

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI DIVERSI TRATTAMENTI ORALI NEI CONFRONTI DELLE PRINCIPALI INFEZIONI INTESTINALI DEI SUINI ALL'INGRASSO

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT ORAL TREATMENTS TOWARD THE MAIN INTESTINAL INFECTIONS OF FATTENING PIGS

GALLI M.C.^{1,2}, SCOLLO A.¹

¹*Libero professionista, Swivet Research snc*

²*Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute, Università degli Studi di Padova*

Parole chiave: infezioni intestinali, suini all'ingrasso

Key words: intestinal infection, fattening pigs

RIASSUNTO

La crescente attenzione verso l'uso responsabile e la riduzione nella somministrazione dell'antibiotico in ambito zootecnico, determina la necessità di trovare alternative efficaci nel trattamento e prevenzione delle principali infezioni presenti in allevamento. Il presente studio ha voluto indagare quale potesse essere la miglior soluzione, sia dal punto di vista dell'efficacia che del consumo di antibiotici, nei confronti delle principali infezioni intestinali in suini accasati in un ingrasso presenza storica di clinica enterica. Per la prova sono stati coinvolti 1200 suini suddivisi in tre gruppi: il Gruppo A rappresentato dall'attuale metodo di controllo delle enteriti, ossia utilizzo di Lincomicina per os per 7 giorni all'insorgenza della clinica; il Gruppo B con somministrazione per tutta la fase di allevamento di un mangime complementare a base di prodotti ottenuti dalla trasformazione di vegetali e dalla miscela di sostanze aromatizzanti dall'accasamento in ingrasso; Gruppo C somministrazione di Ossitetraciclina per os alla manifestazione della malattia per 5 giorni, seguito da somministrazione del mangime complementare del gruppo B fino alla fine del ciclo di allevamento. I tre trattamenti non hanno mostrato differenze per quanto riguarda le performance produttive, la consistenza delle feci e la mortalità. Evidenti differenze sono state invece riscontrate sul consumo di antibiotici, dimostrando come il Gruppo B risulti la soluzione più adatta nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni intestinali.

ABSTRACT

The growing attention towards responsible use and the reduction in the administration of the antibiotic in the zootechnical field, determines the need to find effective alternatives in the treatment and prevention of the main infections present in the farm. The present study aimed to investigate which could be the best solution, both from the point of view of effectiveness and consumption of antibiotics, against the main intestinal infections of fattening pigs. 1200 pigs divided into three groups were involved in the test: Group A represented by the current enteritis control method, namely the use of Lincomycin orally for 7 days; Group B administration for the entire breeding phase of a complementary feed based on products obtained from the transformation of plants and the mixture of flavoring substances; Group C administration of Oxytetracycline orally to the onset of the manifestation of the disease up to the next 5 days, followed by administration of the complementary feed until the end of the cycle. The three treatments showed no differences in production performance, stool consistency and mortality. On the other hand, evident differences were found in the consumption of antibiotics,

demonstrating that Group B is the most suitable solution in the prevention and treatment of intestinal infections.

INTRODUZIONE

Fin dalla loro scoperta, gli antibiotici sono risultati un mezzo fondamentale per il controllo delle malattie infettive, contribuendo a migliorare significativamente lo stato di salute degli animali e lo standard delle produzioni alimentari. Tale miglioramento rischia oggi di essere vanificato dal fenomeno dell'antibiotico-resistenza. La resistenza agli antimicrobici è un fenomeno naturale biologico di adattamento di alcuni microrganismi che acquisiscono la capacità di sopravvivere o di crescere in presenza di un agente antimicrobico. Negli ultimi anni, l'uso improprio degli antibiotici (l'utilizzazione inadeguata o per fini non terapeutici) ha accelerato la comparsa nonché la propagazione di microrganismi resistenti, provocando numerosi fallimenti terapeutici e costi più elevati per la sanità pubblica (COM/2011/0748). A livello nazionale la legislazione è già intervenuta rendendo sanzionabile l'uso improprio dei medicinali veterinari (art.108, comma 9, del Decreto Legislativo 193/2006) e stilando delle Linee Guida *“per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico-resistenza e proposte alternative”*, in conformità al Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica (Action Plan) della Commissione Europea. Per uso prudente si intende *“l'uso di antimicrobici che massimizza l'effetto terapeutico e minimizza lo sviluppo dell'antimicrobico-resistenza”*. Attraverso questa strategia è possibile: preservare e mantenere l'efficacia terapeutica e la sicurezza degli antimicrobici; mantenere gli animali in salute; prevenire e/o ridurre la selezione di microrganismi resistenti; mantenere l'efficacia degli antimicrobici usati in medicina umana; proteggere la salute del consumatore assicurando la sicurezza degli alimenti di origine animale, sia in termini di residui che di trasferimento di microrganismi resistenti all'uomo. Per uso prudente si intende anche la messa in atto delle buone pratiche attuate per la prevenzione delle malattie, tra cui ad esempio, l'utilizzo di prodotti alternativi in grado di dare effetti positivi sul microbiota intestinale e di stimolare il sistema immunitario. Fra le sostanze più antiche e diffuse vi sono sicuramente gli estratti di piante e gli olii essenziali. Le piante possiedono infatti attività antimicrobiche e proprietà antivirali (Hammer et al., 1999; Smith-Palmer et al., 1998) e sono in grado di attivare il sistema immunitario (Chang et al., 1995; Barak et al., 2001). Il 78% dei farmaci presenti all'interno del prontuario farmaceutico sono infatti molecole estratte da piante officinali, ovvero vegetali che contengono, in uno o più dei loro organi (fiori, frutti, semi, foglie, gemme, radici, tuberi), sostanze utilizzate a scopo terapeutico o preventivo.

Nell'ottica dell'*uso prudente*, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare quale trattamento, tra quelli presi in considerazione, potesse essere più efficace nella risoluzione delle principali infezioni intestinali in suini all'ingrasso.

MATERIALI E METODI

La ricerca è stata svolta presso un allevamento suinicolo sito in provincia di Mantova che si occupa dell'allevamento dei suini per il periodo di magronaggio e ingrasso. Per la prova sono stati coinvolti 1200 suini di circa 14 settimane di vita, appartenenti alla stessa banda, con provenienza, data di arrivo e genetica (Pic x Talent) comune a tutti i soggetti. Gli animali sono stati stabulati nella medesima struttura, in modo da garantire condizioni ambientali uguali ai diversi gruppi, questi ultimi composti da suini con un peso vivo medio iniziale omogeneo di 31 kg. Gli animali sono stati stabulati nello stesso capannone in 69 box adiacenti tra loro della capacità di 18 suini accasati a densità di legge (1 m²/capo), separati in 3 differenti settori ma identici sia nella struttura (pavimentazione a grigliato, fronte mangiatoia, numero e posizione

degli abbeveratoi) che nella gestione (personale addetto agli animali, orientamento nord-sud, razione alimentare a broda). I gruppi sperimentali, ognuno costituito da 23 box e 400 suini, sono stati così suddivisi:

-Gruppo A, rappresentato dall'attuale metodo di controllo delle enteriti, ossia utilizzo di Lincomicina per via os (Filolinc® polvere per soluzione orale, 400 mg/g, Huvepharma SpA) dalla manifestazione della malattia fino ai 7 giorni successivi, al dosaggio di 2,5 g/q.le di peso vivo;

-Gruppo B, somministrazione per tutta la fase di allevamento (già dall'accasamento) di un mangime complementare a base di prodotti ottenuti dalla trasformazione di vegetali dalle proprietà antidiarroiche, antiossidanti e antinfiammatorie, e dalla miscelazione di olii essenziali, dalle proprietà antimicrobiche (Enterosan® Green, Dox-al Italia S.p.A.) alla dose di 200g/100 kg di mangime. Alla comparsa di sintomi di enterite, somministrazione di Lincomicina 400mg/g al dosaggio di 2.5 g/q.le di peso vivo per 7 giorni;

-Gruppo C, somministrazione di Ossitetraciclina per via os (Trepox® polvere per soluzione orale, 500mg/g, Dox-al Italia S.p.A.) alla manifestazione della malattia fino ai 5 giorni successivi, al dosaggio di 7,5 g/q.le di peso vivo, seguito da somministrazione del mangime complementare utilizzato per il gruppo B fino alla fine del ciclo alla dose di 100g/100 kg di mangime.

Dei 400 suini coinvolti per ogni gruppo, a 40 sono stati applicate delle marche auricolari all'arrivo con numero identificativo univoco, in modo da poterli riconoscere e monitorare individualmente (120 in totale).

La prova ha avuto la durata dell'intero ciclo di ingrasso, ovvero poco più di 6 mesi (195 giorni di media). I suini della prova sono stati accasati il 6 Marzo 2019, la macellazione degli animali ha invece avuto luogo tra il 9 settembre 2019 ed il 25 settembre 2019.

Analisi di laboratorio. Il giorno dopo l'accasamento, a 15 degli animali orecchinati per gruppo (45 in totale) è stato effettuato un prelievo per la valutazione dello status sanitario degli animali: PRRS, circovirus, ed influenza. Durante lo svolgimento della prova, eventuali organi e visceri di animali deceduti sono stati portati all'IZS di Reggio Emilia per ulteriori analisi che escludessero un coinvolgimento di altre patologie nella clinica aziendale.

Inoltre all'insorgenza della sintomatologia clinica enterica, è stata effettuata una raccolta di un pool di feci per ciascun gruppo di trattamento, che è stato sottoposto ad un'analisi batteriologica, PCR e antibiogramma presso l'Istituto Zooprofilattico di Reggio Emilia (con particolare riferimento a E. Coli, Clostridium spp, Lawsonia I., Brachyspira H.). Una seconda raccolta delle feci e relativa analisi è stata ripetuta per ciascun gruppo al termine della prova.

Accrescimento. Ogni gruppo sperimentale (400 suini) è stato pesato all'arrivo in azienda e alla partenza verso il macello, ovvero poco più di 6 mesi dopo (195 giorni di permanenza di media). Il peso individuale dei suini con marca auricolare (40 per gruppo) è stato invece registrato all'accasamento, a metà ciclo e alla macellazione. La quantità di alimento cumulativa somministrata ad ogni box è stata registrata nell'intero ciclo di ingrasso per il calcolo dell'ingestione giornaliera media, l'incremento ponderale giornaliero medio e l'indice di conversione alimentare.

Stato sanitario e diarrea score. Tutti gli animali sono stati ispezionati 2 volte al giorno da personale specializzato, che ne ha monitorato lo stato sanitario ed eventuale presenza di diarrea, avvertendo tempestivamente il veterinario responsabile in caso di presenza di sintomatologia. Le principali osservazioni riguardavano: condizioni generali, cambiamento aspetto feci/diarrea, tosse, anomalie nel consumo di alimento, oltre che tempo di remissione

dei sintomi dopo le terapie. La consistenza delle feci all'interno dei box è stata annotata circa ogni 2 settimane, attraverso un sistema di punteggio in una scala da 0 a 2 box per box (0: assenza di diarrea; 1: tracce di diarrea; 2: diarrea evidente). Questa misurazione ha permesso di monitorare lo stato clinico intestinale degli animali in relazione al diverso gruppo di trattamento.

Dati sanitari ed utilizzo dell'antibiotico. Per ciascun gruppo sono stati registrati la mortalità e l'utilizzo di antibiotico (iniettabile e per os) che è stato necessario somministrare durante la prova a ciascun gruppo. Inoltre, è stata effettuata un'analisi dell'intervallo di insorgenza di diarrea rossa dall'accasamento degli animali alla manifestazione clinica, e dalla fine dell'eventuale trattamento antibiotico alla manifestazione clinica successiva durante l'intero ciclo di allevamento.

Per la quantificazione dell'utilizzo degli antibiotici, sono state utilizzate due unità di misura: 1) Mg/PCU, ovvero mg di principio attivo per unità di correzione della popolazione, così come utilizzato dall'ultimo report EU sul consumo dei farmaci
2) DDDAit, ovvero Defined Daily Doses Veterinary for Pigs come suggerito dall'EMA nel 2017 per il monitoraggio aziendale. Il calcolo è stato modificato secondo il peso medio del suino italiano (Pangallo et al., 2019).

Analisi statistica. Alla fine della raccolta dati è stata effettuata un'analisi statistica sui seguenti parametri: peso individuale dei 40 suini per gruppo nelle tre misurazioni, consumi alimentari e relativi incrementi e indice di conversione alimentare, diarrea score, mortalità, e consumi di antibiotico. I test utilizzati sono stati relativi al confronto tra medie (anova test) e al confronto tra frequenze (chi-quadro) a seconda del parametro.

RISULTATI

Analisi di laboratorio. Le analisi del sangue effettuate il giorno dopo l'accasamento (07 marzo 2019), hanno evidenziato l'assenza in PCR del virus PRRS in tutti i gruppi, e la episodica presenza del PCV2 in un solo animale, appartenente al gruppo C. La sierologia della PRRS era positiva (con l'eccezione di soli due animali, uno del gruppo A ed uno del gruppo B), con valori di S/P da 0,6 a 2,0, con una moda di 1,6. Assente la positività sierologica al virus influenzale. Durante lo svolgimento della prova, per escludere il coinvolgimento di patologie a carattere respiratorio di origine virale o batterica, i polmoni di due animali deceduti sono stati analizzati, evidenziando l'assenza di patogeni al batteriologico così come l'assenza del virus PRRS e del virus influenzale.

Per quanto riguarda le analisi delle feci, le prime risalgono al 20 marzo 2019, data in cui si sono manifestati i primi segni clinici di diarrea nel gruppo A. Le analisi hanno evidenziato la presenza di *Brachyspira hyodysenteriae* e di *E.Coli* emolitico in tutti i gruppi, con sensibilità alle tetracicline ed ai lincosamidi. Alla fine della prova di campo (16 settembre 2019, ultima data disponibile ad avere la presenza contemporanea in azienda di animali appartenenti a tutti i gruppi sperimentali), tutti i tre gruppi sono stati testati, malgrado la completa assenza di sintomatologia. In tutti i 3 gruppi non è stata evidenziata la presenza di *Brachyspira* spp, né di batteri patogeni cresciuti su terreno colturale. Tuttavia nei gruppi B e C è stata riscontrata la presenza di *Lawsonia Intracellularis*.

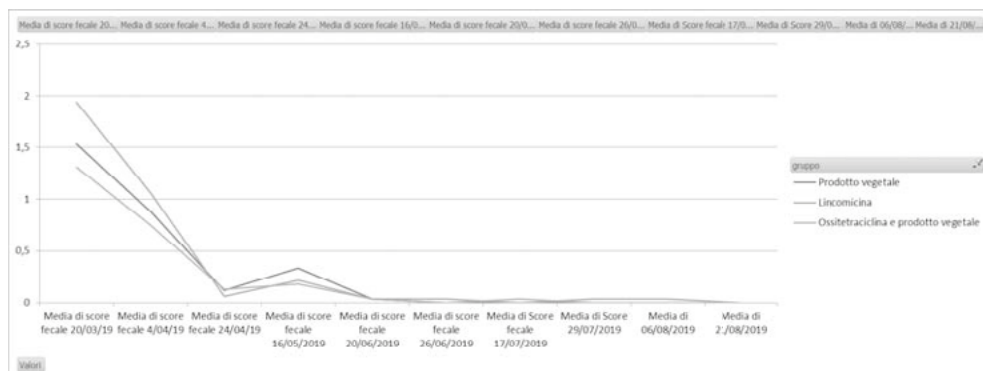
Accrescimento. La Tabella 1 riporta i dati relativi alle performance produttive. Non ci sono state differenze significative tra i gruppi sperimentali per nessuno dei parametri riportati.

Tabella 1. Effetto dei tre trattamenti sulle performance produttive
Table 1. Effect of the three treatments on production performance

	A Lincomicina	B Prodotto complementare	C Ossitetraciclina e dopo prodotto complementare
Peso medio al gg 0 (kg)	34,8	29,6	29,3
Peso medio al gg 120 (kg)	130,2	125,2	126,70
Peso medio al gg 195 (kg)	173,8	172,2	171,3
Incrementi medi (kg)			
0-120 gg	94,8	95,6	96,3
120-195 gg	43,6	47,0	44,6
0-195 gg	139,0	142,6	142,0
Incrementi giornalieri medi (kg)			
0-120 gg	0,790	0,797	0,802
120-195 gg	0,581	0,627	0,595
0-195 gg	0,713	0,731	0,728
Consumi/capo medi(kg)	495,0	493,6	490,1
Resa	28,0	28,9	29,0
Indice di conversione alimentare	3,56	3,46	3,45

Stato sanitario e diarrea score. Nel corso della prova, gli animali hanno mostrato buono stato di salute generale, in assenza di episodi clinici riconducibili a patologie di origine differente da quella enterica, ad eccezione di una sola manifestazione respiratoria riscontrata a quattro settimane dall'accasamento. Gli animali sono stati trattati tutti con amoxicillina senza distinzione di gruppo di trattamento. L'amoxicillina è stata selezionata tra le molecole antibiotiche in quanto fortemente vocata alla risoluzione delle lesioni anatomopatologiche ritrovate a seguito di esame autoptico (tracce pleurite e pericardite) senza interferire con le molecole coinvolte nella prova in oggetto. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche di enterite, nella Figura 1 sono riportati gli score fecali medi riscontrati per ciascun gruppo durante ognuna delle rilevazioni cliniche a carattere bimensile (ogni 2 settimane).

Figura 1. Effetto dei tre trattamenti sulla media degli score fecali per ciascuna osservazione
Figure 1. Effect of the three treatments on the average of the fecal scores for each observation



Si evidenzia come dal 20 giugno 2019 (ovvero giorno 106 di accasamento), non ci sia più alcuna manifestazione clinica di diarrea in nessuno dei tre gruppi. Si riporta dunque nella Figura 2 il dettaglio della prima parte del grafico, per una maggiore comprensione delle differenze tra gruppi del primo periodo.

Dal grafico emerge che la prima valutazione del diarrea score, il 20/3/19, ha evidenziato un punteggio maggiore, e quindi con maggior presenza di diarrea, nel gruppo lincomicina, ma che tale differenza si è poi annullata nella rilevazione effettuata 2 settimane dopo.

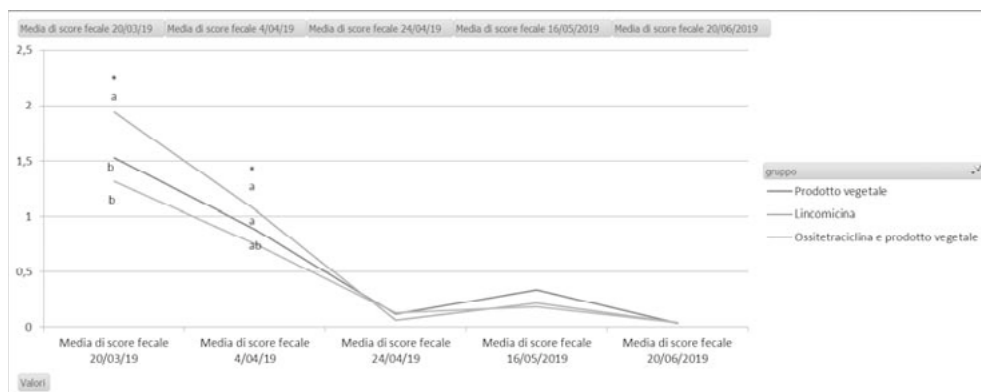


Figura 2. Effetto dei tre trattamenti sulla media degli score fecali nel primo periodo di osservazione

Figure2. Effect of the three treatments on the average of the fecal scores in the first observation period

*P-value < 0,05;

a,b lettere diverse indicano differenza statisticamente significativa

Dati sanitari ed utilizzo dell'antibiotico. Nella Tabella 2 vengono riportati i dati relativi alla mortalità e all'utilizzo di antibiotico. Per quanto riguarda il primo parametro non vengono evidenziate differenze significative tra i gruppi sperimentali, mentre variano notevolmente per quanto riguarda l'utilizzo di antibiotico.

Il confronto dei consumi di antibiotici sia attraverso l'utilizzo dell'unità di misura Mg/PCU che DDDAit ha fatto emergere che rispetto agli altri due gruppi, l'utilizzo del mangime complementare fin dall'inizio dell'accasamento risulta essere premiante.

Inoltre, l'utilizzo già dall'accasamento del mangime complementare ha allungato molto il tempo di insorgenza delle prime manifestazioni cliniche di enterite, che è passato da 14 e 19 giorni (rispettivamente per il gruppo A ed il gruppo C) a 83 giorni. Inoltre, dopo il trattamento necessario ad 83 giorni per il gruppo B, non è stato necessario nessun altro intervento, a differenza dei ripetuti cicli di antibiotico per gli altri due gruppi (n. 3 per il gruppo A e n. 2 per il gruppo C).

Tabella 2. Effetto dei tre trattamenti sui dati sanitari e sull'utilizzo di antibiotico
Table 2. Effect of the three treatments on health data and on the use of antibiotic

	A Lincomicina	B Prodotto complementare	C Ossitetraciclina e dopo prodotto complementare
Mortalità	3,0%	3,2%	3,1%
Giorni tra l'accasamento e l'insorgenza di diarrea	14	83	19
Cicli di trattamento antibiotico per os	3	1	2
Mg/PCU	170,6	87,5	192,8
Differenza % Mg/PCU rispetto al gruppo controllo	0	-49%	+13%
Differenza % Mg/PCU rispetto alla media italiana ¹	-42%	-70%	-35%
DDDAit	19,63	9,62	21,02
Differenza % DDDAit rispetto al gruppo controllo	0	-51%	+7%
Differenza % DDDAit rispetto alla media italiana ²	+8,4%	-46%	+16,1%

DISCUSSIONE

Dall'analisi dei risultati relativi alle performance produttive e alla mortalità degli animali emerge come tutti e tre i gruppi siano stati efficaci nella risoluzione delle problematiche legate alle infezioni intestinali dei suini nell'ingrasso che ha ospitato la prova. Il confronto di questi dati non mostra infatti differenze significative tra i diversi trattamenti. Tuttavia, per quanto riguarda l'aumento dello score fecale nella prima parte del ciclo dovuto alla presenza di *Brachyspira hyodysenteriae* e di *E. Coli emolitico*, i gruppi trattati con il prodotto complementare già dall'accasamento hanno manifestato medie inferiori, sebbene la diminuzione della sintomatologia osservata successivamente confermi l'efficacia dei trattamenti in tutti i gruppi nella risoluzione di queste infezioni. È interessante sottolineare come nelle prime due rilevazioni degli score fecali, il gruppo A ed il gruppo C che avevano richiesto il precoce intervento antibiotico avevano dei livelli di diarrea pari o superiori a quelli del gruppo B che invece non era stato ancora sottoposto ad alcun trattamento antimicrobico. L'utilizzo dell'unità di misura Mg/PCU ha consentito un confronto dei consumi rispetto a quelli pubblicati a livello europeo. L'analisi delle DDDAit invece, consente un'analisi molto più puntuale dei consumi perché ogni principio attivo è moltiplicato con un proprio "coefficiente di peso". Questo secondo dato non è ancora però confrontabile con una media pubblicata a livello europeo (non ancora disponibile), ma può essere confrontato con i dati preliminari presenti per il territorio italiano (Pangallo et al., 2019).

Il gruppo A controllo (trattato con lincomicina) ha necessitato del maggior numero di cicli di trattamenti per os (n = 3), sebbene l'incremento maggiore delle DDDAit e dei Mg/PCU si sia osservato nel gruppo C. La lincomicina, molecola scelta per il gruppo controllo perché

¹ 294,8 mg/PCU; https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf

² Atti del congresso SIPAS 2019, Pangallo et al.

storicamente utilizzata nell'azienda che ha ospitato la prova per contrastare le problematiche enteriche, appartiene alla famiglia dei lincosamidi, e non rientra negli antibiotici criticamente importanti (CIA), ma viene utilizzata per trattare infezioni causate da batteri che possono acquisire geni di resistenza (WHO CIA list). In uno studio di De Luca et al. (2018) viene riportato come *B. Hyodysenteriae* possiede la capacità di acquisire elementi genetici mobili che conferiscono resistenza alla lincomicina. Si sono inoltre diffusi in molti paesi ceppi isolati di *B. Hyodysenteriae* con elevati valori di MIC per la lincomicina (Hampson et al., 2019). Inoltre, la lincomicina rientra negli antibiotici di categoria C (Caution, EMA 2020). L'introduzione nella razione alimentare del mangime complementare utilizzato in questa prova ha ridotto molto l'utilizzo dell'antibiotico per cause di origine enterica. Infatti, pur non azzerando il numero di trattamenti antibiotici necessari durante il ciclo, la sua introduzione ha ridotto ad un unico ciclo di trattamento antibiotico la necessità del gruppo B. Questa efficacia è risultata essere massima nel gruppo che ne ha assunto la dose massima già dall'accasamento, mentre la sua introduzione dopo le prime avvisaglie cliniche di diarrea ha avuto un esito parziale (gruppo C).

Gli effetti del mangime complementare sembrano essere dunque non tanto terapeutici quanto preventivi, nello specifico probabilmente per l'effetto astringente dato dal contenuto in tannini e le attività antimicrobiche, antiinfiammatorie e antiossidanti dati da tegumenti, corteccia e radici. Il pool di oli essenziali contenuto è riportato in bibliografia possedere azione di protezione dai patogeni in virtù delle proprietà antimicrobiche dei principi, tra i quali il Carvacrolo (*Origanum vulgare*) e la Cinnamaldeide (*Cinnamomum cassia*) efficaci contro gram negativi e positivi, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis* (Sivropoulou et al., 1996; Dorman and Deans, 2000; Mahmoud, 1994; Ouattara et al., 1997; Smith-Palmer et al., 1998; Kollanoor et al., 2008).

Il gruppo che invece aveva previsto la sostituzione della lincomicina con l'ossitetraciclina alla manifestazione dei sintomi e solo in seguito l'utilizzo del prodotto vegetale, non è risultato altrettanto efficace nella riduzione dell'utilizzo di antibiotico. È risultato infatti il gruppo che, per quanto riduca a due cicli di antibiotico al posto dei tre del gruppo controllo, determina il maggior quantitativo di DDDAit e Mg/PCU, pur essendosi dimostrato efficace nel contenimento dei sintomi di diarrea. È importante sottolineare però che le tetracicline rientrano nella categoria D, devono essere quindi preferite rispetto agli altri antibiotici e somministrati come prima linea di trattamento se l'antibiogramma ne mostra una sensibilità.

In conclusione, l'utilizzo del mangime complementare di origine vegetale utilizzato nella presente prova di campo sembra essere in grado di ridurre l'insorgenza di clinica enterica in animali accasati in allevamenti con presenza riscontrata di *B. Hyodysenteriae* e *E. Coli*, riducendo l'utilizzo di antibiotico. È importante però sottolineare anche che l'efficacia nella riduzione è maggiore quando lo si utilizza in prevenzione, in quanto è in grado di ritardare molto l'insorgenza dei primi sintomi clinici che necessitano dell'intervento antibiotico.

BIBLIOGRAFIA

1. Barak V., Halperin T., Kalickman, I. (2001) "The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: 1. inflammatory cytokines." *Eur. Cytokine Netw.* 12: 290–296.
2. Chang C. P., Chang J. Y., Wang F. Y., Change J. G. (1995) "The effect of Chinese medicinal herb *Zingiberis rhizoma* extract on cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells". *J. Ethnopharmacol.* 11: 13–19
3. COM/2011/0748 "Comunicazione della commissione al parlamento europeo e al consiglio: Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica"

4. Decreto 193/2006 “Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari”
5. De Luca S., Nicholson P., Magistrali C.F., García-Martín A.B., Rychener L., Zeeh F., Frey J., Perreten V. (2018)
6. “Transposon-associated lincosamide resistance *lnc(C)* gene identified in *Brachyspira hyodysenteriae* ST83”
7. *Vet. Microbiol.*, 214, pp. 51-55
8. EMA (2016) “Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016” Trends from 2010 to 2016
9. Eighth ESVAC report
10. EMA (2020) “Categorization on antibiotics for use in animals for prudent and responsible use”.
11. Ephraim P. L., Robert A. N. (2007) “*Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer” *J. Ethnopharmacol.*, 109, pp. 177-206
12. Hammer K. A., Carson C. F., Riley, T. V. (1999) “Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts”. *J. Appl. Microbiol.* 86: 985–990
13. Hampson D.J., Lugsomya K., La T., Phillips N.D., Trott D.J., Abraham S. (2019) “Antimicrobial resistance in *Brachyspira*-An increasing problem for disease control.” *Vet Microbiol* 229:59–71.
14. Linee Guida “per l’uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell’antimicrobico-resistenza e proposte alternative” Sezione per la Farmacosorveglianza sui Medicinali Veterinari, Ministero Della Salute
15. Mitchell L., Cheang S.K., Gerald M. (2015) “An in vitro study of anti-inflammatory activity of standardised *Andrographis paniculata* extracts and pure andrographolide” *J. BMC Complem Altern M*, 15: 18.
16. Pangallo G., Bassi P., Motta V., Salvarani C., Luppi A., Meriardi G., Scali F., Alborali G.L., Bosi P., Trevisi P.(2019) “Monitoraggio del consumo di antimicrobici negli allevamenti dell’Emilia Romagna nel periodo 2016-2017: dati preliminari” in “atti della società italiana di patologia ed allevamento dei suini 2019” 77-84
17. Panichayupakaranant P., Tewtrakul S., Yuenyongsawad S. (2010) “Antibacterial, anti-inflammatory and anti-allergic activities of standardized pomegranate extract” *Food Chem.*, 123, pp. 400-403
18. Roy S., Rao K., Bhuvanawari C., (2010) “Phytochemical analysis of *Andrographis paniculata* extract and its antimicrobial activity” *J. World J Microb and Biot*, 26: 85-91
19. Smith-Palmer A., Stewart J., Fyfe, L. (1998) “Antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens.” *Let. Appl. Microbiol.* 26: 118–122.
20. Subhan N., Burrows G.E., Kerr P.G., Obied H.K. (2018) “Phytochemistry, Ethnomedicine, and Pharmacology of *Acacia*” *Studies in Natural Products Chemistry*, 57: 247-326
21. Suresh R.N., Amolkumar H. (2009) “Evaluation of immunomodulatory activity of an extract of andrographolides from *Andrographis paniculata*” *J. Planta Med*, 75(8): 785-791.
22. WHO CIA list 5th rev: <http://who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>