

# IL TRATTAMENTO DELLA DIARREA SOTTOSCOFA E LA VALUTAZIONE DELL'USO DI MOLECOLE ANTIBATTERICHE CRITICHE PER LA SALUTE UMANA

## *TOWARDS THE REDUCTION OF CRITICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS: TREATMENT OF DIARRHEA IN NURSERY PIGLETS*

TAGLIAFERRI, L.<sup>1</sup>, ROMANO, G.<sup>1</sup>, CASAPPA, P.<sup>2</sup>, MAZZONI, C.<sup>1</sup>, SCOLLO, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medico Veterinario, Suivet snc; <sup>2</sup> Ceva Salute Animale

**Parole chiave:** Suino, uso responsabile dell'antibiotico, sottoscrofa, antibiotici critici

**Key words:** Swine, responsible use of antibiotics, nursery piglets, critically important antibiotics

**Riassunto:** Gli antibiotici sono largamente utilizzati in zootecnia, sia in metafilassi per ridurre la disseminazione di un'infezione all'interno di una popolazione, sia in terapia per il trattamento degli individui malati. A prescindere dal tipo di utilizzo, è ormai indispensabile cercare di ridurre l'utilizzo di quei principi attivi definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "critici" per la salute umana a causa del rischio di antibiotico resistenza. Scopo del presente lavoro è stato paragonare gli effetti dell'amminosidina e dell'enrofloxacinina nel trattamento della diarrea neonatale, considerando che l'enrofloxacinina appartiene ad una classe di antibiotici "critici" e dunque potenzialmente più soggetti ad essere sottoposti a valutazione nel momento di effettuare un trattamento. Lo studio è stato condotto in una scrofaia commerciale e ha coinvolto 40 nidiatae i cui suinetti avevano mostrato sintomi clinici di diarrea 48 ore dopo la nascita. Le nidiatae sono state casualmente suddivise in due gruppi: controllo (enrofloxacinina; n=20) e amminosidina (n=20). Tutti i suinetti sono stati individualmente trattati con iniezione intramuscolare. Il peso di ciascuna nidiatae è stato raccolto sia alla nascita e allo svezzamento, mentre durante la lattazione è stato annotato il numero di ricadute cliniche che avevano necessitato di un secondo trattamento. Inoltre è stato attribuito un punteggio fecale in base alla gravità clinica (0=tracce di diarrea; 1=diarrea lieve; 2=diarrea grave), ed è stato calcolato il costo del trattamento considerando la quotazione commerciale media di entrambi i prodotti. I parametri raccolti non hanno mostrato differenze tra i trattamenti. Il peso alla nascita è stato di 1.47 vs 1.38 kg (amminosidina vs controllo; P=0.370), il peso allo svezzamento di 5.64 vs 5.23 (P=0.247), il numero di suinetti svezzati per scrofa di 9.7 vs 9.8 (P=0.846), il punteggio fecale medio di 0.9 vs 1.05 (P=0.418), e il numero di ricadute 6/20 vs 4/20 (P=0.832). Anche considerando i costi, il trattamento di ciascuna nidiatae (calcolando un peso medio di 2.5 kg/suinetto) è stato simile in entrambi i gruppi (1.037 vs 1.035€). I risultati suggeriscono simile efficacia dell'amminosidina e dell'enrofloxacinina nel trattamento delle diarree sotto scrofa. Per questa ragione, in caso di sensibilità comprovata a seguito di antibiogramma, è possibile considerare l'amminosidina un principio attivo di scelta nel trattamento delle enteriti neonatali.

**Abstract:** Antimicrobials are used widely in livestock. This includes use as metaphylaxis to reduce spread of infections developing in food animals and therapeutic use to treat sick animals. However, this use also includes agents defined by the World Health Organization as "critically important" for human medicine due to antimicrobial resistance risk. Aim of the present work was to compare effects of aminosidine vs enrofloxacinine in the treatment of diarrhea in nursery piglets, considering enrofloxacinine belongs to a "critically important" antibiotics class and its use should be replaced when possible. The study involved 40 litters in a commercial farrowing site. Litters showed clinical diarrhea 48h after birth, and were randomly allocated to two treatment groups: control (enrofloxacinine; n=20) and aminosidine (n=20). All the piglets were individually injected. Weight at birth and at weaning were collected, as well as number of piglets requiring a second treatment (relapses). A fecal score was attributed to every litter (0=traces of diarrhea; 1=mild; 2=evident), and cost/treatment was calculated based on average commercial quotation of products. Variables collected did not differ between treatments. Weight at

birth were 1.47 vs 1.38 (aminosidine vs control;  $P=0.370$ ), weight at weaning 5.64 vs 5.23 ( $P=0.247$ ), number of weaned piglets 9.7 vs 9.8 ( $P=0.846$ ), fecal scores 0.9 vs 1.05 ( $P=0.418$ ) and number of relapses 6/20 vs 4/20 ( $P=0.832$ ). Even considering costs, the treatment of each litter (considering a mean of 12 piglets/litter and 2.5 kg/piglet) was similar for both groups (1.037 vs 1.035€). Results suggest a similar effectiveness of aminosidine in treating nursery piglets with diarrhea compared to enrofloxacin. For this reason, in case of antibiogram sensibility to both agents, it should be considered the possibility of replacement of a “critically important” antibiotic with aminosidine as first choice of treatment.

## INTRODUZIONE

Gli antibiotici sono largamente utilizzati in zootecnia. Per quanto non sia più consentito l'utilizzo non terapeutico come promotori della crescita, attualmente si sta cercando di ridurre anche l'uso profilattico o metafilattico di massa negli animali da reddito, privilegiando il trattamento individuale degli animali malati. Tuttavia, anche quando si sceglie di utilizzare la terapia individuale, vi è la necessità di ponderare attentamente anche la scelta del principio attivo da utilizzare. Infatti, l'organizzazione mondiale della sanità (World Health Organisation, WHO, 2011) ha evidenziato come alcune classi di antibiotici siano critiche per la salute umana a causa dei fenomeni di resistenza batterica e dunque vadano utilizzate con grandissima attenzione in zootecnia. Secondo il Ministero della Salute (2012), *“antibiotici critici per la salute pubblica quali le cefalosporine di 3° e 4° generazione ed i (fluoro) chinoloni dovrebbero essere utilizzati solo in base ai risultati dell'antibiogramma e utilizzati solo in situazioni che hanno risposto negativamente o si pensa, sulla base di dati pregressi sulla sensibilità degli agenti causali in allevamento, possano non rispondere a terapia con altri antibiotici.”*

Tale approccio è corretto per tutti i chemioterapici: nel presente studio si sono paragonati gli effetti dell'amminosidina e dell'enrofloxacin nel trattamento della diarrea sotto scrofa, considerando che alcune classi antibatteriche sono oggi più controllate che in passato.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in una scrofaia di circa 2400 scrofe a banda settimanale, ed ha coinvolto un totale di 40 nidiata nate nel mese di maggio. La scelta è ricaduta su questa azienda per la sua routinaria adozione di trattamenti antibiotici nei suinetti sotto scrofa a causa di persistenti enteriti da *E. Coli* manifeste dalla 48° ora di vita degli animali. Prima dell'inizio della prova, è stato effettuato un antibiogramma su materiale fecale per confermare la sensibilità batterica sia all'enrofloxacin che all'amminosidina, con tamponi rettali eseguiti su suinetti con sintomi clinici riconducibili ad enterite coliforme. Il campionamento pre-prova è stato effettuato su soggetti che non avevano subito alcun tipo di trattamento. Le 40 nidiata coinvolte nella prova sono state suddivise in due gruppi omogenei per ordine di parto delle scrofe e loro performances riproduttive: gruppo controllo (enrofloxacin; 20 nidiata) e gruppo amminosidina (20 nidiata). Tutti i baliaggi e i pareggiamenti dei suinetti coinvolti nello studio sono stati effettuati nelle prime 24 ore post-parto. Successivamente, in caso di necessità, tali operazioni sono state effettuate esclusivamente all'interno dello stesso gruppo di trattamento. Il periodo di osservazione delle nidiata si è concluso con il loro svezzamento, ovvero a 21 giorni di vita. All'insorgere della manifestazione enterica (diarrea) all'interno di ciascuna nidiata, tutti i suinetti sono stati individualmente trattati con iniezione intramuscolare seguendo la posologia registrata per i prodotti utilizzati. Tutte le nidiata sono state pesate individualmente il giorno del parto ed il giorno dello svezzamento, consentendo il calcolo dell'incremento di peso medio per ciascuna di esse. Durante la lattazione invece,

sono stati registrati i casi di ricaduta clinica che hanno necessitato di un secondo intervento antibiotico, la mortalità, e la gravità della sintomatologia clinica per ciascuna nidiata. Per la valutazione di quest'ultimo parametro, è stato utilizzato un punteggio con scala da 0 a 2 (0 = tracce di diarrea; 1 = diarrea lieve; 2 = diarrea evidente). Al termine della prova, è stato calcolato anche il costo sostenuto per ciascun trattamento utilizzando le quotazioni commerciali medie di entrambi i prodotti antibiotici utilizzati.

## **RISULTATI E DISCUSSIONE**

La scelta dell'antibiotico corretto da utilizzare durante una terapia può basarsi sulla sola diagnosi clinica del veterinario (terapia empirica) oppure formularsi a seguito di diagnosi di laboratorio con test di suscettibilità all'antibiotico (Guardabassi e Kruse, 2008). Chiaramente le terapie empiriche, se da un lato hanno il potenziale vantaggio di consentire un'azione immediata sulla patologia e di minimizzare morbidità, trasmissione e mortalità senza dover aspettare l'analisi del laboratorio, dall'altro non possono garantire che il patogeno non abbia sviluppato delle resistenze proprio verso l'antibiotico selezionato. Per questo, il consiglio che negli ultimi anni accomuna tutte le scelte terapeutiche, è quello di abbandonare sempre più la sola terapia empirica a favore di quella basata anche sulla conferma di laboratorio. In campo veterinario, esempi di situazioni nelle quali storicamente la scelta del trattamento antibiotico è effettuata spesso a seguito di sola diagnosi clinica sono i focolai di polmoniti di pleuropolmonite da *Actinobacillus Pleuropneumoniae* e quelli di enterite, tra cui anche neonatale da *Escherichia Coli* (Gottschalk, 2012; Pedersen et al., 2015). Tra l'altro, i trattamenti per le patologie intestinali e respiratorie sono le più comuni indicazioni antibiotiche terapeutiche nella moderna produzione suinicola (Page and Gautier, 2012; De Briyne et al., 2014; European-Commission, 2015).

Anche per questo motivo le resistenze batteriche agli antibiotici hanno portato alla riduzione dell'efficacia di alcune classi di molecole, tra cui diverse importantissime per la cura di gravi patologie nell'uomo.

I chinoloni (come anche l'enrofloxacin) sono entrati nella lista degli antibiotici di fondamentale importanza per l'uomo a seguito del secondo meeting WHO tenutosi nel 2007 (WHO expert meeting on Critically important antimicrobials for human health, Copenhagen, Denmark), perché rappresentano una delle poche armi disponibili per la cura di gravi infezioni sostenute da *Salmonella* ed *E. Coli*. Entrambe queste infezioni presentano un'alta incidenza di patologia nell'uomo, ed il ruolo dei chinoloni diventa dunque assolutamente indispensabile in campo ospedaliero. Purtroppo, è noto come questa classe di antibiotici sia in grado di selezionare resistenze proprio in *Salmonella* e *E. Coli* in campo zootecnico.

Con queste premesse, è importante sottolineare la necessità di effettuare sempre una verifica di laboratorio sulle resistenze batteriche presenti nella popolazione da trattare, soprattutto quando i trattamenti sono reiterati nel tempo. Nel caso ci sia sensibilità a più antibiotici, è consigliabile prediligere come scelta primaria un antibiotico considerato meno critico per la salute umana.

Nel confronto tra enrofloxacin e amminosidina condotto in questa prova, nessuno dei parametri raccolti ha mostrato differenze tra i due trattamenti. Il peso alla nascita è stato di 1.47 vs 1.38 kg (amminosidina vs controllo rispettivamente;  $P = 0.370$ ), mentre il peso allo svezzamento 5.64 vs 5.23 kg ( $P = 0.247$ ); il numero medio di suinetti svezzati per scrofa è stato 9.7 vs 9.8 ( $P = 0.846$ ), con punteggi fecali medi di 0.9 vs 1.05 ( $P = 0.418$ ) e numero di ritrattati a causa di ricadute pari a 6/20 vs 4/20 ( $P = 0.832$ ). Anche considerando il costo dei trattamenti, per ciascuna nidiata è stata sostenuta una spesa simile: calcolando una media

di 12 suinetti per nidiata ed un peso medio di 2.5 kg/suinetto, la stima di costo è stata 1.037 vs 1.035€.

I risultati suggeriscono effetti simili tra le due molecole testate nel trattamento della diarrea sotto scrofa da E. Coli. Per questo motivo in caso di sensibilità riscontrata da antibiogramma per entrambi i principi attivi, andrebbe considerata la possibilità di valutare l'enrofloxacin come seconda scelta di trattamento, preservandone l'uso in condizioni di scarsa risposta ad altri antibiotici. La scelta dell'amminosidina sembra essere una buona alternativa.

È tuttavia importante sottolineare come, per quanto esistano classi di antibiotici a più alto rischio, tutti i chemioterapici vadano usati in modo responsabile, per ridurre al minimo i fenomeni di resistenza. Si consiglia dunque di valutare sempre la biosicurezza, l'igiene, la possibilità di profilassi vaccinale ed il corretto management prima di utilizzare l'antibiotico, riservandolo ai casi di terapia e non di profilassi/metafilassi.

## **BIBLIOGRAFIA**

- De Briyne, N., Atkinson, J., Pokludova, L., Borriello, S.P., 2014. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Veterinary Record* 175, 8.
- European-Commission, 2015. Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. [http://ec.europa.eu/health/antimicrobial\\_resistance/docs/2015\\_prudent\\_use\\_guidelines\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf)
- Gottschalk, M., 2012. Actinobacillosis. In: Zimmerman, J.J., Karriker, L.A., Ramirez, A., Schwartz, K.J., Stevenson, G.W. (Eds.), *Diseases of Swine*. John Wiley & Sons, Inc., 653-669.
- Guardabassi, L., Kruse, H., 2008. Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. In: Guardabassi, L., Jensen, L.B., Kruse, H. (Eds.), *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. Blackwell Publishing Ltd., 1-12.
- Ministero della Salute (2012). Manuale "Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia". [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1683\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1683_allegato.pdf)
- Page, S.W., Gautier, P., 2012. Use of antimicrobial agents in Livestock. *Revue Scientifique Et Technique-Office International Des Epizooties* 31, 145-188.
- Pedersen, K.S., Okholm, E., Johansen, M., Angen, Ø., Jorsal, S.E., Nielsen, J.P., Bækbo, P., 2015. Clinical utility and performance of sock sampling in weaner pig diarrhoea. *Prev. Vet. Med.* 120, 313-320.
- World Health Organization (2011). Critically important antimicrobials for human medicine. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf)