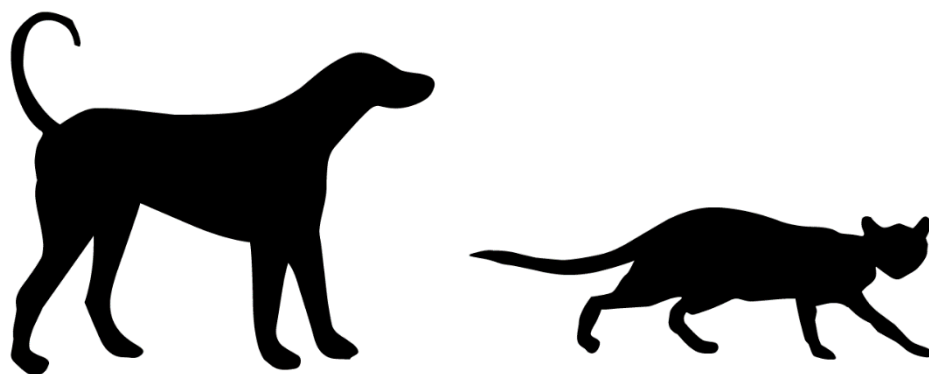


LINEE GUIDA

*Uso prudente
dell'antibiotico
negli animali
da compagnia*



Ordine dei Medici Veterinari
della Provincia di Bologna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE VETERINARIE



Centro di Referenza Nazionale
per l'Antibioticoresistenza



Istituto Zooprofilattico Sperimentale della
Lombardia e dell'Emilia-Romagna
"B. Ubertini"



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Alessandri

Autori

Barbarossa Andrea ^a

Chiara Casadio ^b

Diegoli Giuseppe ^b

Fontana Maria Cristina ^c

Giunti Massimo ^a

Miraglia Viviana ^b

Rambaldi Julie ^a

Rubini Marco ^d

Torresani Gilberto ^e

Trambajolo Giovanna ^b

Zaghini Anna ^a

Si ringraziano i revisori:

Antonio Battisti^f, Loredana Candela^g, Alessia Franco^f, Virginia Carfora^f, Lara Olivieri^h, Marzia Naldi^h,
Giorgio Neri^h

^a *Dipartimento di Scienze mediche veterinarie, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

^b *Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica – Area sanità veterinaria e Igiene alimenti, Regione Emilia-Romagna*

^c *Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia ed Emilia Romagna "Bruno Ubertini" – Bologna*

^d *Ordine dei Medici Veterinari della Provincia di Bologna*

^e *Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna*

^f *Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Regioni Lazio e Toscana, Direzione Operativa Diagnostica Generale, Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza*

^g *Ministero della Salute*

^h *Medico veterinario libero professionista*

Si ringrazia inoltre lo staff dell'Ospedale veterinario Portoni Rossi e della Clinica veterinaria dell'Orologio per la collaborazione.

Indice

1. Introduzione: l'antibioticoresistenza negli animali da compagnia	1
2. Misure di igiene: le buone pratiche e l'importanza della biosicurezza e della sanificazione	3
2.1 Definizioni	3
2.2 Pulizia di ambienti e attrezzature	4
2.3 Lavaggio delle mani	7
2.4 Antisepsi del paziente	8
3. Uso responsabile dell'antibiotico	9
3.1 Criteri generali di scelta dell'antibiotico	9
3.2 Farmacocinetica e farmacodinamica	15
3.3 Vie di somministrazione e distribuzione nell'organismo	17
3.4 Metabolismo ed eliminazione	18
3.5 Dosaggio e durata del trattamento	18
3.6 Tossicità ed effetti indesiderati	19
3.7 Conservazione, gestione e smaltimento	22
3.8 Farmacovigilanza Veterinaria e monitoraggio delle resistenze	22
4. La diagnosi	23
4.1 Il campionamento	23
4.2 Esami di laboratorio	25
5. Percorso decisionale uso dell'antibiotico	27
5.1 Infezioni dell'apparato gastroenterico	28
5.2 Infezioni dell'apparato respiratorio e cavità pleurica	29
5.3 Infezioni delle vie urinarie	30
5.4 Infezioni della cute	31
6. Comunicazione con il proprietario: il ruolo del proprietario nella lotta all'antibioticoresistenza	33
Bibliografia	36

Abbreviazioni

AIC	Autorizzazione alla Immissione in Commercio
AUC	Area Sotto la Curva (Area Under the Curve)
CIAs	Antibiotici di Importanza Critica (Critically Important Antimicrobials)
C_{max}	Concentrazione ematica massima
CYP450	Citocromo P450
DPA	Destinato alla Produzione di Alimenti per consumo umano
DPI	Dispositivi di Protezione Individuale
EMA	European Medicines Agency
ESBL	Beta-lattamasi a spettro esteso (Extended Spectrum Beta-Lactamase)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
MIC	Concentrazione Minima Inibente (Minimum Inhibitory Concentration)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente
MRSP	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> meticillino-resistente
OIE	World Organization for Animal Health
PAE	Effetto Post-Antibiotico (Post Antibiotic Effect)
PALE	Aumento Post-Antibiotico dei Leucociti (Post Antibiotic Leucocyte Enhancement)
PD	Farmacodinamica (Pharmacodynamics)
PK	Farmacocinetica (Pharmacokinetics)
T_{1/2}	Emivita del farmaco
WHO	World Health Organization

1. Introduzione

L'antibioticoresistenza negli animali da compagnia

La somministrazione di antibiotici in animali produttori di alimenti (DPA) contribuisce fortemente alla selezione e diffusione di batteri resistenti, con conseguente rischio per la salute. Tuttavia, enfatizzare l'attenzione solo su questa fonte di antibioticoresistenza può comportare una sottostima delle cause "non-food". La Risoluzione del Parlamento Europeo sulla resistenza agli antibiotici del 12 maggio 2011 chiama in causa la veterinaria a tutti i livelli, puntando l'attenzione anche sugli "animali da compagnia che possono fungere da serbatoio favorendo la diffusione di batteri resistenti". Uno degli aspetti critici in tema di antibioticoresistenza negli animali da compagnia è il rischio di trasmissione interspecie, favorito dalla crescente condivisione di abitudini e ambienti tra pets e proprietari.

Nel 2013 anche la European Medicines Agency (EMA) affronta questo problema ed emana un documento (EMA/CVMP/AWP/401740/2013) in cui pone l'attenzione sulla necessità di:

- sviluppare linee guida sul corretto utilizzo degli antibiotici
- limitare negli animali da compagnia l'uso di antibiotici di importanza critica per l'uomo (CIAs)
- registrare e monitorare l'uso degli antibiotici in deroga.

Infatti, alla luce dell'ampio utilizzo di antibatterici nei pets e del loro stretto contatto con gli esseri umani, anche queste specie rappresentano una potenziale causa di diffusione di batteri resistenti. Negli ultimi decenni gli animali da compagnia sono aumentati notevolmente di numero, è cambiato il loro ruolo sociale, è cresciuta l'attenzione per il loro benessere e status sanitario e, di conseguenza, il ricorso all'uso di antibiotici. Nonostante esistano farmaci registrati ad uso veterinario per i pets, si continua ad assistere ad un non sempre giustificato impiego in deroga di antibiotici autorizzati per l'uomo. La condivisione con l'uomo degli stessi principi attivi può contribuire all'aumento ed alla diffusione di resistenze.

Nel report annuale 2009 sulle resistenze agli antibiotici in Europa prodotto dalla European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) si evidenzia come lo sviluppo di infezioni da batteri resistenti nelle strutture sanitarie veterinarie proceda di pari passo con quanto osservato in quelle umane (ECDC 2009). In entrambi i casi la forte pressione selettiva, esercitata dall'uso di antibiotici e dall'alta densità di pazienti, ricrea ambienti ad alto rischio per l'insorgenza e la diffusione di infezioni nosocomiali e batteri resistenti.

Il fenomeno della antibioticoresistenza nei pets assume dimensioni preoccupanti qualora siano coinvolti batteri di rilevanza clinica in medicina veterinaria (*S. pseudintermedius*, MRSP), ed ancora più preoccupanti nel caso in cui siano coinvolti batteri di rilevanza clinica in medicina umana, quali *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), ed *Escherichia coli* multiresistente. Nonostante MRSA abbia maggiore probabilità di essere trasmesso dall'uomo agli animali domestici, questi ultimi possono giocare un ruolo importante fungendo da serbatoi e favorendone la ri-circolazione all'interno del nucleo familiare. Al contrario, MRSP, raro nell'uomo ma batterio patogeno e commensale di cane e gatto, può essere occasionalmente ritrovato nei proprietari di cani affetti da piodermite o nel personale veterinario.

Organizzazioni internazionali come la WHO, l'OIE, la FAO e la Commissione Europea continuano ad enfatizzare l'importanza dell'uso prudente e razionale dell'antibiotico, con l'obiettivo di salvaguardarne

l'efficacia, prevenendo l'insorgenza e la diffusione di fenotipi di batteri zoonotici e commensali resistenti. Il buon uso del farmaco coinvolge non solo il medico veterinario libero professionista e il Servizio Veterinario Pubblico, ma anche l'azienda farmaceutica, il farmacista, il proprietario dell'animale e l'allevatore.

Alla luce di quanto sopra, anche negli animali da compagnia emerge la necessità di promuovere azioni concrete per il contenimento di batteri resistenti o multiresistenti attraverso l'adozione di buone pratiche. Le presenti linee guida, pur non volendo rappresentare una limitazione alla libertà clinica del veterinario, si propongono di suggerire alcune modalità operative nell'ambito dell'uso prudente degli antibiotici, affrontando le seguenti tematiche:

- misure di biosicurezza
- diagnosi e ricorso ad esami di laboratorio
- scelta ed uso razionale dell'antibiotico
- comunicazione con il proprietario.

2. Misure di igiene

Le buone pratiche e l'importanza della biosicurezza e della sanificazione

La gestione degli ambienti in cui transitano e stazionano animali malati e/o sotto trattamento antibiotico influisce sul contenimento e sulle caratteristiche della flora batterica "autoctona" della struttura sanitaria. La pressione selettiva esercitata dall'antibiotico, associata a carenze igieniche, può favorire la selezione e la diffusione di batteri resistenti. Al fine di contenere questo rischio, risulta quindi fondamentale mettere in atto tutta una serie di procedure operative di pulizia e sanificazione pensate *ad hoc* per il tipo di struttura e preferibilmente codificate.

È opportuno distinguere gli ambienti di lavoro in zone a basso rischio (uffici, segreterie, archivi, magazzini), medio rischio (degenze, poliambulatori, radiologia, studi medici, sale di attesa) e alto rischio (blocco operatorio, laboratorio, terapia intensiva), definendo i flussi di passaggio da una zona all'altra e l'utilizzo di appropriati dispositivi di protezione individuale. In aggiunta, se possibile, sarebbe bene prevedere un locale di isolamento, dedicato a pazienti affetti da patologie contagiose.

È buona norma stabilire regole che permettano agli operatori sanitari di applicare correttamente le azioni che garantiscono il più alto livello igienico e prevedere di routine la formazione del personale su:

- igiene delle mani
- utilizzo dei dispositivi di protezione individuali (DPI), quali camici, guanti, mascherine
- utilizzo di disinfettanti e detergenti per ambienti ed attrezzature.

La predisposizione di semplici procedure interne scritte potrebbe essere un valido aiuto per la corretta diffusione delle informazioni tra coloro che lavorano nella stessa struttura e permetterebbe di intervenire prontamente qualora si evidenziassero delle criticità.

2.1 Definizioni

Pulizia: rimozione meccanica dello sporco da superfici, oggetti, cute e mucose con l'uso di acqua con o senza detergente.

Detersione: rimozione fisica dello sporco e dei microrganismi in esso presenti, con conseguente riduzione della carica microbica per azione meccanica (es. sfregamento) e azione chimica (detergente) che, riducendo la tensione tra la superficie da pulire e lo sporco, ne facilita l'asportazione. La detersione è un intervento obbligatorio prima di disinfezione e sterilizzazione.

Detergente: sostanza chimica che modifica le forze di tensione superficiale, che permettono al grasso e allo sporco in genere di aderire.

Disinfezione: procedura atta a diminuire e/o eliminare gli agenti patogeni (in genere ad eccezione delle spore) da superfici e dispositivi inanimati attraverso l'uso di disinfettanti.

Disinfettante: sostanza chimica in grado di distruggere microrganismi (batteri, funghi, virus, escluse le spore batteriche), da applicare su oggetti inanimati (es. superfici).

Sterilizzazione: processo fisico o chimico in grado di distruggere tutte le forme di microrganismi viventi, comprese le spore.

Antisettico: sostanza germicida che viene impiegata su tessuti viventi (e che è pertanto compatibile, secondo i casi, con cute integra, cute lesa, mucose) e non presenta caratteristiche di tossicità acuta o cronica.

Decontaminazione: rimozione, riduzione o inattivazione di agenti infettivi al fine di rendere il materiale contaminato sicuro da manipolare/utilizzare.

Per la disinfezione, adoperare sostanze con livello di attività alto, tenendo in considerazione la compatibilità con le superfici ed il rapporto efficacia/sicurezza per l'operatore (vedi **Tabella 1**).

Tabella 1. Livelli di attività dei disinfettanti nei confronti dei vari microorganismi

Microorganismo	Livello di attività		
	Alto	Medio	Basso
Batteri vegetativi	+	+	+
Endospore batteriche	+	-	-
Funghi	+	+	±
Micobatteri	+	+	-
Spore fungine	+	+	-
Virus idrofili	+	+	-
Virus lipofili	+	+	±

2.2 Pulizia di ambienti e attrezzature

Al fine di ottimizzare le pulizie è consigliabile per quanto possibile rispettare i seguenti principi:

- utilizzare il prodotto più adeguato sulla base delle **Tablelle 2 e 3** in relazione alla classificazione delle diverse aree in base al rischio
- le pulizie devono iniziare dalla zona più pulita verso quella più sporca, procedendo dal fondo della stanza verso l'uscita con movimenti a S
- impiegare sistemi ad umido per la rimozione di polvere e sporco per evitare lo spargimento
- la presenza di materiale organico può ridurre o inattivare l'azione del disinfettante, perciò è necessario sempre effettuare una decontaminazione con detergente e poi procedere con la disinfezione
- prima di applicare un prodotto disinfettante su una superficie aspettare che questa sia asciutta per non alterare la concentrazione del prodotto
- gli oggetti che non vanno a diretto contatto con il paziente, dopo la disinfezione non andrebbero risciacquati
- dopo la pulizia, tutte le attrezzature devono essere asciugate: l'umidità favorisce la proliferazione dei germi
- ogni panno, spugna, sistema mop dopo l'uso deve essere lavato, disinfettato e lasciato asciugare
- evitare di rabboccare i contenitori (sia di detersivi che di disinfettanti) e rispettare la diluizione dei prodotti indicata dalla casa produttrice.

In caso di decontaminazione di superfici inquinate da liquidi biologici o sangue infetto o potenzialmente infetto:

- indossare i DPI
- preparare il prodotto decontaminante e la soluzione detergente e disinfettante
- rimuovere lo sporco con panni monouso ed eliminarli nei rifiuti pericolosi a rischio infettivo.

Tabella 2. Principali disinfettanti (modificato da Linton et al., 1987; Block, 2001)

Categoria disinfettante	Attività in presenza di materiale organico	Vantaggi	Svantaggi	Precauzioni	Commenti
Alcool etilico Alcool isopropilico	Rapidamente inattivati	Azione rapida No residui Relativamente non tossici	Evaporazione rapida	Infiammabili	Non appropriati per la disinfezione ambientale Antisettici
Formaldeide Glutaraldeide	Buona	Ampio spettro Relativamente non corrosivi	Altamente tossici	Irritanti Carcinogeni Richiedono ventilazione	Utilizzati come soluzione acquosa o per fumigazione
Biguanidi (Clorexidina)	Rapidamente inattivati	Non tossici	Incompatibili con detergenti anionici		Non appropriati per la disinfezione ambientale Antisettici
Alogeni: ipocloriti	Rapidamente inattivati	Ampio spettro, incluse spore Economici	Inattivati da saponi e detergenti cationici e luce solare Richiesta frequente applicazione	Corrosivi Irritanti Miscelati con altri composti chimici possono produrre gas tossici	Indicati per superfici ambientali (sporicida)
Agenti ossidanti	Buona	Ampio spettro Ecologici	Riduzione di efficacia nel tempo	Corrosivi	Scelta eccellente per disinfezione ambientale
Fenoli	Buona	Ampio spettro Non corrosivi Stabili allo stoccaggio	Tossici per i gatti Odore sgradevole Incompatibili con detergenti cationici e non ionici	Irritanti	Attività residua dopo asciugamento
Composti quaternari d'ammonio	Moderata	Stabili allo stoccaggio Bassa tossicità Efficaci a temperature e pH elevati	Incompatibili con detergenti anionici		Comunemente utilizzati come disinfettanti ambientali Attività residua dopo asciugamento

Tabella 3. Frequenza raccomandata per la pulizia delle varie aree

Punto di intervento	Frequenza in aree a basso e medio rischio	Frequenza in aree ad alto rischio	Esempi di prodotti da utilizzare*
Pareti lavabili	Mensile	Ad ogni utilizzo	Clorossidanti elettrolitici
Superfici varie (scrivanie, porte, ecc.)	Settimanale	Ad ogni utilizzo	Alcool etilico Ammonio quaternario
Pavimenti	Quotidiana (o al bisogno)	Ad ogni utilizzo	Clorossidanti elettrolitici
Tavolo da visita, tavolo operatorio, strumentario	Ad ogni utilizzo	Ad ogni utilizzo	Ammonio quaternario Clorexidina

* utilizzare sempre i guanti monouso; diluizione, dosaggi e tempi d'azione dei diversi prodotti vanno stabiliti consultando la scheda tecnica di ciascun prodotto

È fondamentale inoltre prevedere la regolare rotazione dei composti utilizzati nella pulizia e disinfezione, al fine di ridurre l'insorgenza delle resistenze. Sarebbe opportuno effettuare periodicamente dei tamponi ambientali "post-pulizia" (da superfici, tavoli di lavoro, attrezzature...) in modo tale da conoscere le eventuali cariche presenti e valutare l'idoneità o meno delle procedure di pulizia adottate.

2.3 Lavaggio delle mani

Le mani del personale rappresentano il principale veicolo di trasmissione dei microrganismi, pertanto la loro igiene (intra ed extra campo operatorio) deve essere considerata una delle procedure più importanti per il controllo delle infezioni.

In **Figura 1** è schematizzata la procedura da seguire per il corretto lavaggio delle mani.

Figura 1. Come lavare correttamente le mani

Ministero della Salute

ccm
Centro nazionale per la prevenzione
e il controllo delle malattie

Come lavarsi le mani con acqua e sapone?

LAVA LE MANI CON ACQUA E SAPONE, SOLTANTO SE VISIBILMENTE SPORCHE! ALTRIMENTI, SCEGLI LA SOLUZIONE ALCOLICA!

 Durata dell'intera procedura: **40-60 secondi**

0  Bagna le mani con l'acqua

1  applica una quantità di sapone sufficiente per coprire tutta la superficie delle mani

2  friziona le mani palmo contro palmo

3  il palmo destro sopra il dorso sinistro intrecciando le dita tra loro e viceversa

4  palmo contro palmo intrecciando le dita tra loro

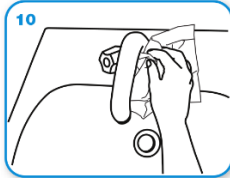
5  dorso delle dita contro il palmo opposto tenendo le dita strette tra loro

6  frizione rotazionale del pollice sinistro stretto nel palmo destro e viceversa

7  frizione rotazionale, in avanti ed indietro con le dita della mano destra strette tra loro nel palmo sinistro e viceversa

8  Risciacqua le mani con l'acqua

9  asciuga accuratamente con una salvietta monouso

10  usa la salvietta per chiudere il rubinetto

11  ...una volta asciutte, le tue mani sono sicure.

WORLD ALLIANCE
for **PATIENT SAFETY**

WHO acknowledges the Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), in particular the members of the Infection Control Programme, for their active participation in developing this material.
October 2006, version 1.

 **World Health Organization**

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this document. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

Disegni: emerald/alpharesearch

2.4 Antisepsi del paziente

Nella scelta degli antisettici, risulta fondamentale non solo la valutazione del potere microbicida (vedi **Tabella 4**), ma anche la tollerabilità nei confronti dei tessuti lesi.

- Clorexidina 0,5%: biocida a spettro limitato, viene comunemente utilizzato nella disinfezione delle ferite
- Clorossidante elettrolitico 0,05%: caratterizzato da un ampio spettro d'azione e da un rapporto attività/tollerabilità favorevole, è da considerarsi una delle soluzioni di riferimento per la disinfezione della cute lesa
- Iodopovidone 10%: è caratterizzato da uno spettro di azione ampio e da prolungata azione residua, che lo rendono un antisettico adatto nelle procedure di antisepsi preoperatoria.

Tabella 4. Attività dei principali antisettici

Livello di attività	Antisettico
Basso	Perossido d'idrogeno 3% Iodofori (alcune formulazioni) Clorexidina
Intermedio	Clorossidante elettrolitico (allo 0,05% con 550 ppm di cloro attivo) Iodofori (con oltre 40-50 mg di iodio libero o oltre 10000 mg/L di iodio disponibile) Alcoli (isopropilico, etilico) 70-90%

3. Uso responsabile dell'antibiotico

Secondo le Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria (Comunicazione della Commissione 2015/C 299/04, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2413_allegato.pdf), la prescrizione e la somministrazione di antimicrobici devono essere giustificate da una diagnosi veterinaria conforme all'attuale stato delle conoscenze scientifiche. Prima di iniziare un trattamento antibiotico bisognerebbe essere certi che l'infezione in atto sia di tipo batterico e andrebbe valutato se le difese immunitarie dell'ospite siano in grado di sopraffare da sole tale infezione. Di conseguenza, la scelta dell'antibiotico andrebbe fatta sulla base di:

- aspettative di efficacia clinica
- bassa tossicità per l'animale
- minore influenza possibile sulla selezione di batteri resistenti.

Sebbene i liberi professionisti spesso evidenzino difficoltà nella pratica di tutti i giorni (ad esempio la non sempre certa disponibilità del prodotto in farmacia, l'esistenza di confezioni multiple che spesso comportano l'incompleto utilizzo del farmaco contenuto e la necessità di formulazioni somministrabili per vie diverse da quelle autorizzate in medicina veterinaria), queste, pur rappresentando motivazioni sufficientemente valide per indirizzare la prescrizione in deroga di un antibiotico, non dovrebbero essere considerate come regole, ma come eccezioni.

La scelta dell'antibiotico più appropriato deve avere come finalità principale la guarigione del paziente e la concomitante salvaguardia dell'arsenale antibiotico disponibile in campo veterinario. Di seguito verranno proposti dei criteri di scelta (o di non-scelta) dell'antibiotico che hanno carattere generale e nell'ambito dei quali verranno forniti degli esempi puramente indicativi, che possono applicarsi anche nei casi di particolare gravità del quadro clinico della sede dell'infezione, del tipo di infezione (es. da batteri multiresistenti), come pure di eventuale fallimento di una precedente terapia antibiotica

3.1 Criteri generali di scelta dell'antibiotico

L'esito del trattamento di una infezione batterica è condizionato da tre fattori strettamente legati tra loro: controllo della fonte dell'infezione, stato immunitario del paziente e utilizzo appropriato della terapia antibiotica.

A tal proposito, nel paziente immunodepresso sarebbe più appropriato scegliere sostanze ad azione battericida piuttosto che batteriostatica.

Una terapia antibiotica appropriata dovrebbe essere sempre basata sui risultati dell'antibiogramma effettuato a partire dai batteri patogeni isolati nel paziente. Quando è necessario ricorrere alla terapia empirica, la familiarità con i batteri che causano infezioni tipiche in determinati apparati, nonché le informazioni anamnestiche ed epidemiologiche locali sulla loro sensibilità, rappresentano un prerequisito fondamentale per la corretta scelta dell'antibatterico. A una iniziale terapia empirica ad ampio spettro dovrebbe far seguito, dopo 48-72 ore, una rivalutazione basata sia sul quadro clinico che sui dati microbiologici ottenuti da un campione idoneo raccolto prima di iniziare la terapia, con l'obiettivo di ottimizzare e/o correggere la strategia terapeutica intrapresa (vedi **Tabella 5**). Infatti, va tenuto presente che gli antibiotici ad ampio spettro esercitano una pressione selettiva su un numero maggiore di microrganismi, favorendo la selezione e la diffusione di resistenze. Per quanto riguarda alcune classi di antibiotici (carbapenemi e altri penemi, glicopeptidi come la vancomicina, streptogramine, glicilglicine, oxazolidinoni,

lipopeptidi, cefalosporine di Va generazione, riportati in dettaglio nel **Box 1**), va specificato che non esistono in commercio prodotti autorizzati ad uso veterinario; molti tra questi sono, inoltre, antibiotici da utilizzare esclusivamente in ambito ospedaliero umano e non possono quindi essere prescritti negli animali neanche con il meccanismo della “cascata” (ai sensi dell’Art. 81, commi 1 e 2 del D.Lgs 193/2006). Nel **Box 1** sono riportati anche altri esempi di *Critically Important Antimicrobials* ad uso esclusivamente umano.

Box 1. Esempi di CIAs non registrati ad uso veterinario e riservati ad uso umano. Un elenco periodicamente aggiornato di CIAs non registrati per uso veterinario è disponibile nel sito WEB del CRN-AR alla sezione “Linee Guida e Strumenti - Resistenze intrinseche in batteri di interesse veterinario”:

<http://www.izslt.it/crab/wp-content/uploads/sites/8/2018/01/Tabella-Critically-Important-Antimicrobials-CIAs-non-registrati-per-uso-veterinario-e-riservati-ad-un-uso-esclusivo-umano.pdf>

CIAs riservati ad uso esclusivamente umano	Classe d’appartenenza
Imipenem, meropenem	Carbapenemi ed altri penemi
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina	Glicopeptidi e lipoglicopeptidi
Quinopristin-dalfopristin, Synercid	Synergistine e streptogramine
Tigeciclina	Glicilglicine
Linezolid	Oxazolidinoni
Daptomicina	Lipopeptidi
Ceftarolina	Cefalosporine di 5 ^a generazione

Tabella 5. Classificazione degli antibiotici di impiego veterinario e loro caratteristiche (modificato da Swedish Veterinary Association, 2009; Guardabassi et al., 2008)

AMMINOGLICOSIDI

Azione battericida (eccezione: spectinomicina)

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Gentamicina	Gram-, stafilococchi Altri Gram+ e anaerobi	Buona (MIC ≤4) Insoddisfacente (MIC >4)		
Diidrostreptomicina	Gram- e stafilococchi Altri Gram+ e <i>Pseudomonas spp.</i> Anaerobi	Buona (MIC ≤8) Insoddisfacente (MIC >8) Assente	<i>E.coli, S.pseudintermedius</i>	
Neomicina	Gram- e stafilococchi <i>Pseudomonas spp.</i> Gram+ Anaerobi	Buona (MIC ≤8) Moderata Insoddisfacente (MIC ≥8) Assente		Non raccomandato come trattamento orale in caso di diarrea

MACROLIDI E LINCOSAMIDI 

Azione batteriostatica

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Eritromicina	Gram+ <i>Chlamydia, Mycoplasma</i>	Ottima (MIC <0,5) Buona (MIC ≤2)		
Tilosina	Gram+ (anche anaerobi), <i>Chlamydia, Mycoplasma</i> Altri Gram-	Buona (MIC ≤2) Insoddisfacente (MIC >16)		
Clindamicina	Gram+, anaerobi <i>Enterococcus spp.</i> , Gram-	Buona (MIC ≤1) Insoddisfacente (MIC >4)	Stafilococchi	

β-LATTAMICI (e loro associazioni)

Azione battericida

PENICILLINE	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Amminopenicilline (ampicillina, amoxicillina)	Gram+, Gram- e anaerobi <i>E.coli, P.mirabilis</i> <i>Klebsiella spp., Pseudomonas spp., Proteus spp.</i> (eccetto <i>P.mirabilis</i>)	Buona (MIC ≤1) Moderata (MIC 2-8) Insoddisfacente (MIC >8)	<i>E.coli</i> , MRSP, <i>Bordetella</i> meticillino-resistente	
Amoxicillina-acido clavulanico	Gram+, Gram- e anaerobi <i>E.coli, K.pneumoniae, P.mirabilis</i> Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas spp., Proteus spp.</i> (eccetto <i>P.mirabilis</i>)	Buona (MIC ≤1) Moderata (MIC 2-8) Insoddisfacente (MIC >8)	MRSP	Infezioni del tratto urinario causate da batteri produttori di β-lattamasi.
Benzilpenicillina procaina e Fenoximetilpenicillina	Gram+ (anche anaerobi) Gram- Enterobacteriaceae, <i>Bordetella spp.</i>	Ottima (MIC ≤0,25) Buona (MIC ≤1) Insoddisfacente (MIC >8)	MRSP, <i>Pasteurella spp.</i> , anaerobi Gram-	
Isossazolil-penicillina	Streptococchi, stafilococchi Gram- e anaerobi	Buona (MIC ≤1) Insoddisfacente (MIC >2)	MRSP	Indicato solo per infezioni causate da stafilococchi penicillinasi-resistenti
CEFALOSPORINE	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Cefalexina, Cefadroxil, Cefalotina (1ª generazione)	Gram+ e anaerobi Gram- <i>Enterococcus spp., Pseudomonas spp.,</i> <i>Enterobacter spp., Proteus spp.</i>	Buona (MIC ≤2) Moderata (MIC 4-16) Insoddisfacente (MIC >16)	MRSP	
Cefovecina e Ceftiofur (3ª generazione) ⚠	Gram-, streptococchi e anaerobi <i>Pseudomonas spp., Enterococcus spp.</i>	Buona (MIC ≤1) Insoddisfacente (MIC ≥8)	Enterobacteriaceae ESBL	

FLUOROCHINOLONI 

Azione battericida

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Difloxacina, Enrofloxacin, Ibfloxacin, Marbofloxacin, Orbifloxacin	Gram- Gram+ <i>Pseudomonas spp.</i> Anaerobi	Ottima (MIC $\leq 0,25$) Buona (MIC ≤ 1) Moderata (MIC 2-8) Insoddisfacente	Stafilococchi, <i>Pseudomonas</i> (fare attenzione agli aumenti di MIC)	Evitare l'uso empirico. Passano facilmente le membrane biologiche. Difloxacina: non usare nel gatto

TETRACICLINE

Azione batteriostatica

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Doxicilina	Gram+, Gram-, anaerobi, <i>Mycoplasma</i> <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>	Buona (MIC ≤ 1) Moderata Insoddisfacente	<i>E.coli</i> , <i>S.pseudintermedius</i>	Anche effetto anti-infiammatorio e immunosoppressivo


TRIMETOPRIM-SULFONAMIDI

Azione battericida

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Trimetoprim-sulfadiazina	Gram- Gram+ <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Mycoplasma</i>	Buona (MIC $\leq 1 + 19$) Moderata Insoddisfacente (MIC $> 8 + 144$)	<i>E.coli</i>	


GLICOPEPTIDI 


Azione battericida

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Polimixina B	Gram- Gram+, <i>Proteus spp.</i>	Buona Insoddisfacente	<i>Pseudomonas spp.</i>	Solo per applicazione locale (tossica per via sistemica)
Vancomicina 				Solo IV, a lenta infusione

ALTRE SOSTANZE ANTIBATTERICHE

	Spettro d'azione	Attività	Resistenza	Note
Acido fusidico (Azione batteriostatica)	Stafilococchi, <i>Clostridium spp.</i> , <i>Corynebacteria</i> Streptococchi Gram-	Buona (MIC \leq 0,5) Moderata (MIC 1-8) Assente	<i>S.pseudintermedius</i> , stafilococchi coagulasi-negativi	
Nitrofurantoina (Azione battericida/batteriostatica a seconda della dose)	Gram-, stafilococchi, <i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> <i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	Buona (MIC \leq 32) Insoddisfacente		Azione antagonista nei confronti dei fluorochinoloni. E' un antisettico urinario e non dovrebbe essere usato per infezioni sistemiche.
Cloramfenicolo (Azione batteriostatica)	Gram+, Gram-, anaerobi <i>Pseudomonas spp.</i>	Buona (MIC \leq 8) Insoddisfacente	<i>E.coli</i> , <i>S.pseudintermedius</i>	
Metronidazolo (Azione battericida)	Anaerobi <i>Actinomyces spp.</i> Aerobi	Buona (MIC \leq 8) Insoddisfacente Assente		Attivo anche contro alcuni protozoi intestinali (es. Giardia). Non appetibile per i gatti

 = Farmaci di importanza critica in medicina umana (CIAs): usare solo per infezioni che potrebbero causare la morte del paziente, e solo qualora i test di sensibilità abbiano evidenziato resistenze a tutti gli altri antibiotici (vedi pag. 14).

 = La resistenza a questo antibiotico rappresenta un elevato rischio per la salute pubblica e in commercio esistono solo prodotti ad uso umano (vedi **Box 1**).

Il veterinario dovrebbe prescrivere solamente antibiotici formulati e approvati per le specie indicate, limitando l'uso *off-label* ai casi in cui non sia presente in commercio un farmaco veterinario idoneo alla guarigione dell'animale (l'uso in deroga è regolamentato dal D.Lgs 6 aprile 2006, n. 193 "Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari").

Soprattutto nelle infezioni gravi, negli animali da compagnia diverse sono le motivazioni che possono rendere necessario l'uso di antibiotici in deroga con una discreta frequenza (es. la mancanza di formulazioni farmaceutiche adeguate all'uso iniettabile, il numero relativamente ristretto di molecole antibiotiche - inteso come variabilità delle molecole - disponibili per l'uso nei pets). È opportuno circostanziare che ogni volta in cui il meccanismo della "cascata" sia improntato ad un uso prudente degli antibiotici (es. utilizzare specialità farmaceutiche con antibiotici di prima scelta e/o di vecchia generazione, efficaci ma non più disponibili in veterinaria per "motivi di mercato"), questo è da considerarsi comportamento virtuoso.

Secondo le Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria (Comunicazione della Commissione 2015/C 299/04, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2413_allegato.pdf), gli antibiotici che rivestono grande importanza per la salute dell'uomo (CIAs), non vanno impiegati come prima scelta in medicina veterinaria, a meno che il veterinario non abbia valutato, sulla base di test di sensibilità antimicrobica e di pertinenti dati epidemiologici, che non sono disponibili antimicrobici efficaci diversi dai CIAs. Le principali classi di antibiotici registrate per uso veterinario d'importanza critica per l'uomo sono, in ordine di rischio crescente: aminoglicosidi, macrolidi, fluorochinoloni e cefalosporine di III e IV generazione. Rimanendo in quest'ambito, sempre quando la gravità dell'infezione lo consenta, all'interno della stessa classe di antibiotici le molecole di prima scelta per i pets dovrebbero essere quelle che non vengono utilizzate in medicina umana. Come già precedentemente evidenziato, l'impiego degli antibiotici con efficacia specifica nei confronti di MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti) nell'uomo (streptogramine, glicopeptidi, oxazolidinoni tigeciclina, colistina) va evitato il più possibile in ambito veterinario, riservandolo solo a situazioni di particolare gravità. I carbapenemi, che spesso costituiscono l'ultima risorsa terapeutica disponibile in infezioni umane causate da Enterobatteri e altri Gram negativi multidrug-resistant (MDR) o extensively drug-resistant (XDR), non possono essere utilizzati in medicina veterinaria in quanto registrati per uso esclusivo ospedaliero.

Pur nella piena consapevolezza che, sulla base dei rispettivi meccanismi d'azione, l'associazione di due o più antibiotici può avere effetto indifferente, additivo o antagonista, l'utilizzo di una terapia antibiotica combinata dovrebbe essere limitato solo a casi adeguatamente giustificati, come il trattamento di infezioni polimicrobiche o causate da patogeni multiresistenti. Escludendo quelle associazioni che portano ad un effetto indifferente o antagonista, il rationale di questo approccio terapeutico si basa sul sinergismo antibatterico conseguente alla combinazione dei meccanismi d'azione di due determinati antibiotici, che garantirebbe un effetto superiore rispetto a quello prodotto individualmente dai due farmaci. La difficoltà nel determinare *in vitro* l'attività sinergica di due molecole nei confronti di un organismo patogeno e la mancanza di un evidente vantaggio clinico non giustificano il ricorso alla terapia combinata in alternativa alla mono-terapia. Tuttavia, il potenziale vantaggio dell'associazione sinergica di due antibiotici ad azione battericida è stata documentata in soggetti con calo delle difese immunitarie.

Le combinazioni empiriche o estemporanee di antibiotici vanno evitate anche per le eventuali interferenze di tipo chimico-fisico che si potrebbero realizzare tra le diverse formulazioni farmaceutiche; comunque vanno sempre tenute presenti le eventuali interazioni sulla cinetica dei farmaci associati.

3.2 Farmacocinetica e farmacodinamica

La farmacocinetica (PK) e la farmacodinamica (PD) sono le due aree principali della farmacologia. La farmacocinetica esprime ciò che l'organismo compie sul farmaco ed è correlata ad assorbimento,

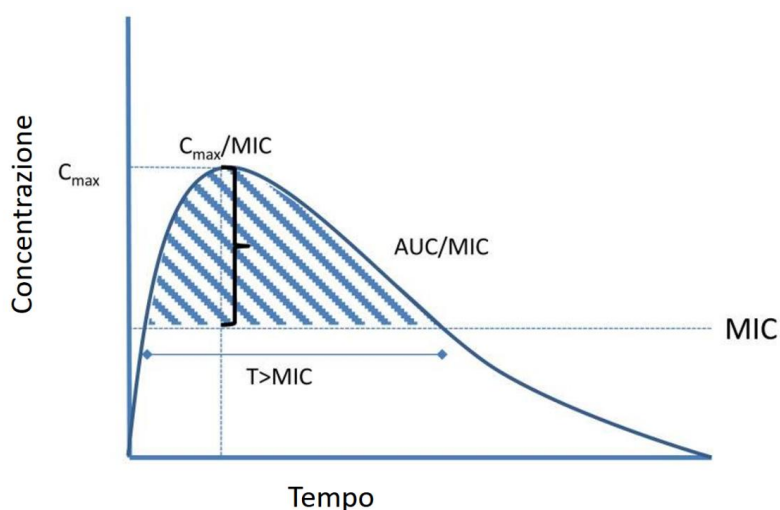
distribuzione, metabolismo ed escrezione. Questi processi sono descritti da parametri che permettono di ottimizzare la dose, la via di somministrazione, gli intervalli tra le somministrazioni e la durata del trattamento. La farmacodinamica si riferisce invece alle azioni che il farmaco esercita sull'organismo, relazionandone le concentrazioni agli effetti farmacologici e/o tossicologici e permettendo anche di classificarli come battericidi o batteriostatici. Per ottenere l'azione terapeutica di un antibiotico sono importanti sia la farmacodinamica sia la farmacocinetica, infatti l'intensità dell'effetto antibiotico è in stretta relazione con le concentrazioni dell'antibiotico nella sede di azione (PK) e con i valori di MIC (quantità minima di antibiotico che inibisce la crescita batterica) nei confronti di specifici batteri (PD); va considerato che la MIC viene determinata attraverso studi *in vitro*, e non *in vivo*, cioè nell'ambiente reale in cui si troverà a crescere il batterio.

Effetto post-antibiotico: in generale, la valutazione *in vitro* della PD può sottostimare l'attività che un antibiotico può raggiungere *in vivo*, soprattutto a causa dell'effetto post antibiotico (PAE), ovvero la soppressione persistente della crescita batterica dopo la rimozione di un antibiotico dal *locus* dei batteri, e dell'aumento post antibiotico dei leucociti (PALE), ovvero la maggiore suscettibilità all'azione leucocitaria dimostrata dai batteri a seguito dell'esposizione ad un antibiotico. I farmaci che producono un PAE elevato tendono a provocare anche un alto PALE. L'entità di PAE dipende dal patogeno presente, dal tipo di farmaco impiegato, dalla concentrazione di farmaco a cui il microorganismo viene esposto e dalla durata dell'esposizione stessa; generalmente, il PAE è più lungo *in vivo* che *in vitro*. Ad esempio, la maggior parte degli antibatterici efficaci contro i Gram-positivi (es. Stafilococchi e Streptococchi) e quelli inibitori della sintesi proteica e degli acidi nucleici dei Gram-negativi hanno un PAE da moderato a prolungato; viceversa, i β -lattamici hanno PAE scarso o nullo nei confronti della maggior parte dei Gram-negativi.

Il PAE ha un importante significato clinico in quanto, assieme agli altri parametri di PD, potrebbe essere usato per consentire la formulazione di nuovi dosaggi antibiotici più vicini alle reali necessità terapeutiche. Nel suddetto contesto, aumentare l'intervallo tra le dosi, in un farmaco antibiotico che ha un alto PAE, può portare a diversi vantaggi, tra cui una minore tossicità, una migliore *compliance* con il proprietario dovuta al ridotto numero di somministrazioni da effettuare e non da ultimo una possibile riduzione dei costi.

I principali parametri cinetici che si correlano all'attività batterica sono la concentrazione ematica massima (C_{max}), l'emivita del farmaco ($T_{1/2}$) e l'area sotto la curva (AUC) (**Figura 2**).

Figura 2. Parametri che influenzano l'attività batterica (EHC Program, 2013).



Gli antibiotici possono essere suddivisi in tre gruppi sulla base dei parametri che meglio ne predicono l'efficacia clinica:

- Antibiotici concentrazione-dipendenti
- Antibiotici tempo-dipendenti
- Antibiotici co-dipendenti (concentrazione- e tempo-dipendenti)

All'interno di ogni classe antibiotica vi possono essere molecole appartenenti a gruppi diversi.

La tabella seguente classificagli antibiotici in base ai parametri PK/PD evidenziando il loro obiettivo farmacologico.

Tabella 6. Classificazione degli antibiotici in base ai parametri PK/PD

Gruppo	PK/PD	Obiettivo farmacologico	Esempi
Concentrazione-dipendenti	C_{max}/MIC L'effetto maggiore si evidenzia quando le concentrazioni dell'antibiotico sono più alte rispetto alla concentrazione minima inibente del microorganismo patogeno	Massimizzare le concentrazioni di antibiotico*	Amminoglicosidi, Colistina, Fluorochinoloni, Metronidazolo, Rifamicine
Tempo-dipendenti	$T > MIC$ L'effetto clinico è determinato dal tempo durante il quale la concentrazione dell'antibiotico eccede la MIC nel sito di infezione	Massimizzare il periodo in cui la concentrazione dell'antibiotico è maggiore della MIC \cong rispettare intervalli di somministrazione*	Cefalosporine, Clindamicina, Macrolidi (eccetto azitromicina), Penicilline, Tetraciline, Trimetoprim, Vancomicina
Co-dipendenti	AUC/MIC L'efficacia dell'antibiotico è determinato dalla sua concentrazione nell'area che sottende la curva in relazione alla MIC	Massimizzare la concentrazione di antibiotico nel tempo*	Azitromicina, Beta-lattamici (in relazione alla riduzione delle pressioni selettive sulle resistenze), Fluorochinoloni (alcuni di quelli con attività anaerobica)

C_{max} = concentrazione massima; MIC = minima concentrazione inibente; T = tempo; AUC = area sottesa alla curva

*sempre nel rispetto di quanto previsto da AIC del medicinale

3.3 Via di somministrazione e distribuzione nell'organismo

Affinché un trattamento antibiotico sia efficace, il farmaco deve essere in grado di raggiungere il sito di infezione in concentrazioni terapeutamente efficaci, e questo dipende sia dalle sue caratteristiche chimico-fisiche che dalla sede d'azione. Per questa ragione, **nel caso di una infezione localizzata (orecchio, occhio, ferite cutanee, mammella, intestino) è più indicato il trattamento locale; nel caso in cui sia necessaria una terapia sistemica la via endovenosa o la via intramuscolare sono da preferire a quella orale.** Difatti, le vie parenterali non solo permettono di dispensare correttamente tutta la dose e garantiscono una maggiore biodisponibilità, ma non vanno ad alterare la normale flora intestinale. Il trattamento per le vie parenterali è inoltre necessario ogni qual volta l'animale presenti vomito, rigurgito o diarrea.

Va tenuto in considerazione che nei pazienti in shock ipovolemico o con ascessi/tessuto di granulazione potrebbe comunque essere complicato riuscire a raggiungere le concentrazioni efficaci di antibiotico nel sito di interesse. Materiali biologici quali pus e tessuto necrotico sono in grado di legarsi all'antibiotico e di

inattivarlo, annullando o diminuendo l'effetto atteso: in questi casi è consigliato il dosaggio più alto consentito. I sulfamidici forniscono un utile esempio in questo senso, in quanto la loro potenza diminuisce considerevolmente a pH acido e in presenza di elevate quantità di acido para-amminobenzoico (PABA), condizioni tipiche di questi quadri patologici; inoltre il tessuto necrotico può sequestrare i sulfamidici, diminuendone la disponibilità per i batteri. Anche gli amminoglicosidi hanno un comportamento analogo, fatta eccezione per l'antagonismo con il PABA.

Infine, quando si voglia ottenere un'azione terapeutica in specifici siti protetti da "vere" barriere fisiologiche come il sistema nervoso centrale, l'occhio, la prostata e i bronchi, vanno utilizzate molecole ad elevata lipofilia in grado di raggiungere il sito d'interesse.

3.4 Metabolismo ed eliminazione

Le concentrazioni ematiche dei farmaci sono strettamente dipendenti dalla loro cinetica, nell'ambito della quale anche i processi di eliminazione sono di notevole importanza sia per la velocità sia per la modalità di eliminazione dall'organismo. Inoltre va tenuto presente che il fegato, inteso come principale sede di metabolismo, e i reni, possono rappresentare anche la sede d'azione degli antibatterici stessi, che pertanto vi devono arrivare in forma attiva e in concentrazioni terapeuticamente efficaci. Ancora, va ricordato che gli stessi metaboliti possono presentare attività farmacologica (es. ciprofloxacina è il principale metabolita di enrofloxacina ed è caratterizzato da elevata attività antibatterica).

Sempre riguardo al metabolismo, va data una grande attenzione ai processi di induzione e di inibizione enzimatica che potrebbero essere determinati dagli antibatterici (ad esempio i macrolidi sono degli induttori-inibitori del CYP450 3A; la rifampicina è un potente induttore del CYP450 3A), come pure da altri farmaci che vengono somministrati al paziente per altri motivi.

Frequente è l'impiego di profarmaci (sultamicillina, bacampicillina, pivampicillina), che solitamente sono caratterizzati da una biodisponibilità per via orale più elevata, come pure da minori effetti indesiderati locali quando somministrati per la medesima via. Ovviamente l'uso del profarmaco è condizionato da una eccellente attività metabolica da parte del fegato, altrimenti si potrebbe rischiare un "sottodosaggio".

L'eliminazione dell'antibiotico può essere condizionata da un'alterata funzionalità renale o biliare (preesistente alla somministrazione del medesimo), che potrebbero comportarne una variazione della concentrazione ematica.

Quando possibile, a parità dei criteri di cui sopra, si dovrebbero privilegiare gli antibiotici eliminati per via renale piuttosto che per via biliare e in forma inattiva piuttosto che attiva, in modo da ridurre il più possibile l'impatto sulla microflora intestinale, che rappresenta una delle sedi ideali per la diffusione delle resistenze. A livello biliare i farmaci antibatterici che presentano una eliminazione notevole e concentrazioni elevate sono: rifamicine, lincosamidi, novobiocina, macrolidi, cefoperazone, ceftriaxone, nafcillina, acido fusidico.

3.5 Dosaggio e durata del trattamento

Ciascun antibiotico possiede determinate proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, che si esplicano nell'effetto terapeutico quando venga utilizzato al regime di dosaggio raccomandato. **Dosaggi troppo bassi, intervalli di somministrazione prolungati o trattamenti di durata insufficiente possono portare ad una recrudescenza dell'infezione e/o alla selezione di microrganismi resistenti.** Se per qualche ragione si sospetta che nell'animale malato ci possa essere il rischio di una ridotta concentrazione ematica del farmaco si può optare per il dosaggio più alto consentito, al fine di rendere il trattamento efficace e di minimizzare l'insorgenza di resistenze. Va tenuto in considerazione anche il tipo di paziente da curare, ad esempio se

presenta **patologie epatiche o renali che potrebbero alterare la velocità di eliminazione** (metabolismo ed escrezione) del farmaco stesso. **La somministrazione ravvicinata di più farmaci potrebbe determinare un'alterazione della loro cinetica**, a causa dello spiazzamento della quota legata alle proteine del sangue. Questi rappresentano solo due dei numerosi esempi di interazioni tra farmaci e di situazioni nelle quali la cinetica potrebbe essere alterata, portando ad un abbassamento dei livelli di antibatterico nell'organismo, situazione che potrebbe essere paragonata ad un sotto-dosaggio.

Il trattamento antibiotico andrebbe continuato per 1-2 giorni dopo la scomparsa dei segni clinici della malattia. **Le infezioni croniche, le infezioni cutanee, le osteomieliti, le infezioni in animali immunodepressi e le infezioni causate da patogeni intracellulari necessitano solitamente di trattamenti prolungati**, che possono richiedere un prolungamento della terapia fino a 1-2 settimane dopo la scomparsa dei segni clinici. In questi casi è caldamente consigliato l'esecuzione di un esame diagnostico e riesaminare il paziente per valutare l'andamento dell'infezione e l'efficacia del trattamento. È comunque necessario evitare di somministrare antibiotici per tempi eccessivamente lunghi.

Sarà lo stesso medico veterinario che, sulla base della sua esperienza professionale e delle condizioni del paziente, potrà decidere se sia più utile aumentare i dosaggi, oppure intervenire su intervalli e durata di somministrazione, sempre tenendo in alta considerazione l'attività e la maneggevolezza dell'antibatterico e sempre nel rispetto delle indicazioni d'uso del medicinale veterinario (vedi **Tabella 7e9**).

A questo proposito, essendo spesso il proprietario dell'animale il responsabile del proseguimento della terapia impostata, bisogna tenere presente la possibilità che questo non segua le indicazioni fornite dal Veterinario. **È quindi necessaria un'efficace comunicazione con il proprietario per stimolare la sua compliance.**

3.6 Tossicità ed effetti indesiderati

Nell'ambito dei criteri di scelta di un antibiotico, tutte le volte in cui sia possibile scegliere e subordinatamente a quanto già riportato nei paragrafi precedenti, vanno tenuti in debita considerazione anche la tossicità e gli effetti indesiderati che le molecole antibiotiche possono determinare nel paziente. Tra le classi di antibiotici più frequentemente utilizzati in medicina veterinaria, è noto come gli aminoglicosidi siano caratterizzati da elevata nefrotossicità. Sono tuttavia molteplici le classi di principi attivi in grado di produrre effetti indesiderati/tossici (talvolta anche specie-specifici) come conseguenza o meno del meccanismo con cui esercitano l'azione antibatterica.

In **Tabella7** sono riassunti esempi di effetti tossici e/o indesiderati caratteristici di diverse classi di antibiotici.

Tabella 7. Tossicità ed effetti indesiderati dei principali antibiotici di interesse veterinario (modificato da Danish Small Animal Veterinary Associations – SvHKS, 2012; Swedish Veterinary Association, 2009)

Classe	Tossicità/effetti indesiderati	Osservazioni, avvertenze e interazioni
Amminoglicosidi	Danno tubulare renale (nefrotossico) Blocco neuromuscolare Ototossicità Nistagmo	Attenzione a pazienti con malattia renale e ipovolemia/disidratazione Aumento della nefrotossicità se somministrato insieme a cefalosporine di I generazione, amfotericina-B, diuretici d'ansa e mannitolo Aumento dell'emivita in caso di insufficienza renale (Gentamicina)
β-lattamici (cefalosporine e penicilline)	Malattie immunomediate Orticaria Reazioni allergiche, soprattutto con uso parenterale Necrosi tubulare renale acuta Disturbi della coagulazione, vomito in seguito a somministrazione orale (soprattutto cefalexina)	Altri farmaci con elevato legame alle proteine (furosemide, ketoconazolo, FANS) possono competere con le cefalosporine (soprattutto cefovecina) con conseguente riduzione dell'efficacia Alcune cefalosporine possono dare reazioni false positive nella ricerca di glucosio nelle urine
Fluorochinoloni	Danno alle cartilagini articolari in animali in accrescimento Tossicità retinica nei gatti (soprattutto con enrofloxacin ad alte dosi)	I fluorochinoloni inibiscono il metabolismo di alcuni farmaci attraverso l'inibizione del CYP450 (es: teofillina, propranololo)
Cloramfenicolo	Depressione del midollo osseo/anemia aplastica con trattamenti prolungati (rischio più alto nei gatti che nei cani) Ridotto metabolismo di altri farmaci (es: barbiturici)	Il cloramfenicolo è un noto inibitore del CYP450 Può indurre anemia aplastica nell'uomo anche in seguito a contatto (somministrarlo indossando i guanti)
Lincosamidi	Diarrea dovuta a cambiamenti nella flora intestinale Esofagiti e stenosi nei gatti dopo la somministrazione di capsule di clindamicina (soprattutto dopo il trattamento ad alte dosi per la toxoplasmosi) Blocco neuromuscolare	Ridurre la dose in presenza di disfunzione epatica o colestasi
Macrolidi	Nausea, diarrea e dolori addominali Vomito e ipermotilità intestinale (eritromicina) dovuta ad una attività simil-colinergica	L'eritromicina ostacola il metabolismo di alcuni farmaci attraverso l'inibizione del CYP450 L'associazione di eritromicina e ciclosporina può dare nefrotossicità Attenzione ad associazioni con lincosamidi (vedi sopra)

Classe	Tossicità/effetti indesiderati	Osservazioni, avvertenze e interazioni
Nitroimidazoli	Neutropenia (metronidazolo) Tossicità a livello di SNC (metronidazolo e ronidazolo) Profusa salivazione dopo somministrazione orale nel gatto	
Rifampicina	Epatotossico Sintomi a carico del SNC Eritema	La rifampicina è un induttore del CYP450 e di glicoproteine e può provocare una diminuita efficacia di altri farmaci Provoca colorazione arancione di urina, saliva e lacrime
Sulfamidici e sulfamidici potenziati	Colestasi o necrosi epatica acuta (rara) Anemia macrocitica (trattamenti a lungo termine nei gatti) Eruzioni dermatologiche (Dobermann, Golden Retriever, Labrador Retriever) Trombocitopenia Poliartrite non-settica suppurativa (soprattutto in Dobermann, Samoiedo e Schnauzer nano) Cheratocongiuntivite secca con rischio aumentato nei cani <12 kg (monitorarli in caso di lunghi trattamenti) Cristalluria (rara) Iperkalemia (trimetoprim) Ipotiroidismo funzionale (indotto, reversibile con la cessazione del trattamento)	Dovrebbero essere evitate somministrazioni per tempi prolungati nei cani, in quanto suscettibili agli effetti avversi.
Tetracicline	Danno tubulare renale Colestasi Febbre (soprattutto nei gatti) Esofagiti e stenosi nei gatti dopo trattamento orale (doxiciclina)	

3.7 Conservazione, gestione e smaltimento

L'appropriatezza di utilizzo di un farmaco include anche la sua corretta gestione; è fondamentale conservare, somministrare e smaltire il farmaco nei modi appropriati al fine di ottimizzarne l'utilizzo e limitare il rischio di favorire l'insorgenza di antibiotico resistenza.

Una gestione inappropriata del farmaco può infatti alterarne le proprietà terapeutiche, fino a farlo diventare nocivo, di seguito vengono riportati alcuni punti da tenere in considerazione e che è bene trasmettere anche al proprietario:

- rispettare le corrette condizioni di temperatura, umidità e luce riportate sul foglietto illustrativo
- mantenere i farmaci nella propria confezione originale, per evitare errori di identificazione del prodotto
- controllare sempre la data di scadenza prima di utilizzare l'antibiotico
- nel caso di antibiotico ricostituito, annotare sulla confezione la data entro la quale può essere utilizzato, sulla base del tempo di stabilità riportato sul foglietto illustrativo
- nel caso di farmaco multidose, indicare sulla confezione la data di apertura, in modo da evitare di utilizzarlo oltre i tempi indicati in AIC
- smaltire gli antibiotici non più utilizzabili negli appositi contenitori
- per evitare il rischio d'inquinamento ambientale non risciacquare i flaconi prima di smaltirli.

3.8 Farmacovigilanza Veterinaria e monitoraggio delle resistenze

Ogni sospetta reazione avversa, compresa la diminuzione di efficacia intesa come mancata risposta clinica a un trattamento terapeutico, deve essere segnalata immediatamente dai veterinari e dai farmacisti, ed eventualmente anche dagli stessi proprietari, ai Centri Regionali di Farmacovigilanza e al Ministero della Salute, secondo quanto prescritto dalla normativa vigente. Le istruzioni sulle modalità di trasmissione di queste segnalazioni si possono trovare alla pagina:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=532&area=veterinari&menu=vigilanza

Infine, sarebbe di grande utilità che le strutture veterinarie e gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali della medesima zona condividessero i dati raccolti sulle resistenze (come avviene già da tempo in diversi paesi europei) in modo da avere maggior conoscenza dei batteri circolanti e dei loro profili di resistenza e cercare di monitorarne l'andamento nel tempo. In quest'ottica sarebbe buona prassi tenere un registro in cui annotare le resistenze riscontrate all'interno della struttura e, contestualmente, mantenersi aggiornati sui trend di resistenza locali.

4. La diagnosi

Il delicato processo diagnostico può essere diviso in due fasi: il campionamento e l'interpretazione dei risultati. È importante sottolineare come il veterinario clinico svolga un ruolo fondamentale in entrambe le fasi in quanto decide:

- quando effettuare una coltura
- come eseguire un campionamento
- come i campioni devono essere conservati e trasportati al laboratorio
- come interpretare i risultati e selezionare l'antibiotico.

In quest'ottica, a supporto dell'attività clinica ambulatoriale, la collaborazione tra medico veterinario e laboratorio risulta indispensabile sia per una tempestiva indagine microbiologica che per la buona riuscita di una terapia antibiotica.

L'esame colturale è sempre preferibile quando si sospetta un'infezione batterica (sulla base del quadro clinico, citologico/istopatologico), ma è particolarmente utile quando:

- si sospetta un'infezione complicata o particolarmente grave
- il paziente non risponde al trattamento iniziale
- il paziente è immunodepresso
- è necessario monitorare l'infezione
- si sospetta un'infezione da agente multiresistente (MRSA/MRSP/ESBL).

Poiché è necessario aumentare la sorveglianza sull'antibioticoresistenza, in caso di infezioni del tratto urinario o piodermiti, spesso associate a microrganismi potenzialmente resistenti, è particolarmente raccomandato abbinare anche l'antibiogramma.

4.1 Campionamento

Prelievo

Per garantire la qualità del processo diagnostico, ed evitare di incorrere in errori, è indispensabile fornire al laboratorio un campione che sia "raccolto, conservato e trasportato" in modo corretto (vedi **Tabella 8**).

Di seguito alcune indicazioni:

- i campioni devono essere raccolti preferibilmente durante la fase acuta della malattia
- il prelievo deve essere effettuato prima di iniziare qualunque terapia antibiotica, oppure almeno 48-72 ore dalla fine della terapia; in caso contrario farne segnalazione al laboratorio d'analisi
- per i tamponi, se la coltura non avviene entro le 12 ore dal campionamento, utilizzare un terreno di trasporto
- pulire e disinfettare l'area di prelievo e lavare accuratamente le mani prima di ogni prelievo; evitare le contaminazioni accidentali/crociate:
 - utilizzare sempre strumenti sterili (es. abbassalingua, cateteri urinari, speculum...)
 - in caso di campione di urina prediligere la cistocentesi alla minzione spontanea, raccogliere almeno 5 cc e consegnare al laboratorio possibilmente entro le 12 ore
- al fine di reperire con maggiore probabilità il microrganismo causa di infezione, valutare l'idoneità del sito di campionamento e della matrice; prelevare i campioni da aree dove l'infezione è attiva ed evitare la contaminazione da parte della flora commensale

(es. in caso di tampone auricolare: non pulire il condotto auricolare il giorno prima del prelievo; in caso di tampone vaginale: non eseguire lavande vaginali e terapie intra-vaginali nelle ultime 48 ore; il tampone va fatto almeno oltre 24 ore dall'accoppiamento e non va effettuato in fase estrale)

- prelevare un'adeguata quantità di campione in funzione dell'esame richiesto (es. raccogliere almeno 5 cc di urina)
- quando necessario effettuare campioni multipli, prestando molta attenzione all'identificazione di ciascun campione
 - Campioni multipli di sangue: sono necessari per caratterizzare la batteriemia
 - Campioni multipli di feci: sono necessari per caratterizzare un patogeno intestinale.

Tabella 8. *Tecniche di prelievo consigliate in base alla problematica*

Problematica	Tecnica di prelievo
Ferita	Non è necessario pulire la superficie a meno che non ci sia una contaminazione importante. Utilizzare tampone sterile con terreno di trasporto Il pus può essere aspirato con una siringa
Piodermite (pustole)	Rasare il pelo, incidere le pustole con bisturi sterile e raccogliere il pus con tampone sterile
Piodermite generalizzata	Rasare il pelo, se necessario disinfettare la superficie cutanea con etanolo 70%, raccogliere l'essudato prodotto dalla compressione della cute con un tampone sterile
Faringite	Utilizzare tampone sterile con terreno di trasporto, evitare il contatto del tampone con la lingua, le guance e le arcate dentarie; evitare la contaminazione con la saliva
Otite esterna	Inserire il tampone nel canale auricolare e raccogliere l'essudato
Cistite	Cistocentesi (preferibile) e trasferire il campione in un contenitore sterile Raccolta diretta durante la minzione in un contenitore sterile
Vaginite, metrite	Eseguire il tampone nella parte craniale della vagina o utero
Mastite	Dopo pulizia della cute del capezzolo raccogliere il latte in contenitore sterile
Affezione tratto respiratorio superiore	Raccolta di campioni mediante rinoscopia evitando contaminazione da parte della cute delle narici
Affezione tratto respiratorio inferiore	Raccolta di campioni mediante broncoscopia
Enterite	Campioni fecali o tamponi rettali collocati in contenitori sterili e in terreno di trasporto, rispettivamente.

Conservazione e trasporto

- Utilizzare contenitori e strumenti idonei avendo cura di chiuderli bene:
 - barattolo sterile a chiusura ermetica: per feci
 - provette sterili: per campioni liquidi (essudati, versamenti cavitari, lavaggi tracheale/broncoalveolare, urina prelevata per cistocentesi)
 - bottiglie con brodo di coltura: nel caso di emocoltura o coltura da materiale sterile in origine (sinovia, liquido cefalospinale)
 - nel caso di prelievo con siringa è possibile consegnare direttamente la stessa dopo eliminazione dell'ago (consegna entro 24 ore)
- Identificare i contenitori dei campioni in maniera univoca
- Compilare la richiesta di prestazione indicando committente, proprietario, animale sottoposto a test, tipologia di campione, data del prelievo, tipo di campionamento (es. cistocentesi), tipo di esame, diagnosi clinica, eventuale terapia antibiotica applicata in passato o in corso e qualunque altra informazione si reputi necessaria
- Inviare i campioni entro 24-48 ore preferibilmente a temperatura di refrigerazione (5 ± 3 °C).

4.2 Esami di laboratorio

Esame colturale

Nella maggior parte dei casi l'esame colturale in aerobiosi è sufficiente per la diagnosi di laboratorio.

La coltura in anaerobiosi può essere indicata nelle infezioni dei tessuti molli dove si sospetta la presenza di batteri anaerobi sulla base dei segni clinici (produzione di gas, essudazione purulenta) o in caso di sepsi interne o chiuse (pleuriche, peritoneali, ascessi, osteomieliti, ecc.).

Indagini mirate, come la ricerca di miceti devono essere indicate in modo specifico.

In alcune infezioni si può ottenere l'isolamento di più di una specie batterica, come per esempio nelle ferite cutanee e nelle otiti esterne. In questi casi la rilevanza dei microrganismi deve essere valutata in base alla loro patogenicità, pertanto un buon servizio diagnostico dovrebbe indicare quali tra gli isolati hanno più probabilità di essere patogeni. In caso di infezioni delle vie urinarie, oltre all'esame colturale tradizionale può essere di ausilio associare l'esame colturale di tipo quantitativo.

Antibiogramma

Il test di sensibilità all'antibiotico rappresenta una parte importante del percorso diagnostico/terapeutico: viene infatti valutato il comportamento del batterio nei confronti dei diversi principi attivi e restituisce utili indicazioni nella scelta terapeutica da adottare.

La valutazione della sensibilità agli antibiotici *in vitro* si basa sull'esecuzione del test di sensibilità agli antimicrobici. Tale test può essere eseguito con metodi qualitativi, quali la disk-diffusion (metodo di Kirby-Bauer), o con metodi quantitativi per la determinazione della Minima Concentrazione Inibente (MIC), come l'agar diluizione o la microdiluizione in brodo. Al fine di poter produrre risultati validi e per questo riproducibili, per entrambi i metodi è fondamentale la validazione della metodica così come descritto nei documenti forniti da organizzazioni internazionali (es. standard di riferimento, CLSI - Clinical & Laboratory Standards Institute). La disk-diffusion presenta alcune limitazioni relative al comportamento dei microrganismi anaerobi e ai microrganismi particolarmente esigenti che crescono con difficoltà nei terreni colturali.

Sia nel caso di utilizzo di disk-diffusion che delle metodiche per la determinazione della MIC il patogeno deve essere classificato come sensibile (S), intermedio (I) o resistente (R) ad un determinato antibiotico sulla base dei breakpoints forniti dagli standard di riferimento internazionali (es. CLSI).

Se un microorganismo viene definito, secondo i suddetti criteri, come “sensibile” nei confronti di un determinato principio attivo ci si deve aspettare che la terapia sia efficace. Se si ottiene un risultato “intermedio”, vi è ancora la possibilità che la terapia abbia successo, ammesso che vi siano le condizioni per cui il principio attivo raggiunga concentrazioni efficaci nell’organo interessato dal processo infettivo o che sia possibile utilizzarlo ad un dosaggio superiore. Se l’agente patogeno risulta “resistente” alla molecola di antibiotico testata, non ci si può aspettare alcun successo terapeutico.

La correlazione fra le indicazioni ottenibili dai test *in vitro* e la reale efficacia clinica delle molecole nel singolo caso tuttavia non è assoluta, in quanto dipende dall’interazione di numerosi fattori quali:

- l'effettivo ruolo del microorganismo nella patogenesi delle lesioni e del quadro clinico in esame
- la sede di infezione e la possibilità del farmaco di raggiungerla in concentrazioni adeguate
- il dosaggio, la corretta modalità e la tempistica di somministrazione dell'antibiotico anche in relazione alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche
- la differente interazione *in vivo* e *in vitro* tra antibiotico e farmaco.

Com'è noto, alcuni antibiotici sono terapeutamente efficaci solo per determinati agenti batterici patogeni ed è per questo che la scelta di quali molecole includere nel test “antibiogramma” diventa strategica per ottenere informazioni accurate e valide per la terapia clinica ed ottimizzare i costi. Per alcuni fenotipi di resistenza è necessario eseguire specifiche conferme diagnostiche (es. resistenza a cefalosporine a spettro esteso, meticillino-resistenza) così come previsto dagli standard di riferimento.

Per una maggiore standardizzazione delle metodiche è opportuno testare un numero congruo di antibiotici evitando, quando possibile, molecole della stessa classe antibiotica con analogo comportamento *in vitro*. A questo scopo, nelle pagine tematiche “Linee Guida e Strumenti” del sito WEB del Centro di Referenza Nazionale per l’Antibioticoresistenza (CRAB) – IZS Lazio Toscana, sono riportate “**Linee guida per l’interpretazione delle prove di sensibilità ai chemioantibiotici *in vitro* per un utilizzo nella terapia clinica**”, con una tabella che include le molecole cosiddette “prototipo”, con affidabili standards interpretativi, e i cui esiti nei test di sensibilità *in vitro* risultano rappresentativi anche per altre molecole della stessa classe/subclasse di antibiotici registrati per uso veterinario (<http://www.izslt.it/crab/wp-content/uploads/sites/8/2018/05/Molecole-prototipo-e-loro-equivalenti-in-vitro.pdf>). Ai fini dell’uso prudente e responsabile, si noti come nel presente set di “molecole prototipo” non è riportato alcuno degli antibiotici riservati ad un uso esclusivamente umano, per lo più di tipo ospedaliero (es. carbapenemi, glicopeptidi, streptogramine, tigeciclina. Vedi cap. 3).

Inoltre, a supporto dei veterinari pratici, e per l’appropriatezza degli antibiotici da utilizzarsi nelle varie malattie ad eziologia batterica, il CRN-AR ha reso disponibile sul proprio sito WEB (<http://www.izslt.it/crab/>) alla sezione “Linee Guida e Strumenti” le tabelle riguardanti:

- a. le resistenze intrinseche agli antibiotici nei batteri di interesse veterinario (<http://www.izslt.it/crab/resistenze-intrinseche-in-batteri-di-interesse-veterinario/>);
- b. i “fenotipi di resistenza eccezionali” (<http://www.izslt.it/crab/fenotipi-di-resistenza-eccezionali/>) in alcune specie batteriche, incluse quelle di interesse veterinario. I fenotipi di resistenza eccezionali necessitano di essere inviati al CRN-AR per le opportune conferme.

5. Percorso decisionale nell'uso dell'antibiotico

Nell'approccio razionale all'uso degli antibiotici ed ai fini del contenimento dell'AMR la scelta della molecola rappresenta un momento cruciale.

La decisione deve basarsi su:

- La presentazione clinica e malattia ad eziologia batterica in atto (incluso l'apparato coinvolto)
- Lo spettro potenziale degli antibiotici verso i quali l'agente causale può risultare sensibile
- Risultati dei test di sensibilità (vedi Capitolo 4)
- Importanza in medicina umana (vedi Capitolo 3)
- Evidenze oggettive relative alle caratteristiche del principio attivo (vedi Capitolo 3)

Sulla base di specifici criteri proposti dal documento "Critically important antimicrobials for human medicine" redatto da World Health Organization (WHO) nel 2016 e pubblicato nel 2017 (5° revisione), gli antibatterici possono essere classificati in "importanti", "molto importanti" e "di importanza critica per l'uomo" (CIAs). A questa ultima categoria appartengono molecole appartenenti a diverse classi registrate anche per uso veterinario (cefalosporine di terza e quarta generazione, macrolidi, fluorochinoloni e polimixine) il cui utilizzo richiede la massima cautela perché la loro perdita di efficacia potrebbe compromettere gravemente la possibilità di instaurare una terapia efficace in infezioni molto rilevanti per l'uomo. Negli ultimi anni la colistina (polimixine) ha assunto una rilevanza critica essendo considerato farmaco salvavita per le infezioni umane causate da batteri multiresistenti.

La presente guida non vuole rappresentare né una limitazione alla libertà clinica del veterinario, né vuole sostituirsi al suo giudizio, bensì si propone di suggerire un *modus operandi* da tenere in considerazione quando deve impostare una terapia antibiotica. Infatti, analogamente ai medici umani, è particolare responsabilità dei professionisti conoscere bene le molecole per individuare quelle più appropriate e farne un uso corretto, anche attraverso una buona comunicazione con proprietari, allevatori ed altri soggetti coinvolti. Il Codice Deontologico Veterinario definisce che i veterinari sono eticamente obbligati, quando necessario e nei limiti consentiti dalla legge, ad utilizzare farmaci per garantire la salute e il benessere degli animali. Tuttavia, è bene tenere presente anche che i veterinari hanno il dovere di cercare un compromesso tra il benessere animale e la sanità pubblica, in particolare promuovendo il buon uso degli antibiotici per preservare l'arsenale terapeutico umano.

In questa sezione verranno illustrati i possibili percorsi decisionali da seguire per il trattamento delle principali malattie del cane e del gatto, per le quali si consuma il maggior quantitativo di antibiotici. Verranno distinte le azioni da mettere subito in atto, gli antibiotici da utilizzarsi come prima scelta, o come seconda scelta se quelli di prima scelta non risultano efficaci, e quelli di ultima scelta, che rientrano nella categoria dei Critically Important Antimicrobials, (CIAs, WHO, 2017). Questi ultimi dovrebbero essere utilizzati soltanto in seguito a diagnosi eziologica e a test di sensibilità *in vitro* che dimostrino l'inefficacia dei farmaci di prima e seconda scelta.

5.1 Infezioni dell'apparato gastroenterico

Infezioni del cavo orale

Le infezioni del cavo orale sono favorite dall'accumulo di placca dentale, che provoca infiammazione delle gengive e fornisce una matrice ideale per la crescita dei batteri patogeni; l'igiene dentale svolge un ruolo primario nel controllo e nella prevenzione delle malattie parodontali. Tuttavia il trattamento odontoiatrico potrebbe favorire episodi di batteriemia e rilascio di emboli settici con potenziali complicazioni, quali sepsi ed endocardite batterica. La profilassi antibiotica perioperatoria (**Tabella 10**) è indicata in caso di grave infiammazione e comunque in pazienti geriatrici, immunodepressi, cardiopatici. La somministrazione di antibiotici non dovrebbe essere continuata oltre 12 ore dall'intervento. Il suo uso in animali immunocompetenti è controverso.

Tabella 10. Molecole utilizzate nel trattamento profilattico delle infezioni orali

Principali batteri isolati	Prima azione	Antibiotico di prima scelta	Antibiotico di seconda scelta
Spirochete	Ausilio terapeutico con	Ampicillina	Amoxicillina + Ac. clavulanico
Gram negativi anaerobi	antisettico: Clorexidina	Clindamicina	Metronidazolo
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	(pasta dentale o spray)		Enrofloxacin
<i>Prevotella intermedia</i>			

Sindrome da diarrea emorragica acuta (già gastroenterite emorragica)

Sindrome caratterizzata da insorgenza acuta di vomito e diarrea emorragica. Eziopatogenesi tuttora sconosciuta e ascrivibile a possibili cause: allergiche, infettive, autoimmuni, ereditarie. È stato ipotizzato il coinvolgimento di *Clostridium* spp. La terapia antibatterica è raccomandata solo in presenza di segni sistemici d'infezione e immunodepressione (febbre, leucopenia). In questo ultimo caso, è indicata la somministrazione endovenosa di una terapia antibatterica ad ampio spettro o cosiddetta "a quattro quadranti" (efficace su batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi ed anaerobi). Il regime terapeutico impostato dovrà poi essere aggiornato in base all'esito dell'esame colturale e dei test di sensibilità, quando disponibili.

Enteriti da batteri enteropatogeni

Forme di solito autolimitanti. L'utilizzo indiscriminato di terapia antibatterica può essere più dannoso che utile. Gli antibiotici sono raccomandati solo in presenza di infezione sistemica o immunodepressione (**Tabella 11**). Dove possibile, la scelta di antibiotici dovrebbe essere basata su test di sensibilità.

Tabella 11. Molecole utilizzate nel trattamento delle enteriti batteriche

Batteri isolati	Prima azione	Antibiotico di prima scelta
<i>Clostridium perfringens</i>	Terapia di supporto	Ampicillina, Metronidazolo, Tilosina
<i>Salmonella</i> spp.	Terapia di supporto*	Ampicillina, Enrofloxacin
<i>Campylobacter</i> spp.	Terapia di supporto*	Eritromicina, Tilosina, Fluorochinoloni

* È fondamentale, in affiancamento alla terapia di supporto, una diagnosi eziologica, con isolamento e identificazione dell'agente patogeno e relativo test di sensibilità agli antibiotici

5.2 Infezioni dell'apparato respiratorio e cavità pleurica

Infezioni delle vie aeree superiori

Le infezioni delle vie aeree superiori (riniti, sinusiti, tonsilliti, faringiti e laringiti) sono nella maggior parte dei casi autolimitanti o secondarie a cause sottostanti non batteriche. Le riniti batteriche di norma rispondono ad un trattamento locale aspecifico di lavaggio o aerosol con soluzione fisiologica senza necessitare di una terapia antibatterica sistemica. Un trattamento antibiotico indiscriminato può favorire una selezione di batteri resistenti, anche a seguito di un'incapacità del farmaco di raggiungere concentrazione adeguate nel sito d'infezione. Nei gatti, la sinusite batterica cronica si instaura di norma secondariamente ad infezioni virali (Herpesvirus-1, Calicivirus, Virus Leucemia Felina). Un'ampia gamma di batteri patogeni può essere coinvolta (aerobi ed anaerobi). La terapia antibatterica impostata deve essere ad ampio spettro utilizzando molecole con una buona penetrazione in secrezioni nasali e ossa (**Tabella 12**).

Infezioni delle vie aeree inferiori

Le infezioni batteriche delle vie aeree inferiori (tracheobronchiti, bronchiti, broncopolmoniti, polmoniti) nei cani e gatti sono di solito secondarie ad un processo patologico che altera i meccanismi di difesa polmonari. La tracheobronchite del cane è di solito autolimitante e non richiede trattamento antibiotico, fatta eccezione per malattie sistemiche gravi o in caso di presenza di scolo mucopurulento. La scelta del trattamento antibatterico dovrebbe sempre basarsi su test di sensibilità, anche se non sempre le condizioni cliniche del paziente consentono di acquisire un campione adeguato per un esame batteriologico. Nel paziente critico la terapia antibatterica va iniziata tempestivamente in maniera empirica preferibilmente per via endovenosa. In questo ultimo caso, l'utilizzo in deroga di una formulazione iniettabile, registrata solo per l'uomo, è da preferirsi in assenza dell'analogo veterinario, soprattutto quando la classe di appartenenza sia meno critica per la salute umana (vedi Capitolo 2) rispetto ad altri antibiotici registrati per gli animali da compagnia (es. fluorochinoloni). Una volta ottenuto l'esito dell'esame colturale con test di sensibilità, è sempre opportuno ridurre (*de-escalate*), ove possibile, il trattamento antibatterico impostato verso farmaci di prima scelta. In corso di polmonite la somministrazione di antibiotici per via aerosol non è raccomandata.

Tabella 12. Terapia antibatterica in corso di infezioni respiratorie

Sede infezione	Batteri isolati	Prima azione	Seconda azione
Cavità nasali	Vari	Nessun trattamento antibiotico	Doxiciclina Amoxicillina-Acido Clavulanico Clindamicina
Tracheobronchite ^c	<i>Bordetella brochiseptica</i>	Nessun trattamento antibiotico	Doxiciclina Amoxicillina-Acido Clavulanico
Polmonite batterica	Vari	Amoxicillina* Amoxicillina-Acido Clavulanico Cefalosporine [§] Fluorochinoloni [±]	Cefalosporine [§] Amikacina Gentamicina
Pitorace	Polimicrobismo <i>Actinomyces</i> <i>Nocardia</i> spp.	Amoxicillina* Amoxicillina-Acido Clavulanico Fluorochinoloni [±]	Test di sensibilità

* Amoxicillina-Acido Clavulanico va utilizzata secondo i principi dell'uso prudente e allorché l'agente batterico patogeno risulti resistente ai beta-lattamici. In tutti gli altri casi si raccomanda di utilizzare la Amoxicillina.

^c Cane

[§] Cefalosporine di I generazione (cefazolina, cefalessina)

[±] Fluorochinoloni (enrofloxacin, marbofloxacin, pradofloxacin)

[¥] Cefalosporine III generazione (ceftazidima, ceftriaxone, cefotaxime)

5.3 Infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie sono causate in circa il 70% dei casi da batteri Gram-negativi. Solitamente, due terzi delle infezioni sono causate da un unico microorganismo, mentre nel 25% dei casi è riconosciuta una causa polimicrobica (20% 2 batteri; 5% 3 batteri). Sulla base della letteratura più recente, *Escherichia coli* è la causa più comune di infezioni del tratto urinario (52,5%) nel cane, seguito da *Staphylococcus* spp. (13.6%), ed *Enterococcus* spp. (13.3%). Per confermare il sospetto di una infezione clinica rilevante e decidere quindi il corretto protocollo terapeutico, un'accurata diagnosi di laboratorio dovrebbe associare all'isolamento dell'agente batterico patogeno un esame colturale di tipo quantitativo (conta batterica)

Altri microorganismi meno frequentemente isolati sono rappresentati da: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Enterobacter*. Il trattamento antibatterico si differenzia in presenza di infezioni complicate o non complicate. L'isolamento di batteri multiresistenti può essere più frequente in corso di infezioni complicate e in pazienti che hanno ricevuto un trattamento antibiotico in assenza di un esame colturale e di un test di sensibilità agli antibiotici sull'isolato nel periodo precedente.

Le infezioni non complicate si presentano di solito come infezioni batteriche sporadiche (<2 episodi/anno) della vescica in assenza di comorbidità e alterazioni anatomiche e funzionali del tratto urinario. L'inizio di una terapia antibatterica è indicata nella maggior parte dei casi in attesa degli esiti degli esami colturali e dei test di sensibilità per alleviare il malessere del paziente (**Tabella 13**).

Le infezioni complicate del tratto urinario si associano alla presenza di anomalie anatomiche o funzionali o di comorbidità che possono predisporre il paziente ad infezioni persistenti, ricorrenti (≥ 3 episodi/anno) che, se non opportunamente indagate e trattate secondo i principi dell'uso prudente, possono portare a fallimento terapeutico. Per il trattamento empirico, in attesa dei risultati dell'esame colturale, andrebbero seguite le indicazioni delle infezioni non complicate, possibilmente evitando farmaci già utilizzati per i trattamenti precedenti (**Tabella 13**).

Il trattamento di seconda scelta deve essere sempre basato sulla valutazione dell'esame colturale e dei test di sensibilità. Un monitoraggio terapeutico mediante urinocoltura dovrebbe essere considerato a 5-7 giorni dall'inizio della terapia, soprattutto nei pazienti con una storia di infezioni recidivanti o refrattarie. Un'urinocoltura è comunque raccomandata a 7 giorni dall'interruzione della terapia.

La batteriuria subclinica è caratterizzata dalla presenza di batteri nell'urina (coltura positiva) in assenza di evidenza clinica e citologia di infezione delle vie urinarie. La terapia antibatterica è raccomandata solo in caso di alto rischio di infezione ascendente (pazienti immunodepressi o con patologia renale sottostante).

Il cateterismo urinario permanente (>4 giorni) aumenta il rischio di sviluppo di infezioni del tratto urinario. Tale procedura dovrebbe essere limitata a condizioni strettamente necessarie, valutando la possibilità di eseguire in alternativa un cateterismo intermittente. Quando necessaria, la procedura va eseguita in condizioni di asepsi, utilizzando un sistema chiuso di raccolta urine, e lasciando il catetere in sede per il minore tempo possibile.

In corso di pielonefrite, il trattamento va iniziato immediatamente utilizzando antibiotici efficaci a livello locale nei confronti dei batteri più frequentemente isolati (*Enterobacteriaceae* Gram-negativi). Se i dati

epidemiologici lo supportano, i fluorochinoloni escreti nelle urine in forma attiva rappresentano una prima scelta ragionevole. La terapia andrà comunque rivalutata sulla base di esame colturale e test di sensibilità.

Tabella 13. Terapia antibatterica in corso di infezioni delle vie urinarie

Tipo di infezione	Prima azione	Seconda azione	Durata
Infezione non complicata	Amoxicillina §Amoxicillina-Acido clavulanico Trimethoprim-sulfonamide	§Amoxicillina-Acido clavulanico Fluorochinoloni± Cefalosporine¥	7-14 giorni
Infezione complicate*	Amoxicillina Trimethoprim-sulfonamide	Rivalutazione sulla base di esame colturale e test di sensibilità	4 settimane
Batteriuria subclinica	Terapia antibatterica non raccomandata a meno di alto rischio di infezione ascendente	In caso di necessità trattare come infezione complicata	
Pielonefrite	Fluorochinoloni± Valutazione sulla base di esame colturale e test di sensibilità	Rivalutazione sulla base di esame colturale e test di sensibilità	4-6 settimane

* associare sempre alla prima azione un esame colturale e test di sensibilità

± Fluorochinoloni (enrofloxacin, marbofloxacin, pradofloxacin)

¥ Cefalosporine III generazione (ceftazidima, ceftriaxone, cefotaxime) se il test di sensibilità conferma la non efficacia delle altre molecole terapeuticamente utilizzabili.

§ Amoxicillina-Acido clavulanico va utilizzata secondo i principi dell'uso prudente e allorché l'agente batterico patogeno risulti resistente ai beta-lattamici. In tutti gli altri casi si raccomanda di utilizzare la amoxicillina.

5.4 Infezioni della cute

Le infezioni batteriche della cute sono una delle principali cause per l'utilizzo di terapia antimicrobica sistemica nel cane e nel gatto. Un uso responsabile degli antibiotici è per questo motivo cruciale per una gestione appropriata di queste infezioni. Per limitare la comparsa e la diffusione di antibiotico-resistenza batterica, bisognerebbe infatti porsi come obiettivo principale quello di evitare l'uso degli antibiotici sistemici nelle patologie dermatologiche. Inoltre la terapia andrebbe effettuata a seguito della conferma dell'infezione e della identificazione dei batteri responsabili, selezionando il farmaco antibiotico più appropriato, e verificando l'effettiva risoluzione dell'infezione e la corretta gestione delle condizioni sottostanti.

La maggior parte delle infezioni cutanee degli animali da compagnia sono associate a Stafilococchi coagulasi-positivi, tra i quali *Staphylococcus pseudintermedius* rappresenta il principale agente responsabile della piodermite del cane. L'identificazione nel tempo di isolati di *Staphylococcus* spp. multiresistenti richiede un regolare aggiornamento dei pattern di sensibilità locali o regionali agli antibiotici, al fine di aggiornare le raccomandazioni all'utilizzo di una terapia antibatterica empirica sulla base della propria area geografica. Tuttavia considerando i livelli elevati di multiresistenza dei cloni di *S. pseudintermedius* circolanti in Italia già da vari anni (di cui una buona parte resistenti anche alla meticillina), l'approccio sistematico con la terapia empirica non rappresenta una scelta conforme ai principi dell'uso prudente, in quanto le probabilità di successo terapeutico non sono mai elevate (Franco et al., 2011).

In seguito ad una diagnosi di piodermite, il ricorso ad una terapia antibatterica sistemica dovrebbe essere considerato in presenza di infezioni profonde, gravi e/o generalizzate. Metodi alternativi per le forme più

lievi, superficiali e/o focali comprendono l'utilizzo di prodotti topici antisettici e/o antibiotici (vedi **Tabella 14**).

Tabella 14. Terapia antibatterica in corso di piodermite superficiale localizzata o generalizzata

Antibiotici topici	Antisettici
Acido fusidico	Clorexidina 2-4%
Polimixina B	Iodio Povidone
Gentamicina	Benzoil perossido 2,5%
	Etil lattato 10%
	Piroctone olamina
	Peptidi antibiotici

Nelle piodermi profonde l'antibiotico sistemico va sempre scelto in funzione del risultato dell'antibiogramma, evitando l'uso empirico come prima scelta.

Sono tassativamente da evitare gli antibiotici ad uso esclusivo umano.

Tabella 15. Terapia antibatterica in corso di piodermite profonda

Prima scelta	Seconda scelta [±]	Terza scelta	In presenza di MRSP [§]
Amoxicillina	Amoxicillina/Acido Clavulanico	Amminoglicosidi	Rifampicina
Cefalessina	Enrofloxacin	Ceftazidime	Amikacina
Cefadroxil	Marbofloxacin	Piperacillina	Gentamicina
Cefovecina	Pradofloxacin	Ticarcillina	Clindamicina
			Tetracicline

[±] da usare solo nelle piodermi profonde sostenute da Gram-negativi e sempre dopo esame batteriologico

[§] solo dopo esame batteriologico (in monoterapia o in associazione fra loro o a terapia topica)

* Antibiotico anti-Pseudomonas non registrato per uso veterinario.

Come regola generale, tutti gli antibiotici sistemici devono essere utilizzati almeno due settimane oltre la guarigione clinica in caso di piodermi superficiali e quattro settimane oltre la guarigione clinica per le piodermi profonde.

La scelta empirica dell'antibiotico va evitata quanto più possibile e comunque, se si ritiene necessario effettuarla in attesa di un concomitante esame colturale, si devono tenere in considerazione i seguenti criteri:

- attività contro gli Stafilococchi
- effetto battericida
- buona diffusione tissutale, anche in presenza di pus e infiammazione
- rapidità d'azione
- facilità di somministrazione (per favorire la corretta assunzione ed evitare che la terapia sia interrotta troppo presto).

6. Comunicazione con il proprietario

Il ruolo del proprietario nella lotta all'antibioticoresistenza

Gli antibiotici rappresentano un valido aiuto per combattere le infezioni **batteriche**, tuttavia quando vengono utilizzati in maniera non appropriata possono, oltre ad avere conseguenze negative sulla salute del paziente, favorire l'insorgenza di fenomeni di antibioticoresistenza.

Una volta che il Medico Veterinario ha prescritto in maniera razionale e prudente l'antibiotico per l'animale da compagnia, non può che affidarsi alla *compliance* del proprietario. È infatti fondamentale che il proprietario dell'animale osservi correttamente le indicazioni terapeutiche fornite dal Veterinario, somministrando l'antibiotico a casa nel rispetto dei dosaggi, degli intervalli e della durata della terapia.

Il proprietario deve dunque essere correttamente informato e reso consapevole della responsabilità che assume quando tratta il proprio animale con un antibiotico.

Di seguito vengono riportate alcune informazioni utili da fornire ai proprietari.

A cosa servono gli antibiotici?

Gli antibiotici sono farmaci utili, e talvolta indispensabili, per il trattamento di infezioni batteriche e rappresentano pertanto uno strumento fondamentale a garanzia della salute. È necessario quindi utilizzarli con cautela e soltanto sotto stretto controllo del Medico Veterinario. Quest'ultimo ha la giusta professionalità per scegliere l'antibiotico più adatto, ricorrendo anche a "vecchie" molecole, come la penicillina, che sono spesso ugualmente efficaci alle "moderne".

Gli antibiotici servono per combattere le infezioni batteriche.

Che cos'è l'antibioticoresistenza?

Si parla di antibioticoresistenza quando il batterio responsabile di una infezione risulta resistente all'attività del farmaco antibiotico a cui è solitamente sensibile. Questo è un fenomeno naturale ed inevitabile, che deve però essere il più possibile controllato e limitato. Tutti i batteri nel tempo possono mutare e manifestare resistenza agli antibiotici, soprattutto se questi ultimi non vengono utilizzati correttamente. È stato dimostrato che l'antibioticoresistenza può trasferirsi dall'uomo all'animale, e viceversa, evidenziando l'importanza di mettere a punto una strategia per il suo contenimento.

L'antibioticoresistenza è un fenomeno che rende inefficaci i trattamenti antibiotici nei confronti di batteri responsabili di infezioni sia negli animali che nell'uomo.

A cosa è dovuta l'antibioticoresistenza?

Una delle principali cause di antibioticoresistenza è l'uso scorretto degli antibiotici. Molto spesso il proprietario vorrebbe ricorrere a questi farmaci indipendentemente dalla natura della malattia del proprio pet, ma è importante trasmettergli che vanno utilizzati solo in determinate situazioni (es. il loro utilizzo è del tutto inutile, se non dannoso, in caso di infezioni virali).

Anche l'uso improprio, ovvero il mancato rispetto di dosaggio e durata della terapia, può causare antibioticoresistenza. È quindi importante che il proprietario capisca che deve seguire nel dettaglio le indicazioni di trattamento fornite dal Medico Veterinario.

L'uso scorretto o improprio dell'antibiotico può causare antibioticoresistenza.

Quali sono le conseguenze dell'antibioticoresistenza?

L'instaurarsi di resistenze potrà comportare la riduzione, se non addirittura la scomparsa, di antibiotici efficaci nella cura delle patologie degli animali da compagnia e degli uomini, causando gravissimi danni per la salute pubblica.

Malattie batteriche ad oggi facilmente curabili potrebbero diventare inguaribili.

Come si può prevenire l'antibioticoresistenza?

È fondamentale attenersi scrupolosamente alle indicazioni fornite dal Veterinario. Questo vuol dire rispettare dosaggio e durata del trattamento prescritto, a prescindere dall'eventuale miglioramento delle condizioni cliniche dell'animale prima della fine del ciclo terapeutico. Non vanno inoltre sottovalutate eventuali indicazioni specifiche per la somministrazione (es. agitare prima dell'uso, somministrare lontano dai pasti). Qualora il Veterinario non ritenga opportuno prescrivere l'antibiotico, bisogna accettare questa decisione. Il proprietario si deve fidare del proprio Veterinario e dev'essere consapevole che quest'ultimo è la persona più indicata a fornire indicazioni e chiarimenti sulle norme di igiene da rispettare nella convivenza uomo-animale, su come debbano essere effettuate le terapie e sugli accorgimenti da seguire per prevenire l'insorgenza di antibioticoresistenza.

Il proprietario deve fidarsi del Veterinario ed attenersi alle sue indicazioni, anche quando decide di non prescrivere un antibiotico

Non sostituirsi al medico veterinario

L'utilizzo di antibiotici ad uso umano, così come il trattamento con antibiotici prescritti per una precedente patologia o per un altro animale che si ha in casa, non sempre è appropriato. Il rischio di utilizzare un antibiotico sbagliato, oltre a non fare guarire l'animale o a determinare effetti tossici, può anche favorire lo sviluppo di batteri antibiotico resistenti.

Utilizzare solo l'antibiotico prescritto dal veterinario.

Mantenere in salute l'animale da compagnia

Un animale sano è maggiormente in grado di fronteggiare un'infezione senza la necessità di ricorrere a terapie antibiotiche. È importante quindi fornire agli animali le condizioni necessarie per il loro benessere e un'alimentazione adeguata, nonché sottoporli a vaccinazioni regolari e, quando necessario, a visite veterinarie.

Un animale in buono stato di salute non ha bisogno di antibiotici.

Conservare correttamente i medicinali

Il proprietario deve assicurare l'idonea conservazione dei medicinali seguendo le indicazioni riportate sui foglietti illustrativi. Non sono importanti solo le modalità di conservazione (es. temperatura ambiente o in frigorifero, lontano da luce o fonti di calore), ma anche la data di scadenza e, per quanto riguarda i prodotti ricostituiti, il tempo di stabilità. Il rispetto di queste indicazioni ha lo scopo di prevenire la diminuzione o la perdita di efficacia degli antibiotici, che potrebbero contribuire allo sviluppo di batteri antibioticoresistenti.

Rispettare le indicazioni del foglietto illustrativo per la conservazione degli antibiotici.

Bibliografia

Beco L., Guaguère E., Lorente Méndez C., Noli C., Nuttall T., Vroom M. (2013). Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Veterinary Record*, 172:156-160.

Block S.S. (2001). *Disinfection, Sterilization and Preservation*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.

Comunicazione Della Commissione 2015/C 299/04.

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2413_allegato.pdf

Danish Small Animal Veterinary Associations – SvHKS (2012). Antibiotic use guidelines for companion animal practice.

Decreto Legislativo n. 193 del 06 aprile 2006. “Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari” pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n.228 (Rettifica G.U. n. 31 del 6 febbraio 2008).

<http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/07193dl.htm>

ECDC, EFSA, EMEA (2009). Joint scientific report of ECDC, EFSA and EMEA on meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in livestock, companion animals and food. Summary of the scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (EFSA/BIOHAZ) on “Assessment of the Public Health significance of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods” and the Reflection paper of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (EMA/CVMP) on “MRSA in food producing and companion animals and in the European Union: Epidemiology and control options for human and animal health”.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/10/WC500004306.pdf

EHC Program (2013). Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Measures for Guiding Antibiotic Treatment for Nosocomial Pneumonia. Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol.

<https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/522/1598/pneumonia-antibiotic-treatment-protocol-130718.pdf>

EMA/CVMP/AWP/401740 (2013). Reflection paper on the risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals.

http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-20110_0238+0+DOC+XML+V0//I

European Parliament resolution of 12 May 2011 on antibiotic resistance.

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2011-0238+0+DOC+XML+V0//EN>

Finzi G. et al. (2009) Linee guida per la gestione delle operazioni di pulizia e sanificazione nelle strutture ospedaliere. ANMDO 2009.

<http://www.anmdo.org/wp-content/uploads/2016/10/LibroPulizia-2.pdf>

Franco A., Bruni G., Carratù D., Iurescia M., Buccella C., Cerci T., Dottarelli S., Ianzano A., Sorbara L., Alba P., Alderete P. A., Lorenzetti R., Battisti A. (2011) Stafilococchi coagulasi positivi meticillino-resistenti nel cane: sorveglianza passiva, 2008-2011. Atti XIII Congresso Nazionale S.I.Di.L.V., Trani, 12-14 ottobre 2011.

Guardabassi L., Houser G.A., Frank L.A., Papich M.G. (2008). Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. Da: Guardabassi L., Jensen L.B. e Kruse H., *Guide to antimicrobial use in animals*, ed. Blackwell, Oxford; 190-191.

Hillier A., Lloyd D.H., Weese J.S., Blondeau J.M., Boothe D., Breitschwerdt E., Guardabassi L., Papich M.G., Rankin S., Turnidge J.D., Sykes J.E. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Veterinary Dermatology*, 25:163-e43.

Linton A.H., Hugo W.B., Russell A.D. (1987). *Disinfection in veterinary and farm animal practice*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Marks S.L., Rankin S.C., Byrne B.A., Weese J.S. (2011). Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25:1195-1208.

McKellar Q.A., Sanchez Bruni S.F., Jones D.G. (2004). Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27:503-514.

Spivey J.M. (1992). The postantibiotic effect. *Clinical Pharmacy*, 11:865-875.

Swedish Veterinary Association (2009). Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats.

Weese J.S., Blondeau J.M., Boothe D., Breitschwerdt E.B., Guardabassi L., Hillier A., Lloyd D.H., Papich M.G., Rankin S.C., Turnidge J.D., Sykes J.E. (2011). Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Veterinary Medicine International*, 2011:263768.

WHO (2017). Critically important antimicrobials for human medicine; 5th revision. Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1>

Wong C., Epstein S.E., Westropp J.L. (2015). Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29:1045-1052.