

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

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

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

<sup>1</sup>Pfizer Ltd. VMRD, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

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

<sup>3</sup>Pfizer Ltd. EUAFME, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue F-75668 Paris Cedex 14, France

<sup>4</sup>Pfizer 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 a 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, mediante il confronto di due gruppi trattati in metafilassi: uno trattato con Draxxin®, e un altro con ossitetraciclina nel mangime (OTC). Sono stati inclusi nello studio 320 suini divisi in 32 box e attraverso test di sensibilità antibiotica prima dell'inizio della prova si è verificata la sensibilità dei ceppi di APP all'ossitetraciclina. La valutazione è stata effettuata sulla base della risoluzione clinica e su parametri di performance. Nell'intero periodo di osservazione l'AMG nei box trattati con Draxxin® è stata più alta (779 vs 728 g/d; P=0.067) che nel gruppo OTC. Pochissimi suini trattati con Draxxin® hanno avuto bisogno di altri trattamenti contro l'SRD se confrontati con il gruppo OTC (28.8% vs 51.7%; P=0.014) e inoltre la percentuale dei suini trattati 3 o più volte per SRD è stata significativamente più alta nel gruppo OTC che nel gruppo Draxxin® (10.1% vs 2.6%; P=0.042). La mortalità riferibile ad APP non ha mostrato differenze tra i gruppi, ma numericamente è stata più bassa nel gruppo Draxxin® che nel gruppo OTC (2.2% vs 5.0%; P=0.397). Il trattamento con Draxxin® ha significativamente ridotto il numero dei giorni di occupazione dei box rispetto al gruppo OTC (184 vs 191; P0.006). I test di sensibilità antibiotica condotti sui ceppi di APP isolati durante lo studio hanno mostrato resistenza nei confronti dell'OTC, e a quel punto si è interrotta l'inclusione nello studio. L'utilizzo quindi 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 caso di episodi acuti e gravi 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 oxytetracycline (OTC). A total 320 pigs allotted to 32 pens were used, and antimicrobial sensitivity testing at the start of the outbreak confirmed APP isolates were sensitive to oxytetracycline. Evaluation was based on the clinical resolution of APP and on performance parameters. Over the whole experimental period, ADG in the Draxxin pens tended to be higher (779 vs 728 g/d; P=0.067) than the oxytetracycline pens. Fewer pigs treated with Draxxin required subsequent antibiotic injections against SRD compared to the oxytetracycline group (28.8% vs 51.7%; P=0.014) and the proportion pigs treated 3 or more times against SRD was significantly higher in the Oxytetracycline group than in the Draxxin group (10.1% vs 2.6% respectively; P=0.042). Mortality related to APP did not differ between treatments, but was numerically lower in Draxxin than in Oxytetracycline pens (2.2% vs 5.0%; P=0.397). Draxxin treatment also significantly reduced the number of occupancy days by seven days compared to oxytetracycline treatment (184 vs 191; P=0.006). Antimicrobial sensitivity testing of App organisms isolated during the outbreak identified resistance to oxytetracycline, and enrolment stopped at that point. We conclude that the use of a single injection of tulathromycin as metaphylactic treatment for APP improved the health of the treated population when compared to a conventional in-feed intervention approach. Therefore this metaphylaxis program represents a responsible and targeted use of antimicrobial products 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 in via metafilattica per trattare l'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.

La Tetraciclina è un antibiotico registrato per il controllo ed il trattamento delle patologie respiratorie dei suini, ed è disponibile in diverse formulazioni farmaceutiche come ad esempio premiscele, solubili o iniettabili. L'Ossitettraciclina sarà usata 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 ossitettraciclina 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 ossitettraciclina 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 in tempi diversi, 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 ossitetraciclina nel mangime al Giorno 0 (30 mg/kg P.v. per 7 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 7, 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: ossitetraciclina iniettabile, alla dose raccomandata, ripetuta dopo 48 ore se necessario.

### **Raccolta Dati**

Tutti i suini sono stati pesati al Giorno 0, al Giorno 7 dopo la somministrazione di ossitetraciclina 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 7, Giorno 7 – 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 (50% alla fine del

periodo di studio), a *Haemophilus parasuis* (78%) 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*. I test di sensibilità antibiotica sugli isolati di APP all'inizio dello studio hanno confermato la sensibilità all'ossitetraciclina; senonchè altri ceppi di APP isolati durante lo studio hanno mostrato resistenza all'ossitetraciclina, e a quel punto si è interrotta l'inclusione nello studio.

**Parametri produttivi:** In confronto con il trattamento con ossitetraciclina, l'AMG del gruppo T01 è stato più alto (779 vs 728 g/d;  $P=0.067$ ) che nel T02. Nell'intero periodo di osservazione il trattamento Draxxin® ha significativamente ridotto il numero di giorni di occupazione della stalla rispetto al gruppo ossitetraciclina (184 vs 191;  $P=0.006$ ).

**Parametri riferiti a SRD:** il numero di suini che hanno avuto necessità di iniezioni antibiotiche per SRD (Tabella 3) è stato più basso nel gruppo T01 che nel gruppo T02 nei primi 25 giorni (26.8% vs 50.9%;  $P=0.007$ ) e nell'intero periodo (28.8% vs 51.7%;  $P=0.014$ ). La percentuale dei suini trattati 3 o più volte contro SRD è stata più alta nel gruppo ossitetra (10.1% vs 2.6%;  $P=0.042$ ) che nel gruppo Draxxin®. La mortalità è stata principalmente causata da malattia legata ad APP, non ci sono state differenze tra T01 e T02, sebbene numericamente la mortalità legata ad APP sia stata più alta nel gruppo ossitetraciclina (2.2% vs 5.0%;  $P=0.39$ ).

Nella valutazione delle lesioni polmonari al macello (Figura 1) il gruppo Draxxin® ha ridotto numericamente le lesioni polmonari e i punteggi di pleuriti rispetto al gruppo ossitetraciclina, sebbene queste differenze non siano 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 uso metafilattico è divenuto 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 stato valutato l'utilizzo metafilattico di Draxxin® nel caso di un episodio acuto e grave di APP. La presenza di SRD è confermata dalle osservazioni cliniche e dagli isolamenti di patogeni respiratori (spt. *A. pleuropneumoniae*), e i risultati mostrano il valore di un approccio metafilattico con Tulatromicina che in questa azienda ha avuto un significativo miglioramento della risposta clinica, ridotto le necessità di ulteriori trattamenti antibiotici, sette giorni in meno di occupazione della stalla e una riduzione numerica delle lesioni polmonari al macello.

## CONCLUSIONI

Questo studio controllato e randomizzato condotto in condizioni di campo, ha permesso di dimostrare che l'utilizzo di una singola iniezione di Tulatromicina 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 a rischio di sviluppare casi 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..

## BIBLIOGRAPHY

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 Lemar 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 20<sup>th</sup> International Pig Veterinary Society Congress: 22-26 June 2008,* P5.027.

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

	Giorni 0-7		Giorni 7-30		Giorni 0-Macellazione		
	PV7	AMG (g/d)	PV30	AMG (g/d)	PV Finale	AMG (g/d)	Giorni Occupazione
<b>T1-DRAXXIN</b>	39.7	754.5	53.1	570.7	102.4	779.4	184.2
<b>T2-OXYTETRA</b>	39.2	690.6	52.6	566.9	100.4	728.1	190.8
<b>SEM<sup>1</sup></b>	0.290	41.56	0.737	21.05	2.621	18.71	3.582
<b>P TREAT</b>	0.299	0.292	0.528	0.901	0.325	0.0672	0.0058

<sup>1</sup>Standard error of mean (n=18)

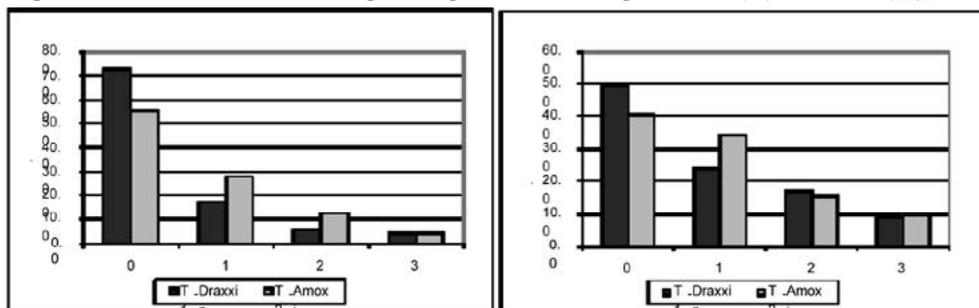
**Table 2.** *Ingestione media giornaliera e indice di conversione*

	Giorni 0-7		Giorni 7-30	
	IMG (g/d)	IC (g/g)	IMG (g/d)	IC (g/g)
<b>T1-DRAXXIN</b>	1462.1	1.981	1473.1	2.565
<b>T2-OXYTETRA</b>	1474.1	2.243	1503.9	2.738
<b>SEM</b>	64.72	0.170	15.67	0.130
<b>P TREAT</b>	0.881	0.230	0.611	0.314

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

	% Suini trattati			%Ricadute		Giorni totali di trattamento
	0-7 Giorni	7-30 Giorni	0-Macello	Singola	Ripetute	
<b>T1-DRAXXIN</b>	0	26.78	28.78	14.91	2.57	8.35
<b>T2-OXYTETR</b>	0	50.98	51.66	27.46	10.06	9.56
<b>SEM</b>	-	12.66	13.15	8.91	2.61	0.67
<b>P TREAT</b>	1.0	0.0075	0.0142	0.1488	0.0423	0.456

**Figura 1.** *Percentuale di suini in ogni categoria<sup>1</sup> di Lesioni polmonari (sx) e Pleuriti (dx).*



<sup>1</sup>La 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.