed EMA/CVMP/508559/2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-106-6-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-scientific-problem-analysis-recommendations-ensure-safe-efficient\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-106-6-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-scientific-problem-analysis-recommendations-ensure-safe-efficient_en.pdf)

#### Terapia antimicrobica della pasteurellosi respiratoria del coniglio

1. Massacci F. R., Magistrali C. F., Cucco L., Curcio L., Bano L., Mangili P. M., Scoccia E., Bisgaard M., Aalbæk B., Christensen H. (2018). Characterization of *Pasteurella multocida* involved in rabbit infections. Veterinary Microbiology, 213:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.023>
2. Dabo S. M., Confer A.W., Montelongo M., Lue Y.S. 1999. Characterization of rabbit *Pasteurella multocida* isolates by use of whole-cell, outer-membrane, and polymerase chain reaction typing. Comparative Medicine, Volume 49, Number 5, October 1999, pp. 551-559(9)

#### Terapia antimicrobica della colibacillosi del coniglio

1. Agnoletti F., Bano L., Cocchi M., Mazzolini E. (2006). Aggiornamenti sulle enteriti batteriche del coniglio. Riv. Zoot. Vet., vol. 34, n. 1,3-12
2. Badagliacca P., Agnoletti F., Drigo I., Merildi V., Lopes F., Pompili C., Mangone I., Scacchia M., Tonelli A., Masson L. 2018. Virulence gene profiles of rabbit enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in Northern Italy. Vet Ital. 2018 Sep 30;54(3):189-196. doi: 10.12834/VetIt.859.4260.2

#### Terapia antimicrobica delle clostridiosi del coniglio

1. Agnoletti F., Bano L., Cocchi M., Mazzolini E. (2006). Aggiornamenti sulle enteriti batteriche del coniglio. Riv. Zoot. Vet., vol. 34, n. 1, 2006, pp 29-38
2. Agnoletti F., Bacchin C., Bano L., Passera A., Favretti M., Mazzolini E. (2007). Antimicrobial susceptibility to zinc bacitracin of *Clostridium perfringens* of rabbit origin. World Rabbit Sci. 15:19-22
3. Agnoletti F., Ferro T., Guolo A., Marcon B., Cocchi M., Drigo I., Mazzolini E., Bano L. (2009). A survey of *Clostridium* spiroforme antimicrobial susceptibility in rabbit breeding. Vet. Microbiol. 136, 188-191
4. Agnoletti F., Bonci M., Drigo I., Bano L. (2010). Sensibilità agli antimicrobici di *Clostridium perfringens* isolato da conigli da carne. Summa, 6, 43-48
5. Drigo I., Bacchin C., Cocchi M., Bano L., Agnoletti F. (2008). Development of PCR protocols for specific identification of *Clostridium* spiroforme and detection of binary-toxin genes in stool specimens and bacterial isolates. Vet. Microbiol. 131, 414-418
6. Drigo I., Mazzolini E., Bacchin C., Tonon E., Puiatti C., Bano L., Spigaglia P., Barbanti F., Agnoletti F. (2015). Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from rabbits raised for meat production. Vet Mic. 181, 303-307

#### Terapia antimicrobica dell'enteropatia enzootica del coniglio (ERE)

1. Djukovic A., Garcia-Garcera M., Martínez-Paredes E., Isaac S., Artacho A., Martínez J., Ubeda C. (2018). Gut colonization by a novel *Clostridium* species is associated with the onset of enzootic rabbit enteropathy. Veterinary Research, 49:123

2. Licois D., Coudert P., Ceré N. (2000). Epizootic enterocolitis of the rabbit: review of current research. In: 7th World Rabbit Congress, volume B, pp 187–194
3. Licois D., Wyers M., Coudert P. (2005). Epizootic rabbit enteropathy: experimental transmission and clinical characterization. *Vet Res* 36:601–613
4. Maertens L., Cornez B., Vereecken M., Van Oye S. (2010). Efficacy study of soluble bacitracin (Bacivet S®) in a chronically infected epizootic rabbit enteropathy environment. *World Rabbit Sci* 13:165–178
5. Marlier D., Dewrée R., Lassence C., Licois D., Mainil J., Coudert P., Meulemans L., Ducatelle R., Vindevogel H. (2006). Infectious agents associated with epizootic rabbit enteropathy: isolation and attempts to reproduce the syndrome. *Vet J* 172:493–500
6. Szalo I.M., Lassence C., Licois D., Coudert P., Poulipoulis A., Vindevogel H., Marlier D. (2007). Fractionation of the reference inoculum of epizootic rabbit enteropathy in discontinuous sucrose gradient identifies aetiological agents in high density fractions. *Vet J* 173:652–657

#### Terapia antimicrobica della stafilococcosi del coniglio

1. Agnoletti F., Mazzolini E., Bacchin C., Bano L., Berto G., Rigoli R., Muffato G., Coato P., Tonon E., Drigo I. (2014). First reporting of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in an industrial rabbit holding and in farm-related people. *Veterinary Microbiology* 170, 172-177
2. Hermans K., DeHerdt P., Devriese L.A., Hendrickx W., Godard C., Haesebrouck F. (1999). Colonization of rabbits with *Staphylococcus aureus* in flocks with and without chronic staphylococcosis. *Vet. Microbiol.*, 67, pp. 37-46
3. Vancraeynest D., Hermans K., Haesebrouck F. Genotypic and phenotypic screening of high and low virulence *Staphylococcus aureus* isolates from rabbits for biofilm formation and MSCRAMMs (2004). *Vet. Microbiol.* 103 (2004), pp. 241-247
4. Viana D., Selva L., Segura P., Penadés J.R., Corpa J.M. (2007). Genotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from rabbit lesions. *Vet. Microbiol.*, 121 (2007), pp. 288-298.
5. Vancraeynest D., Haesebrouck F., Hermans K. (2007). Multiplex PCR assay for the detection of high virulence rabbit *Staphylococcus aureus* strains. *Vet. Microbiol.* 121 (2007), pp. 368-372

#### Terapia antimicrobica di patologie concomitanti sostenute da agenti microbici diversi

1. European Medicine Agency (EMA), 2020. Advice on implementing measures under Article 106 (6) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products – scientific problem analysis and recommendations to ensure a safe and efficient administration of oral veterinary medicinal products via route other than medicated feed EMA/CVMP/508559/2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-106-6-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-scientific-problem-analysis-recommendations-ensure-safe-efficient\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-106-6-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-scientific-problem-analysis-recommendations-ensure-safe-efficient_en.pdf)

**Allegato 1. Facsimile scheda registrazione mortalità**

SCHEMA DI PRODUZIONE				MORTALITA'		Fattrici			Nido	
Lotto		Data F.A.		DATA	ETA'	Ent	Mast	Resp	Ent	Resp
					-7					
					-6					
					-5					
	<i>Fecond.</i>	<i>Pos.</i>	<i>%</i>		-4					
Allattanti					-3					
					-2					
					-1					
					<b>Parto</b>					
Rimonte					1					
					2					
					3					
Nullipare					4					
					5					
					6					
TOTALE					7					
					8					
					9					
Data nido:					10					
					11					
Terapia al parto:					12					
					13					
					14					
					15					
Data/età pareggiamento:					16					
					17					
					18					
N° nidi pareggiati:					19					
					20					
					21					
					22					
N° coniglietti pareggiati:					23					
					24					
					25					
					26					
					27					
					28					
					29					
					30					
					31					
					32					
					33					
					34					
					35					
					36					
					37					
					38					
					39					
					40					

DATA		N° SVEZZATI		SVEZZATI / NIDO		
DATA	ETA'	Morte + elim.		Note Trattamenti	Gestione accrescimento	
		Ent	Resp		RAZIONE	PESO
	41					
	42					
	43					
	44					
	45					
	46					
	47					
	48					
	49					
	50					
	51					
	52					
	53					
	54					
	55					
	56					
	57					
	58					
	59					
	60					
	61					
	62					
	63					
	64					
	65					
	66					
	67					
	68					
	69					
	70					
	71					
	72					
	73					
	74					
	75					
	76					
	77					
	78					
	79					
	80					
	81					
	82					
	83					
	84					
	85					
	86					

## Allegato 2. Indicazioni terapeutiche, vie di somministrazione e priorità di scelta degli antimicrobici utilizzabili per la terapia delle principali patologie batteriche del coniglio.

Fra parentesi è indicata la categoria di appartenenza della famiglia di antimicrobici secondo WHO

Famiglia antimicrobico	Indicazioni terapeutiche	Via di somministrazione	Priorità di scelta
Tetracicline (Highly Important Antimicrobials)	pasteurellosi respiratoria	parenterale o orale	1 <sup>a</sup> scelta
	colibacillosi	parenterale o orale	1 <sup>a</sup> scelta
	clostridiosi	parenterale	1 <sup>a</sup> scelta
	stafilococchi	parenterale o orale	1 <sup>a</sup> scelta
Sulfamidici (Highly Important Antimicrobials)	pasteurellosi respiratoria	parenterale o orale	1 <sup>a</sup> scelta
	colibacillosi	parenterale o orale	1 <sup>a</sup> scelta
	clostridiosi	parenterale	1 <sup>a</sup> scelta
	stafilococchi	parenterale	1 <sup>a</sup> scelta
Sulfamidici potenziati (Highly Important Antimicrobials)	pasteurellosi respiratoria	orale	2 <sup>a</sup> scelta
	colibacillosi	orale	2 <sup>a</sup> scelta
	stafilococchi	orale	2 <sup>a</sup> scelta
Pleuromutiline <sup>1</sup> (Important Antimicrobials)	clostridiosi ed enteropatia enzootica	orale	1 <sup>a</sup> scelta
Polipeptidi ciclici <sup>2</sup> (Important Antimicrobials)	clostridiosi ed enteropatia enzootica	orale	1 <sup>a</sup> scelta
Aminoglicosidi (High Important CIA)	colibacillosi	orale	2 <sup>a</sup> scelta
	enteropatia enzootica	orale	2 <sup>a</sup> scelta
Amfenicoli (Highly Important Antimicrobials)	stafilococchi	cutanea	2 <sup>a</sup> scelta
Rifamicine (rifaximina) (High Important CIA)	stafilococchi	cutanea	2 <sup>a</sup> scelta
Chinoloni (Highest Priority CIA)	pasteurellosi respiratoria	parenterale o orale	3 <sup>a</sup> scelta
	colibacillosi	parenterale o orale	3 <sup>a</sup> scelta
	stafilococchi	parenterale o orale	3 <sup>a</sup> scelta
Macrolidi (Highest Priority CIA)	pasteurellosi respiratoria	orale	3 <sup>a</sup> scelta
Polimixine (colistina) (Highest Priority CIA)	colibacillosi	orale	3 <sup>a</sup> scelta

<sup>1</sup> Tiamulina e valnemulina

<sup>2</sup> Zinco-bacitracina





