

Basi genotipiche della resistenza

Species	GyrA			ParC		
	Amino acid position	Wildtype amino acid	Mutant amino acid	Amino acid position	Wildtype amino acid	Mutant amino acid
Gram-negative bacteria						
<i>E. coli</i>	67	Ala	Ser*			
	81	Gly	Cys*, Asp*	78	Gly	Asp
	82	Asp	Gly			
	83	Ser	Leu*, Trp*, Ala*	80	Ser	Leu*, Arg
	84	Ala	Pro*			
	87	Asp	Asn*, Val*, Gly, Tyr, His	84	Glu	Lys*, Val
	106	Gln	His*, Arg*			

Farmaci che mostrano resistenza dovuta a bersagli alterati	Farmaci che mostrano resistenza dovuta a diminuzione dell'accumulo		Farmaci che mostrano resistenza dovuta a inattivazione enzimatica
	↓ Permeabilità	↑ Efflusso	
Aminoglicosidi			Aminoglicosidi
<i>Cloramfenicolo</i>			<i>Cloramfenicolo</i>
<i>Clindamicina</i>			
Fluorochinoloni	Fluorochinoloni	Fluorochinoloni	
β-Lattamici	β-Lattamici		β-Lattamici
Macrolidi		Macrolidi	Macrolidi
<i>Rifampicina</i>			
Sulfamidici			
<i>Tetraciclina</i>	<i>Tetraciclina</i>	<i>Tetraciclina</i>	<i>Tetraciclina</i>
<i>Trimetoprim</i>			
<i>Vancomicina</i>			

Un'alterazione dell'enzima bersaglio, la DNA girasi, ha dato luogo a resistenza ai fluorochinoloni.

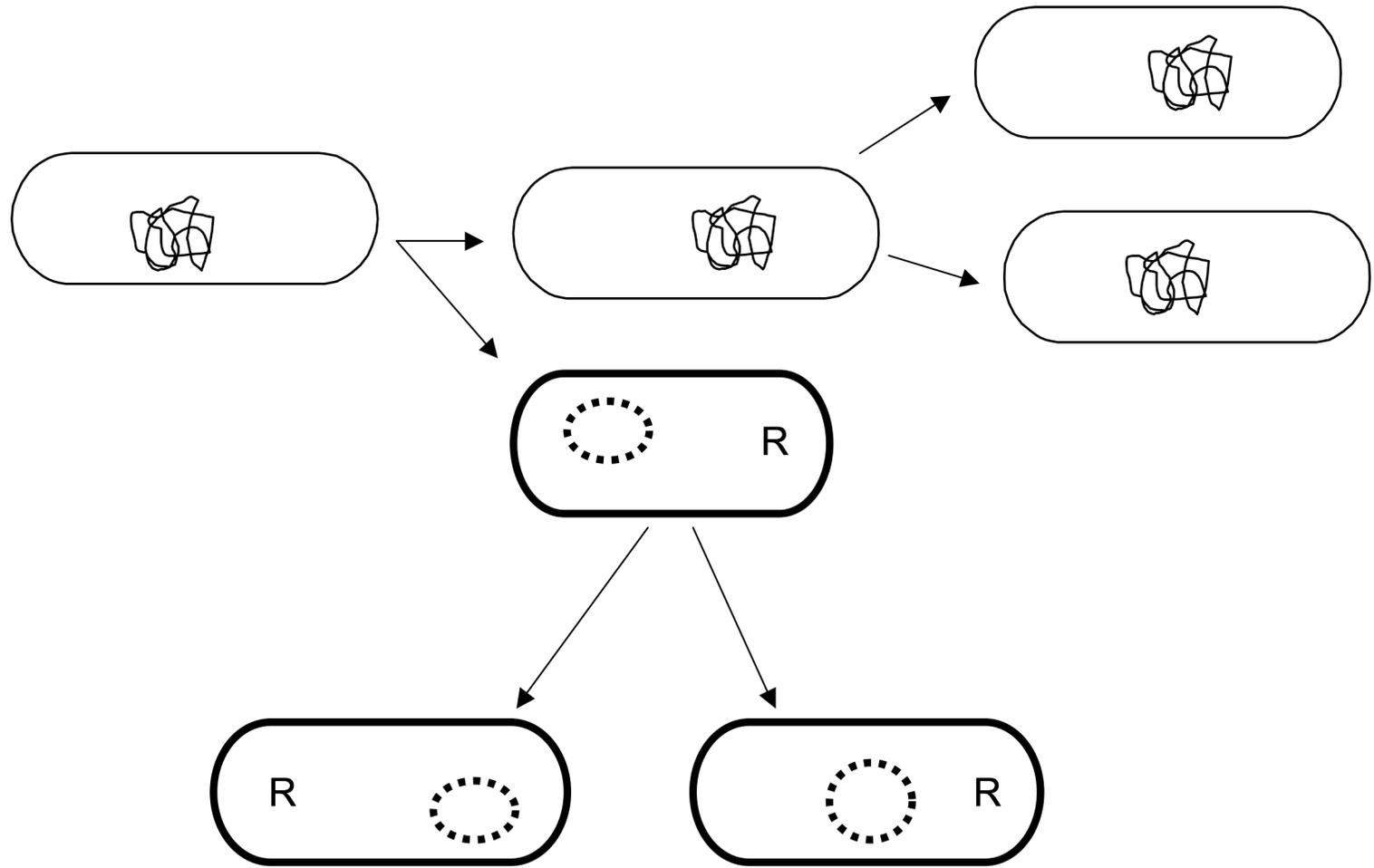
I β-lattamici penetrano nelle cellule gram-negative attraverso i canali costituiti dalle porine. *Enterobacter* è ampiamente resistente alle cefalosporine grazie alla produzione di β-lattamasi. Però, i microrganismi resistenti possono avere anche alterazioni delle porine attraverso le quali non passano le cefalosporine.

Le tetracicline erano efficaci nelle infezioni ginecologiche da *Bacteroides* spp, ma ora questi microrganismi sono resistenti per la presenza di una proteina mediata da un plasmide che stimola l'efflusso del farmaco.

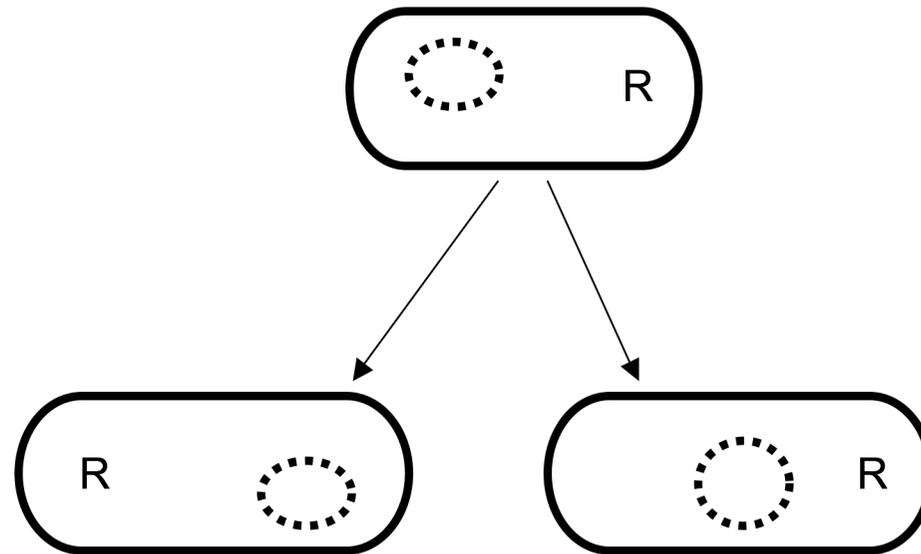
Le β-lattamasi (penicillinasi) distruggono gli antibiotici con un nucleo β-lattamico. *Neisseria gonorrhoeae* è ora ampiamente resistente alla penicillina a causa dell'attività della penicillinasi.

Antibioticoresistenza

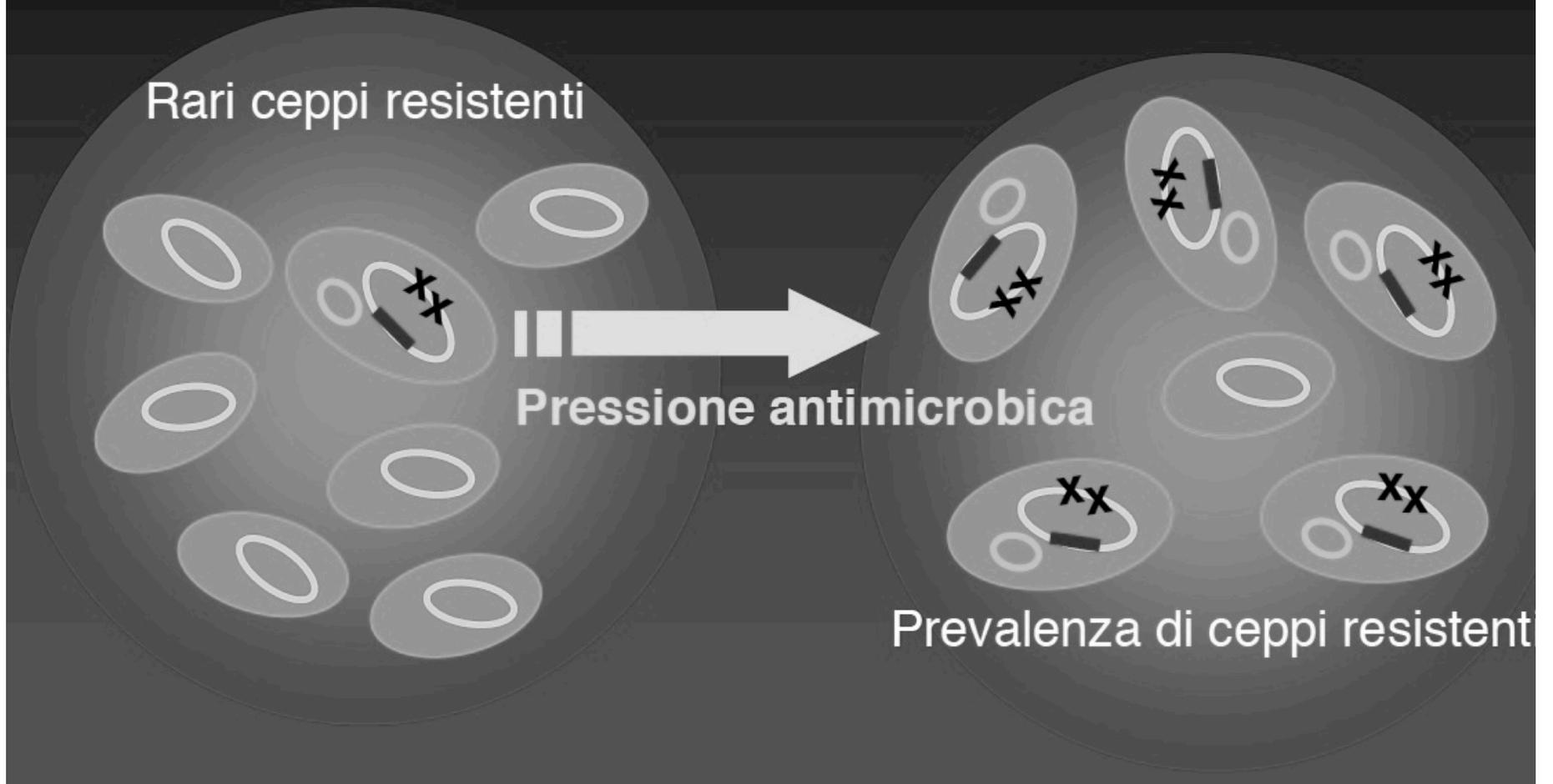
- E' l'insensibilità di un batterio ad un antimicrobico
- Emerge in presenza di una pressione selettiva



Pressione selettiva



Selezione di ceppi batterici resistenti



Antibioticoresistenza

- E' l'insensibilità di un batterio ad un antimicrobico
 - Resistenza intrinseca
 - Resistenza acquisita

Resistenza intrinseca

proprietà genus o specie-specifica basata sulla mancanza o sulla inaccessibilità del target (Mycoplasma verso beta-lattamici, Enterobacteriaceae verso macrolidi...)

Tableau IV – Résistance naturelle chez les entérobactéries.

Espèce	AM	AMC	TIC	CIG	FOX	CTT	MA	CXM	GM	TET	COL	FT
<i>Klebsiella spp.</i>	R		R									
<i>C. diversus</i>	R		R									
<i>C. freundii</i>	R	R		R	R	R						
<i>E. cloacae</i>	R	R		R	R	R						
<i>E. aerogenes</i>	R	R		R	R	R						
<i>S. marcescens</i>	R	R		R			R	R			R	
<i>P. mirabilis</i>										R	R	R
<i>P. vulgaris</i>	R			R			R	R		R	R	R
<i>M. morgani</i>	R	R		R						R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R					R ¹	R	R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R		R	R				

R : résistance naturelle

AM : aminopénicillines ; AMC : amoxicilline + acide clavulanique ; TIC : ticarcilline ;

CIG : céphalosporines de 1^{ère} génération ; FOX : céfoxitine ; CTT : céfotétan ; MA : céfamandole ; CXM : céfuroxime ;

GM : gentamicine ; TET : tétracyclines y compris la tigécycline ; COL : colistine, polymyxine B ; FT : nitrofuranes.

Bacilles à Gram positif

Mécillinam, aztréonam, colistine, polymyxine B, quinolones.

Listeria monocytogenes : oxacilline, céphalosporines, lincosamides, fosfomycine, fluoroquinolones (bas niveau).

Erysipelothrix rhusiopathiae : glycopeptides.

Corynebacterium urealyticum - *Corynebacterium jeikeium* : β -lactamines, aminosides, macrolides, lincosamides, sulfamides.

Rhodococcus equi : streptogramines, lincosamides.

Bacillus cereus : pénicilline G, amino- et carboxy- pénicillines, céphalosporines.

Nocardia asteroides – *Nocardia farcinica* : triméthoprime, vancomycine, rifampicine, fluoroquinolones.

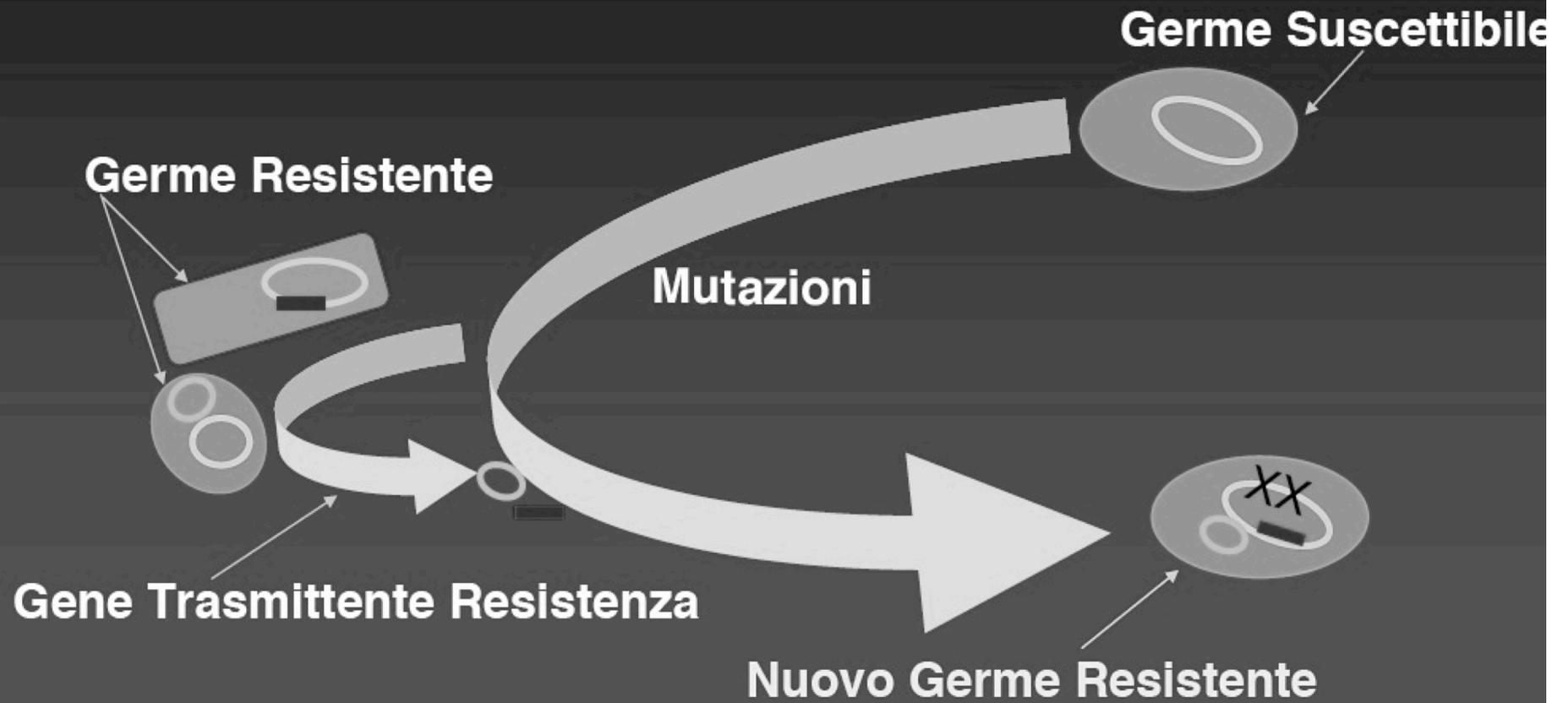
Lactobacillus : sulfamides.

Lactobacillus hétérofermentaires : glycopeptides.

Resistenza acquisita

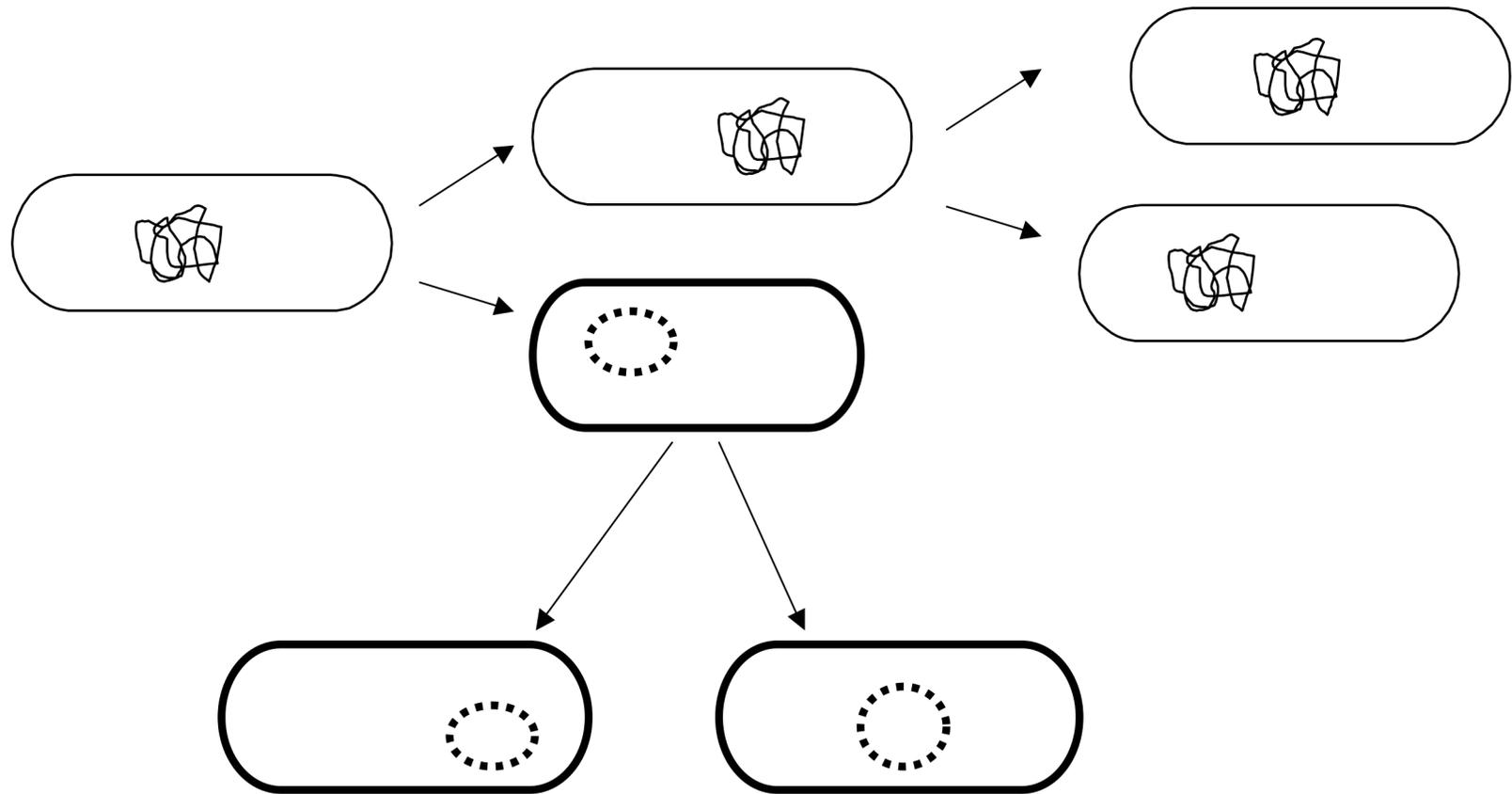
proprietà di singoli ceppi basata su mutazioni di geni cromosomali o presenza di elementi genetici mobili (plasmidi, trasposomi, integroni) codificanti per la resistenza

Emergenza delle Resistenze Batteriche

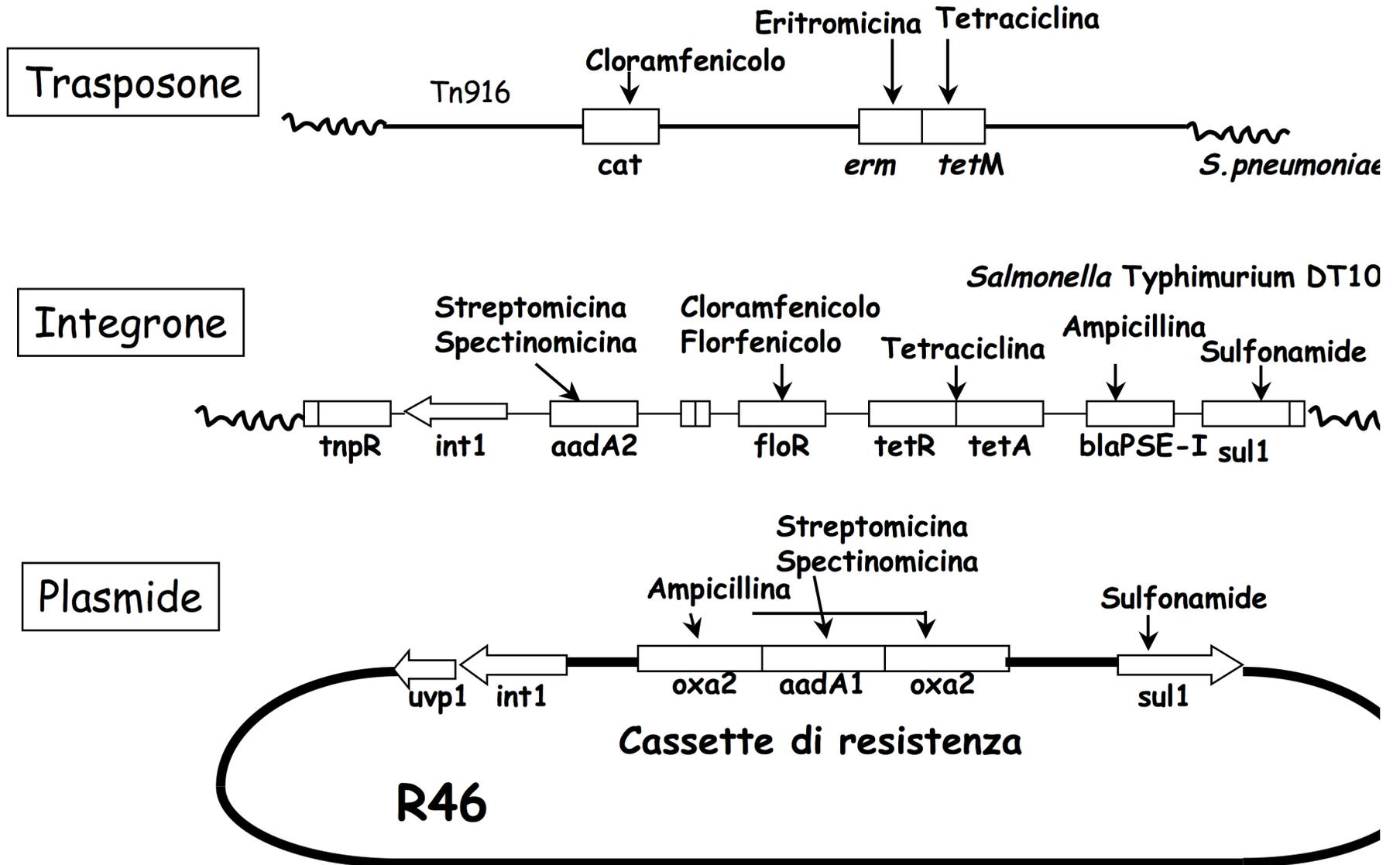


Resistenza acquisita cromosomica (clonale)

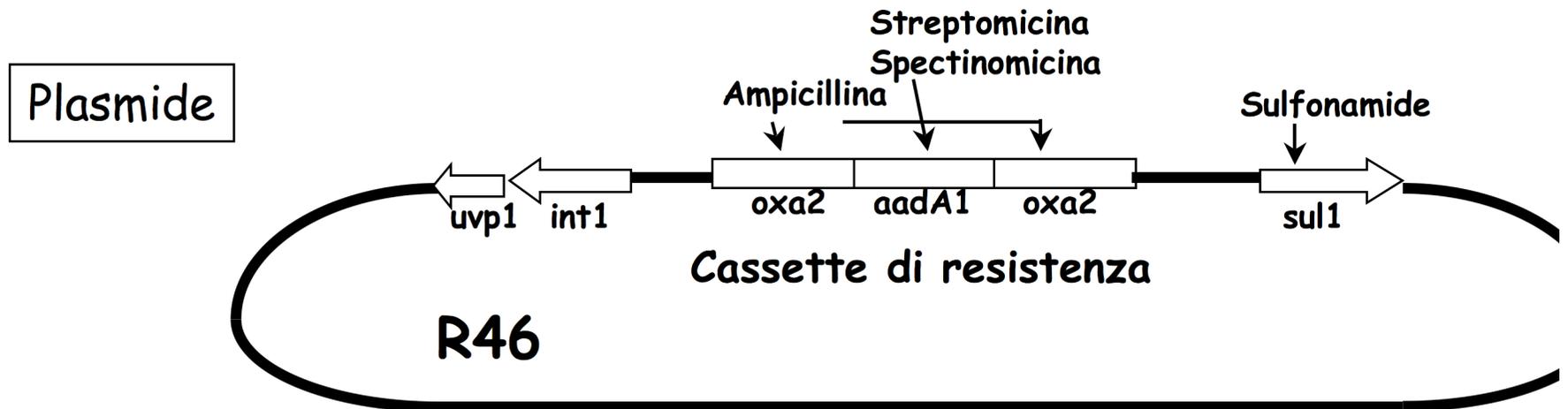
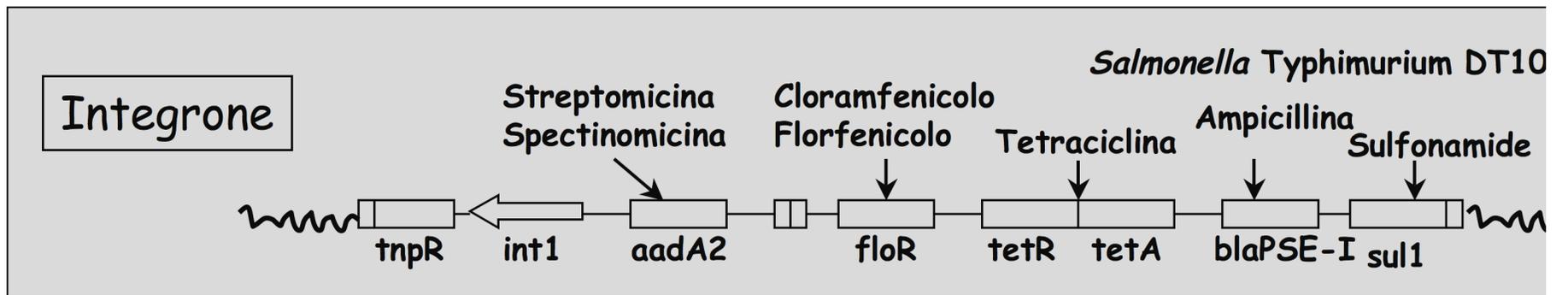
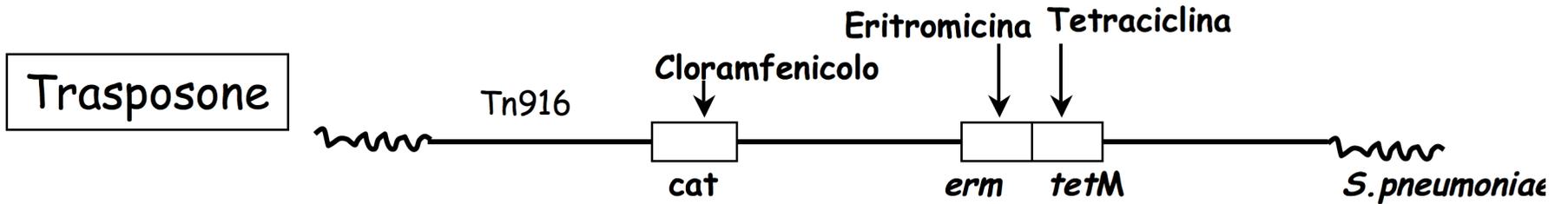
proprietà di singoli ceppi basata su mutazioni di geni cromosomali



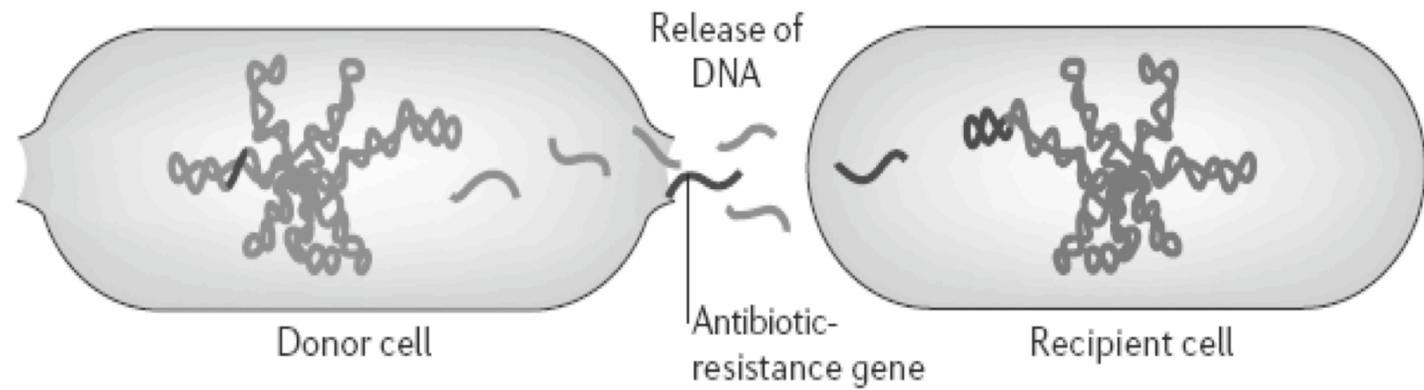
Elementi di multi-resistenza



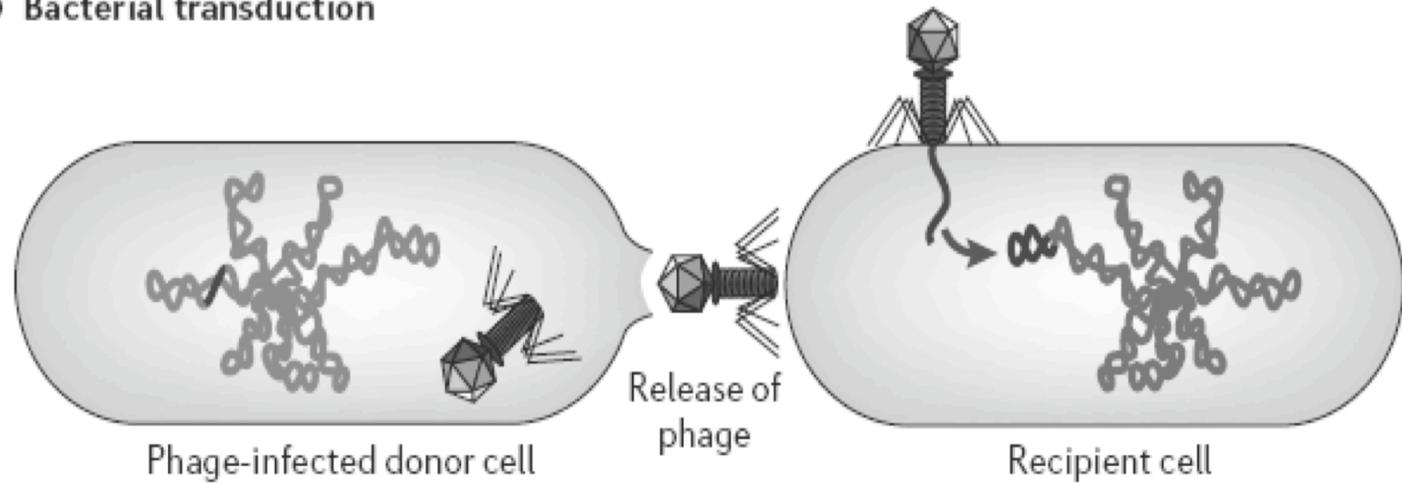
Elementi di multi-resistenza



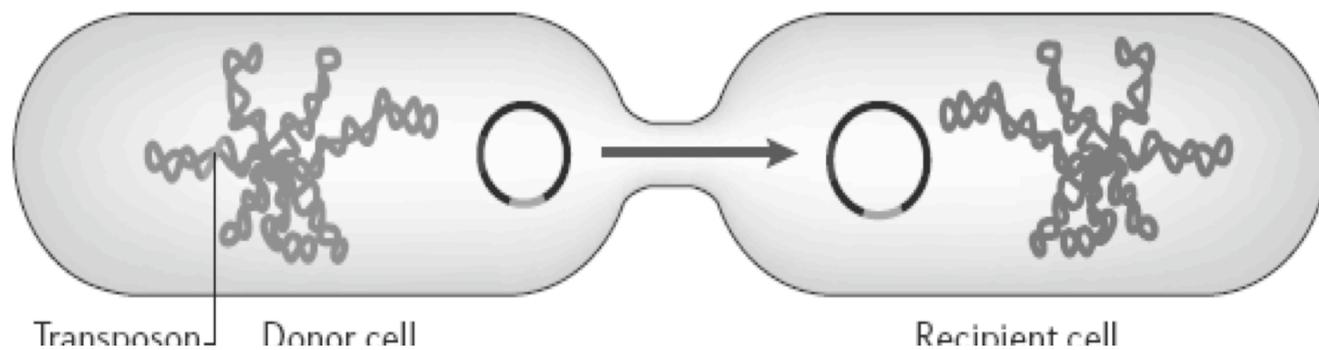
a Bacterial transformation



b Bacterial transduction



c Bacterial conjugation



Uso di antibiotici in zootecnia e resistenza

Batteri patogeni

- *E. Coli*

Batteri zoonotici

- *Salmonella*
- *Campylobacter*

Batteri commensali

- *E. Coli*
- *Enterococchi*

Rischi conseguenti alla isorgenza dell'antibioticoresistenza negli animali

- Resistenza nei batteri patogeni degli animali
 - PROBLEMA DI SANITÀ ANIMALE
- Resistenza nei batteri zoonotici
 - PROBLEMA DI SANITÀ UMANA (Trasmissione zoonotica dagli animali all'uomo)
- Resistenza nei batteri commensali
 - PROBLEMA DI SANITÀ UMANA ED ANIMALE (Trasmissione dei geni di resistenza da specie innocue a specie patogene)

Emergenze in medicina veterinaria

- Stafilococchi → meticillina
- *P. aeruginosa* → multi-resistenti
- *E. coli* → cefalosporine
- *Enterococcus faecium* → penicilline
- *Campylobacter* → chinoloni
- *Salmonella* → multi-resistenti

Politiche comunitarie di controllo delle resistenze

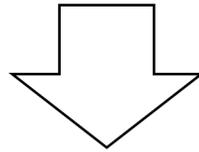
BANDO USO AUXINICO

Growth promoter	Europe	United States	Analogue in human health care
Arsenicals	-	⊘	none
Avilamycin	-	-	none
Avoparcin	(⊘)	-	glycopeptides
Bacitracin	(⊘)	⊘	bacitracin
Bambermycin	-	⊘	none
Carbadox	(⊘)	⊘	none
Erythromycin	-	⊘	MIS
Lincomycin	-	⊘	MIS
Monensin	⊘	⊘	none
Olaquinox	(⊘)	-	none
Penicillin	-	⊘	β-lactams
Salinomycin	⊘	-	none
Spiramycin	(⊘)	-	MIS
Tetracycline	-	⊘	tetracycline
Thamulin	-	⊘	none
Tylosin	(⊘)	⊘	MIS
Virginiamycin	(⊘)	⊘	MIS

Effetto di concentrazioni sub-inibenti

- Ciprofloxacin MIC
 - da 1 a 128 $\mu\text{g/ml}$ dopo 14 subculture
- Trovafloxacin MIC
 - da 0.06 a 16 $\mu\text{g/ml}$ dopo 30 subculture

Uso di avoparcina in zootecnia



**Aumento della presenza di
Enterococchi vancomicina - resistenti
nell'intestino di broilers e suini**

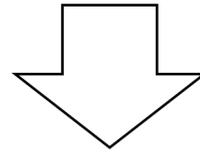
VANCOCINA A.P.

**Tit. AIC: Lilly - 1277 - Concessionario di vendita Bayer - 22
- Officina di produzione Eli Lilly-USA - 5411 AIF: 1981**

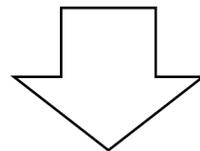
P.A: vancomicina cloridrato

Ind: terapia delle infezioni stafilococciche gravi sostenute da ceppi metilcillino-resistenti; è particolarmente indicata in quei pazienti che, o non possono essere trattati con penicilline o cefalosporine, o non hanno risposto a questo trattamento; oppure, in quei casi in cui i microorganismi in gioco sono sensibili alla vancomicina e resistenti agli altri antibiotici; la Vancocina A.P. è stata impiegata con successo da sola nel trattamento dell'endocardite stafilococcica; la sua efficacia è stata dimostrata in altre infezioni stafilococciche tra cui l'osteomielite, la polmonite, la setticemia e le infezioni dei tessuti molli; l'efficacia della vancomicina da sola o in asso-

Uso di avoparcina in zootecnia



**Aumento della presenza di
Enterococchi vancomicina - resistenti
nell'intestino di broilers e suini**



**1 Gennaio 2006 - La CE vieta l'uso di antibiotici come
GP (1831/2003)**

Politiche comunitarie di controllo delle resistenze

The 2nd WHO expert meeting (Copenhagen, 2007) “Critically important antimicrobials for human medicine: categorisation for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use.” defined three classes of antimicrobials as prioritized for developing risk management strategies in order to preserve their effectiveness in human medicine. These three classes are: cephalosporins (3rd and 4th generation), quinolones and macrolides.

Uso di fluorochinoloni in avicoltura e resistenza in *Campylobacter jejuni*

- <1993** Nessun isolato umano resistente alla ciprofloxacina (in pz. non trattati precedentemente con il farmaco)
- 1990-93** Introduzione di enrofloxacin in avicoltura
- >1993** Comparsa e aumento di ceppi resistenti alla ciprofloxacina nel pollame, nelle carni avicole e nei pazienti con diarrea
-

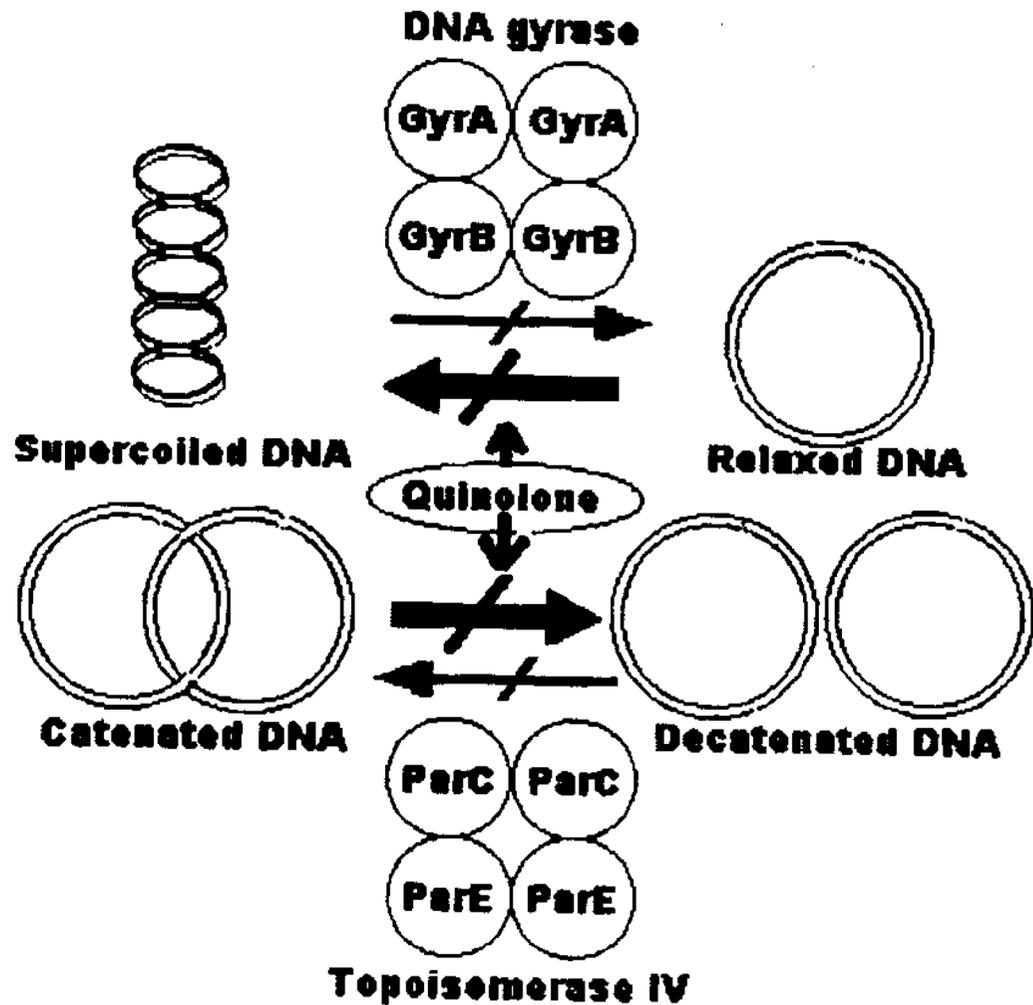


Fig. 1 Major activities of DNA gyrase and topoisomerase IV. Quinolones block these activities by stabilizing a enzyme-DNA complex, which also functions as a barrier to the movement of other proteins such as DNA polymerase and RNA polymerase along the DNA.

Species	GyrA			ParC		
	Amino acid position	Wildtype amino acid	Mutant amino acid	Amino acid position	Wildtype amino acid	Mutant amino acid
Gram-negative bacteria						
<i>E. coli</i>	67	Ala	Ser*			
	81	Gly	Cys*, Asp*	78	Gly	Asp
	82	Asp	Gly			
	83	Ser	Leu*, Trp*, Ala*	80	Ser	Leu*, Arg
	84	Ala	Pro*			
	87	Asp	Asn*, Val*, Gly, Tyr, His	84	Glu	Lys*, Val
	106	Gln	His*, Arg*			

FDA to withdraw approval for enrofloxacin

A proposal to ban the use of fluoroquinolones in poultry was upheld by the US Food and Drug Administration (FDA) administrative law judge Daniel J Davidson, after more than 3 years of legal disputes between Bayer Corporation and the FDA's Center for Veterinary Medicine (CVM).

In October 2000, the CVM first announced its intention to ban the use of fluoroquinolones in poultry, because of concerns that it helped to promote the development of fluoroquinolone-resistant campylobacter. Abbott Laboratories, the manufacturer of sarafloxacin (Saraflox), one of the two fluoroquinolones in question, voluntarily complied and removed the product. However, Bayer, maker of enrofloxacin (Baytril), requested a hearing. Approved by the FDA in 1996, enrofloxacin is used to treat air sacculitis in poultry.

The CVM extended Bayer's deadline for data submission, and hearings were finally held in late April and early May 2003. On March 16, 2004, Davidson upheld the CVM's proposal and ordered that the approval of the new animal drug application for enrofloxacin use in poultry be withdrawn, effective on the date the initial decision becomes final.

In a 70-page ruling, Davidson acknowledged that while there are other sources of fluoroquinolone-resistant campylobacter besides poultry, the "preponderance of the evidence demonstrates that fluoroquinolone-resistant campylobacter comes mainly from poultry".

The CVM estimates that at least between 93 500 000 and 136 000 000 broilers and 10 800 000 turkeys are treated with enrofloxacin each year.

Because Bayer has the option to appeal to the commissioner, the FDA cannot comment fully on the case, says Brad Stone, an agency spokesperson. "The CVM felt that it was in the best interest of the public to remove Baytril. If the company decides not to appeal the ruling, or if the commissioner stands by the judge's decision, then that will be the FDA's final ruling."

Bayer has already begun preparing their appeal to acting FDA commissioner Lester Crawford. "We were shocked and disappointed at the ruling", says Bob Walker, a spokesperson from Bayer. "We felt strongly about the scientific evidence that we presented, that Baytril does not present a problem to human health and, in fact, can benefit human health."

Roxanne Nelson