



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA

L'utilizzo del farmaco nella terapia del suino: dalla conoscenza dei principi attivi all'uso responsabile nella pratica veterinaria

Vittorio Sala
Dipartimento di Scienze Veterinarie
e Sanità Pubblica Veterinaria

DIVET

I SULFAMIDICI



Questa volta, mi avete chiesto di fare il farmacologo



Credo di esserci riuscito, ma è stato un duro lavoro.....





Gerhard Domagk (1895 – 1964)

Premio Nobel per la Medicina (1939)



- ❖ Direttore del Laboratorio di Patologia sperimentale della I.G. Farbenindustrie, grande industria di coloranti situata nei pressi di Berlino.
- ❖ Nel 1932, continuando le ricerche avviate da Paul Ehrlich, scoprì che un colorante, il Prontosil Rosso (sulfocrisoidina) era dotato della proprietà di inattivare gli streptococchi.
- ❖ In seguito, si scoprì che l'azione antibatterica era dovuta alla **sulfanilamide**, contenuta nel Prontosil.



CLASSIFICAZIONE

(assorbimento e durata d'azione)



Sulfamidici	Azione e tempi
Sistemici (N ₁ - sostituiti)	Ad azione generale: <ul style="list-style-type: none">• Sulfamidici «classici» (ad azione breve)• Sulfamidici semi-ritardo• Sulfamidici ritardo• Sulfamidici ultraritardo
Scarsamente sistemici (N1 - sostituiti)	A tropismo urinario
Non sistemici (azoici)	Per uso intestinale

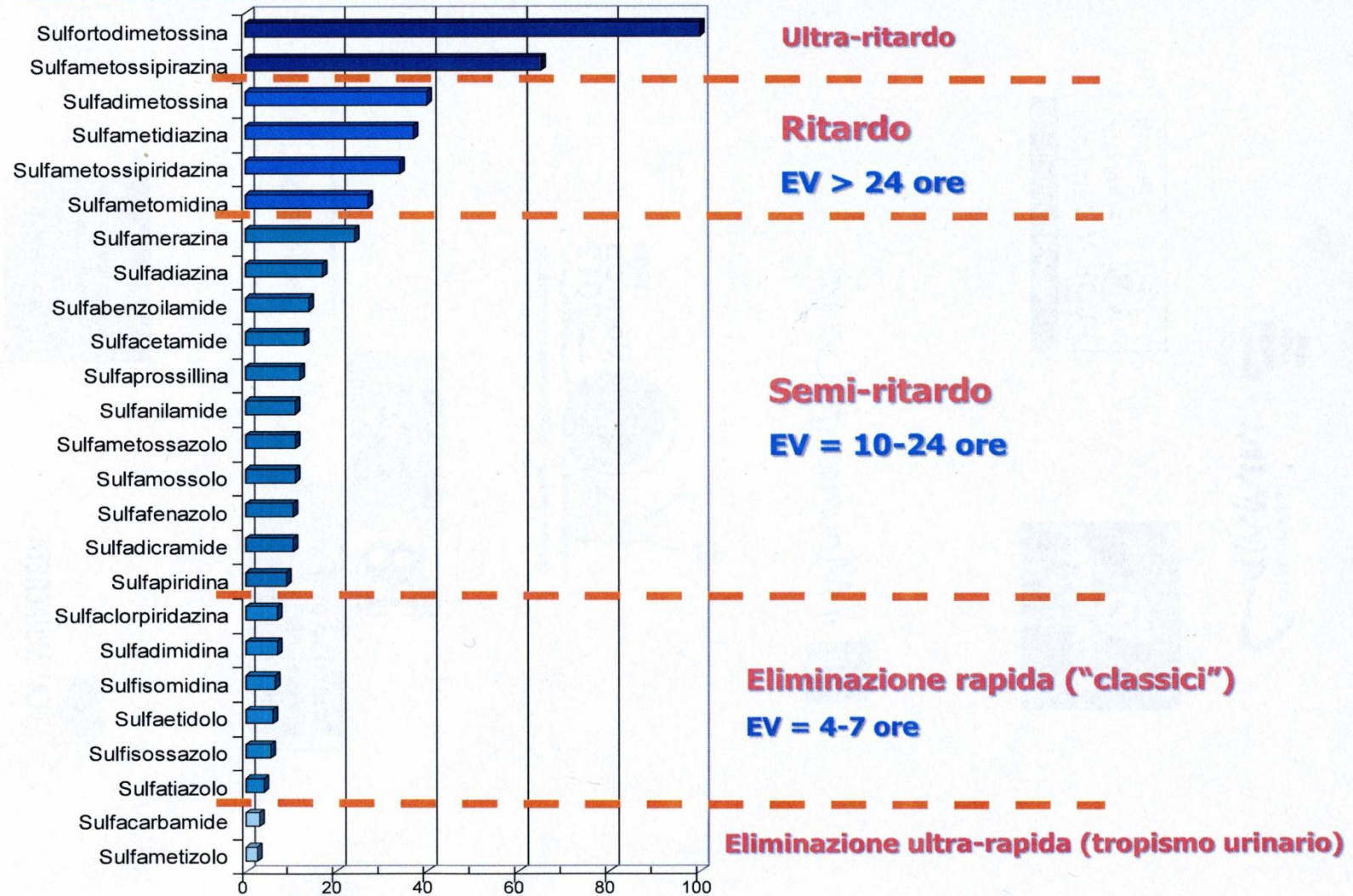
Più precisamente ...



Sulfamidici	Impiego	Esempi
Eliminazione rapida Emivita 3 - 4 ore	Infezioni urinarie	Sulfadiazina, Sulfamerazina, Sulfametazina
Eliminazione semi-ritardo Emivita 10 - 12 ore	Infezioni sistemiche	Sulfametossazolo, Sulfametizolo
Formulazioni «retard» Emivita 24 - 48 ore	Infezioni sistemiche gravi	Sulfametossipiridazina, Sulfametildiazina
Formulazioni «ultra-retard» Emivita > 100 ore	Trattamento della Malaria	Sulfadossina (+ Pirimetamina)
Non assorbibili	Azione topica intestinale	Sulfaguanidina Sulfasalazina
Non assorbibili	Uso topico cutaneo	Sulfacetamide, Sulfadiazina argentica



Tempi di eliminazione (emivita plasmatica, h) dei principali sulfamidici (secondo Struller)



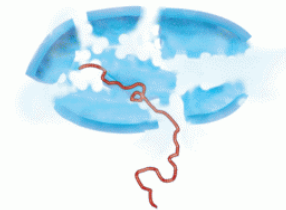
Meccanismo d'Azione

BATTERI

Sintetizzano acido folico, essenziale per la loro sopravvivenza (non sono in grado di assorbirlo).



I **sulfamidici** bloccano la pteroisintetasi. i batteri non possono sintetizzare il folato, essenziale per la biosintesi del DNA e muoiono (**azione batteriostatica su cellule in attiva moltiplicazione**)



Nessun effetto sull'uomo, che assume acido folico con la dieta



Efficacia dipendente da....



Intensità dell'attività

Capacità di legame con le proteine: aumenta l'attività del principio attivo.

Metabolizzazione: diminuisce l'attività; tutti i metaboliti sono inattivi.

Assorbimento: in forma non ionizzata nell'intestino tenue, livello plasmatico massimo in 2-3 ore.

Distribuzione tissutale: molto buona; quelli idrofili si concentrano nel comparto extracellulare (liquidi pleurici, peritoneale, sinoviale, oculare e cefalorachidiano).

Vie di escrezione: feci per quelli non entero-assorbibili; urine per gli altri.



Impostazione Diagnostica (scelte operative)

- ✱ Esami batteriologici di più campioni, prelevati da manifestazioni clinicamente simili (es.: una mortalità settimanale).
- ✱ Per gli antibiogrammi si devono utilizzare solo gli isolamenti in coltura pura (batteri opportunisti!).



Scelte batteriologiche

Solo una coltura pura (o prevalente) di un batterio certamente provvisto di patogenicità nel caso in esame si può considerare probante

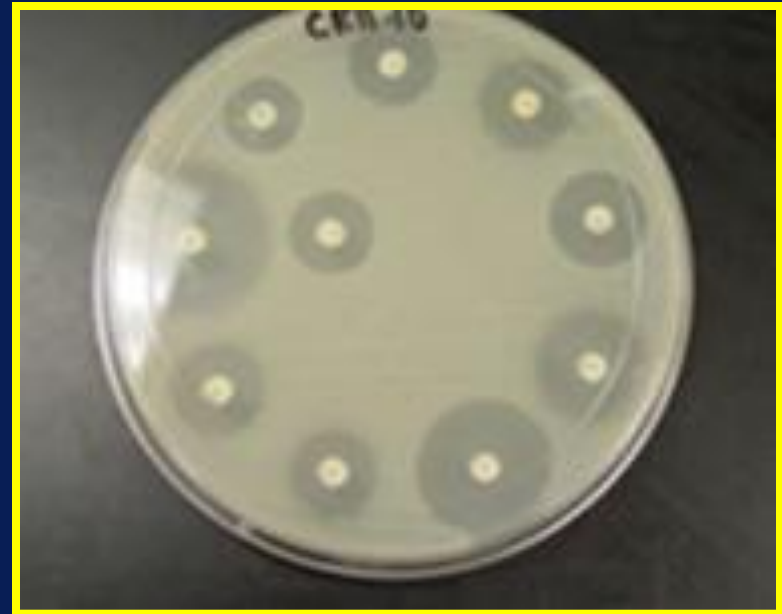
Deve essere correlabile alle osservazioni cliniche e necroscopiche

Problema dei trattamenti (parenterali) pre-mortem



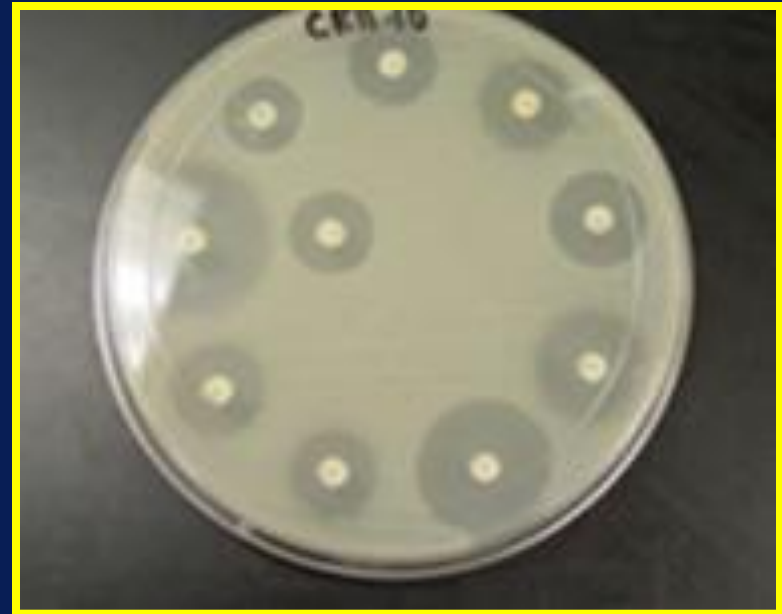
Antibiogrammi (scelta degli antibiotici)

- ☀ Valutare il meccanismo d'azione dell'antibiotico rispetto alle caratteristiche metaboliche del batterio
- ☀ Considerare gli aspetti farmacocinetici: via di eliminazione, concentrazioni tissutali e tempi di permanenza attiva



Antibiogrammi (scelta degli antibiotici)

- ✱ Inserire nel “pettine di prova” anche i principi attivi in uso o recentemente utilizzati (verifica della correttezza d’impiego)
- ✱ Considerare, ove possibile, anche i costi dei trattamenti (soprattutto per os)



Antibiogrammi e trattamenti (scelte operative)

- ✱ Eseguire un antibiogramma per ogni isolamento
- ✱ Confrontare i risultati e indicare solo i principi attivi efficaci su tutti gli isolamenti
- ✱ Se più principi attivi sono efficaci, predisporre un impiego "a rotazione" periodica.





Alcune considerazioni.....

Il metodo degli aloni d'inibizione (Kirby & Bauer, 1966) può fornire risultati fuorvianti per alcuni antibatterici.

Ciò può dipendere da:

- caratteristiche del principio attivo
- modalità di crescita del microrganismo
- composizione del terreno di coltura
- condizioni operative

In questi casi, solo l'esecuzione della M.I.C. può definire la situazione!



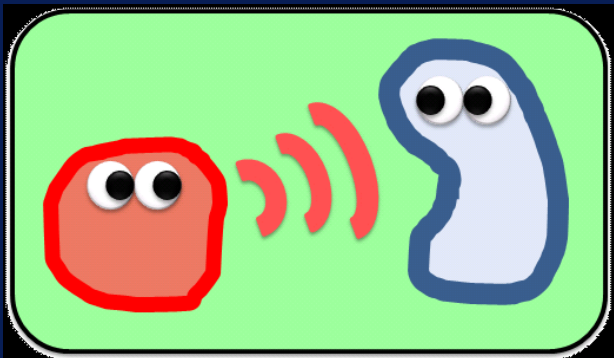
Meccanismi "genetici" di Atb-Resistenza

Aumento – riduzione del bersaglio

mutazione del gene che produce
il sito bersaglio dell'antibiotico
(cromosomica)

Diminuita penetrazione

trasportatori di membrana
interno - esterno
(plasmidica)



Inattivazione intracellulare

enzimi che inattivano
l'antibiotico assorbito
(plasmidica)

Sostituzione del bersaglio

molecola bersaglio-simile
che neutralizza l'antibiotico
(plasmidica)

RESISTENZA AI SULFAMIDICI

(La acquisiscono lentamente ceppi batterici trattati più volte)

Resistenza di tipo esogeno
ricombinazione genetica
(plasmidi o trasposoni)

Iperproduzione di PAB
(*N. gonorrhoeae*
e *S. aureus*)



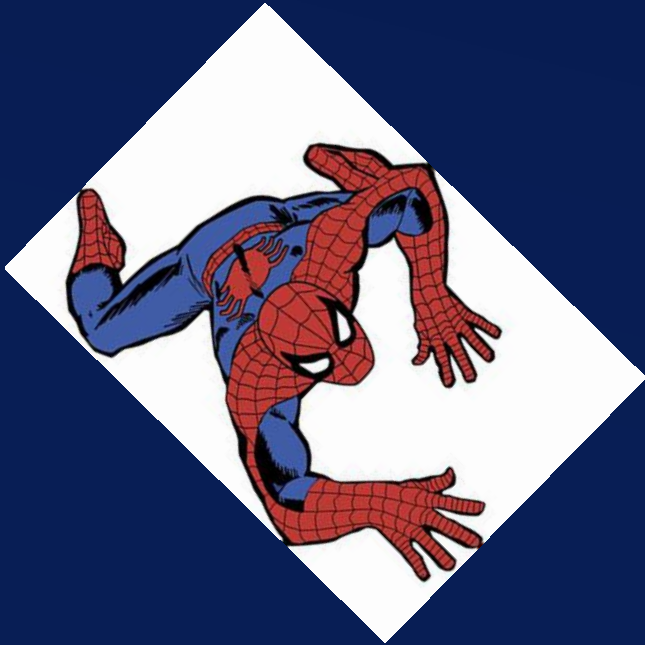
Ridotta affinità del bersaglio

Iperproduzione del bersaglio

Sostituzione del bersaglio

Nei Gram negativi: due tipi di diidropteroato sintetasi con affinità 1000 volte inferiore





TRIMETOPRIM

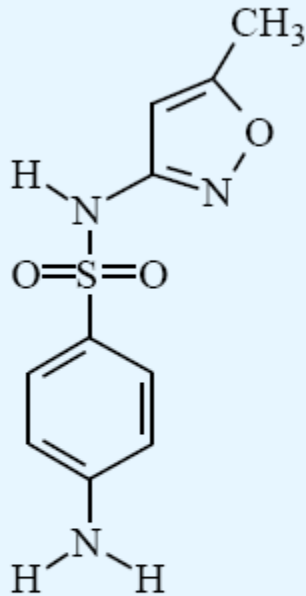
È un antibiotico diaminopirimidinico di sintesi ad azione batteriostatica.

Il meccanismo d'azione è simile a quello dei sulfamidici: inibisce la diidrofolato reduttasi, impedendo la sintesi dell'acido tetraidrofolico, fondamentale per il metabolismo batterico e per la sintesi degli acidi nucleici.

Si usa in associazione con sulfametossazolo (Cotrimossazolo) per ottenere l'inibizione della sintesi dell'acido folico in due tappe successive



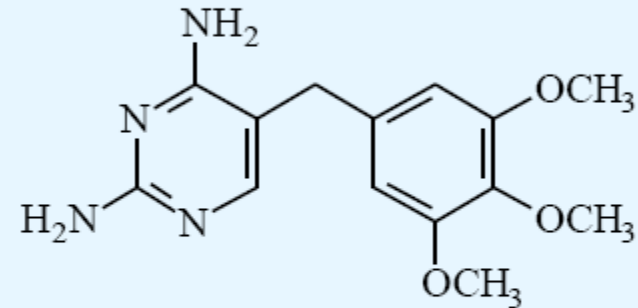
COTRIMOSSAZOLO



SOLFAMETOSSAZOLO

(Antimetabolita del PABA)

+



TRIMETOPRIM

(Inibitore competitivo e specifico della diidrofolato reduttasi batterica)

Potenziamento d'azione

**DETERMINAZIONE DELLA MINIMA CONCENTRAZIONE
INIBENTE (MCI) DELL'ASSOCIAZIONE
TRIMETOPRIM/SULFADIMETOSSINA NEI CONFRONTI
DI BATTERI PATOGENI PER IL SUINO**

***IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF VARIOUS BACTERIA
TO TRIMETHOPRIM PLUS SULPHADIMETHOXIN FROM PIGS
IN ITALY***

BARIGAZZI G.¹, FONI E.¹, GARBARINO C.¹, LEOTTI G.²

Con la collaborazione tecnica di CATELLI S., CHIAPPONI G. e ROMANINI C.

¹ *Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna,
Sezione Diagnostica di Parma, Via dei Mercati, 13/A – 43100 Parma;*

² *Merial Italia SpA, Milanofiori-Assago (MI)*

(SIPAS, 2006)



Tabella 1. Dettaglio della sensibilità alla associazione farmacologica Trimetoprim + Sulfadimetossina in rapporto 1:5 di 52 ceppi batterici, appartenenti a diverse specie, isolati da suini in Italia nell'anno 2005.

Batterio	Minima Concentrazione Inibente ($\mu\text{g/ml}$)												Totale
	>32/ 160	16/ 80	8/ 40	4/ 20	2/ 10	1/ 5	0,5/ 2,5	0,25/ 1,25	0,12/ 0,6	0,06/ 0,3	0,03/ 0,15	<0,015/ 0,075	
<i>A. pleuropneumoniae</i>	1							2	1	1	1	7	13
<i>B. bronchiseptica</i>					2	2	4						8
<i>E. coli</i>	4							2			2		8
<i>H. parasuis</i>	1				2						2		5
<i>P. multocida</i>						1				1		4	6
<i>Salmonella sp.</i>	2							1	3	1			7
<i>Streptococcus suis</i>						1	1	1		1		1	5
Totale ceppi testati	8				4	4	5	6	4	4	5	12	52

R



REGOLAMENTO (CEE) N. 2377/90

Regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio del 26 giugno 1990 che definisce una procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale

(GU n. L 224 del 18. 8. 90, pag. 1)

(Modificato dei Regolamenti (CEE) n. 675/92, 762/92, 3093/92, 895/93, 2901/93, 2701/2703/94, 3059/94, 1102/95, 1441/95, 1442/95, 1798/95, 2796/95, 2804/95, 281/96, 282/1140/96, 1147/96, 1311/96, 1312/96, 1433/96, 1742/96, 1798/96, 2010/96, 2017/96, 2034/9434/97)



PIANO NAZIONALE PER LA RICERCA DEI RESIDUI

ANNO 2012



a cura del
MINISTERO DELLA SALUTE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA

TEMPI DI SOSPENSIONE



Per tempo di sospensione si intende un lasso di tempo sufficientemente lontano dalla somministrazione, tale da garantire che il farmaco utilizzato non permanga come residuo nelle derrate alimentari.

La durata del tempo di sospensione è legata essenzialmente al tipo di farmaco impiegato, al metabolismo della specie animale a cui viene somministrato e alla via di somministrazione impiegata.



Qualche considerazione....

Timori relativi alla cross-contamination (prosciutti con residui esportati in USA).



Ma restano tra gli antibatterici più utilizzati nei suini in Italia e Europa.

All'estero: Cotrimossazolo come soluzione di primo impiego nelle complicanze batteriche delle sindromi polifattoriali (PRDC , enteropatie, UTI).

UTI = trattamento d'elezione (buon rapporto costo-beneficio).

Nel «Sistema Italiano» è sempre indispensabile una verifica d'efficacia

In ambito avicolo è molto usato per le Coccidiosi, perché non nel suino?



Come la vedo io....

La crescente resistenza ne ostacola un impiego terapeutico efficace.

Ma il rapporto costo-beneficio favorevole può suggerire impieghi alternativi, da verificare nelle situazioni aziendali.



ESEMPI (già provati con esiti favorevoli):

Metafilassi di «acclimatazione» in svezzamento in caso di rischio enterico associato a viremie da PRRSV (unitamente a un antipiretico).

Trattamenti programmati in scrofaia per la prevenzione delle UTI in situazioni a rischio.



trattamenti come "indicatori di sanità" (indice di trattamento aziendale)

tanto più spesso gli animali sono sottoposti a trattamenti con antibatterici, tanto peggiore è il loro stato sanitario

$$\text{I.T.A.} = \frac{\text{n}^\circ \text{ di animali trattati} \times \text{n. di giorni di trattamento}}{\text{n}^\circ \text{ di animali presenti (}^\circ \text{)}}$$

indice + basso = migliore situazione sanitaria

($^\circ$) = in azienda o nel gruppo



Mantova, 8 giugno 2012

L'utilizzo del farmaco
nella terapia del suino:
i sulfamidici

VITTORIO SALA

*UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
Dipartimento di Scienze Veterinarie
e Sanità Pubblica*



Grazie per l'attenzione

