



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





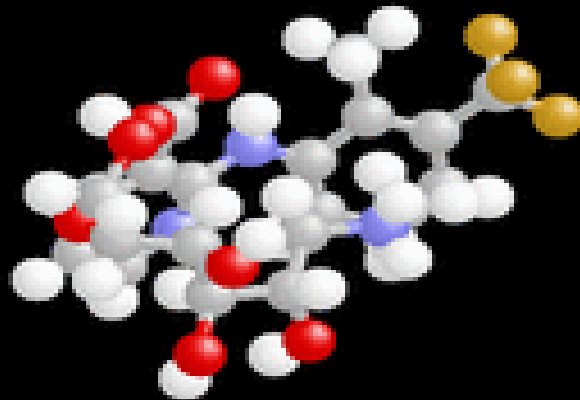
NUOVE CLASSI

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

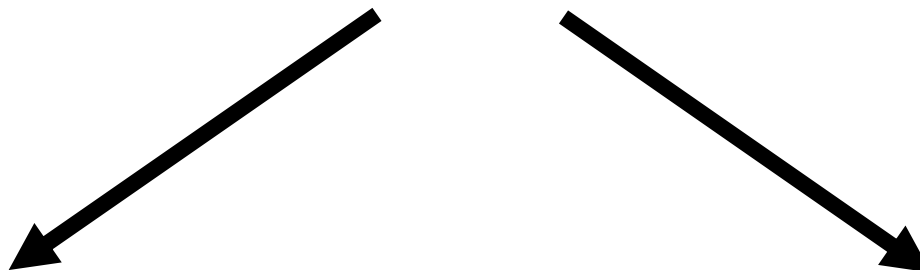
-ANTIBIOGRAMMA (ISOLAMENTO)

-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

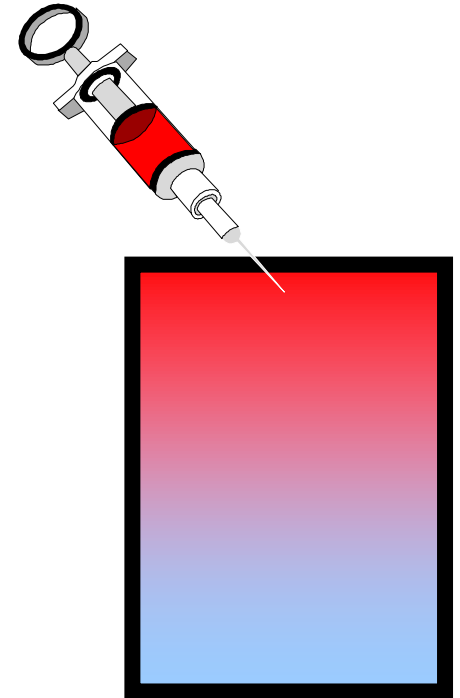
IDROSOLUBILE

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



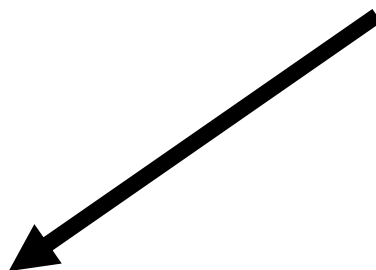
**V_d = AL VOLUME TEORICO DI H_2O
CORPOREA IN CUI LA QUANTITA DI
FARMACO PRESENTE NELL'ORGANISMO
E' IN GRADO DI PENETRARE
ALL'EQUILIBRIO
POSTO L'ORGANISMO ANIMALE COME
UNO SCOMPARTO UNICO E CHE LA SUA
CONCENTRAZIONE SIA UNIFORME E PARI
ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA**



FARMACODINAMICA

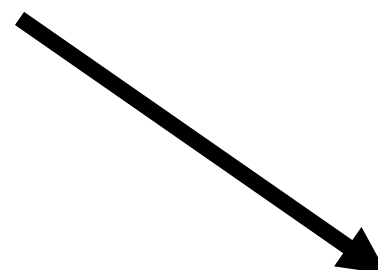
DEI PRINCIPALI CHEMIOANTIBIOTICI

CONCETTO DI ANTIBIOTICO AD AZIONE:



BATTERICIDA

ES: penicilline cefalosporine,
chinoloni, aminoglicosidi
polipeptidi



BATTERIOSTATICA

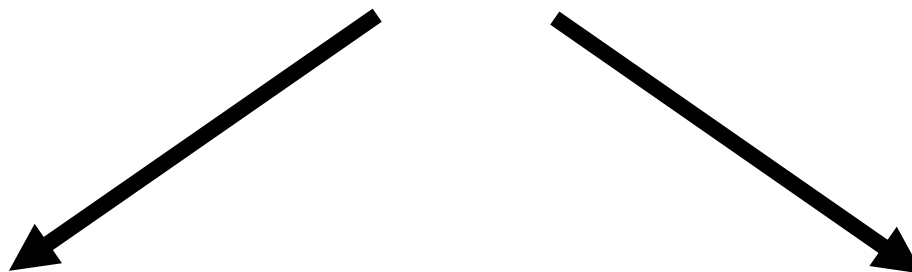
ES: macrolidi, fenicoli,
tetracicline, sulfamidici
diaminopirimidine, pleuromutiline



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

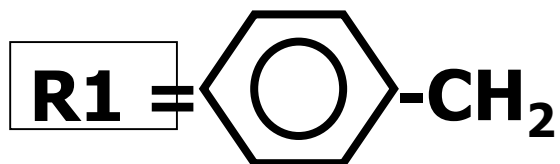
- Penicillina G (benzilpenicillina)
- Penicillina V (fenossimetilpenicillina: biosintetica)

2 PENICILLINE SEMISINTETICHE

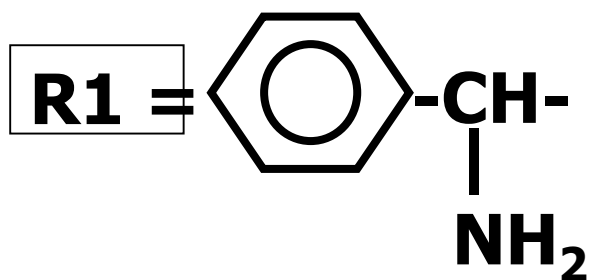
- Penicilline ad ampio spettro
 - A) Aminopenicilline: Ampicillina
Amoxicillina
 - B) Carbossipenicilline: Carbenicillina
 - C) Ureidopenicilline: Piperacillina
- Penicilline resistenti alla penicillinasi
 - A) Meticillina
 - B) Isossazolilpenicilline: Oxacillina
Cloxacillina
Dicloxacillina



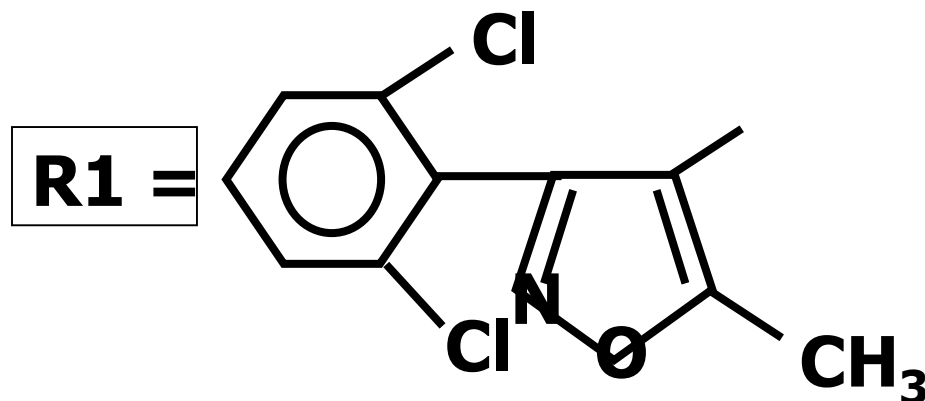
PENICILLINE



PENICILLINA G* & V*
PENETAMATO*



AMPICILLINA*
AMOXICILLINA*



OXACILLINA*
CLOXACILLINA*
DICLOXACILLINA*

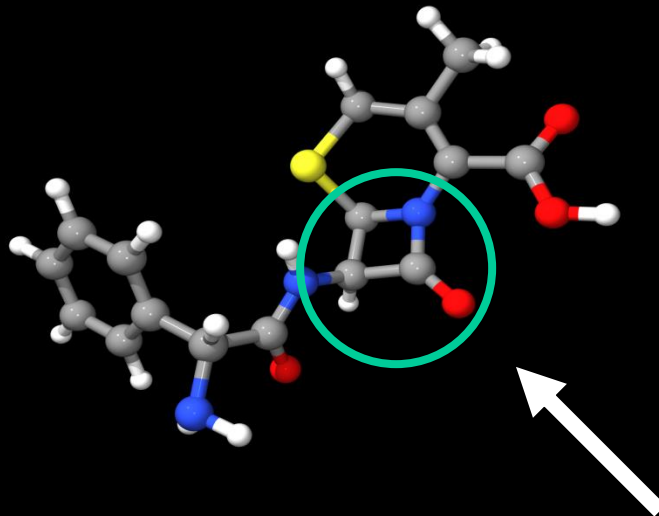
(NAFCILLINA*)

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

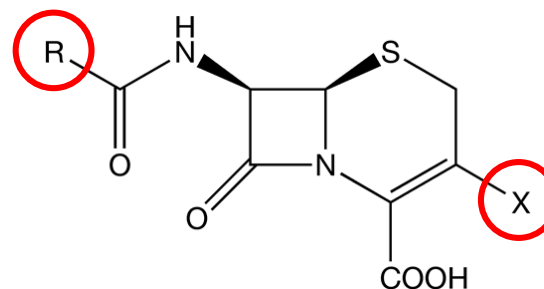
CLASSIFICAZIONE

1- CEFALOSPORINE DI I GENERAZIONE

2- DI II GENERAZIONE

3- DI III GENERAZIONE

4- DI IV GENERAZIONE



ACIDO 6-AMINO CEFALOSPORINICO

GRAM+



GRAM-

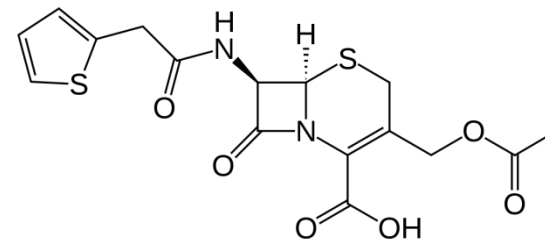
CEFALOSPORINE

CLASSIFICAZIONE

1- CEFALOSPORINE DI I GENERAZIONE

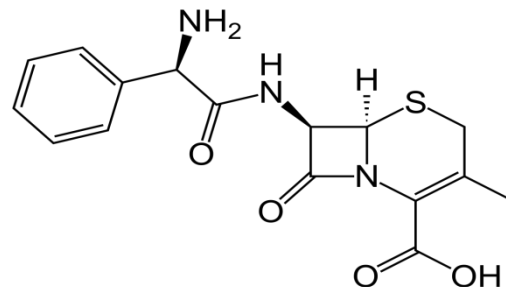
- NON ASSORBITE X VIA ORALE:

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



cefalotina

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



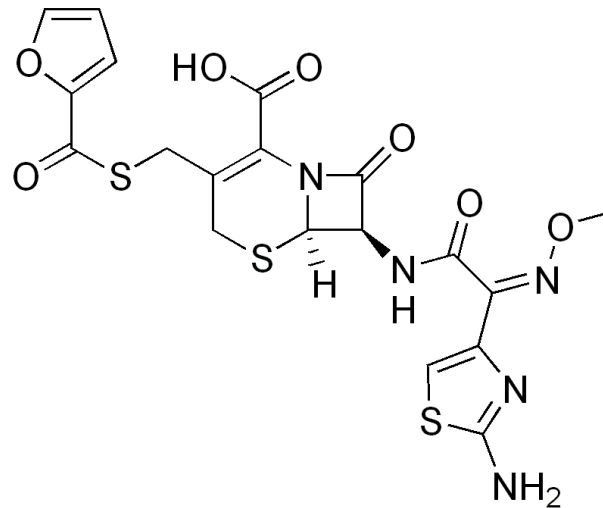
cefalexina

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 β LATTAMASI
cefquinome*, cefpiroma



AMINOGLICOSIDI

CLASSIFICAZIONE

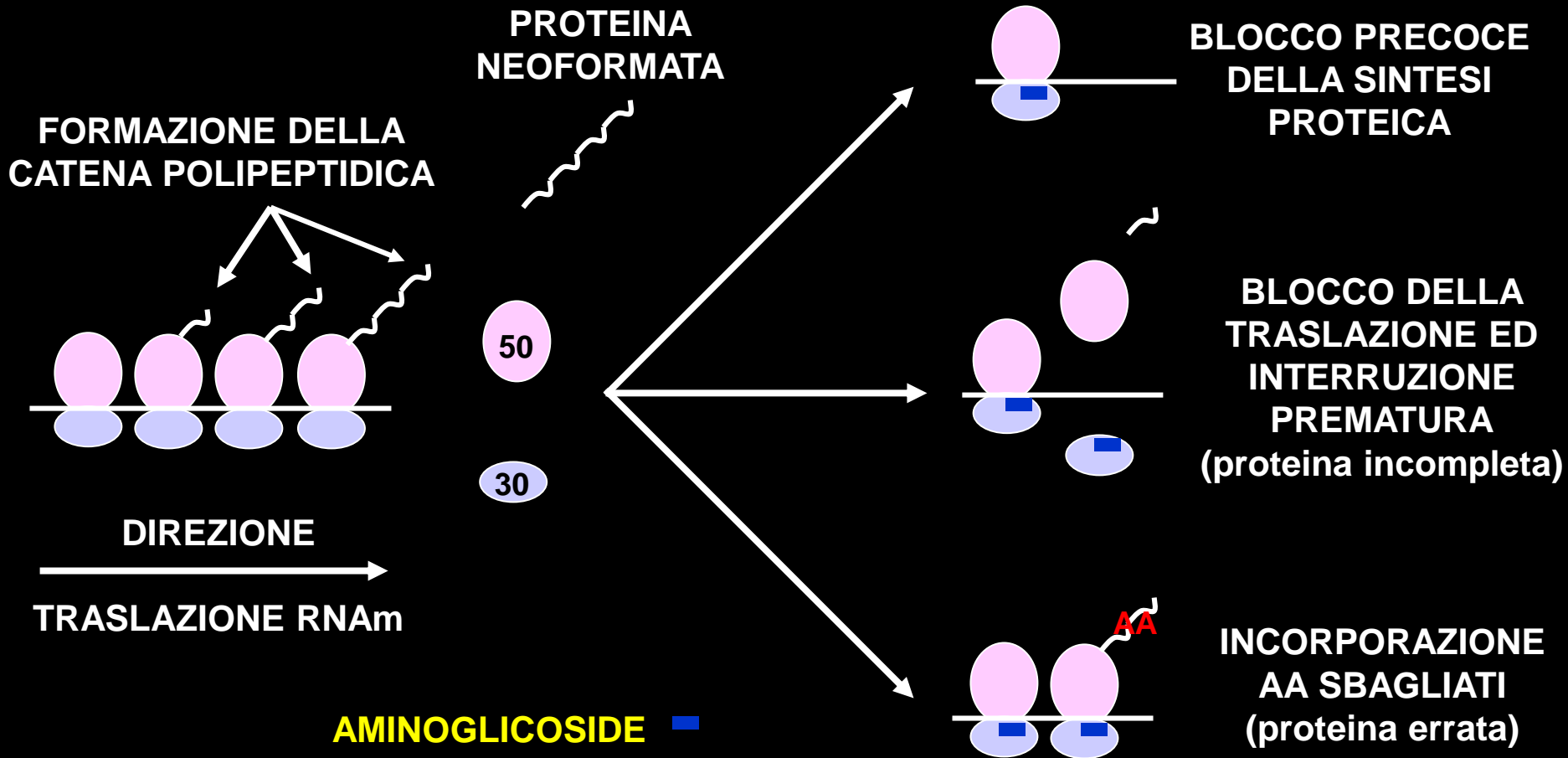
1- NATURALI

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

TETRACICLINE

CLASSIFICAZIONE

1- NATURALI

DA FUNGHI DEL GENERE Streptomyces:

CLORTETRACICLINA* (AUREOMICINA),

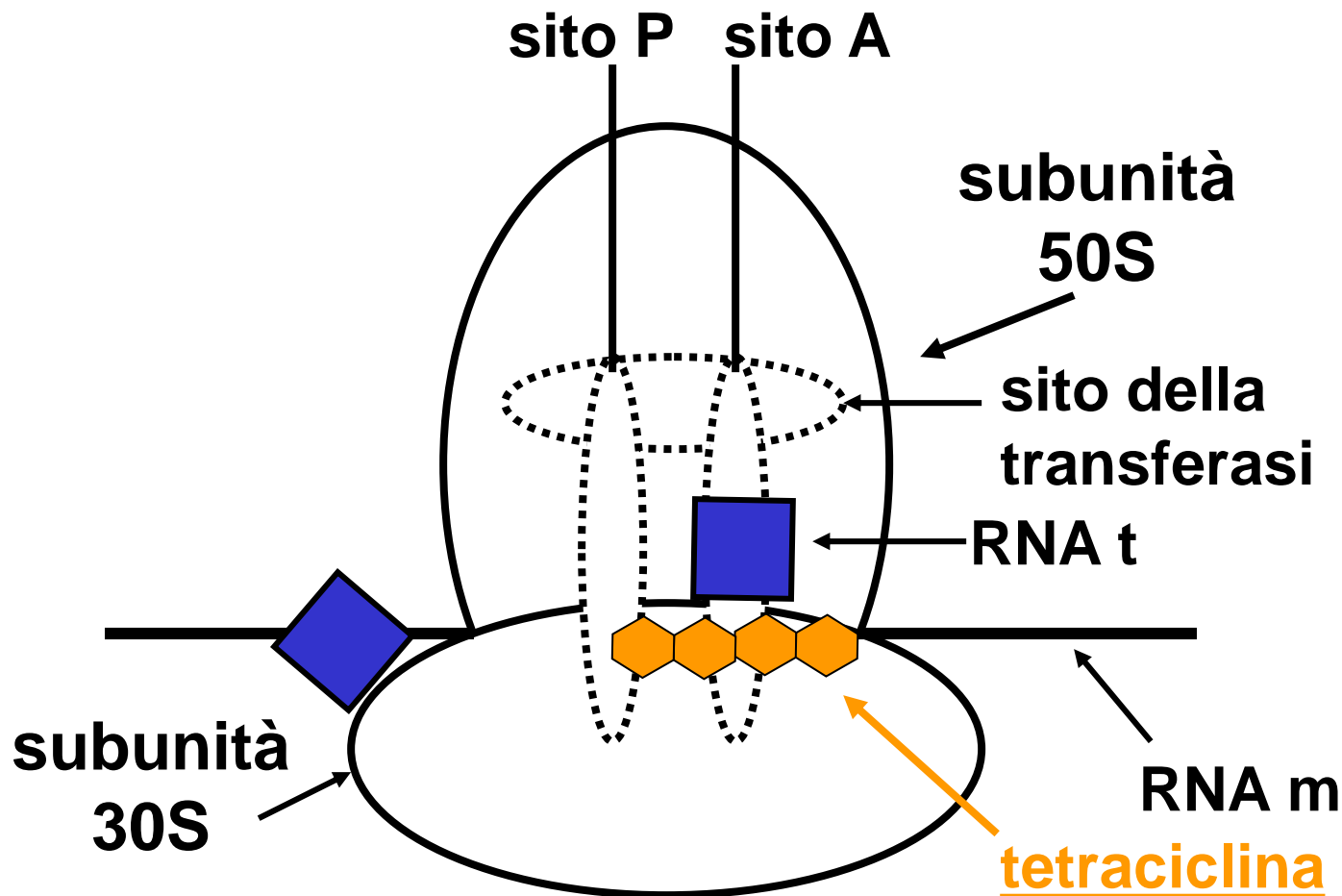
OSSITETRACICLINA* (TERRAMICINA),

TETRACICLINA*, DIMETILCLORTETRACICLINA

2- SEMISINTETICHE

DOXICICLINA*, MINOCICLINA,

MECCANISMO D'AZIONE - TETRACICLINE



TETRACICLINE

ATTIVITA' ANTIBATTERICA

SPETTRO D'AZIONE

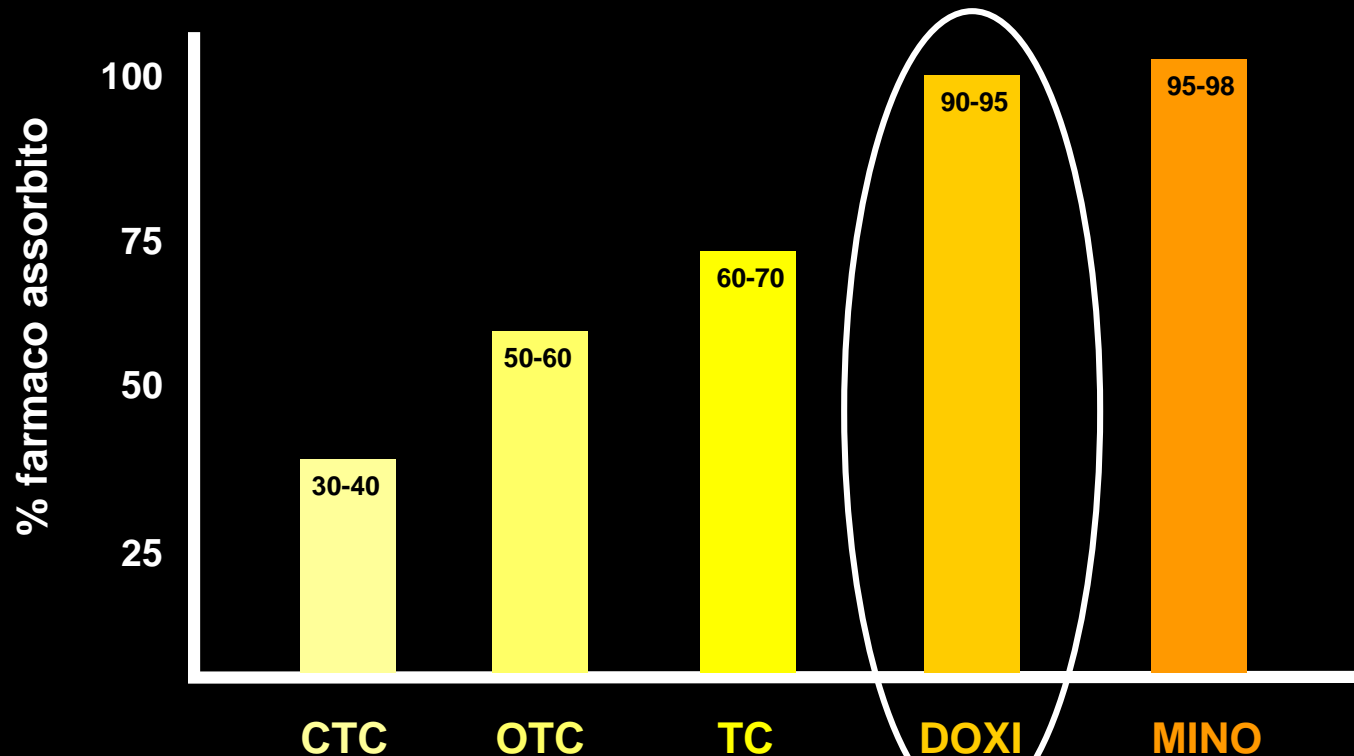
- AMPIO SPETTRO: aerobi gram+ e gram- (MIC più elevate), rickettsie, clamidie, micoplasmi (\pm), spirochete, leptospire, actinomiceti (\pm), alcuni protozoi (amebe, coccidi)
- RESISTENTI: proteus, pseudomonas, enterococchi, alcuni ceppi di stafilococchi e in genere gli anaerobi

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**

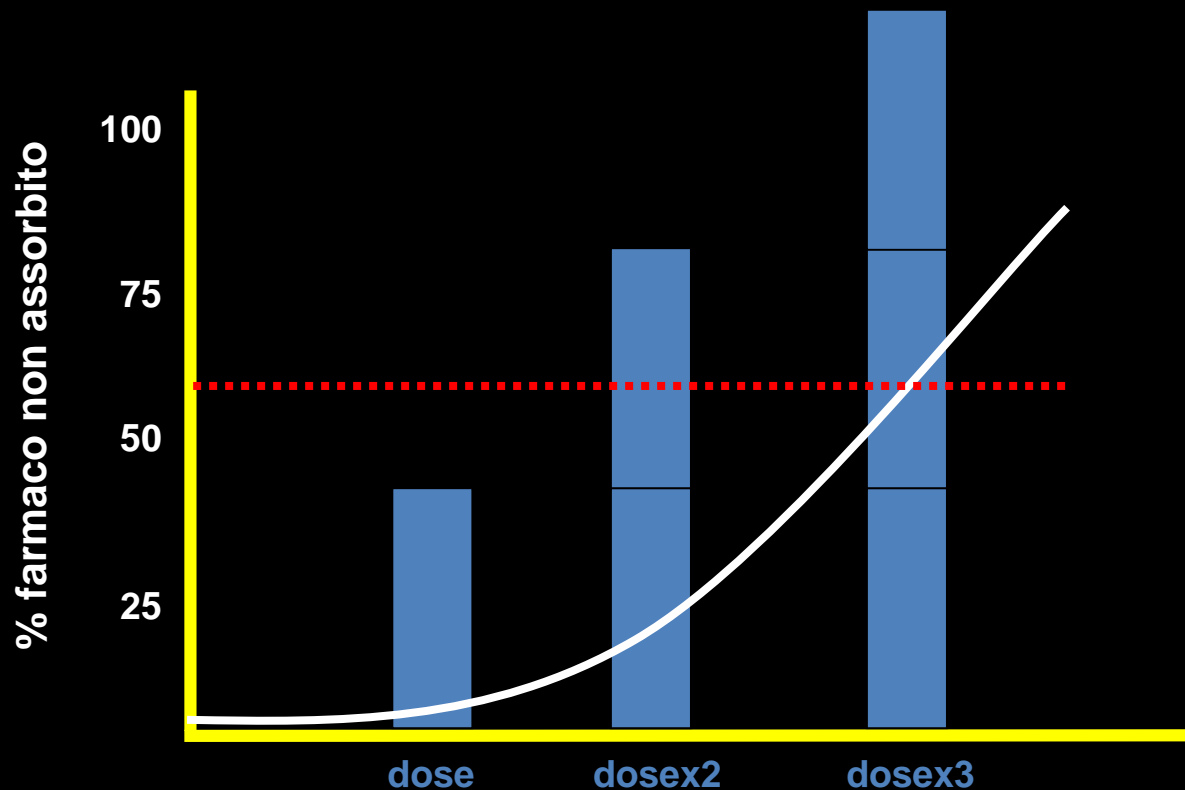
TETRACICLINE

FARMACOCINETICA



ASSORBIMENTO PER VIA ORALE

TETRACICLINE



**ALL'AUMENTARE DELLA DOSE SOMMINISTRATA
CRESCe 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)

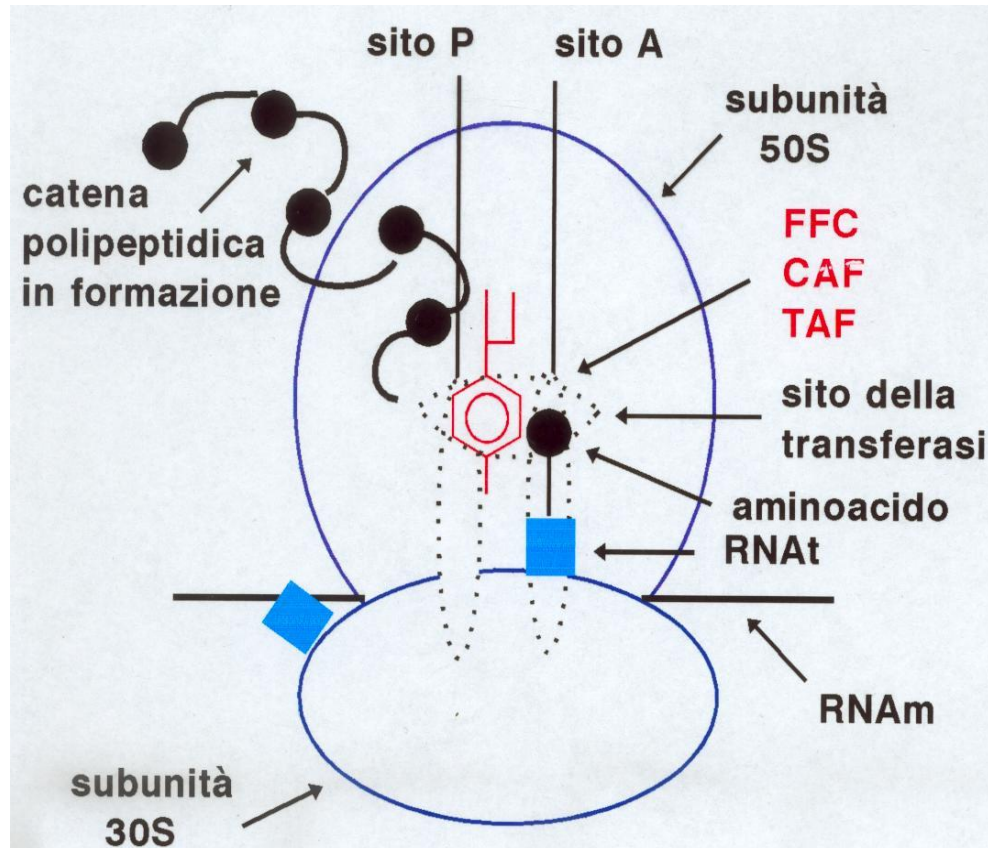
Sono tutti lipofili e liposolubili

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....

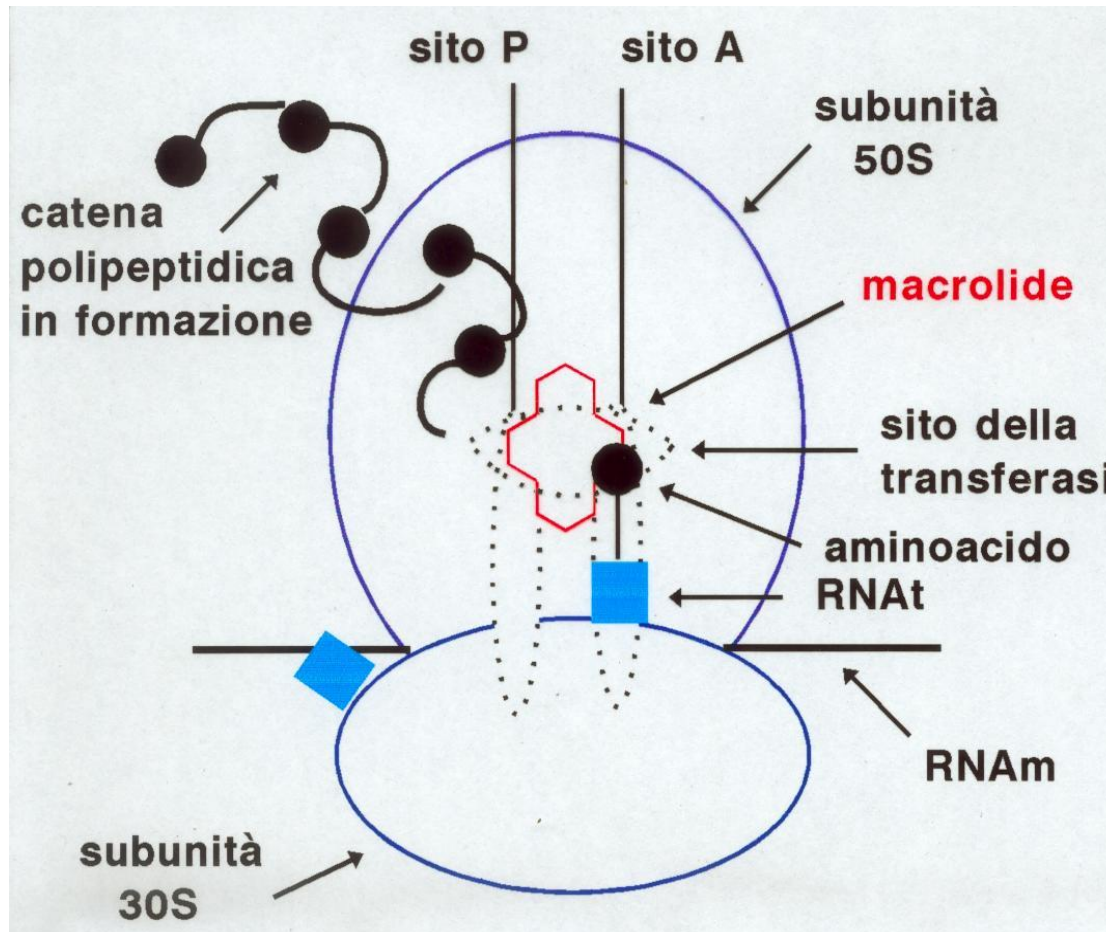
(molto liposolubili, Vd elevato,

Legame F-P tissutale, T^{1/2} 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

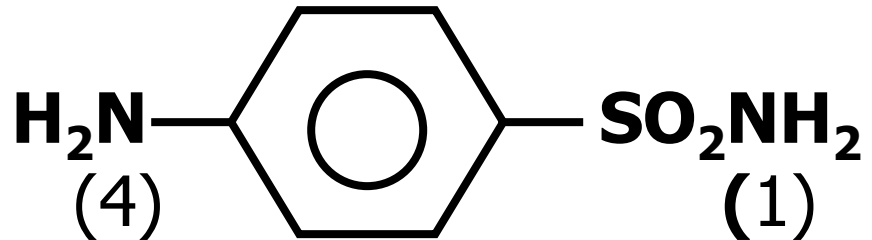
chiamati anche glicopeptidi

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

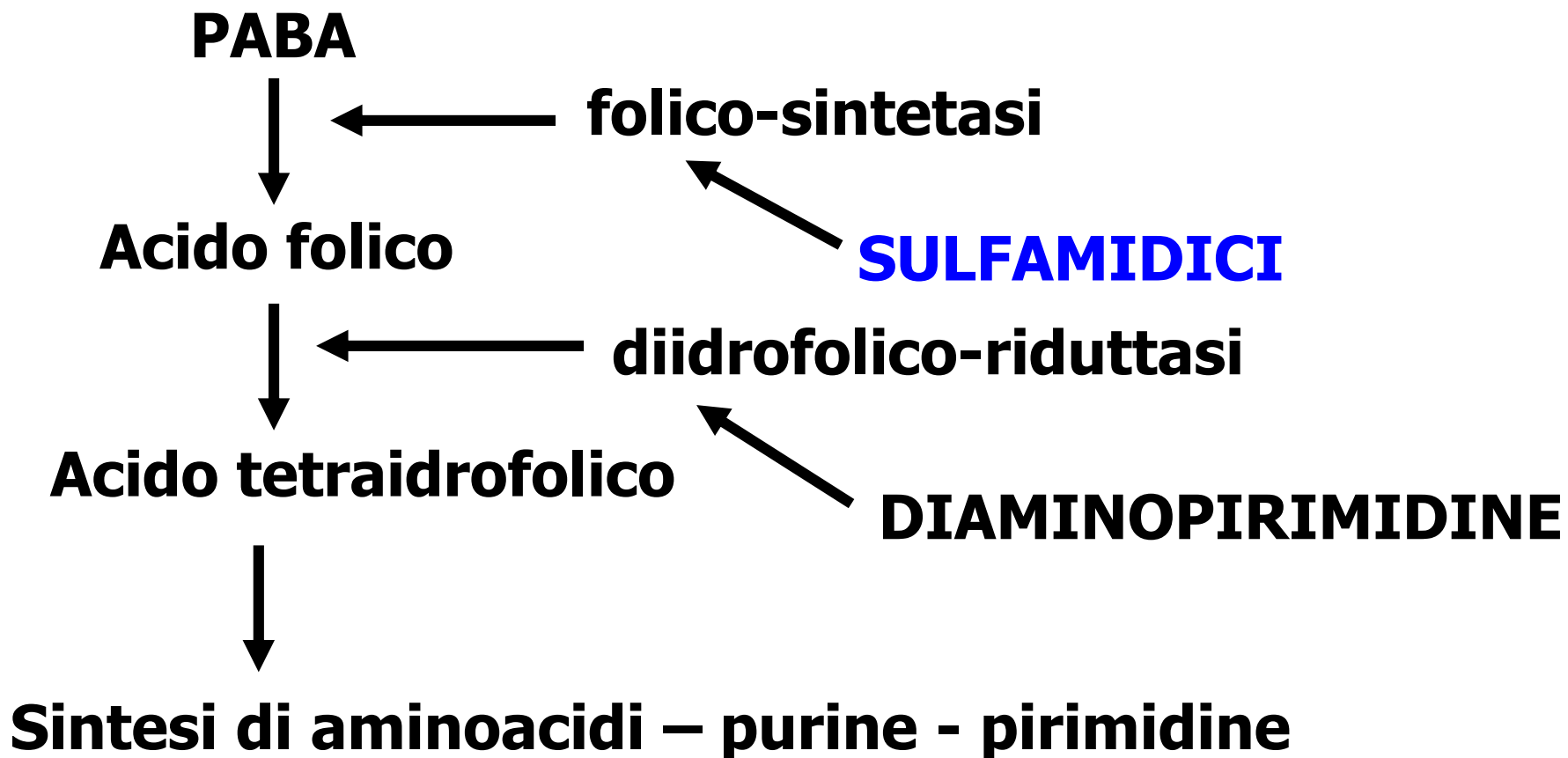
CLASSIFICAZIONE

- 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)

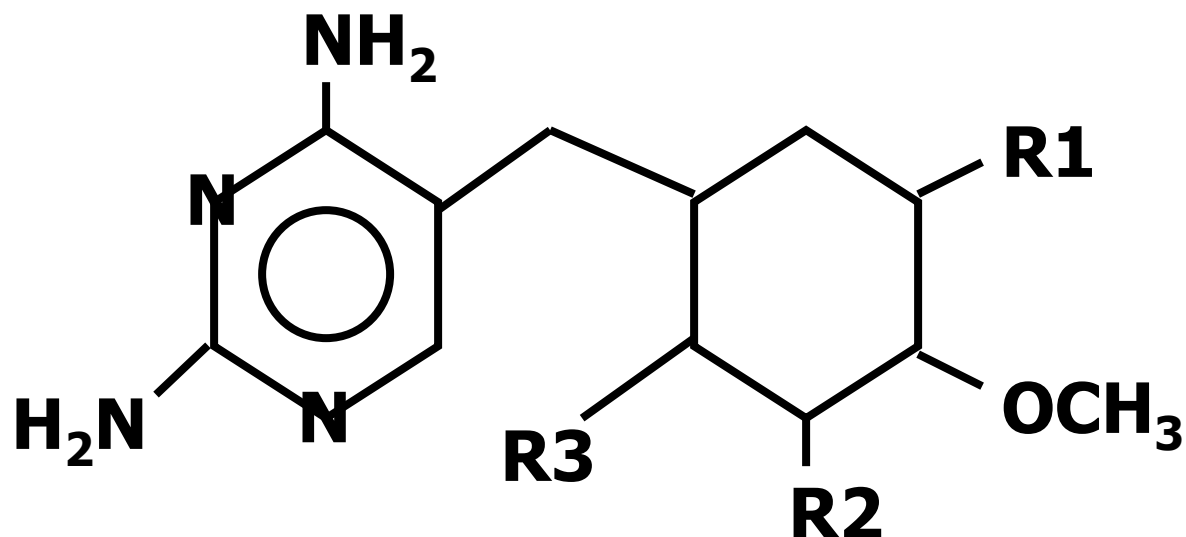
- C) **SULFAMIDICI SISTEMICI A LUNGA DURATA DI AZIONE** (sulfadimetossina, sulfamonometossina, sulfametossipiridazina, sulfacloropirazina, sulfametossazolo)

MECCANISMO D'AZIONE



TIPICI BATTERIOSTATICI TEMPO DIPENDENTI

DIAMINOPYRIMIDINE



TRIMETOPRIM* – PIRIMETAMINA ecc

Sono basi (pKa ~ 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)

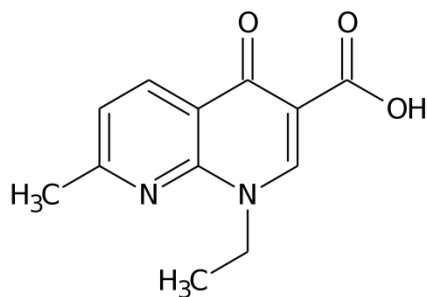
A SEGUITO DI SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA



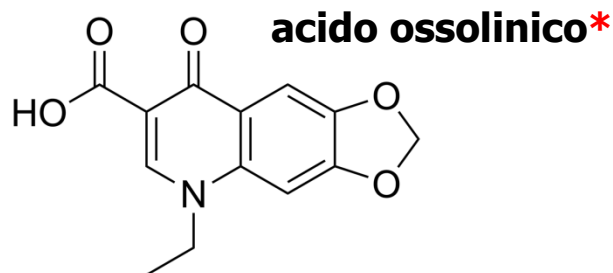
**INIBIZIONE PER COMPLESSAZIONE (stabile) DEL CYP 3A
PERDURA PER UN TEMPO MAGGIORE DELL'EMIVITA
DELL'ENZIMA → EFFETTI ANCHE GG SUCCESSIVI ALLA
SOMMINISTRAZIONE DELLA TIAMULINA → TOSSICITA'**

CHINOLONI

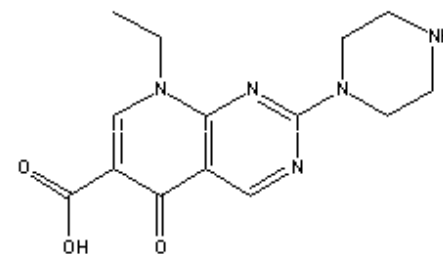
CHINOLONI DI I GENERAZIONE O CHINOLONI



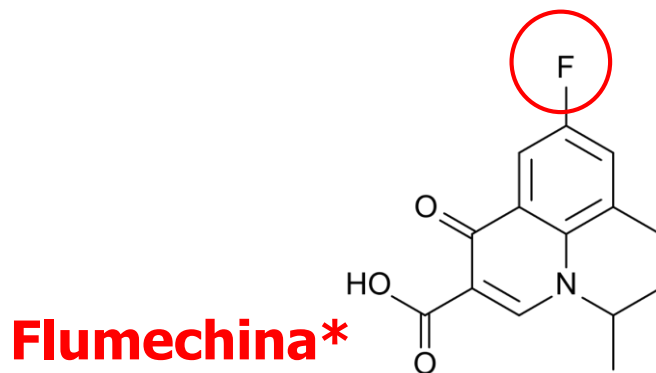
acido nalidissico



acido ossolinico*



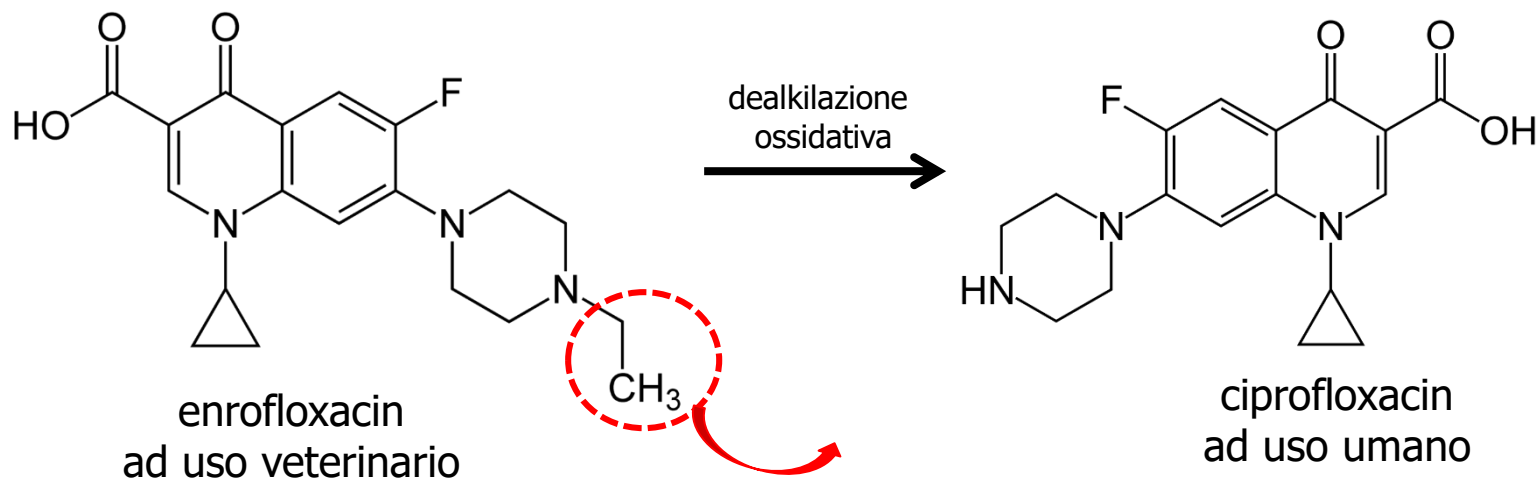
acido pipemidico



Flumechina*

CHINOLONI

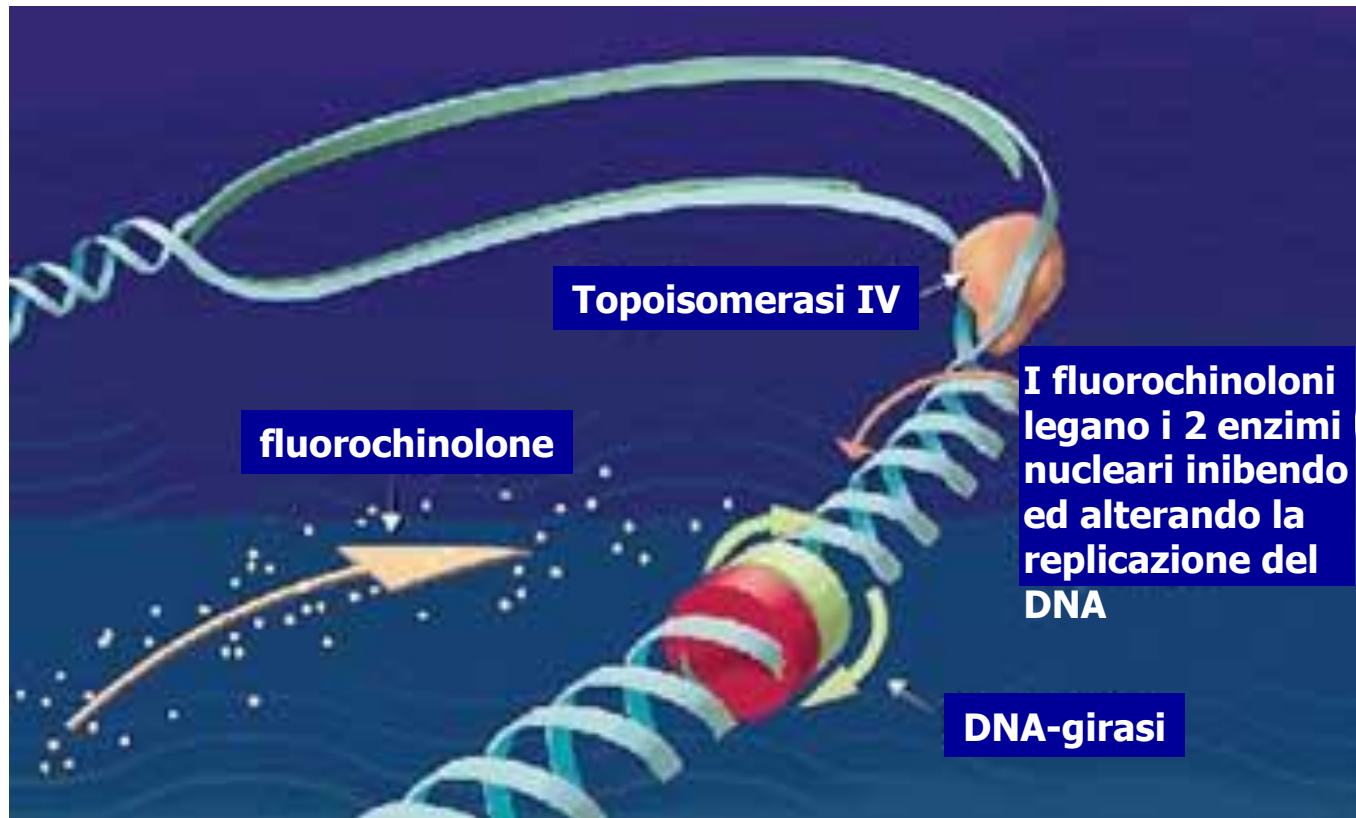
CHINOLONI DI III GENERAZIONE O FLUOROCHINOLONI



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)**

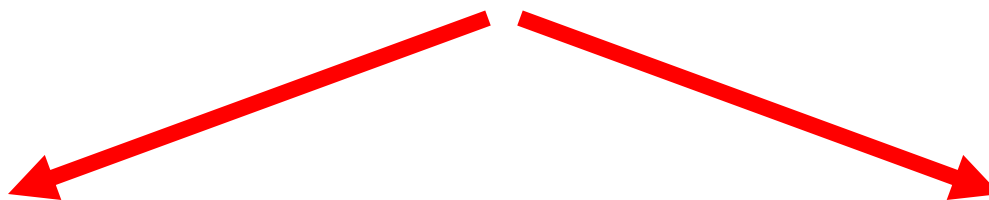


**AZIONE BATTERICIDA CONCENTRAZIONE-DIPENDENTE
RAPIDA E CON EFFETTO POST-ANTIBIOTICO**

TERAPIA ANTIBIOTICA

QUANDO SI SBAGLIA

1) QUANDO E' SOTTODOSATO



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

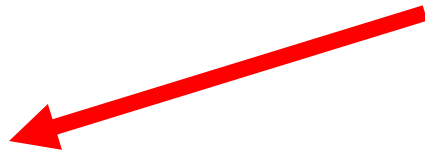
**MANCATO
RISPETTO
INTERVALLI
DOSE-DOSE**

TERAPIA ANTIMICROBICA



QUANDO SI SBAGLIA

1) QUANDO E' SOTTODOSATO



INOLTRE SELEZIONA → **GERMI + SENSIBILI**

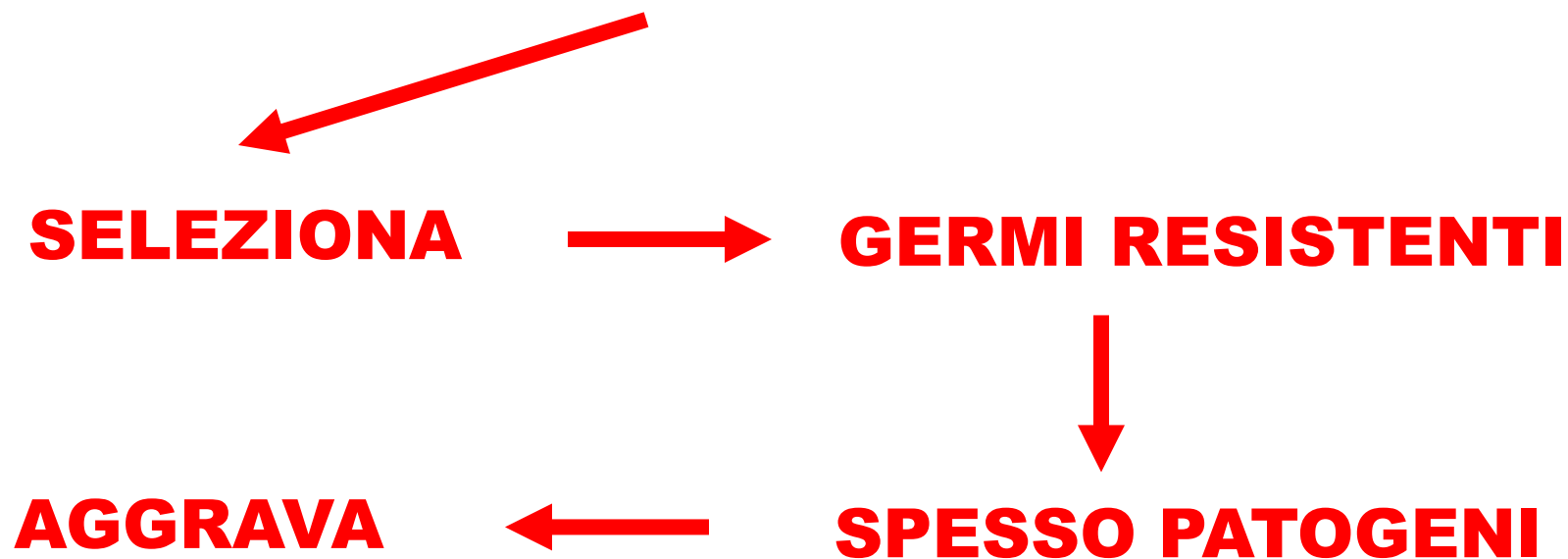


PUO' AGGRAVARE ← **SPESSO NON PATOGENI**

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

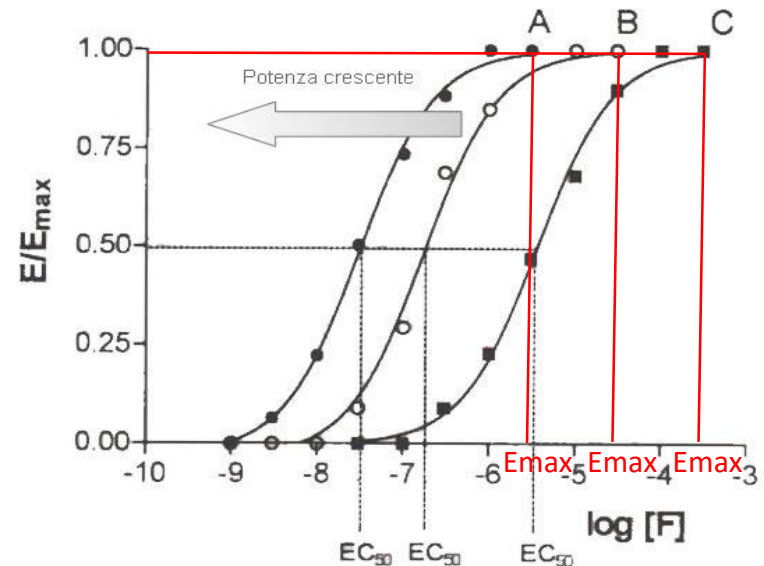
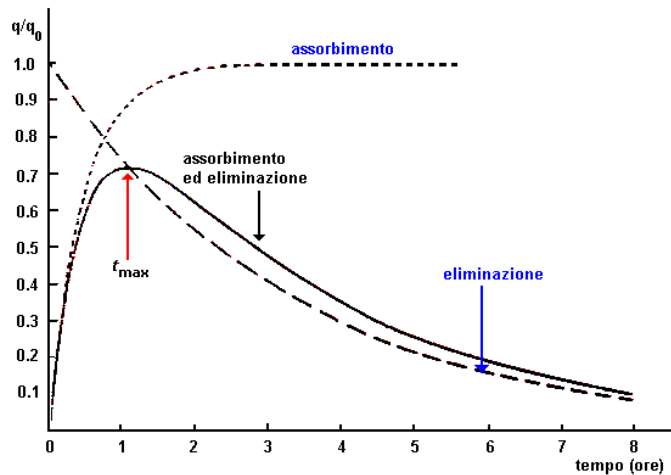
SONO TALI PROPRIETA' FARMACOLOGICHE CHE SPESSO VANNO AD INTERFERIRE CON I CRITERI CLINICI E/O MICROBIOLOGICI FACENDO SI CHE SI OTTENGA NELLA PRATICA UNA RISPOSTA CHE PUO' ESSERE DIVERSA DA QUELLA ATTESA

**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



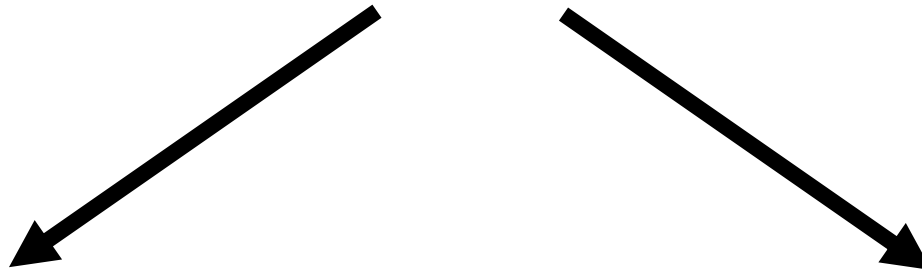
EFFICACIA SUI MICROORGANISMI



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

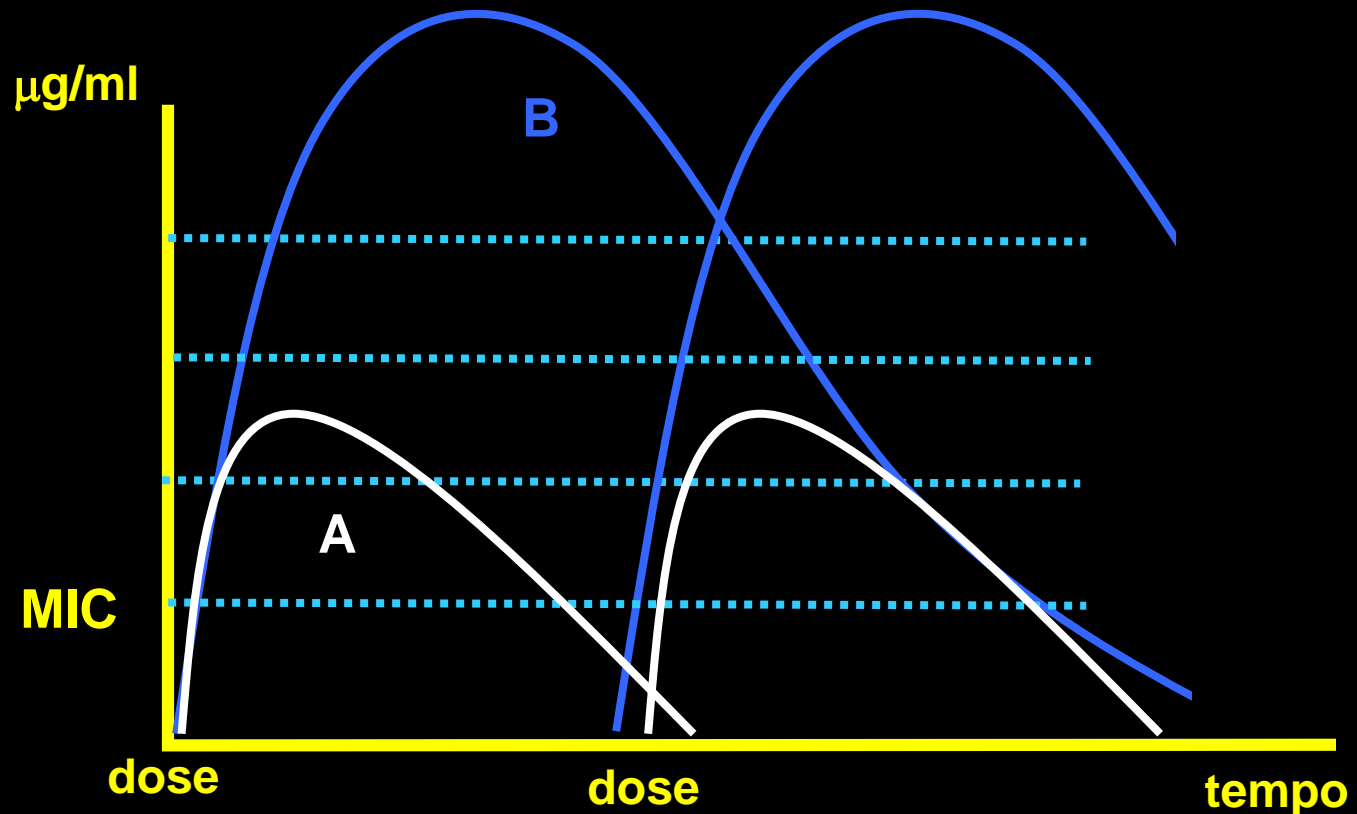
EFFETTO POST-ANTIBIOTICO (PAE o EPA)

- 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

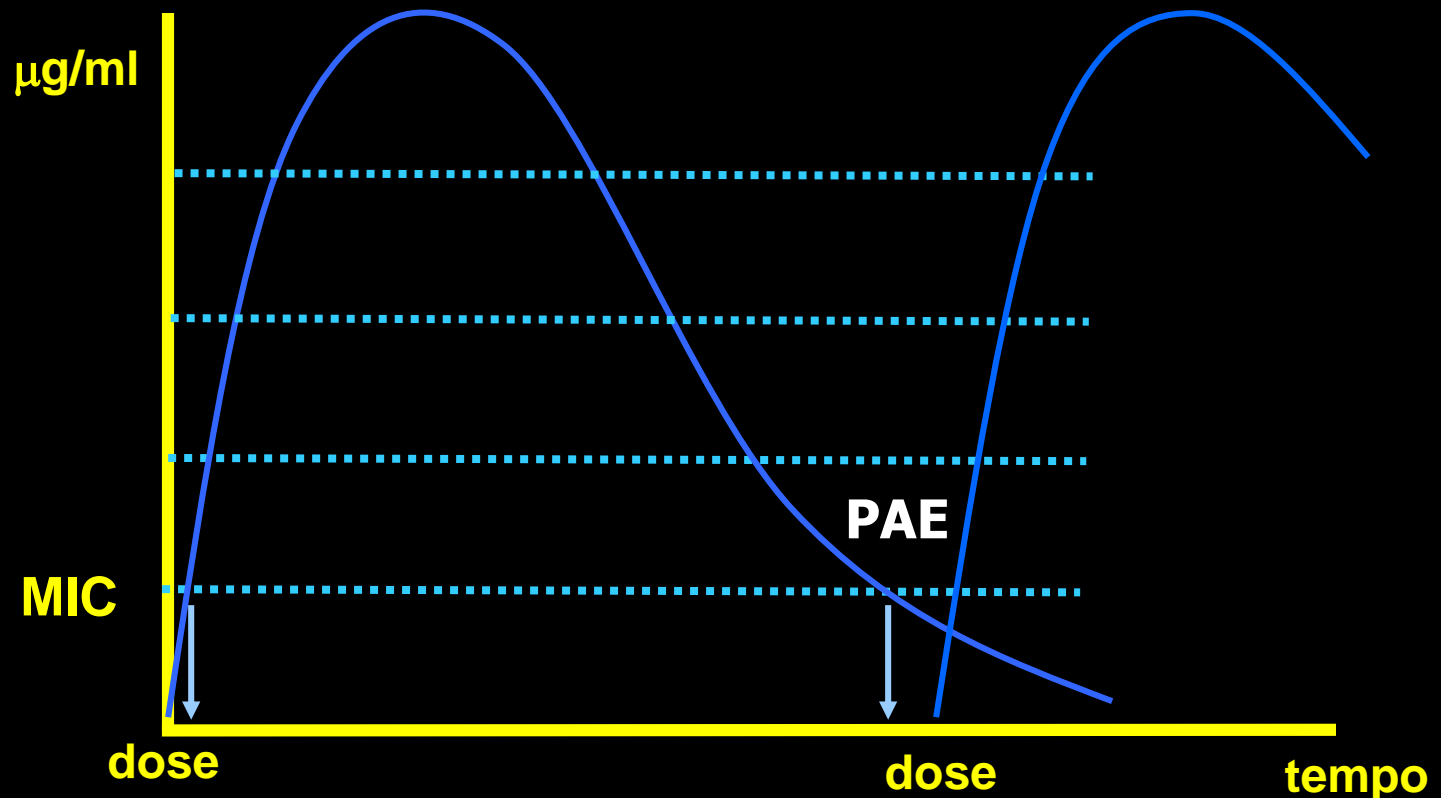
BATTERIOSTATICI E TEMPO DIPENDENTI:

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.

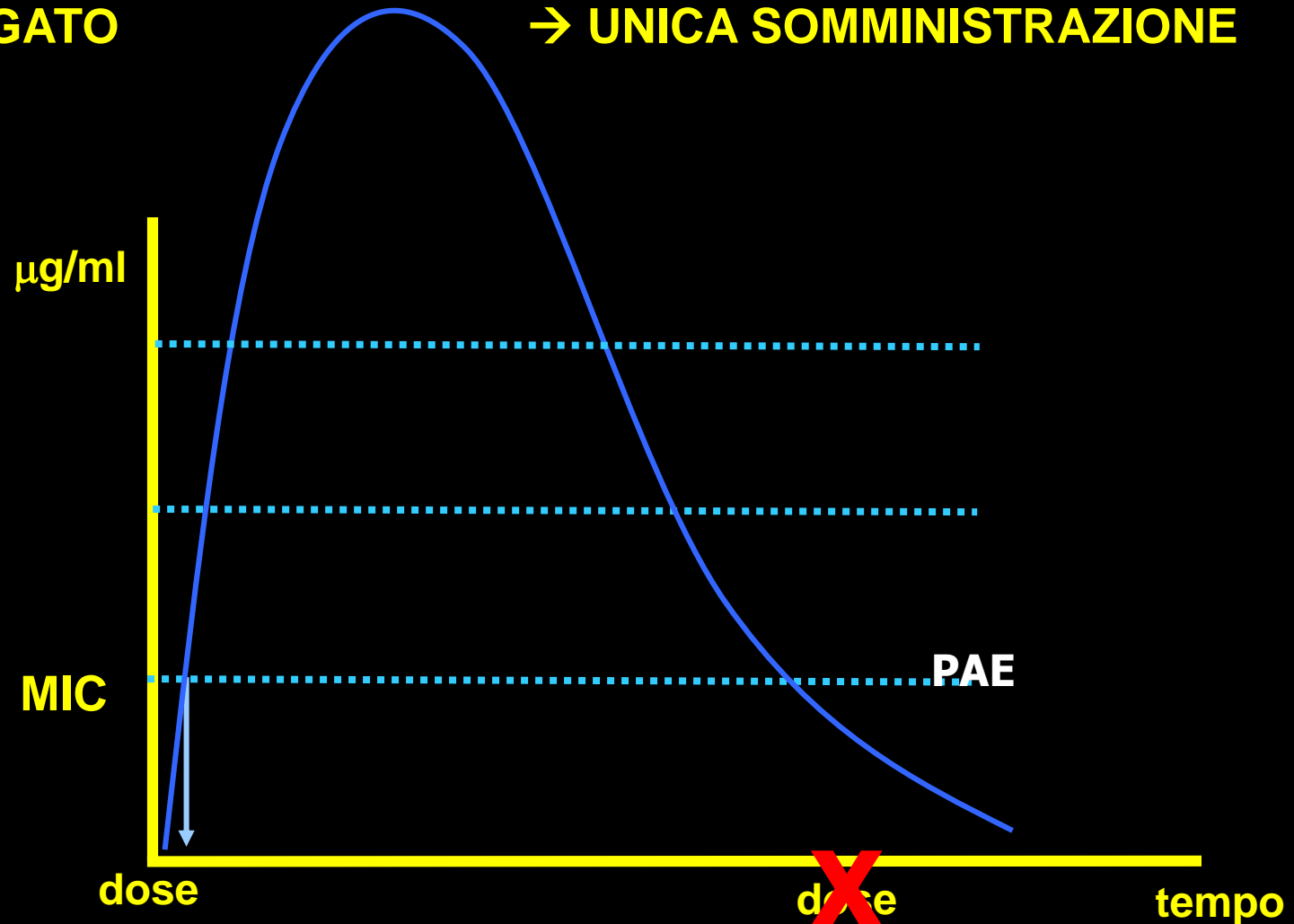
L'EFFETTO POST ANTIBIOTICO GARANTISCE
L'EFFICACIA ANCHE SE GLI INTERVALLI TRA
LE DOSI SONO PIU' LUNGHI RISPETTO
A CONCENTRAZIONI $>MIC$



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 (β -lattamine, aminoglicosidi, chinoloni)

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



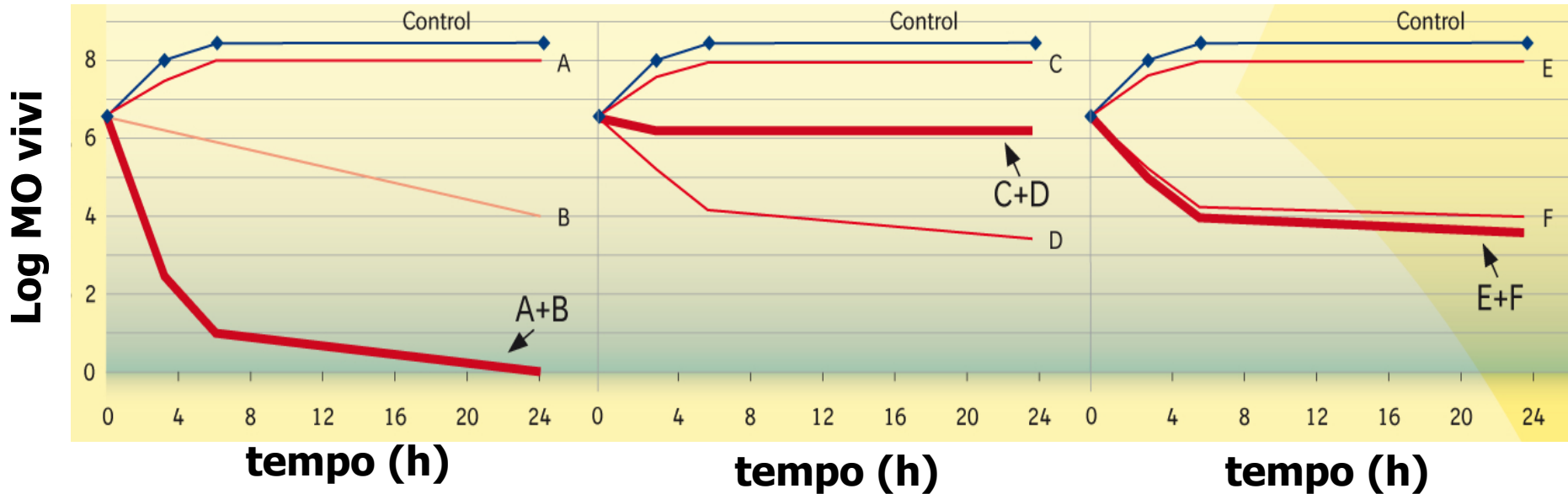
TERAPIA ANTIMICROBICA

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 + streptomicina**

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



RAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE:

- **AMPLIAMENTO DELLO SPETTRO D'AZIONE**
(Gram+, Gram-, alcuni β -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 β -LATTAMINA**

LIMITI:

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

BETALATTAMINE + POLIPEPTIDI

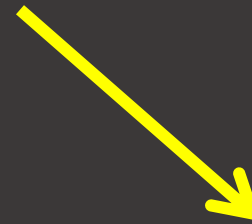
AMOXICILLINA + COLISTINA



**PARETE CELLULARE
GRAM +**



CINETICA ±



**MEMBRANA CELLULARE
GRAM -**

SINERGISMO DI POTENZIAMENTO



ASSOCIAZIONE TRA ANTIBIOTICI

FENICOLI

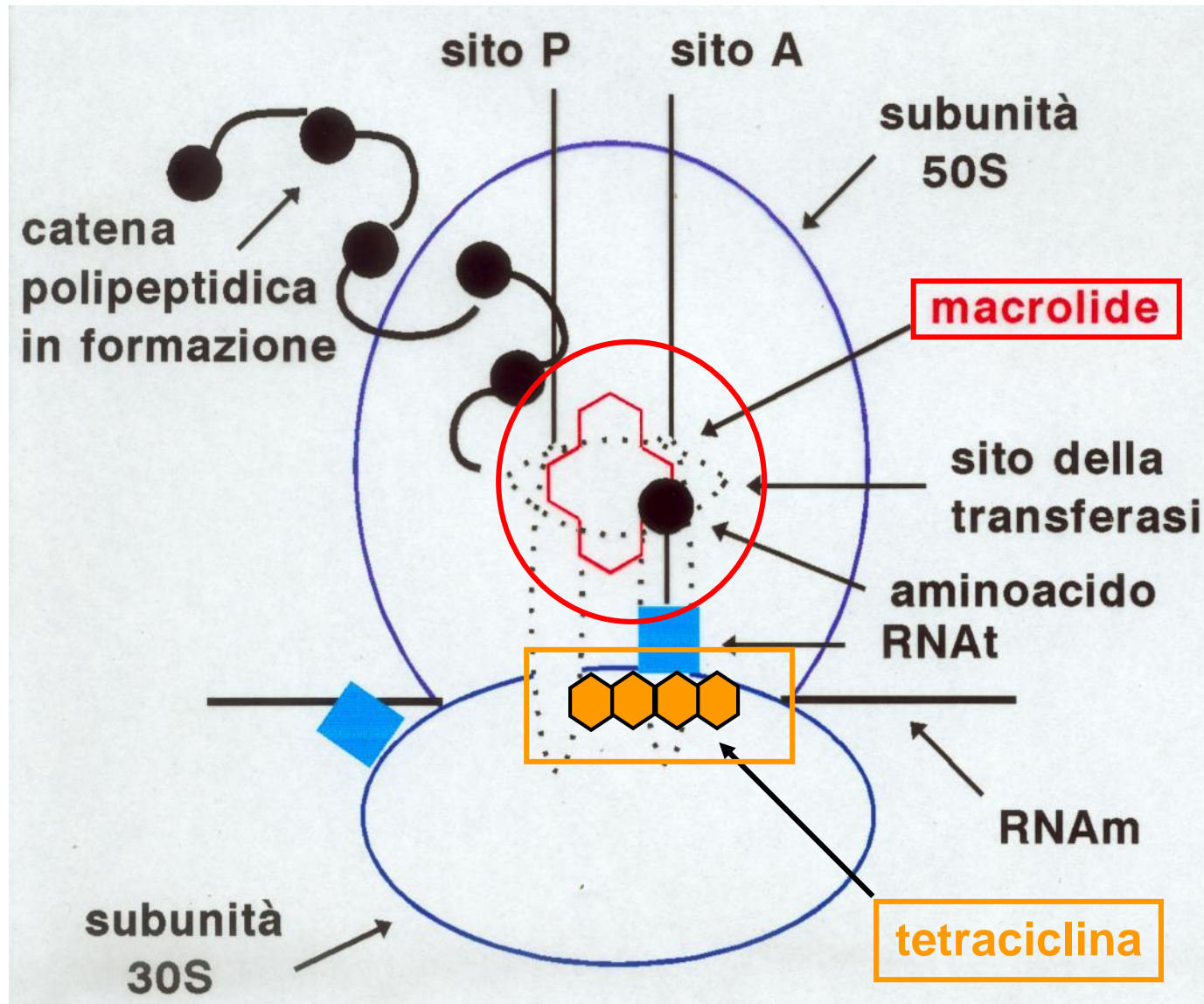
MEGLIO NON ASSOCIARE I FENICOLI CON ALTRI ANTIBIOTICI:

**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

PABA



Acido folico



Acido folinico



folico-sintetasi



SULFAMIDICI



diidrofólico-riduttasi



DIAMINOPIRIMIDINA



L'associazione in rapporto adeguato
es: sulfametossazolo:trimetoprim 5:1
causa inibizione sequenziale di sintesi
di basi azotate e aminoacidi porta al
blocco sequenziale della sintesi
proteica → azione battericida

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 A PRIMA 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**

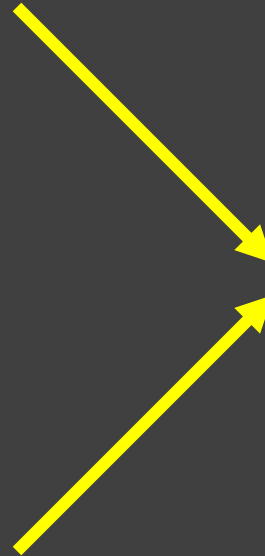


ASSOCIAZIONE FCHINOLONE+BETALATTAMINA

F-CHINOLONE
CONCENTRAZIONE
DIPENDENTE CON PAE

BATTERICIDI

β -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: β -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, DIMINUZIONE 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

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	Spectinomina
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^a generazione: l'uso empirico (come prima scelta) di cefalosporine di 3-4^o 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^a-4^o 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 subclassi 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 [#]	Penicillina, Penetamato
Ampicillina	Ampicillina, Amoxicillina, Etacillina
Oxacillina	Oxacillina, Meticillina, Cloxacillina, Flucoxacillina, Nafcillina
Amoxicillina + ac. clavulanico [§]	Amoxicillina + ac. clavulanico
Cefalotina	Tutte le Cefalosporine di 1 ^a generazione: Cefalotina, Cefadroxil, Cefalexina, Cefapirina, Cefradina, Cefactor, (Cefazolina: testare separatamente in Enterobacteriaceae), Cefacetrile, 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>)



CRAB

Centro di Referenza Nazionale
per l'Antibioticoresistenza

Mantova 28 giugno 2019



GRAZIE PER L'ATTENZIONE