


LA NOSTRA
ESPERIENZA,
LA VOSTRA
SICUREZZA.



Antibiotico resistenza dei patogeni batterici del suino e possibilità terapeutiche: la situazione attuale



Contesto Europeo



- Attività di sorveglianza rete **EARS-Vet**: monitoraggio antibioticoresistenza (ABR) in 6 specie animali per 11 patogeni batterici

- Patogeni considerati per il suino:

- *Actinobacillus pleuropneumoniae*,
- *Streptococcus suis*
- *Pasteurella multocida*,
- *Escherichia coli*
- ~~*Salmonella*~~
- *Staphylococcus hyicus*



Isolati provenienti solamente da contenuto intestinale di cui si conoscono il fenotipo emolitico, i fattori di virulenza e il sierotipo.



Contesto Europeo



- Attività di sorveglianza rete **EARS-Vet**: monitoraggio antibioticoresistenza (ABR) in 6 specie animali per 11 patogeni batterici
- Patogeni considerati per il suino:
 - *Actinobacillus pleuropneumoniae*,
 - *Streptococcus suis*
 - *Pasteurella multocida*,
 - *Escherichia coli*
 - ~~*Salmonella*~~
 - *Staphylococcus hyicus*



Già compresa nella sorveglianza degli agenti zoonosici (Dec. 22/1729/EU)



Origine dei dati



- Attività diagnostica 2022
- Armonizzazione pannelli MIC IZSLER, IZSVE, IZSUM
- Patogeni considerati:
 - *Actinobacillus pleuropneumoniae*
 - *Streptococcus suis*
 - *Pasteurella multocida*
 - *Escherichia coli*
 - *Salmonella*





Actinobacillus pleuropneumoniae

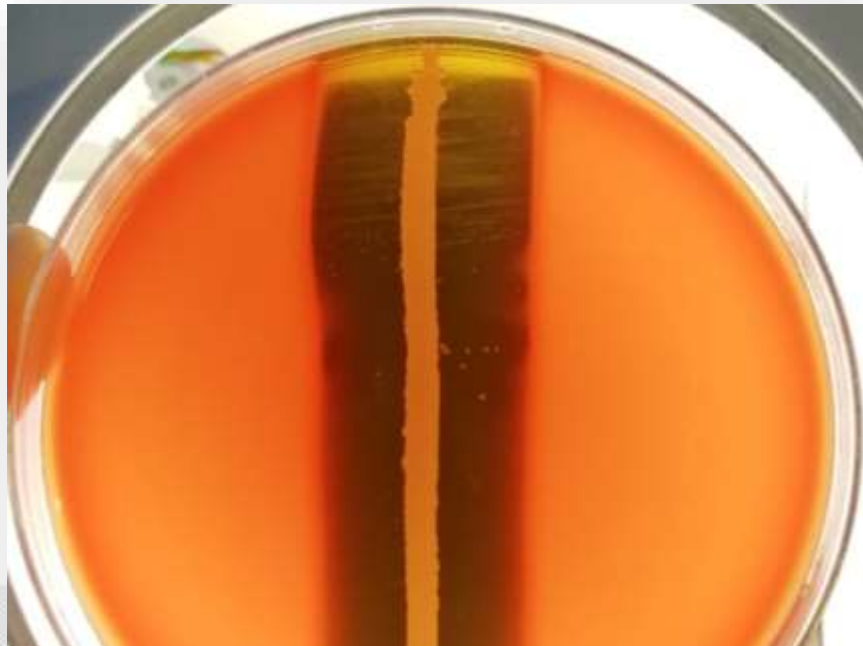
- 199 isolati riferibili a *Actinobacillus pleuropneumoniae*





Actinobacillus pleuropneumoniae

- 199 isolati riferibili a *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- APP biotipo 1 (n.101; 50.7%)
- APP biotipo 2 (n.13; 6.5%) (provenienti da 13 aziende differenti)
- Non sono disponibili sufficienti dati sul sierotipo





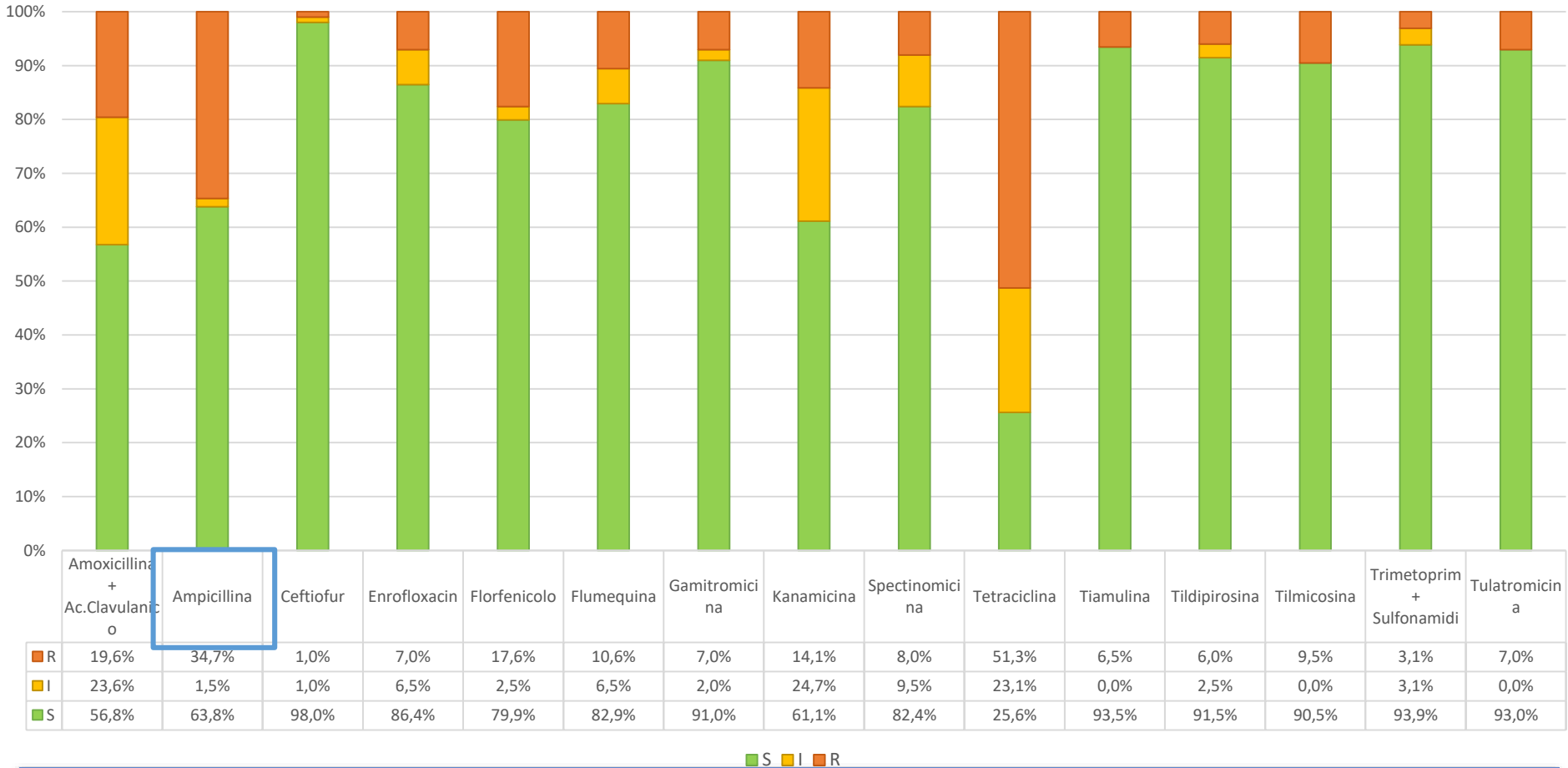
Actinobacillus pleuropneumoniae



In Europa riportano scarse resistenze a cefalosporine, fluorochinoloni, florfenicolo, spectinomicina, tiamulina, tilmicosina, tilosina, trimethoprim potenziato con sulfamidici e tulatromicina, e dai nostri dati queste sensibilità sono confermate



Actinobacillus pleuropneumoniae

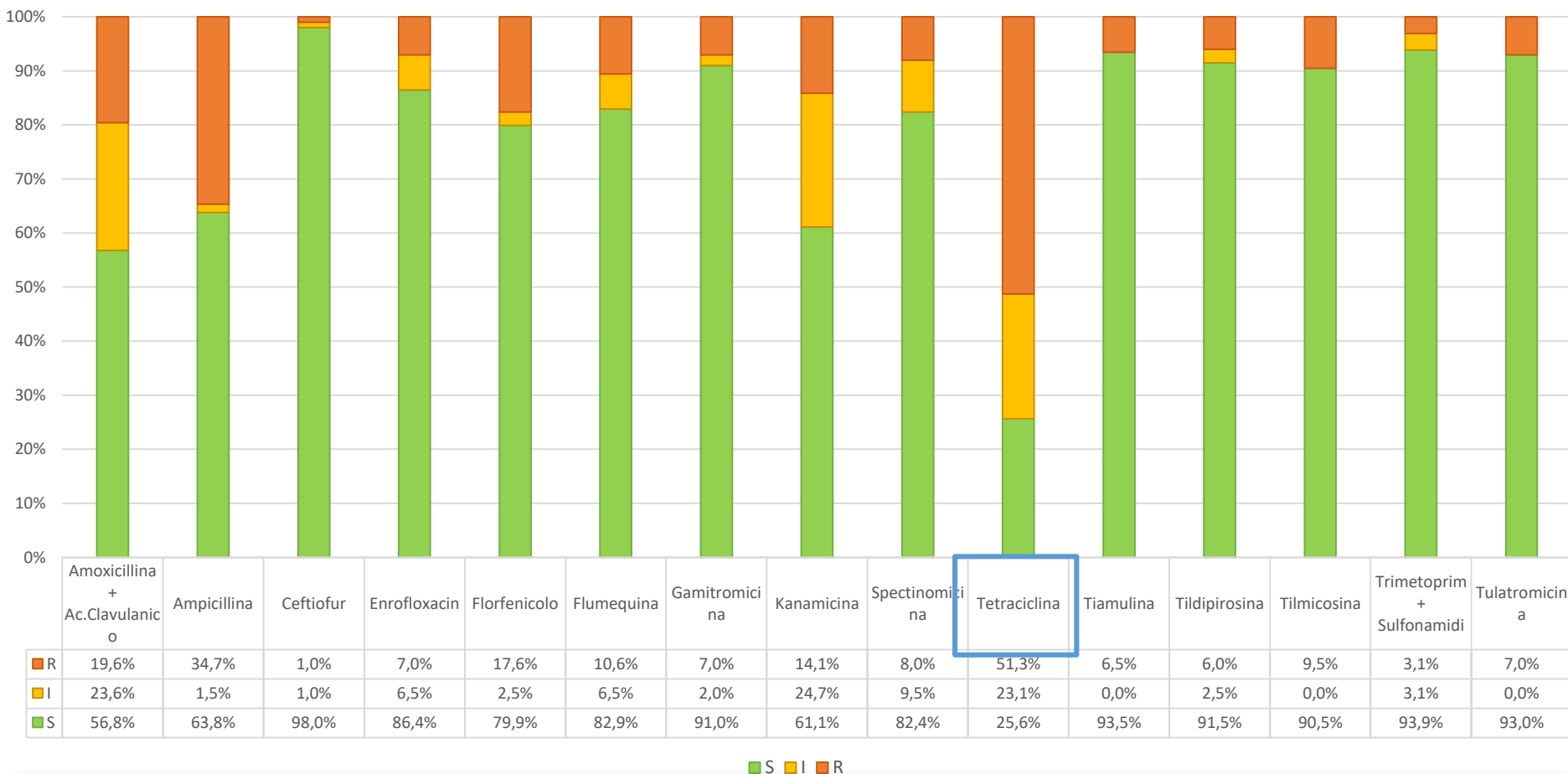


■ S ■ I ■ R

In Europa riportano scarse resistenze a aminopenicilline (protette o meno), mentre dai nostri dati queste sembrano avere una maggior percentuale di isolati a ridotta sensibilità.



Actinobacillus pleuropneumoniae



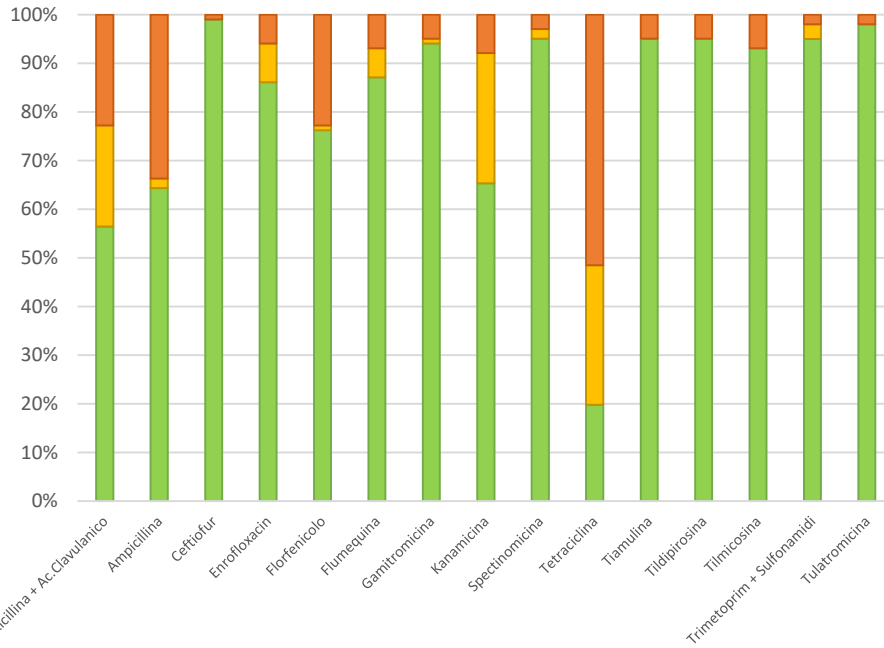
In Nord America è segnalata elevata resistenza a tetracicline, come è emerso negli isolati riportati



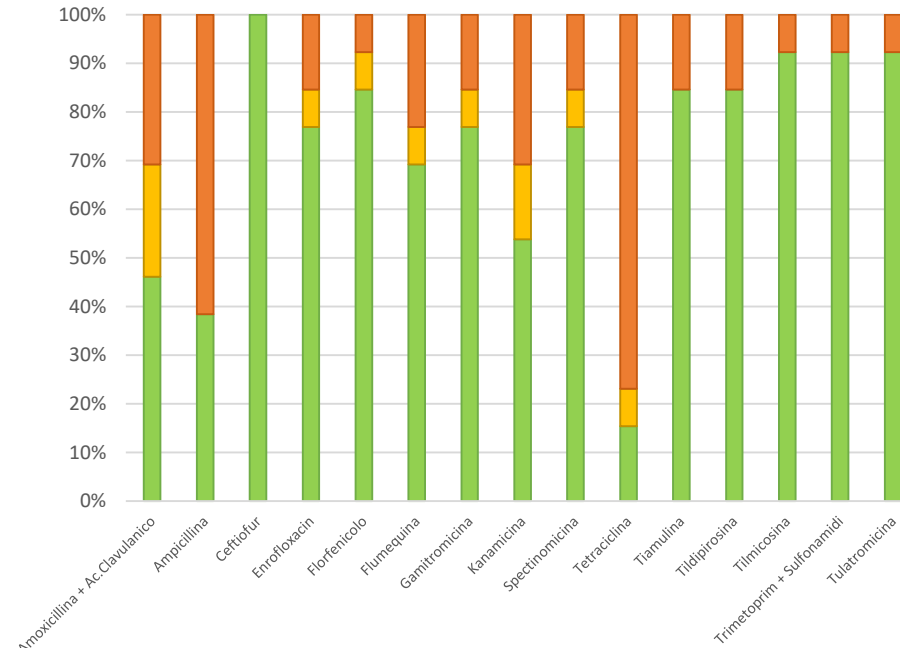
APP: biotipi



biotipo 1



BIOTIPO 2



Antibiotico	Sensibile		Intermedio		Resistente	
	Biotipo 1	Biotipo 2	Biotipo 1	Biotipo 2	Biotipo 1	Biotipo 2
Amoxicillina + Ac.Clavulanico	56.4	46.2	20.8	23.8	22.8	30.8
Ampicillina	64.4	38.5	2	0	33.7	61.5
Enrofloxacin	86.1	76.9	7.9	7.7	5.9	15.4
Florfenicolo	76.2	84.6	1	7.79	22.8	7.7
Flumequina	87.1	69.2	5.9	7.7	6.9	23.8
Gamitromicina	94.1	76.9	1	7.7	5	15.4
Kanamicina	65.3	53.8	26.7	15.4	7.9	30.8
Spectinomocina	95	76.9	2	7.7	3	15.4
Tetraciclina	19.8	15.4	28.7	7.7	51.5	76.9
Tiamulina	95	84.6	0	0	5	15.4
Tildipirosina	95	84.6	0	0	5	15.4



Actinobacillus pleuropneumoniae

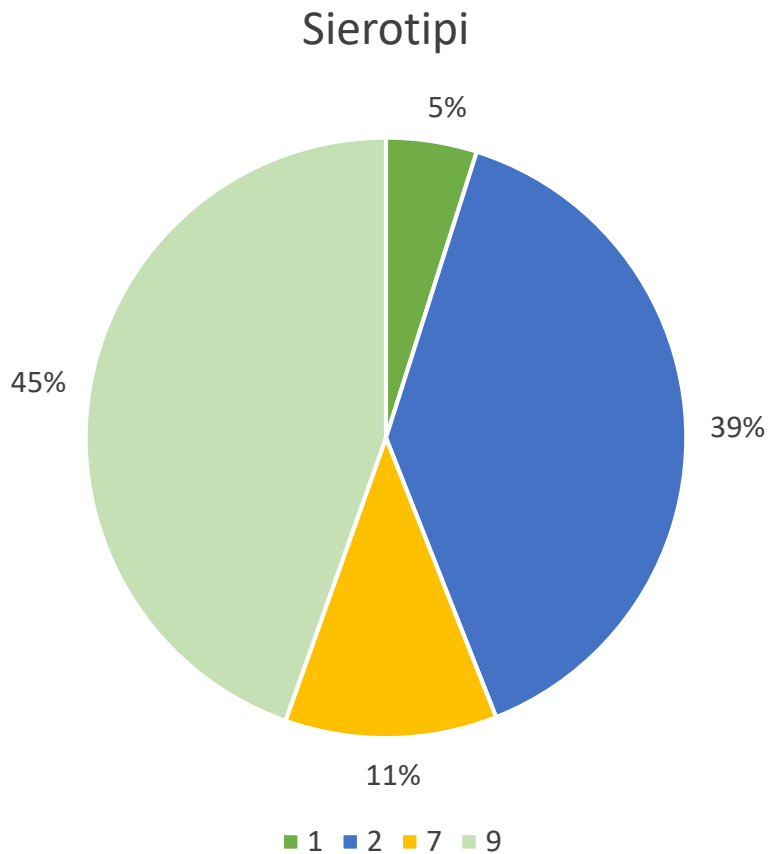
- Biotipo 1 maggiormente diffuso, biotipo 2 inizialmente si pensava fosse meno virulento ma è stato isolato anche da focolai di pleuropolmonite fatale
- Non sono riportate correlazioni tra resistenze e **sierotipo** (Gottschalk & Broes, 2019), per confermare le differenze osservate tra i biotipi sarebbe opportuno avere a disposizione più isolati di biotipo 2
- Capacità di formare **biofilm** correlata ad elevati livelli di antibiotico resistenza (Fábia Pereira *et al.*, 2018)



Streptococcus suis



- 442 isolati riferibili a *Streptococcus suis*
- Tipizzazione di 184 isolati





Streptococcus suis



Quasi sempre resistente a tetraciclina, macrolidi e lincosamidi (eritromicina e clindamicina), come confermato nei nostri isolati



Streptococcus suis



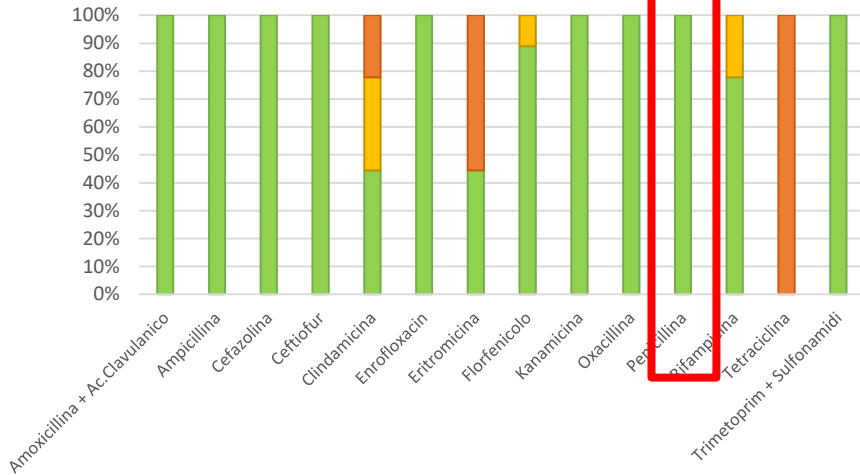
Resistenza emergente al florfenicolo, scarsa nei nostri isolati



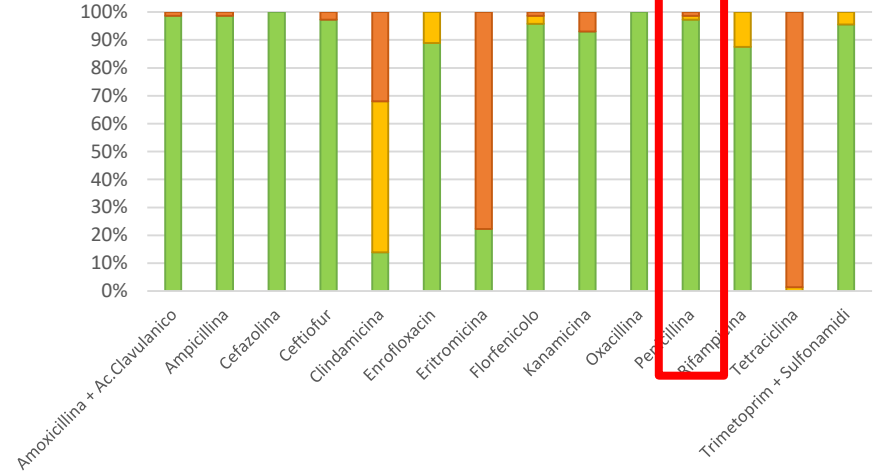
Streptococcus suis



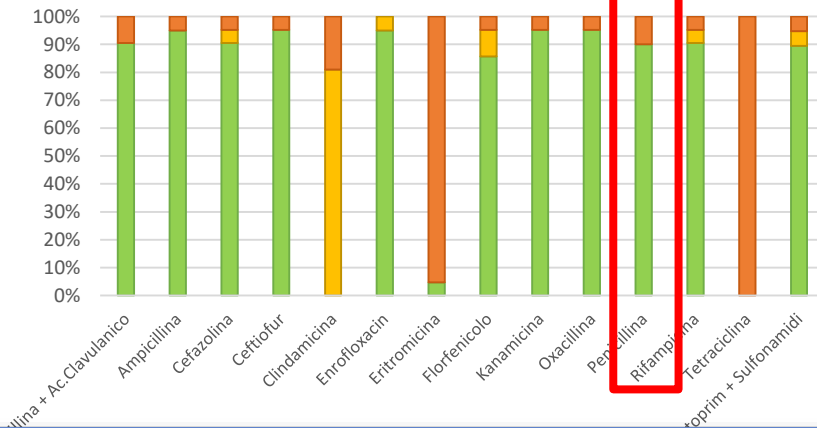
SIEROTIPO 1



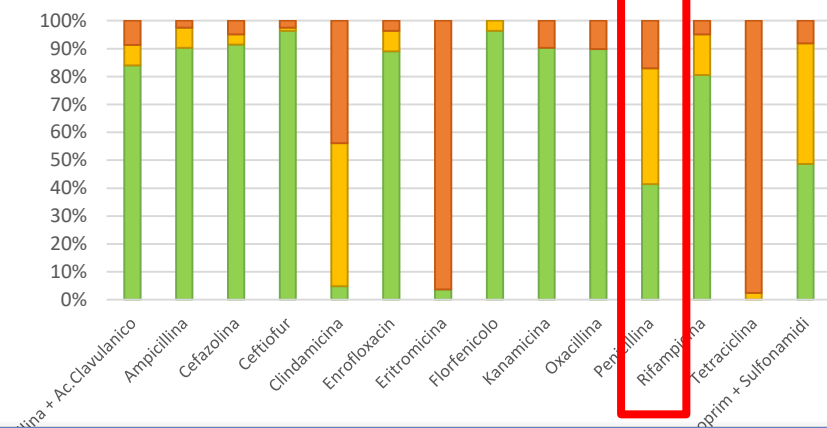
SIEROTIPO 2



SIEROTIPO 7



SIEROTIPO 9



Generalmente sensibile a β -lattamici, presenza di aumentati livelli di resistenza alla penicillina, soprattutto nel sierotipo 9 (17.1% R, 41.5% I), confermato anche da altri studi in Italia (Cucco et al., 2022).



Streptococcus suis



SIEROTIPO 2	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	MIC 50
Amoxicillina + Ac.Clavulanico				99			1					0.25
Ampicillina	86	8	3		1			1				0.03
Cefazolina				90	1	8						0.25
Ceftiofur				89	7	1			3			0.25
Enrofloxacin				15	74	11						0.5
Eritromicina	4	15	1	1		1		4	72			8
Oxacillina	1			90	6	3						
Penicillina	74	15	3	6	1			1				0.03
Tetraciclina						1	1	1	6	90		16
Tilmicosina									21	1	78	32
Trimetoprim + Sulfonamidi			74	10	1	1	4	3	7			0.12

SIEROTIPO 9	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	MIC 50
Amoxicillina + Ac.Clavulanico				84	7	4		1	2	1		0.25
Ampicillina	34	29	16	5	6	7	1	1				0.06
Cefazolina				12	35	34	10	4	5			1
Ceftiofur				66	12	16	2	1	2			0.25
Enrofloxacin				44	45	7		4				0.5
Eritromicina	2	1						2	94			8
Oxacillina				46	27	9	9	10				
Penicillina	1	7	7	26	41	11	2		1	2		0.5
Tetraciclina						2		1		96		16
Tilmicosina									4		96	32
Trimetoprim + Sulfonamidi			2	1	5	11	24	35	21			4



Streptococcus suis



SIEROTIPO 2	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	MIC 50
Amoxicillina + Ac.Clavulanico				99			1					0.25
Ampicillina	86	8	3		1			1				0.03
Cefazolina				90	1	8						0.25
Ceftiofur				89	7	1			3			0.25
Enrofloxacin				15	74	11						0.5
Eritromicina	4	15	1	1		1		4	72			8
Oxacillina	1			90	6	3						
Penicillina	74	15	3	6	1			1				0.03
Tetraciclina						1	1	1	6	90		16
Tilmicosina									21	1	78	32
Trimetoprim + Sulfonamidi			74	10	1	1	4	3	7			0.12

SIEROTIPO 9	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	MIC 50
Amoxicillina + Ac.Clavulanico				84	7	4		1	2	1		0.25
Ampicillina	34	29	16	5	6	7	1	1				0.06
Cefazolina				12	35	34	10	4	5			1
Ceftiofur				66	12	16	2	1	2			0.25
Enrofloxacin				44	45	7		4				0.5
Eritromicina	2	1						2	94			8
Oxacillina				46	27	9	9	10				
Penicillina	1	7	7	26	41	11	2		1	2		0.5
Tetraciclina						2		1		96		16
Tilmicosina									4		96	32
Trimetoprim + Sulfonamidi			2	1	5	11	24	35	21			4

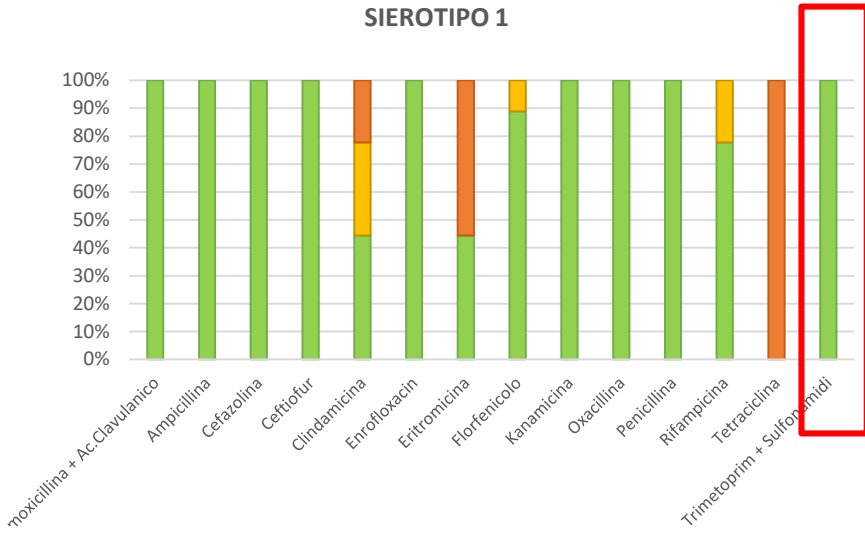
Restano comunque elevati i livelli di sensibilità alle aminopenicilline (ampicillina), anche se in questi isolati la MIC 50 dei sierotipo 9 per ampicillina è maggiore di una diluizione.



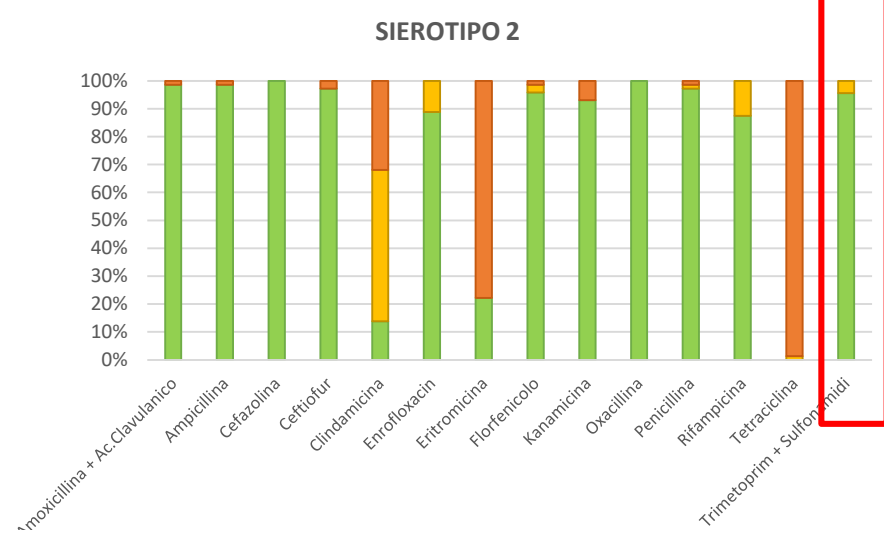
Streptococcus suis



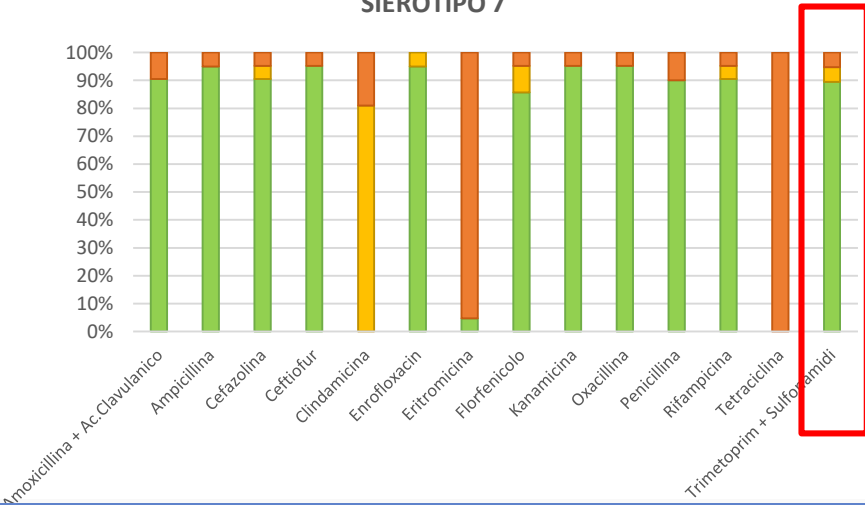
SIEROTIPO 1



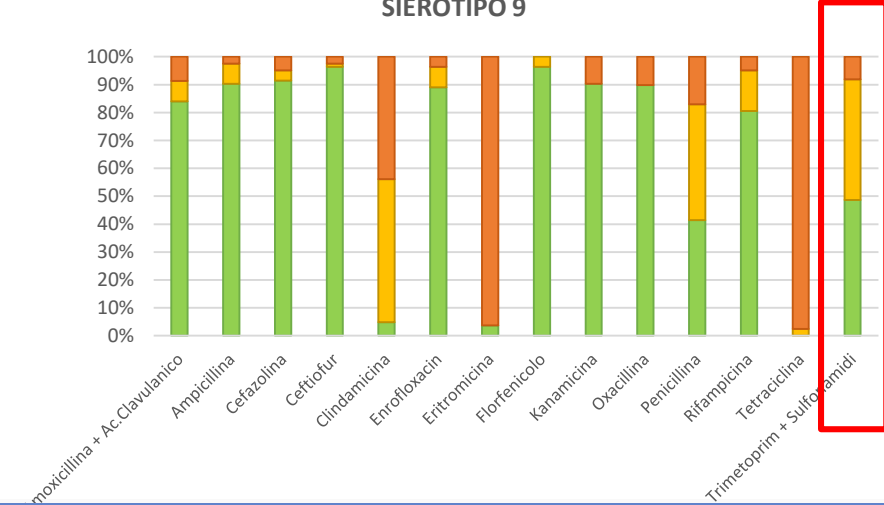
SIEROTIPO 2



SIEROTIPO 7



SIEROTIPO 9



In questi isolati nel sierotipo 9 era presente anche maggior resistenza a trimetoprim potenziato con sulfamidici, come dimostra anche la MIC 50



Streptococcus suis



SIEROTIPO 2	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	MIC 50
Amoxicillina + Ac.Clavulanico				99			1					0.25
Ampicillina	86	8	3		1			1				0.03
Cefazolina				90	1	8						0.25
Ceftiofur				89	7	1			3			0.25
Enrofloxacin				15	74	11						0.5
Eritromicina	4	15	1	1		1		4	72			8
Oxacillina	1			90	6	3						
Penicillina	74	15	3	6	1			1				0.03
Tetraciclina						1	1	1	6	90		16
Tilmicosina									21	1	78	32
Trimetoprim + Sulfonamidi			74	10	1	1	4	3	7			0.12

SIEROTIPO 9	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	MIC 50
Amoxicillina + Ac.Clavulanico				84	7	4		1	2	1		0.25
Ampicillina	34	29	16	5	6	7	1	1				0.06
Cefazolina				12	35	34	10	4	5			1
Ceftiofur				66	12	16	2	1	2			0.25
Enrofloxacin				44	45	7		4				0.5
Eritromicina	2	1						2	94			8
Oxacillina				46	27	9	9	10				
Penicillina	1	7	7	26	41	11	2		1	2		0.5
Tetraciclina						2		1		96		16
Tilmicosina									4		96	32
Trimetoprim + Sulfonamidi			2	1	5	11	24	35	21			4

In questi isolati nel sierotipo 9 era presente anche maggior resistenza a trimetoprim potenziato con sulfamidici, come dimostra anche la MIC 50



Streptococcus suis



- Riconosciuti 29 sierotipi, prevalenti in Europa il 2 e emergente il 9 (Gottschalk & Segura,2019)
- Agente di zoonosi occupazionale, quindi certe resistenze possono essere importanti per il rischio di trasmissione all'uomo (Gottschalk & Segura,2019)
- Diffusione del sierotipo 9: ipotesi per ridotta immunità eterologa conferita dal sierotipo 2 o per **selezione** indotta dall'uso delle beta lattamine? (Cucco *et al.*, 2022)



Pasteurella multocida



- 112 isolati riferibili a *Pasteurella multocida*
- isolati da polmone (48.2%) e tamponi respiratori (17%)





Pasteurella multocida



Resistenza elevata alle tetracicline riportate da alcuni studi e in Cina e Corea del sud, meno in Europa e Australia.



Pasteurella multocida



Resistenza moderata alla tiamulina negli isolati analizzati non riportata in letteratura



Pasteurella multocida



Buona sensibilità alle aminopenicilline, agli amfenicoli e al trimetoprim potenziato



Pasteurella multocida



- Agente eziologico di rinite atrofica progressiva (PAR) e di broncopolmonite nel complesso delle malattie respiratorie del suino (SRDC) (Register & Brockmeier, 2019)
- Zoonosi occupazionale (Register & Brockmeier, 2019)
- Attenzione nelle forme respiratorie alla riduzione del potere di penetrazione all'interno di parenchimi consolidati (importante la via parenterale) (Register & Brockmeier, 2019)



Fattori predisponenti e prevenzione



Elevati livelli di sensibilità a diverse molecole per gli agenti trattati finora (APP, *S. suis* e *P. multocida*) **ma:**

- **Necessità di ridurre consumi di antibiotico**
- **Necessità di preservare l'efficacia di alcune molecole**
- **Riduzione della metafilassi**

IMPORTANZA della PREVENZIONE!



Fattori predisponenti e prevenzione



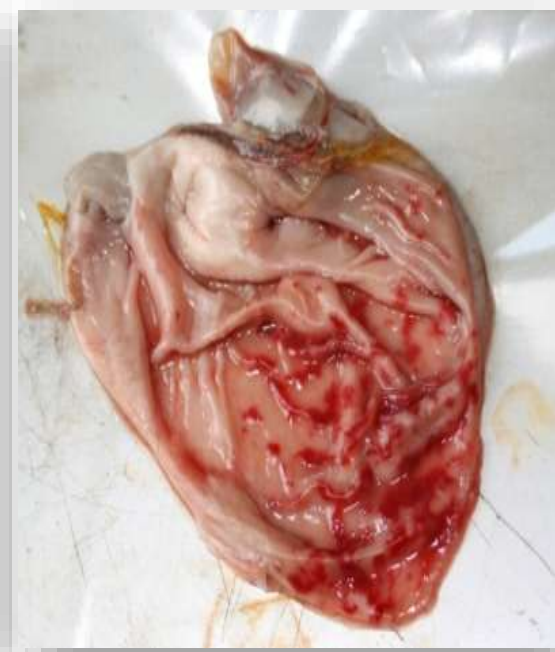
Fattori comuni alle infezioni/manifestazioni di APP, *S. suis* e *P. multocida*:

- Introduzione di animali infetti/*carrier*
- Cattiva qualità dell'aria
- Densità eccessiva
- Stress (rimescolamento, sbalzi temperatura, competizione)
- Infezioni virali concomitanti (PRRSV, PCV2, SIV)



Escherichia coli

- 2244 isolati riferibili a *Escherichia coli*
 - 52% contenuto intestinale/feci
 - 23% ETEC





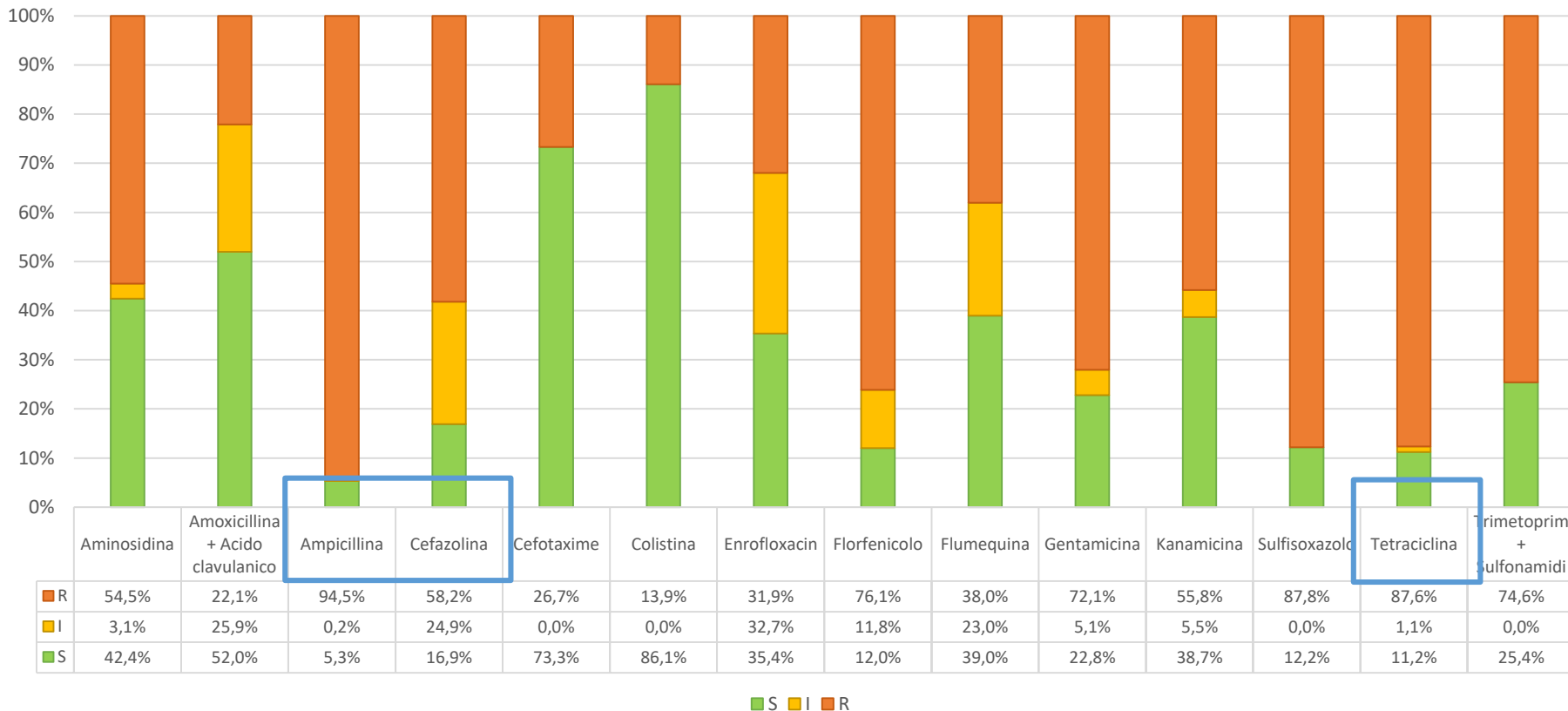
Escherichia coli - intesti



- Agente eziologico di diverse forme enteriche nel suino
- Escherichia coli enterotossigeni (ETEC) identificati tramite multiplex Polimerase Chain Reaction (PCR) per geni codificanti le adesine F4 (k88), F5 (k99), F6 (987p) e F18 e le tossine LT , STa, STb e Stx2e, utilizzando i primers riportati da Casey & Bosworth (2009)
- ETEC responsabili di forme intestinali come diarrea neonatale (F4) e diarrea del post-svezzamento (F4 e F18) (Fairbrother & Nadeau, 2019)



Escherichia coli ETEC



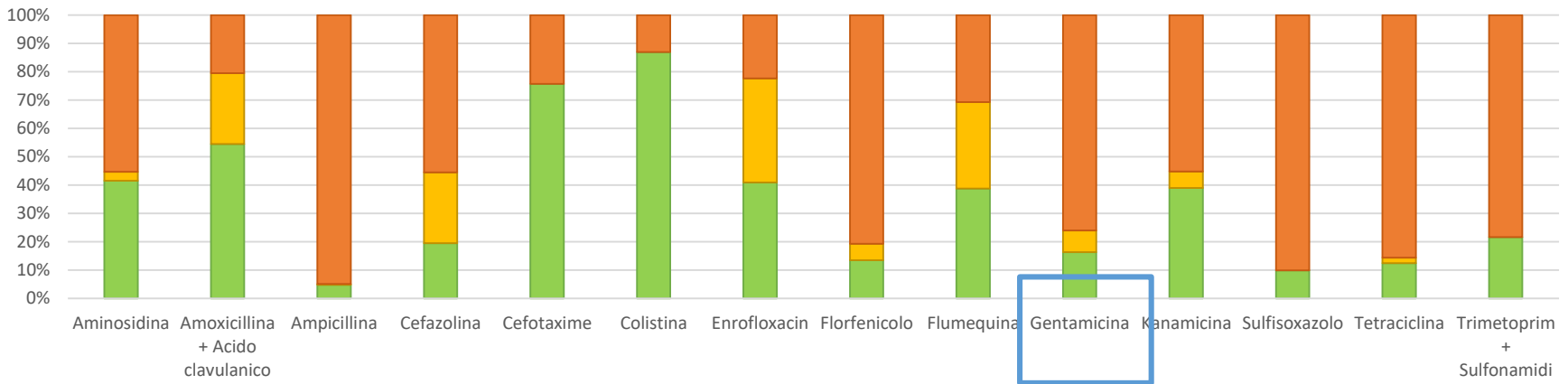
Resistenza elevata a ampicillina (95%), cefazolina (77%) e tetraciclina (90%) in *E. coli* positivi per geni di virulenza isolati da suini in Emilia Romagna dal 2017 al 2021 (Bassi *et al.*, 2023), confermati anche da questi dati



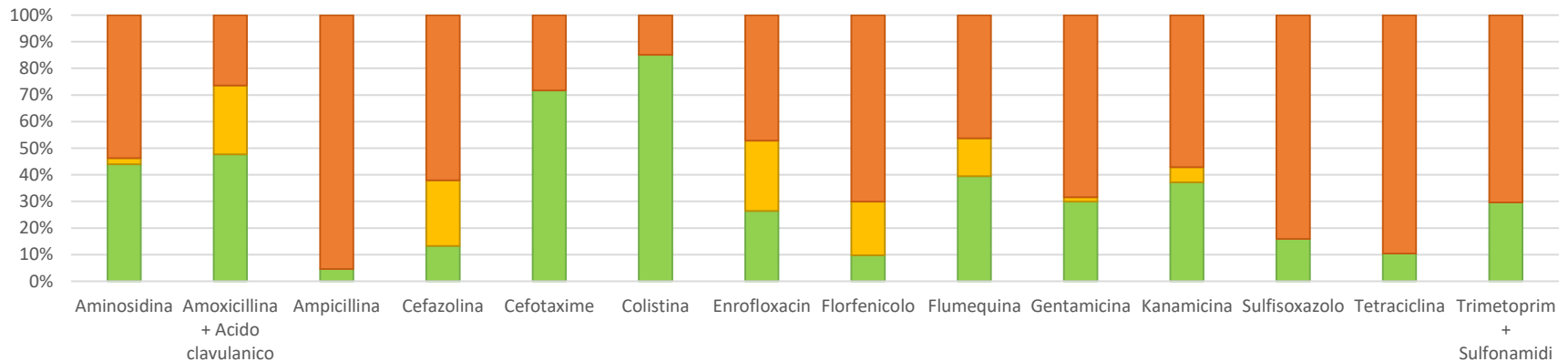
Escherichia coli – F18 vs



Escherichia coli F18



Escherichia coli F4



Maggiori resistenze alla gentamicina di ETEC F 18 rispetto a F4 (76 %) registrate in isolati dal 2017 al 2021 si confermano anche negli isolati testati nel 2022, mentre non si confermano le maggiori resistenze a florfenicolo, kanamicina e trimetoprim potenziato.



Escherichia coli intestin



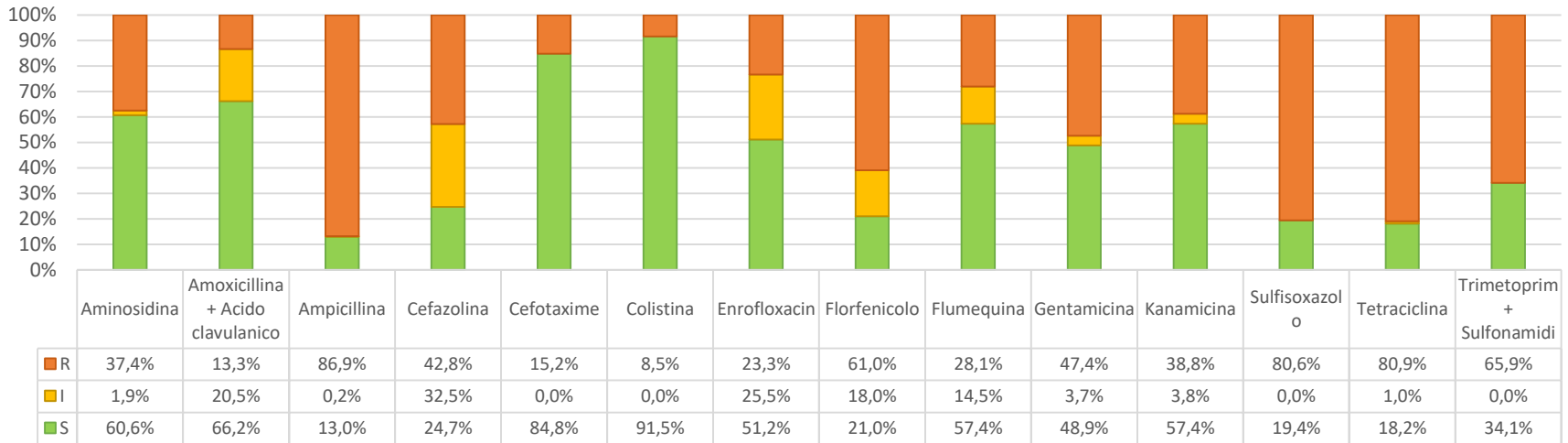
- Importanza di misure di prevenzione – diarrea neonatale:
 - Igiene delle sale parto
 - Temperatura dei suinetti (costante 30-34 °C, critica <25°C)
 - Area di decubito a scarsa conducibilità di calore per i suinetti
 - Immunità materna (vaccinazione)
 - Biosicurezza (TP/TV sale parto)
- Importanza delle misure di prevenzione – diarrea post svezzamento:
 - Età allo svezzamento
 - Biosicurezza (TP/TV, disinfezione dei punti di abbeverata)
 - Gestionale: minimizzare agenti stressanti (rimescolamento, raffreddamento, trasporto), assicurare temperatura di accasamento 29.5°C senza correnti d'aria
 - Vaccinazione suinetti
 - Alimentazione e additivi



intestinale vs urogenitale

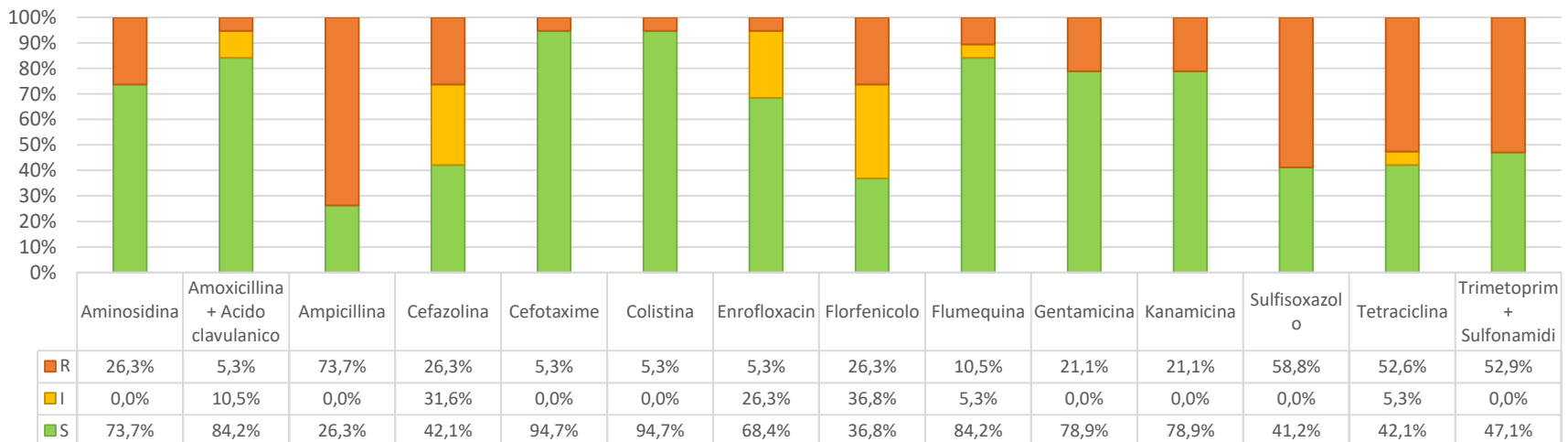


Intestinali



■ S ■ I ■ R

Uro-genitali



■ S ■ I ■ R



E. coli – Uro-genitali



- Riduzione delle percentuali di resistenza in tutti gli isolati testati rispetto agli *E. coli* di origine intestinale, nonostante le infezioni del tratto urinario siano derivate generalmente da *E. coli* intestinali in maniera ascendente.
- Attenzione però al numero ridotto di isolati! (19 isolati provenienti da 16 aziende differenti).
- Ipotesi principale: differenze legate alla categoria animale (scrofa vs lattonzolo/suinetto) e alla diversa pressione selettiva a cui sono sottoposti gli isolati dei due tratti
- Misure di prevenzione – UTI:
 - Igiene della zona di decubito della scrofa
 - Aumento dell'assunzione di acqua
 - Aumento dell'attività fisica della scrofa (esercizio)



Salmonella

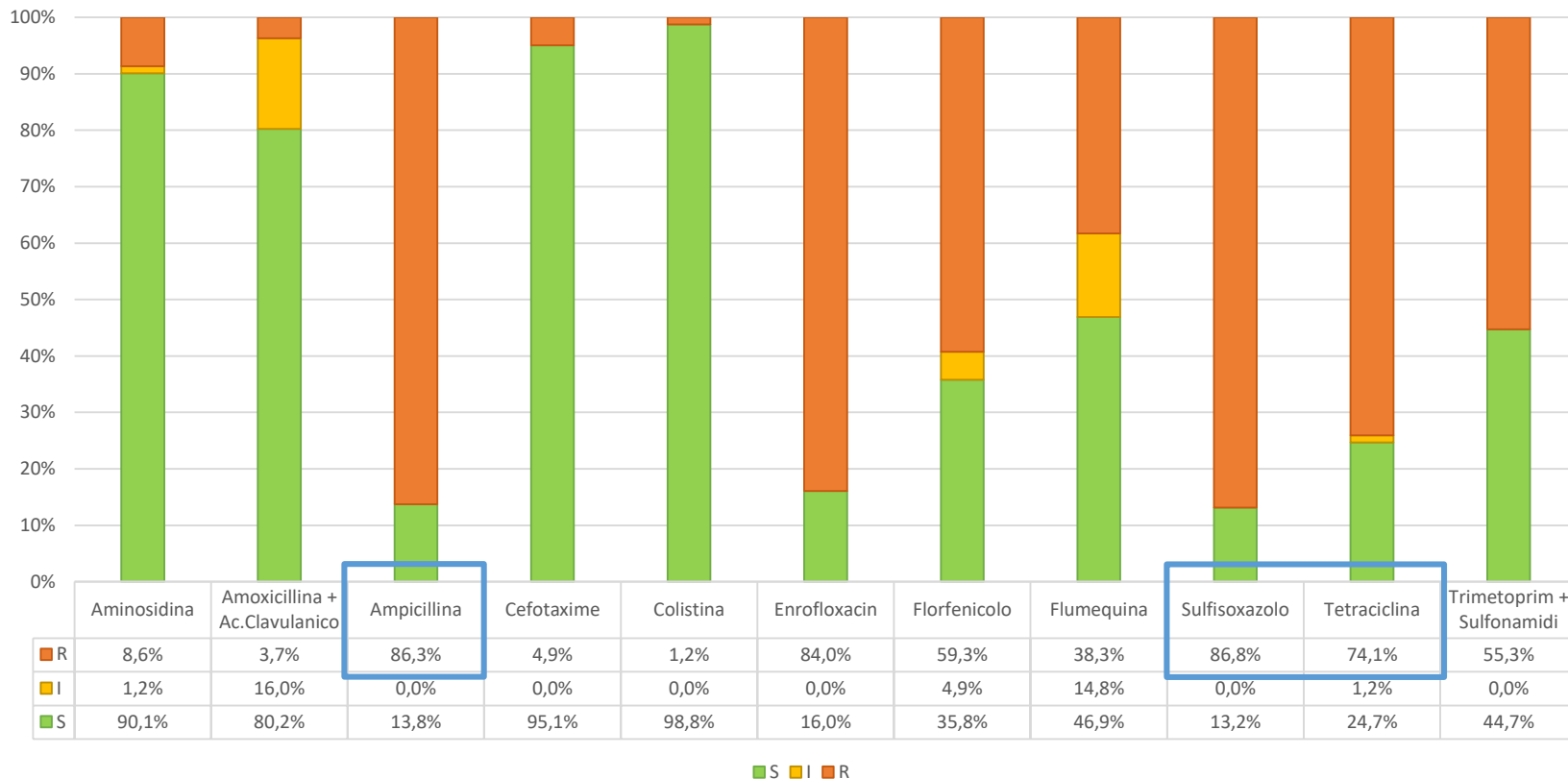


- 81 isolati riferibili a *Salmonella enterica*
- Sierotipi identificati: n. 63 (77.8%) *S. Choleraesuis* e n. 5 (6.2%) *S. Typhimurium* var. monofasica
- *S. Choleraesuis* generalmente causa setticemia
- *S. Typhimurium* generalmente associata a enterocolite fibrinonecrotica, agente di zoonosi





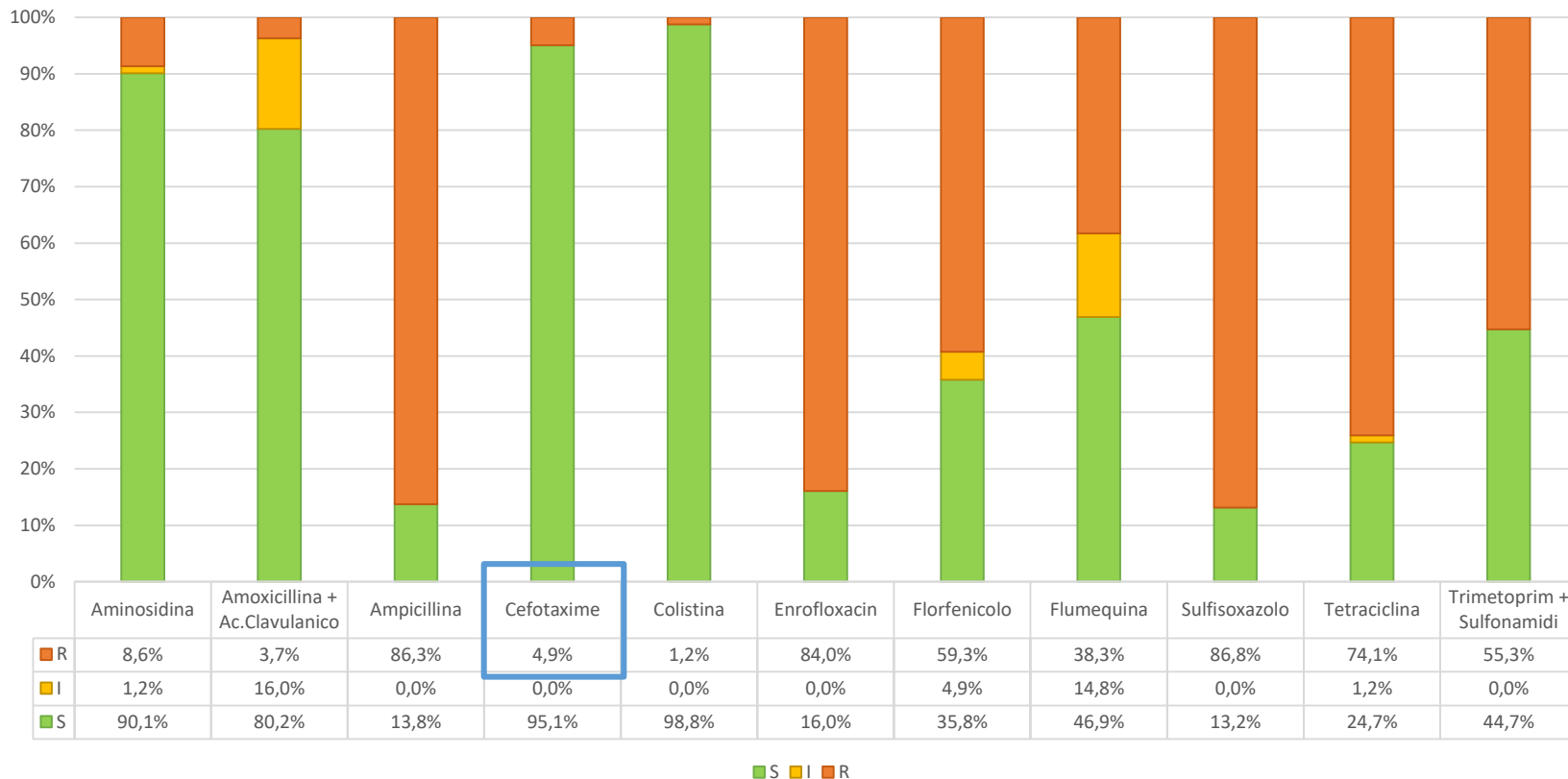
Salmonella



Report ECDC/EFSA sorveglianza antibioticoresistenza in agenti zoonosici prelevati nel 2020-2021: elevati livelli di resistenza ad **ampicillina**, **sulfamidici** e **tetraciclina** in quasi tutti gli stati membri, da isolati provenienti da vitelli, suini e avicoli



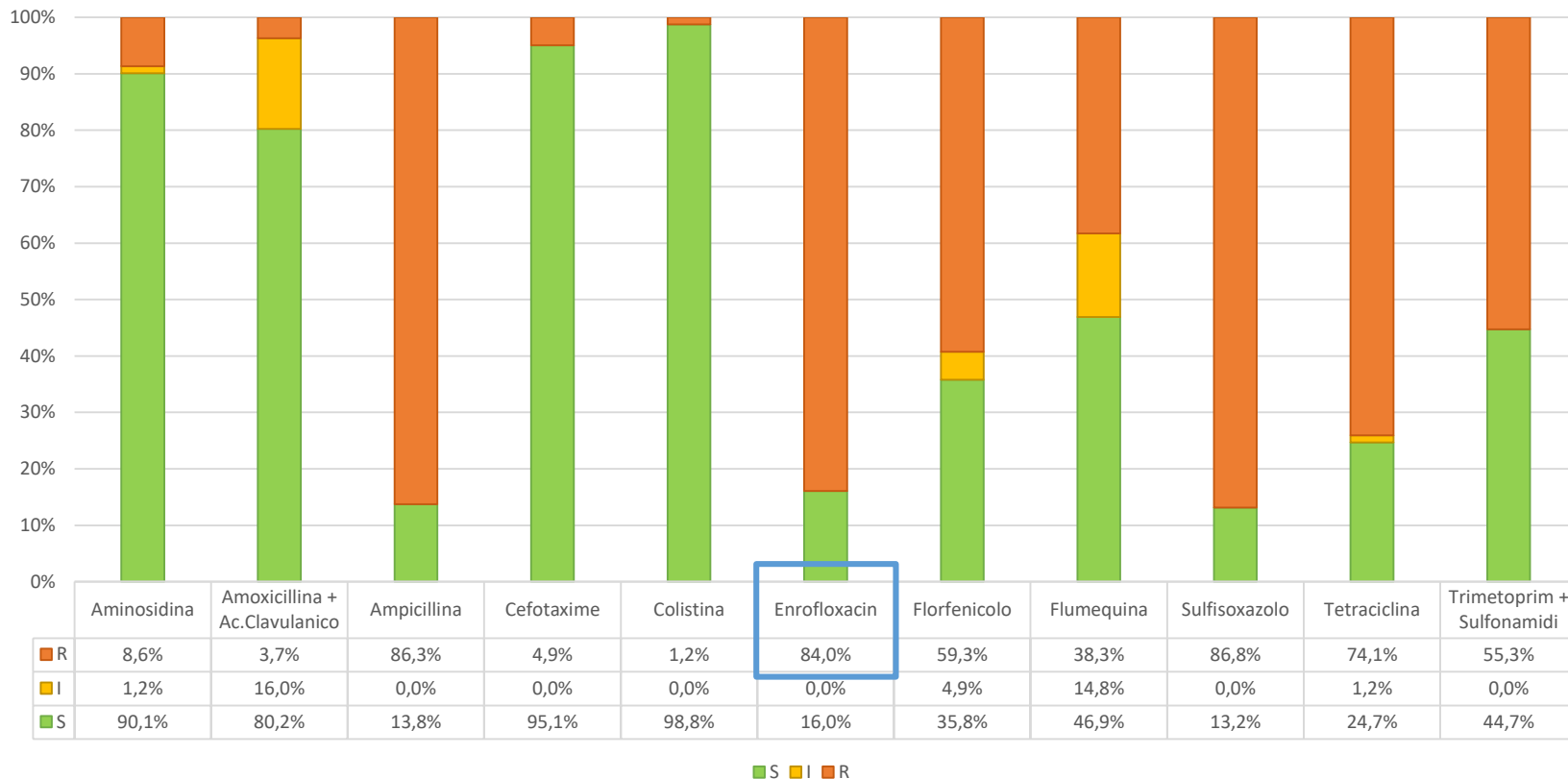
Salmonella



Report ECDC/EFSA sorveglianza antibioticoresistenza in agenti zoonosici prelevati nel 2020-2021: Scarsi livelli di resistenza alle **cefalosporine** di terza generazione (soprattutto vitelli e broiler)



Salmonella



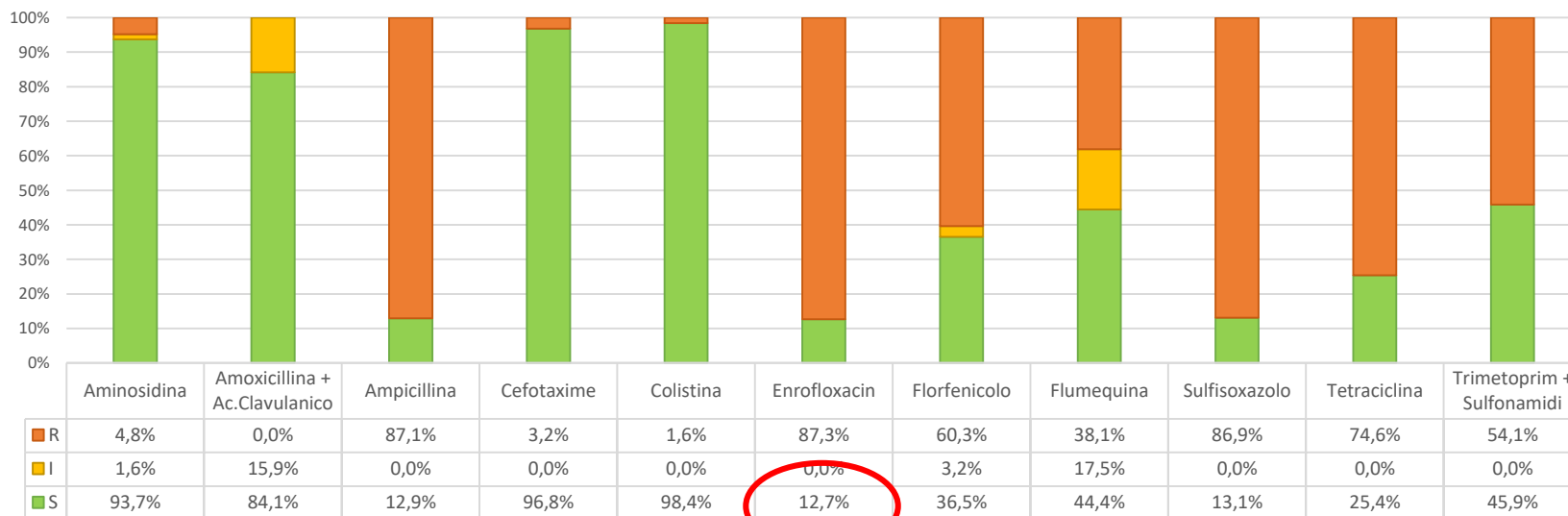
Report ECDC/EFSA sorveglianza antibioticoresistenza in agenti zoonosici prelevati nel 2020-2021: da **bassi a moderati** livelli di resistenza ai **fluorochinoloni** in isolati provenienti da vitelli e suini e elevati livelli in isolati provenienti da avicoli



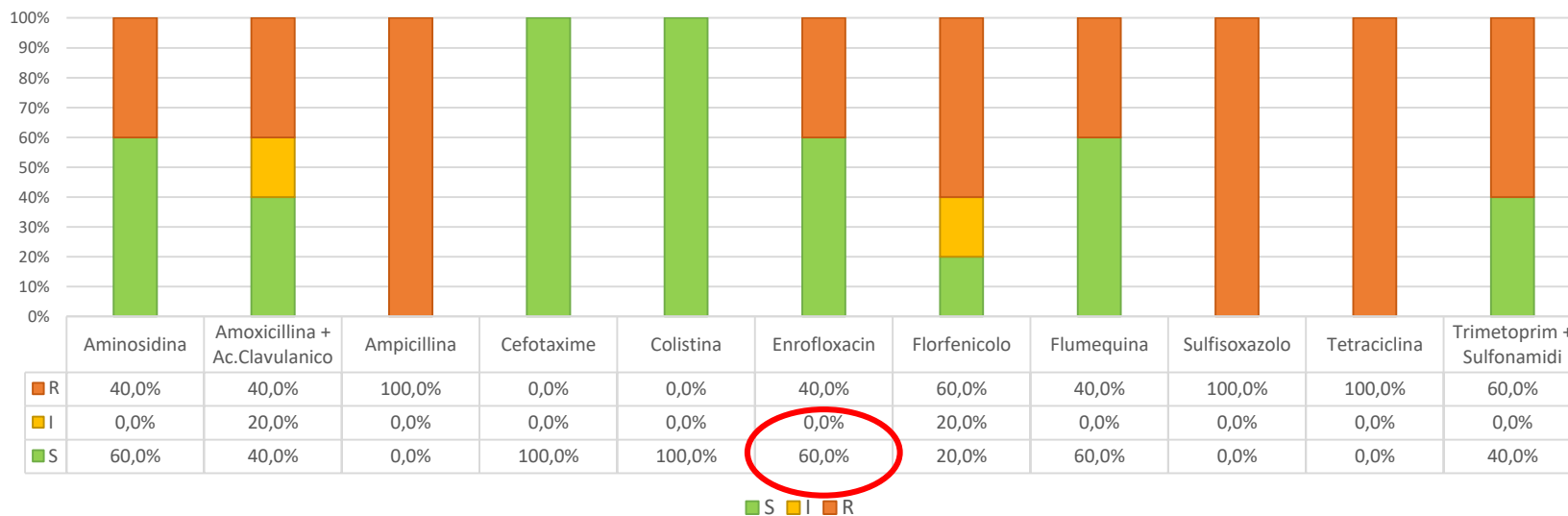
Salmonella



Salmonella Choleraesuis



Salmonella Typhimurium var. monofasica

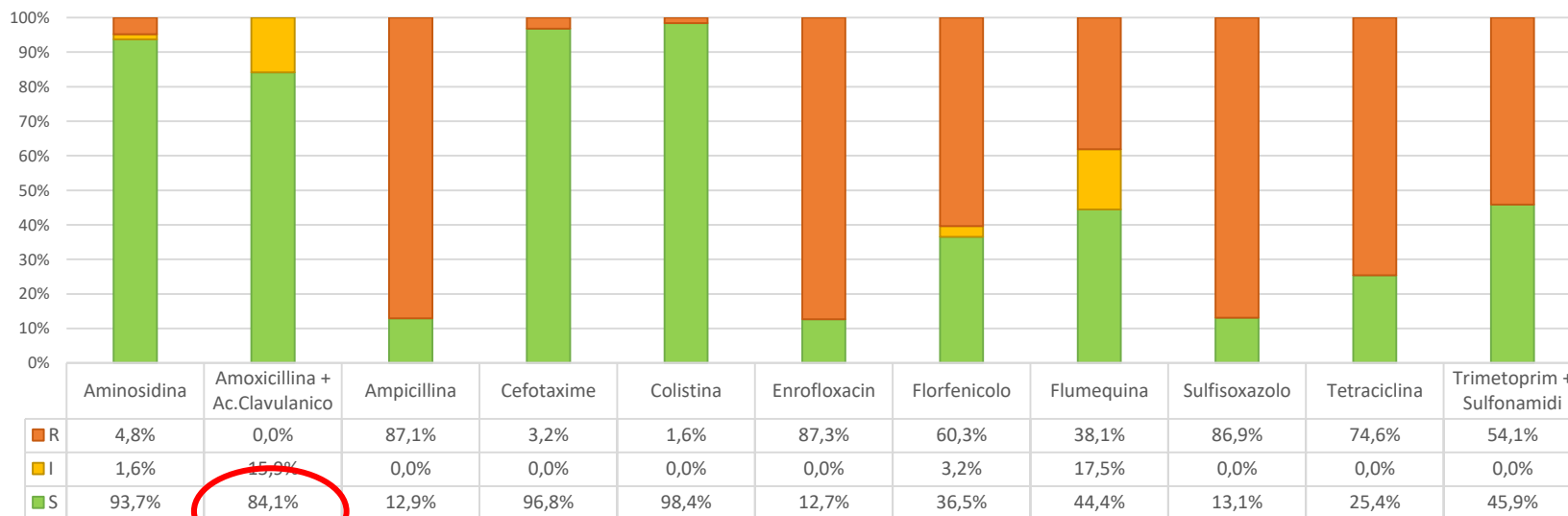




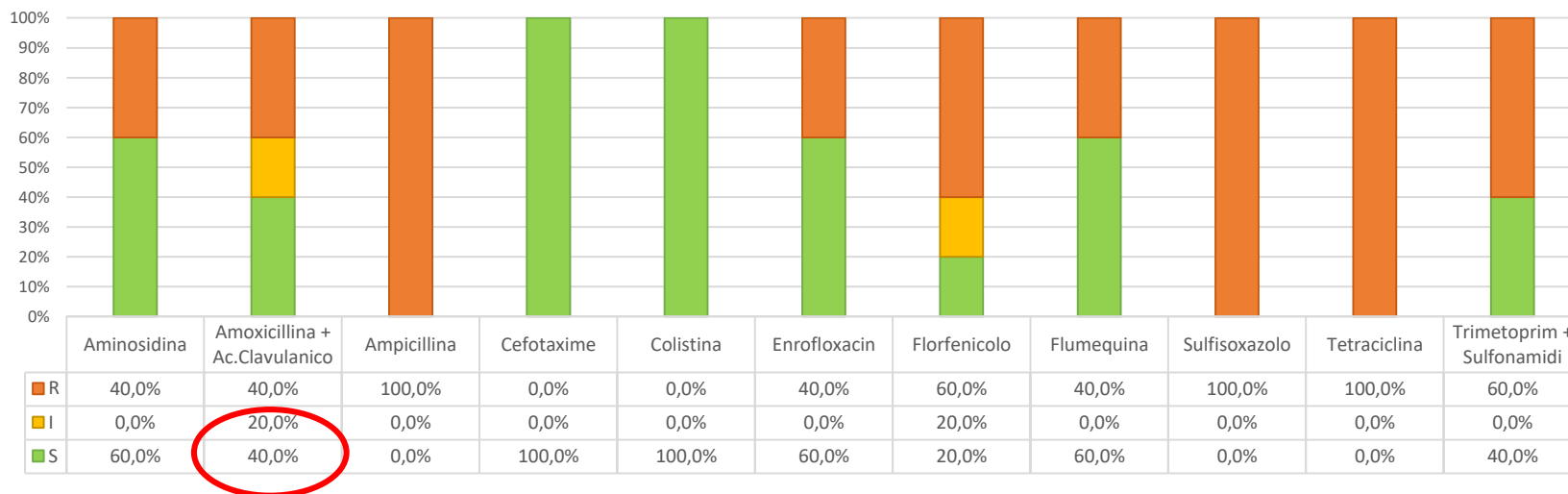
Salmonella



Salmonella Choleraesuis



Salmonella Typhimurium var. monofasica



■ S ■ I ■ R



Salmonella



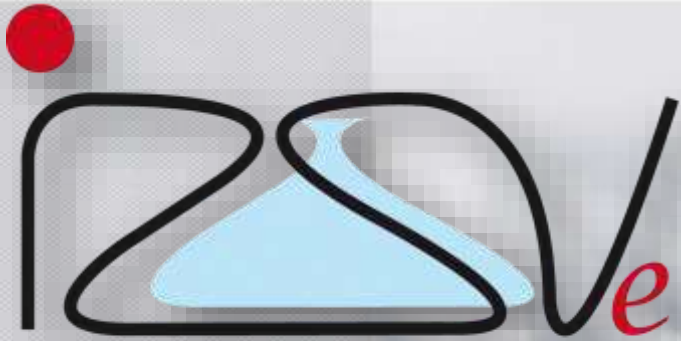
- Corrispondenza con quanto evidenziato dalla sorveglianza Europea per ampicillina, sulfamidici e tetraciclina (elevate resistenze) e per cefalosporine di terza generazione (elevata sensibilità)
- Maggiori resistenze ai fluorochinoloni per S. Choleraesuis vs S. Typhimurium var. monofasica
- Maggiori resistenze a ampicillina e amoxicillina con acido clavulanico per S. Typhimurium var. monofasica vs S. Choleraesuis



Bibliografia



- Mader R, et al. (2022), Defining the scope of the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary Medicine (EARS-Vet): a bottom-up and One-Health approach. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 222:77
- Marcelo Gottschalk & André Broes (2019), *Actinobacillosis*, IN: «Disease of Swine», edited by Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Kariker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson, Jianqiang Zhang, 11th edition, Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 749:764
- Fábía Pereira M, César Rossia C, Eler Seidea L, Martins Filhob S, de Melo Dolinskic C, Soares Bazzollia DM (2018), Antimicrobial resistance, biofilm formation and virulence reveal *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains' pathogenicity complexity. *Research in Veterinary Science*, 118 (498-501)
- Cucco L, Paniccià M, Masacci FR, Morelli A, Ancora M, Mangone I, Di Pasquale A, Luppi A, Vio D, Cammà C, Magistrali CF (2022), New sequence type and antimicrobial drug resistant strains of *Streptococcus suis* in diseased pigs, Italy, 2017-2019. *Emerging infectious diseases*, 28 (1).
- Marcelo Gottschalk & Mariela Segura (2019), *Streptococcosis*, IN: «Disease of Swine», edited by Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Kariker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson, Jianqiang Zhang, 11th edition, Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 934:947
- Karen B. Register & Susan L. Brockmeier (2019), *Pasteurellosis*, IN: «Disease of Swine», edited by Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Kariker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson, Jianqiang Zhang, 11th edition, Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 884:895
- John M. Fairbrother and Éric Nadeau (2019), *Colibacillosis*, IN: «Disease of Swine», edited by Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Kariker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson, Jianqiang Zhang, 11th edition, Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 807:832
- Casey, T.A.; Bosworth, B.T. (2009), Design and evaluation of a multiplex polymerase chain reaction assay for the simultaneous identification of genes for nine different virulence factors associated with *Escherichia coli* that cause diarrhea and edema disease in swine. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21, 25–30
- Bassi, P.; Bosco, C., Bonilauri, P., Luppi, A.; Fontana M.C., Fiorentini L., Rugna, G. (2023), Antimicrobial resistance and virulence factors assessment in *Escherichia coli* isolated from swine in Italy from 2017 to 2021. *Pathogens*
- Ronald W. Griffith, Steven A. Carlson, & Adam C. Krull (2019), *Salmonellosis*, IN: «Disease of Swine», edited by Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Kariker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson, Jianqiang Zhang, 11th edition, Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 912:923
- EUSR on AMR in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food 2020/2021 www.efsa.europa.eu/efsajournal4 EFSA Journal 2023;21(3):7867



Istituto Zooprofilattico
Sperimentale delle Venezie



**ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE
DELL'UMBRIA E DELLE MARCHE "TOGO ROSATI"**



ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE
DELLA LOMBARDBA E DELL'EMILIA ROMAGNA
"BRUNO ZEFFRENI"
ENTE SANITARIO DI DIRITTO PUBBLICO

Sede Centrale Brescia
Via Bianchi, 9 - 25124 Brescia - Italy
T. +39 030 2390.1 F. +39 030 2425251
info@izsler.it - www.izsler.it

Ringraziamenti:
Andrea Luppi, Chiara Magistrali, Denis Vio