

USO METAFILATTICO DI DRAXXIN® CONTRO L'ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUMONIAE (APP) IN FORMA CLINICA IN SUINI DA INGRASSO: CONFRONTO CON USO DI AMOXICILLINA NELL'ALIMENTO

METAPHILACTIC USE OF DRAXXIN® AGAINST CLINICAL ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUMONIAE (APP) IN FATTENING PIGS: COMPARISON WITH THE AMOXICILLIN IN FEED

NANJIANI I.A.¹, MORALES J.², PIÑEIRO C.², MANSO A.², WUYTS N.³, BECCALOSSO M.⁴, DONCECCHI P.³

¹Pfizer Ltd. VMRD, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

²PigCHAMP Pro Europa S.A. C/Gremio de los Segovianos, 13, Pol. Ind. Hontoria, 40006 Segovia, Spain

³Pfizer Ltd. EUAfME, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue F-75668 Paris Cedex 14, France

⁴Pfizer Animal Health Italia Srl, Via Valbondione 113, 00188 Roma, Italia

Parole Chiave: APP, Ingrasso, Metafilassi, Draxxin, Tulatromicina

Keywords: APP, Fattening Pigs, Metaphylaxis, Draxxin, Tulathromycin

Riassunto. Questo studio randomizzato, in cieco e con controllo positivo, è stato condotto per valutare l'efficacia della Tulatromicina (Draxxin®) come trattamento metafilattico verso *Actinobacillus Pleuropneumoniae* a fronte di un grave episodio acuto nella fase di ingrasso in un'azienda con una verificata storia clinica di APP, attraverso il confronto di due gruppi trattati in metafilassi: un gruppo trattato con Draxxin®, e un altro gruppo con amoxicillina nel mangime. Sono stati inclusi nello studio 320 suini divisi in 32 box. La valutazione è stata effettuata sulla base della risoluzione clinica della patologia e su parametri di performance. Nel confronto con il trattamento mediante Amoxicillina per via orale, Draxxin® ha favorito un maggiore AMG e IMG nei primi 30 giorni, benché queste differenze non siano state significative nell'intero periodo dello studio. I suini trattati con Draxxin® necessitano di meno iniezioni di antibiotico contro l'SRD (35,7% vs 53,6%; P=0.08), e hanno meno ricadute (10,5% vs 30,8%; P=0.0005) dei suini trattati con Amoxicillina. Non c'è stata differenza nella mortalità riferita ad APP, ma numericamente è stata più bassa nel gruppo Draxxin® rispetto al gruppo Amoxicillina (2,6% vs 3,4%). In macello i suini trattati con Draxxin® hanno mostrato una più bassa % di lesioni polmonari e di pleuriti dei suini trattati con Amoxicillina, benché la differenza non fosse statisticamente significativa. Possiamo concludere che l'uso di una singola iniezione di Tulatromicina come trattamento metafilattico per APP aumenta la sanità della popolazione trattata rispetto ad un approccio tradizionale di intervento. Questo programma di metafilassi presenta un uso responsabile e mirato di prodotti antimicrobici in aziende con episodi gravi e acuti di APP.

Abstract. This randomised, blinded, positively controlled study was performed to assess the efficacy of Tulathromycin (Draxxin®) as a metaphylactic treatment against *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) in the face of a severe acute disease outbreak in the fattening period on a farm with an established history of APP, by comparison of two groups of piglets treated metaphylactically; one group with Draxxin®, and one group with in-feed amoxicillin. A total 320 pigs housed in 32 pens were used. Evaluation was based on the clinical resolution of APP and on performance parameters. In comparison with Amoxicillin in-feed treatment,

Draxxin promoted significantly higher ADG and FI in the first 30-days period, although these differences were not significant over the whole experimental period. Pigs treated with Draxxin required fewer antibiotic injections against SRD (35.7% vs 53.6%; P=0.08), and relapsed less (10.5% vs 30.8%; P=0.0005) than pigs receiving in-feed Amoxicillin. Mortality related to APP did not differ between treatments, but was numerically lower with Draxxin than in Amoxicillin group (2.6% vs 3.4%). At the slaughterhouse, pigs treated with Draxxin had a lower proportion of lung lesions and of adhesions in pleura than pigs treated with Amoxicillin, although these differences did not reach statistical significance. We conclude that the use of a single injection of tulathromycin as metaphylaxis treatment for APP improved the health of the treated population when compared to a conventional intervention approach, therefore this metaphylaxis program represents a responsible and targeted use of antimicrobial products in pig farms in the face of a severe, acute APP outbreak.

INTRODUZIONE

La malattia respiratoria nel suino (SRD) è una patologia complessa causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, e altri microrganismi patogeni, che può influenzare in modo importante le performance economiche e il benessere fisico degli animali colpiti.

La Tulatromicina, il componente attivo di Draxxin®, ha dimostrato tutta la sua efficacia contro le infezioni da *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Mycoplasma hyopneumoniae* nei suini a seguito di una singola somministrazione. Draxxin® è registrato per il trattamento metafilattico contro il complesso SRD nel momento di insorgenza della patologia, è quindi possibile attendersi che un trattamento metafilattico somministrato a suini in accrescimento con sintomi iniziali di SRD, possa controllare l'infezione e possa avere un effetto benefico sulla loro crescita. Il tempo di attesa di Draxxin® è 33 giorni, tale trattamento dovrebbe essere quindi limitato nei primi 2/3 della fase di ingrasso.

L'amoxicillina è altresì comunemente utilizzata per il trattamento/controllo dell'SRD negli allevamenti da ingrasso, grazie al suo ampio spettro e alle diverse forme farmaceutiche disponibili, come premiscele, solubili in acqua o iniettabili. L'amoxicillina sarà usata quindi come controllo positivo nel presente studio.

Questo studio si pone l'obiettivo di indagare i benefici dell'uso di Draxxin® in metafilassi durante un grave e acuto episodio di APP in un allevamento con storicità di infezione nel periodo di magronaggio-ingrasso, attraverso il confronto di due gruppi di suini; un gruppo trattato metafilatticamente con Draxxin® ai primi sintomi della malattia, e un gruppo controllo trattato metafilatticamente con amoxicillina nel mangime nello stesso momento. La valutazione dei risultati è stata basata sull'incidenza di APP nei parametri di performance, come l'incremento di peso, le condizioni intercorrenti, l'uso di medicazioni e la mortalità, registrati dal giorno del trattamento (giorno 0) al giorno 30, e fino alla macellazione. Gli animali sentinella non hanno ricevuto trattamenti metafilattici e sono stati allevati negli stessi ambienti per dimostrare la presenza della malattia; all'insorgenza dei sintomi di malattia sono stati trattati con amoxicillina iniettabile.

MATERIALI E METODI

La presenza dei patogeni target è provata da isolamenti batterici effettuati in polmoni di suini morti per patologia respiratoria prima dell'inizio dello studio, dalle lesioni polmonari accertate in macello, e da materiale diagnostico di casi clinici raccolto durante lo studio stesso. Sono stati usati un totale di 320 suini divisi in 32 box (10 suini per box). I suini sono stati divisi in 4 diverse stanze (8 box per stanza), e ogni stanza è stata inclusa nello studio quando circa il 20% dei suini della stanza stessa mostrava sintomi respiratori

compatibili con APP e almeno il 75% dei box conteneva suini sintomatici (Giorno 0). Le diverse stanze sono state incluse nello studio in tempi diversi, una volta che si è dimostrata la presenza di sintomi clinici della malattia nella stanza stessa.

Progetto dello studio

I 32 box sono stati destinati casualmente a: T01 – 14 box (140 suini) trattati metafilatticamente al giorno 0 (il giorno in cui la malattia ha raggiunto le soglie descritte) con Draxxin® in singola somministrazione a 2,5mg/kg di peso vivo; T02 - 14 box (140 suini), gruppo controllo positivo trattato metafilatticamente con amoxicillina nel mangime al Giorno 0 (20 mg/kg P.v. per 5 giorni); o a T03 - 4 box (40 suini), gruppo sentinella in cui i soggetti sono stati trattati individualmente con amoxicillina all'insorgere della sintomatologia respiratoria. Il trattamento metafilattico è iniziato quando almeno il 20% dei suini nella stanza ha mostrato sintomi respiratori compatibili con APP e almeno il 75% dei box conteneva suini con questi sintomi clinici (giorno 0), in modo che la presenza della malattia fosse confermata prima dell'inizio dello studio. Tutti i suini sono stati pesati al giorno 0 prima dei trattamenti, al giorno 5, 30 e il giorno prima della macellazione. Nel gruppo T01, il peso al giorno 0 è stato usato per determinare la corretta dose di Draxxin® da somministrare. Ogni suino (T01, T02 e T03) diagnosticato con SRD durante il periodo di osservazione è stato trattato con un trattamento standard: amoxicillina iniettabile (Duphamox LA; Fort Dodge Veterinaria SA), alla dose raccomandata, ripetuta dopo 48 ore se necessario.

Raccolta Dati

Tutti i suini sono stati pesati al Giorno 0, al Giorno 5 dopo la somministrazione di amoxicillina nel mangime al gruppo T02, al giorno 30, e il giorno prima della macellazione per calcolare la resa della carcassa. Il consumo di alimento per box è stato registrato in modo costante, ed è stato usato per calcolare gli indici di conversione (Periodi: Giorno 0 – Giorno 5, Giorno 5 – Giorno 30 e Giorno 0 – Giorno 30). Gli animali sono stati osservati quotidianamente fino alla macellazione alla ricerca di sintomi di malattia, se necessario sottoposti a trattamento e il trattamento stesso documentato. Ogni suino morto o sottoposto ad eutanasia durante lo studio è stato sottoposto ad esame. In caso di decesso riferibile a SRD sono stati raccolti dei tamponi polmonari per identificare i patogeni responsabili.

Analisi Statistica e delle variabili

I trattamenti sono stati somministrati sulla base dell'intero box, le variabili sono state quindi calcolate sulla base dei box (non su base individuale), e i valori dei box sommati e analizzati per trattamento.

I parametri usati per dimostrare l'efficacia della Metafilassi con Draxxin® nei confronti dell'SRD sono l'accrescimento medio giornaliero (AMG), l'ingestione media giornaliera (IMG) e l'indice di conversione dell'alimento (IC) tra il giorno 0 e il giorno 30; il numero di iniezioni per trattamenti, la mortalità relativa di ciascun gruppo, e i giorni di occupazione della stalla. L'analisi statistica è stata condotta usando un modello incrociato in SAS® version 9, assumendo l'effetto fisso del trattamento e l'effetto casuale della stanza.

RISULTATI

Le analisi sierologiche hanno confermato un'alta esposizione ad APP (66% alla fine del periodo di studio), a *Haemophilus parasuis* (94%) e a *Mycoplasma* (59%).

Gravi sintomi di malattia respiratoria sono stati osservati nelle quattro stanze di suini inclusi nello studio. Gli isolamenti di patogeni effettuati sui soggetti deceduti (tamponi polmonari da suini con SRD) comprendono soprattutto *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Parametri produttivi: In confronto con il trattamento Amoxicillina nel mangime, Draxxin® ha promosso valori più alti di AMG e IMG nei primi 30 giorni (Tabella 1 e 2). Nel primo periodo di prova, l'AMG nel T01 è stato tendenzialmente più alto (717 vs 678 g/d; P=0.060) e anche l'IMG è stata più alta (1652 vs 1544 g/d; P=0.085) così come il peso vivo (60.6 vs 59.4 kg; P=0.063) verso T02. Tuttavia, nell'intero periodo sperimentale non si sono osservate differenze nell'AMG e nell'IMG. I giorni di occupazione della stalla non hanno avuto differenze tra i trattamenti (178 vs 181 giorni nel gruppo Draxxin e Amoxicillina, rispettivamente; P=0.197).

Parametri riferiti ad SRD: Il numero di suini che hanno avuto bisogno di iniezioni di antibiotico per SRD (Tabella 3), tende ad essere più basso in T01 che in T02 nell'intero periodo (35.7% vs 53.6%; P=0.081). In più, i suini del gruppo T02 hanno avuto più ricadute di quelli del gruppo T01 (10.5% vs 30.8%; P=0.0005), e la percentuale dei suini trattati 3 o più volte è stata egualmente più alta nel gruppo T02 (Amoxicillina: 14.3% vs 3.5%; P=0.030) che nel gruppo T01(Draxxin®). La mortalità è stata principalmente causata dalla malattia legata ad APP, ed è stata più alta nel gruppo Amoxicillina (2.6% vs 3.4%; P=0.53) che nel gruppo Draxxin®.

Nella punteggiatura polmonare al macello (Figura 1) i suini trattati con Draxxin® hanno mostrato un numero più basso di lesioni polmonari (28.6% vs 45.4%; P=0.16) e di aderenze pleuriche (50.7% vs 61.2%; P=0.23), anche se queste differenze non sono state statisticamente significative.

DISCUSSIONE

Garantire che ogni animale riceva la giusta dose di prodotto è fondamentale, ciò è favorito dall'immissione in commercio di diversi antibiotici a lunga azione e a largo spettro. Infatti, questi prodotti permettono il trattamento di un gruppo a rischio all'interno di una popolazione di suini, garantendo un dosaggio accurato e mirato sul singolo animale, e il loro utilizzo in metafilassi è diventato comune nella realtà di campo. L'efficacia sarà migliore se il prodotto scelto avrà una sufficiente durata di azione per coprire il periodo di attività della patologia attesa e un appropriato spettro di attività. La Tulatromicina è indicata per l'uso metafilattico in animali a rischio di sviluppare patologia nell'arco di 2 o 3 giorni, e dal suo utilizzo nel trattamento delle malattie respiratorie del magronaggio-ingrasso ci si possono attendere ottimi risultati. Nei primi studi, la metafilassi con Tulatromicina ha ridotto la morbilità riferita all'SRD e le conseguenti ricadute, se confrontata con trattamenti metafilattici nel mangime con utilizzo di Doxicicilina o Amoxicillina, e ha altresì aumentato i risultati economici del gruppo.

In questo studio è stata valutata l'efficacia metafilattica di Draxxin® in presenza di un caso acuto e grave di APP. L'SRD è stata confermata dalle osservazioni cliniche e dagli isolamenti di patogeni respiratori (spt. *A. pleuropneumoniae*) e i risultati mostrano il valore di un trattamento metafilattico con Tulatromicina, il quale ha avuto risultati tendenzialmente migliori per quanto riguarda l'incremento di peso e ha significativamente ridotto gli ulteriori trattamenti antibiotici e il numero di lesioni polmonari al macello.

CONCLUSIONI

Questo studio controllato e randomizzato condotto in condizioni di campo, ha permesso di dimostrare il valore di una singola iniezione di Tulatromicina in metafilassi in caso di episodi acuti e gravi di APP nel magronaggio-ingrasso, permette di migliorare la sanità della popolazione trattata se confrontata con un convenzionale approccio "di intervento". Di conseguenza, questo programma di metafilassi mostra un uso responsabile e mirato di prodotti antimicrobici in aziende di suini a rischio di sviluppare episodi acuti e gravi di APP.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori riconoscono il supporto finanziario di Pfizer Animal Health che ha finanziato interamente questa ricerca. PigCHAMP Pro Europa collabora come consulente per Pfizer Animal Health in diversi progetti.

BIBLIOGRAFIA

1. Palzer, A, Ritzmann M, Wolf G, Heinritzi K. (2005) **Erregernachweis aus bronchoalveolärer Lavage bei Schweinen mit Atemwegserkrankungen.** *Tierärztliches Umschau*, **60**: 550-556.
2. Evans, N.A. (2005) **Tulathromycin: an overview of a new triamilide antimicrobial for livestock respiratory disease.** *Veterinary Therapeutics.*, **6** (2): 83-95.
3. McKelvie J, Morgan J, Nanjiani I, Sherington J, Rowan T, Sunderland S. (2005). **Evaluation of Tulathromycin for the treatment of pneumonia following experimental infection of swine with *Mycoplasma hyopneumoniae*.** *Veterinary Therapeutics.* 2005, **6** (2): 197-202.
4. Bradford, J and Nutsch, R. **Evaluation of tulathromycin injectable solution for the treatment of experimentally-induced *Mycoplasma pneumoniae* in pigs.** In *Proceedings of the Lemman Swine Conference: 15-18 September 2007.*
5. Nanjiani, I, McKelvie J, Benchaoui H, Godinho K, Sherington J, Sunderland S, Weatherley A, Rowan T. (2005) **Evaluation of the therapeutic activity of Tulathromycin against Swine Respiratory Disease on farms in Europe.** *Veterinary Therapeutics.* Vol. **6** (2): 203-213.
6. Pabst, T. (2005) **Wiederkehrende Atemwegsinfektionen beim Mastschwein Optimierung der Therapie mit Draxxin®.** *Grosstierpraxis.* 2007, **8** (5): 182-185.
7. Nutsch R, Hart F, Rooney K, Weigel D, Kilgore W, Skogerboe T. (2005) **Efficacy of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring swine respiratory disease.** *Veterinary Therapeutics*, **6** (2): 214-225.
8. Allerson M, Deen J, Rutten S. **Efficacy of tulathromycin for the treatment of at risk nursery pigs.** In *Proceedings of American Association of Swine Veterinarians.* 2007, 71-72.
9. Toutain, P.L. **Role of PK/PD in Veterinary Drug Development.** *14th Biennial Symposium American Academy of Veterinary and Therapeutics - Veterinary Pharmacology Rockville USA.* 2005.
10. Bermúdez V, Tonelli T, Escalona M, Morales A. **A Field study to Evaluate Tulathromycin in Site II-III farm PRRS- and PCV2AD+ (PNDs) with a high mortality rate by *Mycoplasma, A. pleuropneumoniae* & *H. parasuis* in Venezuela.** In *Proceedings of the 20th International Pig Veterinary Society Congress: 22-26 June 2008,* P5.027.

Tabella 1. *Peso vivo, accrescimento medio giornaliero e giorni di occupazione*

	Giorni 0-5		Giorni 5-30		Giorni 0-Macellazione		
	PV5	AMG (g/d)	PV30	AMG (g/d)	PV Finale	AMG (g/d)	Giorni Occupazione
T1-DRAXXIN	43.6	907.6	60.6	679.4	104.6	801.9	178.4
T2-AMOXI	43.5	889.9	59.4	635.4	104.8	790.1	180.8
<i>SEM</i> ¹	0.195	38.23	1.140	23.76	1.369	14.76	4.572
<i>P TREAT</i>	0.735	0.749	0.0625	0.0297	0.940	0.580	0.197

¹Standard error of mean (n=18)

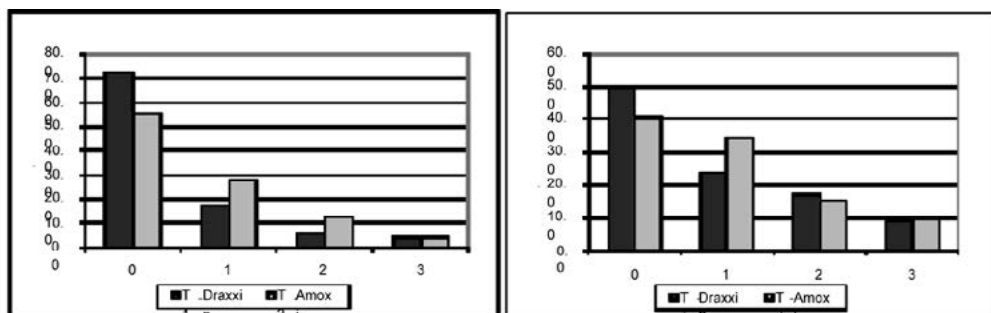
Tabella 2. *Ingestione media giornaliera e indice di conversione*

	Giorni 0-5		Giorni 5-30	
	IMG (g/d)	IC (g/g)	IMG (g/d)	IC (g/g)
T1-DRAXXIN	1730.0	1.956	1636.7	2.451
T2-AMOXI	1633.4	1.931	1527.4	2.424
<i>SEM</i>	80.99	0.125	52.41	0.071
<i>P TREAT</i>	0.353	0.837	0.120	0.794

Tabella 3. *Percentuale di suini trattati con iniezioni per SRD*

	% Suini Trattati			% Ricadute		Giorni totali di trattamento
	Giorni 0-5	Giorni 5-30	0-Macello	Singola	Ripetute	
T1-DRAXXIN	0	31.48	35.69	10.51	3.51	8.39
T2-AMOXI	0	39.59	53.61	30.81	14.28	7.88
<i>SEM</i>	-	13.34	10.34	8.96	4.59	0.72
<i>P TREAT</i>	1.0	0.537	0.081	0.0005	0.0300	0.407

Figura 1. *Percentuale di suini in ogni categoria¹ di Lesioni polmonari (sx) e Pleuriti (dx).*



¹La categoria dipende dalla %l di polmone o area della carcassa con lesioni (o pleura): 0= <10% area; 1= 10-30% area; 2= 30-60% area and 3= >60% area.