



*Mantova 28 giugno 2019*

# **INTERAZIONI TRA MOLECOLE ANTIBATTERICHE E FATTORI CHE NE POSSONO INFLUENZARE L'EFFICACIA TERAPEUTICA**

***Giovanni Re***

***DVM, PhD, Dipl ECVPT***

***Dipartimento di Scienze Veterinarie UNITO***

***GdL FARMACO FNOVI***

***Presidente Federazione OMV Nord-Ovest***

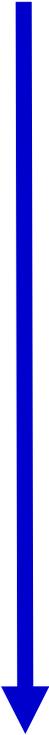
# MEDICINALI AD USO VETERINARIO

**DLgs 193/2006 ART. 1**

**n) Uso improprio: l'uso di un medicinale veterinario in modo non conforme a quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; il termine si riferisce anche all'abuso grave o all'uso scorretto di un medicinale veterinario;**



# ANTIMICROBICORESISTENZA



**PREVENZIONE - PROFILASSI**

**BIOSICUREZZA**

**PULIZIA – IGIENE**

**RIDUZIONE USO AB (CIA)**

**USO RAZIONALE DEGLI AB**





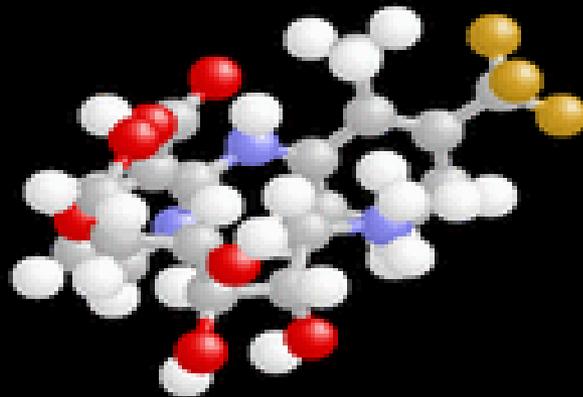
**NUOVE CLASSI**

**DI**

**CHEMIOANTIBIOTICI ?**



**ESISTONO MOLECOLE  
A SOLO USO  
VETERINARIO**



**MA APPARTENGONO  
A CLASSI DI FARMACI  
AD USO UMANO**



## *Nuovi Regolamenti Europei*



28 gennaio  
2022

**NO NUOVE AIC PER ANTIBIOTICI  
in medicina veterinaria**

**FORTE LIMITAZIONE A  
PROFILASSI E METAFILASSI**



# **TERAPIA ANTIBIOTICA**

## **USO RAZIONALE DEI CHEMIOANTIBIOTICI:**

**-DIAGNOSI CORRETTA**

**-SPETTRO RISTRETTO E MIRATO**

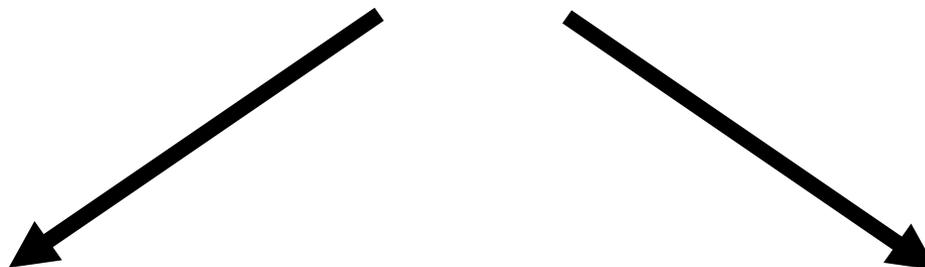
**-ANTIBIOGRAMMA (ISOLAMENTO)**

**-PK-PD NOTE**

**-RISPETTO INDICAZIONI E POSOLOGIA**

# FARMACOCINETICA DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

## CARATTERISTICHE DI ANTIBIOTICO:



### LIPOSOLUBILE

Vd alto maggiore 1 L/Kg

ES: macrolidi, fenicoli,  
doxiciclina, fchinoloni  
diaminopirimidine

aminopenicilline  
sulfamidici sistemici  
tetraciclina

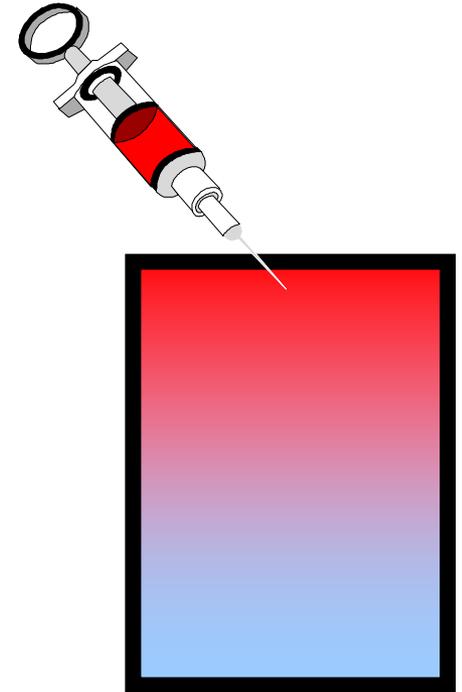
### IDROSOLUBILE

Vd basso inferiore 1 L/Kg  
anche 0.3-0.5 L/Kg

ES: penicilline; sulfamidici;  
aminoglicosidi cef I-II

# **DISTRIBUZIONE**

## **VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE $V_d$**



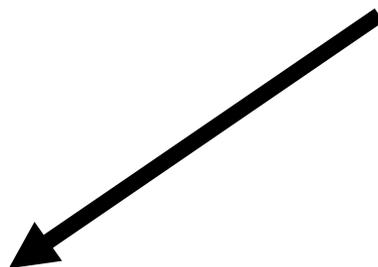
**$V_d$  = AL VOLUME TEORICO DI  $H_2O$   
CORPOREA IN CUI LA QUANTITA DI  
FARMACO PRESENTE NELL'ORGANISMO  
E' IN GRADO DI PENETRARE  
ALL'EQUILIBRIO  
POSTO L'ORGANISMO ANIMALE COME  
UNO SCOMPARTO UNICO E CHE LA SUA  
CONCENTRAZIONE SIA UNIFORME E PARI  
ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA**



# **FARMACODINAMICA**

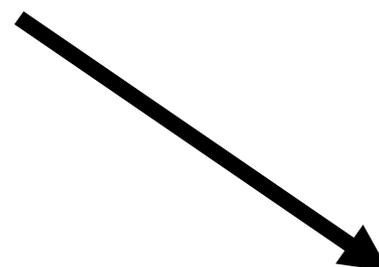
## **DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI**

### **CONCETTO DI ANTIBIOTICO AD AZIONE:**



#### **BATTERICIDA**

ES: penicilline cefalosporine,  
chinoloni, aminoglicosidi  
polipeptidi



#### **BATTERIOSTATICA**

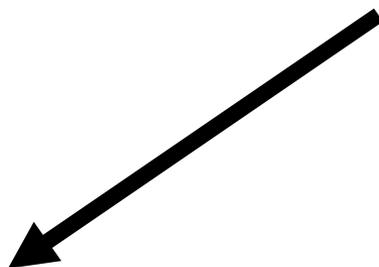
ES: macrolidi, fenicoli,  
tetracicline, sulfamidici  
diaminopirimidine, pleuromutiline



# **FARMACODINAMICA**

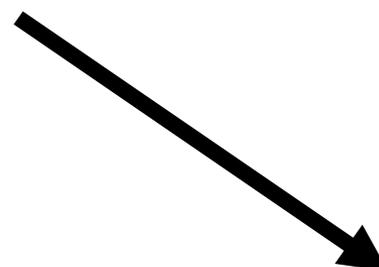
## **DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI**

### **CONCETTO DI ANTIBIOTICO AD AZIONE:**



#### **TEMPO DIPENDENTE**

ES: battericidi beta lattamici  
batteriostatici



#### **CONCENTRAZIONE DIPENDENTE**

ES: battericidi  
fchinoloni - aminoglicosidi

# CHEMIOANTIBIOTICI

## CLASSIFICAZIONE DELLE BETALATTAMINE

- **PENICILLINE**
- **CEFALOSPORINE**
- **BETALATTAMINE A SPETTRO RISTRETTO**
- **CARBAPENEMI**
- **MONOBACTAMI**
- **INIBITORI DELLA BETA-LATTAMASI**

# CLASSIFICAZIONE DELLE PENICILLINE

## 1 PENICILLINE NATURALI

- Penicillina G (benzilpenicillina)
- Penicillina V (fenossimetilpenicillina: biosintetica)

## 2 PENICILLINE SEMISINTETICHE

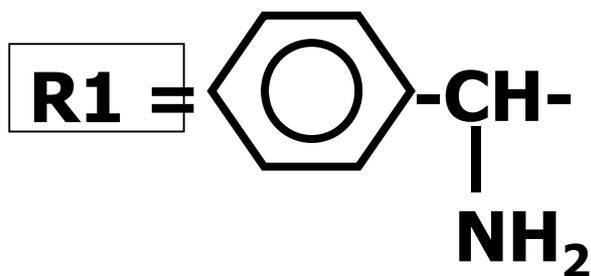
- Penicilline ad ampio spettro
  - A) Aminopenicilline: Ampicillina  
Amoxicillina
  - B) Carbossipenicilline: Carbenicillina
  - C) Ureidopenicilline: Piperacillina
- Penicilline resistenti alla penicillinasi
  - A) Meticillina
  - B) Isossazolilpenicilline: Oxacillina  
Cloxacillina  
Dicloxacillina



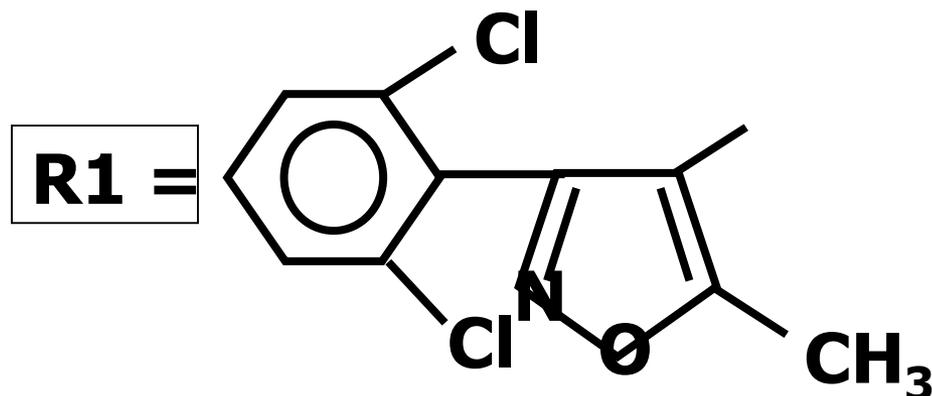
# PENICILLINE



**PENICILLINA G\* & V\***  
**PENETAMATO\***



**AMPICILLINA\***  
**AMOXICILLINA\***



**OXACILLINA\***  
**CLOXACILLINA\***  
**DICLOXACILLINA\***

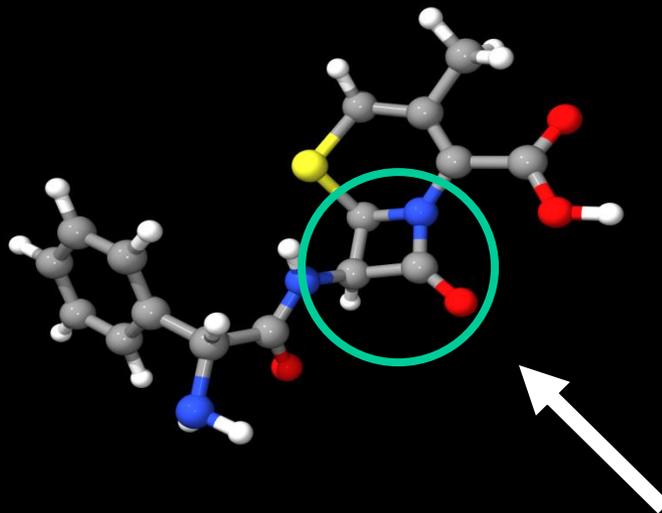
**(NAFCILLINA\*)**

IN ROSSO = REGISTRATE IN VETERINARIA; \* = INCLUSE TAB 1 REG.37/2010

# PENICILLINE

## ATTIVITA' ANTIBATTERICA

IL NUCLEO BETA-LATTAMICO HA ANALOGIA  
STEREOCHIMICA CON IL DIMERO  
**D-ALANINA-D-ALANINA** SITO D'ATTACCO  
DELLA TRANSPEPTIDASI



NUCLEO BETA-LATTAMICO

# PENICILLINE

## MECCANISMO D'AZIONE

L' INIBIZIONE DELLA **TRANSPEPTIDASI**  
→ PARETE BATTERICA ALTERATA → MINOR  
RIGIDITA' E RESISTENZA →  
CONDUCE ALLA FORMAZIONE DI SFEROPLASTI  
E ALLA RAPIDA LISI BATTERICA

LA TRANSPEPTIDASI E' UNA **PBP**  
(*penicillin binding protein*) LA SENSIBILITA'  
DEI VARI CEPPI BATTERICI E' LEGATA  
ALLA DIVERSA PRODUZIONE DI PBP  
ANCHE LE BETA-LATTAMASI SONO PBP

# CEFALOSPORINE

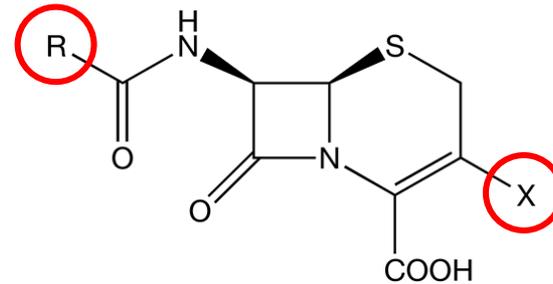
## CLASSIFICAZIONE

### 1- CEFALOSPORINE DI I GENERAZIONE

### 2- DI II GENERAZIONE

### 3- DI III GENERAZIONE

### 4- DI IV GENERAZIONE



ACIDO 6-AMINO CEFALOSPORINICO

GRAM+



GRAM-

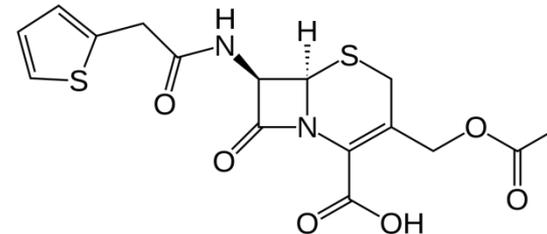
# CEFALOSPORINE

## CLASSIFICAZIONE

### 1- CEFALOSPORINE DI I GENERAZIONE

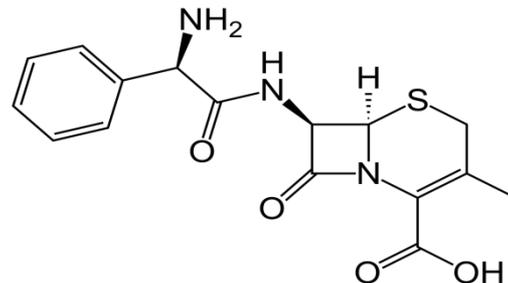
- NON ASSORBITE X VIA ORALE:

**cefalotina, cefaloridina, cefazolina\*, cefapirina\*,  
cefalonio\*, cefacetrile\***



cefalotina

- ASSORBITE X VIA ORALE: **cefalexina\*, cefadroxil**



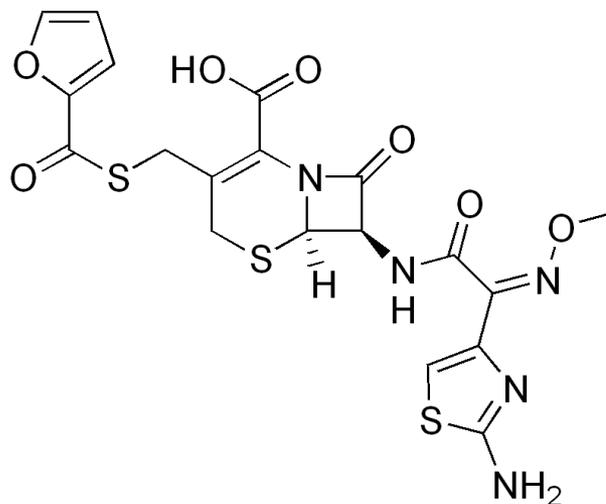
cefalexina

# CEFALOSPORINE

## CLASSIFICAZIONE

### 2- DI II GENERAZIONE

- NON ASSORBITE X OS, RESISTENTI ALLE BETA-LATTAMASI  
**cefuroxime, cefamandolo**



cefuroxima



# CEFALOSPORINE

## CLASSIFICAZIONE

### 3- DI III GENERAZIONE

- ATTIVE SU Gram- "DIFFICILI", - attive su Gram+, no os  
**cefoperazone\*** (*Proteus spp Pseudomonas spp*), **cefovecina**,  
**ceftiofur\***, ceftriaxone, cefotaxime



# CEFALOSPORINE

## CLASSIFICAZIONE

### 4- DI IV GENERAZIONE

- PIU' RESISTENTI ALLE  $\beta$  LATTAMASI  
**cefquinome\***, cefpiroma



# AMINOGLICOSIDI

## CLASSIFICAZIONE

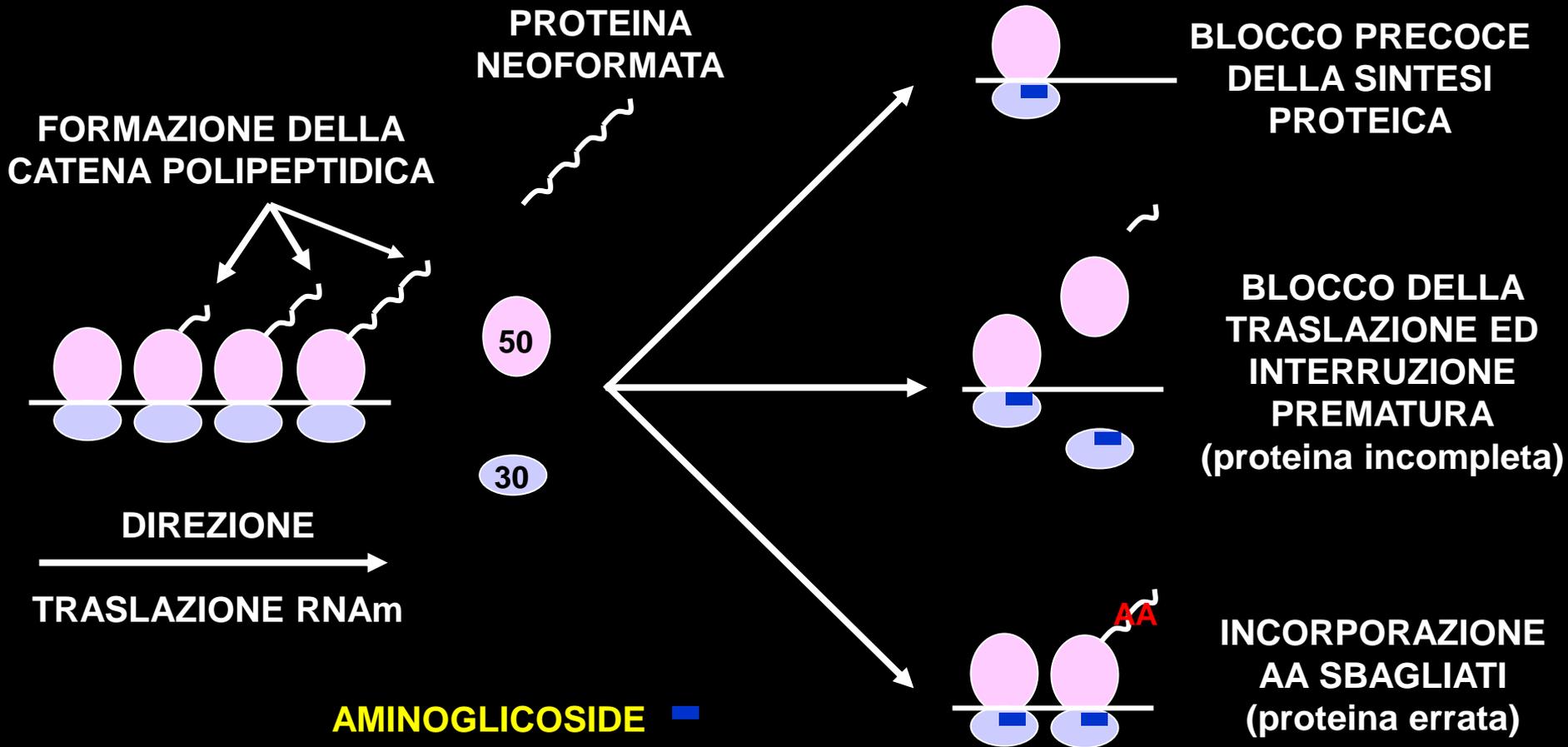
### 1- NATURALI

DA FUNGHI DEL GENERE *Streptomyces* e *Micromonospora* -> **streptomicina\***, **diidrostrepto\***  
**kanamicina\***, **amminosidina\***, **gentamicina\***,  
**neomicina\***, **tobramicina**,  
**apramicina\***

### 2- SEMISINTETICI

**amikacina**, **kanendomicina**, **dibekacina**,  
**netilmicina**

# MECCANISMO D'AZIONE -AMINOGLICOSIDI





# **AMINOGLICOSIDI**

## **ATTIVITA' ANTIBATTERICA**

### **2- SPETTRO D'AZIONE**

- **BACILLI AEROBI GRAM- E STAFILOCOCCHI**
- **STREPTOMICINA: MICOBATTERI, PASTEURELLE**
- **KANAMICINA, NEOMICINA, AMMINOSIDINA: GRAM-**
- **GENTAMICINA, AMIKACINA: GRAM-, STAFILOCOCCHI, PSEUDOMONAS (MIC alte)**
- **AMMINOSIDINA: ANCHE ALCUNI PROTOZOI (BALANTIDIUM, AMEBA, LEISHMANIE)**

# TETRACICLINE

## CLASSIFICAZIONE

### 1- NATURALI

DA FUNGHI DEL GENERE Streptomyces:

**CLORTETRACICLINA\*** (AUREOMICINA),

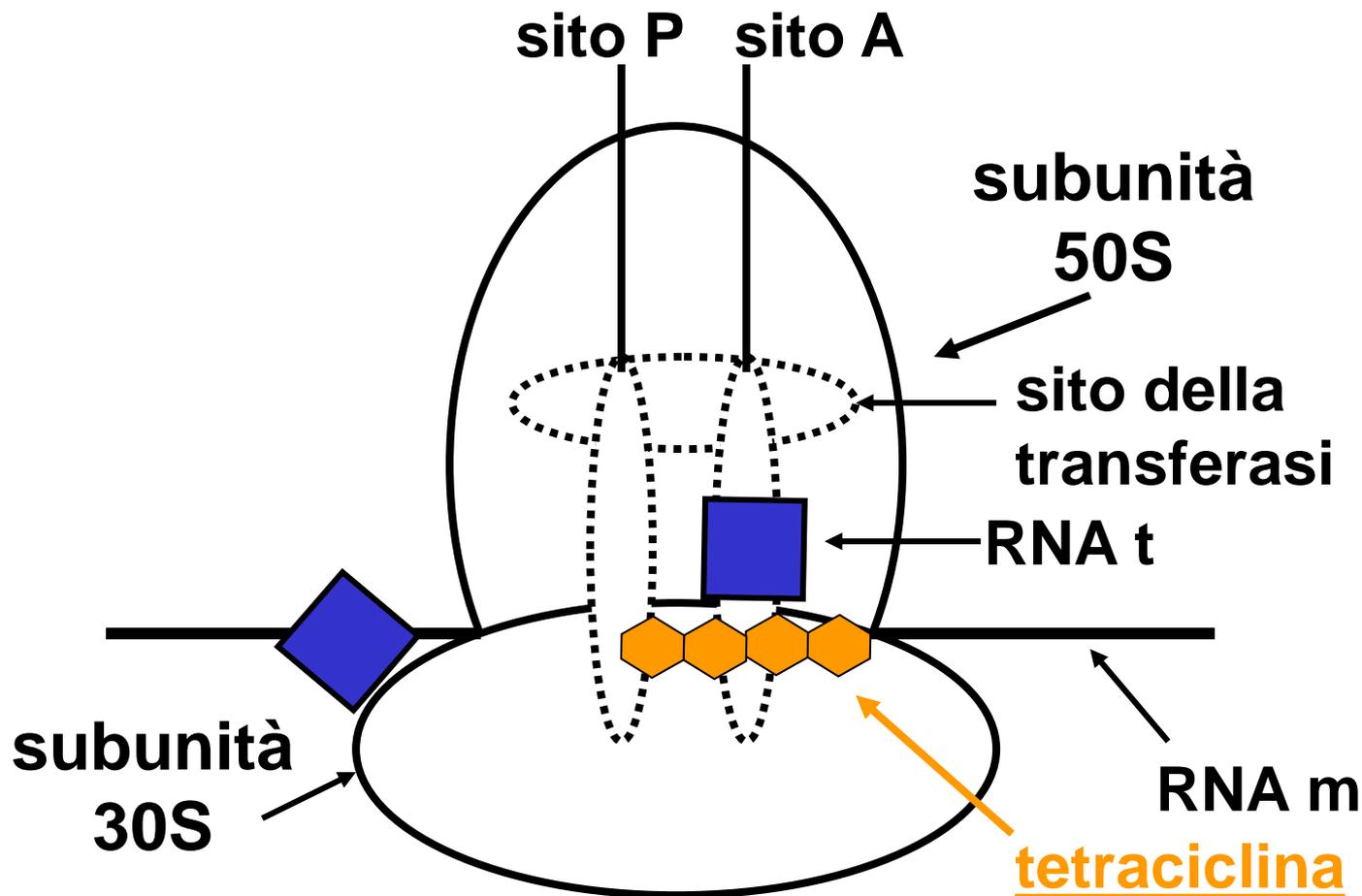
**OSSITETRACICLINA\*** (TERRAMICINA),

**TETRACICLINA\***, DIMETILCLORTETRACICLINA

### 2- SEMISINTETICHE

**DOXICICLINA\***, MINOCICLINA,

# MECCANISMO D'AZIONE - TETRACICLINE



# TETRACICLINE

## ATTIVITA' ANTIBATTERICA

### SPETTRO D'AZIONE

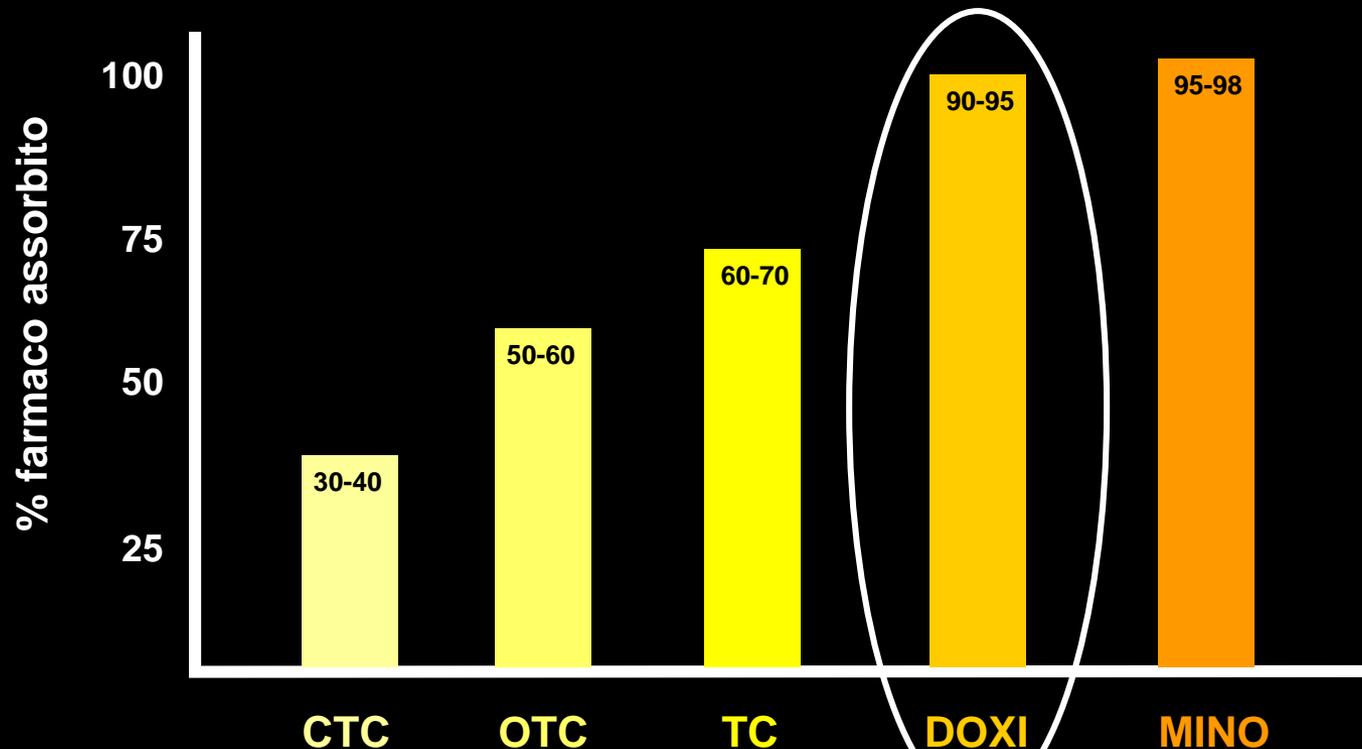
- AMPIO SPETTRO: aerobi gram+ e gram- (MIC più elevate), rickettsie, clamidie, micoplasmi ( $\pm$ ), spirochete, leptospire, actinomiceti ( $\pm$ ), alcuni protozoi (amebe, coccidi)
- RESISTENTI: proteus, pseudomonas, enterococchi, alcuni ceppi di stafilococchi e in genere gli anaerobi

# **TETRACICLINE**

**LA DOXICICLINA POSSIEDE UNO SPETTRO D'AZIONE  
PIU' AMPIO RISPETTO ALLE TETRACICLINE DI PRIMA  
GENERAZIONE → MAGGIORE ATTIVITA' SOPRATTUTTO  
NEI CONFRONTI DI STREPTOCOCCHI, STAFILOCOCCI  
ED ANAEROBI**

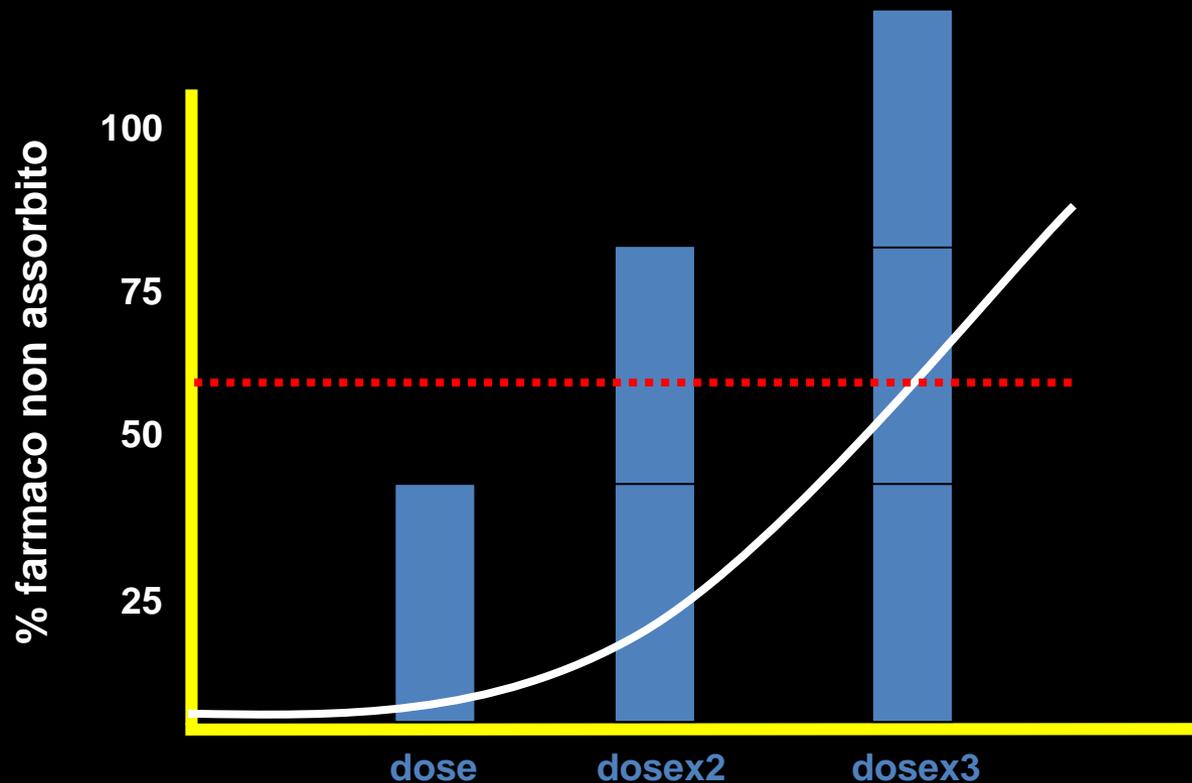
# TETRACICLINE

## FARMACOCINETICA



**ASSORBIMENTO PER VIA ORALE**

# TETRACICLINE



**ALL'AUMENTARE DELLA DOSE SOMMINISTRATA  
CRESCHE LA % DI FARMACO NON ASSORBITO =  
COSTI – SPRECHI – RESISTENZE - DISMICROBISMO**

# FENICOLI

## CLASSIFICAZIONE

**Cloramfenicolo CAF** : ottenuto da *Streptomyces venezuelae* e per sintesi

**Tiamfenicolo\* TAF** : derivato dal CAF

**Florfenicolo\* FFC** : derivato dal CAF (solo per uso veterinario)

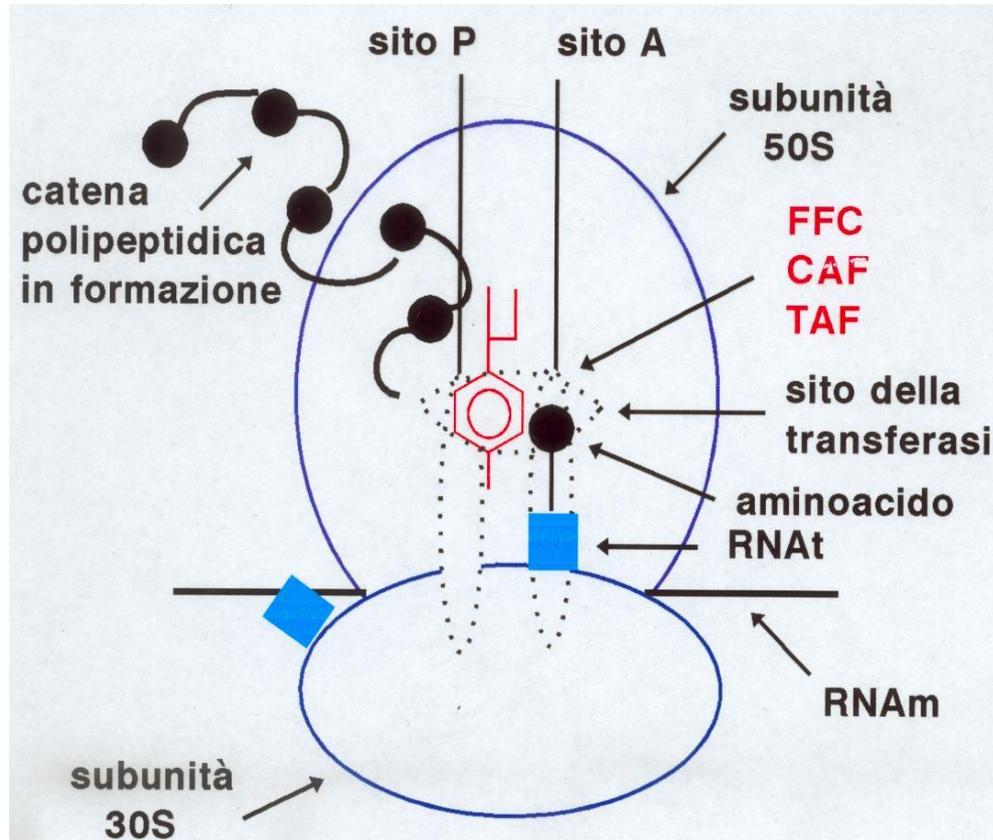
**Sono tutti lipofili e liposolubili**

# FENICOLI

# ATTIVITA' ANTIBATTERICA

## MECCANISMO D'AZIONE (tempo dipendente)

I FENICOLI SONO ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI CHE INIBISCONO LA SINTESI PROTEICA LEGANDOSI IN MODO REVERSIBILE ALLA SUBUNITA' RIBOSOMIALE 50S IN UN SITO ADIACENTE A QUELLO UTILIZZATO DAI MACROLIDI. TALE LEGAME BLOCCA L'ATTIVITA' DELLA PEPTIDILTRANSFERASI (NON SI FORMA IL LEGAME PEPTIDICO TRA GLI AA)





# MACROLIDI

## CLASSIFICAZIONE

DA FUNGHI DEL GENERE *Streptomyces* :

**ERITROMICINA\*** - **SPIRAMICINA\***

**TILOSINA\*** - **OLEANDOMICINA**

MACROLIDI SEMI-SINTETICI:

**TILMICOSINA\*** - **TULATROMICINA\*** –

**GAMITROMICINA\*** **TILDIPIROSINA\*** - **AZITROMICINA**

- **CLARITROMICINA** – **FLURITROMICINA**

- **FIDAXOMICINA** **TELITROMICINA** ecc....

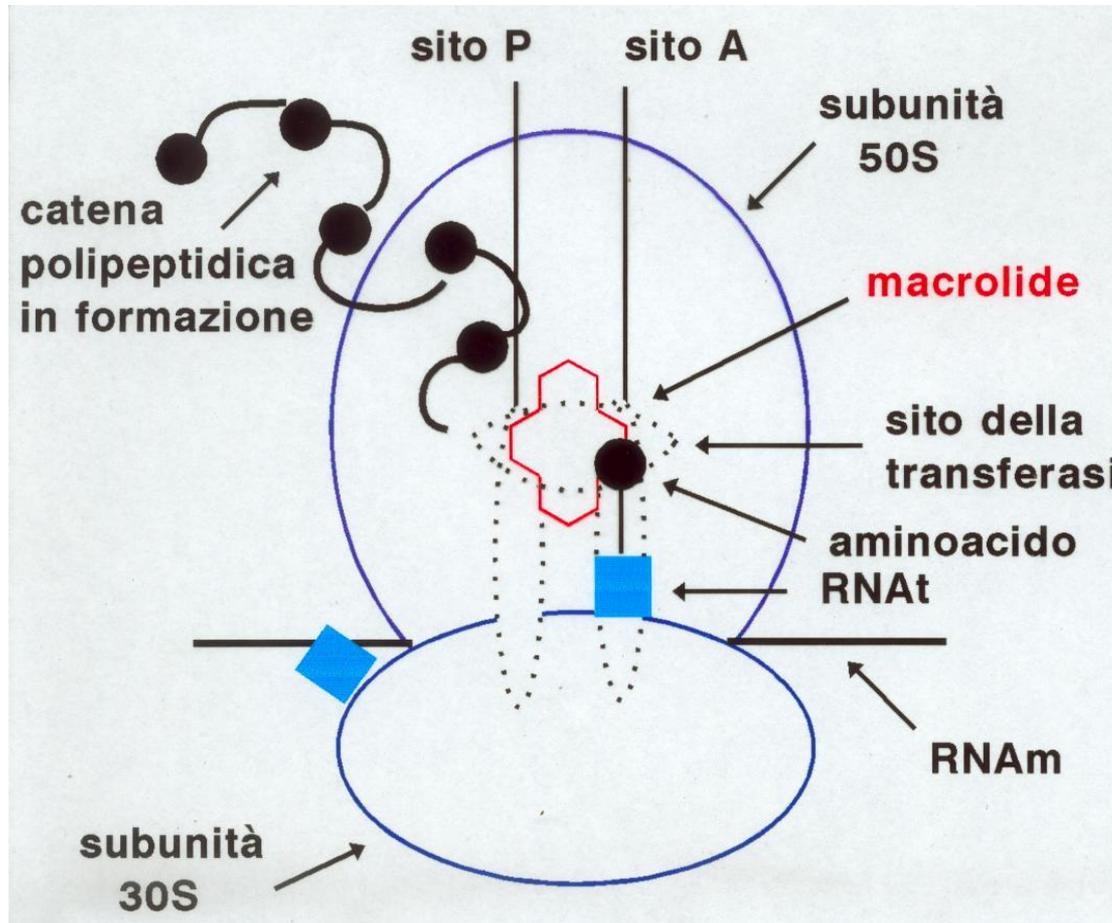
(molto liposolubili, Vd elevato,

Legame F-P tissutale, T<sup>1/2</sup> lungo)

# MACROLIDI

# MECCANISMO D'AZIONE

**I MACROLIDI SONO ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI CHE INIBISCONO LA SINTESI PROTEICA LEGANDOSI IN MODO REVERSIBILE ALLA SUBUNITA' RIBOSOMIALE 50S. TALE LEGAME IMPEDISCE LA TRASLOCAZIONE DEL COMPLESSO PEPTIDIL-RNAt SUL SITO P DOVE AVVIENE LA FORMAZIONE DELLA CATENA POLIPEPTIDICA.**





# LINCOSANIDI

## **LINCOMICINA\* E CLINDAMICINA (semisintetico)**

**sostanze basiche, formate da uno zucchero ed  
un aminoacido**

**meccanismo di azione, spettro e cinetica simili ai macrolidi**

**lincomicina buoni livelli ossei**

**(Lincomicina+Spectinomicina) s.i. x suini, vitelli,ovini, cani, gatti**

**polvere os x polli da carne, suini  
premix x suini**

**(Lincomicina+Spectinomicina) s.i. x suini**



# POLIPEPTIDI

## PRODOTTI DA BACILLI AEROBI SPORIGENI

### GRUPPO DELLE POLIMIXINE:

- POLIMIXINA B da *Bacillus polymixa*
- COLISTINA \* (colimicina) da *Bacillus colistinus*

### GRUPPO DELLA BACITRACINA:

- BACITRACINA\* da *Bacillus subtilis*
- TIROTRICINA da *Bacillus brevis*

### CARATTERISTICHE CHIMICHE

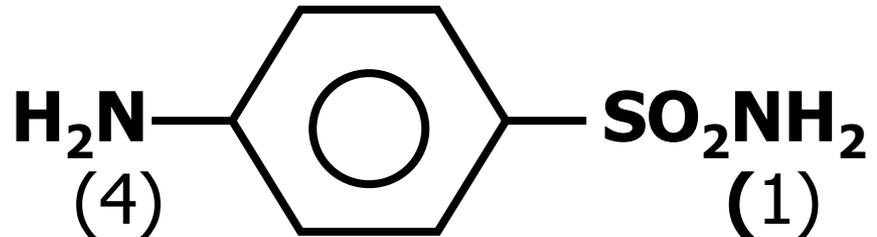
chiamati anche glicopeptidi

sono sostanze a carattere basico (pka 10)

fortemente idrosolubili

ionizzate a tutti i pH fisiologici

# SULFAMIDICI



**SONO COMPOSTI DI SINTESI, ANFOTERI CON PREVALENZA DELLA FUNZIONE ACIDA, POCO LIPOSOLUBILI, ma INSOLUBILI IN ACQUA I SALI SODICI SONO MOLTO IDROSOLUBILI LE LORO SOLUZIONI SONO ALCALINE pH 9-11**

**LE SOSTITUZIONI IN N1 (radicale amidico) DETERMINANO SALI CON BASI FORTI, AUMENTO DELLA SOLUBILITA', MODIFICAZIONI DELLA FARMACOCINETICA (assorbimento, biotrasformazione, escrezione)**

**LE SOSTITUZIONI IN N4 (radicale amminico) MODIFICANO L'ATTIVITA O L'ASSORBIBILITA' per OS.**

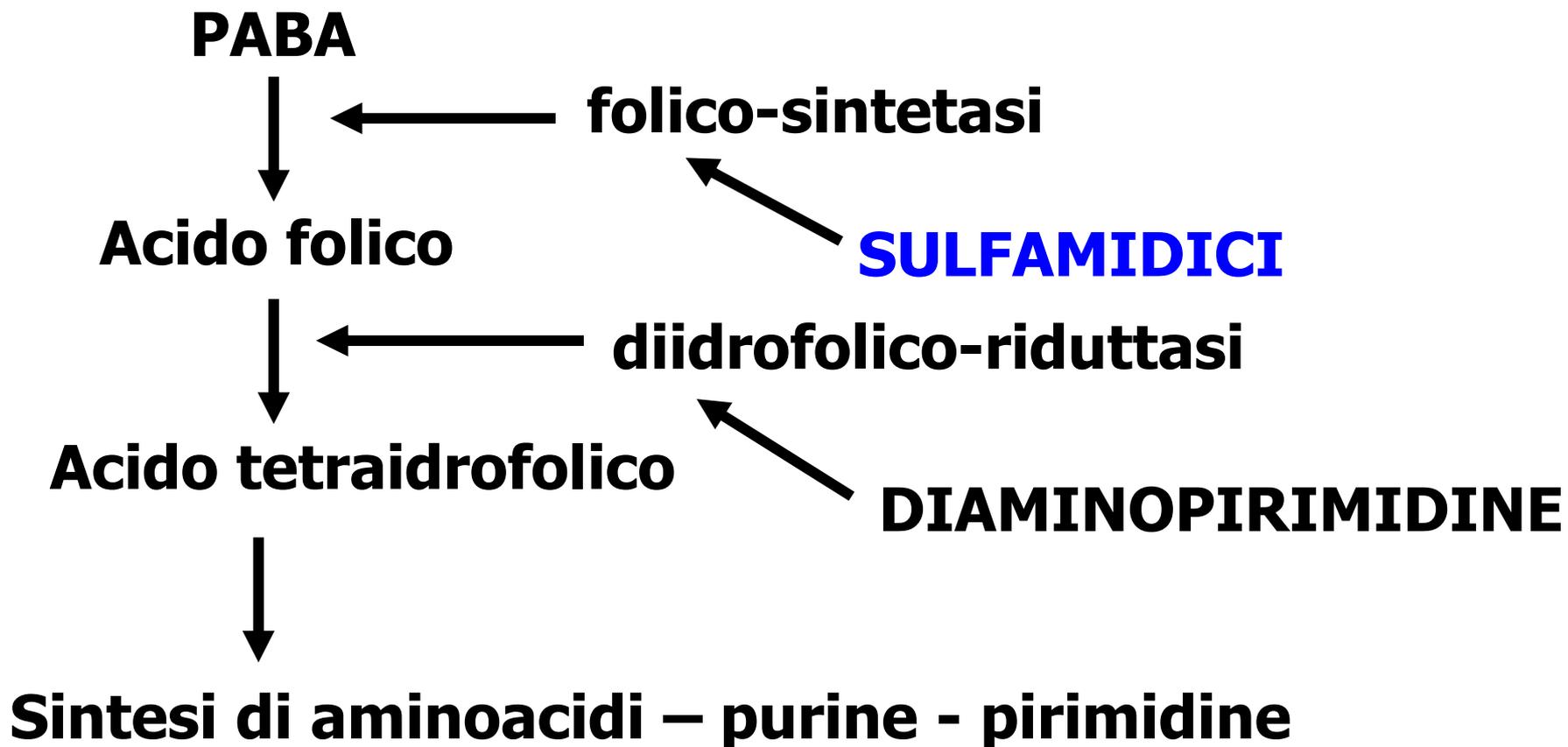


# SULFAMIDICI

## CLASSIFICAZIONE

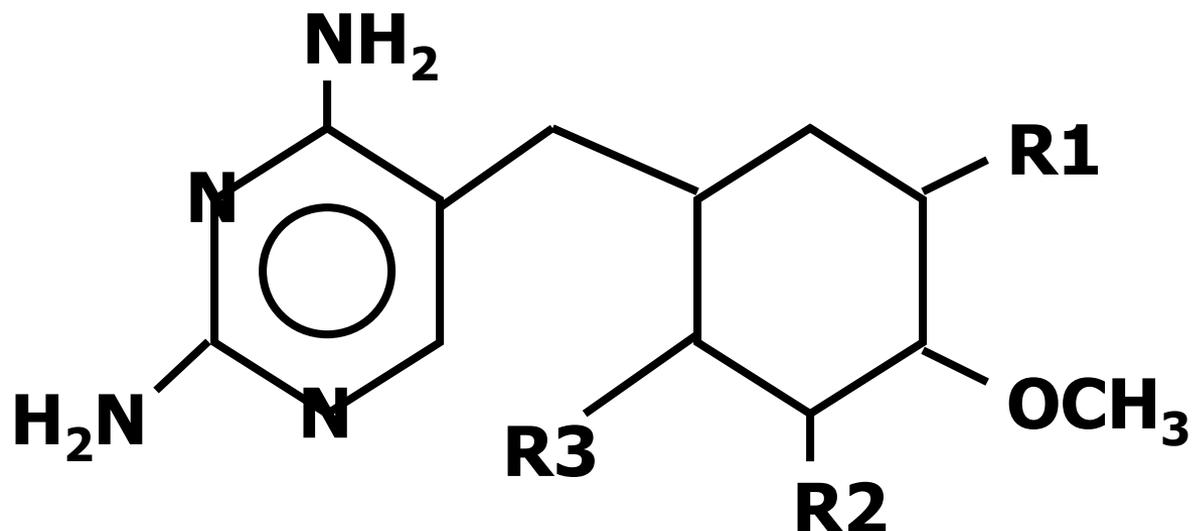
- A) **SULFAMIDICI C.D. ENTERICI A LIMITATO ASSORBIMENTO INTESTINALE** (sulfaguanidina, succinilsulfatiazolo, sulfachinossalina, formilsulfatiazolo ftalilsulfatiazolo ecc)
  
- B) **SULFAMIDICI X USO SISTEMICO A BREVE DURATA D'AZIONE** (sulfatiazolo, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina)
  
- C) **SULFAMIDICI SISTEMICI A LUNGA DURATA DI AZIONE** (sulfadimetossina, sulfamonometossina, sulfametossipiridazina, sulfacloropirazina, sulfametossazolo)

# MECCANISMO D'AZIONE



**TIPICI BATTERIOSTATICI TEMPO DIPENDENTI**

# DIAMINOPYRIMIDINE



**TRIMETOPRIM\* – PIRIMETAMINA ecc**

**Sono basi ( $\text{pK}_a \sim 7,5$ ), liposolubili**

# **DIAMINOPYRIMIDINE**

## **MECCANISMO D'AZIONE**

**INIBIZIONE DELLA DIIDROFOLICO-RIDUTTASI  
BATTERICA CHE TRASFORMA L'ACIDO FOLICO IN  
ACIDO TETRAIDROFOLICO o FOLINICO**

**AZIONE BATTERIOSTATICA TEMPO DIPENDENTE**

**ASSOCIAZIONE CON SULFAMIDICI 5 (S):1(T) ->  
ATTIVITA' BATTERICIDA (cotrimossazolo:  
Sulfametossazolo 5 : Trimetoprim 1)**

**(solo in vitro e nelle vie urinarie per motivi cinetici  
dubbio nel sangue per via EV)**

# ANTIBIOTICI

## pleuromutiline

### TIAMULINA – VALNEMULINA

Batteriostatici azione simile ai macrolidi ottenuti da prodotti di fermentazione di funghi edibili genere Pleurotus (mutilus, passeckerianus)

Attive su Gram+, alcuni Gram-, micoplasmi e Treponema Hyodysenteriae

Usate nelle affezioni respiratorie di polli, suini\*, vitelli e nelle forme enteriche del suino\* e del coniglio.

Attenzione a somministrare con ionofori FANS e altri farmaci causa potente inibizione CYP450 → effetti tossici gravi (tiamulina)

# **PLEUROMUTILINE**

**A SEGUITO DI SINGOLA O SOMMINISTRAZIONE LIMITATA**



**INIBIZIONE COMPETITIVA DEL CYP 3A (reversibile)**

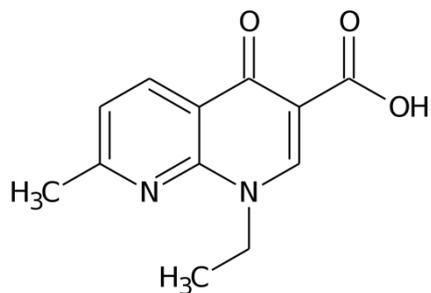
**A SEGUITO DI SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA**



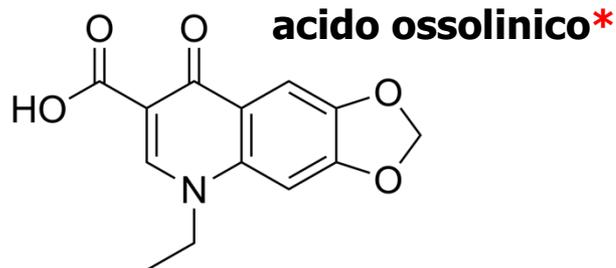
**INIBIZIONE PER COMPLESSAZIONE (stabile) DEL CYP 3A  
PERDURA PER UN TEMPO MAGGIORE DELL'EMIVITA  
DELL'ENZIMA → EFFETTI ANCHE GG SUCCESSIVI ALLA  
SOMMINISTRAZIONE DELLA TIAMULINA → TOSSICITA'**

# CHINOLONI

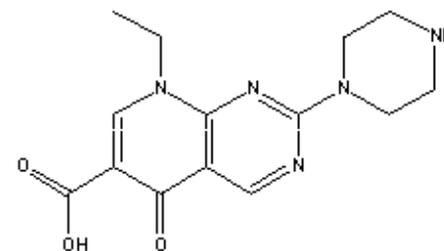
## CHINOLONI DI I GENERAZIONE O CHINOLONI



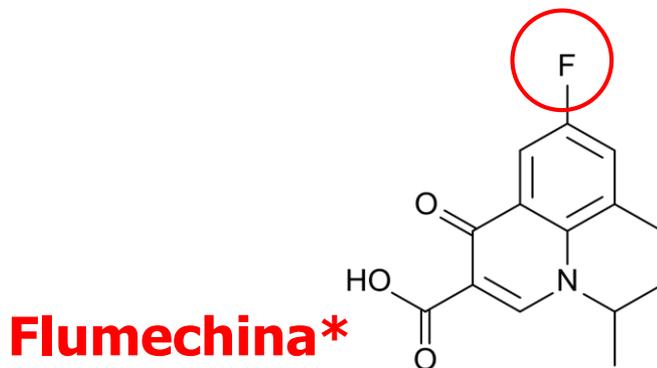
acido nalidissico



acido ossolinico\*



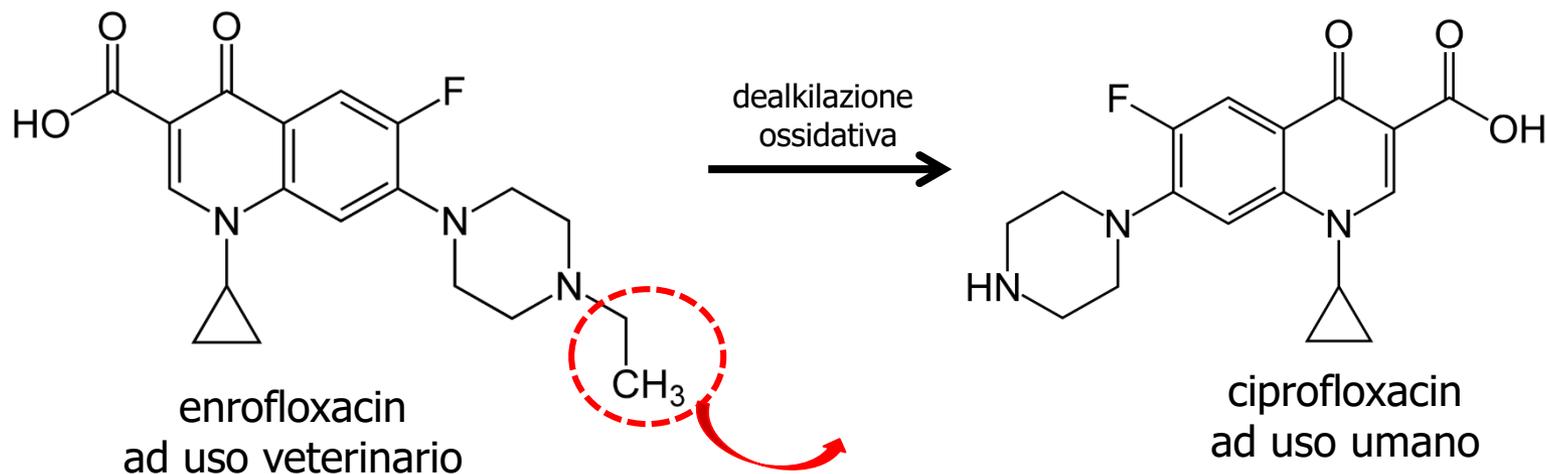
acido pipemidico



Flumechina\*

# CHINOLONI

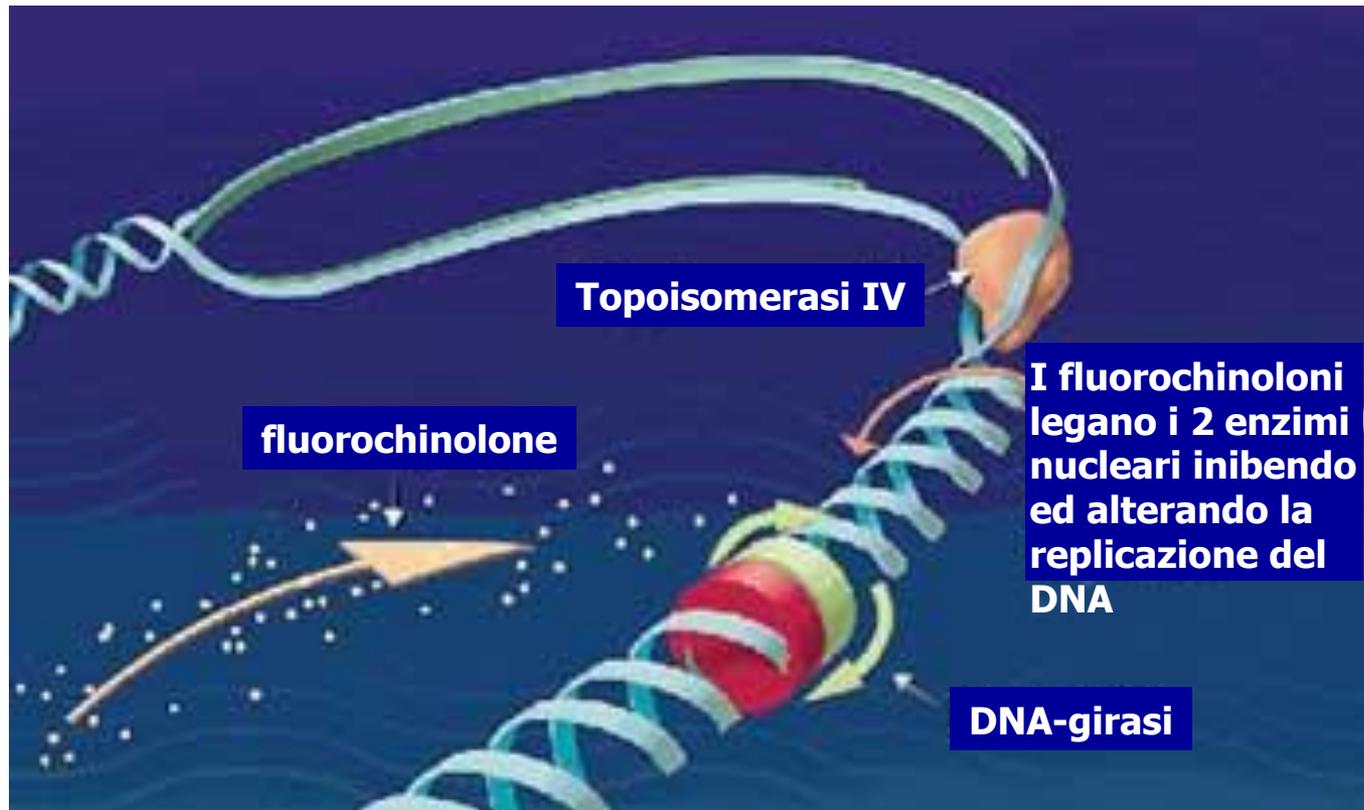
## CHINOLONI DI III GENERAZIONE O FLUOROCHINOLONI



**ad uso veterinario:**  
**Enrofloxacin\*** **Danofloxacin\***  
**Marbofloxacin\***  
**Difloxacin\*** **Pradofloxacin**  
**Orbifloxacin**

# MECCANISMO D'AZIONE - CHINOLONI

**INIBIZIONE DELLA DNA-GIRASI BATTERICA:  
TOPOISOMERASI II (GRAM-) (chinoloni e fluoroquinoloni)  
TOPOISOMERASI IV (GRAM+) (fluoroquinoloni)**

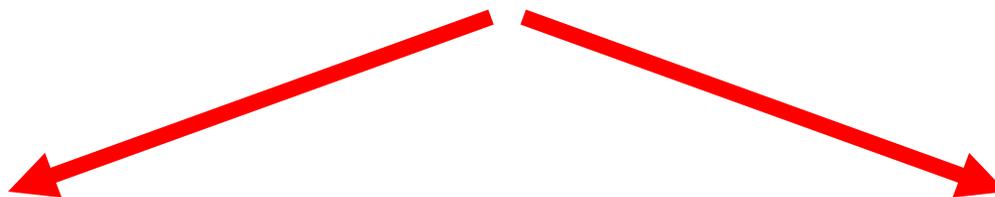


**AZIONE BATTERICIDA CONCENTRAZIONE-DIPENDENTE  
RAPIDA E CON EFFETTO POST-ANTIBIOTICO**

# TERAPIA ANTIBIOTICA

## QUANDO SI SBAGLIA

### 1) QUANDO E' SOTTODOSATO



**DOSE INFERIORE  
A QUELLA  
EFFICACE  
(MIC-50; MIC-90)**

**MANCATO  
RISPETTO  
INTERVALLI  
DOSE-DOSE**

# TERAPIA ANTIMICROBICA

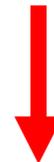


## QUANDO SI SBAGLIA

### 1) QUANDO E' SOTTODOSATO



**INOLTRE SELEZIONA** → **GERMI + SENSIBILI**

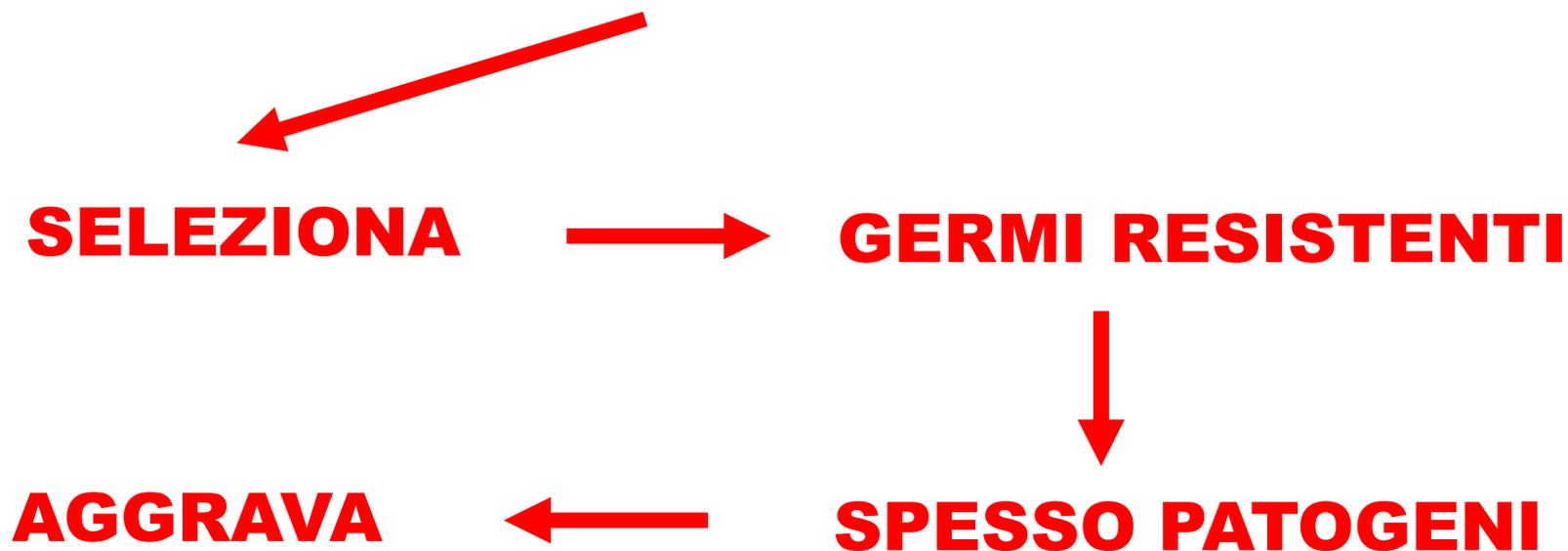


**PUO' AGGRAVARE** ← **SPESSO NON PATOGENI**

# TERAPIA ANTIMICROBICA

## QUANDO SI SBAGLIA

### 2) QUANDO E' SOVRADOSATO





# **TERAPIA ANTIMICROBICA QUANDO SI SBAGLIA**

## **2) QUANDO E' SOVRADOSATO**

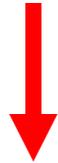


**SI PUO' FARE SOLO CON  
DETERMINATI ANTIBIOTICI  
IN DETERMINATE CONDIZIONI  
(concentrazione-dipendenti con PAE)**

# **TERAPIA ANTIMICROBICA**

## **QUANDO SI SBAGLIA**

**3) QUANDO NON SI RISPETTANO  
GLI INTERVALLI TRA LE DOSI**



**SIA IN UN SENSO (troppo vicine)  
SIA NELL'ALTRO (troppo lontane)**

# TERAPIA ANTIMICROBICA

## QUALE ANTIBIOTICO UTILIZZARE?

- 1) CRITERI CLINICI (primo e più comune approccio)
- 2) CRITERI MICROBIOLOGICI (indicazione da isolamento e antibiogramma)

## QUALI VARIABILI INTERVENGONO?

1) FARMACOCINETICHE

2) FARMACODINAMICHE

CRITERI FARMACOLOGICI

# TERAPIA ANTIMICROBICA

I CRITERI FARMACOLOGICI TENGONO  
IN CONSIDERAZIONE:

- 1) LA CAPACITA' DEL FARMACO DI RAGGIUNGERE E PENETRARE *IN VIVO* IL TESSUTO SEDE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO CAUSATO DALLA INFEZIONE (**farmacocinetica**)
- 2) LE MODALITA' ATTRAVERSO CUI IL FARMACO INIBISCE LA MOLTIPLICAZIONE BATTERICA (batteriostatico) O UCCIDE IL MICRORGANISMO (battericida) (**farmacodinamica**)



# TERAPIA ANTIMICROBICA

**RISULTA DI FONDAMENTALE IMPORTANZA  
CORRELARE L'AZIONE DEL FARMACO SUI  
BATTERI → EFFICACIA  
CON LA SUA CAPACITA' DI MUOVERSI  
NELL'ORGANISMO ANIMALE (PK/PD)**

## **PARADOSSO FARMACOLOGICO:**

- 1) FARMACO POCO EFFICACE CHE RAGGIUNGE  
E PENETRA FACILMENTE IL TESSUTO**
- 2) FARMACO ALTAMENTE EFFICACE CHE NON  
RIESCE A RAGGIUNGERE O PENETRARE IL  
TESSUTO**



# TERAPIA ANTIMICROBICA

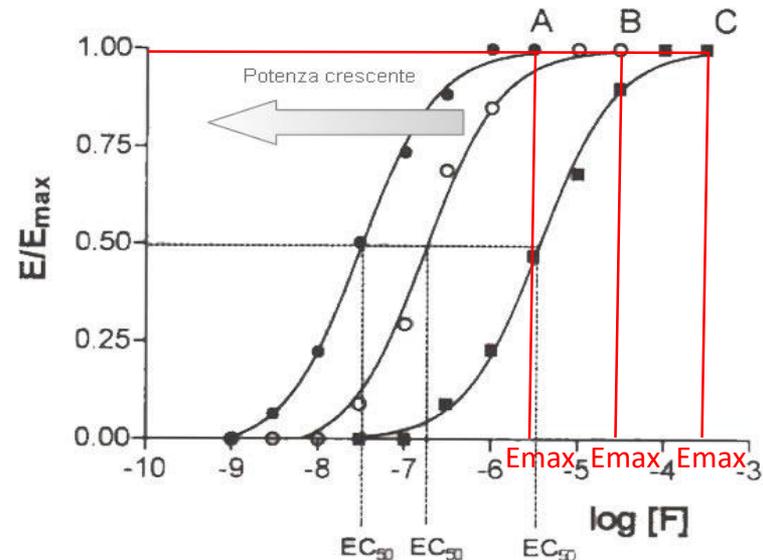
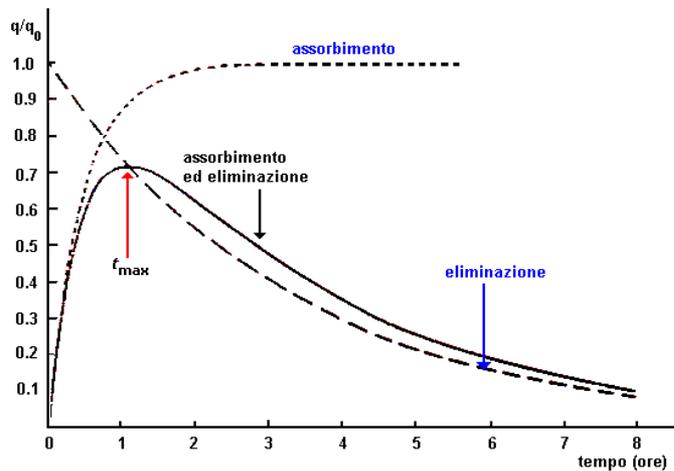
**SONO TALI PROPRIETA' FARMACOLOGICHE CHE SPESSO VANNO AD INTERFERIRE CON I CRITERI CLINICI E/O MICROBIOLOGICI FACENDO SI CHE SI OTTENGANO NELLA PRATICA UNA RISPOSTA CHE PUO' ESSERE DIVERSA DA QUELLA ATTESA**

**OLTRE AL FIASCO TERAPEUTICO IN QUESTO CASO POSSIAMO ANCHE INCORRERE IN PERICOLOSE PRESSIONI SUI MICRORGANISMI  
→ INDUZIONE/SELEZIONE DI FENOMENI DI RESISTENZA**



# **TERAPIA ANTIMICROBICA**

Occorre conoscere i principali concetti necessari a capire la relazione PK/PD che sta alla base dell'effetto terapeutico





# **CRITERI FARMACOLOGICI**



## **LEGAME FARMACO-PROTEICO**

QUOTA LIBERA  $\longleftrightarrow$  QUOTA LEGATA

SOLO LA QUOTA LIBERA E' BIODISPONIBILE



## **BIODISPONIBILITA'**

RAPPRESENTA LA QUANTITA' DI FARMACO PRESENTE NEL SANGUE

DAL MOMENTO DELLA SOMINISTRAZIONE  $\rightarrow \infty$



## **DISTRIBUZIONE E BIOTRASFORMAZIONE**

SI INTENDE x DISTRIBUZIONE IL PASSAGGIO DELLO XENOBIOTICO DAL SANGUE AI TESSUTI. (LIPOSOLUBILITA', PERFUSIONE DELL'ORGANO, LEGAME FARMACO-PROTEICO)  $\rightarrow$  BIOTRASFORMAZIONE EPATICA IN METABOLITI ATTIVI O INATTIVI  $\rightarrow$  EFFICACIA RESIDUI TOSSICITA'



## **ELIMINAZIONE**

BILIARE – URINARIA - MAMMARIA



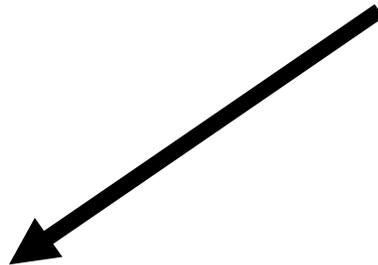
## **EFFICACIA SUI MICROORGANISMI**



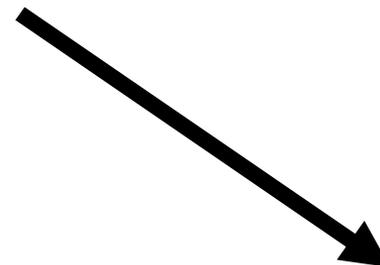
# CRITERI FARMACOLOGICI

## MECCANISMI D'AZIONE DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

**CONCETTO DI ANTIBIOTICO  
AD AZIONE:**



**TEMPO  
DIPENDENTE**



**CONCENTRAZIONE  
DIPENDENTE**

# CRITERI FARMACOLOGICI

## MECCANISMI D'AZIONE DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

**AZIONE**

**GRUPPO**

**FARMACI**

**BATTERIOSTATICA  
TEMPO-DIPENDENTE**

**FENICOLI  
MACROLIDI  
TETRACICLINE**

**FLF, TAF, CAF  
TYL, TYLM, TLM  
OTC, CTC, DXC**

**BATTERICIDA  
PREVALENTEMENTE  
TEMPO-DIPENDENTE**

**PENICILLINE  
CEFALOSPORINE**

**BP, AMX, AMP  
CFT, CFL, CFP**

**BATTERICIDA  
PREVALENTEMENTE  
CONCENTR-DIPEND  
CON PAE**

**CHINOLONI  
AMINOGLICOSIDI**

**FLU, ENRF,  
MARB, DANF  
STM, KAN, GEN**

# TERAPIA ANTIMICROBICA

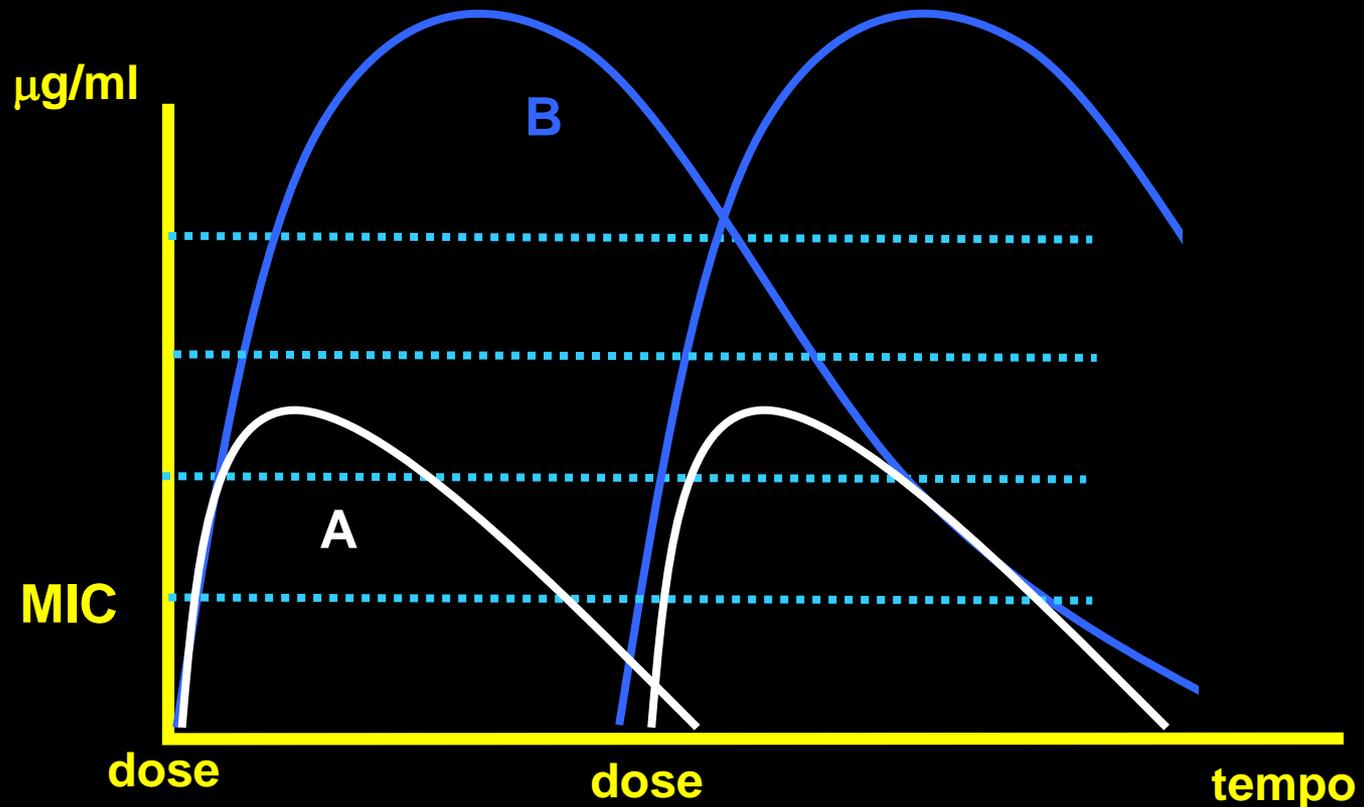
## EFFETTO POST-ANTIBIOTICO (PAE o EPA)

- L'EPA è definito come il periodo durante il quale la crescita batterica viene inibita dopo l'allontanamento del principio attivo
- Viene stabilito in laboratorio, mettendo a contatto il ceppo batterico e l'antibiotico da testare per un determinato periodo di tempo, trascorso il quale l'antibiotico viene rimosso mediante lavaggi o diluizioni oppure viene inattivato
- Può essere misurato anche come PASME  
o POST-ANTIBIOTIC-SUB-MIC-EFFECT



# TERAPIA ANTIMICROBICA

**BATTERIOSTATICI E TEMPO DIPENDENTI:**  
**L'AZIONE DEL FARMACO E' IN DIPENDENZA**  
**DEL TEMPO DI CONTATTO CON IL BATTERIO**  
**IN CUI E' NECESSARIO VI SIANO LIVELLI DI**  
**FARMACO > MIC (minimo 4 x MIC)**



# TERAPIA ANTIMICROBICA

## CHEMIOANTIBIOTICI

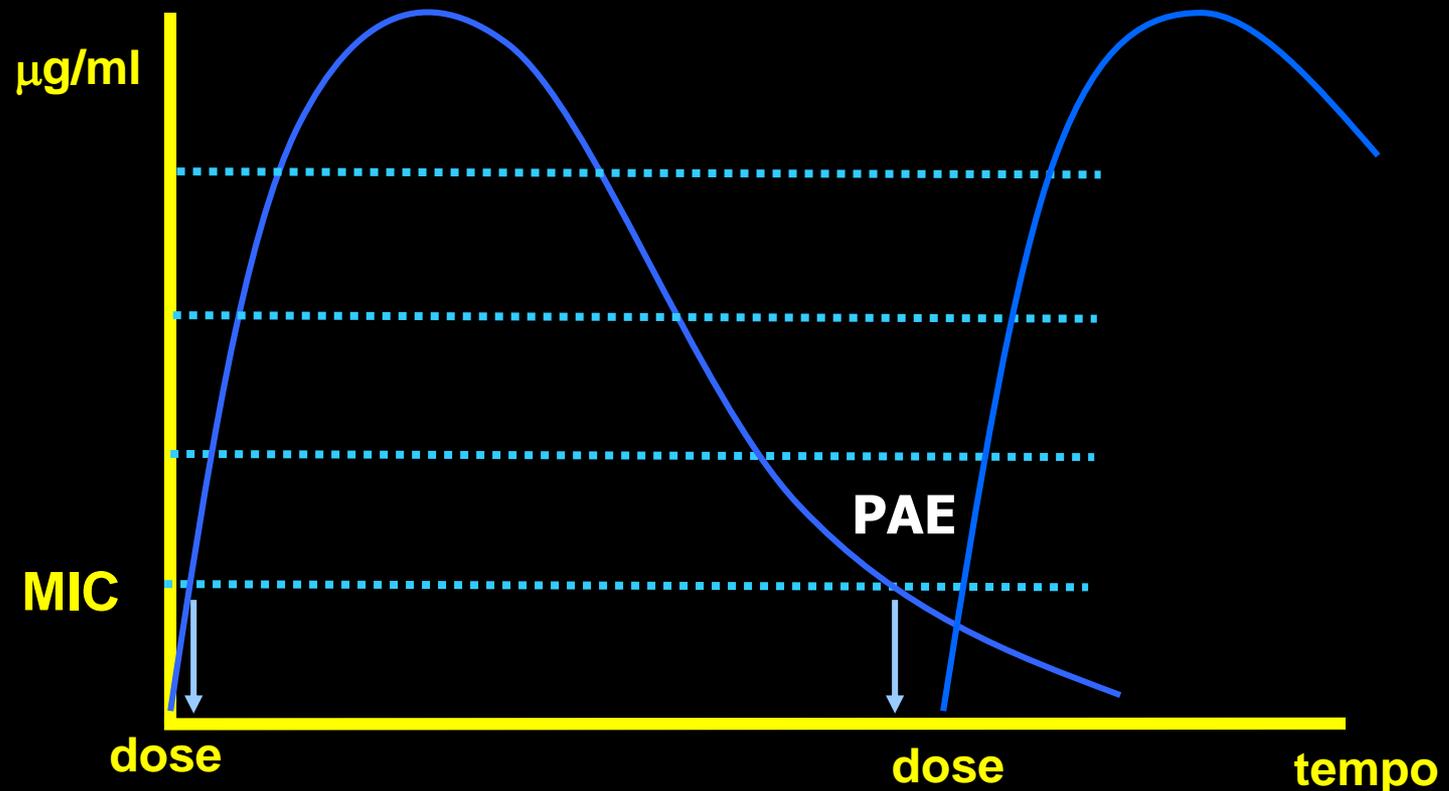
### BATTERIOSTATICI E TEMPO DIPENDENTI:

TERAPIA CONTINUA A DOSI OPPORTUNE  
RISPETTANDO L'INTERVALLO TRA 2 DOSI  
SUCCESSIVE = I LIVELLI PLASMATICI  
DEVONO ESSERE SEMPRE SUPERIORI  
(min. 4 x MIC) A QUELLI DELLE MIC



# TERAPIA ANTIMICROBICA

**BATTERICIDI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI:**  
**L'AZIONE DEL FARMACO E' IN DIPENDENZA**  
**DELLE CONCENTRAZIONI RAGGIUNTE NEL**  
**TESSUTO E CONTINUA ANCHE QUANDO I LIVELLI**  
**SONO < MIC = EFFETTO POSTANTIBIOTICO (PAE)**



# TERAPIA ANTIMICROBICA

## CHEMIOANTIBIOTICI

### BATTERICIDI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI:

LA SOMMINISTRAZIONE DEVE GARANTIRE  
ELEVATE CONCENTRAZIONI (PICCHI) A  
LIVELLO TISSUTALE.

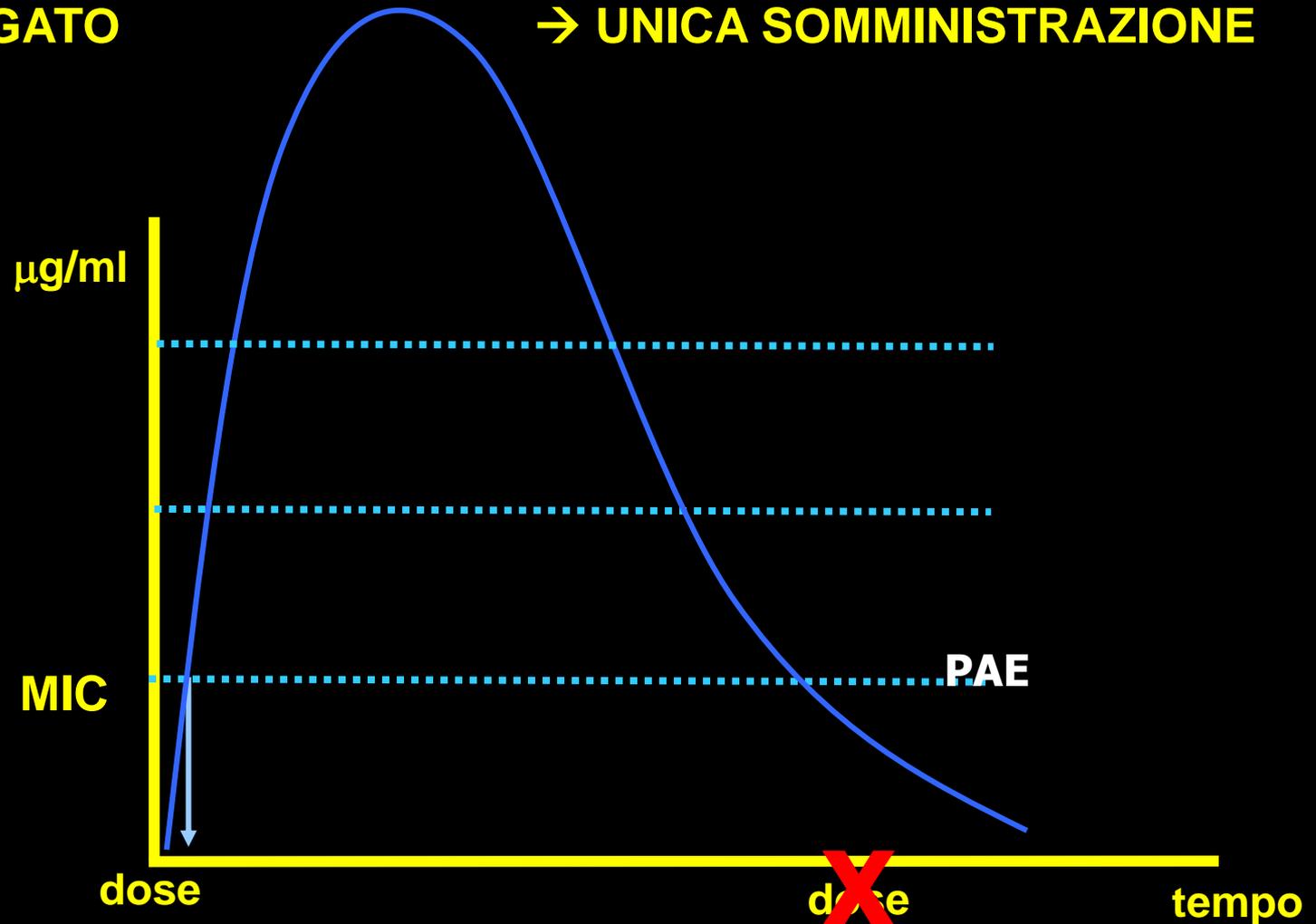
L'EFFETTO POST ANTIBIOTICO GARANTISCE  
L'EFFICACIA ANCHE SE GLI INTERVALLI TRA  
LE DOSI SONO PIU' LUNGHI RISPETTO  
A CONCENTRAZIONI  $>MIC$



# TERAPIA ANTIMICROBICA

## BATTERICIDI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI:

CONCENTRAZIONE RAGGIUNTA NEL TESSUTO MOLTO ELEVATA =  
L'AZIONE PERMETTE DI SUPERARE LA MIC90 → UCCISIONE DI  
OLTRE IL 90% DEI M.O. → AZIONE COMPLETATA DAL PAE  
PROLUNGATO → UNICA SOMMINISTRAZIONE



# TERAPIA ANTIMICROBICA

## ASSOCIAZIONE-SINERGISMO

- 1) **TERAPIA EMPIRICA DI INFEZIONI AD Eziologia non nota**
- 2) **TERAPIA DI INFEZIONI SOSTENUTE DA DIVERSI MICROORGANISMI**
- 3) **AUMENTARE L'EFFICACIA TERAPEUTICA (SINERGISMO)**
- 4) **PREVENIRE/EVITARE FENOMENI DI FARMACO-RESISTENZA**
- 5) **LIMITARE O DIMINUIRE LA TOSSICITA'**



# TERAPIA ANTIMICROBICA

## ASSOCIAZIONE-SINERGISMO

**REGOLA GENERALE:**

**GLI ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI (tetracicline, macrolidi, fenicoli, sulfamidici) DI SOLITO ANTAGONIZZANO L'EFFETTO DEGLI ANTIBIOTICI BATTERICIDI ( $\beta$ -lattamine, aminoglicosidi, chinoloni)**

**QUESTO E' PARTICOLARMENTE EVIDENTE CON BATTERICIDI CHE AGISCONO SUI GERMI IN FASE DI ATTIVA MOLTIPLICAZIONE (crescita logaritmica) COME LE  $\beta$ -LATTAMINE (penicilline-cefalosporine)**



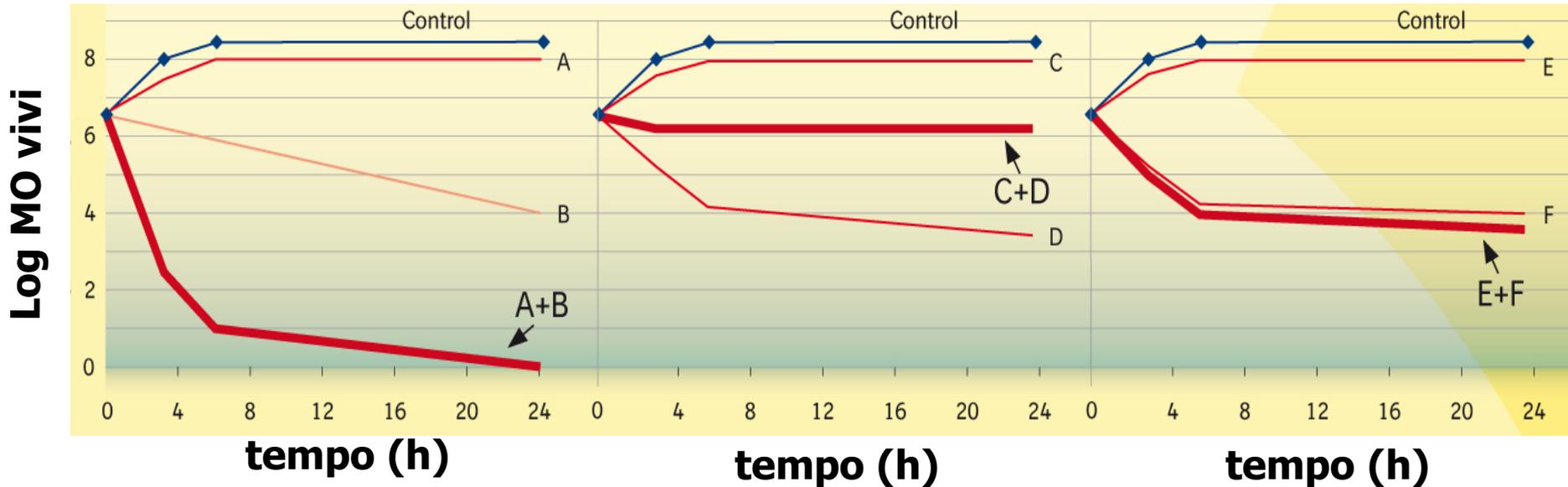
# TERAPIA ANTIMICROBICA

## RISULTATI DELL'ASSOCIAZIONE?

**SINERGISMO**

**ANTAGONISMO**

**INDIFFERENZA**



# TERAPIA ANTIMICROBICA

## ASSOCIAZIONE-SINERGISMO

**REGOLA GENERALE:**

**E' MEGLIO ASSOCIARE BATTERIOSTATICI CON BATTERIOSTATICI E BATTERICIDI CON BATTERICIDI**



# **ASSOCIAZIONE BETALATTAMINE - AMINOGLICOSIDI**

**SFRUTTARE ANTIBIOTICI IN MODO MIRATO  
→ E' UNA PRIMA SCELTA**

**OTTENERE EFFETTI TERAPEUTICI "efficacia"  
SENZA "OFFRIRE" FENOMENI DI  
RESISTENZA PER ANTIBIOTICI "+NUOVI"**

**ASSOCIAZIONE "VECCHIA":  
penicillina + streptomina**

**ASSOCIAZIONE "+ NUOVA":  
AMOXICILLINA + AMMINOSIDINA →  
streptococcosi; colibacillosi ecc**



# RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:

- **AMPLIAMENTO DELLO SPETTRO D'AZIONE**  
(Gram+, Gram-, alcuni  $\beta$ -lattamasi produttori;  
**NON FUNZIONA** contro micoplasmi, Gram- anaerobi  
germi a localizzazione intracellulare)
- **LA DIVERSA CINETICA CONSENTE AZIONE  
RAPIDA ED EFFICACE DELLA BETA-LATTAMINA  
SUI GERMI IN ATTIVA MOLTIPLICAZIONE E  
COMPLETAMENTO DELL'AZIONE BATTERICIDA  
DA PARTE DELL'AMINOGLICOSIDE**



# **RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:**

- **LA DIVERSA DINAMICA CONSENTE AZIONE LESIVA SULLA PARETE CELLULARE DA PARTE DELLA BETA-LATTAMINA CHE PERMETTE UNA MIGLIORE PENETRAZIONE ALL'INTERNO DEL BATTERIO DA PARTE DELL'AMINOGLICOSIDE**
- **LE DIVERSE AZIONI BATTERICIDE CONSENTONO DI AGGREDIRE I BATTERI CON DUE MECCANISMI DIFFERENTI CHE NON INTERFERISCONO TRA LORO**



# **BETALATTAMINE + AMINOGLICOSIDI**

**L'ASSOCIAZIONE AMINOGLICOSIDE + BETA-LATTAMINA  
PRODUCE UN EFFETTO BATTERICIDA SINERGICO CHE  
POTENZIA L'AZIONE DEI 2 FARMACI SOPRATTUTTO NEI  
CONFRONTI DI ENTEROCOCCHI, STREPTOCOCCHI  
E STAFILOCOCCI**

**ASSOCIAZIONE DI 2 BATTERICIDI → 1 TEMPODIPENDENTE  
BETALATTAMINA E 1 CONCENTRAZIONE DIPENDENTE  
AMINOGLICOSIDE CON PK SIMILE**



## **RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:**

- **L'EFFETTO POST-ANTIBIOTICO DELL'AMINOGLICOSIDE ASSICURA UNA MAGGIORE DURATA D'AZIONE ANCHE QUANDO LE CONCENTRAZIONI DI ANTIBIOTICO SCENDONO AL DI SOTTO DEI VALORI DI MIC SITUAZIONE CHE SAREBBE NEGATIVA PER LA SOLA  $\beta$ -LATTAMINA**

## **LIMITI:**

- **CINETICA POCO FAVOREVOLE (basso Vd)**
- **I MICOPLASMI NON SONO INCLUSI NELLO SPETTRO**
- **TRATTAMENTI RIPETUTI O FORME L.A.**

**BETALATTAMINE + POLIPEPTIDI**

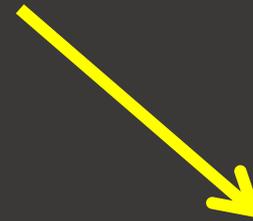
**AMOXICILLINA + COLISTINA**



**PARETE CELLULARE  
GRAM +**



**CINETICA ±**



**MEMBRANA CELLULARE  
GRAM -**

**SINERGISMO DI POTENZIAMENTO**



# **ASSOCIAZIONE TRA ANTIBIOTICI**

## **FENICOLI**

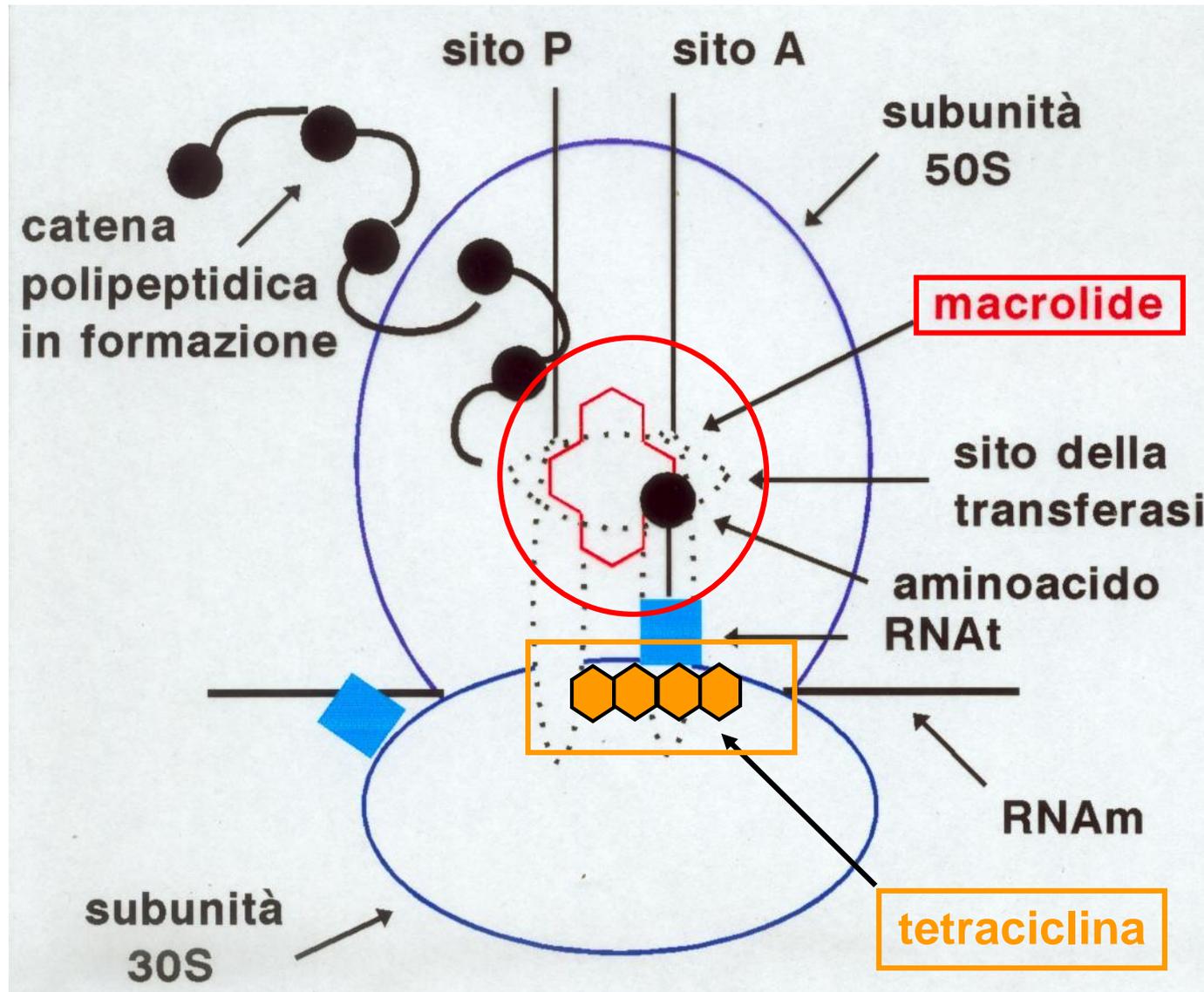
**MEGLIO NON ASSOCIARE I FENICOLI CON ALTRI ANTIBIOTICI:**

**CON UN BATTERICIDA, ESSENDO BATTERIOSTATICI CON PAE,  
L'ANTAGONISMO E' MOLTO MARCATO**

**CON ALTRI BATTERIOSTATICI DATA L'AMPIEZZA DELLO  
SPETTRO SI RENDE INUTILE L'ASSOCIAZIONE →  
A CAUSA DEL MECCANISMO D'AZIONE DI SOLITO E'  
PRESENTE INDIFFERENZA**

**± UTILE FENICOLO-MACROLIDE (es: florfenicolo-spiramicina  
o tilosina)  
PER INFEZIONI COMPLICATE DA MICOPLASMI**

# ASSOCIAZIONE TETRACICLINA-MACROLIDE



## **RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:**

- **LIMITATO AMPLIAMENTO DELLO SPETTRO D'AZIONE → IN PIU' SOLO QUALCHE ANAEROBIO E RESISTENTI ALLE TC  
AUMENTA EFFICACIA SU MICOPLASMI**
- **AUMENTO DELL'EFFICACIA AGENDO SULLA BIOSINTESI DELLE PROTEINE IN 2 PUNTI DIVERSI  
MENO POSSIBILITA' DI CEPPI RESISTENTI**
- **ELEVATA CONCENTRAZIONE TISSUTALE (es polmone per nuovi macrolidi)**
- **EFFETTO POST-ANTIBIOTICO (nuovi macrolidi)**

# ASSOCIAZIONE TETRACICLINE

CON MACROLIDI e PLEUROMUTILINE → micoplasmi e actinobacilli

CON PLEUROMUTILINE → micoplasmi actinobacilli hemophilus

CON SULFAMIDICI → streptococchi; **malattie respiratorie\*** e intestinali

CON FENICOLI → malattie respiratorie

**\* Dipende dalla tetraciclina → doxi più potente ed appropriata**

ATTENZIONE AD ASSOCIARE CON BATTERICIDI SPESSO INDIFFERENZA  
IN MOLTI CASI → ANTAGONISMO SOPRATTUTTO CON BETA-LATTAMINE  
QUALCUNO RIPORTA SUCCESSI CONTRO P. multocida e M. haemolitica

**Risultati discordanti**

CON FLUOROCHINOLONI ANTAGONISMO MARCATO



# **ASSOCIAZIONE SULFAMIDICO-SULFAMIDICO RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:**

- **NON AUMENTA LO SPETTRO D'AZIONE → POTENZA =**
- **DIMINUISCE LA TOSSICITA' (non è un grosso problema)**
- **LIMITA (poco) L'INSORGENZA DI RESISTENZA**

# ASSOCIAZIONE SULFAMIDICI-DIAMINOPIRIMIDINE



# ASSOCIAZIONE SULFAMIDICI-PIRIMIDINE

## RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:

- POTENZIAMENTO DEL MECCANISMO D'AZIONE
- ASSICURA COMUNQUE EFFETTO BATTERICIDA AGENDO SU 2 PUNTI DIVERSI DEL PASSAGGIO METABOLICO DELLA SINTESI DELL'ACIDO FOLINICO
- INDUCE EFFETTO BATTERICIDA SE RISPETTATE ALCUNE CONDIZIONI → RAGGIUNGIMENTO E MANTENIMENTO DI ADEGUATO RAPPORTO TRA I 2 FARMACI (*in vivo vero solo in alcuni distretti dell'organismo!*)
- L'ASSOCIAZIONE UTILE CON GERMI SULFAMIDO-R E' UN APRIMA SCELTA CONTRO Gram+ E ALCUNI BACILLI GRAM-

# ASSOCIAZIONE SULFAMIDICI-PIRIMIDINE

## LIMITI:

- **EFFETTO BATTERICIDA SOLO SE RISPETTATO 5:1 IN VIVO VERO SOLO IN DETERMINATI DISTRETTI TISSUTALI (es: gastrointestinale se somministrato per os, circolo ematico se EV, apparato urinario sempre)**
- **Vd LIMITATO (sulfamidici) → TRATTAMENTI RIPETUTI**
- **RESISTENZE (esistenti e a rapida insorgenza)**
- **COCCHI GRAM- E MICOPLASMI POCO SENSIBILI**

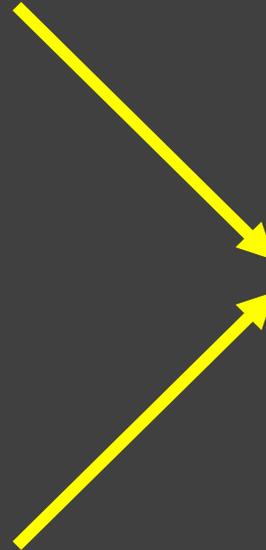


# ASSOCIAZIONE FCHINOLONE+BETALATTAMINA

F-CHINOLONE  
CONCENTRAZIONE  
DIPENDENTE CON PAE

BATTERICIDI

$\beta$ -LATTAMINA  
TEMPO-DIPENDENTE



**SINERGISMO**  
AMPLIAMENTO  
DELLO SPETTRO  
CINETICA  
FAVOREVOLE  
↓RESISTENZE



# PLEUROMUTILINE

**L'ASSOCIAZIONE CON ALTRI BATTERIOSTATICI RISULTA  
DI NOTEVOLE UTILITA'**

**(es: tetracicline, macrolidi, lincomicina) → SINERGISMO**

**L'ASSOCIAZIONE CON BATTERICIDI (es:  $\beta$ -lattamine)  
RISULTA SPESSO IN INDIFFERENZA O ANTAGONISMO**

**SPETTRO D'AZIONE (TIAMULINA-VALNEMULINA)  
COMPREDENTE BATTERI GRAM+, Clostridi,  
Micoplasmi, Haemophilus, Campylobacter,  
Treponemi**

# TERAPIA ANTIMICROBICA

## ASSOCIAZIONE TRA ANTIBIOTICI

- **SOLO SE ESISTE UN RAZIONALE**
- **SOLO SE ESISTONO EVIDENZE DI SINERGISMO, DIMINUIZIONE DELLA TOSSICITA', POTENZIAMENTO (batteriostatico→battericida), VANTAGGIO ECONOMICO**
- **I RISCHI SONO:  
ANTAGONISMO → FALLIMENTO TERAPEUTICO, INFEZIONI SUBCLINICHE O CRONICHE, USO INUTILE DI ANTIBIOTICI (depotenziamento), RESISTENZE, SVANTAGGIO ECONOMICO**
- INDIFFERENZA → RESISTENZA, USO INUTILE DI ANTIBIOTICI, SVANTAGGIO ECONOMICO**

Associazioni	Effetto prevalente*
Betalattamine + Aminoglicosidi	sinergismo
Amoxicillina + acido clavulanico	sinergismo
Sulfamidico + diaminopirimidina	sinergismo
Betalattamine + Fluorochinoloni	sinergismo/indifferenza
Betalattamine + fenicolo	antagonismo
Betalattamine + Tetracicline	antagonismo
Fluorochinoloni + fenicolo	antagonismo
Fluorochinoloni + Tetracicline	antagonismo

# LINEE GUIDA



## NEWS

IL CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE CRN-AR E NATIONAL REFERENCE LABORATORY NRL-AR

ANTIBIOTICORESISTENZA

I SISTEMI INFORMATIVI DEL CRAB

RICERCA

PUBBLICAZIONI

LINEE GUIDA E STRUMENTI

PIANO MONITORAGGIO RESISTENZA ANTIMICROBICA (2013/652/EU):

"PILLOLE" PER IL VETERINARIO PRATICO

"PILLOLE" PER IL CONSUMATORE

## LINEE GUIDA SULL'USO PRUDENTE DEGLI ANTIBIOTICI

La Regione Emilia - Romagna, con Nota regionale n. 419182 del 07 giugno 2018 ha ufficializzato le Linee Guida sull'uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento suino, bovino e negli animali da compagnia.

<http://www.alimenti-salute.it/taxonomy/term/1230>

Il risultato raggiunto è stato frutto di un lavoro multidisciplinare che ha coinvolto tecnici di Istituti Zooprofilattici Sperimentali, Aziende Usi regionali, Università di Bologna e Veterinari Liberi Professionisti, con la revisione e l'approvazione da parte del Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRAB); i tre documenti sono stati presentati anche al Ministero della Salute e al Coordinamento Interregionale, in attesa dell'approvazione da parte della Conferenza Stato-Regioni, **con l'ottica di diventare un punto di riferimento a livello nazionale.**

[Linee Guida Uso dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte](#)

[Linee Guida Uso degli antibiotici nell'allevamento suino](#)

[Linee Guida Uso dell'antibiotico negli animali da compagnia](#)

Le Linee Guida rappresentano strumenti pratici importanti, di indubbia utilità nell'ambito delle attività del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibioticoresistenza nel settore animale.

[http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2660](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2660)

**Tabella 6:** Pannello di antibiotici per la valutazione della sensibilità dei ceppi batterici isolati da suino

Gram + (es. <i>S. suis</i> )	Gram – (es. <i>E. coli</i> )	Gram – (es. <i>P. multocida</i> <i>A. pleuropneumoniae</i> )
Ac. Nalidixico	Ac. Nalidixico	Amoxicillina + Ac. clavulanico
Amoxicillina + Ac. clavulanico	Amoxicillina + Ac. clavulanico	Ampicillina
Ampicillina	Ampicillina	Cefalotina
Cefalotina	Cefazolina*	Ceftiofur
Ceftiofur	Colistina**	Enrofloxacin
Enrofloxacin	Enrofloxacin	Florfenicolo
Florfenicolo	Florfenicolo	Gentamicina
Eritromicina	Gentamicina*	Trimethoprim + Sulfametossazolo
Kanamicina	Kanamicina*	Tetraciclina
Trimethoprim + Sulfametossazolo	Trimethoprim + Sulfametossazolo	Spectinomicina
Tetraciclina	Tetraciclina	Tiamulina
Penicillina		Tilmicosina

\* Da non testare per *Salmonella* spp. (vedi **Box 1**)

\*\* N.B.: da non impiegare nei test in Disk diffusion, poiché il metodo non è predittivo dello status reale di Sensibilità dell'agente testato

### Box 1

Per una maggiore consapevolezza del veterinario, è necessario ricordare che le cefalosporine di prima e seconda generazione e gli aminoglicosidi, anche qualora risultino efficaci *in vitro*, non sono terapeuticamente efficaci in vivo nei confronti delle malattie sostenute da *Salmonella*, a causa delle caratteristiche fisico-chimiche e farmacocinetiche di queste classi di molecole e delle caratteristiche infettivologiche e patogenetiche di *Salmonella*. In particolare, è noto che gli aminoglicosidi non sono efficaci verso agenti che, durante la patogenesi dell'infezione, possono avere una fase intracellulare. Non è pertanto corretto usare gli aminoglicosidi neppure nelle enterocoliti da *Salmonella* del suino in quanto *Salmonella*, oltre a riprodursi a livello intracellulare, invade e supera la lamina propria e spesso si localizza nel tessuto linfoide tributario.

- **“Antibiotico di prima scelta”**: può essere utilizzato sulla base della diagnosi clinica del veterinario. È comunque opportuno che la diagnosi sia confermata su base eziologica in modo da potere confermare l’accuratezza della prescrizione e potere intervenire in modo efficace in caso di insuccesso terapeutico. Sebbene la via individuale, limitata ai soli animali ammalati, sia sempre da considerare preferibile, è possibile utilizzare l’antibiotico anche per uso di massa (metafilassi). L’utilizzo profilattico deve essere evitato e/o limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- **“Antibiotico di seconda scelta”**: dovrebbe essere utilizzato in seguito ad una diagnosi eziologica precisa e ad un test di sensibilità *in vitro* che dimostri l’inefficacia dei farmaci di “prima scelta” e /o un comprovato insuccesso terapeutico di tutti i farmaci di I scelta. Sebbene la via individuale sia sempre da considerare preferibile è possibile utilizzarlo anche come uso di massa (metafilattico). L’utilizzo profilattico deve essere limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore.
- **“Antibiotico di ultima scelta”**: dovrebbe essere utilizzato in seguito a diagnosi eziologica precisa e ad un test di sensibilità *in vitro* che dimostri l’inefficacia dei farmaci di prima e seconda scelta e /o un comprovato insuccesso terapeutico di tutti i farmaci di I e II scelta. Questi farmaci dovrebbero essere utilizzati solo per il trattamento individuale di animali ammalati. L’utilizzo attraverso l’acqua o il mangime (laddove consentito Es. colistina e macrolidi) dovrebbe essere limitato all’uso terapeutico del gruppo di animali ammalati. L’utilizzo metafilattico deve essere limitato a casi eccezionali e giustificato dal veterinario prescrittore. Salvo casi eccezionali, giustificati in modo esaustivo dal veterinario e comunque limitati nel tempo, l’utilizzo profilattico non è accettabile.

**Tabella 7:** Schema di categorizzazione antibiotico I, II e III scelta

Antibiotico	DIAGNOSI	Trattamento INDIVIDUALE	Trattamento MASSA	
			Metafilattico	Profilattico
I° SCELTA	Clinica: sintomatologica	da preferire	possibile	evitato e/o limitato a casi eccezionali
II° SCELTA	Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° Scelta	da preferire	possibile	evitato e/o limitato a casi eccezionali
III° SCELTA	Diagnosi eziologica + test di sensibilità; resistenza e/o inefficacia antibiotici I° e II° Scelta	da preferire	solo in casi eccezionali, adeguatamente documentati	Non accettabile

**Tabella 8:** Scelta degli antibiotici per la terapia delle principali patologie del suino

Malattia	Antibiotico di I scelta	Antibiotico di II scelta	Antibiotico di III scelta	Profilassi vaccinale
Diarrea neonatale da <i>Escherichia coli</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomicina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo)	Amminosidina Amoxicillina Amoxicillina + ac. clavulanico Apramicina Gentamicina Lincomicina + spectinomicina Neomicina	Colistina Chinolonici	Vaccinazione scrofe
Diarrea post-svezzamento da <i>Escherichia coli</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomicina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo) Zinco Ossido*	Amminosidina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico Apramicina Gentamicina Neomicina Lincomicina+ spectinomicina	Colistina Chinolonici	Vaccino vivo orale per E. coli ETEC
Entero-colite da <i>Salmonella</i>	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomicina Tetraciline Amfenicoli (Tiamfenicolo)	Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico Lincomicina+ spectinomicina	Colistina Chinolonici	
Salmonellosi sistemica ( <i>S. choleraesuis</i> )	Sulfamidici/sulfamidici potenziati Spectinomicina Tetraciline Florfenicolo/Tiamfenicolo	Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico Lincomicina+ spectinomicina	Cefalosporine III-IV gen. Chinolonici	
Streptococcosi	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Cefalosporine di I e II gen Tetraciline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Penicillina + streptomina	Cefalosporine III-IV gen.**	NO

Enterite neonatale da <i>Cl. perfringens</i> Colite da <i>Cl. difficile</i>	Cefalosporine di I e II gen Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Amoxicillina Ampicillina Penicillina Amoxicillina + ac. clavulanico	Macrolidi	Vaccinazione scrofe ( <i>Cl.perfringens</i> tipo C)
Ileite da <i>Lawsonia intracellularis</i>	Tetracicline Lincomicina Tiamulina	//	Macrolidi	SI (vaccino vivo orale)
Malattia	Antibiotico di I scelta	Antibiotico di II scelta	Antibiotico di III scelta	Profilassi vaccinale
Dissenteria emorragica ( <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> ) Colite da <i>Brachyspira pilosicoli</i>	Lincomicina Tiamulina Valnemulina	//	Macrolidi	NO
Polmonite enzootica	Lincomicina Tiamulina Tetracicline Valnemulina	//	Macrolidi	SI
Polmonite da <i>Pasteurella multocida</i>	Cefalosporine I-II gen. Florfenicolo /Tiamfenicolo Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac.clavulanico	Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi	NO
Pleuropolmonite ( <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> )	Cefalosporine I-II gen. Florfenicolo/Tiamfenicolo Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac. clavulanico	Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi	SI
Malattia di Glasser (polisierosite)	Florfenicolo /Tiamfenicolo Tetracicline Sulfamidici/sulfamidici potenziati Cefalosporine I-II gen	Penicillina Ampicillina Amoxicillina Amoxicillina+ ac. clavulanico	Cefalosporine III-IV gen.** Chinoloni Macrolidi	SI (sierotipi 4-5)

\* La sua categorizzazione come antibiotico di prima scelta dovrà probabilmente essere rivista a breve sulla base delle decisioni comunitarie circa la sua restrizione di utilizzo (EMA/V/A/108; EMA/709250/2015; Nota Ministero 3825-P 15/02/2017)

\*\* Vedi **Box 2**

# TERAPIA ANTIMICROBICA

## Box 2

*Streptococcus suis* è generalmente sensibile a penicillina, aminopenicilline e cefalosporine di 1<sup>a</sup> generazione: l'uso empirico (come prima scelta) di cefalosporine di 3-4<sup>o</sup> generazione non è pertanto giustificato. Analogamente l'approccio terapeutico prudente nei confronti di *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Pasteurella multocida* non prevede l'utilizzo empirico di tali molecole. È noto infatti che l'utilizzo non prudente di cefalosporine di 3<sup>a</sup>-4<sup>o</sup> generazione verso batteri sensibili ad antibiotici di prima e seconda scelta seleziona e diffonde resistenze in agenti patogeni specifici o opportunisti degli animali (es. *Escherichia coli*) ed in agenti zoonosici quali, ad esempio, *Staphylococcus aureus* LA-MRSA e *Salmonella* spp.

# TERAPIA ANTIMICROBICA

un numero ragionevole di test in vitro per isolato batterico, un range di classi e sottoclassi di molecole adeguato allo scopo del servizio diagnostico, ed in funzione della terapia. Nella Tabella seguente è compreso un elenco delle molecole prototipo e delle relative molecole rappresentate.

MOLECOLA PROTOTIPO	MOLECOLE RAPPRESENTATE DAL PROTOTIPO
Penicillina G <sup>#</sup>	Penicillina, Penetamato
Ampicillina	Ampicillina, Amoxicillina, Etacillina
Oxacillina	Oxacillina, Meticillina, Cloxacillina, Flucoxacillina, Nafcillina
Amoxicillina + ac. clavulanico <sup>§</sup>	Amoxicillina + ac. clavulanico
Cefalotina	Tutte le Cefalosporine di 1 <sup>a</sup> generazione: Cefalotina, Cefadroxil, Cefalexina, Cefapirina, Cefradina, Cefaclor, (Cefazolina: testare separatamente in Enterobacteriaceae), Cefacettrile, Cefalonio
Ceftiofur (Cefotaxime)	Cefalosporine a spettro esteso, Oxymino-cefalosporine (Ceftiofur, Cefoperazone, Cefpodoxime), Cefquinome
[Cefpodoxime]	Cefalosporine a Spettro esteso, Oxymino-cefalosporine (Cefpodoxime: cani e gatti)
Clindamicina	Clindamicina, Lincomicina (Pirlimicina)
[Pirlimicina]	Pirlimicina (Clindamicina, Lincomicina)
Cloramfenicolo	Cloramfenicolo (se esito AST è S, l'esito è rappresentativo anche per quello di Florfenicol*)
Tetraciclina	Tetraciclina, Clortetraciclina, Doxyciclina, Minociclina, Oxytetraciclina. Se esito AST è R, esito AST per Doxyciclina potrebbe ancora essere S ( <i>Staphylococcus spp</i> )**
[Doxiciclina]	Doxiciclina, Tetraciclina (vedi sopra)
Trimethoprim-Sulfametoxazolo	Sulfonamidi potenziati con Trimethoprim
Sulfisoxazolo (Sulfametoxazolo)	Tutti i Sulfonamidi
Enrofloxacin	Enrofloxacin, Danofloxacin, Ciprofloxacina, Marbofloxacina, Orbifloxacina, Pradofloxacina (fluorochinoloni in genere)
Acido Nalidixico	Acido Nalidixico, Flumequine (chinoloni)
Kanamicina***	Kanamicina, Neomicina (Framicetina)
Gentamicina***	Gentamicina (Tobramicina), Apramicina
Amikacina	Amikacina
Eritromicina	Macrolidi (14-15 membered): Eritromicina, Tulathromicina, Gamithromicina, (Tilosina), (per <i>Staphylococcus spp</i> )

*Mantova 28 giugno 2019*



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**