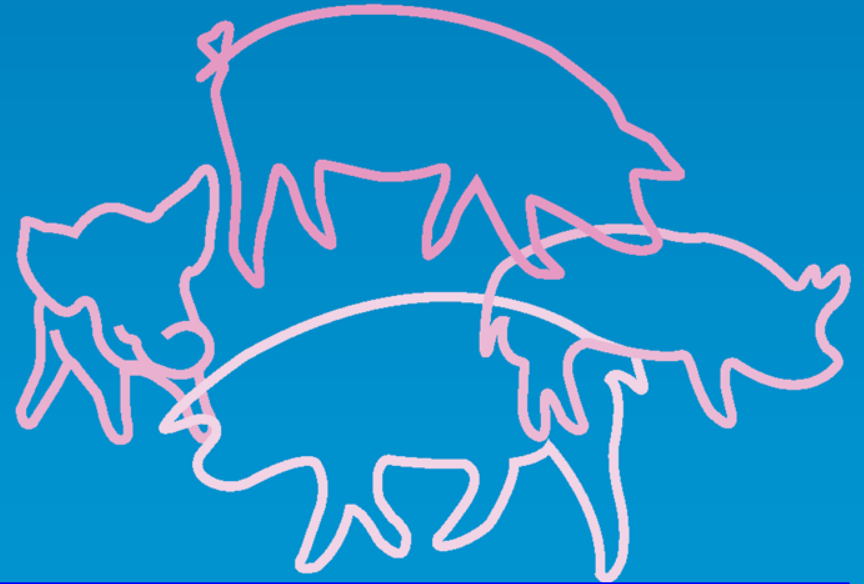
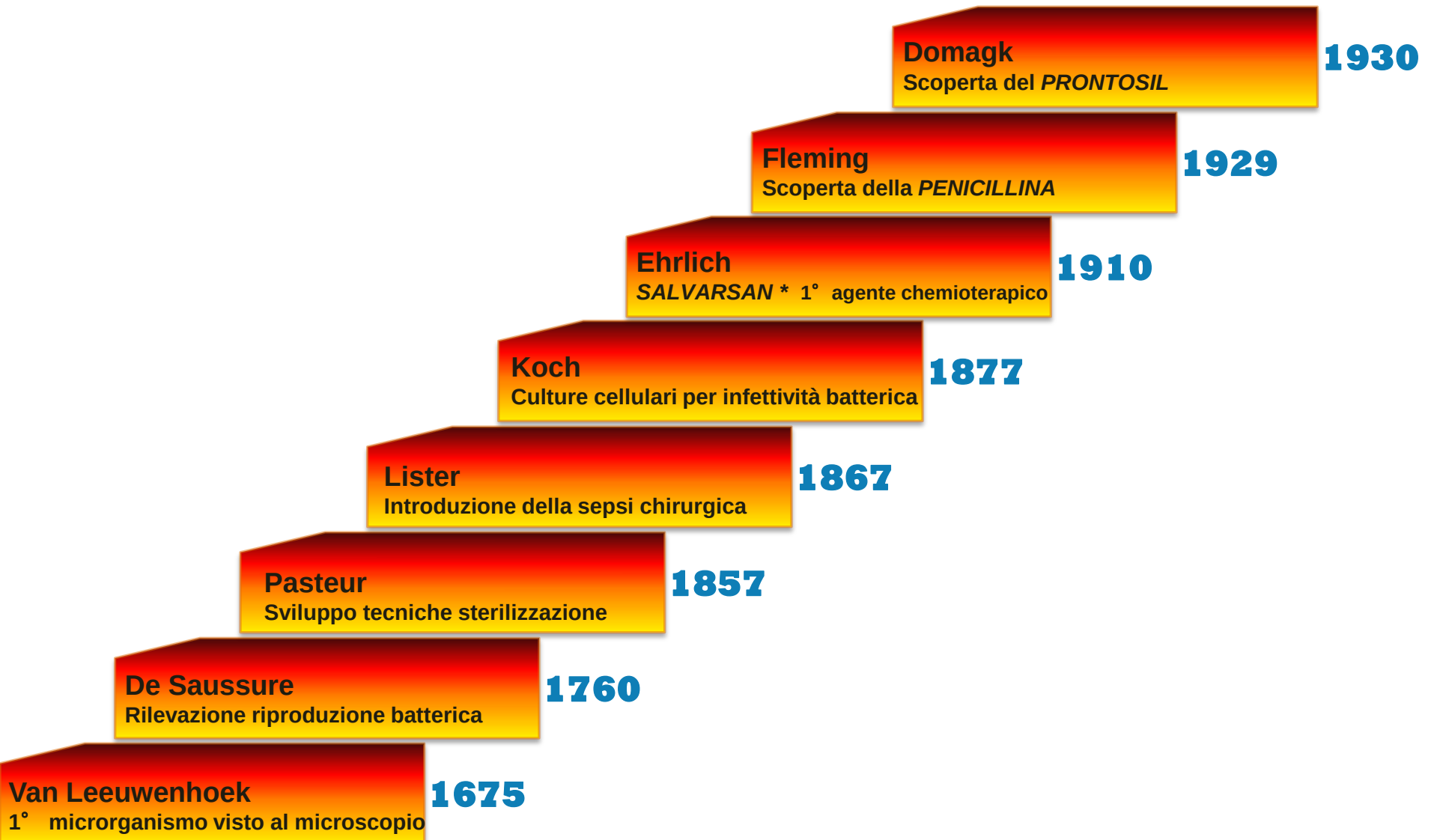




FLUORCHINOLONI

**Tutto quello che avreste voluto sapere ma
non avete mai avuto il coraggio di
chiedere !**

Le grandi tappe della chemioterapia antibatterica: i principali ricercatori e le loro scoperte

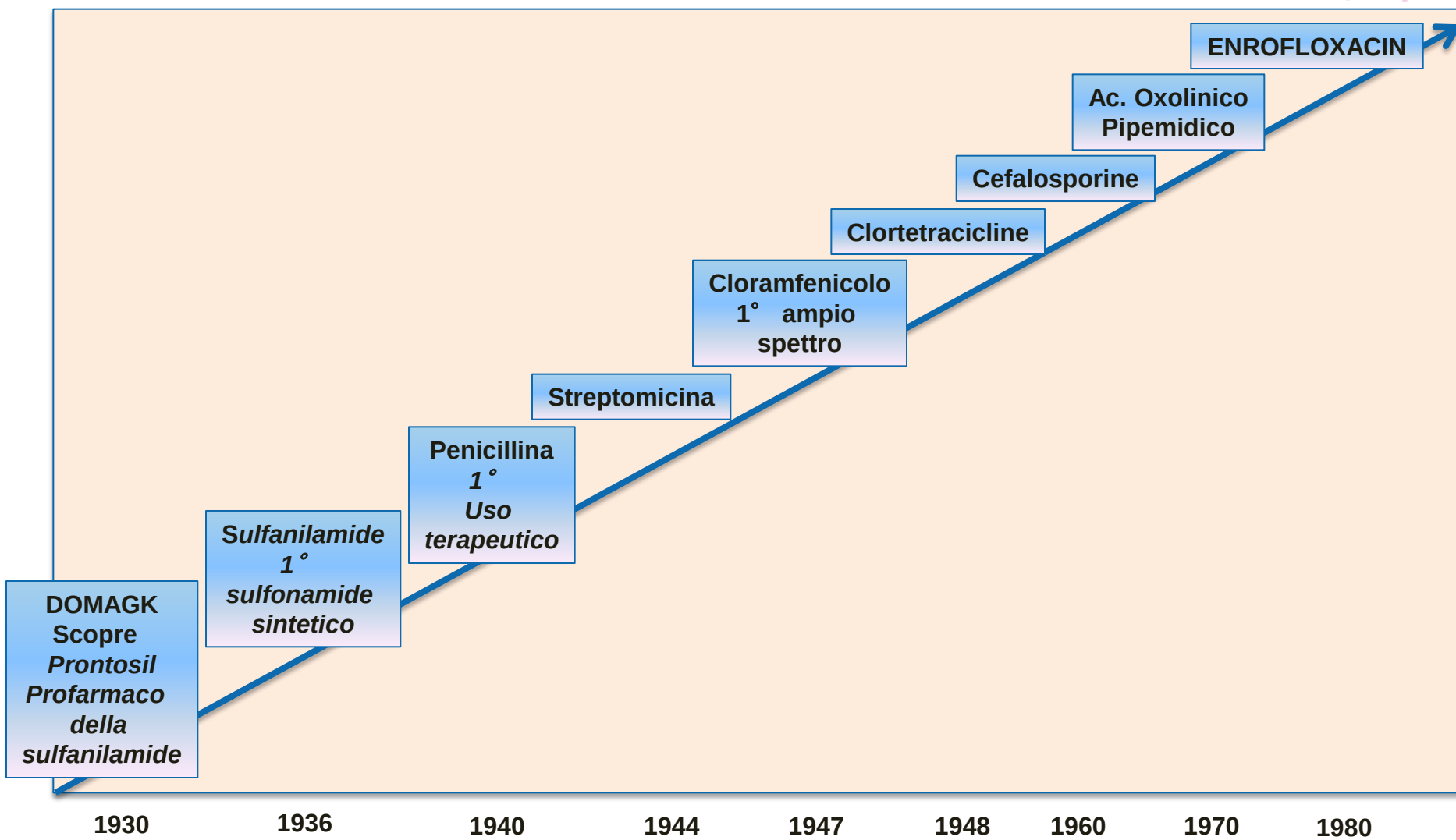


* Arsenicale utilizzato per la sifilide ma con gravi effetti collaterali (singhiozzo, vomito e paralisi)



Bayer HealthCare

Cronistoria dell'antibioticoterapia

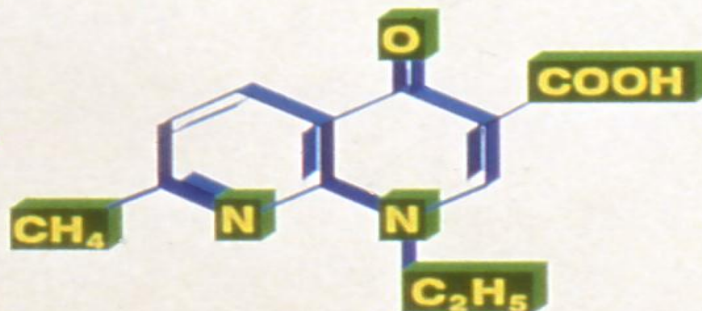


Historique des quinolones



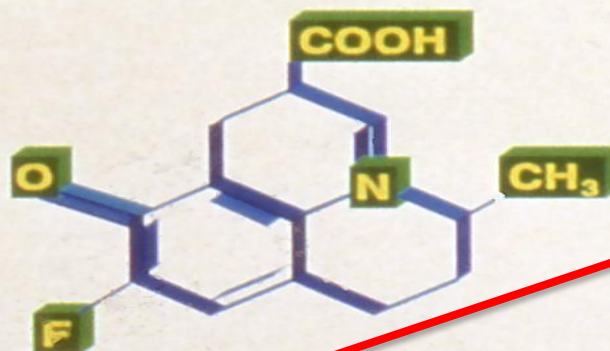
1962

Acide Nalidixique



1973

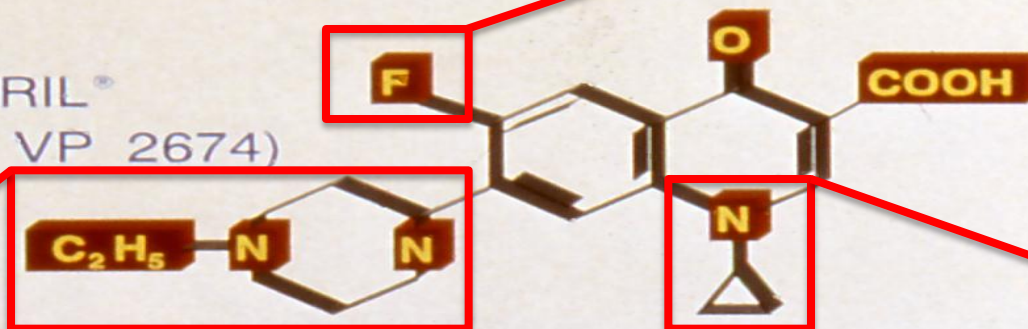
Flumequine



Aumento attività
vs Gram –
Estensione attività
vs Gram +

1983

BAYTRIL®
(BAY VP 2674)



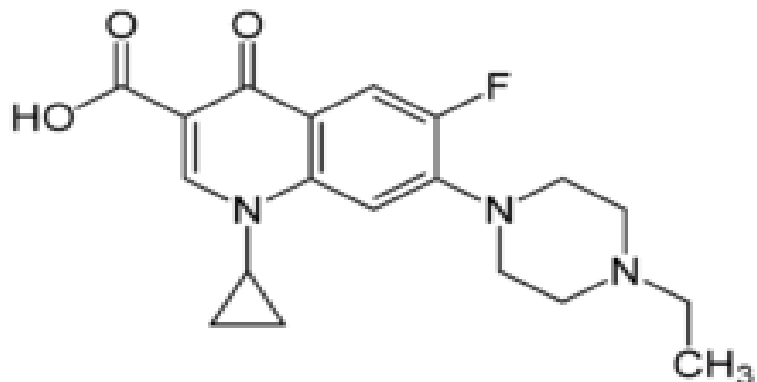
Potenziamento
generale
attività

Parte attiva vs
Mycoplasma e
Pseudomonas



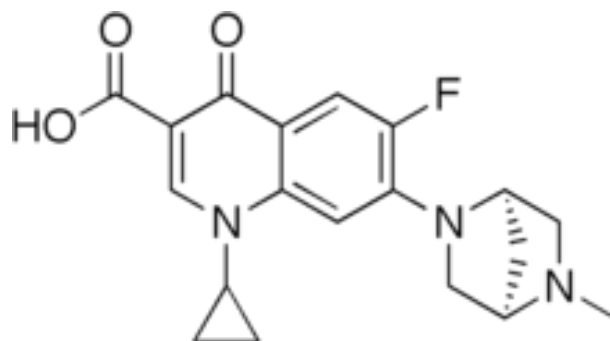
Bayer HealthCare

I Fluorquinoloni di III Generazione



ENROFLOXACIN

- Scoperta: 1983 (BAYER, BAY VP 2674)
- Formula bruta: $C_{19}H_{22}FN_3O_3$
- Peso molecolare: 395,5 g/mol

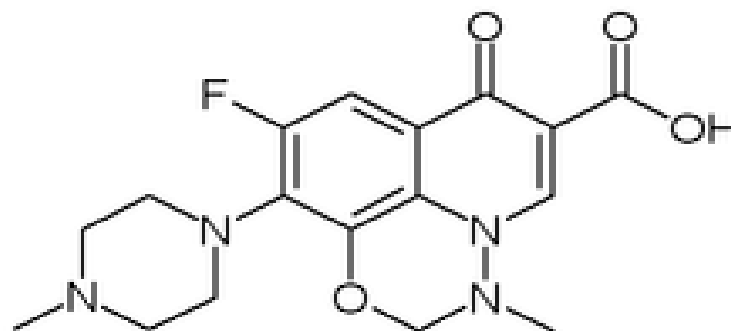


DANOFLOXACIN

- Scoperta: seconda metà anni 80 (Pfizer)
- Formula bruta: $C_{19}H_{20}FN_3O_3$
- Peso molecolare: 357,4 g/mol

MARBOFLOXACIN

- Scoperta: prima metà anni 90 (Roche 09-1168)
- Formula bruta: $C_{17}H_{19}FN_4O_4$
- Peso molecolare: 362,4 g/mol



Differenze tra classi di Chinoloni



Chinoloni I Generazione <i>(Ac. Nalidixico, Ac. Ossolinico)</i>	Fluorchinoloni II Generazione <i>(Flumequina)</i>	Fluochinoloni III Generazione <i>(Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin)</i>
Ristretto spettro d'azione	Modesto spettro d'azione	Ampio spettro d'azione
Scarsa attività vs Gram -	Modesta attività vs Gram -	Elevata attività vs Gram -
Elevato sviluppo resistenze	Rapido sviluppo resistenze	Lento/ridotto sviluppo resistenze
Batteriostatici	Battericidi	Battericidi a rapido effetto
MIC elevate	MIC medie	MIC fino a 1.000 volte inferiori ai chinoloni
Biodisponibilità e distribuzione scarse	Biodisponibilità e distribuzione modeste	Biodisponibilità e distribuzione molto elevate



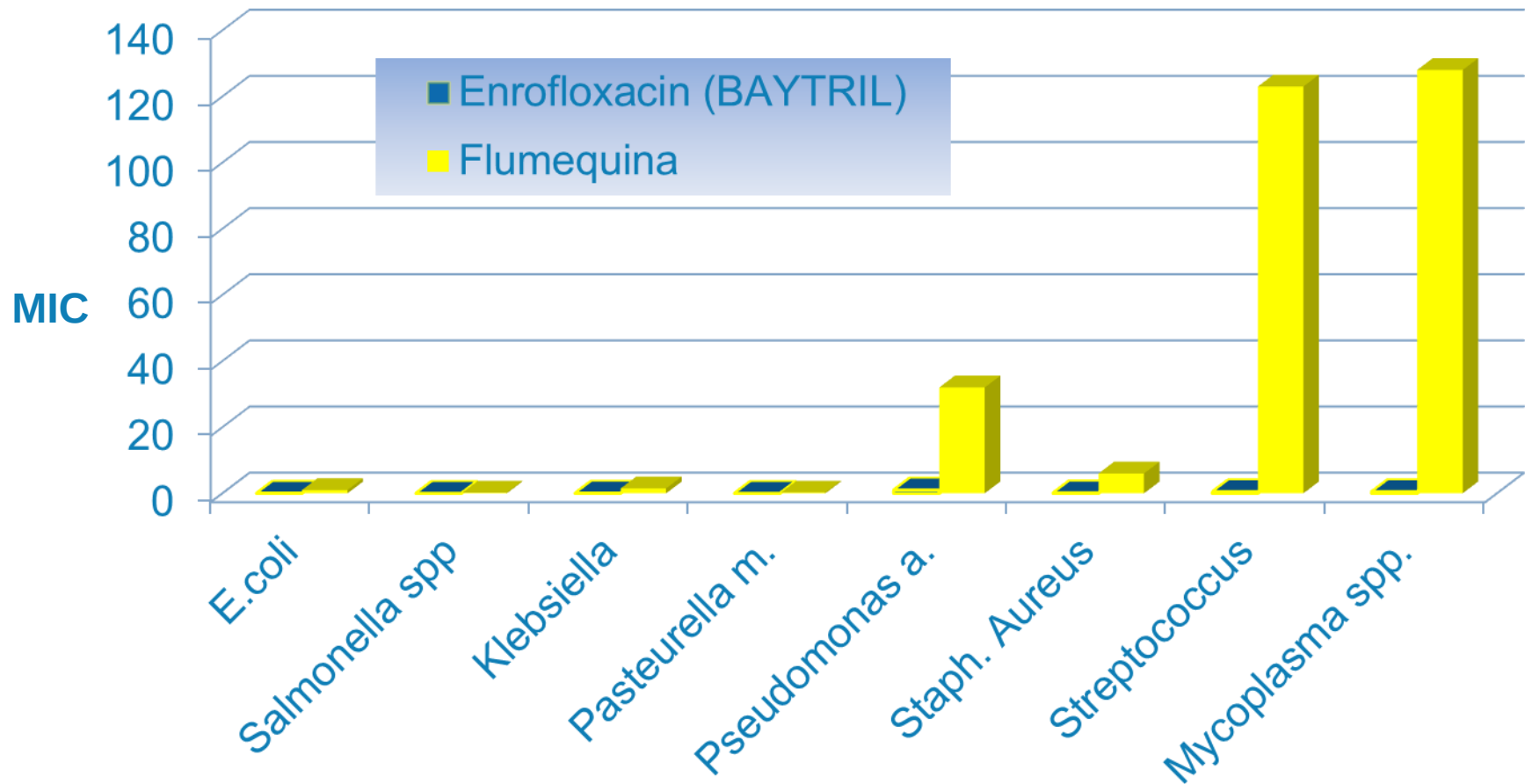
Differenze tra classi di Chinoloni



Chinoloni I Generazione (Ac. Moxifloxacina, Ac. Levofloxacina)	Fluorchinoloni II Generazione (Flumequina)	Fluochinoloni III Generazione (Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin)
Ristretto spettro d'azione	Modesto spettro d'azione	Ampio spettro d'azione
Scarsa attività vs Gram -	Modesta attività vs Gram -	Elevata attività vs Gram -
Elevato sviluppo resistenze	Rapido sviluppo resistenze	Lento/ridotto sviluppo resistenze
Battericidi	Battericidi	Battericidi a rapido effetto
MIC elevate	MIC medie	MIC fino a 1.000 volte inferiori ai chinoloni
Biodisponibilità e distribuzione scarse	Biodisponibilità e distribuzione modeste	Biodisponibilità e distribuzione molto elevate



Differenze tra classi di Chinoloni



Differenze tra classi di Chinoloni



Chinoloni I Generazione (Ac. Nalidixico, Ac. Ossolinico)	Fluorchinoloni II Generazione (Flumequina)	Fluochinoloni III Generazione (Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin)
Ridotto spettro d'azione	Modesto spettro d'azione	Ampio spettro d'azione
Scarsa attività vs Gram -	Modesta attività vs Gram -	Elevata attività vs Gram -
Elevato sviluppo resistenze	Rapido sviluppo resistenze	Lento/ridotto sviluppo resistenze
Batteri Gram +	Batteri Gram +	Battericidi a rapido effetto
		MIC fino a 1.000 volte inferiori ai chinoloni
Biodisponibilità e distribuzione scarse	Biodisponibilità e distribuzione modeste	Biodisponibilità e distribuzione molto elevate

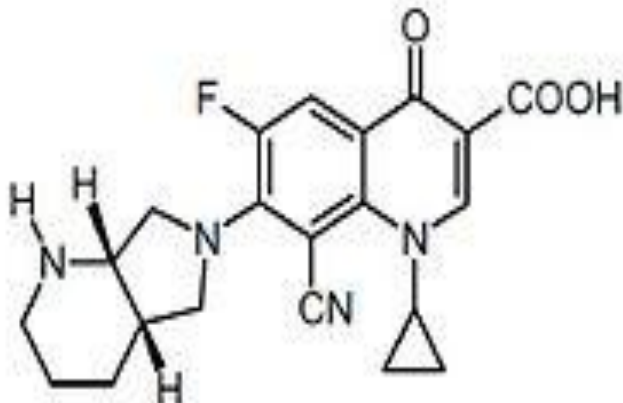


I Nuovi Fluorchinoloni



PRADOXACIN

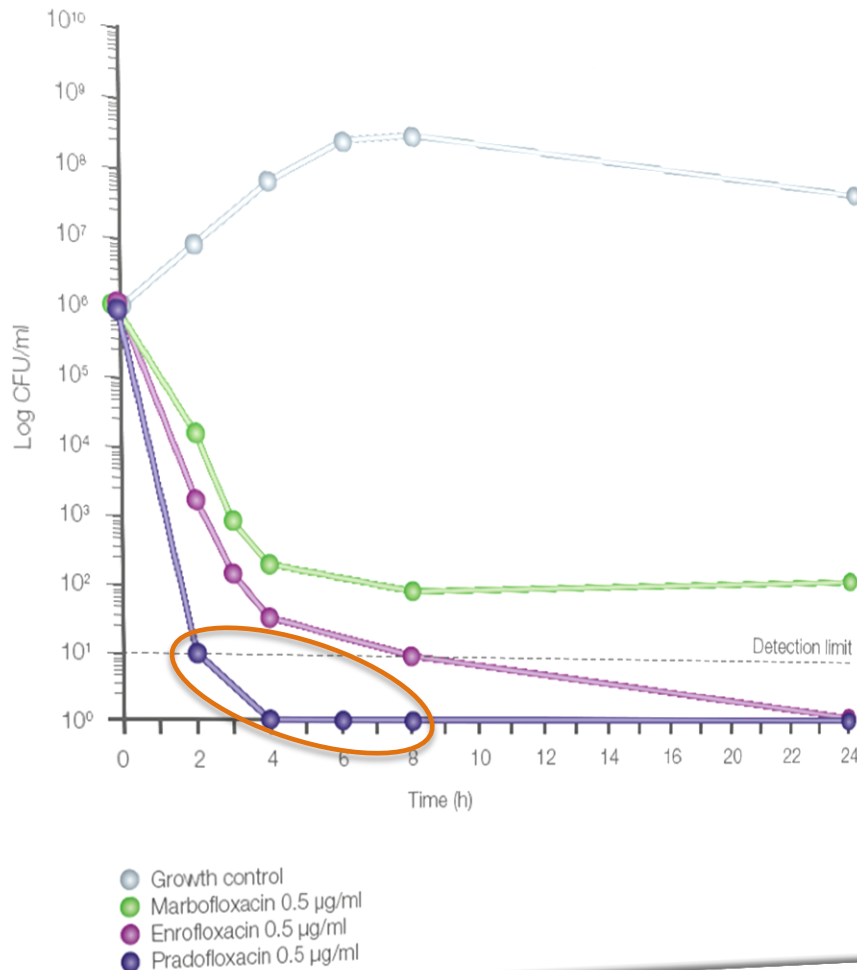
- Scoperta: 1998 (BAYER, BAY VP 2674)
- Formula bruta: $C_{21}H_{21}FN_4O_3$
- Peso molecolare: 396,4 g/mol



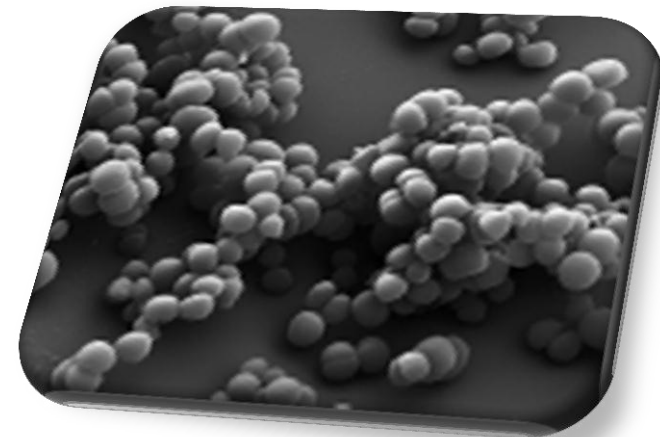
Compound	Escherichia coli		Staphylococcus intermedius	
	MIC ₉₀	MPC ₉₀	MIC ₉₀	MPC ₉₀
Pradofloxacin	0.015	0.20	0.06	0.35
Enrofloxacin	0.03	0.35	0.12	2.5
Marbofloxacin	0.03	0.3	0.25	2.5

Wetzstein, HG 2005. Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 49:4166-4173.

I Nuovi Fluorochinoloni



Tempo di abbattimento di Enrofloxacin, Marbofloxacin e Pradofloxacin nei confronti di *Staphylococcus pseudintermedius*



● Pradofloxacin 0.5 µg/ml
● Enrofloxacin 0.5 µg/ml
● Marbofloxacin 0.5 µg/ml
● Growth control

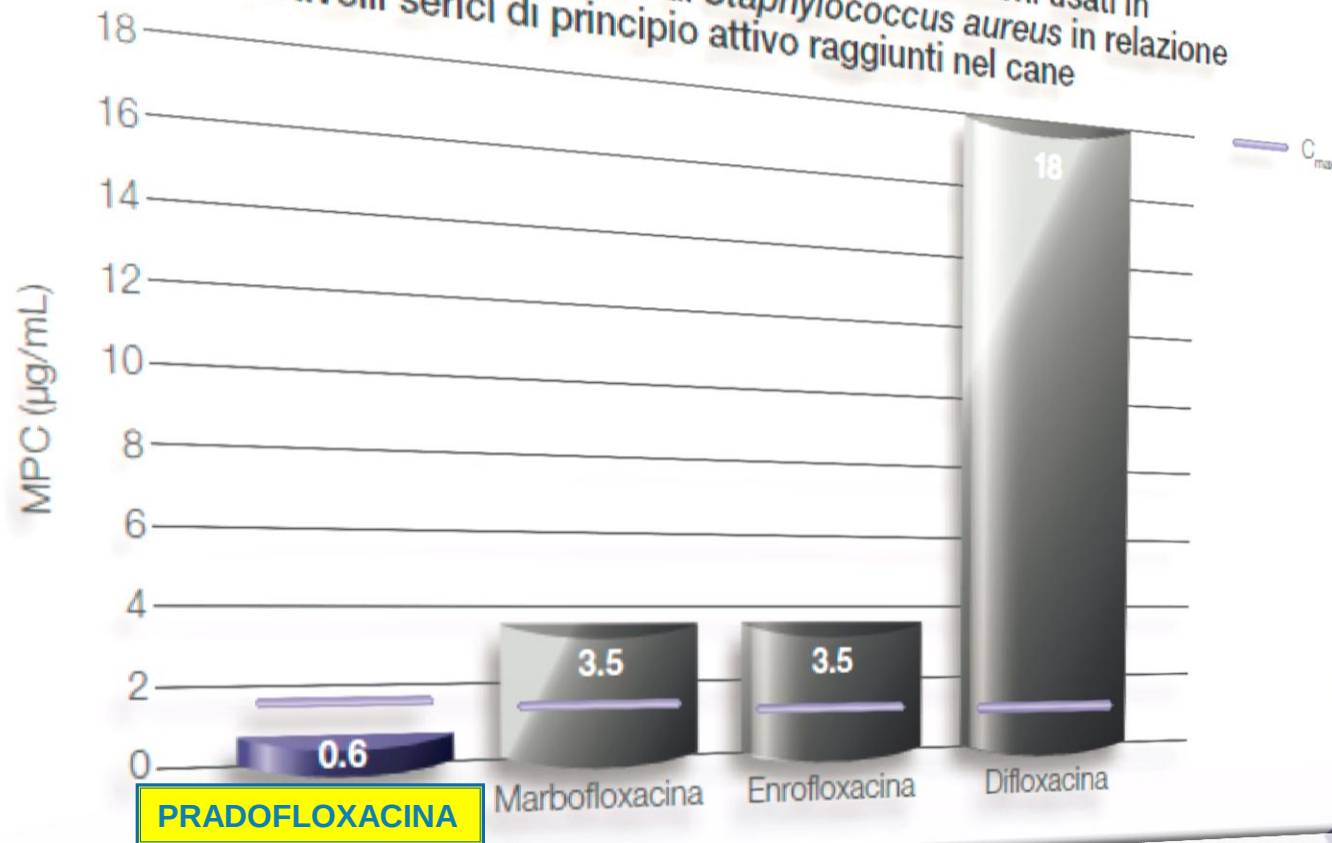


Bayer HealthCare

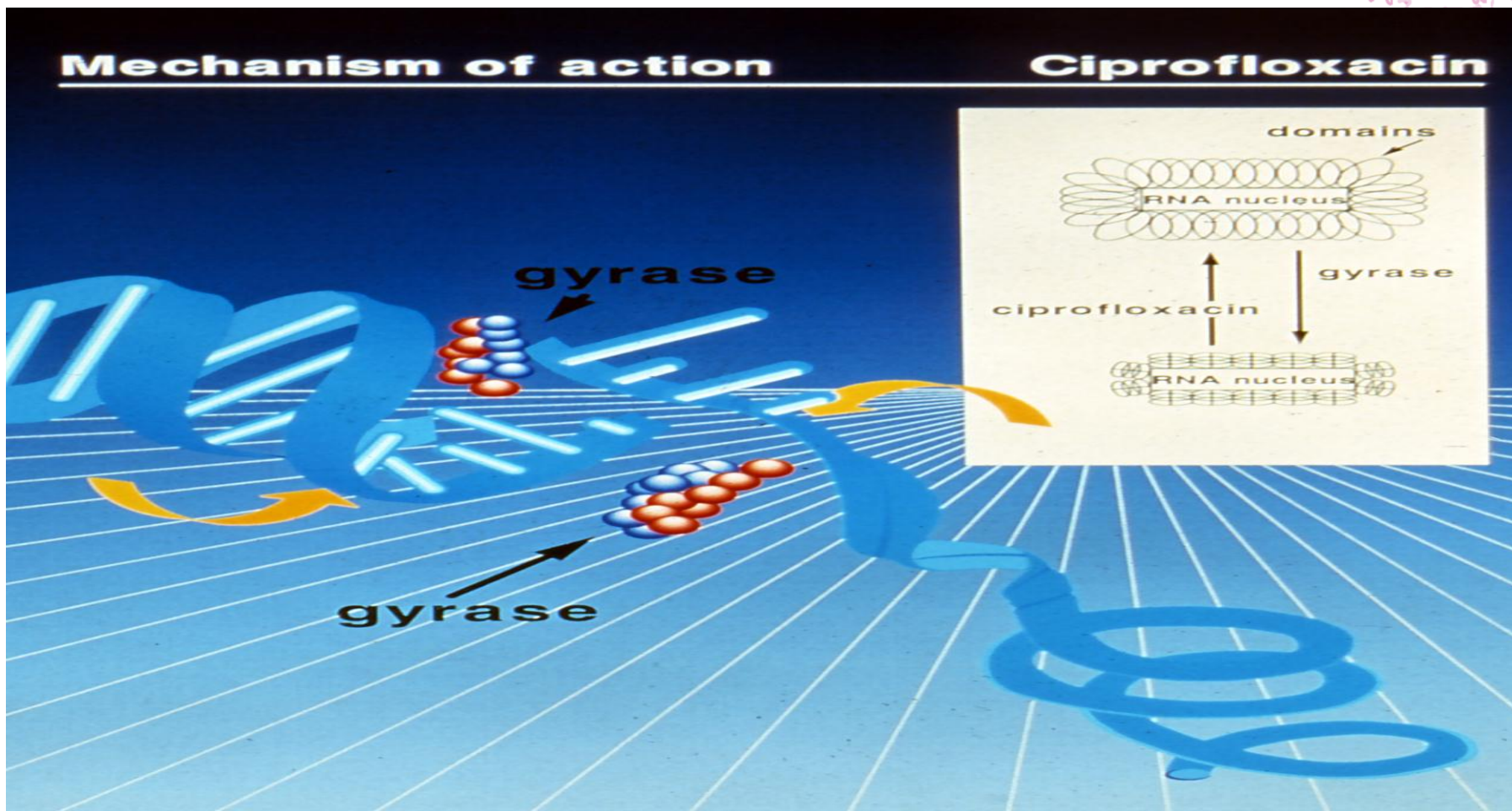
I Nuovi Fluorchinoloni



Confronto tra i valori di MPC di diversi fluorochinoloni usati in medicina veterinaria nei confronti di *Staphylococcus aureus* in relazione ai livelli serici di principio attivo raggiunti nel cane



Meccanismo d'azione



I Fluorochinoloni agiscono sia nei confronti dei germi in attiva moltiplicazione che quiescenti, agendo per inibizione della sintesi del DNA batterico. Il principale bersaglio è la DNA-girasi (topoisomerasi II e IV) enzima responsabile della replicazione del DNA

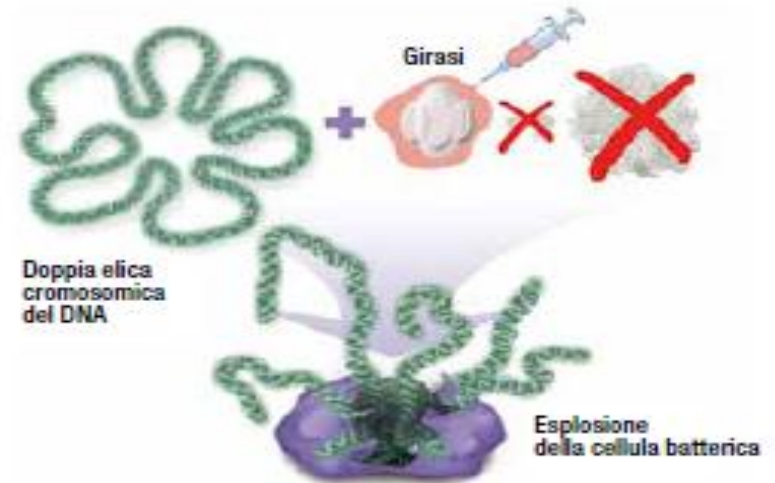
Meccanismo d'azione



Avvolgimento del DNA



Azione dei Fluorochinoloni



L'effetto battericida dei Fluorochinoloni è dovuto all'esplosione batterica, dovuta alla rottura dei cromosomi contenuti nella cellula batterica

Spettro d'azione & MIC



Confronto delle MIC₉₀ (µg/ml) in batteri di campo nella specie suina

Germe	Danofloxacin (A)	Marbofloxacin (B)	Enrofloxacin (C)
<i>Pasteurella multocida</i>	0,125 (39 ceppi)	0,029 (45 ceppi)	0,015 (322 ceppi)
<i>Staphylococcus suis</i>	-	0,217	0,12 (84 ceppi)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2,0 (41 ceppi)	0,794	0,5 (171 ceppi)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0,125 (127 ceppi)	0,027 (10 ceppi)	0,03 (587 ceppi)
<i>Escherichia coli</i>	0,125 (52 ceppi)	0,21	0,06 (406 ceppi)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	-	0,06-0,12	0,06 (12 ceppi)
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0,062 (36 ceppi)	0,06 (10 ceppi)	0,025 (68 ceppi)

(A) Materiale Tecnico Pfizer

(B) Centro di ricerca Vetoquinol. Dossier di registrazione di Marbocyl 10% e Dugeon et al., 1997

(C) Scheer, 1987; Berg, 1988; Aucoin, 1990; Perscott e Yelding, 1990; Mevius et al., 1990; Schimmel et al. 1990; Sakaguchi et al. 1992



Bayer HealthCare

Post-Antibiotic-Effect (PAE)



❑ Cosa è:

La temporanea soppressione della crescita batterica dopo esposizione ad un antimicrobico.

❑ Come si misura:

E' il tempo necessario per una coltura batterica a riprendere la normale crescita logaritmica dopo la sospensione dell'antimicrobico.

❑ Cosa significa:

Durante questo periodo il metabolismo batterico è diminuito, i batteri sono più sensibili alla fagocitosi e non si assiste ad un immediato ripristino della loro crescita, anche quando le concentrazioni dell'agente terapeutico nel siero/tessuti scendono al di sotto dei valori di MIC.

❑ Durata della PAE:

- **Marbofloxacin:** **ca. 4,6 ore** (Materiale tecnico Vetoquinol)
- **Enrofloxacin:** **ca. 3,3 ore** (Gicquel & Sanders, 1997)
- **Danofloxacin:** **ca. 2 ore** (Materiale tecnico Pfizer)



Farmacocinetica



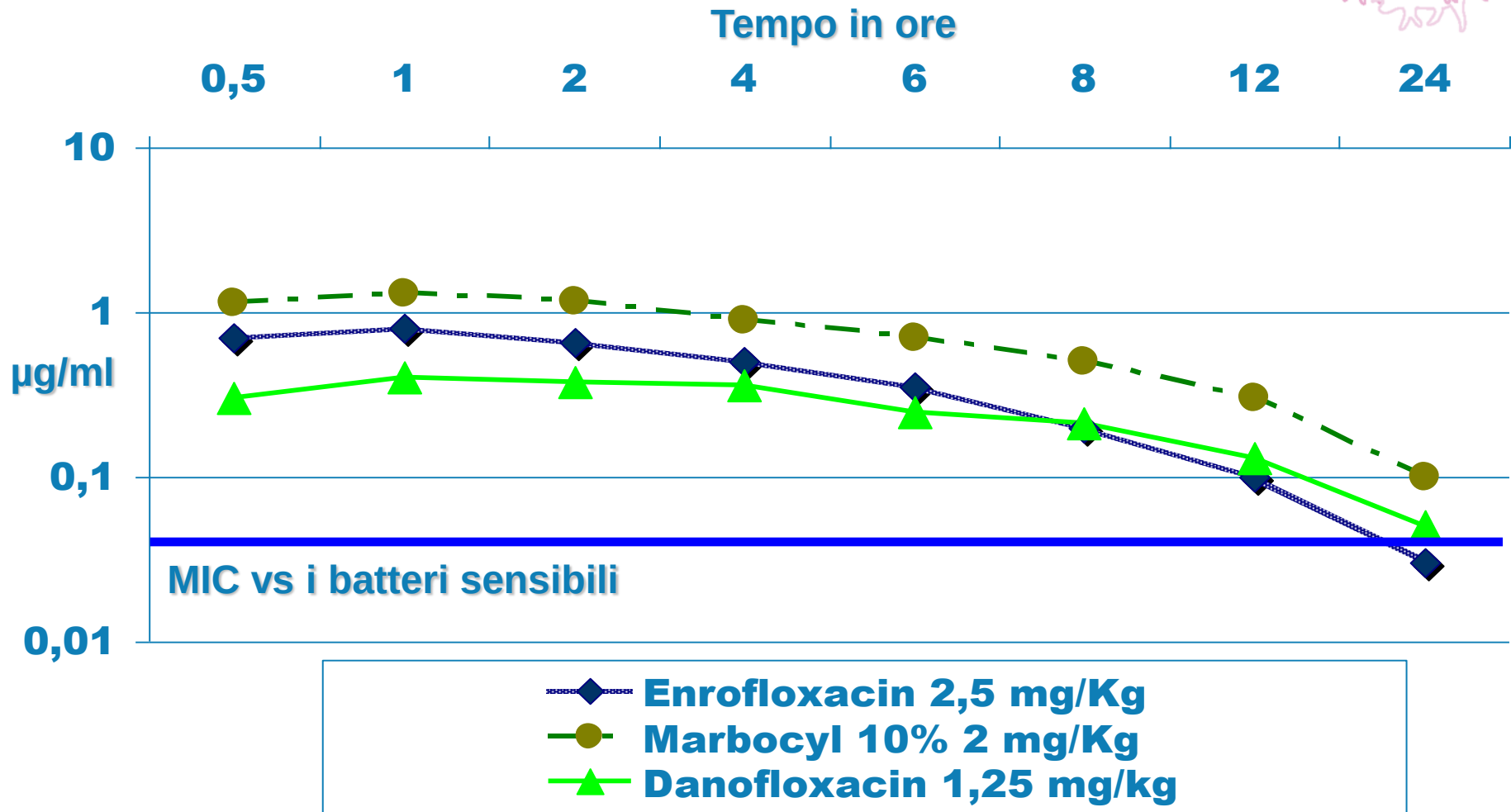
Parametro	<i>Danofloxacin</i> (1,25 mg/kg)	<i>Marbofloxacin</i> (2 mg/kg)	<i>Enrofloxacin</i> (2,5 mg/kg)
Metabolismo (1)	Efficacia come tale	Efficacia come tale	Efficacia come tale e come metabolita (Ciprofloxacin)
Metabolismo (2)	Eliminazione con le urine (ca. 45%) e con le feci (ca. 55%)	Eliminazione perlopiù con le urine (ca. 70%) e parziale nelle feci (ca. 30%)	Eliminazione parziale con le urine (ca. 30%) e perlopiù per via epatica (ca. 70%)
Legame proteico	44%	30%	27%
C_{max} (µg/ml)	0,4	0,67	0,47
T_{1/2} eliminazione (ore)	6,99	8,7	13,12
AUC (µg.ore/ml)	1.94	8,84	7,53

J. Le Carrou et al. (2006); Richez p. et al. (1997)



Bayer HealthCare

Farmacocinetica



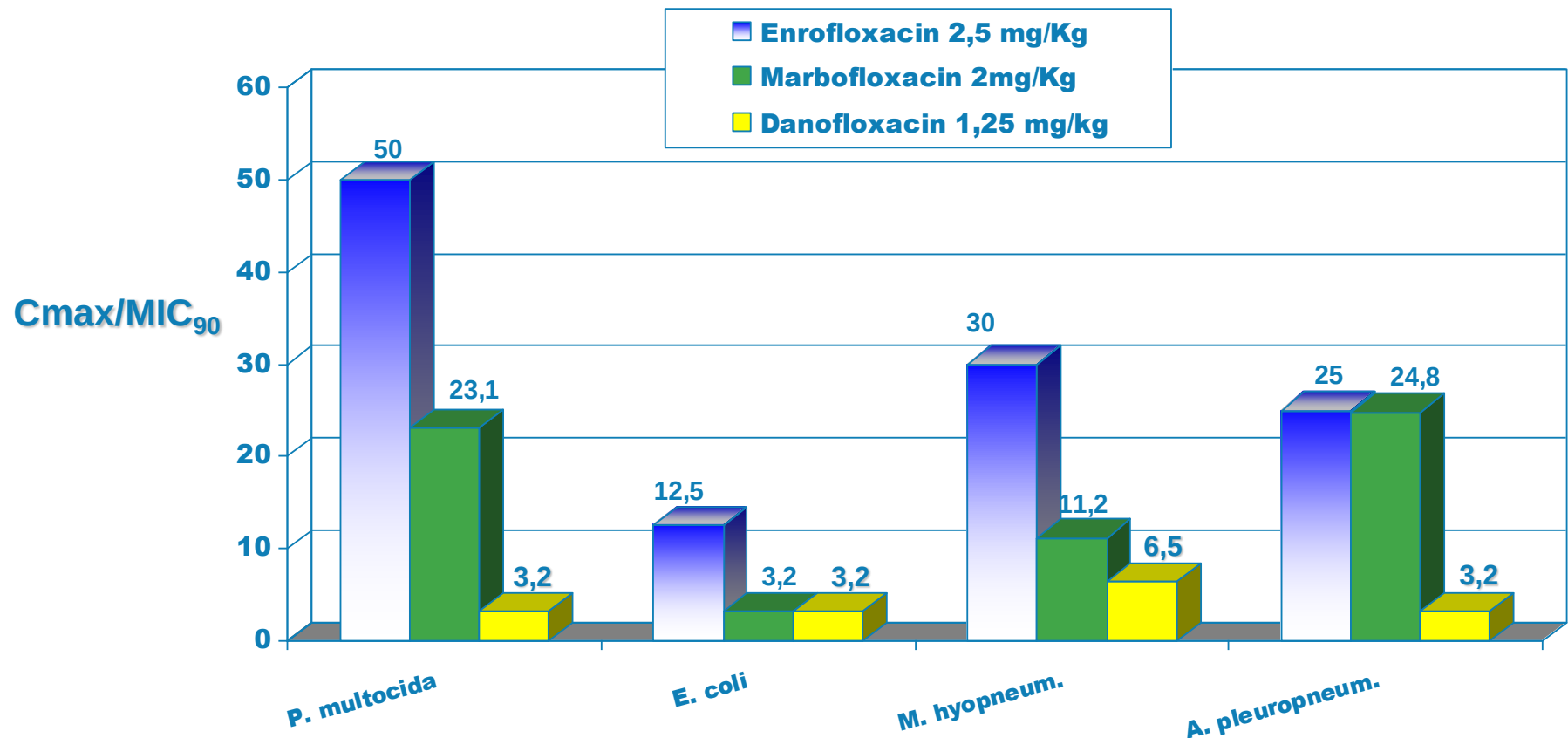
Heinen (1998); Pfizer Data Sheet (1996)

Farmacocinetica



Rapporto tra MIC_{90} e C_{max} nel suino

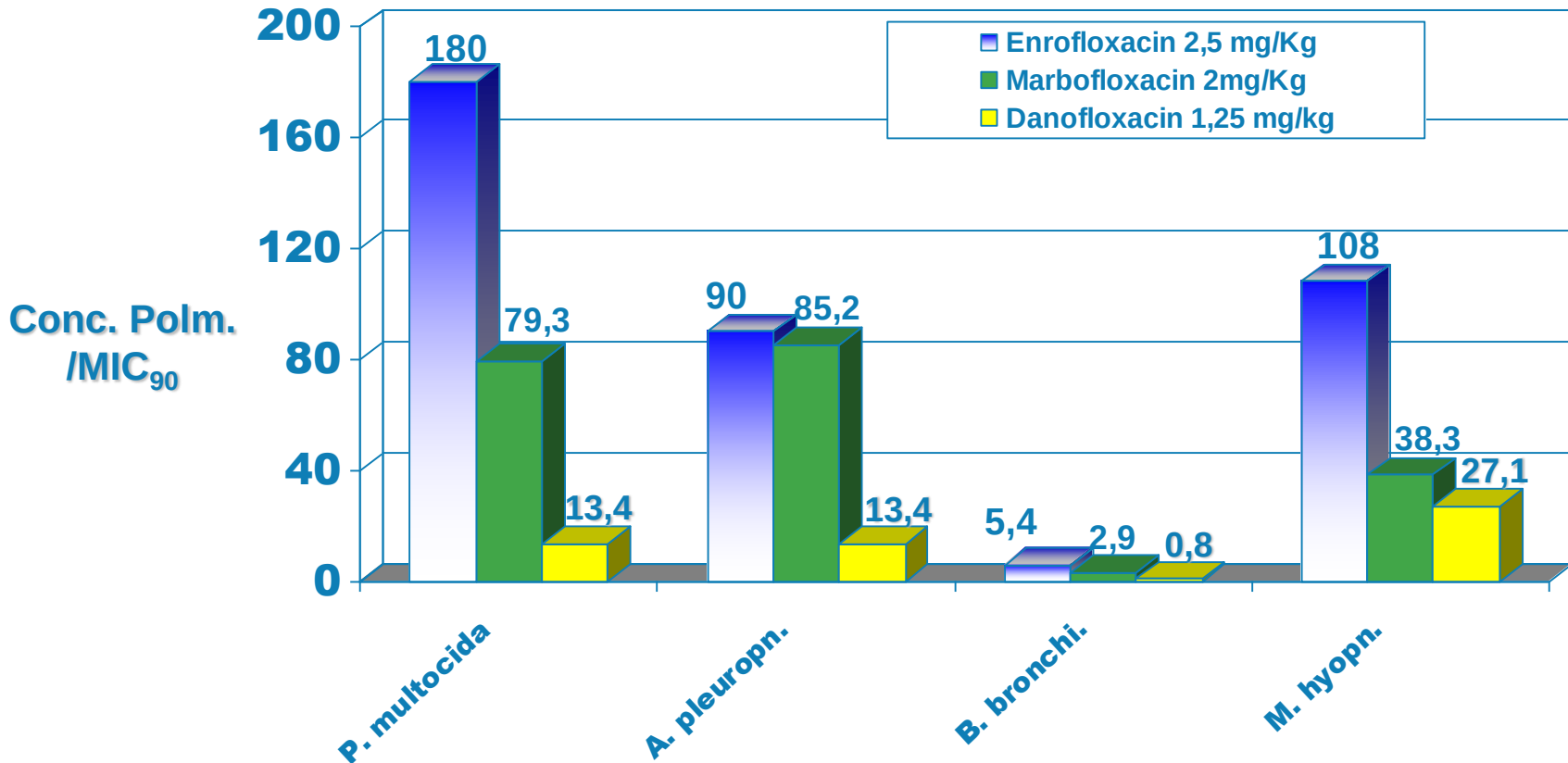
Tale rapporto permette di “prevedere” l'efficacia di un antibiotico su un determinato germe



Farmacocinetica



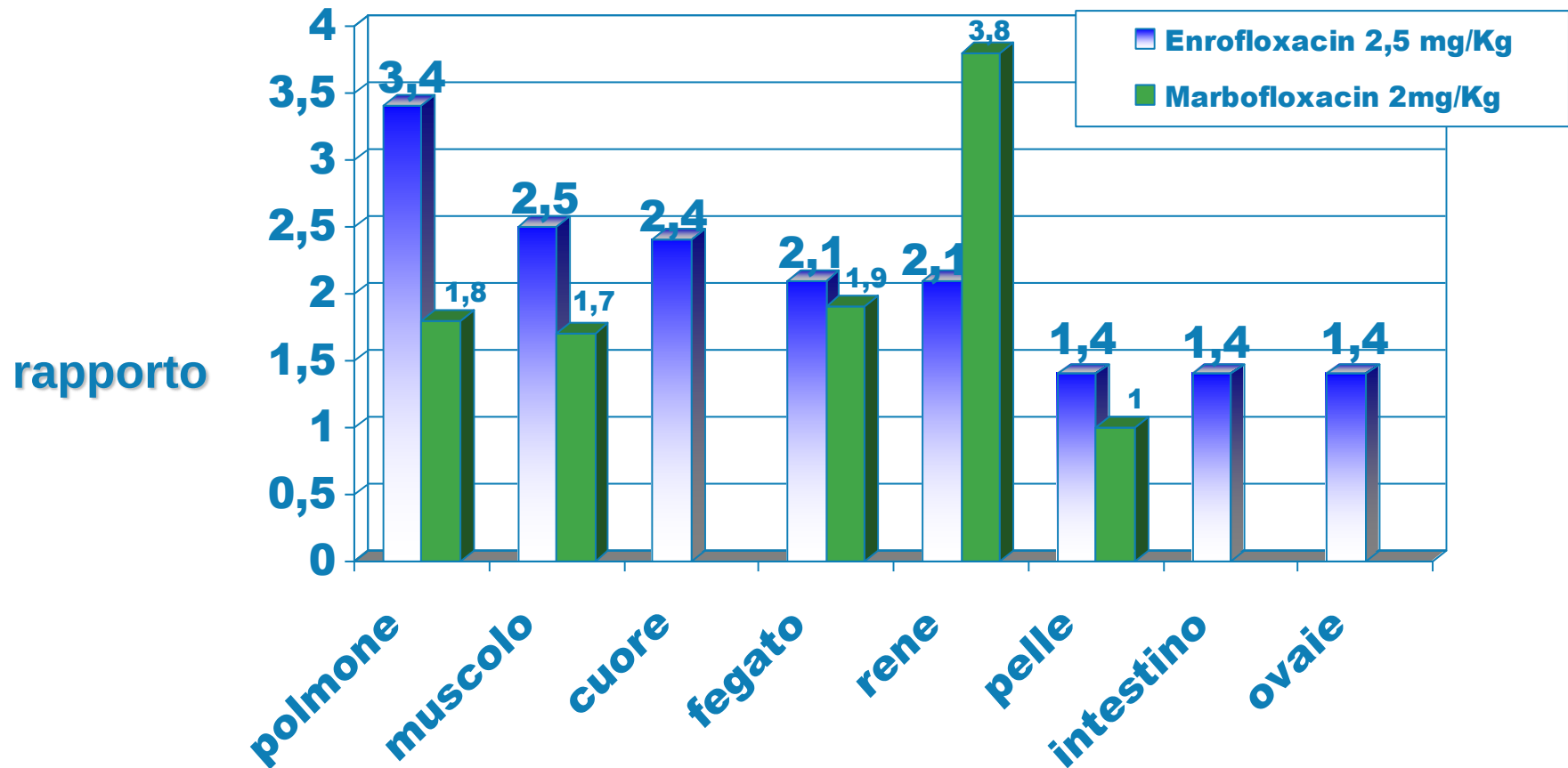
Rapporto tra MIC₉₀ e concentrazione polmonare nel suino
Permette di ottenere la quantità di antibiotico in grado di inibire i germi a livello tissutale



Farmacocinetica



Rapporto tra le concentrazioni tissutali/plasmatiche nel suino



Concentrazione Preventiva Mutante



MPC

**Concentrazione Preventiva Mutante:
Nuove possibilità di rapido ed elevato
successo in antibiotico terapia**



Bayer HealthCare

Concentrazione Preventiva Mutante



La frequenza di mutazione verso gli antiinfettivi è generalmente bassa



on Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

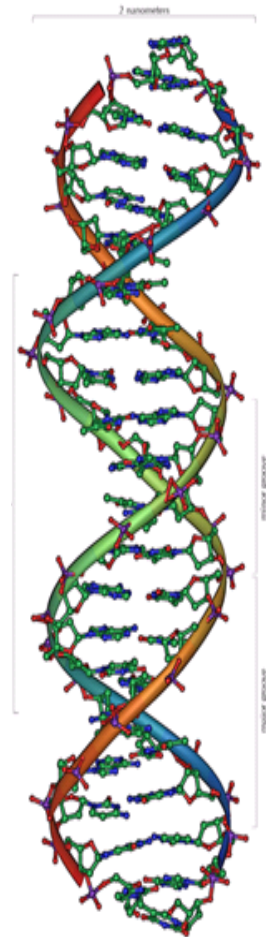
MUTAZIONE:

- Alterazione del DNA batterico
- Trasmessa alla successiva generazione
- Indotta da agenti chimici o fisici

BASSA FREQUENZA:

Da 10^{-6} a 10^{-9}

Tra 1 batterio su 1 milione e 1 batterio su 1 miliardo



Rodr Vázquez 11.09

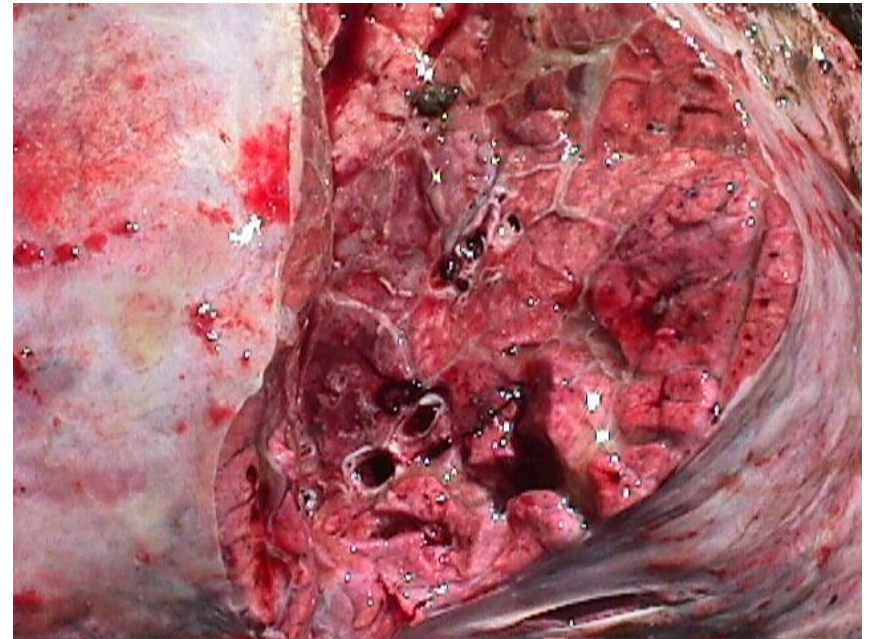
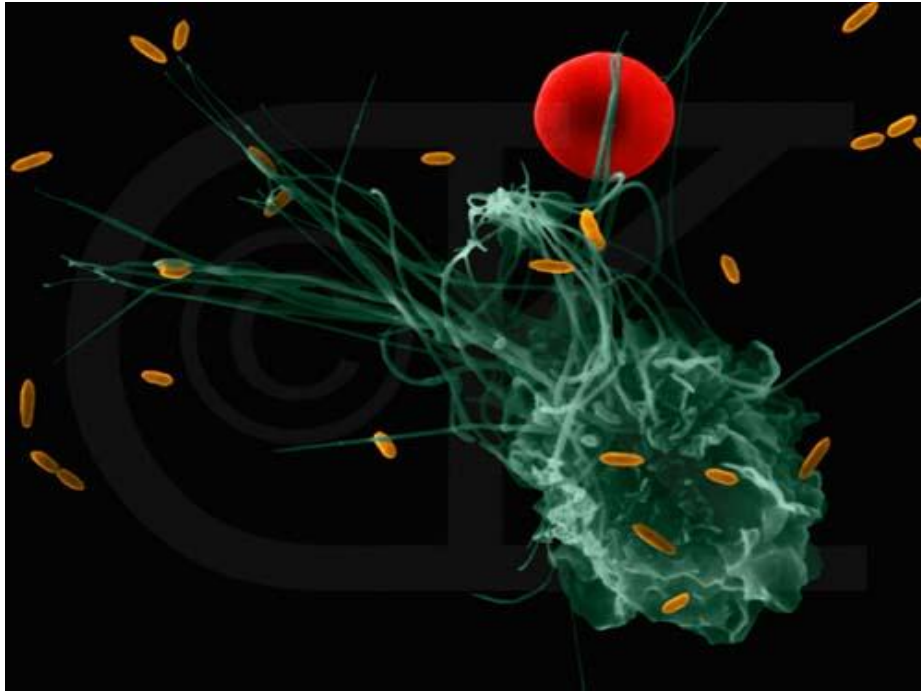
AH-GM-GVS

For internal use only

Concentrazione Preventiva Mutante



O il sistema immunitario riesce a controllare questi mutanti oppure



Concentrazione Preventiva Mutante



Come definire / determinare / misurare la potenza dell'attività antimicrobica dei fluorochinoloni

La Concentrazione Minima Inibente (MIC)

La concentrazione di farmaco che inibisce la crescita di un batterio (MIC₅₀, MIC₉₀)

La Concentrazione Minima Battericida (MBC)

La concentrazione che causa una riduzione di $\geq 3 \log_{10}$ delle colture cellulari batteriche dopo 24 ore di esposizione

La Concentrazione Mutante Preventiva (MPC)

La concentrazione di farmaco che inibisce la selezione della prima **mutazione resistente** nella popolazione batterica

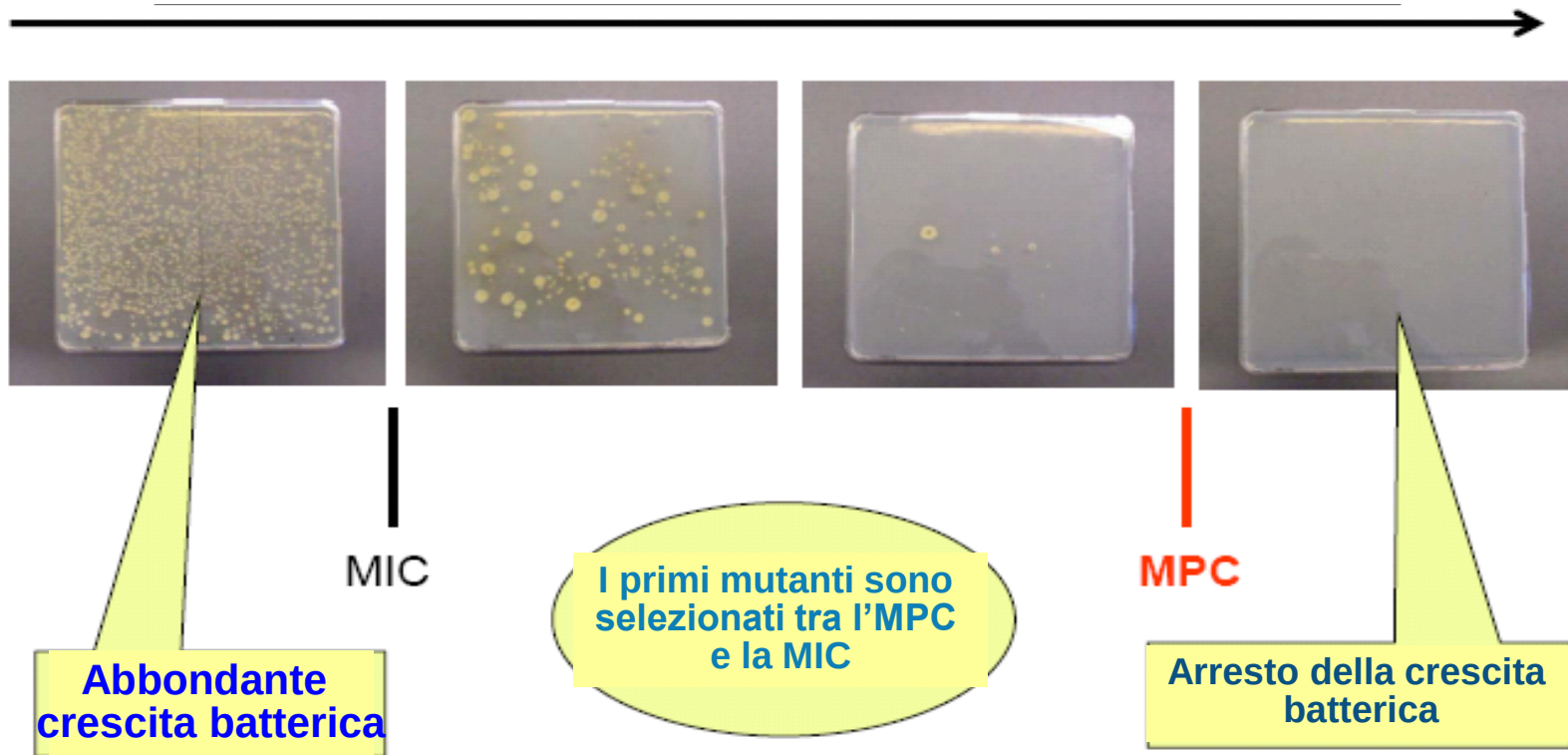


Concentrazione Preventiva Mutante



- ❖ Normalmente, per una MIC è utilizzata una concentrazione batterica di circa 10^5 (100.000 batteri), ma le infezioni possono essere causate da un numero maggiore di germi
- ❖ Le basi di calcolo per l'MPC sono di aumentare la concentrazione batterica a 10^{10} batteri, come nel caso delle infezioni più gravi

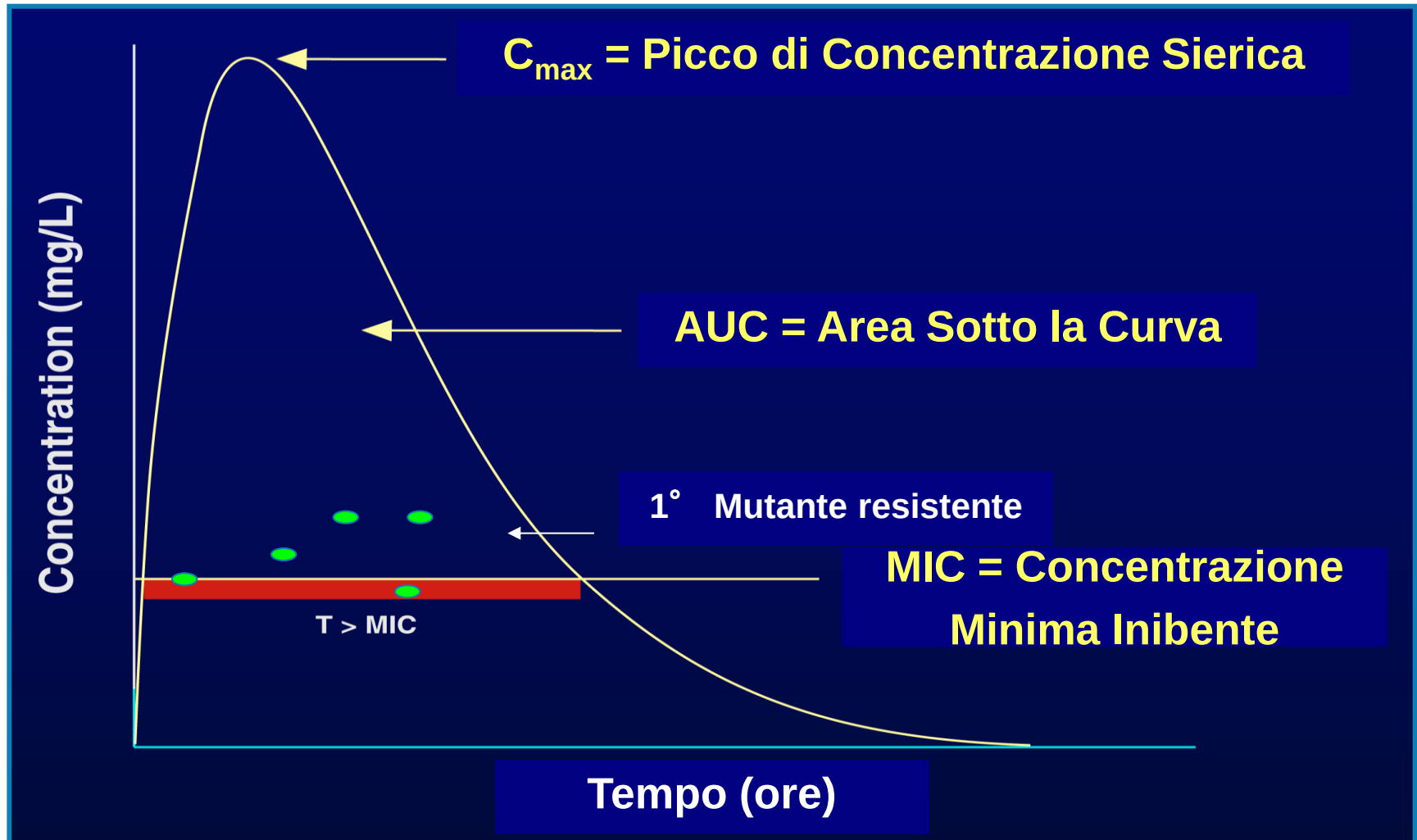
Aumento della concentrazione dei Fluorochinoloni in una coltura di Agar



Concentrazione Preventiva Mutante



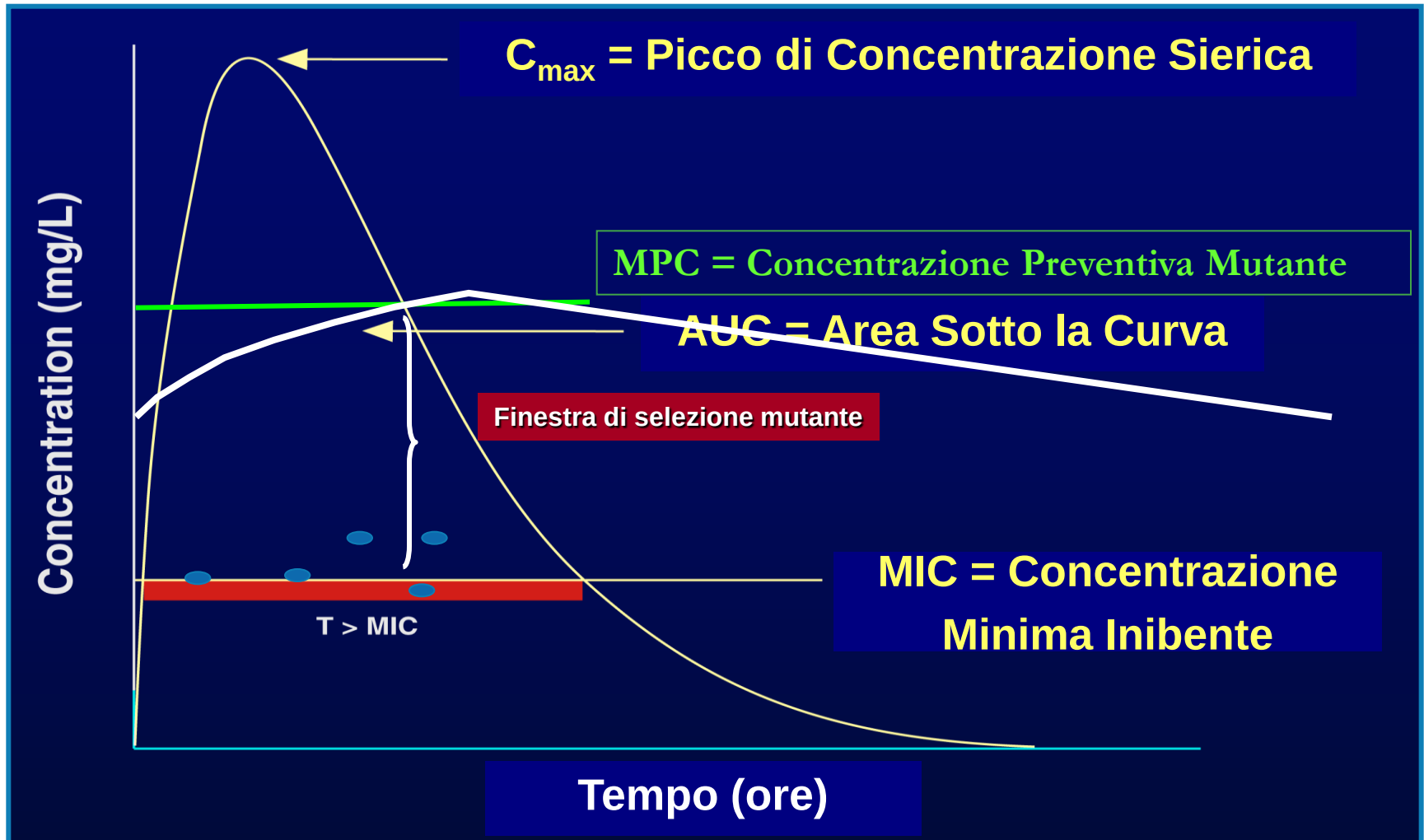
Cosa accade dopo il trattamento?



Concentrazione Preventiva Mutante



Più elevate sono le C_{max} e l'AUC e inferiori risultano le selezioni mutanti (riduzione della "finestra" di selezione mutante e minore possibilità di selezionare un secondo passaggio di resistenza batterica)



Concentrazione Preventiva Mutante

Come è calcolato il successo dell'MPC



Sensibilità *in vitro* di diversi patogeni suini nei confronti di Enrofloxacin

<i>E. coli</i>		<i>A. pleuropneumonia</i>		<i>P. multocida</i>	
MIC ₉₀	MPC ₉₀	MIC ₉₀	MPC ₉₀	MIC ₉₀	MPC ₉₀
0.016	0.25	0.063	0.125	0.016	0.125

Successo

=

Soglie farmacologiche/microbiologiche di Enrofloxacin verso
3 diversi patogeni suini

Pathogen	C _{max} /MIC ₉₀ *	C _{max} /MPC ₉₀ *	AUC/MIC ₉₀ *	AUC/MPC ₉₀ *
<i>E. coli</i>	87	5.6	856	55
<i>P. multocida</i>	87	11	856	110
<i>A. pleuro-pneumoniae</i>	22	5.6	218	55

*based on 5 mg/kg dose.

C_{max} / MIC: > 12

AUC / MIC : >125

AUC /MPC: >22

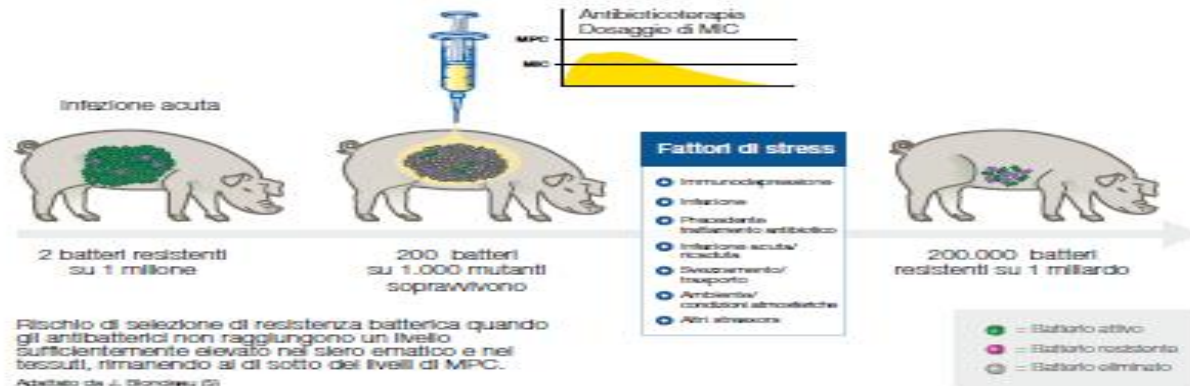
La concentrazione sierica di Enrofloxacin (5 mg/kg) eccede quella della finestra di selezione mutante per ca. 20 ore dalla somministrazione

Concentrazione Preventiva Mutante



ANTIBIOTICOTERAPIA

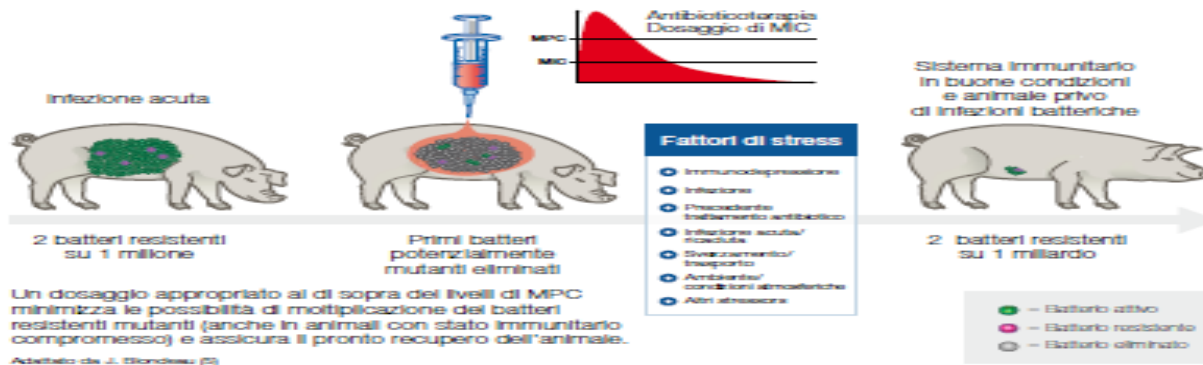
senza una appropriata concentrazione di antibiotico nel siero e nei tessuti



MIC: Minima Concentrazione Inibente; MPC: Concentrazione Preventiva Mutante.

ANTIBIOTICOTERAPIA

con conseguimento di livelli superiori all'MPC (Concentrazione Preventiva Mutante)



MIC: Minima Concentrazione Inibente.



Bayer HealthCare



- ☐ NON sono descritti fenomeni di resistenza batterica mediata da plasmidi per i Fluorchinoloni
- ☐ Gli unici possibili meccanismi con cui i Fluorchinoloni possono indurre resistenze sono le mutazioni
- ☐ I Fluorchinoloni inducono mutazioni con frequenza assai minore rispetto ai congeneri più «vecchi» (es. *Flumequina*)
- ☐ Resistenze crociate tra i «vecchi» e i nuovi Fluorchinoloni NON sono conosciute
- ☐ Possono invece esistere resistenze crociate tra i «nuovi» Fluorchinoloni (*Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin*)



Prevalenza della Resistenza di diversi antibatterici Fluorchinoloni su ceppi di *Actinobacillus pleuropneumoniae* biotipo 1 isolati negli anni 2002-2006

Antibiotico	2002	2003	2004	2005	2006	Media
Danofloxacin	7%	3%	0%	12%	0%	4,6%
Enrofloxacin	1%	3%	0%	10%	0%	2,9%
Marbofloxacin	1%	5%	0%	12%	3%	4,3%

Prevalenza della Resistenza di diversi antibatterici Fluorchinoloni su ceppi di *Pasteurella multocida* isolati negli anni 2002-2006

Antibiotico	2002	2003	2004	2005	2006	Media
Danofloxacin	0%	2%	6%	2%	4%	2,8%
Enrofloxacin	1%	3%	2%	1%	3%	1,9%
Marbofloxacin	1%	2%	2%	1%	2%	1,6%



Prevalenza della Resistenza di diversi antibatterici Fluorchinoloni su ceppi di *Haemophilus parasuis* isolati negli anni 2002-2006

Antibiotico	2002	2003	2004	2005	2006	Media
Danofloxacin	17%	6%	17%	8%	11%	10,2%
Enrofloxacin	19%	0%	0%	0%	11%	7,0%
Marbofloxacin	0%	0%	20%	0%	11%	3,6%

Prevalenza della Resistenza di diversi antibatterici Fluorchinoloni su ceppi di *Escherichia coli* isolati negli anni 2002-2006

Antibiotico	2002	2003	2004	2005	2006	Media
Danofloxacin	14%	15%	21%	32%	33%	24,8%
Enrofloxacin	5%	13%	20%	31%	33%	23,1%
Marbofloxacin	5%	14%	15%	29%	32%	20,8%



Sensibilità antimicrobica di alcuni batteri patogeni suini a Baytril® Programma di monitoraggio delle farmacoresistenze in Germania: anni 1993-2010

Sono stati analizzati 3497 isolati batterici suini (10)

Specie batterica	Numero di Isolati	% di resistenza
<i>P. multocida</i>	647	0
<i>A. pleuropneumoniae</i>	113	0
<i>Str. suis</i>	142	0
<i>H. parasuis</i>	83	0
<i>E. coli</i>	2.111	5
<i>B. bronchiseptica</i>	494	7,1*
<i>Salmonella spp</i>	357	0

* La % di resistenza batterica è diminuita negli ultimi 5 anni del programma di monitoraggio al 5%.

Le risultanze di questo programma di monitoraggio evidenziano l'elevata sensibilità dei batteri patogeni suini a **Baytril®**, anche dopo 20 anni di diffuso impiego.

Fenomeni di farmacoresistenza risultano assenti per *P. multocida*, *Salmonella spp.*, *A. pleuropneumoniae*, *S. suis* e *H. parasuis* e limitati per *B. bronchiseptica* ed *E. coli*.



L'EVOLUZIONE DELLE FARMACORESISTENZE

Percentuale di *E. Coli* (volatili) sensibili all'Enrofloxacin

Francia: anno 2006
SOLO BAYTRIL® 10%



Risultati ottenuti da un programma di monitoraggio delle farmacoresistenze, antibiogrammi, in Francia nel 2006 in 27 differenti laboratori

Spagna: anno 2005
SOLO Generici



Risultati ottenuti da un programma di monitoraggio delle farmacoresistenze, antibiogrammi, in Spagna nel 2005

Tossicità ed effetti collaterali



Parametro	<i>Danofloxacin</i>	<i>Marbofloxacin</i>	<i>Enrofloxacin</i>
Reazioni avverse	Nessuna reazione avversa fino a 5 volte il dosaggio autorizzato (2 mg/kg)	Nessuna reazione avversa fino a 5 volte il dosaggio autorizzato (1,25 mg/kg)	Nessuna reazione avversa fino a 5 volte il <u>massimo</u> dosaggio autorizzato (5 mg/kg)
Immunosoppressione/ Embriotossicità/ Mutagenesi/ Teratogenesi	Nessuna riportata	Nessuna riportata	Nessuna riportata
Interazioni	Evitare la somministrazione contemporanea di Macrolidi e/o tetracicline (fenomeni antagonismo)	Evitare la somministrazione contemporanea di Macrolidi e/o tetracicline (fenomeni antagonismo)	Evitare la somministrazione contemporanea di Macrolidi e/o tetracicline (fenomeni antagonismo)
Uso in gravidanza	Scelta lasciata a valutazione costo/beneficio del Veterinario	Nessuna controindicazione	Sicuro l'impiego in gravidanza



Danofloxacin

DL₅₀ per os nel topo

> 2.000 mg/Kg



Equivale a 1.600 volte la dose terapeutica ripetuta (1,25 mg/Kg) indicata nel suino

Marbofloxacin

DL₅₀ per os nel topo

> 1.100 mg/Kg



Equivale a 550 volte la dose terapeutica ripetuta (2 mg/Kg) indicata nel suino

Enrofloxacin

DL₅₀ per os nel topo

> 5.000 mg/Kg



Equivale a 2.000/1.000 volte la dose terapeutica ripetuta (2,5-5 mg/Kg) indicata nel suino



ECOTOSSICITA' dei FLUORCHINOLONI

- ☐ Nessuna bioaccumulazione
- ☐ Significativa fotodegradazione in soluzione
- ☐ Rapida eliminazione dall'acqua
- ☐ NON tossici per pesci a concentrazioni sature
- ☐ NON tossici per il lombrico terrestre
- ☐ NON tossici per la *Daphnia*



Siringabilità (secondi) di 9 differenti antibiotici iniettabili utilizzati in ambito suinicolo a varie temperature

Antibiotico	0°C	10°C	25°C	40°C
Acqua (controllo)	10	8	7	5
Enrofloxacin 5%	11	8	5	4
Ceftiofur liofilizzato	12	8	7	7
Marbofloxacin 10%	13	9	6	5
Lincomicina + Spectinomicina	13	10	8	7
Danofloxacin 2,5%	17	11	6	6
Ampicillina 10%	464	355	71	31
Ossitetraciclina 10%	612	144	106	57
Florfenicolo 30%	677	588	249	141

Tempo richiesto per espellere 20 ml di prodotto da una siringa di 20 ml (ago 18G x 1,5) usando una pressione costante di 62,5 kPa

Formulazioni & Tempi di sospensione



Antibiotico	Formulazione	Via di somministrazione	Tempi di sospensione
Danofloxacin	Soluzione iniettabile 2,5%	IM	3 giorni
Enrofloxacin	Soluzioni iniettabili 5% & 10%	IM	10 giorni
	Soluzione iniettabile monodose	IM	12 giorni
	Soluzioni orali 0,5% & 2,5%	OS	3 giorni (0,5%) 10 giorni (2,5%)
Marbofloxacin	Soluzioni iniettabili 2% & 10%	IM	4 giorni



Volumi di impiego & Schemi di trattamento



Antibiotico	Formulazione	Volumi di impiego x 20 kg p.v./die	Schemi di trattamento
Danofloxacin	Soluzione iniettabile 2,5%	1 ml	x 3 giorni
Enrofloxacin	Soluzioni iniettabili 5% & 10%	1-2 ml (5%) 0,5-1,0 ml (10%)	x 3-5 giorni x 3-5 giorni
	Soluzione iniettabile monodose	1,5 ml	1 giorno
	Soluzioni orali 0,5% & 2,5%	10-20 ml (0,5%) 2-4 ml (2,5%)	x 3-5 giorni x 3-5 giorni
Marbofloxacin	Soluzioni iniettabili 2% & 10%	2 ml (2%) 0,4 ml (10%)	x 3 giorni

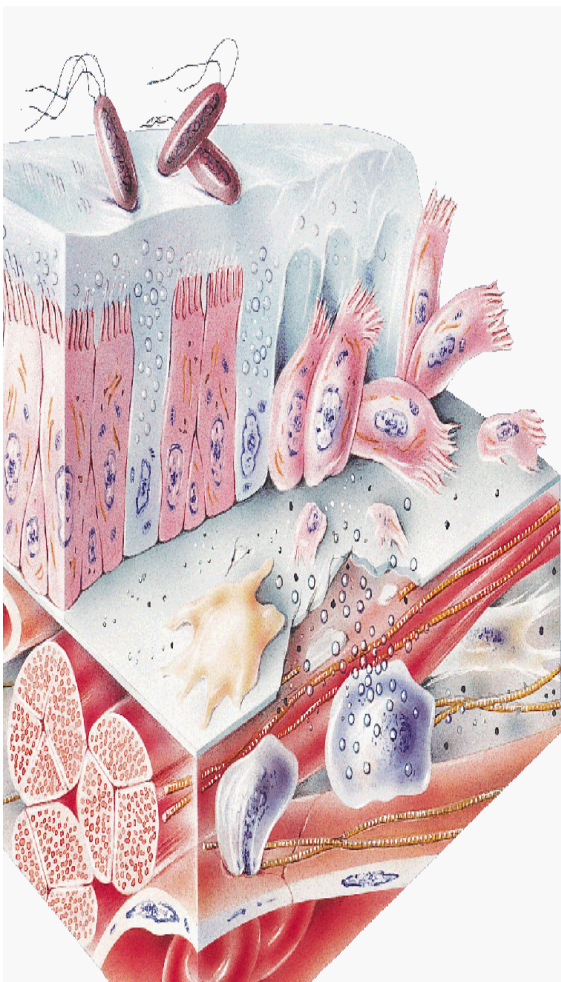




Antibiotico	Formulazione	Indicazioni
Danofloxacin	Soluzione iniettabile 2,5%	- <u>Patologie respiratorie</u> da: <i>P. multocida</i>, <i>A. pleuropneumoniae</i> - <u>Patologie enteriche</u> da: <i>E. coli</i>
Enrofloxacin	Soluzioni iniettabili 5% & 10%	- <u>Patologie respiratorie</u> da: <i>Pasteurella sp.</i>, <i>Bordetella sp.</i>, <i>Haemophilus sp.</i>, <i>A. pleuropneumoniae</i>, <i>M. hyopneumoniae</i> - <u>Patologie enteriche</u> da: <i>E. coli</i>, <i>Salmonella sp.</i> - <u>Sindrome Mastite-Metrite-Agalassia</u> - <u>Mastiti acute</u> - <u>Metriti</u>
	Soluzione iniettabile monodose	- <u>Patologie respiratorie</u> da: <i>Pasteurella sp.</i>, <i>Haemophilus sp.</i>, <i>A. pleuropneumoniae</i>
	Soluzioni orali 0,5% & 2,5%	- <u>Patologie respiratorie</u> da: <i>Pasteurella sp.</i>, <i>Bordetella sp.</i>, <i>Haemophilus sp.</i>, <i>A. pleuropneumoniae</i>, <i>M. hyopneumoniae</i> - <u>Patologie enteriche</u> da: <i>E. coli</i>, <i>Salmonella sp.</i> - <u>Sindrome Mastite-Metrite-Agalassia</u> - <u>Mastiti acute</u> - <u>Metriti</u>
Marbofloxacin	Soluzioni iniettabili 2% & 10%	- <u>Patologie respiratorie</u> da: <i>P. multocida</i>, <i>A. pleuropneumoniae</i>, <i>M. hyopneumoniae</i> - <u>Sindrome Mastite-Metrite-Agalassia</u>



Valutazione dell'affinità di Enrofloxacin vs i globuli bianchi di suini con infezioni provocate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

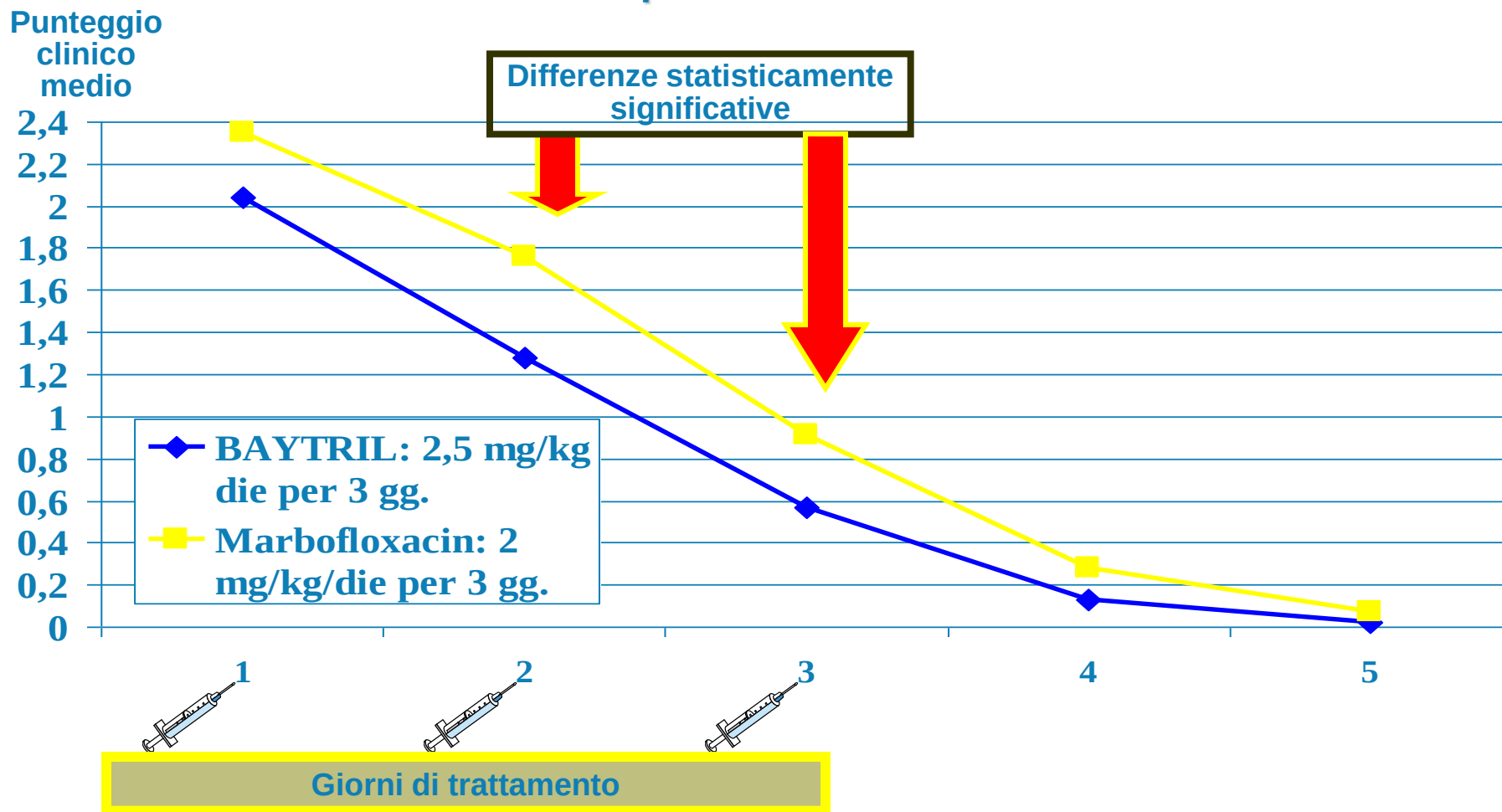


Criterio	Effetto dell'Enrofloxacin
Assorbimento dell'Enrofloxacin da parte dei globuli bianchi	Rispetto alle concentrazioni plasmatiche le concentrazioni di Enrofloxacin risultano 9 volte più elevate nei neutrofili e 5 volte più elevate nei macrofagi di suino
Disponibilità di Enrofloxacin da parte dei globuli bianchi	Entro 10 minuti, i neutrofili rendono disponibile il 90% dell'Enrofloxacin , i macrofagi alveolari l' 80%
Effetti sulla chemiotassi	In presenza di Enrofloxacin NON è stata rilevata alcuna diminuzione della chemiotassi
Effetti sulla fagocitosi	In presenza di Enrofloxacin NON è stata rilevata alcuna diminuzione della fagocitosi
Effetti sull'attività intracellulare	In presenza di Enrofloxacin, l' attività "killing" dei neutrofili e macrofagi vs <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> risulta aumentata



Risultati clinici ottenuti in suini con forme acute, subacute o recidive da: *Actinobacillus pleuropneumoniae* e/o *Pasteurella multocida*

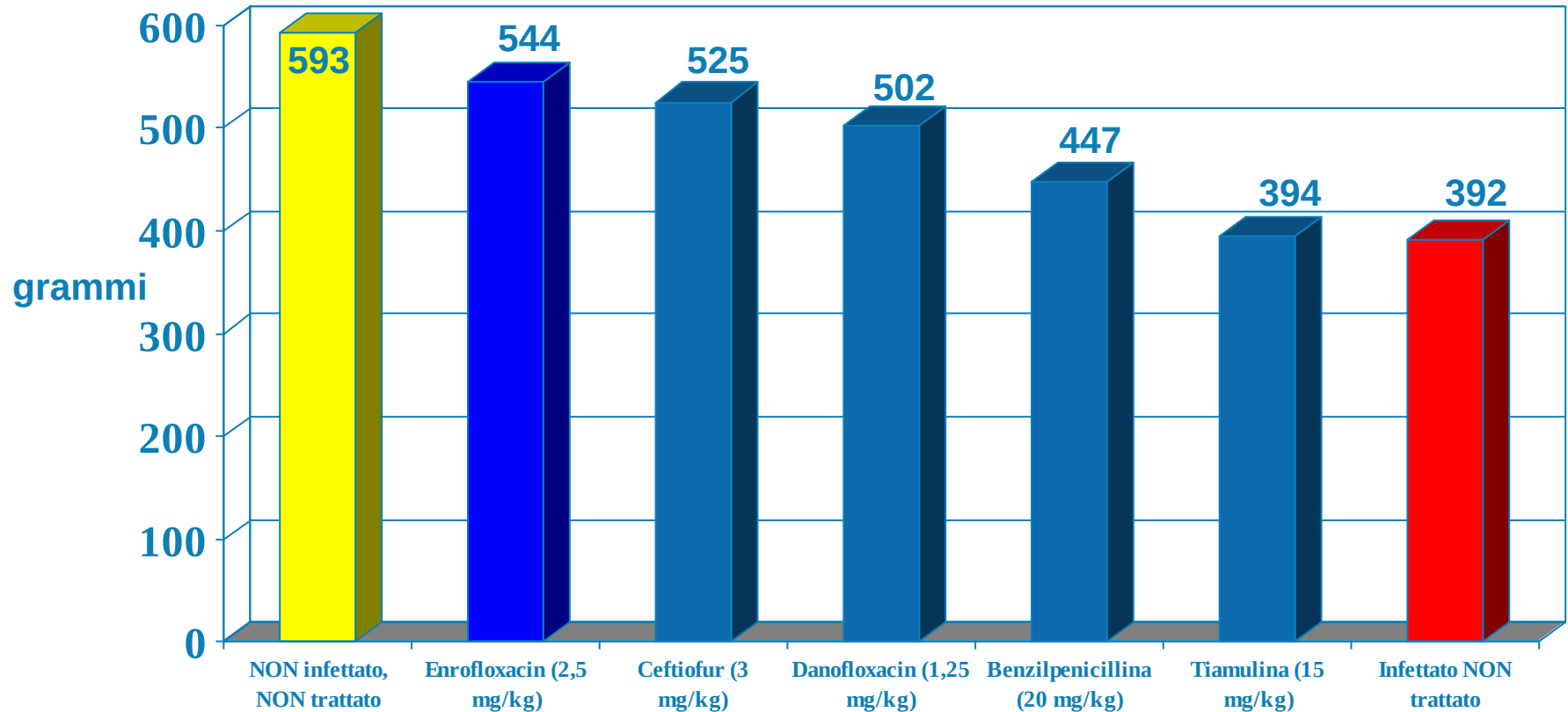
Valutazione del parametro clinico TOSSE





Valutazione di 5 differenti trattamenti con antibiotici parenterali in suini infettati sperimentalmente con *Actinobacillus pleuropneumoniae*

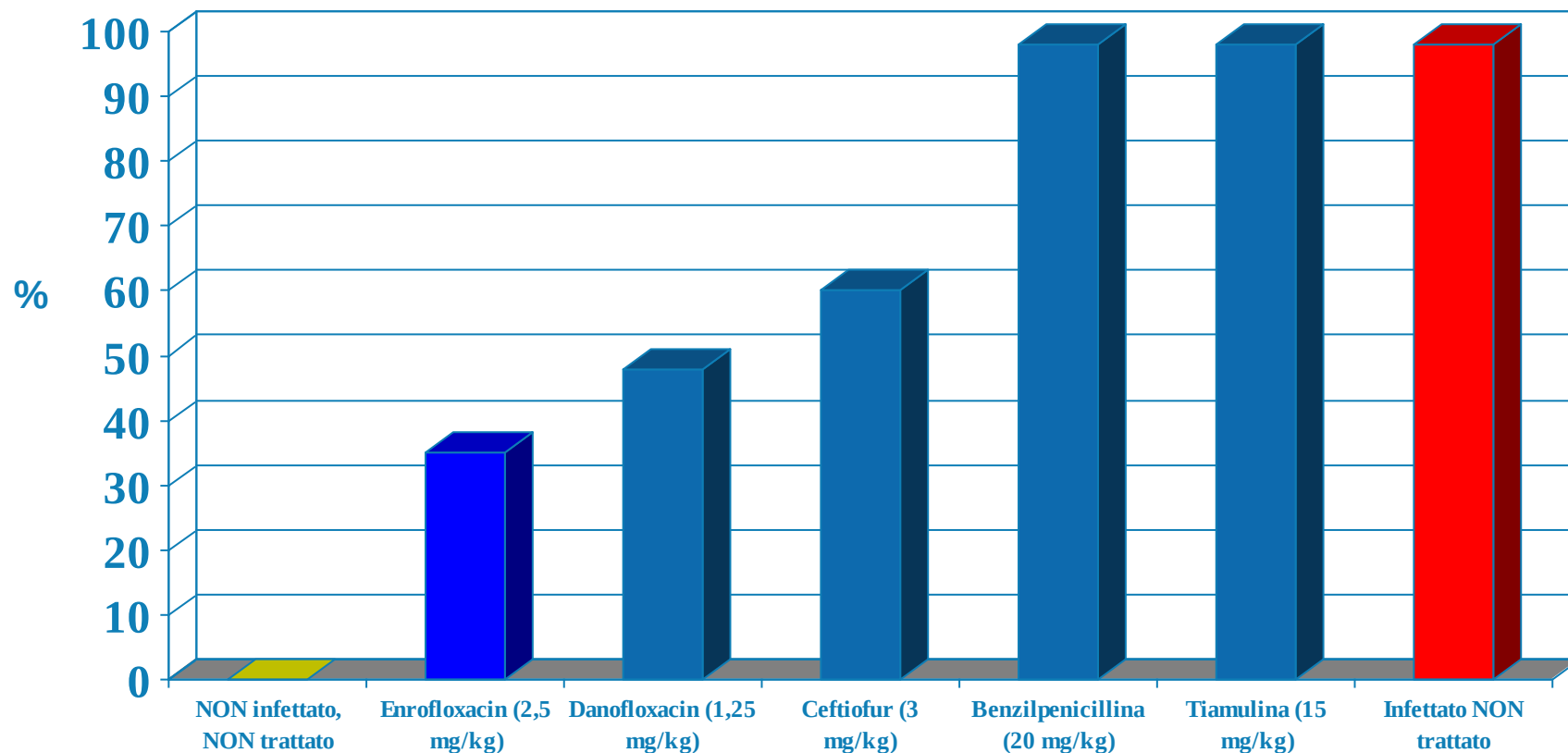
Accrescimento giornaliero dal giorno -1 al giorno +7 dal trattamento





Valutazione di 5 differenti trattamenti con antibiotici parenterali in suini infettati sperimentalmente con *Actinobacillus pleuropneumoniae*

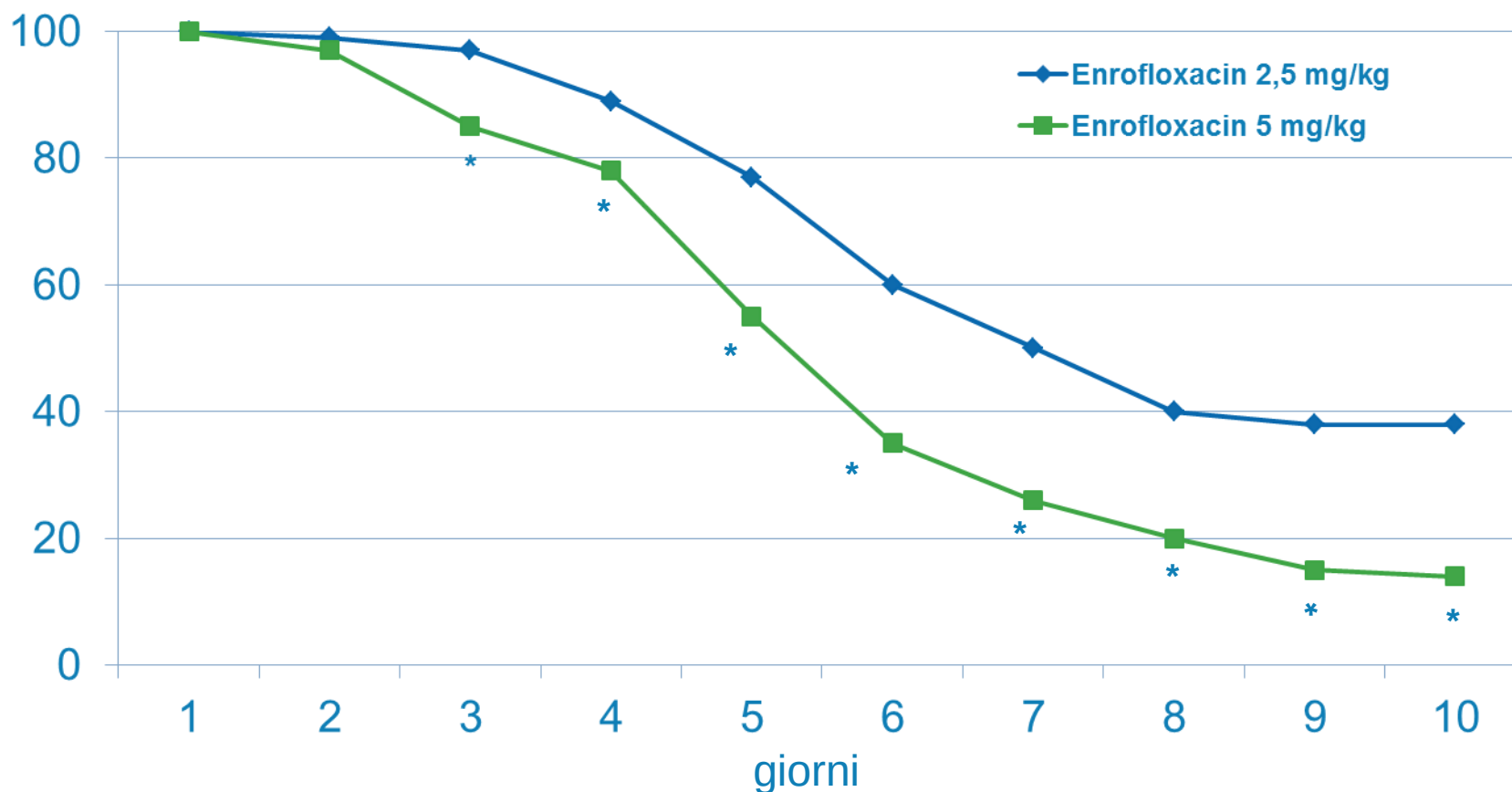
Percentuale di animali con ascessi polmonari





Efficacia di Enrofloxacin a due differenti dosaggi, 2,5 e 5 mg/kg e per 3 giorni consecutivi in suini con forme respiratorie acute

Tempo di remissione della sintomatologia dispnea

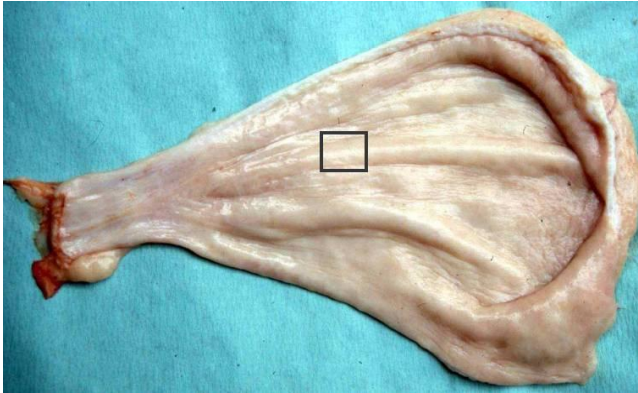


* Differenze statisticamente significative

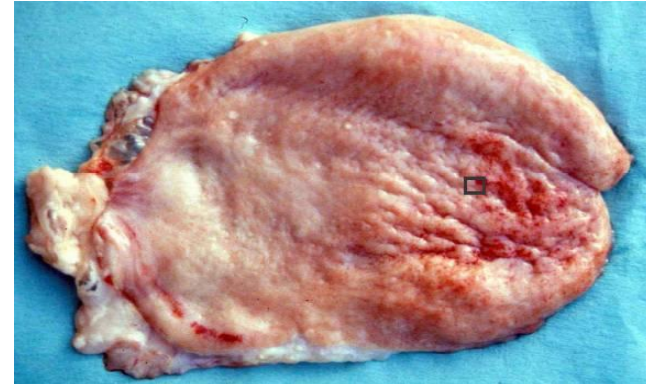


Metrite Mastite Agalassia/Urinary Tract Infection

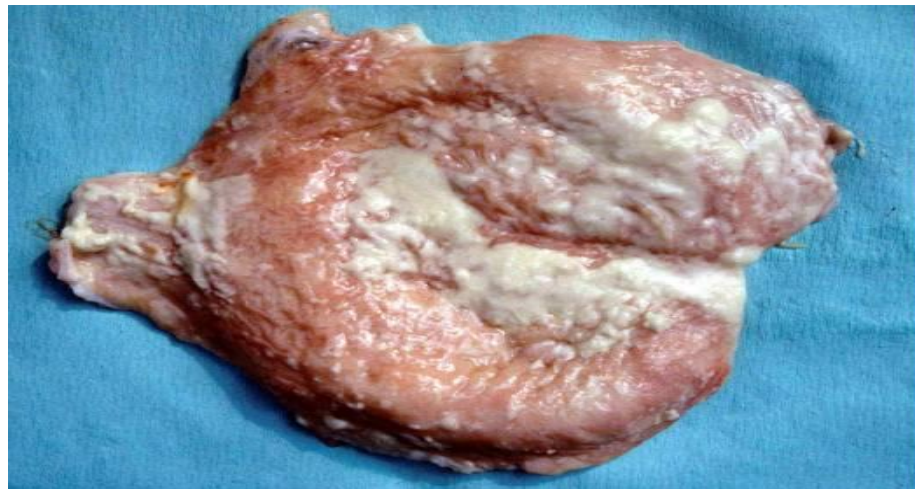
Vescica sana



Vescica con cistite da *E. coli*

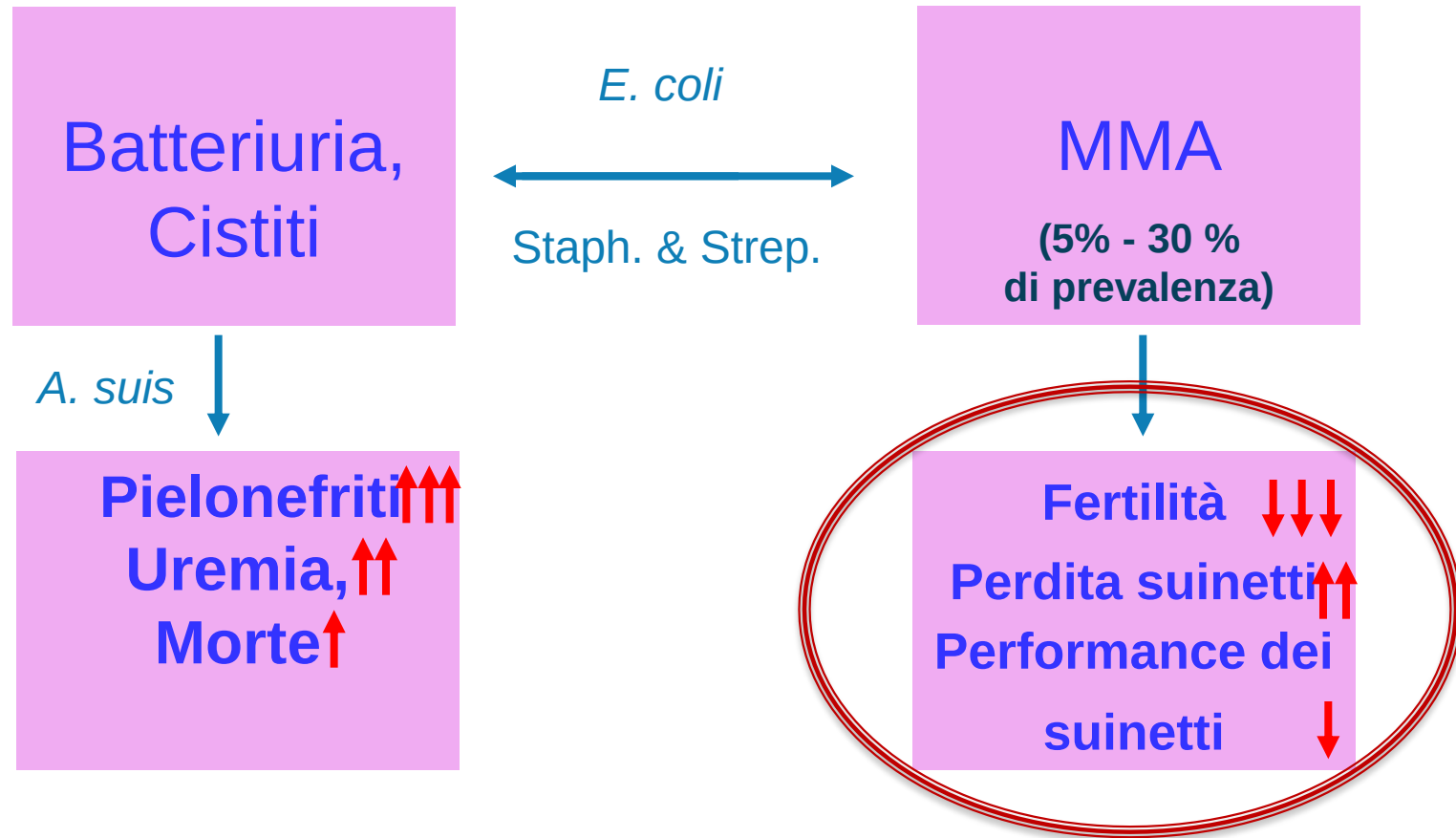


Vescica con cistite da *E. coli* + Streptococchi





MMA/UTI: Eziologia e conseguenze





Conseguenze dell'MMA/UTI :

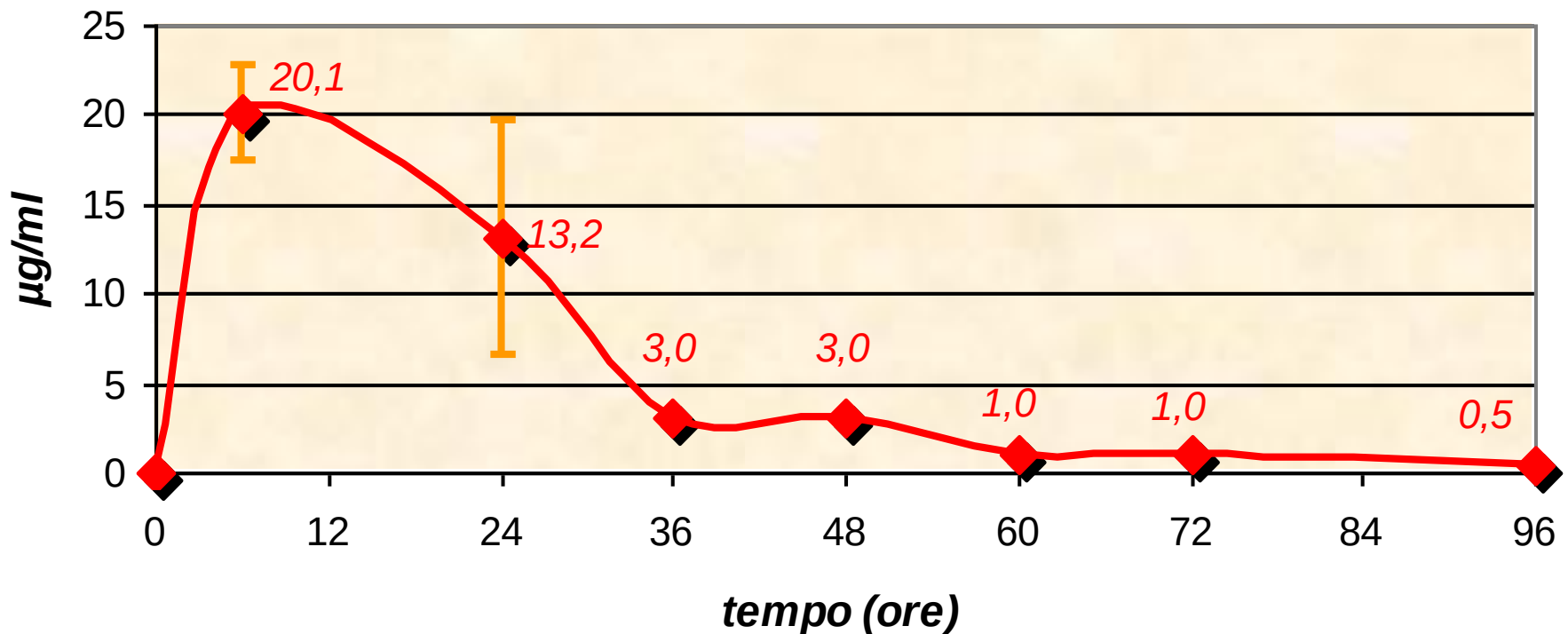
(Hoy,S.,2004)

- **Maggiore perdita di suinetti: 4 – 5%**
- **Minore peso allo svezzamento: in media 0,24 kg/suinetto**
- **Aumento degli aborti**
- **Aumento della mortalità delle scrofe**
- **Diminuzione della dimensione delle nidiata al parto successivo**
- **Peggioramento del rapporto parto/dimensione nidiata**
- **Diminuzione del numero delle nidiata**
- **Diminuzione del numero dei suinetti nel corso della vita riproduttiva della scrofa**



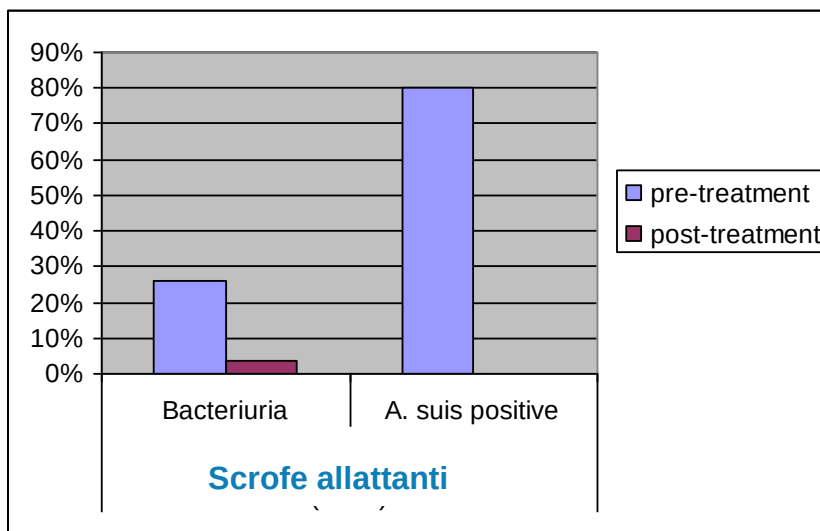
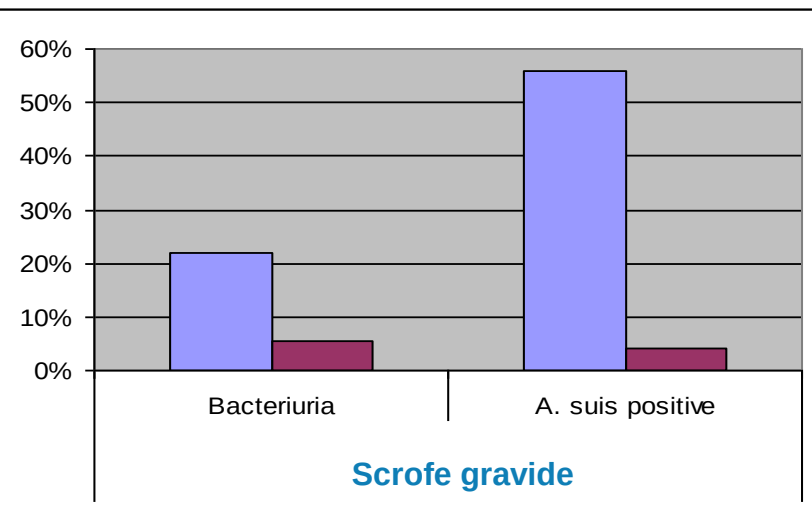
Impiego di Enrofloxacin vs Metrite Mastite Agalassia/Urinary Tract Infection

Concentrazione urinaria di Enrofloxacin & Ciprofloxacin dopo somministrazione i.m. di Baytril® (2,5mg/kg p.v.)





Impiego di Enrofloxacin vs Metrite Mastite Agalassia/Urinary Tract Infection





COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

1 ml contiene:

Principio attivo:

Enrofloxacin 100 mg

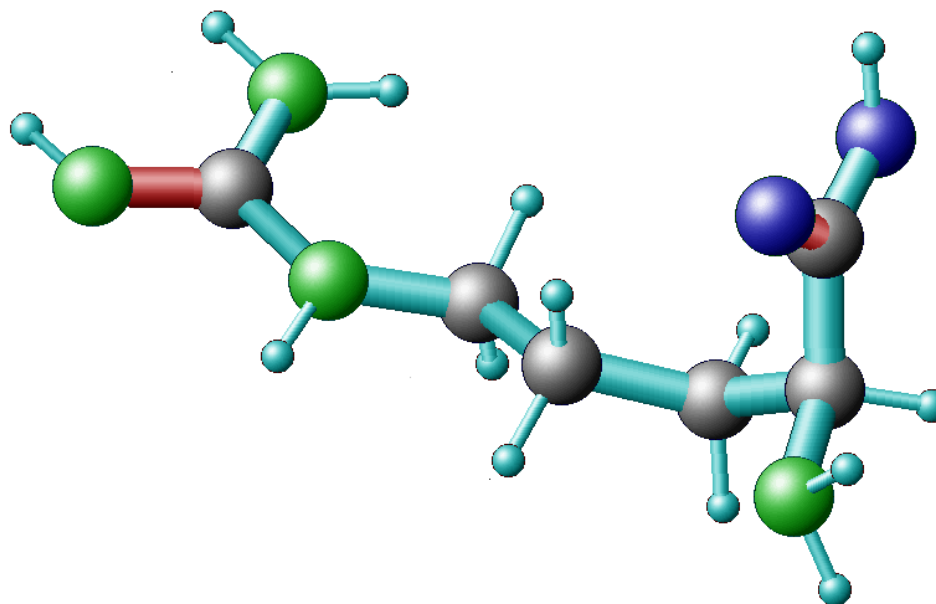
Eccipienti:

Arginine 20 mg

n-Butanol 30 mg

Benzyl alcohol 20 mg

Acqua per iniezioni





ARGININA: I VANTAGGI

- ❑ L'ARGININA è un aminoacido largamente diffuso in natura, in gran parte contenuto nelle proteine componenti i tessuti animali.
- ❑ L'ARGININA svolge importanti funzioni nel metabolismo cellulare: nei mammiferi interviene alla biosintesi dell'urea (ciclo di Krebs).
- ❑ L'ARGININA è immunostimolante, aiuta nella guarigione delle ferite, partecipa alla sintesi della creatinina, rigenera il tessuto del fegato, in dosi elevate brucia i grassi e forma i muscoli.
- ❑ L'ARGININA ha azione anabolica (permette all'organismo di utilizzare i principi nutritivi introdotti con gli alimenti per la sintesi di altri materiali complessi come proteine, zuccheri, etc.)





ARGININA: I VANTAGGI

❑ L'ARGININA:

- agisce come veicolo di trasporto immagazzinando ed eliminando l'azoto
- ha un ruolo di primaria importanza nei problemi post-traumatici
- ha un effetto positivo sull'accrescimento corporeo
- ha un effetto sull'aumento di collagene (proteina fibrosa che si trova nelle ossa, nelle cartilagini e in altri tessuti connettivi)
- ha un effetto nel combattere la fatica fisica
- ha un effetto di eliminazione dell'ammoniaca (veleno per le cellule viventi)
- ha un'azione vitale sulla spermiogenesi
- ha una indicazione nei casi di astenia
- ha un impiego (in umana) nei casi di diminuzione della libido
- sembrerebbe uno stimolatore dell'ormone della crescita
- NON ha controindicazioni se non in presenza di: cirrosi, cancro, malattie autoimmuni, emicranie e/o depressioni



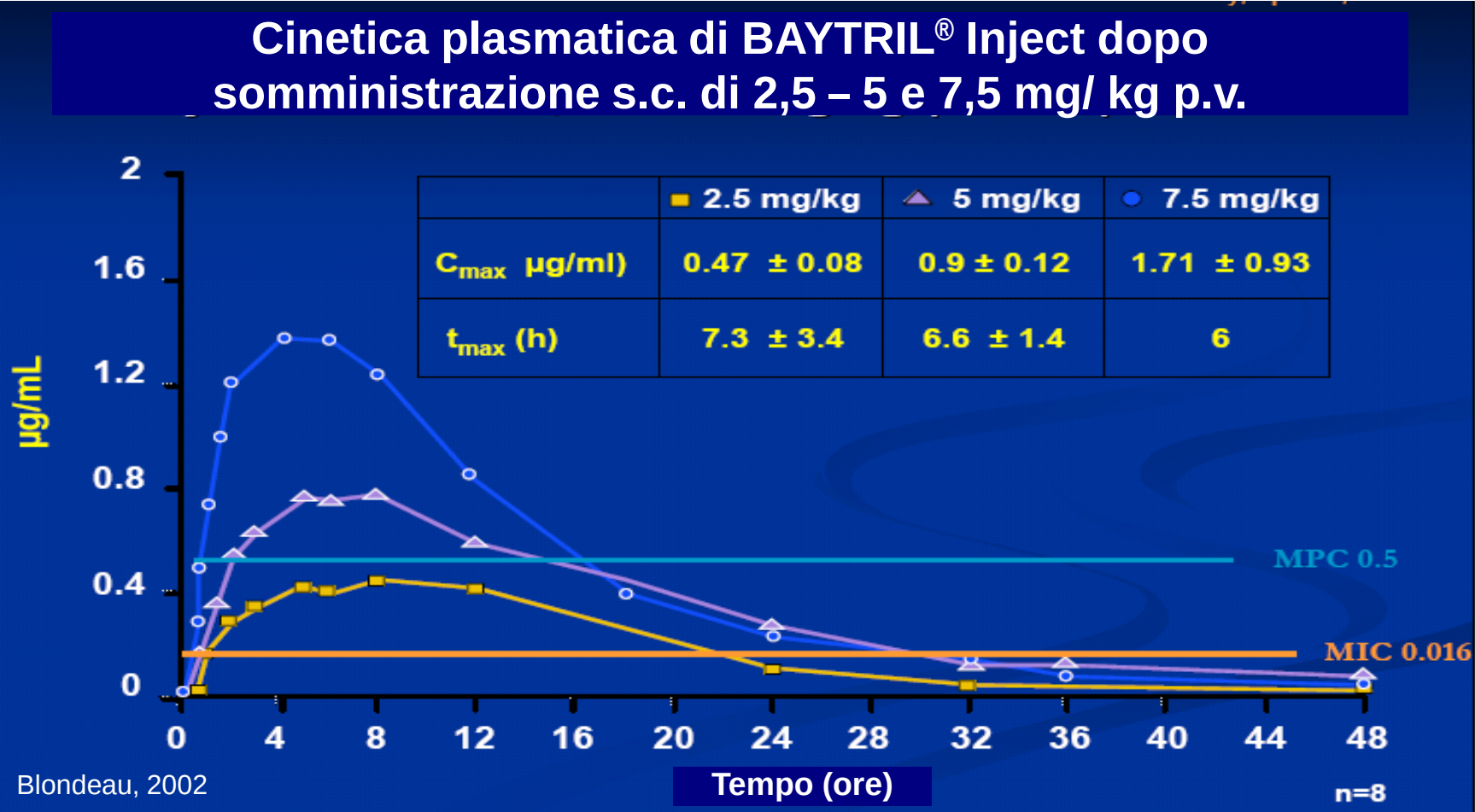


ARGININA: I VANTAGGI

□ SPECIFICAMENTE:

- 1) Minimizza i possibili danni/irritazioni tissutali a livello del sito di inoculo (abbastanza frequenti in formulazioni iniettabili a pH elevato/alcalino come i fluorochinoloni)
- 2) Dissolve il principio attivo Enrofloxacin (particolarmente utile quando in presenza di formulazioni con elevato contenuto - es. 10% - di principio attivo)
- 3) Consente di raggiungere elevati livelli nel plasma e, soprattutto, a livello dei tessuti bersaglio del principio attivo e ciò fin dalle prime ore dal trattamento e con una singola elevata somministrazione





Se il ceppo è sensibile a Enrofloxacin l'MPC è coperto per 15 ore dai dosaggi compresi fra 5 e 7,5 mg/kg.
Con 2,5 mg/ kg il trattamento è ugualmente efficace ma se il sistema immunitario dell'animale è compromesso alcuni mutanti possono sopravvivere



Specie di destinazione

SUINI



Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento della broncolpomonite batterica causata nei suini da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* sensibili all'Enrofloxacin e complicata da *Haemophilus parasuis* come patogeno secondario.





Posologia e via di somministrazione

- ❑ Il dosaggio per le infezioni del tratto respiratorio è di 7,5 mg di enrofloxacin/kg p.v. per **UNA SINGOLA** somministrazione

Ciò corrisponde a 0,75 ml/10kg di formulato.

In ciascun sito di iniezione non devono essere somministrati più di 7,5 ml,

- ❑ Nei casi di infezioni respiratorie gravi o croniche, dopo 48 ore può rendersi necessaria una seconda iniezione.
- ❑ **La somministrazione è per via i.m.** nei muscoli del collo dietro l'orecchio (il tappo del flacone può essere perforato con sicurezza fino a 20 volte).





GRAZIE PER



L'ATTENZIONE



Bayer HealthCare