

ALLEGATO TECNICO

al

PROTOCOLLO OPERATIVO PER IL CONTRASTO ALLA ANTIMICROBICO RESISTENZA E L'USO PRUDENTE, CONSAPEVOLE E RESPONSABILE DEGLI ANTIMICROBICI IN MEDICINA VETERINARIA

Gli antibiotici svolgono un ruolo fondamentale nella pratica clinica all'interno delle strutture veterinarie e la scelta della classe di medicinali ad azione antimicrobica più appropriata è fondamentale. Quando si tratta un'infezione batterica, la scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi su un'aspettativa di massima efficacia clinica, bassa tossicità e minima influenza possibile sulla selezione di batteri multiresistenti. Per quanto riguarda la scelta dell'antibiotico più appropriato, occorre distinguere tra una scelta su base empirica e una scelta basata su test di sensibilità in vitro.

Clinicamente, la scelta iniziale di un antibiotico viene solitamente effettuata in modo empirico. Soprattutto quando un'infezione provoca una forte sintomatologia dolorosa e/o grave "discomfort" nel paziente, o ancora in caso di infezioni complicate o che possono compromettere la sopravvivenza del paziente, il trattamento antibiotico viene avviato prima che siano disponibili i risultati della coltura e dei test di sensibilità. Pertanto il benessere e, soprattutto, la vita del paziente dipendono strettamente dalla scelta dell'antibiotico ottimale.

Nelle sezioni seguenti vengono descritti i principi generali che regolano l'uso razionale degli antibiotici, con particolare riferimento ai fattori che ne influenzano l'efficacia clinica (sensibilità della popolazione batterica, capacità di penetrazione nei tessuti infetti, farmacocinetica, farmacodinamica, via di somministrazione e durata del trattamento), tossicità, rischio di sviluppo di resistenza e costo.

Sensibilità batterica

Una conoscenza approfondita dei principali microrganismi batterici (gram-positivi, gram-negativi, aerobi e anaerobi), che comunemente causano infezioni a carico di diversi organi e apparati, è un prerequisito per una terapia antibiotica empirica di successo. La citologia diagnostica dovrebbe essere eseguita quando possibile, poiché le informazioni ottenute possono essere utilizzate per identificare i microrganismi coinvolti e quindi guidare la scelta dell'antibiotico. Nella scelta di un farmaco ad azione antimicrobica, il veterinario deve avere familiarità con i batteri patogeni tipici, i modelli locali di resistenza agli antibiotici negli animali da compagnia e con le sensibilità tipiche delle diverse popolazioni batteriche alle diverse classi di antibiotici. Alcuni batteri, ad esempio *Pasteurella multocida* e *Streptococcus canis*, hanno sensibilità prevedibili e possono essere trattati selettivamente con penicilline a spettro ristretto.

Allo stesso modo, la maggior parte dei patogeni intracellulari dovrebbe essere trattata con l'utilizzo di tetracicline, mentre la stragrande maggioranza dei germi anaerobi è sensibile sia alla penicillina che alla clindamicina. Il test di sensibilità è raccomandato per i patogeni batterici il cui profilo di sensibilità agli antibiotici non può essere ragionevolmente previsto. Le variazioni nella sensibilità agli antibiotici in diverse popolazioni di pazienti, rendono la conoscenza dei modelli di resistenza locale / territoriale di vitale importanza per questi agenti patogeni. Tale conoscenza è garantita e mantenuta aggiornata attraverso l'esecuzione di campionamenti regolari da pazienti affetti da determinate infezioni (respiratorie e urinarie in particolare) per l'esecuzione di esami colturali e di test di sensibilità antimicrobica.

Nella scelta di un antibiotico, il medico veterinario deve considerare necessariamente i dati disponibili nella letteratura scientifica, relativi alla diffusione delle resistenze alle diverse classi di antibiotici, nei microrganismi batterici responsabili di patologie negli animali da compagnia. Consultando le pubblicazioni scientifiche disponibili, si evidenzia come gli studi provengano da 33 paesi (5 studi riportano dati da isolati raccolti in più paesi). I paesi più rappresentati sono Francia, Stati Uniti e Italia, con 13, 12 e 11 studi rispettivamente, che includono i dati degli isolati raccolti in ciascun paese. Complessivamente, l'Europa è il continente più rappresentato, con 44 dei 98 studi valutati (45%) che riportano dati sull'AMR per cani e gatti in tale area geografica, mentre sono disponibili da un minimo di 3 a un massimo di 27 studi eseguiti negli altri continenti.

Gli isolati provenivano principalmente da due tipologie di fonti: (i) quelli generati attraverso l'analisi di campioni raccolti da una popolazione di cani o gatti chiaramente definita in una clinica, ospedale, allevamento o simili (es. canile) (n = 45 studi), e (ii) quelli provenienti da un laboratorio diagnostico senza informazioni di base sui pazienti (n = 50 studi), l'origine non era chiara per i restanti tre studi.

Dati relativi alla frequenza di antimicrobico-resistenza

Le tabelle seguenti, distinte per microrganismo patogeno, riassumono i dati sulla frequenza della resistenza antimicrobica, riferiti a cani e gatti di sei continenti. Va notato che i dati sulla frequenza di AMR sono estremamente difficili da confrontare, poiché il disegno dello studio, le popolazioni dello studio, i metodi e i criteri interpretativi, variano considerevolmente. Il numero di risultati dei test di sensibilità agli antimicrobici variavano enormemente tra le specie batteriche considerate, con le prime due che rappresentavano quasi l'84% di tutti i risultati (E. coli: 121.325; Staph. pseudintermedius: 83.106), mentre i restanti risultati erano relativi ad altre quattro specie (Pseudomonas aeruginosa: 15.115; Proteus mirabilis: 11.819; Staph. aureus: 6.365; Staph. schleiferi: 4.147). Anche i metodi di laboratorio variavano ampiamente tra gli studi, sebbene i più comuni (rappresentando il 97% di tutti i risultati) fossero la "diffusione su disco" (125.717 determinazioni), la "microdiluizione in brodo" (88.130 risultati), l'identificazione del

gene mediante reazione a catena della polimerasi –“PCR”- (12.292) e la “diluizione su agar” (11.267), con i restanti risultati che spesso provengono da una combinazione di alcuni di questi metodi.

Inoltre, nelle stesse tabelle sono stati riportati i dati di AMR cumulativi di cani e gatti, senza distinguere tra le due specie. Pertanto i dati relativi agli studi scientifici esaminati devono essere interpretati e citati con cautela, poiché non possono essere prese in considerazione tutte le specificità dei singoli studi. Per interpretare correttamente le informazioni presentate di seguito, si consiglia vivamente di consultare i documenti pertinenti e verificare se i risultati possono essere influenzati da fattori quali il precedente trattamento antimicrobico, il campionamento di animali in un determinato ambiente o l'uso di determinati metodi diagnostici o di “breakpoint”.

Risultati suddivisi per specie batteriche

Staphylococcus pseudintermedius

Staphylococcus pseudintermedius alberga nella cute e nelle mucose come componente della normale flora batterica del cane e, in misura minore, del gatto. È un patogeno opportunisto, che causa principalmente infezioni associate al sistema tegumentario. La stragrande maggioranza delle infezioni cutanee canine è causata da *S. pseudintermedius*. Anche altri organi possono essere colpiti da *S. pseudintermedius*; si tratta, infatti, di uno dei patogeni più comunemente isolati delle infezioni del tratto urinario nei cani (UTI), dopo *E. coli*. Una grande varietà di medicinali antimicrobici può essere utilizzata per trattare le infezioni da *S. pseudintermedius*, ma i lincosamidi e i beta-lattamici non influenzati dalle beta-lattamasi sono più comunemente raccomandati per il trattamento sistemico delle infezioni della cute nei cani. Anche i beta-lattamici e altri farmaci come le combinazioni sulfamidici/trimetoprim sono medicinali di prima scelta, comunemente raccomandati per le infezioni delle vie urinarie. Un problema di recente insorgenza relativo all'uso dei beta-lattamici è la comparsa di ceppi resistenti alla meticillina (“MRSP”). Gli isolati di MRSP sono caratterizzati dall'aver il gene *mecA*, che causa resistenza a tutti i beta-lattamici registrati in medicina veterinaria. Gli isolati di MRSP sono comunemente multiresistenti, in particolare il tipo ST71, che si è diffuso a livello globale.

Tabella 1. Media aritmetica ponderata, proporzioni minime e massime di resistenza (%R o %R + I) e deviazione standard ponderata in *S. pseudintermedius* per gli antimicrobici target in ciascun continente.

Antibiotico	Continente	Numero di documenti	Numero di isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
Fluorochinoloni	Africa	1	278	6.9	6.9	6.9	N / A
Fluorochinoloni	Asia	2	311	25.1	4.5	30.8	10.8
Fluorochinoloni	Europa	14	9.662	7.3	1	94.3	8.8
Fluorochinoloni	Oceania	3	1.902	3.7	1	7.9	3
Acido fusidico	Asia	2	296	4.7	0	27	10.3
Acido fusidico	Europa	5	6.904	13.3	6.1	38	6.1
Gentamicina	Africa	1	278	3.9	3.9	3.9	N / A
Gentamicina	Asia	3	390	19.8	6	46	13.6
Gentamicina	Europa	12	10.182	8.2	1.7	58.6	6.1
Gentamicina	Oceania	1	831	1	1	1	N / A
Lincosamidi	Africa	1	278	31.7	31.7	31.7	N / A
Lincosamidi	Asia	3	493	46.9	20.1	78	26.7
Lincosamidi	Europa	10	7.732	22.5	13	98.6	8.8
Lincosamidi	Oceania	2	1.069	8.8	3.3	12.6	4.6
Meticillina	Asia	8	1.106	29.5	4	72.2	25.5
Meticillina	Europa	23	19.909	5.8	0	41.4	4.2
Meticillina	Nord America	3	274	32.2	21	41	8.8
Meticillina	Oceania	1	629	12.9	12.9	12.9	N / A
Meticillina	Sud America	2	208	29.3	14.1	39.8	12.7

Antibiotico	Continente	Numero di documenti	Numero di isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
Sulfa/TMP	Africa	1	278	13.3	13.3	13.3	N / A
Sulfa/TMP	Asia	1	79	60	60	60	N / A
Sulfa/TMP	Europa	12	9.766	11.5	5	97.1	7.9
Sulfa/TMP	Oceania	2	1.069	28.5	16	37.2	10.4
tetracicline	Africa	1	278	13.7	13.7	13.7	N / A
tetracicline	Asia	3	390	48.5	37.3	61	7.3
tetracicline	Europa	10	4.440	25.8	20.2	95.7	10.4
tetracicline	Oceania	1	629	22.5	22.5	22.5	N / A

N / A: La deviazione standard non può essere calcolata perché è incluso un solo studio.

Escherichia coli

Escherichia coli è un patogeno opportunisto che risiede nel microbiota intestinale degli animali e dell'uomo. Come negli esseri umani, *E. coli* è la principale causa di infezioni delle vie urinarie nei cani e nei gatti, rappresentando il 50-60% di tali infezioni. A seconda del tipo e della gravità dell'infezione, esistono varie raccomandazioni per il trattamento delle infezioni da *E. coli*. Tipicamente, le aminopenicilline e la combinazione sulfamidici/trimetoprim, sono raccomandate come farmaci di prima scelta per le infezioni delle vie urinarie, mentre i fluorochinoloni sono raccomandati comunemente per le infezioni più gravi e complicate. La nitrofurantoina non è registrata per l'uso negli animali, tuttavia tale farmaco, che è adatto solo per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie a causa delle sue proprietà farmacocinetiche, è regolarmente raccomandato come farmaco alternativo quando i farmaci di prima scelta falliscono o è nota la resistenza a tali farmaci. Negli ultimi due decenni, negli animali sono emersi Enterobatteri produttori di cefalosporinasi a spettro esteso ("ESC"). I ceppi più comuni che vengono isolati da cani e gatti sono le varianti ESBL blaCTX-M-1 e blaCTX-M-15, nonché la variante AmpC, codificata con plasmide blaCMY-2. Nonostante la suscettibilità in vitro agli inibitori delle beta-lattamasi dei microrganismi produttori di ESBL, i beta-lattamici non sono generalmente raccomandati per il trattamento delle infezioni causate da eventuali isolati produttori di ESC. Inoltre, i produttori di ESC sono spesso co-resistenti ad altri farmaci, limitando così le opzioni di trattamento.

Tabella 2. Media aritmetica ponderata, proporzione minima e massima di resistenza (%R o %R + I) e deviazione standard ponderata in E. coli per gli antimicrobici target in ciascun continente.

Antibiotico	Continente	Numero di documenti	Numero di isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
Cef. III gen.	Asia	5	599	20	0	33.3	11.6
Cef. III gen.	Europa	13	9.350	6.5	0.2	71.4	10.4
Cef. III gen.	Nord America	4	4.444	13.3	1.8	22	3.2
Cef. III gen.	Oceania	1	855	8.4	8.4	8.4	N / A
Aminopenicilline	Africa	1	164	70.1	70.1	70.1	N / A
Aminopenicilline	Asia	4	408	45	30	59.1	11.2
Aminopenicilline	Europa	12	8.716	33.1	12.1	100	19
Aminopenicilline	Nord America	8	12.486	37.2	8.8	62.9	10
Aminopenicilline	Oceania	2	1.013	37.8	37.2	41	1.4
Amox/Clv	Africa	1	163	58.3	58.3	58.3	N / A
Amox/Clv	Asia	3	294	15.8	2.6	30.7	13.4
Amox/Clv	Europa	12	13.382	18.6	0	100	17.3
Amox/Clv	Nord America	7	12.408	22.2	2.7	40	11.4
Amox/Clv	Oceania	3	2.121	35.1	11.8	67.2	26.6
Fluorochinoloni	Africa	1	167	16.2	16.2	16.2	N / A
Fluorochinoloni	Asia	6	703	45	5.3	92.5	31.4
Fluorochinoloni	Europa	14	8.820	8.3	2.1	39.3	9.6
Fluorochinoloni	Nord America	7	12.405	10.5	1.8	19.6	5.8

Antibiotico	Continente	Numero di documenti	Numero di isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
Fluorochinoloni	Oceania	4	2.267	4.4	2.3	8	2.3
Nitrofurantoina	Europa	2	2.056	1.1	1	1.6	0.2
Sulfa/TMP	Africa	1	166	24.7	24.7	24.7	N / A
Sulfa/TMP	Asia	5	563	52.4	25	77.5	21.4
Sulfa/TMP	Europa	12	14.481	11.5	4.3	61.2	9
Sulfa/TMP	Nord America	6	12.030	10.1	0	17.9	5
Sulfa/TMP	Oceania	2	1.264	8.9	8	15	2.3

N / A: La deviazione standard non può essere calcolata perché è incluso un solo studio.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa è un microrganismo ambientale che può risiedere nell'intestino, ma si trova più comunemente sulla cute degli ospiti umani e animali, con una preferenza per le aree umide. Può essere responsabile di diverse infezioni, ma di gran lunga la più importante nei cani è l'otite esterna. La sua capacità di produrre biofilm e la sua resistenza intrinseca sono tra i motivi per cui l'otite da *P. aeruginosa* nei cani può essere molto grave e difficile da trattare. Generalmente, il trattamento topico è raccomandato per l'otite esterna da *P. aeruginosa*, ma a volte è necessario un trattamento sistemico a causa della gravità dell'infezione. I fluorochinoloni sono raccomandati per il trattamento sistemico di queste infezioni, ma sono possibili anche alternative come la gentamicina e la polimixina B o la colistina. La problematica principale delle ultime tre opzioni terapeutiche è che i farmaci suindicati non sono registrati per l'uso sistemico nei cani; è necessario pertanto applicare rigorosamente il "principio della cascata".

Tabella 3. Media aritmetica ponderata, proporzione minima e massima di resistenza (%R o %R + I) e deviazione standard ponderata in *P. aeruginosa* per gli antimicrobici target in ciascun continente.

Antibiotico	Continente	Numero di documenti	Numero di isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
Fluorochinoloni	Africa	1	154	73	73	73	N / A
Fluorochinoloni	Asia	5	426	17.7	9	35.4	10.1
Fluorochinoloni	Europa	7	2.651	56.4	8	67.7	22.1
Fluorochinoloni	Nord America	1	1.585	68.5	68.5	68.5	N / A
Fluorochinoloni	Oceania	1	1.227	36	36	36	N / A
Fluorochinoloni	Sud America	3	292	51.4	26	80	19.4
Gentamicina	Africa	1	154	18	18	18	N / A
Gentamicina	Asia	4	380	9.7	4.1	26.3	9
Gentamicina	Europa	9	3.085	16.6	2	56.5	9.2
Gentamicina	Nord America	1	1.585	17.7	17.7	17.7	N / A
Gentamicina	Oceania	1	1.206	5	5	5	N / A
Gentamicina	Sud America	3	292	44.6	4.8	71.4	31.6
Polimixina B/colistina	Asia	1	80	3.8	3.8	3.8	N / A
Polimixina B/colistina	Europa	2	471	0.8	0	1	0.4
Polimixina B/colistina	Oceania	1	1.256	7	7	7	N / A
Polimixina B/colistina	Sud America	2	271	33.5	0	54.4	26.5

N / A: La deviazione standard non può essere calcolata perché è incluso un solo studio.

Staphylococcus aureus e Staphylococcus schleiferi

Staphylococcus aureus e *Staphylococcus schleiferi* possono albergare nella cute e nelle mucose di cani e gatti e sono responsabili principalmente di infezioni associate al sistema tegumentario. *Staphylococcus schleiferi* può essere responsabile di patologie sia nei cani che nei gatti, anche se si riscontra più comunemente nei cani. *S. aureus* è più comune negli esseri umani che negli animali domestici; quindi, è probabile che gli animali domestici vengano colonizzati attraverso il contatto con gli esseri umani. Ciò risulta particolarmente evidente valutando gli studi relativi allo *S. aureus* resistente alla meticillina (“MRSA”), poiché le varianti di MRSA più comunemente rilevate negli animali domestici (ad es. ST22) sono ceppi di MRSA adattati all'uomo. Mentre *S. pseudintermedius* è decisamente predominante nei cani, *S. aureus* sembra essere distribuito più equamente tra cani e gatti.

Tabella 4. Media aritmetica ponderata, proporzione minima e massima di resistenza (%R o %R + I) e deviazione standard ponderata in *S. aureus* e *S. schleiferi* per gli antimicrobici target in ciascun continente.

Microrganismo	Antibiotico	Continente/ paese	Numero documenti	Numero isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
<i>S. aureus</i>	Fluorochinoloni	Africa	1	36	2.8	2.8	2.8	N / A
	Fluorochinoloni	Asia	1	34	2.9	2.9	2.9	N / A
	Fluorochinoloni	Europa	9	959	14.3	0	51.3	9.7
	Fluorochinoloni	Oceania	1	64	9.4	9.4	9.4	N / A
	Acido fusidico	Europa	3	556	11.6	5	74.4	17.5
	Gentamicina	Africa	1	36	11.1	11.1	11.1	N / A
	Gentamicina	Asia	1	34	35.3	35.3	35.3	N / A
	Gentamicina	Europa	8	1.013	12.7	0	74.4	14.3
	Lincosamidi	Africa	1	36	55.6	55.6	55.6	N / A
	Lincosamidi	Europa	4	655	25.2	4.4	100	19.7
	Lincosamidi	Oceania	1	64	1.5	1.5	1.5	N / A
	Meticillina	Europa	9	983	17.5	0	35.9	8.4

Microrganismo	Antibiotico	Continente/ paese	Numero documenti	Numero isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
	Meticillina	Nord America	1	33	36.4	36.4	36.4	N / A
	Meticillina	Oceania	1	64	14.1	14.1	14.1	N / A
	Sulfa/TMP	Africa	1	36	25	25	25	N / A
	Sulfa/TMP	Europa	9	980	13.8	0	100	18.3
	Sulfa/TMP	Oceania	1	64	4.7	4.7	4.7	N / A
	Tetracicline	Africa	1	36	27.8	27.8	27.8	N / A
	Tetracicline	Asia	1	34	38.2	38.2	38.2	N / A
	Tetracicline	Europa	6	584	25.9	10	60	6.1
	Tetracicline	Oceania	1	64	9.4	9.4	9.4	N / A
S. schleiferi	Fluoroquinoloni	Europa	1	240	3	3	3	N / A
	Fluoroquinoloni	Nord America	2	442	49.1	45.8	52.5	3.4
	Acido fusidico	Europa	1	240	6	6	6	N / A
	Gentamicina	Europa	1	240	0	0	0	N / A
	Gentamicina	Nord America	2	442	48.1	47.2	49	0.9
	Lincosamidi	Asia	1	20	10	10	10	N / A
	Lincosamidi	Europa	1	240	4	4	4	N / A
	Lincosamidi	Nord America	2	442	25.2	24.9	25.5	0.3
	Meticillina	Asia	1	20	30	30	30	N / A
	Meticillina	Europa	1	240	0	0	0	N / A
	Meticillina	Nord America	2	442	62.2	57.3	67.3	5
Sulfa/TMP	Europa	1	240	1	1	1	N / A	

Microrganismo	Antibiotico	Continente/ paese	Numero documenti	Numero isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
	Sulfa/TMP	Nord America	2	442	5.8	0.9	10.8	5
	Tetracicline	Europa	1	240	3	3	3	N / A
	Tetracicline	Nord America	1	217	19	19	19	N / A

N / A: La deviazione standard non può essere calcolata perché è incluso un solo studio.

Proteus mirabilis, Klebsiella spp. ed Enterobacter spp.

Proteus mirabilis, Klebsiella spp. ed Enterobacter spp. sono patogeni opportunisti che risiedono nel tratto intestinale. Sebbene si manifestino con una frequenza inferiore rispetto ad *E. coli*, sono generalmente in grado di causare la stessa tipologia di infezione nel cane e nel gatto. A titolo di esempio, uno studio ha mostrato che ciascuna di queste specie rappresenta meno del 10% delle UTI nei cani. Questa sovrapposizione con *E. coli* significa anche che le raccomandazioni terapeutiche per le infezioni causate da questi batteri sono le stesse del suindicato patogeno.

Tabella 5. Media aritmetica ponderata, proporzione minima e massima di resistenza (%R o %R + I) e deviazione standard ponderata in *Proteus*, *Enterobacter spp.* e *Klebsiella spp.* per gli antimicrobici bersaglio in ogni continente.

Microrganismo	Antibiotico	Continente	Numero documenti	Numero di isolati	Media aritmetica ponderata % di resistenza	% di resistenza minima osservata	% di resistenza massima osservata	Deviazione standard ponderata
<i>Proteus spp.</i>		Asia	2	138	10.8	1.9	37	15.3
		Europa	4	1.165	4	1.8	75	8.6
	Aminopenicilline	Asia	2	138	24.5	8.7	71	27.2
	Aminopenicilline	Europa	3	1.144	27.9	9.1	28.9	4.2
	Amox/Clv	Europa	6	1.581	11.3	3.9	68.7	6.4

Microrganismo	Antibiotico	Continente	Numero documenti	Numero di isolati	Media	% di	% di	Deviazione standard ponderata
					aritmetica ponderata	resistenza minima osservata	resistenza massima osservata	
					% di resistenza			
	Amox/Clv	Oceania	1	356	3.7	3.7	3.7	N / A
	Fluorochinoloni	Asia	1	103	12.6	12.6	12.6	N / A
	Fluorochinoloni	Europa	5	2.464	10.8	3.6	26.2	5
	Fluorochinoloni	Oceania	1	357	0.3	0.3	0.3	N / A
	Nitrofurantoina	Europa	1	55	90.9	90.9	90.9	N / A
	Sulfa/TMP	Asia	2	138	25.5	10.7	69	25.5
	Sulfa/TMP	Europa	7	2.595	23.2	10.9	87.5	6.8
	Sulfa/TMP	Oceania	1	356	5.3	5.3	5.3	N / A
<i>Enterobacter</i> spp.	Cef. III gen.	Asia	1	60	33.3	33.3	33.3	N / A
	Cef. III gen.	Europa	1	422	5.2	5.2	5.2	N / A
	Aminopenicilline	Asia	1	60	93.3	93.3	93.3	N / A
	Amox/Clv	Asia	1	60	93.3	93.3	93.3	N / A
	Fluorochinoloni	Asia	1	60	43.3	43.3	43.3	N / A
	Cef. III gen.	Asia	3	80	42.6	12.5	53	15.4
	Cef. III gen.	Europa	4	892	14.9	0	100	21.6
	Aminopenicilline	Asia	2	50	81.9	62.5	91	13.4
	Aminopenicilline	Europa	1	11	100	100	100	N / A
<i>Klebsiella</i> spp.	Amox/Clv	Asia	2	50	30.3	21	50	13.7
	Amox/Clv	Europa	2	47	76.6	27.3	91.7	27.6
	Fluorochinoloni	Asia	2	50	25.8	12.5	32	9.2
	Fluorochinoloni	Europa	2	35	71.4	9.1	100	42.8
	Nitrofurantoina	Europa	1	11	72.7	72.7	72.7	N / A
	Sulfa/TMP	Asia	1	34	53	53	53	N / A
	Sulfa/TMP	Europa	2	47	72.4	9.1	91.7	35.4

N / A: La deviazione standard non può essere calcolata perché è incluso un solo studio.

Capacità di penetrazione degli antibiotici negli organi e tessuti infetti

È sempre necessaria un'adeguata perfusione tissutale, per consentire un'adeguata diffusione dei principi attivi ad azione antimicrobica negli organi e tessuti colpiti da infezione. Pertanto, in linea generale, non è possibile garantire concentrazioni efficaci di antibiotici a livello delle estremità degli arti, in caso di pazienti affetti da shock ipovolemico. Può inoltre essere difficile raggiungere concentrazioni efficaci di antibiotici negli ascessi e nel tessuto di granulazione, a causa del ridotto apporto ematico. Alcune tipologie di organi non consentono una rapida diffusione dei farmaci ad azione antimicrobica dal sangue ai tessuti, a causa della presenza di membrane lipidiche nelle pareti dei capillari. Tali barriere sono presenti a livello di Sistema Nervoso Centrale, a livello oculare, nella prostata e nei bronchi. Un numero limitato di antibiotici lipofili è in grado di penetrare queste barriere e, in alcuni casi, è possibile raggiungere concentrazioni efficaci negli organi e tessuti retrostanti. Fattori tissutali locali, quali, a titolo di esempio, la presenza di pus o di tessuto necrotico, possono ridurre l'efficacia di un antibiotico, sequestrandolo e inattivandolo. La produzione di "biofilm" organici su protesi chirurgiche può proteggere efficacemente i batteri dagli antibiotici e dal processo di fagocitosi cellulare. In conclusione, tra i criteri di scelta di un antibiotico, è necessario tenere conto di tutti i fattori sopra descritti, al fine di garantire concentrazioni efficaci del principio attivo ad azione antimicrobica nel sito dell'infezione.

Farmacocinetica e farmacodinamica

La farmacologia della terapia antibiotica può essere suddivisa in due aree principali: farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD). Fattori farmacocinetici come dose, intervallo di somministrazione, via di somministrazione, assorbimento, distribuzione ed eliminazione consentono di determinare la concentrazione sierica del principio attivo (in relazione al tempo) e quindi la sua concentrazione negli organi, nei tessuti e nei fluidi extracellulari.

La farmacodinamica descrive la relazione tra le concentrazioni sieriche e gli effetti farmacologici del preparato.

Gli antibiotici possono essere suddivisi in tre gruppi principali, sulla base dei parametri predittivi della loro efficacia clinica (Tabella 1):

- Attività dipendente dalla concentrazione, con durata dell'effetto prolungata;
- Attività dipendente dal tempo, con durata dell'effetto limitata;
- Attività dipendente dalla concentrazione e dal tempo, con durata dell'effetto moderata.

Per i medicinali antimicrobici del primo gruppo (**antibiotici "concentrazione-dipendenti"**), come i **fluorochinoloni** e gli **aminoglicosidi**, maggiore è la

concentrazione di antibiotico in rapporto alla concentrazione minima inibitoria del patogeno (C_{max}/MIC), maggiore è l'efficacia. Nella pratica, ciò significa che l'antibiotico deve essere somministrato a dosi elevate, per massimizzare l'effetto clinico. Per gli antibiotici del secondo gruppo (**antibiotici “tempo-dipendenti”**), come le **penicilline** e le **cefalosporine**, è il periodo di tempo durante il quale la concentrazione di antibiotico nel sito di infezione supera la MIC ($T > MIC$) che determina l'effetto clinico. È importante che questi antibiotici vengano somministrati a intervalli regolari. L'effetto clinico degli antibiotici nel terzo gruppo (**antibiotici “concentrazione e tempo-dipendenti”**), quali, a titolo di esempio la **clindamicina**, mostra una combinazione di efficacia dipendente dalla concentrazione e dal tempo, definita dall'area sotto la curva di concentrazione (area sotto la curva o AUC) in relazione alla MIC (AUC/MIC). In questi casi, sia la dose che l'intervallo tra le dosi sono importanti per massimizzare l'effetto clinico.

Tabella 1. Classificazione degli antibiotici in base ai parametri PK/PD.

MIC - minima concentrazione inibente, C_{max} - concentrazione massima, T – time, AUC – area sotto la curva.

Gruppo antibiotico	Esempi	Obiettivo farmacologico	Parametro PK/PD
Concentrazione-dipendente con durata prolungata dell'effetto	Aminoglicosidi Fluorochinoloni Metronidazolo	Massimizzare la concentrazione di antibiotico	C_{max}
Dipendente dal tempo con durata d'effetto limitata	Cefalosporine Penicilline di eritromicina	Massimizzare il tempo durante il quale la concentrazione di antibiotici supera la MIC	$T > MIC$
Dipendente dal tempo con durata d'effetto moderata	Azitromicina Clindamicina Tetracicline	Massimizzare la quantità di antibiotici nel tempo	AUC/MIC

Via di somministrazione

La via di somministrazione deve garantire concentrazioni attive di antibiotico nel sito di infezione e, per quanto possibile, limitare l'esposizione di altri organi all'antibiotico, al fine di ridurre al minimo lo sviluppo di resistenza nella flora batterica non patogena. A titolo di esempio, il trattamento topico della pidemite superficiale e dell'otite esterna consente di raggiungere alte concentrazioni del principio attivo nel sito dell'infezione, senza alterare la normale flora in altri organi e/o apparati. Quando sono desiderabili elevate concentrazioni sieriche, è sempre necessaria la

somministrazione endovenosa. Il trattamento per via parenterale si renderà altresì necessario nelle malattie caratterizzate da vomito o rigurgito.

Durata del trattamento

Sono disponibili in letteratura limitate evidenze scientifiche riguardo alla durata ottimale delle terapie con medicinali antimicrobici negli animali. In generale, il trattamento antibiotico deve continuare per almeno 2 giorni dopo la completa scomparsa dei sintomi e segni clinici della patologia. Le infezioni croniche, le infezioni cutanee, l'osteomielite, le infezioni negli animali immunodepressi e le infezioni da agenti patogeni intracellulari, richiedono spesso periodi di trattamento piuttosto lunghi. E' in ogni caso sempre importante che il trattamento non si protragga più del necessario, al fine di evitare un uso non necessario di antibiotici. Le raccomandazioni sulla durata del trattamento sono rese disponibili in dettaglio nelle sezioni specifiche dedicate alla terapia delle diverse patologie, distinte per organi e apparati.

Tossicità ed effetti collaterali correlati agli antibiotici

Nella scelta di un antibiotico, è necessario tenere in considerazione anche la potenziale tossicità e gli effetti collaterali. A titolo di esempio, la nefrotossicità è un effetto avverso ben noto nell'uso degli aminoglicosidi, pertanto questa classe di antibiotici non è appropriata per i pazienti con ridotta funzionalità renale. La tabella 1 elenca alcuni esempi di tossicità correlata agli antibiotici per le diverse classi di farmaci.

Tabella 1. Esempi di note tossicità ed effetti collaterali correlati agli antibiotici.

Classe	Tossicità/effetto collaterale	Osservazioni, avvertenze e interazioni
Aminoglicosidi	Disfunzione dei tubuli renali. Blocco neuromuscolare. Ototossicità. Nistagmo.	Usare con cautela nei pazienti con malattie renali e ipovolemia. Può verificarsi un aumento della nefrotossicità quando co-somministrato con cefalosporine di prima generazione, amfotericina B, diuretici dell'ansa e mannitolo.

Beta-lattamici (cefalosporine e penicilline)	Malattia immuno-mediata. Orticaria. Reazioni allergiche, specialmente con uso parenterale. Necrosi tubulare renale acuta. Disturbi emorragici. Vomito dopo somministrazione orale (soprattutto cefalexina).	Altri farmaci con legame forte con le proteine (furosemide, ketoconazolo, FANS), possono competere con le cefalosporine (soprattutto cefovecina), portando a una ridotta efficacia (descritta nella letteratura sul prodotto). Alcune cefalosporine possono generare falsi positivi in relazione alla presenza di glucosio nelle urine.
Chinoloni e fluorochinoloni	Danni alle cartilagini articolari negli animali in crescita. Tossicità retinica nei gatti (soprattutto con dosi elevate di enrofloxacin). Soglia convulsiva ridotta.	I fluorochinoloni inibiscono il metabolismo di alcuni farmaci, tramite l'inibizione del citocromo P450 (ad es. teofillina, propranololo).
Cloramfenicolo	Soppressione del midollo osseo / anemia aplastica (rischio maggiore nei gatti rispetto ai cani). Ridotto metabolismo di altri farmaci.	Il cloramfenicolo è un noto inibitore del P450 e può limitare il metabolismo di altri farmaci (es. barbiturici).
Lincosamidi	Diarrea dovuta ad alterazioni della flora intestinale normale. Esofagite e stenosi esofagea nei gatti dopo la somministrazione di clindamicina per via orale (soprattutto in caso di trattamento ad alte dosi per Toxoplasmosi). Blocco Neuromuscolare.	Ridurre la dose in presenza di disfunzione epatica o colestasi. L'eritromicina e il cloramfenicolo non dovrebbero essere co-somministrati con lincosamidi (inibizione degli effetti farmacologici).

Macrolidi	<p>Nausea, diarrea e dolori addominali. Vomito e ipermotilità intestinale (con eritromicina) per attività colinergica.</p>	<p>L'eritromicina limita il metabolismo dei medicinali attraverso l'inibizione del citocromo P450 e può inibire la degradazione della teofillina, delle benzodiazepine e della digossina. La co-somministrazione di eritromicina e ciclosporina può causare nefrotossicità. Attenzione: evitare la co-somministrazione con lincosamidi (vedi sopra).</p>
Nitroimidazoli	<p>Neutropenia (metronidazolo). Tossicità del SNC (metronidazolo e ronidazolo). Profusa salivazione dopo somministrazione orale nei gatti.</p>	
Rifampicina	<p>Epatotossicità. Sintomatologia a carico del SNC.</p>	<p>La rifampicina induce gli enzimi e le glicoproteine del citocromo P450 e può determinare una ridotta efficacia di altri medicinali. Induce una colorazione arancione delle urine e delle secrezioni lacrimali.</p>

Sulfonamidi e Sulfamidici/TMP	<p>Colestasi o necrosi epatica acuta (raro). Anemia macrocitica (trattamento a lungo termine nei gatti). Eruzioni cutanee (Dobermann, Golden Retriever e Labrador Retriever). Trombocitopenia. Poliartrite suppurativa non settica (soprattutto in Dobermann, Samoiedo e Schnauzer nano). Cheratocongiuntivite secca con rischio aumentato nei cani di peso inferiore a 12 kg (monitorare durante il trattamento a lungo termine). Cristalluria renale (rara). Iperkaliemia (TMP). Ipotiroidismo funzionale (indotto, reversibile alla cessazione del trattamento).</p>
Tetracicline	<p>Malattia tubulare renale. Colestasi. Ipertermia (soprattutto nei gatti). Inibizione del metabolismo dei farmaci. Esofagite e formazione di stenosi esofagee nei gatti dopo somministrazione orale (doxiciclina).</p>

Rischio di sviluppo di resistenza agli antibiotici di importanza critica per l'uomo e gli animali da compagnia

Le autorità regolatorie nella Comunità Europea hanno autorizzato alcune classi di antibiotici, quali fluorochinoloni e cefalosporine, per il trattamento delle comuni infezioni delle vie urinarie, delle vie respiratorie e della cute negli animali da compagnia. Tuttavia, è noto, sia dalla medicina umana che da quella veterinaria, che l'uso di fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione, entrambi farmaci essenziali per la salute del paziente, favorisce lo sviluppo di ceppi di E. Coli produttori di beta-lattamasi a spettro esteso ("ESBL") e di stafilococchi meticillina - resistenti ("MRSP"). La piramide degli antibiotici (Figura 1) classifica i medicinali

antimicrobici disponibili in base alla loro importanza per la medicina umana e veterinaria. Questo sistema può aiutare il medico veterinario nella scelta di un antibiotico, in relazione al rischio di diffusione della resistenza ai medicinali antimicrobici. L'uso corretto di tale sistema di definizione delle priorità di scelta, richiede la conoscenza sia dell'effetto clinico che delle proprietà farmacologiche dei diversi antibiotici, inclusa la loro capacità di concentrarsi nel sito dell'infezione. La piramide antibiotica può essere utilizzata anche per scegliere tra diversi preparati, in possesso della medesima efficacia clinica attesa, per il trattamento empirico di una determinata infezione. Questa piramide, insieme ai dati sugli effetti clinici attesi, costituisce la base delle raccomandazioni specifiche per il trattamento empirico delle infezioni nei vari apparati.

Gli antibiotici disponibili sono stati suddivisi in cinque categorie, in relazione a quanto siano essenziali per la medicina umana, oltre che in base al rischio di sviluppo e diffusione di resistenze di elevata rilevanza clinica, sia per gli animali da compagnia che per l'uomo. La **prima categoria** comprende quegli antibiotici con uno spettro relativamente ristretto e un rischio limitato di sviluppo e diffusione di batteri resistenti negli animali da compagnia (**diidrostreptomicina e penicilline a spettro ristretto**), nonché gli antibiotici che non vengono utilizzati per il trattamento sistemico nell'uomo nell'Unione Europea (es. **cloramfenicolo**). La **seconda categoria** contiene antibiotici con uno spettro decisamente più ampio e un rischio limitato di diffusione di resistenze di elevata rilevanza, sia negli animali da compagnia che nell'uomo (**aminopenicilline, lincosamidi, macrolidi, nitrofurantoina, sulfamidici con trimetoprim, tetracicline**). Le **cefalosporine di prima generazione e l'amoxicillina/clavulanato** sono collocate nella **terza categoria** a causa del loro spettro di azione più ampio rispetto alle aminopenicilline e poiché il loro uso può favorire la selezione di batteri multiresistenti come gli "MRSP" (vedi sezione successiva).

Anche la **gentamicina** è inclusa in questo gruppo, per la sua importanza nel trattamento di infezioni dell'uomo come l'endocardite. Il rischio di diffusione della resistenza agli antibiotici, che può portare al fallimento del trattamento, è ancora più elevato nella **quarta categoria**, che comprende **amikacina, fluorochinoloni, metronidazolo e cefalosporine di terza generazione**. Questi antibiotici devono essere usati con cautela, sia per preservare il loro effetto clinico in medicina veterinaria che per prevenire la selezione di batteri resistenti con elevata rilevanza clinica e potenziale zoonotico. Il **metronidazolo** è stato inserito in questo gruppo perché è fondamentale nella gestione delle infezioni da *Clostridium difficile* nei nosocomi umani. La **quinta categoria** comprende i farmaci essenziali per la salute umana, vale a dire i **carbapenemi, la vancomicina e il linezolid**. L'uso di questi medicinali dovrebbe essere limitato a rari casi di gravi infezioni multiresistenti, che non possono essere gestite con altri farmaci (Figura 1).

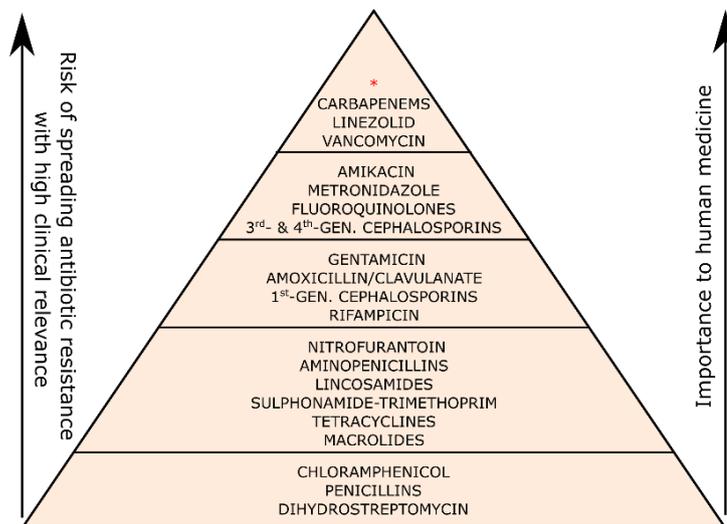


Figura 1. Classificazione degli antibiotici sistemici in base all'importanza clinica in medicina umana e veterinaria e al rischio di diffondere la resistenza agli antibiotici di elevata rilevanza clinica se utilizzati negli animali da compagnia. Gli antibiotici con un rischio particolarmente elevato di resistenza e con poche o nessuna alternativa terapeutica nell'uomo, sono posti nella sezione superiore della piramide. I farmaci a basso rischio di causare resistenza agli antibiotici sono posti alla base della piramide.

Gli antibiotici dalla sommità della piramide non devono essere usati nella pratica degli animali da compagnia.

Per quanto concerne gli antibiotici del quarto gruppo, il loro uso negli animali da compagnia **può essere preso in considerazione in caso di infezioni gravi**, ma tale uso dovrebbe essere **eccezionale e solo se vengono rispettati i seguenti criteri**:

1. l'infezione deve mettere a rischio la vita del paziente o essere causa di gravi sofferenze;
2. l'infezione deve essere documentata mediante coltura batterica;
3. la resistenza a tutti gli altri antibiotici disponibili ai livelli inferiori della piramide deve
4. essere documentata, mediante test di sensibilità presso un laboratorio accreditato;
5. ci dovrebbe essere una ragionevole aspettativa di guarigione dopo il trattamento.

BATTERI MULTIRESISTENTI NEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA

Nell'ultimo decennio sono emersi numerosi batteri multiresistenti negli animali da compagnia. I più importanti di questi batteri sono l'*Escherichia coli* produttore di beta-lattamasi a spettro esteso ("ESBL") e lo *Staphylococcus pseudintermedius* meticillino-resistente ("MRSP"). Entrambi sono resistenti ai beta-lattamici (penicilline e cefalosporine) e spesso resistenti ad altre classi di antibiotici. Rappresentano una

seria minaccia per la salute degli animali, a causa del sempre crescente rischio di fallimento della terapia. Questi batteri sono noti patogeni nosocomiali e possono essere diffusi tra i pazienti attraverso la contaminazione dell'ambiente ospedaliero, tramite procedure invasive e tramite il personale veterinario. Dal punto di vista del proprietario, questi agenti patogeni rappresentano anche un importante onere economico, a causa di tempi di trattamento più lunghi, ricoveri prolungati e maggiori spese per la diagnostica. Di seguito si riassumono gli aspetti microbiologici e clinici più importanti di E. Coli ESBL e di MRSP, con particolare riferimento agli aspetti diagnostici e terapeutici.

Definizione di “MRSP”

MRSP è un ceppo di *S. pseudintermedius* che ha acquisito il gene di resistenza alla meticillina denominato “*mecA*”. MRSP è stato identificato per la prima volta in Europa nel 2006 e da allora un clone specifico (denominato “ST71”) si è diffuso rapidamente a livello internazionale. Questo clone, oltre alla resistenza ai beta-lattamici, è tipicamente resistente anche a lincosamidi, fluorochinoloni, sulfamidici/trimetoprim, macrolidi, tetracicline e gentamicina.

Diagnosi di “MRSP”

La resistenza all'oxacillina in *S. pseudintermedius* è caratteristica di MRSP. L'oxacillina deve sempre essere inclusa nei test di sensibilità di *S. pseudintermedius*. La conferma assoluta di isolamento di MRSP richiede l'identificazione del gene *mecA* mediante PCR o della proteina “PBP2a” mediante un test di agglutinazione al lattice. Fino a quando questa conferma non sarà disponibile, tutti i ceppi resistenti alle oxacillina dovrebbero essere considerati resistenti a tutti i beta-lattamici, indipendentemente dall'apparente suscettibilità in vitro alle penicilline e alle cefalosporine.

Trattamento delle infezioni da “MRSP”

Il trattamento dell'MRSP è complicato e deve essere personalizzato per il singolo paziente, in base a fattori quali la tipologia di infezione, lo stato di salute del paziente e il profilo di resistenza agli antibiotici. La patologia da MRSP è più comunemente osservata nelle infezioni della cute e delle ferite nei cani e, in misura minore, nei gatti. Quando possibile, si rende necessario impiegare modalità di trattamento che evitino l'uso di antibiotici come il drenaggio e il curettage della ferita, insieme ad antisettici topici. Gli antisettici topici contenenti clorexidina o perossido di benzoile sono molto efficaci contro la follicolite superficiale. Quando il trattamento antibiotico non può essere evitato, per le infezioni cutanee localizzate è preferibile l'applicazione locale, ad esempio, dell'acido fusidico rispetto all'uso sistemico. La terapia antibiotica sistemica, quando necessaria, dovrebbe sempre essere basata su test di sensibilità e

sul sistema a cascata descritto in precedenza.

I pochi antibiotici che potrebbero essere efficaci contro ceppi batterici multiresistenti possono avere effetti collaterali significativi, inadeguati profili farmacologici o essere essenziali per la salute umana. Cloramfenicolo, rifampicina e nitrofurantoina sono esempi di antibiotici a cui sono sensibili numerosi ceppi di MRSP. Il cloramfenicolo richiede somministrazioni ogni otto ore, può occasionalmente causare la soppressione del midollo osseo ed è difficile da reperire. La resistenza alla rifampicina è insolita negli isolati di MRSP, ma è prontamente acquisita durante il trattamento. Per questo motivo, la rifampicina dovrebbe essere sempre usata in combinazione con un altro antibiotico, ma trovarne un altro a cui MRSP sia sensibile può risultare difficile. La rifampicina è epatotossica e il suo uso richiede un monitoraggio frequente della funzionalità epatica. La nitrofurantoina è un antibiotico utile per le infezioni delle vie urinarie non complicate, ma non è adatto al trattamento di altre infezioni. La nitrofurantoina può produrre effetti collaterali gastrointestinali nei cani. Altri prodotti efficaci contro MRSP non sono autorizzati per uso veterinario (ad es. amikacina, vancomicina e linezolid). Dato il loro status di farmaci di ultima istanza nella medicina umana, il loro uso non può essere preso in considerazione.

Cani e gatti infetti da MRSP devono essere prontamente ed efficacemente isolati da altri pazienti ospedalizzati e da altri animali della loro famiglia. Il proprietario dovrebbe informare i veterinari nelle visite successive che il loro animale è stato precedentemente trattato per MRSP. Si rimanda alla sezione specifica inerente le patologie cutanee per i dettagli sulla gestione dei pazienti con infezioni cutanee causate da MRSP.

Definizione di E. Coli produttori di “ESBL”

Con l'acronimo “ESBL” si identifica il termine “beta-lattamasi a spettro esteso”. Con questo termine si definiscono gli enzimi prodotti dai batteri Gram-negativi, che possono inattivare una serie di antibiotici beta-lattamici e che possono essere inibiti dagli inibitori delle beta-lattamasi come il clavulanato. Negli animali da compagnia, questi enzimi sono principalmente associati a E. coli, ma possono essere prodotti anche da altri patogeni Gram-negativi come Proteus, Salmonella e Klebsiella. Gli oltre 200 tipi di ESBL sono suddivisi in tre classi principali: CTX-M, SHV e TEM. Tutte e tre le classi sono state riportate negli animali. CTX-M-15 è la forma ESBL più comune osservata negli esseri umani e negli animali da compagnia. Gli isolati che producono CTX-M-15 mostrano un caratteristico pattern multiresistenza che, oltre ai beta-lattamici, include, tra gli altri, fluorochinoloni e sulfamidici/trimetoprim.

Diagnosi di “ESBL”

I batteri produttori di ESBL possono essere difficili da identificare, perché la loro attività in vitro contro diverse cefalosporine dipende dalla tipologia di ESBL. La presenza di ESBL deve essere sospettata se le enterobacteriaceae mostrano

resistenza ad almeno una delle cefalosporine di terza generazione raccomandate per la dimostrazione di ESBL (cefepodoxime, ceftazidime e cefotaxime). La conferma finale di ESBL richiede la dimostrazione dei tipici geni ESBL, ad esempio con la PCR. Sulla base delle linee guida internazionali, gli isolati confermati dalla PCR come produttori di ESBL dovrebbero essere considerati resistenti a tutte le cefalosporine, indipendentemente dai risultati dei test di sensibilità. Se un isolato non è confermato come produttore di ESBL mediante PCR, i risultati del test di sensibilità devono essere interpretati individualmente per ciascun antibiotico beta-lattamico nel panel del test.

Trattamento delle infezioni da “ESBL”

L'E. coli produttore di ESBL è spesso isolato dal tratto urinario. La sfida terapeutica risiede nella resistenza regolare dei produttori di ESBL ai beta-lattamici, sulfamidici/trimetoprim e fluorochinoloni, che sono tra gli antibiotici più comunemente usati per le infezioni del tratto urinario. La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dal test di sensibilità e dal tipo di infezione. Se l'isolato è resistente a tutti gli altri antibiotici veterinari autorizzati diversi da amoxicillina/clavulanato, questo antibiotico deve essere utilizzato alla dose più alta possibile (25 mg/kg PO TID) per massimizzarne l'effetto clinico. Alcuni isolati sono anche sensibili alle tetracicline. In questi casi, si può prendere in considerazione l'uso della doxiciclina, anche se questo antibiotico non è adatto al trattamento delle infezioni del tratto urinario, essendo escreto principalmente attraverso l'intestino.

Nelle situazioni in cui l'isolato è resistente ad amoxicillina/clavulanato, sulfamidici/trimetoprim, fluorochinoloni e tetracicline, il veterinario sarà costretto a utilizzare antibiotici non autorizzati per l'uso negli animali da compagnia. La nitrofurantoina è estremamente efficace contro E.coli produttore di ESBL, ma è più adatto per il trattamento di infezioni del tratto urinario non complicate, a causa della sua breve emivita plasmatica e dei potenziali effetti collaterali gastrointestinali. Opzioni terapeutiche alternative sono il cloramfenicolo (che può causare la soppressione del midollo osseo) e gli aminoglicosidi, quali gentamicina e amikacina (che sono potenzialmente nefrotossici e dovrebbero essere evitati nei pazienti con ridotta funzionalità renale). Va infine detto che, nonostante gli isolati di E. coli produttori di ESBL siano generalmente sensibili ai carbapenemi (ad es. imipenem), questi prodotti non sono autorizzati in veterinaria ma riservati all'utilizzo in ambito ospedaliero e l'uso degli stessi è pertanto vietato.

RACCOMANDAZIONI PER L'ESECUZIONE E L'INTERPRETAZIONE DEGLI ESAMI COLTURALI E DEI TEST DI SENSIBILITÀ AGLI ANTIMICROBICI

Questa sezione fornisce informazioni di base sugli esami colturali batterici e sui test di sensibilità agli antimicrobici, nella pratica degli animali da compagnia. Il processo diagnostico può essere suddiviso in due fasi: gestione dei campioni e gestione dei dati. Il veterinario svolge un ruolo fondamentale in entrambe le fasi. In primo luogo, il veterinario dovrebbe essere a conoscenza di quale tipologia di campioni devono essere prelevati, come deve essere eseguito il campionamento e come questi campioni devono essere trasportati al laboratorio. Il veterinario deve avere conoscenze di base sufficienti per valutare la qualità del referto di laboratorio, interpretare i dati sulla resistenza e selezionare l'antibiotico giusto per garantire il successo della terapia.

Indicazioni per la coltura batterica

Eeguire un esame colturale è da considerarsi sempre come una scelta adeguata, ma è assolutamente indispensabile nelle seguenti situazioni:

- sospetta infezione complicata o pericolosa per la vita;
- il paziente non risponde al trattamento empirico iniziale;
- infezioni ricorrenti;
- il paziente è immunodepresso;
- sospetta infezione da batteri multi resistenti;
- qualsiasi infezione del tratto urinario o piodermite che richieda una terapia antibiotica sistemica.

E' fondamentale che il veterinario raccomandi e incoraggi un follow-up regolare dei propri pazienti. Inoltre, il proprietario dovrebbe essere istruito sull'identificazione della lesione e sui segni clinici, al fine di evitare cicli di trattamento prolungati in assenza di miglioramento clinico. La coltura batterica è raccomandata per tutte le infezioni del tratto urinario o piodermite che richiedono una terapia antibiotica sistemica. Questa tipologia di infezioni è la causa più frequente di somministrazione di antibiotici nella pratica degli animali da compagnia e le stesse sono frequentemente associate a specie batteriche che possono avere una resistenza agli antibiotici clinicamente significativa, come MRSP ed E. coli produttore di ESBL. La piodermite, in particolare, richiede solitamente un trattamento prolungato, e i fallimenti terapeutici possono avere conseguenze negative per il benessere del paziente, nonché da un punto di vista economico per il proprietario. Il trattamento antibiotico empirico, in attesa dei risultati di laboratorio, richiederà sempre una valutazione individuale da parte del veterinario in base al tipo di infezione e alle condizioni del paziente.

Per la stragrande maggioranza delle infezioni è sufficiente la coltura per la ricerca dei microrganismi aerobi. La coltura anaerobica può essere indicata nelle infezioni dei tessuti molli, in cui si sospetti la presenza di batteri anaerobici sulla base di segni clinici (ad es. infezione purulenta o con produzione di gas) o nei casi di sepsi addominale. I risultati della coltura anaerobica hanno spesso una dubbia rilevanza clinica, poiché queste infezioni generalmente rispondono ad antibiotici dedicati (penicilline, clindamicina o metronidazolo) e poiché la resistenza agli antibiotici non è rilevante nei batteri anaerobi. La coltura selettiva può essere utilizzata per dimostrare la presenza di determinati agenti patogeni in campioni non sterili. A titolo di esempio, campioni fecali di pazienti con diarrea possono essere analizzati con procedure selettive al fine di dimostrare la presenza di Salmonella, Campylobacter e Clostridium difficile.

Campionamento e trasporto

Oltre a selezionare il tipo di campione più appropriato per una determinata infezione, è importante assicurarsi che i campioni siano ottenuti con una tecnica di raccolta adeguata. I campioni dovrebbero essere prelevati dalle aree in cui l'infezione è attiva e la contaminazione da flora commensale dovrebbe essere evitata per quanto possibile. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata alle tecniche di campionamento sterili, quando la contaminazione potrebbe influenzare negativamente l'interpretazione dei risultati (ad es. campioni di urina, sangue e liquido cerebrospinale).

La maggior parte dei patogeni batterici degli animali da compagnia non è influenzata negativamente dalle condizioni di trasporto del campione. Si raccomanda l'uso di provette contenenti terreno di trasporto per i tamponi di coltura, che non possono essere messi in coltura entro 24 ore dal campionamento. I campioni per la coltura aerobica possono essere refrigerati in un terreno di trasporto (es. terreno di Amies o Stuarts) se non possono essere inviati immediatamente al laboratorio. I campioni per la coltura anaerobica non devono mai essere refrigerati e devono essere raccolti e inviati utilizzando speciali contenitori di trasporto dedicati.

I campioni di urina richiedono esami di microbiologia quantitativa per stimare la carica batterica. Per questo motivo, l'urina deve essere refrigerata immediatamente dopo la raccolta e inviata al laboratorio utilizzando il trasporto refrigerato o contenitori con acido borico il prima possibile, in modo da evitare potenziali variazioni delle concentrazioni batteriche. Se la durata del trasporto dei campioni di urina, in contenitori senza conservanti aggiunti, supera le 24 ore, le linee guida internazionali suggeriscono che i risultati della coltura dovrebbero essere interpretati con cautela e che il processo di campionamento dovrebbe essere ripetuto. Questa problematica può essere parzialmente superata se l'urina viene raccolta mediante cistocentesi, poiché i campioni ottenuti in questo modo dovrebbero essere sterili o superare notevolmente il valore di cut-off per classificare l'urina come infetta ($>10^3$ UFC/ml). I terreni di coltura progettati per l'uso in clinica sono una buona alternativa per il

trasporto di campioni di urina e possono essere inviati prima o dopo l'incubazione a 37°C.

Risultati e interpretazione della coltura

Indipendentemente dal fatto che le cliniche veterinarie dispongano o meno di laboratori interni, i veterinari dovrebbero avere una certa familiarità con i principi e le tecniche della coltura batterica, al fine di evitare errori nel campionamento (es. prelievo di campioni contaminati) o nell'analisi dei dati (es. uso di antibiotici contro agenti contaminanti anziché agenti patogeni).

La coltura dei patogeni batterici più frequenti degli animali da compagnia non richiede terreni di coltura selettivi. La coltura primaria è generalmente eseguita al meglio su piastre di agar sangue, poiché i patogeni emolitici come *E. coli*, *S. pseudointermedius* o *Streptococcus canis* possono essere facilmente identificati. Per altri campioni, come l'urina, la coltura primaria deve essere eseguita utilizzando terreni indicatori selettivi come l'agar MacConkey, per dimostrare più prontamente la presenza di *E. coli* e altre enterobacteriaceae. L'intero processo di coltura e identificazione batterica richiede almeno due giorni: coltura primaria il primo giorno e test di identificazione e sensibilità il secondo.

Potrebbe essere necessario più tempo se si verifica un'infezione mista, che può rendere problematico l'isolamento di singole colonie dalla coltura primaria.

I campioni di urina devono essere sempre analizzati quantitativamente. Alcune infezioni possono portare all'isolamento di più specie batteriche. Questo è spesso il caso di infezioni di ferite, otite esterna e, in misura minore, infezioni del tratto urinario. Quando ciò accade, la rilevanza clinica di ciascun organismo dovrebbe essere decisa in base alla sua patogenicità. A titolo di esempio, gli enterococchi solitamente scompaiono dalle infezioni del tratto urinario una volta che l'agente patogeno primario, quale *E. coli*, è stato trattato con successo. Lo stesso vale per il *Corynebacterium auriscanis*, che è spesso isolato nell'otite esterna, ma raramente viene isolato da solo. Indirizzare la terapia antibiotica contro le specie batteriche sospettate di essere l'agente patogeno primario è una strategia adeguata, poiché potrebbero non esistere antibiotici efficaci nei confronti dei differenti microrganismi isolati. Un buon servizio diagnostico dovrebbe quindi sforzarsi di identificare quali isolati hanno maggiori probabilità di essere patogeni. Segnalare risultati accurati, ma clinicamente irrilevanti, può essere controproducente quanto riportare risultati imprecisi e avere conseguenze altrettanto gravi per la cura del paziente.

Esecuzione e interpretazione dei test di sensibilità

I test di sensibilità sono una parte importante dell'iter diagnostico, per effettuare una selezione razionale degli antibiotici. I batteri possono essere classificati come sensibili, mediamente sensibili o resistenti in base a valori di "breakpoint" standard, specifici dell'antibiotico, del microrganismo e dell'ospite. I **batteri sensibili (S)** vengono inibiti alle concentrazioni di antibiotici raggiunte nel plasma con un dosaggio

corretto. Gli isolati con **sensibilità intermedia (I)** possono essere inibiti se l'antibiotico raggiunge concentrazioni adeguate nel sito dell'infezione o se l'antibiotico in uso può essere somministrato a dosi più elevate senza effetti collaterali. I **batteri resistenti (R)** non sono inibiti dalle concentrazioni di antibiotici raggiunte negli organi e tessuti infetti, con regimi posologici standard. Va sottolineato che queste categorie si applicano solo per la terapia sistemica. La terapia topica (a titolo di esempio nell'otite esterna) può risultare efficace anche nei confronti di isolati apparentemente resistenti alla molecola o alla classe di antibiotici, perché la concentrazione locale di principio attivo supera ampiamente quello che potrebbe essere raggiunto sistemicamente. I test di sensibilità più diffusi sono i metodi di diffusione e diluizione su disco. Sebbene il metodo di diluizione sia più preciso, è possibile ottenere risultati comparabili con la diffusione su disco, a condizione che venga eseguita e interpretata secondo standard riconosciuti. La costituzione del "panel" di antibiotici per il test di sensibilità dovrebbe tenere conto delle specie batteriche da testare e della possibilità di dimostrare una resistenza agli antibiotici clinicamente rilevante. Alcuni antibiotici sono rilevanti solo per specie batteriche specifiche. A titolo di esempio, le penicilline e i macrolidi (es. eritromicina) sono efficaci solo contro i batteri Gram-positivi, mentre l'oxacillina è rilevante solo per dimostrare la presenza di stafilococchi meticillino-resistenti. L'inclusione di amoxicillina/clavulanato, di cefoxitina e di una o più cefalosporine di terza generazione (cefpodoxime, cefotaxime o ceftazidime) sono raccomandate per dimostrare la presenza di E. coli produttore di ESBL.

L'interpretazione dei risultati dei test di sensibilità non è così semplice come potrebbe sembrare. Alcuni antibiotici sono usati come indicatori di sensibilità agli antibiotici chimicamente correlati, nella stessa classe o sottoclasse. È quindi fondamentale una familiarità con la classificazione degli antibiotici e la comprensione del motivo per cui alcuni antibiotici sono inclusi nel test di sensibilità, nonostante non siano utilizzati nella pratica (Tabella 1). L'interpretazione dei risultati che coinvolgono eritromicina e clindamicina merita una discussione a sé stante. Sebbene questi due antibiotici abbiano strutture chimiche diverse e appartengano a classi diverse (rispettivamente macrolidi e lincosamidi), la resistenza è codificata dallo stesso gene, ermB. In alcuni casi, l'espressione di ermB può essere indotta dalla presenza di macrolidi ma non da lincosamidi. Per dimostrare la resistenza inducibile alla clindamicina deve essere utilizzato uno speciale test di diffusione del disco (test D). In assenza di queste informazioni, l'uso della clindamicina deve essere evitato, ogni volta che un isolato viene segnalato come resistente all'eritromicina.

Oltre al ruolo diagnostico, i test di sensibilità possono generare dati per il monitoraggio della resistenza batterica. I veterinari possono quindi adattare la loro scelta di terapie empiriche in base ai profili di resistenza locali. I dati grezzi raccolti su un periodo più lungo possono identificare aumenti o diminuzioni della resistenza, con un importante avvertimento: i test di sensibilità, nella pratica generale, tendono a essere limitati ai casi più difficili, che sono spesso associati a batteri resistenti a causa di un trattamento precedente. Ciò si traduce sia in una sovrastima dei livelli di resistenza, che in difficoltà nel riferire questi dati di resistenza a casi di infezioni non

complicate, senza una precedente terapia antibiotica. La coltura batterica eseguita su un numero maggiore di infezioni non complicate o di prima insorgenza è pertanto determinante nel migliorare la qualità del monitoraggio e può fornire un quadro più realistico dello sviluppo della resistenza in generale, consentendo migliori linee guida per la terapia empirica. Questo è uno dei motivi per cui tutti i casi di infezione delle vie urinarie o piodermite, che richiedono un trattamento antibiotico sistemico, devono essere sottoposti a coltura batterica.

Tabella 1. Guida specifica agli antibiotici per l'interpretazione dei test di sensibilità.

Antibiotico	Commento
Amikacina	Importante antibiotico utilizzato negli ospedali umani. La resistenza agli aminoglicosidi è farmaco-specifica. La resistenza all'amikacina è meno comune rispetto alla gentamicina.
Ampicillina	Usata come molecola predittiva per valutare la sensibilità alle aminopenicilline, inclusa l'amoxicillina. Inattivato dalla maggior parte delle beta-lattamasi. Il 60-80% degli stafilococchi che producono beta-lattamasi sono resistenti alle penicilline e alle aminopenicilline, ma sensibili alla cefalosporine di prima generazione (cefalexina, cefadroxil e cefazolina) e amoxicillina/clavulanato.
Amoxicillina/ clavulanato	Importante per dimostrare la presenza di batteri produttori di ESBL, che sono sensibili a questa associazione ma resistenti alla maggior parte degli altri beta-lattamici.
Cefalotina	Predice la sensibilità ad altre cefalosporine di prima generazione (cefalexina, cefadroxil, cefazolina) anche se la resistenza crociata non è pari al 100%.
Cefoxitina	Utilizzato per dimostrare la presenza di batteri produttori di ESBL e MRSA. Gli stafilococchi resistenti alla cefoxitina devono essere considerati resistenti alla meticillina, cioè resistenti a tutti i beta-lattamici. Può essere utilizzato per dimostrare MRSP sebbene l'oxacillina sia da preferire come molecola di riferimento. <i>E.Coli</i> produttori di ESBL sono sensibili, a meno che non siano in grado di produrre anche un'altra beta-lattamasi, come CMY-2.
Cefalosporine di terza generazione	Cefpodoxima, ceftazidima e/o cefotaxima sono tutte molecole adatte a dimostrare la presenza di batteri produttori di ESBL.
Clindamicina	Usato per predire la sensibilità ad altri lincosamidi (ad es. lincomicina).
Cloramfenicolo	Si raccomanda l'inclusione nel panel del test di sensibilità perché è spesso uno dei pochi antibiotici efficaci contro <i>E. coli</i> produttore di ESBL e contro MRSA.

Doxiciclina	Indica resistenza ad altre tetracicline, ma ha migliori proprietà farmacologiche. Gli stafilococchi, che mostrano una sensibilità intermedia alla tetraciclina, possono essere sensibili alla doxiciclina.
Eritromicina	Indica resistenza ai lincosamidi (lincomicina e clindamicina) e ai macrolidi più recenti (azitromicina e claritromicina). Può essere usato per dimostrare l'induzione di resistenza alle lincosamidi tramite il "test D".
Fluorochinoloni	Anche se si verifica un'ampia resistenza crociata per i diversi fluorochinoloni, esistono livelli di "breakpoint" farmaco-specifici per enrofloxacin, marbofloxacin, difloxacin, orbifloxacin e pradofloxacin.
Gentamicina	Importante antibiotico utilizzato negli ospedali umani. La resistenza agli aminoglicosidi è spesso specifica del farmaco. La resistenza alla gentamicina è più diffusa che all'amikacina.
Imipenem	Trattamento di ultima istanza per le infezioni da Gram-negativi nell'uomo. L'uso di carbapenemi come l'imipenem negli animali da compagnia non è consentito.
Nitrofurantoina	Usato esclusivamente per le infezioni delle vie urinarie, rappresenta una buona seconda scelta per il trattamento della cistite non complicata, causata da MRSP o E. coli produttore di ESBL.
Oxacillina	Usato esclusivamente per dimostrare la resistenza alla meticillina negli stafilococchi. E' la molecola più efficace per dimostrare la presenza di MRSP.
Rifampicina	Non esistono "breakpoint" specifici per gli animali da compagnia, ma la rifampicina dovrebbe essere inclusa nei panel utilizzati nei test, poiché è spesso efficace contro MRSP. Dovrebbe essere usato solo in combinazione con altri antibiotici perché la resistenza si sviluppa rapidamente durante il trattamento.
Sulfametossazolo/ trimetoprim	Utilizzata come combinazione di molecole per predire la sensibilità generale alle sulfonamidi in combinazione con trimetoprim.
Vancomicina	Trattamento di ultima istanza per le infezioni Gram-positivo nell'uomo. L'uso di glicopeptidi come la vancomicina negli animali da compagnia non è consentito.

TERAPIA ANTIBIOTICA PERIOPERATORIA

Valutazione del rischio di infezione del sito chirurgico

Le infezioni del sito chirurgico (SSI) sono comuni nell'uomo. La prevalenza nel cane e nel gatto è meno documentata, ma il tasso medio di SSI nella chirurgia dei piccoli animali è di circa il 3-5%. L'incidenza delle complicanze è influenzata sia dalla classificazione della ferita che dal tipo di intervento chirurgico.

Nell'uomo la crescente prevalenza di batteri multiresistenti è strettamente legata alla prevalenza di SSI, poiché, senza efficaci misure preventive, questi batteri possono

diffondersi nell'ambiente ospedaliero e tra i pazienti. Lo stesso vale probabilmente per cani e gatti. Sembrano esserci quattro fattori chiave che influenzano lo sviluppo di SSI: 1) livello di contaminazione della ferita, 2) tempo dell'intervento chirurgico, 3) suscettibilità dell'ospite, 4) presenza di microrganismi. L'adesione ai principi dell'asepsi, della chirurgia atraumatica, dell'igiene dei tessuti, nonché del monitoraggio dell'incidenza delle infezioni della ferita, sono di fondamentale importanza ai fini preventivi.

Livello di contaminazione della ferita

Le ferite chirurgiche possono essere classificate in base al livello di contaminazione, al fine di valutarne il rischio di infezione (Tabella 1).

Tempo di chirurgia

La durata dell'intervento chirurgico, insieme alla durata totale dell'anestesia, è uno dei fattori più importanti nello sviluppo delle SSI. Le procedure ortopediche pulite, che superano i 90 minuti, hanno una maggiore prevalenza di SSI. L'esperienza nella pratica clinica suggerisce che ciò vale anche per le procedure chirurgiche sui tessuti molli.

Suscettibilità dell'ospite

Un certo numero di fattori riferibili al paziente sono stati descritti come indicativi del rischio di SSI. Lo schema di classificazione dell'American Society of Anesthesiologists (ASA) consente una valutazione uniforme delle condizioni pre-anestesia dei pazienti e fornisce un metodo semplice e validato per determinare il rischio di complicanze cardiopolmonari intra e postoperatorie. Successivamente è stato valutato come la classificazione ASA funzioni in modo analogo nei cani e nei gatti (Tabella 2).

Tabella 1. Classificazione delle ferite e rischio di infezione associato

Tipo di ferita	Descrizione	Esempi	Rischio di infezione
Pulita	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non emergenziale, non traumatica; ➤ Nessuna infiammazione acuta; ➤ Vie gastrointestinali, biliari e genito-urinarie non coinvolte -urinarie (escluse le operazioni di sterilizzazione di routine). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Laparotomia esplorativa; ➤ Castrazione; ➤ Ovariectomia/ovario isterectomia; ➤ Interventi ortopedici; ➤ Mucocele salivare. 	2,0-4,8%
Pulita - contaminata	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Accesso elettivo nelle vie gastrointestinali, biliari o genito-urinarie, con versamento minimo e senza evidenza di urina, bile o secrezioni infette; ➤ Operazioni condotte in emergenza che in routine sono classificate come "pulite". 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enterotomia; ➤ Anastomosi intestinale; ➤ Cistotomia; ➤ Colectomia; ➤ Piometra; ➤ Le operazioni condotte in emergenza sono per definizione "contaminate". 	3,5-5,0%
Contaminata	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chirurgia delle vie gastrointestinali, biliari o genito-urinarie con fuoriuscita macroscopica o evidenza di urina, bile o secrezioni infette; ➤ Interruzione importante della tecnica asettica; ➤ Infiammazione acuta, non purulenta; ➤ Ferite traumatiche insorte da meno di 4 ore; ➤ Ferite aperte croniche. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enterotomia; ➤ Anastomosi intestinale; ➤ Cistotomia; ➤ Colectomia; ➤ Piometra con perdite. 	4,6-12%

Sporca	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perforazione preesistente delle vie respiratorie, gastrointestinali, biliari o genito-urinarie con versamento minimo e senza evidenza di urina, bile o secrezioni infette; ➤ Infezioni purulente; ➤ Ferite traumatiche insorte da piu' di 4 ore; ➤ Ferite con necrosi, materiale estraneo o contaminazione fecale. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perdita da viscere toracico / addominale perforato; ➤ Siti dell'intervento chirurgico infetti; ➤ Peritonite settica; ➤ Ascessi; ➤ Fratture aperte. 	6,7-18%
--------	---	--	---------

Tabella 2. Classificazione ASA

Classificazione	Descrizione	Esempi
1	Individui sani senza patologie.	Castrazione, sterilizzazione, ernie non complicate, lussazione della rotula, rottura del legamento crociato.
2	Malattia localizzata o malattia sistemica lieve (pazienti afebrili senza sintomi clinici di rilievo).	Deformazioni, diabete mellito non complicato, tumori della pelle, traumi senza ipovolemia, infezioni lievi senza febbre.
3	Malattia sistemica grave (febbrile, pazienti con segni clinici di malattia).	Febbre, anemia, diabete complicato mellito, chetoacidosi diabetica, soffi cardiaci, trauma moderato, polmonite.
4	Malattia grave e pericolosa per la vita.	Grave trauma con ipovolemia, insufficienza cardiaca, insufficienza renale, insufficienza epatica.
5	Stato pre-agonico, impossibilità di sopravvivenza per oltre 24 ore senza intervento chirurgico.	Politrauma, insufficienza multiorgano, neoplasia terminale, crisi addisoniana, dilatazione gastrica-volvolo.

Identificazione dei pazienti a rischio

Gli schemi ASA e di classificazione delle ferite possono essere associati, per identificare il rischio di un paziente di sviluppare SSI. I pazienti che sono già stati ricoverati per almeno quattro giorni e i pazienti in trattamento con fluorochinoloni hanno un aumentato rischio di infezione da E. coli multiresistente che può causare SSI. L'ospedalizzazione dovrebbe quindi essere considerata un ulteriore fattore di rischio per le SSI.

Uso perioperatorio di antibiotici

Come regola generale:

- **Pazienti a basso rischio:** ASA 1-2 con procedure chirurgiche pulite e pazienti con ASA 3 apiretici, sottoposti a procedura chirurgica pulita o contaminata, non richiedono profilassi antibiotica;
- **Pazienti ad alto rischio:** ASA 3 con ferite contaminate o infette, pazienti con infezioni purulente, pazienti piretici e ASA 4-5 devono ricevere antibiotici in fase perioperatoria;
- **Pazienti in cui le SSI potrebbero mettere a rischio la vita** (protesi ortopedica, chirurgia del SNC) **devono** ricevere antibiotici perioperatoriamente.

Scelta dell'antibiotico

Per l'uso perioperatorio, il medicinale veterinario ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

1. può essere somministrato per via endovenosa per garantire un'elevata concentrazione plasmatica;
2. efficace contro i patogeni tipicamente coinvolti nelle SSI;
3. non favorisce lo sviluppo di resistenza ai medicinali antimicrobici;
4. ha pochi o nessun effetto collaterale.