

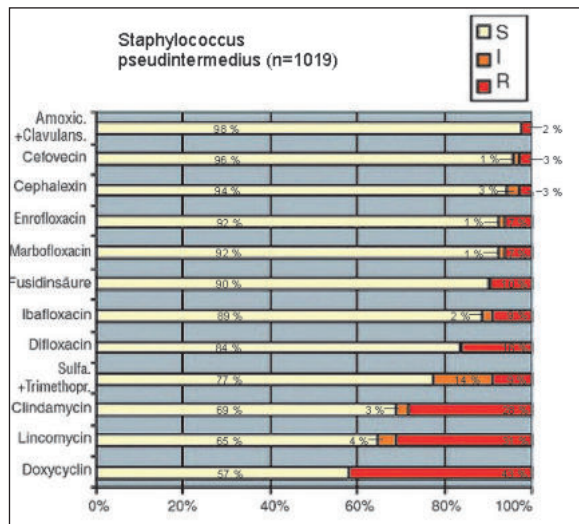
## Agenti infettivi multi resistenti – Approcci terapeutici

Non solo nella pratica veterinaria degli animali da reddito, anche nel campo degli animali da compagnia e dei cavalli sono ora sempre di più gli organismi multiresistenti che danno problemi nel corso di una terapia antibiotica.

### Stafilococchi meticillino resistenti MRSA/MRSP:

La formazione di  $\beta$ -lattamasi da parte degli stafilococchi è nota da molto tempo e fin'ora gli inibitori  $\beta$ -lattamici come l'acido clavulonico hanno avuto successo. Anche le cefalosporine di 1<sup>a</sup> generazione come la Cefalexina o di 3<sup>a</sup> generazione come la Cefovecina potevano empiricamente contrastare con successo questi stafilococchi  $\beta$ -lattamasi produttori.

Con la meticillino resistenza però questa

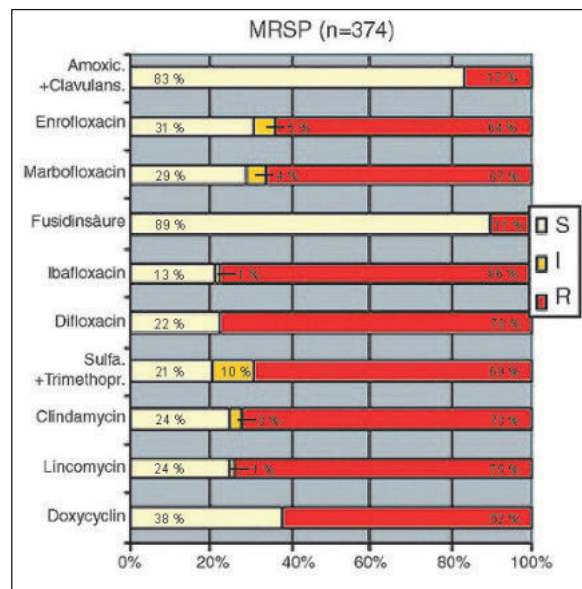


situazione è sostanzialmente cambiata. Si è formata una variante di proteina (PBP-2a) legante la penicillina codificata dal gene mecA.

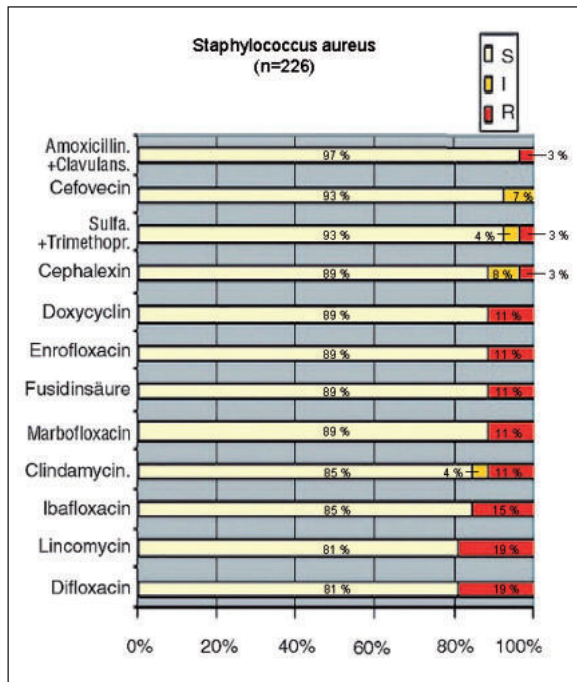
Accanto alla resistenza agli antibiotici  $\beta$ -lattamici come penicilline, amoxicilline e cefalosporine, questi organismi mostrano spesso una multiresistenza anche verso altri antibiotici (vedere la figura). Si sono dimostrate resistenze verso lincosamidi (clindamicina/lincomicina); macrolidi (eritromicina, claritromicina), tetracicline, combinazioni di sulfamidici e trimetoprim e già anche contro i fluorochinoloni.

Il numero di stafilococchi meticillino resistenti è aumentato non solo nel bestiame, in particolare nel maiale, ma anche nei nostri animali da compagnia, come confermano diverse pubblicazioni.

Questi germi MRSA, nel maiale come nell'uomo, si trovano spesso nella mucosa nasale,



senza che siano presenti sintomi.



Nei nostri animali da compagnia invece la presenza di MRSA si trova di solito associata a sintomi clinici. Mentre nel cane questi vengono isolati per lo più da ferite infette, nel gatto vengono isolati più spesso nelle urine. Nel cane però si trovano molto più frequentemente MRSP (Staph. Intermedius meticillino resistente) rispetto a MRSA. Sono stati isolati ormai anche stafilococchi coagulasi negativi con il gene mecA.

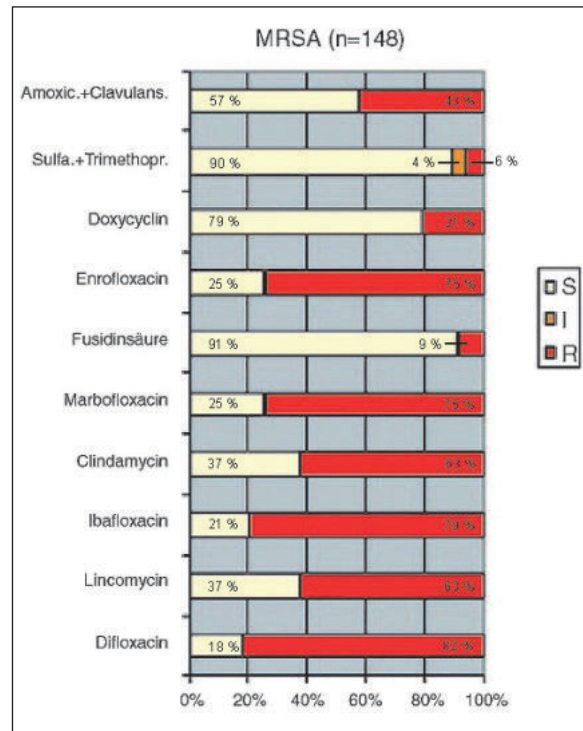
### Scelta degli antibiotici per MRSA/MRSP:

Per evitare un ulteriore aggravamento della multi-resistenza, nel corso di una infezione batterica è comunque consigliato effettuare un approfondimento colturale con il relativo antibiogramma. Soprattutto nel caso dell'isolamento di ceppi MRSA/MRSI, dove una sensibilità anche contro gli antibiotici non  $\beta$ -lattamici non può essere prevista, è essenziale l'allestimento di un antibiogramma. Tuttavia, non sempre è possibile attendere per l'inizio di una terapia fino a quando l'antibiogramma non sia pronto. Per questo qui di seguito parleremo di alcuni antibiotici che, nonostante la resistenza alla meticillina, possono spesso risultare ancora efficaci.

### Rifampicina:

Nei confronti di questo antibiotico, usato già da tanto tempo per lo più nella pratica equina nei confronti di *Rhodococcus equi*, la maggior parte dei ceppi di MRSA/MRSP mostrano ancora una certa sensibilità.

La sua attività battericida è basata su una inibizione della RNA polimerasi batterica. Data la sua lipofilia, il suo buon assorbimento e distribuzione così come la sua capacità di penetrare nella pa-



rete cellulare, può essere usato anche contro patogeni intracellulari come micobatteri o appunto *Rhodococcus equi*.

Dosaggio per Staph. pseudintermedius:

5 mg/kg 1 x di per 10 giorni, si può aumentare il dosaggio fino a 10 mg/kg, in questo caso però suddividere la somministrazione in 2 x di.

Dato che l'uso della sola rifampicina può portare velocemente a una resistenza data da mutazioni, in medicina umana viene usata sempre in abbinamento con un altro antibiotico battericida. Questo dovrebbe essere fatto ugualmente in medicina veterinaria, anche se questo sviluppo di resistenza sembra comparire in un arco di tempo maggiore.

A causa del cattivo gusto, il farmaco viene assunto con riluttanza. I cani mostrano spesso come effetto collaterale (in circa il 20% dei casi) un aumento degli enzimi epatici, così come ci possono essere un colore rosso arancio della sclera e dell'urina; il proprietario va informato per tempo di ciò.

### Doxiciclina / Tetraciclina

A volte i ceppi di risultano sensibili a questo gruppo di sostanze. La doxiciclina può venire somministrata per via orale alla dose di 5 mg/kg 2 x di. Effetti collaterali come disturbi gastrointestinali o danni al fegato sono molto rari. La temuta colorazione dei denti che avviene con la somministrazione della tetraciclina, non avviene con la doxiciclina. L'assorbimento non è influenzato da mangimi contenenti calcio.

Dal momento che nei preparati è presente come Doxyciclinidrocloreto, la compressa può causare gravi ustioni nell'esofago se si blocca a quel livello. Per evitare questo la somministrazione della compressa deve essere accompagnata immediatamente rispettivamente da molta acqua e dalla somministrazione di cibo.

### **Cloramfenicolo**

La sensibilità dei ceppi di MRSA/MRSP verso questa sostanza ha portato negli ultimi anni ad un suo maggiore uso. Come Cloramfenicolpalmitato è, al contrario del florfenicolo, somministrabile facilmente per via orale. Il florfenicolo, approvato per gli animali da reddito, può come regola essere solo iniettato, ma il breve tempo di dimezzamento in cani e gatti ne rende necessaria una somministrazione di 3 meglio 4 volte al dì.

Dosaggio: Cloromicetinpalmiato 50mg/kg p.o. 3 x dì, in modo che venga mantenuto un livello sierico sufficientemente elevato, così da poter essere un vero battericida contro gli stafilococchi.

Se viene usato il Florfenicolo, nel cane e nel gatto viene consigliato un dosaggio di 25-50 mg/kg 2 - 3 x dì con somministrazione intramuscolare. Secondo la letteratura è possibile anche una somministrazione orale, il dosaggio e la frequenza non cambiano.

A differenza di ciò che accade negli uomini, il cloramfenicolo è ben tollerato dai nostri animali da compagnia, soprattutto i danni irreversibili al modello osseo che compaiono nell'uomo sono sconosciuti nei nostri animali. Per questo motivo però il proprietario deve conoscere molto bene come somministrare il farmaco per salvaguardare la propria salute.

Per quanto riguarda gli animali si deve prestare attenzione perchè il cloramfenicolo può inibire diversi enzimi come l'inibitore del citocromo, così come il metabolismo di altri farmaci come oppiacei, barbiturici, propofol e altri ancora.

### **Aminoglicosidi (Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Amikacina)**

Gli aminoglicosidi, in particolare la gentamicina, hanno una buona efficacia anche contro i ceppi di MRSA/MRSP. Accanto alla nefrotossicità e ototossicità, lo svantaggio della gentamicina risulta nella sua applicabilità. È utilizzabile solo localmente, p.es. tramite preparazioni per occhi o orecchie oppure deve essere iniettata. L'effetto battericida può essere raggiunto con una somministrazione di 1 x dì i.v., i.m. o s.c. con una dose di 10 mg/kg. Si segnala che le iniezioni sottocutanee possono dare una irritazione locale.

Anche se con la iniezione i.v. vengono raggiunti livelli plasmatici molto alti (la MIC per gli Stafilococchi è solitamente < 2 µg/ml), l'efficacia viene ridotta notevolmente da pus e lisi cellulare.

Effetti collaterali:

Il peggior effetto tossico può comparire a livello renale, particolarmente colpiti sono animali disidratati, con danni renali preesistenti, animali in una fase setticemica. La nefrotossicità è correlata con la durata della somministrazione. Per diminuire al minimo il rischio, le somministrazioni devono essere monitorate strettamente e accompagnate da un controllo regolare dei valori renali.

### **Enterococchi**

Temuti da molto tempo in medicina umana come agenti infettivi nosocomiali, questi cocchi gram + iniziano a creare molti problemi anche in medicina veterinaria.

I ceppi più comunemente isolati, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, si comportano in modo molto diverso. Mentre *Enterococcus faecalis* viene coltivato più spesso, la resistenza data da *Enterococcus faecium* porta a problemi sempre più frequenti.

Fin'ora gli Enterococchi isolati si sono dimostrati sensibili a Penicillina G e Ampicillina o Amoxicillina. Sempre più spesso tuttavia, anche in medicina veterinaria, si osserva una resistenza degli Enterococchi verso Cefalosporine e Fluorchinoloni. Questi ceppi mostrano poi spesso anche una resistenza a Sulfonamidi combinati con Trimethoprim o antibiotici macrolidi. Anche se si mantengono sensibili ai Fluorchinoloni, questo gruppo non è una buona alternativa. Questo è quello che ha dimostrato la medicina umana. Così aumenta il tasso di infezioni correlate agli enterococchi nosocomiali, causato dall'uso di inibitori della girasi e cefalosporine, che intrinsecamente non possiedono una buona attività contro gli enterococchi. In medicina veterinaria questa tendenza non viene ancora rispettata, c'è solo una segnalazione di una tendenza in aumento per le infezioni del tratto urinario causate da enterococchi.

Nel caso in cui vengano isolati gli Enterococchi, se sensibili alla Penicillina G, dovrebbero venire usate Ampicillina o Amoxicillina per la loro applicabilità, sicuramente alla dose più alta possibile.

Nel caso di infezioni gravi, dovrebbe venire usata una combinazione di antibiotici β-lattamici e Aminoglicosidi. Nel caso di ferite infette, infezioni del tratto urinario o peritonite, durante i quali accanto

agli enterococchi possono venire isolati anche altri patogeni come per es. Batteri Gram – e anaerobi, dovrebbe essere eseguito in primo luogo un antibiogramma. L'esperienza riporta che in questi casi una terapia mirata risulterà talmente efficace che gli enterococchi non risulteranno più essere un problema.

### **Batteri Gram negativi multiresistenti – Pseudomonas aeruginosa, ESBL**

Spesso, quando rileviamo batteri Gram negativi, possiamo supporre che essi siano sensibili a Fluorchinoloni e Aminoglicosidi. Ugualmente dovremmo tenere conto che le Cefalosporine di prima generazione così come Ampicillina o Amoxicillina per lo più non sono più efficaci. La situazione è simile nel caso di agenti ESBL ( $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro), questi sono componenti intestinali comuni, come E. Coli e altre enterobacteriaceae come Klebsiella spp., Proteus spp., ma anche Salmonella, che possono mostrare le medesime resistenze.

#### **Antibiotici $\beta$ lattamici**

Contro Pseudomonas aeruginosa, in questo gruppo risultano validi solo le Ureidopenicilline; a queste appartengono Mezlocillina, Azlocillina così come Piperacillina e le Carboxypenicilline Carbencillina e Ticarcillina. Questi antibiotici sono solo ad uso umano e anche nell'uomo abbiamo delle riserve. Per questo in medicina veterinaria dovrebbero essere usati solo in casi estremi e a seguito di precise indicazioni.

Queste sostanze possono essere solo iniettate. L'applicazione frequente, almeno 4 x di, così come il breve tempo di conservazione dopo la preparazione della soluzione e il prezzo alto, sono a sfavore del loro uso.

#### **Cefalosporine**

Solo le Cefalosporine di III e IV generazione dimostrano una buona efficacia contro i batteri Gram negativi. Purtroppo questi farmaci in medicina veterinaria sono approvati solo come preparati iniettabili o applicabili localmente. La Cefovecina, antibiotico a lungo termine, registrata per infezioni cutanee e del sistema urinario di cani e

gatti, mostra un'azione relativamente buona contro i batteri Gram negativi ma non anche contro Pseudomonas aeruginosa. Per quanto riguarda l'applicabilità a livello locale, tra le Cefalosporine di IV generazione, Cefoperzón (Peracef® Euterinjektor) mostra una buona attività contro i batteri ESBL e anche contro Pseudomonas aeruginosa, purtroppo però lo si può usare solo localmente come preparato per l'orecchio o per le sacche anali.

In particolare per la medicina veterinaria come Cefalosporina di IV generazione è stato sviluppato il Cefquinom, registrato per bovino, suino, cavallo. Il suo spettro di azione include batteri Gram positivi ma è anche molto buono contro i Gram negativi. Purtroppo Pseudomonas aeruginosa spesso si dimostra resistente verso questa cefalosporina. Per cani e gatti può essere usato con un dosaggio (iniettabile) di 1-2 (3-4) mg/kg s.c. 1 x di.

#### **Fluorchinoloni**

Questo gruppo di inibitori della girasi ha ancora una buona attività contro Pseudomonas aeruginosa e anche contro i batteri ESBL. Tra i Fluorchinoloni, secondo la letteratura e anche per nostra esperienza, in vitro quelli più efficaci sono Enrofloxacin e Marbofloxacin, così come la nuova Pradofloxacin. Una efficacia leggermente inferiore la mostrano Difloxacin e Ibafoxacin.

#### **Aminoglicosidi**

Questa classe di farmaci di solito è ancora efficace contro batteri ESBL e anche contro Pseudomonas aeruginosa.

Amikacina e Tobramicina, entrambi farmaci ad uso umano, sono i più efficaci contro questi germi molto resistenti. Negli animali dovrebbero venire usati solo se specificatamente indicati; Amikacina con un dosaggio di 5-10 mg/kg i.v., i.m., oppure s.c. 1 x di, Tobramicina 5-10 mg/kg 3 x di. A causa della loro nefrotossicità si consiglia di monitorare la funzionalità renale.