

Efficacia antielmintica della moxidectina orale contro gli strongili gastrointestinali in allevamenti ovini del centro Italia



IOLANDA MORETTA¹, FABRIZIA VERONESI¹, DONATO TRAVERSA², RUDI CASSINI³, ANTONIO FRANGIPANE DI REGALBONO³, ANGELA DI CESARE², FRANCESCO LA TORRE⁴, ANDREA MAUTI², BARBARA PAOLETTI²

¹ Dipartimento Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Perugia

² Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Teramo

³ Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute, Università di Padova

⁴ Zoetis Italia, Roma

RIASSUNTO

Le strongilosi gastrointestinali (GI) rappresentano uno dei principali problemi sanitari e produttivi per gli allevamenti ovini, in quanto responsabili di perdite economiche significative.

L'impatto negativo di questi parassiti sulle performances produttive ha spinto ad una lotta sistematica mediante l'uso massiccio di antielmintici ad ampio spettro, i quali hanno favorito nel tempo l'insorgenza di fenomeni di antielminticoresistenza.

Allo stato attuale non sono descritti in Italia casi di resistenza accertata nei confronti della moxidectina; tuttavia, a livello internazionale, diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di popolazioni di strongili GI resistenti anche a questa molecola che, ad oggi, rappresenta la prima scelta per il trattamento delle strongilosi GI nelle pecore.

Il presente studio ha valutato l'efficacia di una formulazione orale contenente moxidectina nel trattamento delle strongilosi GI in ovini allevati in Italia centrale, al fine di acquisire maggiori informazioni relativamente alla sua efficacia in ambito nazionale. Lo studio è stato condotto in due allevamenti di ovini situati in Umbria, risultati positivi per strongili GI ad indagini copromicroscopiche di screening condotte al tempo T-7. In totale 72 pecore sono state selezionate per la prova di efficacia e trattate per os con un antielmintico a base di moxidectina.

L'efficacia del trattamento è stata calcolata, in accordo con le linee guida internazionali, sulla base della riduzione percentuale dei valori di conta copromicroscopica di uova (FECD) al tempo T14 rispetto al tempo T0.

I risultati ottenuti suggeriscono che la moxidectina presenta efficacia conservata nei confronti delle popolazioni di strongili GI dell'area oggetto di studio, con un valore di FECD pari al 100%.

PAROLE CHIAVE

Ovini, endoparassiti, Italia centrale, moxidectina.

INTRODUZIONE

Nell'ambito dell'allevamento ovino le principali misure di profilassi e trattamento antiparassitario sono rivolte al controllo delle elmintosi. Le strongilosi gastrointestinali (GI), in particolar modo quelle causate da *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Teladorsagia circumcincta* e *Cooperia oncophora*, rappresentano il principale target di controllo a motivo della loro prevalenza, patogenicità e soprattutto del loro impatto sulle produzioni; esse, infatti, rappresentano uno dei principali problemi sanitari e produttivi per gli allevamenti ovini a livello globale, in quanto responsabili di perdite economiche significative connesse alla riduzione nella produzione di latte e lana, decremento ponderale ed ipofertilità¹.

Sebbene il controllo delle strongilosi GI preveda di regola un approccio integrato fondato sull'adeguata gestione dell'allevamento e su interventi ambientali mirati a ridurre al mini-

mo il rischio di (re-)infestazione, di fatto esso si realizza essenzialmente attraverso la sistematica somministrazione di molecole ad attività antielmintica. Attualmente gli antiparassitari maggiormente utilizzati per il controllo delle infestazioni da strongili GI negli ovini appartengono a diverse classi: lattoni macrociclici (LM), imidazotiazolici (IMD)/tetraidropirimidine (THP), derivati aminoacetoneidrilici (AAD) e benzoimidazolici (BZ)/pro-benzoimidazolici (P-BZ). Tuttavia, l'abuso di queste molecole ha favorito nel tempo l'insorgenza a livello globale di fenomeni di antielminticoresistenza (AR). L'antielminticoresistenza è definita come la capacità, geneticamente determinata, da parte di una popolazione parassitaria di tollerare la dose di un farmaco di norma letale nei confronti della maggior parte degli individui della medesima specie². Si tratta di un fenomeno ampiamente diffuso nei ruminanti (soprattutto pecore e capre) e nei cavalli a livello mondiale³.

Tra gli elminti che possono infestare gli ovini, gli strongili GI sono i parassiti per i quali il fenomeno della AR è maggiormente descritto; esistono, infatti, tutta una serie di fattori intrinseci nella natura di questi parassiti, quali la notevole fertilità, l'elevata sopravvivenza delle uova in ambiente esterno, i cicli biologici rapidi, la capacità di sviluppare resistenze

Corresponding Author:

Fabrizia Veronesi (fabrizia.veronesi@unipg.it).

di tipo monogenetico, in grado di favorire la rapida selezione di geni della resistenza³.

La prima segnalazione di AR negli ovini è stata descritta in USA in strongili GI resistenti alla fenotiazina, primo antielmintico a largo spettro⁴; tra le classi di antielmintici attualmente in uso per il controllo delle strongilosi GI i BZs sono stati i primi per i quali si è registrato un calo dell'efficacia⁵, ma in successione si sono osservati fenomeni di AR in tutte le classi farmacologiche utilizzabili nella pecora entro un decennio dalla loro immissione in commercio. Il fenomeno attualmente interessa soprattutto i P-BZ/BZ (e.g. fenbendazolo), a seguire le THPs/IMD (e.g. levamisolo), i LM (e.g. ivermectina), ed anche l'ultima classe farmacologica registrata per le pecore, gli AAD (e.g. monepantel)^{6,7,8}. Per quanto riguarda i LM, a livello internazionale vari studi hanno dimostrato l'esistenza di popolazioni di strongili GI resistenti oltréché all'ivermectina, la cui diffusione in alcuni paesi supera per frequenza quella delle popolazioni resistenti ai BZs⁹, anche alla moxidectina^{6,9}.

Sebbene la AR sia un problema a diffusione cosmopolita, la sua prevalenza varia notevolmente in quanto esistono numerosi fattori di natura manageriale, tipici di ciascun paese o realtà territoriale, in grado di regolare l'insorgenza e la velocità di sviluppo del fenomeno¹⁰. I paesi maggiormente interessati sono rappresentati da Nuova Zelanda, Australia, USA e Sud-America; anche a livello europeo il problema risulta diffuso soprattutto in alcuni paesi, come Regno Unito, Germania, Francia, Spagna, Grecia e Repubblica Ceca¹¹. In Italia, di contro, le informazioni relative alla riduzione di efficacia delle molecole antielmintiche in uso nella pecora risultano scarse e frammentarie. Complessivamente, ad oggi, sono stati condotti solo pochi studi per verificare la persistente efficacia delle

molecole disponibili in commercio ed i risultati ottenuti mostrano come, tra le molecole testate, l'eprinomectina e la moxidectina siano le uniche che presentano ancora una piena efficacia insieme al monepantel, che tuttavia è stato impiegato in un singolo studio (Tabella 1). Si rende pertanto necessario acquisire maggiori informazioni relativamente alla persistente efficacia della moxidectina che, attualmente, rappresenta la prima scelta per il trattamento della strongilosi GI in ambito nazionale. Il presente studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia di una formulazione ad uso orale, già in commercio da diversi anni, a base di moxidectina nel trattamento delle strongilosi GI in ovini allevati in Italia centrale.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto tra Maggio e Settembre 2017 in due allevamenti di pecore di razza sarda/ibridi sarda-lacaune ubicati in Umbria (Allevamenti A1 e A2). Gli allevamenti sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri: 1) presenza di almeno 150 animali; 2) ultima somministrazione di farmaci antielmintici almeno 10 settimane prima dello studio; 3) volontà di collaborazione da parte degli allevatori.

Alla prima visita in allevamento (tempo T-7) è stato effettuato un prelievo di feci da 50 animali (giovani rimonte, maschi o pecore adulte non gravide) da sottoporre ad esame copromicroscopico sia qualitativo che quantitativo per la ricerca di strongili GI mediante tecnica di concentrazione per flottazione con soluzione di nitrato di sodio (NaNO₃, peso specifico di 1350) e tecnica di McMaster con sensibilità pari a 50 uova per grammo di feci (upg).

A partire dai risultati ottenuti dalla fase di screening, sono state selezionate n° 35 pecore adulte in A1 e n° 37 in A2 positive per strongili GI, con valori di faecal egg count (FEC) ≥ 150 upg.

In ciascun allevamento, gli animali scelti per la prova di efficacia sono stati pesati e successivamente trattati *per os* con un antielmintico a base di moxidectina al dosaggio di 0,2 mg/kg. Ulteriori esami copromicroscopici quali-quantitativi, come descritto in precedenza, sono stati effettuati utilizzando campioni individuali di feci raccolti dall'ampolla rettale o appena emessi il giorno del trattamento (T0) e a distanza di 2 settimane (T14). L'efficacia del trattamento è stata calcolata sulla base della riduzione percentuale dei valori di FEC al tempo T14 rispetto al tempo T0²¹ in accordo con le linee guida della World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) e considerando la molecola come pienamente efficace per valori di faecal egg count reduction (FECR) > 95% con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) > 90%²².

RISULTATI E DISCUSSIONE

Al tempo T0, gli animali inseriti nella prova mostravano valori medi di upg di strongili GI pari a 157,1 in A1 e 175,7 in A2. Al giorno T14 in entrambi gli allevamenti il valore di FECR è risultato pari a 100% (valori medi di upg pari a 0).

Tabella 1 - Overview degli studi di antielmintico-resistenza condotti nelle pecore in Italia.

Classe farmacologica (molecola)	Resistenza	Riferimento
BZ (fenbendazolo)	Si	Genchi et al., 1993 ¹²
P-BZ (netobimin)	Si	
LM (ivermectina)	No	
LM (eprinomectina)	No	Cringoli et al., 2003 ¹³
LM (moxidectina)	No	Cringoli et al., 2007 ¹⁴
P-BZ (netobimin)	No	
LM (moxidectina)	No	Cringoli et al., 2008 ¹⁵
P-BZ (netobimin)	No	
IMD (levamisolo)	Si	Traversa et al., 2007 ¹⁶
P-BZ (febantel)	Si	
ML (ivermectina)	Si	
LM (moxidectina)	No	
IMD (levamisolo)	No	Rinaldi et al., 2014a ¹⁷
P-BZ/BZ (netobimin, albendazolo)	No	
ML (ivermectina, moxidectina)	No	
AAD (monepantel)	No	
BZ (albendazolo)	No	Rinaldi et al., 2014b ¹⁸
IMD (levamisolo)	Si	Geurden et al., 2014 ¹⁹
BZ (fenbendazolo)	Si	
LM (moxidectina, ivermectina)	No	
LM (eprinomectina)	No	Hamel et al., 2017 ²⁰

IMD: Imidazotiazolici; BZ: Benzoimidazolici; P-BZ: pro-Benzimidazolici; ML: Lattoni Macrociclici; AAD: Derivati Aminoacetoneitrilici.

I risultati ottenuti nel presente studio confermano la persistente efficacia della moxidectina nel trattamento delle strongilosi GI degli ovini presenti in centro Italia. Questo dato risulta di particolare interesse in quanto la moxidectina, a motivo dei suoi ampi margini di sicurezza e spettro d'azione nei confronti degli stadi adulti e delle larve degli strongili GI, è considerata la molecola di prima scelta per il loro controllo, in Italia così come in ambito internazionale⁹. Di contro, questa elevata efficacia ha fatto sì che a partire dagli anni '90 si sia verificato un abuso nel suo utilizzo, ponendo le basi per l'instaurarsi di fenomeni di AR, documentati in ambito europeo a partire dal 2012^{6,10}. Al momento sembra che il fenomeno dell'AR sia ancora scarsamente presente nel contesto nazionale soprattutto nelle regioni centro-meridionali, ad oggi quelle maggiormente indagate¹³⁻²⁰. Nelle aree italiane vocate per la pastorizia, infatti, le pratiche di allevamento sviluppate (e.g. trattamenti antielmintici somministrati solo due volte all'anno agli agnelli, mentre gli adulti non sono trattati durante l'allattamento etc) molto probabilmente tendono a rallentare l'insorgenza dell'AR¹⁷, grazie al mantenimento dei "refugia", la quota di popolazione parassitaria che, non essendo esposta alla pressione selettiva farmacologica, è in grado di diluire la quota percentuale di parassiti resistenti nell'ambito della popolazione parassitaria.

In Italia, ad oggi, è stata accertata AR da parte di popolazioni di strongili GI nei confronti di BZ (fenbendazolo, albendazolo, oxfendazolo), P-BZ (netobimin, febantel), IMD (levamisolo) e LM (ivermectina) (Tabella 1). Anche se non esistono al momento segnalazioni di fenomeni di AR alla moxidectina nelle pecore e nei bovini^{23,24}, è necessario considerare che gli strongili tendono a sviluppare con facilità resistenza crociata verso molecole appartenenti alla medesima classe farmacologica e che esistono già segnalazioni in ambito nazionale di AR all'ivermectina nelle pecore¹⁶ e, in ambito europeo, a carico di entrambe le molecole (moxidectina, ivermectina)⁹.

CONCLUSIONI

Il fenomeno della AR si rende clinicamente evidente come perdita di efficacia quando oramai la maggioranza della popolazione parassitaria (> 70%) esprime geni della resistenza ed il ritorno alla suscettibilità è impossibile anche in caso di sospensione del trattamento²⁵. Dal momento che risulta plausibile l'assenza di futuri piani di sviluppo e produzione, nonché l'immissione in commercio di nuove molecole con meccanismi d'azione alternativi in grado di sostituire quelli attualmente disponibili, è fondamentale monitorare nel tempo, attraverso FECR test²², l'efficacia dei regimi di trattamento con molecole di così largo impiego nell'allevamento ovino come la moxidectina. Quest'approccio, infatti, riveste particolare importanza in quanto consente di riconoscere il fenomeno dell'AR nelle fasi precoci del suo sviluppo, quando ancora una corretta gestione della molecola può mantenerne l'efficacia a livelli elevati²⁶.

■ Anthelmintic efficacy of an oral formulation of moxidectin against gastro-intestinal strongyles in sheep flocks from Central Italy

SUMMARY

Introduction - Gastrointestinal strongyle (GI) infections are the most important parasitoses threatening sheep production, as they may be responsible for significant economic lost. The control of these infections is still largely based on the massive use of broad-spectrum anthelmintics, which, however, favored the onset of the anthelmintic resistance. The anthelmintic resistance is a widespread problem of increasing concern in several countries, and regarding mainly BZ (fenbendazole), IMD (levamisole) and LM (ivermectin). At present, there are no reported cases of resistance to moxidectin in Italy, but several international studies have shown the presence of strongyle populations resistant to moxidectin that represents the molecule of choice for the treatment of GI strongylosis in small ruminants.

Aim - The aim of the present study was to evaluate the efficacy of an oral formulation containing moxidectin for the treatment of sheep GI strongylosis raised in central Italy, in order to acquire more information regarding its preserved efficacy at national level.

Materials and methods - The study was carried out in two dairy sheep farms located in Umbria regions (A1 and A2); the farms were found positive for GI strongyles at a screening copromicroscopic investigations conducted at the time T₇. Thirty-five sheep from A1 and 37 animals from A2 were selected for the field trial and treated orally with a commercially available product containing moxidectin. The efficacy of the treatment was calculated on the basis of the faecal reduction egg count (FECR) of the time T₁₄ in comparison with time T₀, according with the indications provided by the W.A.A.V.P.

Result and conclusions - The results obtained showed that moxidectin has an excellent and preserved efficacy against GI strongyle infections, with a FECR value of 100%. The monitoring, the effectiveness of treatment regimens through FECR test, is extremely important as it allows to recognize the anthelmintic resistance phenomenon in the phases early, when a correct management of the molecule can still maintain the efficacy value at high levels.

KEY WORDS

Sheep, endoparasites, central Italy, moxidectin.

Bibliografia

1. Cringoli G. (2003) I parassiti negli allevamenti ovini della provincia di Latina. Mappe Parassitologiche, Volume 5. Facoltà di Medicina Veterinaria Università degli Studi di Napoli "Federico II".
2. Proichard R.K., Hall C.A., Kelly J.D., Martin I.C., Donald A.D. (1980) The problem of anthelmintic resistance in nematodes. Aust Vet J, 56 (5): 239-251.
3. Papadopoulos E., Gallidis E., Ptochos S. (2012) Anthelmintic resistance in sheep in Europe: a selected review. Vet Parasitol, 189 (1): 85-88.
4. Leland S.E.Jr, Drudge J.H., Wyant Z.N., Elam G.W. (1957) Strain variation in the response of sheep nematodes to action of phenothiazine. III. Field observations. Am J Vet Res, 18 (69): 851-860.
5. Drudge J.H., Szanto J., Wyant Z.N., Elam G. (1964) Field studies on parasite control in sheep: comparison of Thiabendazole, Ruelene, and Phenothiazine. Am J Vet Res, 25: 1512-1518.
6. Van den Brom R., Moll L., Borgsteede F.H.M., Doorn D.C.K., van Lievaart-Peterson K., Dercksen D.P., Vellema P. (2013) Multiple anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus*, including a case of moxidectin resistance, in a Dutch sheep flock. Vet Rec, 173: 552-553.
7. Van den Brom R., Moll L., Kappert C., Vellema P. (2015) *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. Vet Parasitol, 209: 278-280.
8. Raza A., Lamb J., Chambers M., Hunt P.W., Kotze A.C. (2016) Larval development assays reveal the presence of sub-populations showing

- high- and low-level resistance in a monepantel (Zolvix®)-resistant isolate of *Haemonchus contortus*. *Vet Parasitol*, 220: 77-82.
9. Ploeger H.W., Everts R.R. (2018) Alarming levels of anthelmintic resistance against gastrointestinal nematodes in sheep in the Netherlands. *Vet Parasitol*, 262: 11-15.
 10. Rose H., Rinaldi L., Bosco A., Mavrot F., De Waal T., Skuce P., Charlier J., Torgerson P.R., Hertzberg H., Hendrickx G., Vercruysse J., Morgan E.R. (2015) Wide spread anthelmintic resistance in European farmed ruminants: a systematic review. *Vet Res*, 176: 546.
 11. Geurden T., van Doorn D., Claerebout E., Kooyman F., De Keersmaecker S., Vercruysse J., Besognet B., Vanimisetti B., Frangipane di Regalbono A., Beraldo P., Di Cesare A., Traversa D. (2014) Decreased strongyle egg re-appearance period after treatment with ivermectin and moxidectin in horses in Belgium, Italy and The Netherlands. *Vet Parasitol*, 204 (3-4): 291-296.
 12. Genchi C., Traldi G., Sacco B.D., Tassi P., Di Sacco G.C. (1993) Anthelmintic resistant nematodes in farm animals in Italy. In: Coles G.C., Borgsteede F.H.M., Geerts S. (eds) Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. Seminar for the European Commission, Brussels, Belgium, 8-9 November 1993, pp 107-113.
 13. Cringoli G., Rinaldi L., Veneziano V., Capelli G. (2003) Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet Parasitol*, 112: 203-209.
 14. Cringoli G., Veneziano V., Pennacchio S., Mezzino L., Santaniello M., Schioppi M., Fedele V., Rinaldi L. (2007) Economic efficacy of anthelmintic treatments in dairy sheep naturally infected by gastrointestinal strongyles. *Parassitologia*, 49: 201-207.
 15. Cringoli G., Veneziano V., Jackson F., Vercruysse J., Greer A.W., Fedele V., Mezzino L., Rinaldi L. (2008) Effects of strategic anthelmintic treatments on the milk production of dairy sheep naturally infected by gastrointestinal strongyles. *Vet Parasitol*, 156: 340-345.
 16. Traversa D., Paoletti B., Otranto D., Miller J. (2007) First report of multiple drug resistance in trichostrongyles affecting sheep under field conditions in Italy. *Parasitol Res*, 101 (6): 1713-1716.
 17. Rinaldi L., Morgan E.R., Bosco A., Coles G.C., Cringoli G. (2014a) The maintenance of anthelmintic efficacy in sheep in a Mediterranean climate. *Vet Parasitol*, 203 (1-2): 139-143.
 18. Rinaldi L., Levecke B., Bosco A., Ianniello D., Pepe P., Charlier J., Cringoli G., Vercruysse J. (2014b) Comparison of individual and pooled faecal samples in sheep for the assessment of gastrointestinal strongyle infection intensity and anthelmintic drug efficacy using McMaster and Mini-FLOTAC. *Vet Parasitol*, 205 (1-2): 216-223.
 19. Geurden T., Hoste H., Jacquet P., Traversa D., Sotiraki S., Frangipane di Regalbono A., Tzanidakis N., Kostopoulou D., Gaillac C., Privat S., Giangaspero A., Zanardello C., Noé L., Vanimisetti B., Bartram D. (2014) Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Vet Parasitol*, 201 (1-2): 59-66.
 20. Hamel D., Bosco A., Rinaldi L., Cringoli G., Kaulfuß K.H., Kellermann M., Fischer J., Wang H., Kley K., Mayr S., Rauh R., Visser M., Wiefel T., Fankhauser B., Rehbein S. (2017) Eprinomectin pour-on (EPRINEX® Pour-on, Merial): efficacy against gastrointestinal and pulmonary nematodes and pharmacokinetics in sheep. *BMC Vet Res*, 13 (1): 148.
 21. Coles G.C., Jackson F., Pomroy W.E., Prichard R.K., von Samson-Himmelstjerna G., Silvestre A., Taylor M.A., Vercruysse J. (2006) The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol*, 136: 167-185.
 22. Coles G.C., Bauer C., Borgsteede F.H., Geerts S., Klei T.R., Taylor M.A., Waller P.J. (1992) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP). Methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol*, 44: 35-44.
 23. Cringoli G., Veneziano V., Mezzino L., Morgoglion M., Pennacchio S., Rinaldi L., Salamina V. (2009) The effect of moxidectin 0.1% vs ivermectin 0.08% on milk production in sheep naturally infected by gastrointestinal nematodes. *BMC Vet Res*, 5: 41.
 24. Geurden T., Chartier C., Fanke J., Frangipane di Regalbono A., Traversa D., von Samson-Himmelstjerna G., Demeler J., Vanimisetti H.B., Bartram D.J., Denwood M.J. (2015) Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 5 (3): 163-171.
 25. Sangster N.C. (1999) Anthelmintic resistance: past, present and future. *Int J Parasitol*, 29 (1): 115-124.
 26. Ploeger H.W., Antonis A., Verkaik J.C., Vellema P., Bokma-Bakker M.H. (2016) Perceptions and actions of Dutch sheep farmers concerning worm infections. *Vet Parasitol*, 229: 150-158.