Kokcydiostatyki w Unii Europejskiej: Wyzwania i perspektywy

*Twan **van Gerwe**, DVM PhD (EBVS), Dyrektor Techniczny, EW Nutrition*

Kontrolowanie kokcydiozy jest poważny problem w działalności drobiarskiej. Jednak od dziesięcioleci niektóre z tych środków kontroli mają coraz bardziej widoczny wpływ na ogólny stan zdrowia stad, ekonomikę produkcji drobiu i samo środowisko. Wprowadzono przepisy w celu ochrony zdrowia konsumentów i dobrostanu zwierząt przy jednoczesnym utrzymaniu rentowności produkcji drobiu.

W Unii Europejskiej dozwolone do użycia kokcydiostatyki chemioterapeutyki lub antybiotyki klasyfikowane jako dodatki paszowe lub weterynaryjne produkty lecznicze. Kategoria jest podyktowana substancją farmakologicznie czynną, sposobem działania, postacią farmaceutyczną, gatunkiem docelowym i drogą aplikacji.

W Unii Europejskiej istnieje obecnie 11 różnych kokcydiostatyków, którym przyznano 28 różnych zezwoleń jako dodatki paszowe dopuszczone do szczególnego stosowania u kurcząt, indyków i królików.

Kokcydiostatyki: podstawy

Związki działające kokcydiostatycznie (hamują rozwój pierwotniaków) lub kokcydiobójczo (niszczą pierwotniaki). Nie są wykorzystywane w leczeniu ludzi. Kokcydiostatyki pochodzenia chemicznego syntetyzowane na drodze przemian chemicznych zaś kokcydiostatyki jonoforowe są produktami fermentacji różnych gatunków z rodzaju Streptomyces spp.

Kokcydiostatyki są związkami przeciwdrobnoustrojowymi, które hamują lub niszczą pasożyty, pierwotniaki z rodzaju Eimeria, które powodują kokcydiozę u zwierząt gospodarskich.

Każdy kokcydiostatyk ma indywidualne mechanizmy hamujące. W przypadku kokcydiostatyków jonoforowych mechanizm działania polega na zaburzaniu transportu jonów jedno- lub dwuwartościowych przez błonę komórkową pasożyta. W przypadku związków syntetycznych sposób działania cząsteczek jest

zróżnicowany, a w niektórych przypadkach nawet nie do końca znany (Patyra i in., 2023).

Produkcję, wytwarzanie i wprowadzanie do obrotu kokcydiostatyków, premiksów z kokcydiostatykami oraz pasz z kokcydiostatykami reguluje rozporządzenie (WE) nr 183/2005 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 stycznia 2005 r. ustanawiające wymagania dotyczące higieny pasz.

Kategorie kokcydiostatyków

Kokcydiostatyki dzielą się na dwie kategorie:

Jonofory

Jonofory, czasami nazywane antybiotykami polieterowo-jonoforowymi, są substancjami zawierającymi grupę polieterową i pochodzenia bakteryjnego. Są one wytwarzane w drodze fermentacji z kilkoma szczepami *Streptomyces* spp i *Actinomadura* spp. W UE dozwolonych jest sześć substancji:

- monenzyna sodowa (MON)
- sól sodowa lasalocidu (LAS)
- maduramycyna amonowa (MAD)
- narasin (NAR)
- salinomycyna sodowa (SAL)
- semduramicyna sodowa (SEM)

Syntetyczny

Związki syntetyczne obejmują:

- dekokinat (DEC)
- diklazuril (DIC)
- halofuginon (HFG)
- nikarbazyna (NIC)
- chlorowodorek robenidyny (ROB)

Zezwolenia UE na jonofory są udzielane w określonych warunkach stosowania, w tym w odniesieniu do kategorii zwierząt, dawki minimalnej i maksymalnej, NDP (maksymalnych limitów pozostałości) oraz okresów karencji.

Rozporządzenie (WE) nr 1831/2003 [13] Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. wprowadza rozróżnienie między kokcydiostatykami a antybiotykami stosowanymi jako stymulatory wzrostu. W przeciwieństwie do antybiotykowych stymulatorów wzrostu (zakazanych w UE od 2006 r.), których głównym miejscem działania jest mikroflora jelitowa, kokcydiostatyki mają jedynie wtórną i resztkową aktywność przeciwko mikroflorze jelitowej. To wciąż sygnalizuje, że mają potencjał wyzwalania odporności i zmiany naturalnej równowagi i odpowiedzi immunologicznej zwierząt hodowlanych. Ich potencjał do wywoływania oporu został powszechnie uznany zarówno przez naukę, jak i praktyków (patrz poniżej).

Dlaczego niektóre przeciwdrobnoustrojowe stymulatory wzrostu zostały wycofane w latach 1997-1998 – a inne nie?

W latach 1997-98 zakazano stosowania pięciu określonych “antybiotykowych dodatków paszowych”: Avoparcin, bacytracyna, spiramycyna, wirginiamycyna i fosforan tylozyny. UE wycofała swoje pozwolenie aby “pomóc zmniejszyć oporność na antybiotyki stosowane w terapii medycznej”. Motywacja sprecyzowała, że antybiotyki te należą do klas związków stosowanych również w medycynie ludzkiej.

Z drugiej strony UE w tym czasie zezwoliła na stosowanie pozostałych antybiotyków w paszach, ponieważ

nie należały one do klas związków stosowanych w medycynie ludzkiej. To oczywiście nie oznaczało, że oporność nie rozwinęła się u ptaków.

Komisja uznała potrzebę stopniowego wycofywania pozostałych antybiotyków. Jednocześnie stwierdził, że stosowanie kokcydiostatyków nie jest obecnie wykluczone “nawet pochodzenia antybiotykowego” (MEMO/02/66, 2022). Powodem było to, że “higieniczne środki ostrożności i adaptacyjne środki hodowli nie są wystarczające, aby utrzymać drób wolny od kokcydiozy. Nowoczesna hodowla drobiu jest obecnie możliwa tylko wtedy, gdy kokcydiozie można zapobiec poprzez hamowanie lub zabijanie pasożytów podczas ich rozwoju. ”

Innymi słowy, Komisja przyznała, że jedynym powodem, dla którego jonofory były nadal dopuszczone, było to, że uważała, iż nie ma innych środków zwalczania kokcydiozy w rentownej produkcji drobiu.

Jakie kwestie wiążą się z obecnymi środkami kontroli kokcydiozy?

W swoim stanowisku z 2022 r. w sprawie kontroli kokcydiozy u drobiu Europejska Federacja Weterynaryjna stwierdza, że “wyzwania w zakresie kontroli kokcydiozy wynikają z oporności (krzyżowej) na leki pasożytnicze i bakteryjne. Kokcydiostatyki oddziaływujące również z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi i wykazują wtórną aktywność resztkową wobec bakterii Gram-dodatnich” (FVE, 2022).

Oporność

Od 1939 r., kiedy wykazano, że sulfanilamid leczy kokcydiozę u kurcząt, przemysł zwiększył stosowanie podobnych (chemicznych) związków. Szybko dodano sulfachinoksalinę, następnie nitrofurazon i 3-notroksarson, amprolium i nikarbazynę (Martins i in., 2022).

Przed wprowadzeniem pierwszego jonoforu, monenzyny, na początku 1970 roku, producenci mieli tylko syntetyczne (niejonoforowe) kokcydiostatyki, charakteryzujące się szybkim rozwojem oporności pasożytów. Wraz z dodatkiem jonoforów w produkcji drobiu zaczęto stosować produkty między cyklami produkcyjnymi lub stosować programy wahadłowe, w celu kontrolowania rozwoju odporności. Związki syntetyczne mogą jednak powodować zwiększoną odporność w dłuższej perspektywie (Martins i in., 2022). Co więcej, badania na zwierzętach hodowlanych wskazują, że czasami nawet jednorazowe użycie antybiotyków może sprzyjać selekcji opornych szczepów bakterii.

Inną kwestią jest konstrukcja układu rotacji, który, jak twierdzą niektórzy badacze, może jedynie opóźnić

pojawienie się oporu (Daeseleire i in., 2017).

Co gorsza, na przykład w przypadku brojlerów, kokcydiostatyki są zazwyczaj podawane przez całe życie w celu ochrony przed ponownym zakażeniem. Może to również prowadzić do następnej pozycji na liście.

Pozostałości

Rozporządzenie (WE) nr 1831/2003 ustanawia najwyższe dopuszczalne poziomy pozostałości (NDP) dla pozostałości dodatku w odpowiednich środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego. Celem jest kontrola stosowania kokcydiostatyków w paszach i zapewnienie, że nie ma nadmiaru pozostałości, które trafiają na talerz konsumenta.

Brojlery mogą być karmione kokcydiostatykami przez całe życie, z wyjątkiem pewnego okresu karencji przed ubojem. Zanieczyszczenie krzyżowe partii pasz i tworzenie się pozostałości w tkankach jadalnych gatunków niebędących przedmiotem zwalczania stanowią uzasadniony problem dla konsumentów końcowych.

Kokcydiostatyki w żywności zostały uregulowane w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 124/2009, w tym najwyższe dopuszczalne poziomy mięsaw zakresie od 2 µg/kg (monenzyna, salinomycyna, semduramycyna i manduramycyna) do 100 µg/kg (nikarbazyna w wątrobie i nerkach). Jednak Daeseleire i in. stwierdzają, że "w latach 2011-14 odnotowano niezgodne wyniki dla maduramycyny, monenzyny, diklazurilu, lasalocidu, nikarbazyny, robenidyny, salinomycyny, narazyny, semduramicyny, dekochinatu, halofuginonu i toltrazurilu. Dotknięte matryce/gatunki zwierząt to w porządku malejącym jaja, drób, zwierzęta dzikie utrzymywane przez człowieka, konie, świnie i owce/kozy (warsztaty EURL, 2015)". Pozostałości w jajach są powszechnie postrzegane jako poważny problem (Bello i in., 2023). Fakt, że przepisy zostały wprowadzone, nie stanowi zabezpieczenia przed wadliwymi praktykami.

Jakie alternatywy dla kokcydiostatyków wspiera UE?

Szczepienie

Szczepionki przeciwko kokcydiozie są w użyciu od trzech dekad. Są one oparte na przedwczesnych oocystach i są powszechnie stosowane u ptaków hodowlanych i niosek, a zastosowanie u brojlerów stale rośnie. Liczba szczepionek dopuszczonych do obrotu w UE jest ograniczona. Ponieważ stosowanie szczepionek jest stosunkowo kosztowne, szczepienie wykonuje się zwykle tylko podczas 2-3 cykli, po czym powraca się do stosowania kokcydiostatyków, co prowadzi do zahamowania przedwczesnych szczepów pochodzenia szczepionkowego, umożliwiając rozwój trwałych szczepów terenowych odpornych na kokcydiostatyki.

Produkty ziołowe (fitomolekuły)

Fitomolekuły są szeroko stosowane w różnych problemach zdrowotnych jelit drobiu. Ich zastosowanie w stadach zagrożonych kokcydiozą opiera się na ich zdolności do wzmacniania naturalnych mechanizmów obronnych zwierzęcia. Nasilenie infekcji i konsekwencje zależą w dużej mierze od koinfekcji, zdrowia jelit i ogólnej odporności ptaka.

Leki weterynaryjne wydawane na receptę

Toltrazuril, amprolium i niektóre sulfamidy (sulfamiderazin, sulfadimethoxin, trimetoprime) są stosowane przeciwko (klinicznym) ogniskom kokcydiozy. Jednak leki te są również podatne na wyzwalanie oporności i nie powinny być szeroko stosowane. Co więcej, są one stosowane, gdy kokcydioza jest już widoczna w gospodarstwie, więc nie zapobiegają stratom ekonomicznym i wydajnościowym.

Inne badania

Istnieją ograniczone badania nad zakwaszaczami, enzymami, prebiotykami lub probiotykami działającymi jako obrona przed infekcją. Ponadto oocysty są wysoce odporne na powszechne środki dezynfekujące, ale dostępne są pewne wysoce wyspecjalizowane typy. Ogólnie rzecz biorąc, producenci niechętnie stosują te metody, ponieważ ich korzyści są ograniczone lub niemożliwe do udowodnienia.

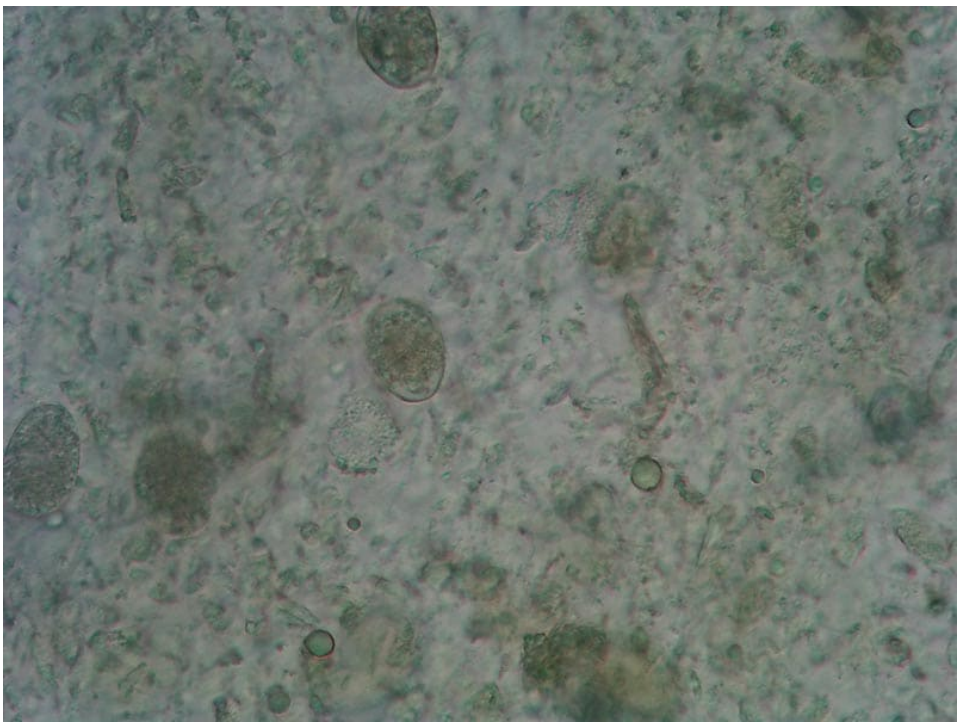
Selekcja genetyczna zwierząt również nie jest w stanie zaoferować rozwiązań na ten moment.

Jonofory jako antybiotyki: Przypadek USA

Jonofory wykazały działanie przeciwbakteryjne (np. Rutkowski i Brzeziński, 2013). W przeciwieństwie do ich systemu w UE, gdzie są one dozwolone jako dodatki paszowe, w Stanach Zjednoczonych kokcydiostatyki należące do klasy polieterowo-jonoforowej (jonofory) nie są dozwolone w programach NAE (No Antibiotics Ever) i RWA (Raised Without Antibiotics).

Zamiast używać jonoforów, amerykańscy producenci NAE / RWA podchodzą do kokcydiozy z weterynaryjną kombinacją żywych szczepionek, związków syntetycznych, fitomolekuł i zarządzania gospodarstwem.

Jakie są perspektywy kontroli kokcydiozy?



W 2019 r. Europejska Agencja Leków (EMA) opublikowała nowe rozporządzenie w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych (UE2019/6), podkreślając konieczność zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. W odpowiedzi na rozporządzenie VMP, w listopadzie 2022 r. FVE (Europejska Federacja Weterynaryjna) zaleciła walkę z kokcydiozą poprzez “połączenie holistycznego zarządzania zdrowiem stada, zoptymalizowanego zagęszczenia hodowli, zarządzania ściółką, systemu żywienia i picia, a także nutraceutyków, wraz z odpowiednimi środkami bezpieczeństwa biologicznego, szczepienia i kokcydiostatyki, jeśli wskazano”.

W swoim stanowisku FVE opowiada się za “rozważnym i odpowiedzialnym stosowaniem kokcydiostatyków”, a także monitorowaniem sprzedaży kokcydiostatyków z polieteroforów za pośrednictwem ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption). Dotychczasowe doświadczenia Unii Europejskiej pokazują, że zazwyczaj wdrażane są silne potrzeby monitorowania, co sygnalizuje potrzebę wprowadzenia regulacji. Ponieważ inne kraje i regiony wykazały doskonałą

produktywność przy braku jonoforów, może się okazać, że prędzej czy później UE zrewiduje swoje luźne podejście i przyjmie ściślejszą kontrolę oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

FVE zaleca również opracowanie szybkich, tanich, a zwłaszcza ilościowych testów diagnostycznych do celów bieżącego nadzoru i monitorowania. Dzięki szybkiej, niezawodnej zmniejszonej liczbie, oocytów producenci mogą obniżyć koszty i zasoby czasowe oraz skrócić czas reakcji, aby zachować zdrowie swoich stad.

Z naukowego punktu widzenia, biorąc pod uwagę zakres dotkniętych mikroorganizmów, jonofory mogą być postrzegane jako antybiotyki, z normalnym ryzykiem związanym z opornością krzyżową lub koselekcją (Wong 2019). Podczas gdy ich obecny status w Unii Europejskiej stanowi ustępstwo na rzecz bezpieczeństwa ekonomicznego dużego i ważnego przemysłu, najlepsze praktyki w innych regionach pokazują, że do kokcydiozy można podejść całościowo za pomocą rozwiązań, które zmniejszają oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe i wspierają rentowność działalności drobiarskiej.

Bio-shuttle z naturalnymi dodatkami antykokcydialnymi: wszechstronne rozwiązanie

Ponieważ producenci optymalizują stosowanie interwencji biologicznych, takich jak szczepionki, ich wpływ na wydajność brojlerów staje się bardziej przewidywalny i stały.

Obecna powszechna praktyka rotacji kokcydiostatyków nie wykorzystuje łagodniejszej, przedwczesnej populacji Eimerii, która rozwinęła się na fermie brojlerów. Zamiast tego stosowanie nowych, naturalnych dodatków paszowych o działaniu przeciwkokcydiowym, które jest bezpośrednio związane z odpornymi na kokcydiostatyki szczepami Eimeria (terenowymi), a także przedwczesnymi szczepami Eimerii, może pomóc w utrzymaniu korzystnego stosunku między łagodnymi przedwczesnymi i bardziej zjadliwymi szczepami terenowymi. Może to pomóc zwiększyć liczbę cykli, które odnoszą korzyści z zastosowanych szczepień, nawet po przerwaniu szczepienia. Staranne monitorowanie wzorców wydalania oocysty, najlepiej w połączeniu ze zdrowiem jelit i oceną zmian kokcydiozy oraz monitorowaniem wydajności, może wskazać producentowi właściwy czas na wznowienie szczepień i powtórzenie tego samego programu rotacji.

References

Bello, Abubakar et al. “Ionophore coccidiostats – disposition kinetics in laying hens and residues transfer to eggs”. *Poultry Science*, 2023, 102 (1), pp.102280. https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03922139/file/Bello102280.pdf

Berfin Ekinci, İlksen, Agnieszka Chłodowska, and Małgorzata Olejnik. “Ionophore Toxicity in Animals: A Review of Clinical and Molecular Aspects”. *International Journal of Molecular Biology*, 2023 Jan; 24(2): 1696. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9863538/

Cervantes, H.M. and L.R. McDougald. “Raising broiler chickens without ionophore anticoccidials”. *Journal of Applied Poultry Research*. Volume 32, Issue 2, June 2023, 100347. https://doi.org/10.1016/j.japr.2023.100347

Commission of the European Communities. *Report from the Commission to the Council and the European Parliament on the use of coccidiostats and histomonostats as feed additives*, COM(2008)233 final, May 2008. Retrieved July 2023. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A52008DC0233

Daeseleire et al. *Chemical Contaminants and Residues in Food*, 2nd edition, pp 595-605. Woodhead Publishing, 2017. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081006740000060

Dasenaki, Marilena and Nikolaos Thomaidis. „Meat Safety“. *Lawrie’s Meat Science*, 8th Edition, 2017. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081006948000182

European Commission. *MEMO/02/66. Question and Answers on antibiotics in feed*. March 2022 https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_02_66

European Commission. *Commission Regulation (EC) No 124/2009 setting maximum levels for the presence of coccidiostats or histomonostats in food resulting from the unavoidable carry-over of these substances in non-target feed.* Official Journal of the European Union. February 2009, retrieved July 2023.

https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:040:0007:0011:en:PDF

European Medicines Agency. *Veterinary Medicinal Products Regulation*. Retrieved July 2023. https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/veterinary-medicinal-products-regulation

European Parliament. *Regulation (EC) no 183/2005 of the European Parliament and of the council of 12 January 2005 laying down requirements for feed hygiene.* Januyuary 2005, retrieved July 2023. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02005R0183-20220128

Federation of Veterinarians in Europe. *FVE Position Paper on Coccidia Control in Poultry*, 30 November 2022. https://fve.org/publications/fve-position-paper-on-coccidia-control-in-poultry/

Martins, Rui et al. "Coccidiostats and Poultry: A Comprehensive Review and Current Legislation". *Foods*, 2022 Sep 11(18). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9497773/

Martins, Rui et al. "Risk Assessment of Nine Coccidiostats in Commercial and Home-Raised Eggs". *Foods* 2023, 12(6), 1225; https://doi.org/10.3390/foods12061225

Merle, Roswitha et al. "The therapy frequency of antibiotics and phenotypical resistance of Escherichia coli in calf rearing sites in Germany". *Frontiers in Veterinary Science*, Volume 10, May 2023. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1152246/full

Patyra, Ewelina et al. „Occurrence of antibacterial substances and coccidiostats in animal feed". *Present Knowledge in Food Safety*, pp 80-95. Academic Press, 2023. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128194706000317

Rutkowski, J. and B. Brzezinski. "Structures and properties of naturally occurring polyether ionophores". *BioMed Research International*, 2013 (2013), Article ID 162513. https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/162513/

Wong, Alex. "Unknown Risk on the Farm: Does Agricultural Use of Ionophores Contribute to the Burden of Antimicrobial Resistance?", *mSphere*. 2019 Sep-Oct; 4(5): e00433-19. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6763768/

Przyszłość kontroli kokcydiozy

***Madalina Diaconu**, Product Manager Pretect D, EW Nutrition i*
***Dr Twan van Gerwe**, dyrektor techniczny, EW Nutrition*

Przy kosztach przekraczających 14 miliardów USD rocznie (Blake, 2020), kokcydioza jest jednym z najbardziej niszczycielskich wyzwań jelitowych w branży drobiarskiej. Jeśli chodzi o koszty, subkliniczne formy kokcydiozy stanowią większość strat produkcyjnych, ponieważ uszkodzenie komórek jelitowych powoduje niższą masę ciała, wyższe współczynniki konwersji paszy, brak jednorodności stada i niepowodzenia w pigmentacji skóry. Temu wyzwaniu można sprostać tylko wtedy, gdy zrozumiemy podstawy kontroli kokcydiozy u drobiu i jakie opcje mają producenci w zakresie zarządzania ryzykiem kokcydiozy.

Obecne strategie pokazują słabe punkty

Dobre zarządzanie gospodarstwem, zarządzanie ściółką i programy kontroli kokcydiozy, takie jak programy wahadłowe i rotacyjne, stanowią podstawę zapobiegania klinicznej kokcydiozie. Bardziej skuteczne strategie obejmują monitorowanie choroby, strategiczne stosowanie kokcydiostatyków i coraz częściej szczepionki przeciwko kokcydiozie. Jednak wewnętrzne właściwości kokcydiów sprawiają, że pasożyty te często są frustrujące w kontrolowaniu. Nabyta oporność na dostępne kokcydiostatyki jest najtrudniejszym i najtrudniejszym czynnikiem do pokonania.

Optymalnie programy kontroli kokcydiozy są opracowywane w oparciu o historię gospodarstwa i ciężkość infekcji. Tradycyjnie stosowanymi kokcydiostatykami były chemikalia i jonofory, a jonofory były antybiotykami polieterowymi. Aby zapobiec rozwojowi oporności, kokcydiostatyki były stosowane w programach wahadłowych lub rotacyjnych, w których w programie rotacji zmiany przeciwkokcydiowe ze stada na stado, a także w programie wahadłowym w ciągu jednego cyklu produkcyjnego (Chapman, 1997).

Strategie kontroli nie są jednak w 100% skuteczne. Powodem tego jest brak różnorodności dostępnych leków i nadużywanie niektórych leków w programach. Dodatkowy brak wystarczającego monitorowania kokcydiozy i rygorystycznej optymalizacji finansowej często prowadzi do oszczędnych, ale tylko marginalnie skutecznych rozwiązań. Na pierwszy rzut oka wydają się skuteczne, ale w rzeczywistości promują oporność, rozwój subklinicznej kokcydiozy, wyrażonej w pogorszonym współczynniku konwersji paszy, a być może także klinicznej kokcydiozy.

Wymagania rynkowe i regulacje napędzają strategie kontroli kokcydiozy

Zmiana strategii kontroli kokcydiozy ma dwa główne czynniki: globalne zainteresowanie łagodzeniem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz zapotrzebowanie konsumentów na produkcję mięsa bez antybiotyków.

Władze pozostawiły jonofory nietknięte

Już pod koniec 1990 roku, z obawy przed rosnącą opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, UE wycofała zezwolenie na stosowanie awoparcyny, bacytracyny, spiramycyny, wirginiamycyny i fosforanu tylozyny, typowych stymulatorów wzrostu, aby "pomóc zmniejszyć oporność na antybiotyki stosowane w terapii medycznej". Jednak jonofory, będące również antybiotykami, pozostały nietknięte: Rozporządzenie (WE) nr 1831/2003 [13] Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. wyraźnie rozróżniało kokcydiostatyki i antybiotykowe stymulatory wzrostu. W przeciwieństwie do antybiotykowych stymulatorów wzrostu, których głównym miejscem działania jest mikroflora jelitowa, kokcydiostatyki mają jedynie wtórną i resztkową aktywność przeciwko mikroflorze jelitowej. Ponadto Komisja oświadczyła w 2022 r., że obecnie nie wyklucza się stosowania kokcydiostatyków "nawet pochodzenia antybiotykowego" (MEMO/02/66, 2022), ponieważ "higieniczne środki ostrożności i adaptacyjne środki chowu nie wystarczą, aby utrzymać drób wolny od kokcydiozy" oraz że "nowoczesna hodowla drobiu jest obecnie możliwa tylko wtedy, gdy kokcydiozie można zapobiec poprzez hamowanie lub zabijanie pasożytów podczas ich rozwoju". Innymi słowy, Komisja przyznała, że jonofory są nadal dopuszczone tylko dlatego, że uważała, że nie ma innych środków zwalczania kokcydiozy w rentownej produkcji drobiu.

Trendy konsumenckie napędzały badania nad naturalnymi rozwiązaniami

Ze względu na zapotrzebowanie konsumentów na produkcję mięsa o obniżonej ilości antybiotyków lub, jeszcze lepiej, wolną od antybiotyków, zintensyfikowane badania przemysłowe mające na celu zwalczanie kokcydiozy za pomocą naturalnych rozwiązań wykazały sukces. Wiedza, badania i rozwój technologiczny są obecnie na etapie oferowania rozwiązań, które mogą być skuteczną częścią programu kontroli kokcydiów i otworzyć możliwości uczynienia produkcji drobiu jeszcze bardziej zrównoważoną poprzez zmniejszenie uzależnienia od narkotyków.

Producenci z innych krajów już zareagowali. W odróżnieniu od obchodzenia się z systemem jonoforów w UE, gdzie są one dozwolone jako dodatki paszowe, w Stanach Zjednoczonych, kokcydiostatyki należące do klasy polieterowo-jonoforowej nie są dozwolone w programach NAE (No Antibiotics Ever) i RWE (Raised Without Antibiotics). Zamiast używać jonoforów, kokcydioza jest kontrolowana za pomocą weterynaryjnej kombinacji żywych szczepionek, związków syntetycznych, fitomolekuł i zarządzania gospodarstwem. Takie podejście może być skuteczne, o czym świadczy fakt, że ponad 50% produkcji mięsa brojlerów w USA to NAE. Innym przykładem jest Australia, gdzie dwie wiodące sieci sklepów detalicznych również wykluczają chemiczne kokcydiostatyki z produkcji brojlerów. W niektórych krajach europejskich, np. w Norwegii, coraz większy nacisk kładzie się na zakaz stosowania jonoforów.

Przejście na naturalne rozwiązania wymaga wiedzy i finezji

Na początku przejście z produkcji konwencjonalnej na produkcję NAE może być trudne. Istnieje możliwość pominięcia jonoforów i zarządzania programem sterowania tylko za pomocą chemikaliów o różnych trybach działania. Bardziej skuteczne jest jednak połączenie szczepień i chemikaliów (program bio-wahadłowy) lub połączenie fitomolekuł ze szczepionkami i / lub chemikaliami (Gaydos, 2022).

Podstawowe szczepienia przeciwko kokcydiozie

Kiedy zdecyduje się, że naturalne roztwory będą stosowane do zwalczania kokcydiozy, należy wiedzieć kilka rzeczy na temat szczepień:

1. Istnieją różne szczepy szczepionek, naturalne wybrane z terenu i szczepy atenuowane. Te pierwsze wykazują średnią patogeniczność i umożliwiają kontrolowaną infekcję stada. Te ostatnie, będące wcześnie dojrzałymi szczepami o niższej patogenności, zwykle powodują tylko niskie lub żadne reakcje poszczepienne.
2. Program kokcydiozy, który obejmuje szczepienia, powinien obejmować okres od wylęgarni do końca cyklu produkcyjnego. Doskonałe zastosowanie szczepionek i skuteczna recyrkulacja szczepów szczepionkowych wśród brojlerów to tylko dwa przykłady warunków wstępnych, które muszą zostać spełnione, aby odnieść sukces, a tym samym wczesną i jednorodną odporność stada.
3. Perfekcyjne obchodzenie się ze szczepionkami ma kluczowe znaczenie. W tym celu personel przeprowadzający szczepienia w wylęgarni lub na fermie musi zostać przeszkolony. W niektórych sytuacjach konsekwentne stosowanie wysokiej jakości w gospodarstwie okazało się wyzwaniem. W rezultacie**,** rośnie zainteresowanie stosowaniem szczepionek w wylęgarni.

Fitochemikalia są doskonałym narzędziem uzupełniającym programy kontroli kokcydiozy

Ponieważ dostępność szczepionek jest ograniczona, a koszty stosowania są stosunkowo wysokie, przemysł bada środki lub produkty wspomagające i odkrył, że fitochemikalia są najlepszym wyborem. Skuteczne substancje fitochemiczne mają właściwości przeciwdrobnoustrojowe i przeciwpasożytnicze oraz zwiększają odporność ochronną u drobiu zakażonego kokcydiozą. Mogą być stosowane rotacyjnie ze szczepieniami, w celu ograniczenia reakcji poszczepiennych (nieatenuowanych) szczepionek przeciwko terenowym szczepom lub w połączeniu z chemicznymi kokcydiostatykami w programie wahadłowym.

W niedawnym artykule przeglądowym (El-Shall i in., 2022) opisano naturalne produkty ziołowe i ich ekstrakty w celu skutecznego zmniejszenia produkcji oocysty poprzez hamowanie inwazji, replikacji i rozwoju gatunków Eimeria w tkankach jelitowych kurczaka. Związki fenolowe w ekstraktach ziołowych powodują śmierć komórek kokcydiów i niższą liczbę oocyst. Ponadto dodatki ziołowe oferują korzyści, takie jak zmniejszenie peroksydacji lipidów jelitowych, ułatwienie naprawy nabłonka i zmniejszenie przepuszczalności jelit wywołanej Eimerią.

Różne środki fitochemiczne pokazano w tej uproszczonej adaptacji tabeli z El-Shall i wsp. (2022), wskazując na skutki wywierane na drób w związku z zakażeniem kokcydiami.

Związek bioaktywny	**Efekt**
Saponiny	*Hamowanie kokcydiów:* Wiążąc się z cholesterolem błonowym, saponiny zaburzają lipidy w błonie komórkowej pasożyta. Wpływ na aktywność enzymatyczną i metabolizm prowadzi do śmierci komórki, która następnie wywołuje efekt toksyczny w dojrzałych enterocytach w błonie śluzowej jelit. W rezultacie komórki zakażone sporozoitem są uwalniane, zanim pierwotniaki osiągną fazę merozoitu.*Wsparcie dla kurczaka:* Saponiny wzmacniają niespecyficzną odporność i zwiększają wydajność produkcyjną (wyższy dzienny przyrost i lepszy FCR, niższa śmiertelność). Zmniejszają wydalanie oocysty w kale i zmniejszają produkcję amoniaku.
Garbniki	*Hamowanie kokcydiów:* Garbniki przenikają przez ścianę oocysty kokcydiów i dezaktywują endogenne enzymy odpowiedzialne za zarodnikowanie.*Wsparcie dla kurczaka:* Dodatkowo wzmacniają aktywność przeciwciał przeciwkokcydiowych poprzez zwiększenie odporności komórkowej i humoralnej.

Flawonoidy i terpenoidy	*Hamowanie kokcydiów:* Hamują inwazję i replikację różnych gatunków kokcydiów.*Wsparcie dla kurczaka:* Wiążą się z receptorem mannozy na makrofagach i stymulują je do wytwarzania cytokin zapalnych, takich jak IL-1 do IL-6 i TNF. Większy przyrost masy ciała i niższa produkcja oocysty kałowej wskazują na supresję kokcydiozy.
Artemizynina	*Hamowanie kokcydiów:* Jego wpływ na homeostazę wapnia upośledza tworzenie się ściany oocysty i prowadzi do wadliwej ściany komórkowej, a ostatecznie do śmierci oocysty. Zwiększenie produkcji ROS bezpośrednio hamuje zarodnikowanie, a także tworzenie ścian, a zatem wpływa na cykl życiowy Eimerii.*Wsparcie dla kurczaka:* Zmniejszenie wydzielania oocysty
Proszek z liści Artemisia annua	*Wsparcie dla kurczaka:* *Ochrona przed objawami patologicznymi i śmiertelnością związaną z zakażeniem Eimeria tenella. Zmniejszona punktacja zmian i wydalanie oocysty kałowej. Proszek z liści był bardziej wydajny niż olejek eteryczny, co może wynikać z braku artemizyniny w oleju i większej zdolności antyoksydacyjnej liści A. annua niż oleju.*
Fenole	*Hamowanie kokcydiów:* Fenole zmieniają przepuszczalność błony cytoplazmatycznej dla kationów (H+ i K+), upośledzając istotne procesy w komórce. Wynikający z tego wyciek składników komórkowych prowadzi do zachwiania równowagi wody, załamania potencjału błonowego, zahamowania syntezy ATP, a wreszcie śmierci komórki. Ze względu na toksyczny wpływ na górną warstwę dojrzałych enterocytów błony śluzowej jelit, przyspieszają naturalny proces odnowy, a zatem komórki zakażone sporozoitem są zrzucane, zanim kokcydia osiągnie fazę merozoitu.

Tabela 1: Związki bioaktywne i ich działanie przeciwkokcydowe wywierane u drobiu

Konsumenci głosują na naturalne – fitochemikalia są rozwiązaniem

Ze względu na wciąż rosnącą oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe konsumenci naciskają na produkcję mięsa bez stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Fitomolekuły, jako naturalne rozwiązanie, stwarzają możliwości uczynienia produkcji drobiu bardziej zrównoważoną poprzez zmniejszenie zależności od szkodliwych leków. Wraz z ich pojawieniem się istnieje nadzieja, że oporność na antybiotyki może być kontrolowana bez wpływu na opłacalność hodowli drobiu.