

HELLE ERICSSON UNNERSTAD, leg veterinär, VMD, laborator,
 BENEDICTA MOLANDER, leg veterinär, grishälsöveterinär,
 ANNICA LANDÉN, biomedicinsk analytiker,
 PER WALLGREN, leg veterinär, VMD, professor och
 MÄRIT PRINGLE, leg veterinär, VMD, laborator*

Tiamulinresistens hos *Brachyspira hyodysenteriae* gör svindysenteri svårbehandlad

Under 2016 påvisades tiamulinresistent *Brachyspira hyodysenteriae* för första gången i Sverige. Terapisvikt med tiamulin observerades i en smågrisproducerande besättning med svindysenteri. Fyndet är oroande och försvårar möjligheterna till effektiv behandling i drabbade besättningar. Det är viktigt att hindra spridning av en sådan resistens. Smittspårning och bekämpande åtgärder pågår.

BAKGRUND

Den allvarliga diarrésjukdomen svindysenteri orsakas av den anaeroba spiroketen *Brachyspira hyodysenteriae* (Figur 1). Det antibiotikum som används vid sanering av grisbesättningar med svindysenteri i Sverige är tiamulin. Även ett annat pleuromutilinantibiotikum, valnemulin, är godkänt för behandling av svindysenteri men är för närvarande inte tillgängligt på den svenska marknaden. Båda dessa pleuromutiliner är viktiga för kontroll av svindysenteri i världen.

Tiamulin introducerades på den svenska marknaden 1988 och under 1990-talet ökade användningen markant. Under dessa år var den dominerande indikationen för användning av tiamulin svindysenteri. Ett kontrollprogram mot svindysenteri startades i Sverige av Svenska Djurhälsovården år 2000 och sedan dess har antalet positiva prover vid SVA minskat (1, 6). Denna minskning sammanfaller även med en minskning i användning av pleuromutiliner i Sverige där användningen nu är

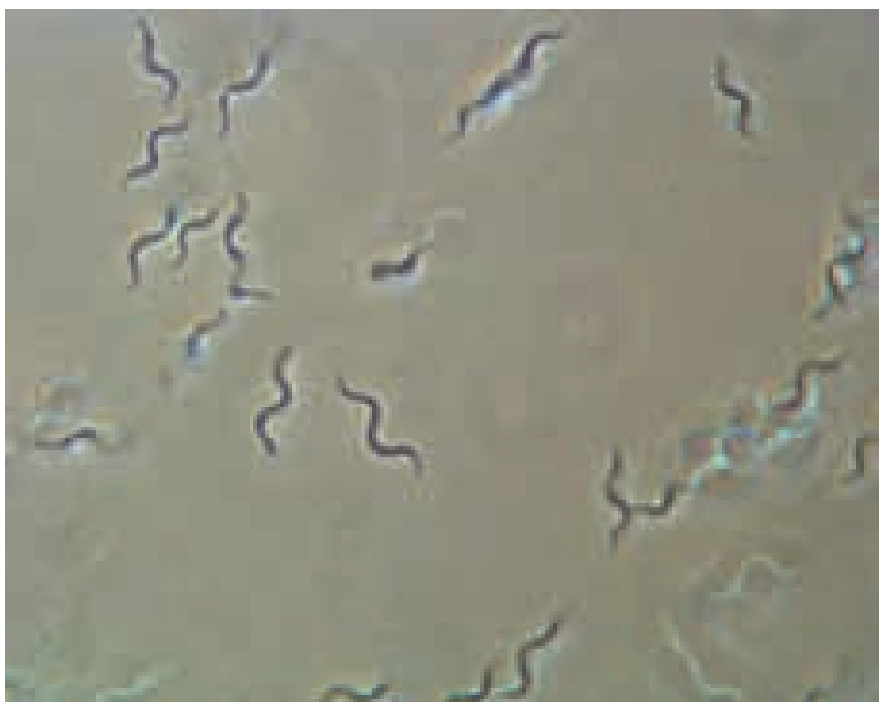


FOTO: MÄRIT PRINGLE

FIGUR 1. Spiroketen *Brachyspira hyodysenteriae* orsakar svindysenteri. Bild tagen i fas-kontrastmikroskop.

på samma nivå som under de första åren tiamulin fanns på den svenska marknaden.

I kontrollprogrammet certifieras livdjuret producerande besättningar som är fria från svindysenteri efter att de genomgått en provtagnings- och observationsperiod på sex månader. När en besättning är certifierad som fri behövs två negativa provtagningsserier per år från grisar som är känsliga för svindysenteri (20–40 kg kroppsvikt) för att besättningen ska kunna behålla certifieringen (2).

Förutom pleuromutiliner kan även makroliderna tylosin och tylvalosin

användas vid behandling av *Brachyspira*-infektioner. Resistens mot dessa makrolider är dock utbredd. Både pleuromutiliner och makrolider verkar genom att hindra bakteriens proteinsyntes. Hos *Brachyspira* spp orsakar olika mutationer varierad grad av resistens. Resistens mot tiamulin orsakas av flera mutationer och ökar stegvis. För resistens mot tylosin räcker det med en mutation, medan mekanismen för tylvalosinresistens inte är helt känd hos *Brachyspira*. Det finns isolat med mycket höga minsta hämmande koncentrationer (MIC) av tylvalosin (>32 mg/l) och sådana med intermediära MIC (4–16 mg/l) vilket tyder ➤

► på att flera olika mutationer är involverade (4). Lokalt i tarmlumen uppnås höga koncentrationer vid peroral administration vilket gör att klinisk effekt kan fås även vid förhöjda MIC. Vid en sanering är det dock sannolikt även av betydelse vilken serumkoncentration som nås eftersom bakterierna kan finnas i vävnaden, under slemhinnans epitel (3).

UTBROTTET OCH DESS HANTERING

En delvis integrerad besättning med 500 suggor (Besättning A) diagnostiserades med svindysenteri i början av 2016. Resistensundersökning visade känslighet för tiamulin. Ett saneringsprogram mot svindysenteri där suggor och förmedlingsgrisar behandlades med tiamulin genomfördes omgående. Kliniska tecken på dysenteri återkom i juni och mot slutet av sommaren hade tiamulin inte längre förväntad klinisk effekt vid behandling av sjuka djur. I augusti sändes prover till SVA för odling och resistensundersökning. Isolat från augusti visade sig vara resistent mot pleuromutiliner men känsliga för makrolider. Resistensundersökning av isolat från besättningen visade MIC >8 mg/l för tiamulin. Det finns inga internationellt accepterade kliniska brytpunkter för *Brachyspira* spp men på SVA används >2 mg/l som klinisk brytpunkt för tiamulinresistens hos *B hyodysenteriae*.

Under hösten 2016 startades ett nytt saneringsprogram där makroliden tylvalosin gavs till vuxna djur. Tylvalosin valdes eftersom resistensutveckling mot tylvalosin sannolikt är långsammare än mot tylosin. Medicineringen utfördes tillsammans med ett utökat hygienprogram med tydliga smittskyddsbarriärer. Samtidigt som detta andra saneringsprogram startade påvisades ett isolat (133:4 i Tabell 1) med höga MIC för både makrolider och pleuromutiliner. Därför valdes en hög dos tylvalosin. Alla vuxna djur behandlades i sju dagar, därefter tvättades de i samband med flytt till en nyligen rengjord och desinficerad avdelning där de behandlades i ytterligare fem dagar. För att undvika att riskera underdosering medicinerades samtliga djur med 3,0 g tylvalosin per dag, vilket motsvarar 10 mg/kg vid 300 kg vikt, 12 mg/kg vid 250 kg, respektive 15 mg/kg vid 200 kg vikt.

Fram till dess att saneringen var helt genomförd användes även klortetracyklin för att behandla osanerade förmedlingsgrisar innan försäljning. Klortetracyklin valdes för att minska mängden makrolider som användes och därmed minimera risken för selektion av stammar med mutationer som orsakar makrolidresistens under programmet. Det andra försöket till sanering i besättning A avslutades i december 2016. Några

prover från grisar med lös avföring i besättningen har därefter analyserats och hittills har alla varit negativa vid odling för *B hyodysenteriae*.

Under september och oktober 2016 isolerades *B hyodysenteriae* med resistens mot pleuromutiliner i ytterligare fem besättningar med slaktgrisar. Tre av dessa besättningar (B, E och F) hade köpt tillväxtgrisar från besättning A. Besättning D hade inte köpt grisar från besättning A, men hade sannolikt smittats via en transportbil som inte blivit ordentligt rengjord och desinficerad efter att ha transporterat tillväxtgrisar från besättning A. Besättning C är en liten besättning med två suggor och avkomman till dessa, utan någon känd koppling till de andra besättningarna. Denna besättning behandlades med tylosin och är sedan dess utan kliniska tecken på dysenteri. Arbetet med sanering i slaktgrisbesättningar som köpt grisar från besättning A pågår i samband med tömning mellan omgångar. Gemensamt resistensmönster (Tabell 1), preliminära resultat från undersökning med random amplification of polymorphic DNA (RAPD) och de epidemiologiska kopplingarna mellan besättningarna tyder på att det är en och samma pleuromutilinresistent klon som har påvisats i dessa besättningar. Detta indikerar att det är en klon som har spritts mellan

Tabell 1. RESISTENSMÖNSTER^a FÖR ISOLAT AV *B HYODYSENTERIAE* FRÅN UTBROTTET.

Besättning	Isolat	Månad	Antibiotika, MIC (mg/l)					
			Tiamulin	Valnemulin	Doxycyklin	Linkomycin	Tylosin	Tylvalosin
A	128:1	Feb	0,063	0,031	0,25	0,5	2	1
A	131:5	Jun	0,25	0,5	0,12	1	4	1
A	130:2	Jul	0,12	0,5	0,12	1	2	0,5
A	130:3	Aug	>8	>4	0,12	2	2	0,5
A	130:4	Aug	>8	>4	0,25	2	2	0,5
A	133:4	Okt	4	4	0,12	4	>128	16
B	131:1	Jun	0,063	0,031	0,25	0,5	2	1
B	130:5	Sep	>8	>4	0,12	2	4	0,5
C	135:2	Sep	>8	>4	0,25	2	4	0,5
D	131:2	Sep	>8	>4	0,12	2	4	1
D	131:3	Sep	>8	>4	0,12	2	2	0,5
E	132:1	Okt	0,12	0,25	0,12	0,5	2	0,5
E	132:4	Okt	8	>4	0,12	2	2	0,5
F	135:3	Okt	>8	>4	0,25	2	4	1

^a Skuggade fält visar MIC över gränsvärde för vildtyp föreslaget av Pringle m fl (5). MIC över gränsvärde för vildtyp innebär att isolatets känslighet är lägre än normalpopulationens och att isolatet har förvärvat någon form av resistensmekanism.

besättningarna, men fördjupade studier med hjälp av helgenomsekvensering är planerade för att säkerställa släktskap.

KONKLUSION

Hittills har inga tydliga tecken på svindysenteri observerats efter den andra saneringen i besättning A och *B hyodysenteriae* har heller inte påvisats. Det är dock ännu för tidigt att dra slutsatser om saneringen har haft bestående framgång. Vid saneringen användes tylvalosin. Nästan alla isolaten var makrolidkänsliga, men isolat 133:4 hade ett förhöjt tylvalosin-MIC på 16 mg/l, vilket kan ge behandlingssvikt. Därför användes den höga dosen tylvalosin vid saneringen. Det är därmed möjligt att även detta isolat skulle kunna vara behandlingsbart med tylvalosin. Det är också möjligt att *B hyodysenteriae* med förhöjt tylvalosin MIC inte hade spritts till utrymmen med vuxna djur och därför inte orsakade några problem vid behandling av suggorna.

Sverige har ett gott läge med mycket få besättningar som har svindysenteri (Figur 2). Ändå har tiamulinresistent *B hyodysenteriae* utvecklats och lyckats spridas, främst via försäljning av djur. Ett värsta scenario skulle vara om en klon med resistens mot både pleuromutiliner och makrolider sprids. Vi har inte kännedom om genomförd sanering av *B hyodysenteriae* med någon annan typ av antibiotika än dessa två. Om det inte finns några behandlingsalternativ kvar under ett saneringsprogram skulle det enda kvarvarande alternativet för att få en smittad besättning dysenterifri vara att slakta eller avliva alla grisar och sedan bygga upp besättningen igen med nya grisar. Det är viktigt att vi försöker undvika en sådan utveckling.

SUMMARY

Tiamulin-resistance in *Brachyspira hyodysenteriae* obstructs treatment of swine dysentery

Despite the favourable situation in Sweden with very few swine dysentery herds, a tiamulin resistant clone has emerged and spread, mainly due to movement of animals. Eradication with high doses of tylvalosin has been performed in the index herd with a good clinical result so far, and merchandising



FOTO: ANNA SÖLLENSVA

FIGUR 2. Friska tillväxtgrisar. Sverige har ett gott läge med mycket få besättningar som har svindysenteri, ändå har tiamulinresistent *B hyodysenteriae* utvecklats och lyckats spridas.

fattening herds are sanitised when emptied and cleaned between consecutive batches of pigs. However, the monitoring in all affected herds needs to be prolonged to certify success.

Since increasing MICs of tylosin and tylvalosin were noted in the index herd, a worst-case scenario could be that a clone with both pleuromutilin and macrolide resistance is disseminated. To our knowledge there is no experience of eradication of *B hyodysenteriae* with any other antibiotic. If there would be no treatment option left for an eradication programme, the only alternative is depopulation and repopulation of an infected herd. Avoiding such a scenario is of utmost importance.

Referenser

1. Fellström C, Råsbäck T, & Gerth Löfstedt M. Svindysenteri i Sverige – historik, bekämpning och framtidsutsikter. Svensk VetTidn, 2005, 57, 19–24.
2. Fellström C & Råsbäck T. How to handle swine dysentery – the Swedish approach. Proceedings of the 5th International Conference on Colonic *Spirochaetal Infections* in Animals and Humans, León, Spain. 2009, 41–43.
3. Jensen TK, Boye M, Møller K, Leser TD, & Jorsal SE. Association of *Serpulina hyodysenteriae* with the colonic mucosa in experimental swine dysentery studied

by fluorescent in situ hybridization. Acta Pat Microbiol Immunol Scand, 1998, 106, 1061–1068.

4. Karlsson M, Aspán A, Landén A & Franklin A. Further characterization of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* isolates with decreased susceptibility to tiamulin. 2004, J Med Microbiol, 53, 281–285.
5. Pringle M, Landén A, Unnerstad HE, Molander B & Bengtsson B. Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta Vet Scand, 2012, 54, 54.
6. Råsbäck T, Johansson K-E, Jansson DS, Båverud V & Fellström C. Laboreriediagnostik av *Brachyspira*-arter och en ny svindysenteribakterie. Svensk Vet Tidn, 2009, 61, 11–16.

*HELLE ERICSSON UNNERSTAD, leg veterinär, VMD, laborator, Avdelning för djurhälsa och antibiotikafrågor, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), 751 89 Uppsala.

BENEDICTA MOLANDER, leg veterinär, gris-hälsövetarinär, Gård & Djurhälsan, Box 164, 245 22 Staffanstorps.

ANNICA LANDÉN, biomedicinsk analytiker, Avdelning för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA, 751 89 Uppsala.

PER WALLGREN, leg veterinär, VMD, professor, Avdelning för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA, 751 89 Uppsala.

MÄRIT PRINGLE, leg veterinär, VMD, laborator, Avdelning för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA, 751 89 Uppsala.