

L'utilizzo dei fluorochinoloni nel trattamento della piodermite nel cane



Nel corso degli ultimi 30 anni, l'utilizzo dei fluorochinoloni in campo veterinario si è ampiamente diffuso. La loro efficacia in corso di infezioni batteriche, la praticità di somministrazione e l'ampio margine di sicurezza, hanno reso questa classe di antibiotici molto popolare nella medicina clinica dei piccoli animali. Attraverso una descrizione dettagliata delle caratteristiche importanti di questa classe di antimicrobici, la presente rassegna si prefigge di chiarire l'utilizzo dei fluorochinoloni nel trattamento della piodermite canina come antibiotici di seconda scelta a seguito di esame colturale ed antibiogramma. Il problema dell'antibiotico-resistenza è di allarmante attualità, sia in campo umano che veterinario, pertanto è doveroso acquisire un comportamento responsabile in corso di terapia antibiotica. Al fine di promuovere un uso razionale e prudente degli antibiotici, lo scopo di questo articolo è quello di fornire al clinico informazioni utili per la scelta di questa classe di antibiotici in corso di infezioni batteriche cutanee.

Claudia Pellicoro^{1*},
Med Vet, MRCVS

Gianpiero Ventrella²,
Med Vet

INTRODUZIONE

La piodermite nel cane è una patologia altamente diffusa, ad eziologia batterica e causata principalmente da *Staphylococcus pseudintermedius*.¹ Tale batterio è normalmente localizzato sulle giunzioni muco cutanee ma, in particolari circostanze (traumi, processi infiammatori o compromissione della risposta immunitaria), può diffondersi e colonizzare l'intera superficie cutanea. Inoltre, è stato dimostrato che l'adesione stafilococcica ai corneociti è maggiore nei cani affetti da dermatite atopica rispetto ai soggetti sani.²

In corso di piodermite canina, possono essere isolati con minore frequenza altre specie di stafilococchi coagulasi positivi, oltre allo *S. pseudintermedius*, come *S. aureus* e *S. schleiferi* sub *schleiferi*,^{3,4} più raramente è possibile isolare batteri Gram negativi come *Proteus* sp., *Pseudo-*

monas sp. ed *Escherichia coli*, generalmente considerati patogeni secondari.¹ Tuttavia, Hillier *et al.* hanno dimostrato che *Pseudomonas aeruginosa* può rappresentare in alcuni casi l'unico patogeno.⁵

Procedendo dallo strato cutaneo più esterno, troviamo: lo strato corneo, l'epidermide ed infine il derma.⁶ A seconda della profondità e della struttura cutanea coinvolta, le infezioni batteriche sono classificate come: piodermite di superficie, piodermite superficiale (Figura 1, Figura 2) e piodermite profonda (Figura 3, Figura 4).

In caso di piodermite superficiale e profonda, solitamente, è necessaria una terapia antibiotica sistemica.^{7,8} Tuttavia, al fine di ridurre il largo uso degli antibiotici sistemici, non bisogna dimenticare l'efficacia degli shampoo medicati utilizzati per il trattamento della pio-

¹ Università di Edimburgo, Royal Dick School of Veterinary Surgery

² Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Dipartimento di Medicina Veterinaria

* Corresponding author (pellicoroc@gmail.com)

Ricevuto: 03/03/2014 - Accettato: 11/03/2015



Figura 1 - Addome di un cane con pustole in corso di piodermite superficiale.



Figura 2 - Torace di un cane con collaretti epidermici in corso di piodermite superficiale.



Figura 3 - Regione periorale di un cane con tragitti fistolosi e lesioni ulcerative in corso di piodermite profonda. (Per gentile concessione del Dr Nuttall Tim)



Figura 4 - Arto anteriore di un cane con eritema e tumefazione della parte interna dei cuscinetti plantari, dovuta ad anomalia di appiombamento, in corso di pododermatite. (Per gentile concessione del Dr Nuttall Tim)

dermite superficiale nel cane^{9,10} e l'applicazione di antibiotici ad uso topico in corso di infezioni batteriche localizzate.⁸ Queste dovrebbero essere considerate come le migliori opzioni terapeutiche soprattutto in casi in cui sia garantita una buona *compliance*.^{7,8}

Nel corso degli ultimi anni lo spettro degli antibiotici utilizzati per la risoluzione delle infezioni cutanee è stato notevolmente ampliato. La scelta degli antibiotici da utilizzare varia per il trattamento di piodermite superficiale o profonda, in corso di prima manifestazione clinica o di infezioni ricorrenti, in base alla presenza di eventuali patologie concomitanti ed infine in merito alla biodisponibilità, sicurezza, efficacia e costo del farmaco. Per quanto riguarda il trattamento della piodermite da stafilococchi, in letteratura è descritto l'impiego di β -lattamici, penicilline potenziate, macrolidi, lincosamidi, sulfamidici e fluorochinoloni.^{7,8}

La presente rassegna si pone lo scopo di fornire una dettagliata descrizione dei fluorochinoloni nel trattamento della piodermite nel cane e di valutarne l'utilizzo esclusivamente come antimicrobici di seconda scelta a seguito di esame colturale ed antibiogramma.

I fluorochinoloni sono agenti antimicrobici ad ampio spettro, efficaci nei confronti di *S. pseudintermedius*, *Pseudomonas* sp. ed altri batteri Gram negativi.¹¹

I fluorochinoloni normalmente utilizzati in dermatologia veterinaria sono: difloxacin,^{12,13} enrofloxacin,^{13,14,15} marbofloxacin,^{12,13,15,16,17,18,19,20} orbifloxacin,^{12,21} ibafloxacin¹⁹ e pradofloxacin.^{22,23} L'attività antibatterica è legata all'inibizione di due enzimi coinvolti nel supercoiling del DNA batterico: la DNA girasi (topoisomerasi II) e la topoisomerasi IV.¹¹ Quest'ultima risulta essere il target più importante per i fluorochinoloni nei

confronti dei batteri Gram positivi.²⁴ In genere, i fluorochinoloni mostrano maggiore affinità verso la DNA girasi, unica eccezione è la pradofloxacin, che presenta uguale affinità per entrambe le topoisomerasi.²⁵ L'efficacia, la bassa tossicità e la singola somministrazione giornaliera, con conseguente migliore *compliance* del proprietario, hanno promosso il largo uso in medicina veterinaria di questa classe di antibiotici. Per contro, il massiccio impiego, non sempre con dosaggi appropriati, ha sicuramente contribuito alla selezione di ceppi resistenti,^{26,27} inclusi stafilococchi meticillino-resistenti.^{28,29} Grazie ad un'attenta analisi delle loro caratteristiche peculiari, la presente rassegna si pone lo scopo di fornire una dettagliata descrizione dei fluorochinoloni nel trattamento della piodermite nel cane e di valutarne l'utilizzo esclusivamente come antimicrobici di seconda scelta a seguito di esame colturale ed antibiogramma.

PUNTI CHIAVE SULLE PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE DEI FLUOROCHINOLONI

La farmacocinetica di un farmaco spiega gli effetti che i processi dell'organismo hanno sul farmaco stesso come: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione.

I fluorochinoloni hanno in comune la stessa struttura chinolonica di base, ma presentano alcune differenze nella composizione chimica che conferisce loro differente lipofilità.¹⁹ Questa caratteristica è strettamente correlata al volume di distribuzione (VD), parametro che indica la capacità del farmaco di distribuirsi e penetrare nei tessuti ed organi dell'organismo. A causa della loro lipofilità, i fluorochinoloni tendono ad avere un VD elevato, perciò tendono ad accumularsi maggiormente nel tessuto e meno nel plasma, infatti la loro concentrazione tissutale è 3-11 volte maggiore di quella sierica.¹¹ Il VD influenza anche il dosaggio terapeutico del farmaco; infatti uno studio³⁰ ha evidenziato che, in base a questo parametro, l'enrofloxacin richiede un dosaggio terapeutico più elevato rispetto ad orbifloxacin, marbofloxacin e pradofloxacin. I fluorochinoloni tendono ad accumularsi all'interno delle cellule infiammatorie, in particolar modo macrofagi e neutrofili.^{31,32}

I risultati di uno studio clinico controllato¹⁴ hanno segnalato concentrazioni cutanee di enrofloxacin significativamente più elevate nei cani con piodermite rispetto a quelle riscontrate nei cani sani solo dopo tre giorni di trattamento. Pertanto, la popolazione di cellule infiammatorie può essere vista come un ottimo mezzo di trasporto per i fluorochinoloni a livello tissutale, per esempio in corso di piodermite e di infezioni batteriche intracellulari.³¹

Lo "stato stazionario" indica lo stato di equilibrio in cui le concentrazioni del farmaco rimangono costanti all'interno dell'organismo. Questo parametro può variare tra i vari fluorochinoloni, infatti, come dimostrato in uno studio¹³ eseguito nella specie canina, a livello cutaneo, lo "stato stazionario" delle concentrazioni di marbofloxacin è simile a quello dell'enrofloxacin e del suo metabolita attivo (ciprofloxacin), ma comunque superiore di quello raggiunto dalla difloxacin;¹³ buoni livelli tissutali sono stati documentati anche per l'orbifloxacin.³³ Inoltre, la pradofloxacin mostra concentrazioni più elevate a livello cutaneo rispetto a quelle sieriche già dopo due ore dalla somministrazione del farmaco³⁴ e, come precedentemente dimostrato, anche la penetrazione tissutale è ottima in caso di cute infiammata.²³

È doveroso acquisire un comportamento responsabile in corso di terapia antibiotica.

PUNTI CHIAVE SULLE PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE DEI FLUOROCHINOLONI

La farmacodinamica studia gli effetti biochimici e fisiologici del farmaco sull'organismo ed il loro meccanismo di azione.

I fluorochinoloni sono definiti come antibiotici concentrazione-dipendenti, per tale motivo, dopo la somministrazione del farmaco, la concentrazione massima raggiunta a livello dei tessuti bersaglio (cute, rene, urina) è il fattore più importante dal punto di vista clinico. Utilizzando come criteri di valutazione i valori di concentrazione minima inibente (MIC), definita come la più bassa concentrazione del farmaco in grado di inibire la crescita della popolazione batterica sensibile, i fluorochinoloni risultano avere un'azione battericida rapida quando raggiungono i tessuti bersaglio.³⁵

I parametri farmacodinamici principalmente correlati ad un buon riscontro clinico e batteriologico sono: il rapporto fra il picco sierico (C_{max}) e la MIC ed il rapporto tra la quantità totale del farmaco misurata nel siero durante le 24 ore (Area under Curve 0-24) e la MIC dell'antibiotico.^{36,37,38} In base a questi parametri, uno studio in vivo ha evidenziato che la singola somministrazione giornaliera di lomefloxacin, in ratti da laboratorio neutropenici affetti da sepsi causata da *Pseudomonas aeruginosa*, dava una percentuale di sopravvivenza significativamente maggiore rispetto alla stessa dose giornaliera ma data in maniera frazionata.³⁹ Per concludere, l'efficacia dei fluorochinoloni è influenzata da un aumento nel dosaggio piuttosto che da un aumento della frequenza di somministrazione e questo li rende differenti dagli antibiotici tempo-dipendenti come i β -lattamici.

SVILUPPO E PREVENZIONE DELLA RESISTENZA AI FLUOROCHINOLONI

I fluorochinoloni, se dosati correttamente e somministrati ad animali immunocompetenti, si rivelano estremamente efficaci. Come per tutte le classi di antibiotici però, se sottodosati e somministrati per periodi di tempo non adeguati (es. troppo brevi) oppure se prescritti a dosaggio corretto ma in associazione a farmaci immunosoppressivi, come i glucocorticoidi, la possibilità di indurre resistenza nelle popolazioni batteriche aumenta.⁴⁰ Nonostante dunque l'utilizzo stesso degli antibiotici possa indurre di per sé la selezione e la diffusione di batteri antibiotico-resistenti,⁴¹ un comportamento responsabile nel loro utilizzo risulta essere doveroso.

In seguito alla riconosciuta efficacia dei fluorochinoloni, il loro uso è incrementato nel corso degli ultimi anni.⁴² Secondo i risultati di una indagine italiana, circa il 31% dei medici veterinari tende a prescrivere nel trattamento empirico delle piodermiti, antibiotici di ultima generazione, come cefalosporine di terza e quarta generazione ed i fluorochinoloni,⁴³ che dovrebbero essere invece considerati come antimicrobici di seconda scelta, ovvero prescritti a seguito di esame colturale ed antibiogramma.

I fluorochinoloni dovrebbero essere considerati come antimicrobici di seconda scelta, ovvero prescritti a seguito di esame colturale ed antibiogramma.

Pertanto, l'uso improprio di questi farmaci ha contribuito alla selezione di ceppi resistenti,^{26,27} innalzando il rischio per la selezione di stafilococchi meticillino-resistenti.^{28,29}

La principale causa di resistenza batterica indotta dai fluorochinoloni è legata a mutazioni spontanee a livello cromosomiale che si possono esprimere fenotipicamente mediante l'alterazione di affinità per il farmaco a livello di DNA girasi, topoisomerasi IV, o mediante l'aumento di pompe di efflusso che, essendo non specifiche, sono in grado di espellere diverse molecole tra cui varie classi di antibiotici.^{44,45} Questo tipo di antibiotico-resistenza si sviluppa *de novo* e si esprime in due fasi: la prima prevede la mutazione del genoma batterico creando un livello di resistenza molto basso ma avviando alla seconda fase,^{46,47} durante quest'ultima i batteri non sono resistenti solo al farmaco somministrato, ma all'intera classe dei fluorochinoloni. Inoltre, sia *P. aeruginosa* che *S. aureus* sono in grado di codificare la sintesi delle pompe di efflusso in breve tempo una volta venuti a contatto con dosaggi sub-ottimali di antibiotico. Questo permette alla cellula batterica di espel-

lere l'antibiotico prima che esso raggiunga il bersaglio di azione.^{48,49}

La MIC è una metodica utile per la determinazione della sensibilità batterica agli antibiotici testati. Sebbene questo test venga considerato la "pietra miliare" delle prove di sensibilità in vitro da decenni, uno dei suoi limiti è l'utilizzo di una concentrazione batterica pari a 10^5 CFU/ml, concentrazione alla quale non è possibile prevedere le reali dinamiche di resistenza in vivo. Infatti, in corso di infezione acuta, i batteri possono raggiungere concentrazioni più elevate ed ospitare cloni mutanti con ridotta sensibilità o con resistenza spontanea agli antibiotici in uso.⁵⁰ La concentrazione che previene le mutazioni (MPC) misura la concentrazione dell'antibiotico in grado di inibire la crescita batterica dell'ultima subpopolazione sensibile all'interno di popolazioni con elevate concentrazioni (10^{10} CFU/ml).⁵⁰ La finestra di selezione chiamata anche "zona finestra" (MSW) è definita dalla concentrazione dell'antibiotico compresa tra la MIC e la MPC, ed identifica le concentrazioni del farmaco in cui esiste una selezione dei cloni resistenti. In altri termini, in corso di terapia antibiotica, le concentrazioni del farmaco che superano i valori di MSW sono considerate a basso rischio di selezione di cloni resistenti; al contrario, quanto più a lungo le concentrazioni del farmaco rimangono all'interno della "zona finestra" (MSW), ovvero al di sopra della MIC ed al di sotto della MPC, tanto più la probabilità di selezionare attivamente i cloni resistenti aumenta.⁵⁰ Pertanto, attraverso l'identificazione ed esclusione della MSW, la diffusione di questi cloni mutanti resistenti può essere rallentata.

Un recente studio in vitro⁵¹ ha analizzato la MPC ed i meccanismi di resistenza per i vari fluorochinoloni saggiando ceppi di *S. pseudintermedius* provenienti da cani affetti da piodermite. I risultati hanno dimostrato che dosi elevate di ciprofloxacina, enrofloxacina e marbofloxacina, comprese nell'intervallo terapeutico raccomandato, possono minimizzare la selezione di mutanti resistenti, mentre questa possibilità risulta essere maggiore quando la popolazione batterica testata è esposta a dosi convenzionali di difloxacina e orbifloxacina oppure a bassi dosaggi di ciprofloxacina, enrofloxacina e marbofloxacina.

Un altro studio⁵² ha messo a confronto la MPC della pradofloxacina con altri fluorochinoloni nei confronti di *E. coli*, *S. pseudintermedius*, *S. aureus*. I risultati hanno mostrato che la pradofloxacina presenta valori di MPC notevolmente ridotti rispetto agli altri fluorochinoloni testati, che si tradurrebbero in una ridotta MSW per la pradofloxacina e conseguente basso rischio di induzione di resistenza batterica per questo farmaco. Tuttavia questa teoria manca ancora di conferme certe sia in medicina umana che veterinaria. È dunque doveroso acquisire un comportamento responsabile in corso di

terapia antibiotica ed è importante anche ricordare che la selezione di cloni resistenti in vivo dipende anche da altri aspetti come lo stato immunitario, stadio dell'infezione e la competizione da parte della normale flora.⁵⁰

USO CLINICO NEL TRATTAMENTO DELLA PIODERMITE

In dermatologia veterinaria, numerosi studi hanno testato l'efficacia dei fluorochinoloni nel trattamento della piodermite superficiale e profonda, analizzando i vari dosaggi terapeutici (Tabella 1).

Tabella 1 - Dosaggi terapeutici dei fluorochinoloni somministrati per os (p.o.) in corso di infezione batterica cutanea	
Antibiotico	Dose
Enrofloxacin ¹²⁻¹⁵	5 - 20 mg/kg/die p.o.
Marbofloxacin ^{5, 12, 13, 16-20}	2.5 - 5 mg/kg/die p.o.
Difloxacin ¹²	5 mg/kg/die p.o.
Orbifloxacin ^{5, 12, 21}	2.5 - 7.5 mg/kg/die p.o.
Pradofloxacin ^{22, 23}	3 mg/kg/die p.o.
Ibafloxacin ¹⁹	15 mg/kg/die p.o.

Una recente metanalisi,⁵³ basata sull'evidenza clinica, ha esaminato l'efficacia degli antibiotici comunemente utilizzati in corso di piodermite superficiale e profonda, attraverso la selezione ed analisi di 17 studi clinici. Fra questi, è stata considerata la validità di uno studio clinico²² in cui cani affetti da piodermite profonda sono stati trattati con pradofloxacin. In questo studio l'efficacia clinica riscontrata nei soggetti trattati con pradofloxacin è stata messa a confronto con quella di soggetti trattati con amoxicillina ed acido clavulanico. A fronte di una buona risposta terapeutica riscontrata per entrambi i farmaci, il monitoraggio dei due gruppi di animali, ha rilevato un minor numero di recidive per i soggetti trattati con pradofloxacin. Altri studi^{14, 53} hanno preso in considerazione l'utilizzo dell'enrofloxacin in corso di piodermite profonda, tipologia di piodermite nella quale l'enrofloxacin è considerata come un ottimo antibiotico a causa della sua eccellente penetrazione tissutale ed accumulo nel tessuto infiammatorio.¹⁴ Tale capacità rende particolarmente indicato questo farmaco anche per il trattamento delle piodermatiti croniche complicate da infezione batterica e nella cura di casi gravi di piodermite profonda del Pastore Tedesco,⁵⁴ non solo grazie alla sua attività antibatterica ma anche a quella antinfiammatoria. In merito a quest'ultima proprietà, è stato descritto che l'enrofloxacin provoca una riduzione nella produzione del fattore necrotico tumorale e la soppressione delle citochine che stimolano la produzione di neutrofili, linfociti, monociti e basofili.^{55, 56}

TOSSICITÀ DEI FLUOROCHINOLONI NEL CANE

Nonostante i fluorochinoloni abbiano un elevato margine di sicurezza, effetti collaterali a livello gastroenterico come nausea, vomito o diarrea possono essere occasionalmente presenti.⁵⁷ Per quanto riguarda l'effetto sulla flora intestinale risulta essere di solito minimo per la maggior parte dei fluorochinoloni, fatta eccezione per la pradofloxacin, che ha attività anche nei confronti di batteri anaerobi.^{57, 58}

I fluorochinoloni risultano tossici nei cuccioli in fase di accrescimento, nei quali possono causare lesioni a livello di tessuto cartilagineo, in particolare in cuccioli con poco più di 6 settimane sono state osservate artropatie erosive nei punti di carico.⁵⁹

La tossicità è strettamente dipendente dal dosaggio e dalla durata di somministrazione del farmaco,⁵⁹ perciò non essendo stata definita con certezza l'età entro la quale gli animali siano a rischio, l'utilizzo di questa classe di antibatterici è sconsigliato in tutti i cani in fase di accrescimento (12 e 18 mesi per le razze giganti).⁵⁷

Effetti tossici sono stati documentati anche a livello del sistema nervoso centrale (SNC) come manifestazioni convulsive. Si ritiene che l'inibizione del neurotrasmettitore gamma-amminobutirrico (GABA), possa essere responsabile di tale manifestazione.⁵⁹ Questi effetti sono stati associati a dosaggi terapeutici troppo elevati oppure a somministrazione endovenosa veloce, pertanto è consigliabile non somministrare questa classe di farmaci in animali epilettici.⁵⁹

In medicina umana è stato dimostrato che i fluorochinoloni possono indurre un prolungamento della frazione QT dell'elettrocardiogramma, tuttavia recenti studi in medicina veterinaria non hanno evidenziato effetti cardiovascolari a dosaggi compresi nell'intervallo terapeutico.⁶⁰ Inoltre, uno studio⁶¹ ha riportato un aumento temporaneo di alcuni parametri ematici (aspartato aminotransferasi, bilirubina indiretta, sodio, pressione parziale di anidride carbonica, volume corpuscolare medio e una riduzione del fosforo inorganico, calcio ionizzato, potassio, pressione parziale di ossigeno e bicarbonato) su dieci cani sani dopo somministrazione di enrofloxacin per 14 giorni, per questo, è necessario considerare tali variazioni in corso di terapie prolungate.

USO PRUDENTE E RAZIONALE DEI FLUOROCHINOLONI IN DERMATOLOGIA VETERINARIA

In seguito all'aumento della antibiotico-resistenza, recenti linee guida sono state pubblicate sull'utilizzo di antibiotici per il trattamento delle infezioni cutanee batteriche.^{7, 8}

A fronte dell'efficacia riconosciuta e ben documentata dei fluorochinoloni, le attuali linee guida propongono questa classe di agenti antibatterici insieme a cefovecina e cefpodoxime come farmaci di seconda scelta⁸ (Tabella 2). Come tali, essi non dovrebbero essere utilizzati empiricamente, ma presi in considerazione solo in seguito ad esame colturale ed antibiogramma e prescritti esclusivamente quando gli antibiotici di prima scelta non siano stati efficaci. Inoltre, studi effettuati in medicina umana hanno evidenziato che le infezioni da stafilococchi meticillino multi-resistenti si diffondono proporzionalmente all'uso di cefalosporine di terza e quarta generazione e di fluorochinoloni.^{62,63} Questo ci permette di sottolineare che l'uso inappropriato dei fluorochinoloni può potenzialmente contribuire alla co-selezione di batteri portatori dei geni della meticillino-resistenza. Gli stafilococchi meticillino-resistenti possiedono il gene *mecA* che risiede in una delle cassette cromosomiche (*SCCmec*) del genoma batterico e che conferisce resistenza a tutti gli antibiotici β -lattamici, in particolare alle penicilline, cefalosporine e carbapenemici.^{64,65} Nel corso degli ultimi anni, il riscontro di *S. pseudintermedius* meticillino-resistenti (MRSP) è notevolmente aumentato

negli animali da compagnia. L'isolamento di MRSP è stato documentato in Nord America^{66,67,68} e vari Stati Europei,^{69,70,71,72,73,74} Italia inclusa.⁷⁵ Molti ceppi MRSP risultano essere resistenti anche ai fluorochinoloni^{29,71} e questo dato in particolare risulta essere un problema allarmante, data la ristrettezza delle opzioni terapeutiche alternative disponibili.²⁸

Un altro dato preoccupante nasce dai risultati ricavati da una recente indagine italiana svolta *on line* sull'uso degli antibiotici nella clinica degli animali da compagnia, è emerso infatti che i comportamenti dei medici veterinari in questo campo non sempre sono rispettosi di quelle che sono le linee guida sull'uso prudente degli antibiotici.⁷⁶ Ultimi studi hanno inoltre evidenziato che il consumo di antibiotici in generale, e non solo legato ai fluorochinoloni e alle cefalosporine di terza e quarta generazione, risulta essere un fattore di rischio per la selezione di ceppi meticillino-resistenti.^{77,78} Pertanto, si richiede sempre più un uso responsabile degli antibiotici, al fine di ridurre la selezione di antibiotico-resistenze e conseguentemente preservare l'efficacia degli antibiotici attualmente disponibili in medicina veterinaria. Bisogna sempre ricordarsi della possibilità di uti-

Tabella 2 - Antibiotici sistemici da utilizzare in corso di piodermite nel cane secondo le linee guida proposte da Beco L <i>et al.</i> , 2013 ⁷ ed Hillier A <i>et al.</i> , 2014 ⁸	
<p>• Antibiotici di prima scelta Quando la terapia topica non è possibile.</p>	<p>lincomicina, clindamicina amoxicillina/acido clavulanico, cefalessina, cefadroxil cefalosporine di terza generazione (cefpodoxime, cefovecina)* tetracicline, sulfonamidi**</p>
<p>• Antibiotici di seconda scelta Questi antibiotici di seconda scelta devono essere selezionati in base ai risultati dei test di sensibilità in vitro e usati quando gli antibiotici di prima scelta non sono efficaci e la terapia topica non è possibile.</p>	<p>cefpodoxime, cefovecina difloxacina, enrofloxacin, marbofloxacina, orbifloxacina, pradofloxacina doxiciclina, minociclina, cloramfenicolo, rifampicina, aminoglicosidi (gentamicina ed amikacina)⁸</p>
<p>• Antibiotici di terza scelta Il loro uso è suggerito da test di sensibilità in vitro, quando sia gli antibiotici di prima e seconda scelta non sono efficaci e la terapia topica non è possibile. Alcuni di questi antibiotici non sono autorizzati in medicina veterinaria.</p>	<p>piperacillina, ticarcillina, imipenem, cefotaxime aminoglicosidi, fosfomicina, rifampicina, cloramfenicolo, florfenicolo, tiamfenicolo claritromicina, azitromicina linezolid, vancomicina, teicoplanina***</p>
<p>Nota: La prescrizione di alcuni degli antibiotici elencati, in particolare antibiotici ad uso umano, è soggetta a specifiche normative inerenti il loro utilizzo. *Quando la somministrazione dei farmaci è difficoltosa o la compliance da parte dei proprietari è poca.⁷⁹ Non c'è al momento sufficiente evidenza nel suggerire questi farmaci come prima o seconda scelta in corso di piodermite superficiale. **Possono essere utili in corso di infezione da <i>S. aureus</i> o <i>S. pseudintermedius</i> meticillino-resistenti quando il loro uso è suggerito da test di sensibilità in vitro⁸⁰. ***Sebbene molti ceppi di <i>S. pseudintermedius</i> meticillino-resistenti siano sensibili a questi tre antibiotici, il loro utilizzo viene fortemente scoraggiato perché considerati trattamento di riserva in corso di infezione da <i>S. aureus</i> meticillino-resistenti in medicina umana.</p>	

lizzare antisettici (es. shampoo medicati, soluzioni a base di clorexidina) per il trattamento della piodermite superficiale nel cane^{9,10} e la possibile gestione tramite l'applicazione di antibiotici ad uso topico in corso di lesioni localizzate (es. piodermite muco-cutanea).⁸

CONCLUSIONI

I fluorochinoloni devono essere considerati come antibatterici di seconda scelta, ovvero utilizzati in seguito ad esame colturale ed antibiogramma in corso di piodermite refrattaria a terapia con antibiotici di prima scelta. Essendo inoltre antibiotici concentrazione-dipendenti, la loro efficacia è influenzata dal dosaggio e

non dalla frequenza di somministrazione. Grazie alla loro buona capacità di penetrazione nei tessuti, questa classe di antibatterici ricopre un importante ruolo in corso di piodermite profonda, dove la presenza di tessuto fibroso impedisce l'assorbimento di antibiotici con scarsa concentrazione tissutale.

RINGRAZIAMENTI

Hilary Jackson, Domenico Santoro, Marialaura Corrente per la gentile collaborazione.

SIDEV (Società di Dermatologia Veterinaria) per il finanziamento del progetto di ricerca di cui fa parte la presente rassegna.

PUNTI CHIAVE

- In corso di piodermite profonda, i fluorochinoloni sono considerati efficaci per via della loro buona penetrazione tissutale ed accumulo nel tessuto infiammatorio.
- I fluorochinoloni sono antimicrobici concentrazione-dipendenti, per questo la loro efficacia è influenzata da un aumento nel dosaggio piuttosto che da un aumento della frequenza di somministrazione, questo li rende differenti dagli antibiotici tempo-dipendenti come i β -lattamici.
- In seguito all'aumento dell'antibiotico resistenza, le recenti linee guida propongono i fluorochinoloni come antibatterici di seconda scelta ovvero utilizzati in seguito ad esame colturale ed antibiogramma.

The use of fluoroquinolones in the treatment of canine pyoderma

Summary

In the past 30 years, the use of fluoroquinolones in veterinary medicine has increased. Due to their efficacy against bacterial infections, good owner compliance, and drug safety profile, fluoroquinolones have been widely used in small animal medicine. The goal of the present article is to review the most updated information on the use of fluoroquinolones in canine pyoderma as antibiotic of second tier based on bacterial culture and susceptibility results. Antibiotic resistance is a very relevant topic in both human and veterinary medicine. It is therefore important to make a more responsible selection and use of antibiotics in course of antimicrobial therapy. In order to promote a rational and prudent use of antibiotics, the aim of this review is to provide the clinician with useful information about the choice of this class of antimicrobial agents for treatment of canine pyoderma.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller W, Griffin C, Campbell K. Muller&Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edition. Missouri: Elsevier, 2013, pp. 184-222.
2. Fazakerley J, Nuttall T, Sales D *et al.* Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dog. *Veterinary Dermatology* 20:179-184, 2009.
3. Frank LA, Kania SA, Hnlica KA *et al.* Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222:451-454, 2003.
4. Griffith GC, Morris DO, Abraham JL *et al.* Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Veterinary Dermatology* 19:142-149, 2008.
5. Alcorn JR, Cole LK *et al.* Pyoderma caused by *Pseudomonas aeruginosa* infection in dogs: 20 cases. *Veterinary Dermatology* 17:432-439, 2006.
6. Beco L, Guaguère E, Lorente MC *et al.* Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (1): diagnosis based on clinical presentation, cytology and culture. *Veterinary Record* 172:72-78, 2013.
7. Beco L, Guaguère E, Lorente MC *et al.* Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (2) antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Veterinary Record* 172:156-160, 2013.
8. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS *et al.* 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* 25:163-75, 2014.

9. Loeffler A, Cobb MA, Bond R. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Veterinary Record* 169:249-254, 2013.
10. Murayama N, Nagata M, Terada Y *et al.* Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Veterinary Dermatology* 21:586-592, 2011.
11. Pallo-Zimmerman LM, Byron JK, Graves TK. Fluoroquinolones: then and now. *Compendium on Continuing Education for Veterinarians* 32:1-9, 2010.
12. Boothe DM, Boeck A, Simpson RB *et al.* Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:1297-1306, 2006.
13. Frazier DL, Thompson L, Trettien A *et al.* Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23:293-302, 2000.
14. DeManuelle TC, Ihrke PJ, Brandt CM *et al.* Determination of skin concentrations of enrofloxacin in dogs with pyoderma. *American Journal of Veterinary Research* 59:1599-1604, 1998.
15. Bidgood TL, Papich MG. Plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of enrofloxacin, its metabolite ciprofloxacin, and marbofloxacin after oral administration and a constant rate intravenous infusion in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28:329-341, 2005.
16. Schneider M, Thomas V, Boisrame B *et al.* Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 19:56-61, 1999.
17. Carlotti DN, Guaguère E, Pin D *et al.* Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 40:265-270, 1999.
18. Paradis M, Abbey L, Baker B *et al.* Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin®) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Veterinary Dermatology* 12:163-169, 2001.
19. Horspool LJ, van Laar P, van den Bos R *et al.* Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin - fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27:147-153, 2004.
20. Carlotti DN, Jasmin P, Guaguère E *et al.* Utilisation de la marbofloxacin dans le traitement des pyodermes du chien. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 30:281-293, 1995.
21. Scott DW, Peters J, Miller WH. Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 47:999-1002, 2006.
22. Mueller RS, Stephan B. Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: a multicentred, blinded, randomized parallel trial. *Veterinary Dermatology* 18:144-151, 2007.
23. Restrepo C, Ihrke PJ, White SD *et al.* Evaluation of the clinical efficacy of pradofloxacin tablets for the treatment of canine pyoderma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46:301-311, 2010.
24. Peterson LR. Quinolone molecular structure-activity relationship: what we have learned about improving antimicrobial activity. *Clinical Infectious Diseases* 33:180-186, 2001.
25. Wetzstein HG, Heisig A, Heisig P. Target preference of pradofloxacin in *Staphylococcus aureus*. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, 2005, p.152.
26. Prescott JF, Hanna WJ, Reid-Smith R *et al.* Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 43:107-116, 2002.
27. Authier S, Paquette D, Labreque O *et al.* Comparison of susceptibility to antimicrobials of bacterial isolates from companion animals in a veterinary diagnostic laboratory in Canada between 2 time points 10 years apart. *Canadian Veterinary Journal* 47:774-778, 2006.
28. Yoo JH, Yoon JW, Lee SY *et al.* High prevalence of Fluoroquinolone- and Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine pyoderma and otitis externa in veterinary teaching hospital. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 20:798-802, 2010.
29. Weber SG, Gold HS, Hooper DC *et al.* Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerging Infectious Diseases* 9:1415-1422, 2003.
30. Papich M, Riviere J. Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs. In: Riviere J, Papich M. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2009, pp: 983-1012.
31. Tulken PM. Accumulation and subcellular distribution of antibiotics in macrophages in relation to activity against intracellular bacteria. In: Fass RJ. *Ciprofloxacin in Pulmonology*. Bern, W. Zuckschwerdt-Verlag Munchen, 1990, pp: 12-20.
32. Hawkins EC, Boothe DM, Guin A *et al.* Concentration of enrofloxacin and its active metabolite in alveolar macrophages and pulmonary epithelial lining fluid of dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 21:18-23, 1998.
33. Kay-Mugford PA, Weingarten AJ, Ngho M *et al.* Determination of plasma and skin concentrations of orbifloxacin in dogs with clinically normal skin and dogs with pyoderma. *Veterinary Therapeutics* 4:402-408, 2002.
34. Bregante MA, De Jong A, Calvo A *et al.* Communications: protein binding of pradofloxacin, a novel 8-cyano-fluoroquinolone, in dog and cat plasma. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26:87-88, 2003.
35. Walker RD. Fluoroquinolones. In: Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 2000, pp:315-338.
36. Mueller M, delaPena A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48:369-377, 2004.
37. Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases* 27:33-39, 1998.
38. Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J *et al.* Quinolones in 2005: An update. *Clinical Microbiology and Infection* 11:256-280, 2005.
39. Drusano GL, Johnson D, Rosen M *et al.* Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of a *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37:483-490, 1993.
40. Papich MG, White SD. Fluoroquinolone use and antibiotic resistance. 17th Annual Meeting American Academy Veterinary Dermatology/American College Veterinary Dermatology, New Orleans 2002, pp 203-204.
41. Schwarz S, Noble WC. Aspects of bacterial resistance to antimicrobials used in veterinary dermatological practice. *Veterinary Dermatology* 10: 163-76, 1999.
42. Grave K, Greko C, Kvaale MK *et al.* Sales of veterinary antibacterial agents in nine European countries during 2005-09: trends and patterns. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67:3001-3008, 2012.
43. Sala M, Malandrucchio L, Binkin N *et al.* Attitudine all'uso prudente degli antibiotici e percezione del rischio antibiotico-resistenza: un'indagine campionario tra i veterinari clinici dei piccoli animali. *Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)* Vol. 19 n. 3. Aggiornato 15 luglio 2013.
44. Lloyd DH, Lampton AI, Noble WC *et al.* Fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus intermedius*. *Veterinary Dermatology* 10:249-251, 1999.
45. Prescott JF. Antimicrobial drug resistance and its epidemiology. In: Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 2000, pp:27-49.
46. Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ. Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 14:836-71, 2001.
47. Neu HC. Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Reviews of Infectious Diseases* 10:57-63, 1988.
48. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging Infectious Diseases* 7:337-341, 2001.
49. Le Thomas I, Couetdic G, Clermont O *et al.* In vivo selection of a target/efflux double mutant of *Pseudomonas aeruginosa* by ciprofloxacin therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 48:553-555, 2001.
50. Blondeau JM. New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. *Veterinary Dermatology* 20:383-396, 2009.
51. Awji EG, Tassew DD, Lee JS *et al.* Comparative mutant prevention concentration and mechanism of resistance to veterinary fluoroquinolones in *Staphylococcus pseudintermedius*. *Veterinary Dermatology* 23:376-380, 2012.
52. Wetzstein HG. Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 49:4166-4173, 2005.

53. Summers JF, Brodbelt DC, Forsythe PJ *et al.* The effectiveness of systemic antimicrobial treatment in canine superficial and deep pyoderma: a systematic review. *Veterinary Dermatology* 23:305-329, 2012.
54. Koch HJ, Peters S. Antimicrobial therapy in German shepherd dog pyoderma (GSP). An open clinical study. *Veterinary dermatology* 7:177-181, 1996.
55. Bailly S, Fay M, Roche Y *et al.* Effect of quinolones on tumor necrosis factor production by human monocytes. *International Journal of Immunopharmacology* 12:31-36, 1990.
56. Knoller J, Brom J, Schonfeld W. Influence of ciprofloxacin on leukotriene generation from various cells in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 25:602-612, 1989.
57. Altreuther P. Safety and tolerance of enrofloxacin in dogs and cats. *Proceedings 1st Int. Symposium on Baytril, Bonn, 1992*, pp: 15-19.
58. Silley P, Stephan B, Greife HA *et al.* Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60:999-1003, 2007.
59. Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 19:1-14, 1996.
60. Ghaffari MS, Parsamehr R. The effects of intravenous ciprofloxacin on the electrocardiogram of healthy dogs. *Veterinary Research Communications* 33:987-990, 2009.
61. Traş B, Maden M, Baş AL *et al.* Investigation of biochemical and haematological side-effects of enrofloxacin in dogs. *Journal of veterinary medicine series a physiology, pathology, clinical medicine* 48:59-63, 2001.
62. Taconelli E, De Angelis G, Cataldo MA *et al.* Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *Journal antimicrobial chemotherapy* 61:26-38, 2008.
63. Nseir S, DePompeo C, Soubrier S *et al.* First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 33: 283-289, 2005.
64. Gortel K, Campbell KL, Kakoma I *et al.* Methicillin resistance among *Staphylococci* isolated from dogs. *American Journal of Veterinary Research* 60:1526-1530, 1999.
65. Waller A. The creation of a new monster: MRSA and MRSI - important emerging veterinary and zoonotic diseases. *Veterinary Journal* 169:315-6, 2005.
66. Jones RD, Kania SA, Rohrbach BW *et al.* Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1772 samples (2001-2005). *Journal of American Veterinary Medical Association* 230:221-227, 2007.
67. Hanselman BA, Kruth S, Weese JS. Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital. *Veterinary Microbiology* 126:277-281, 2008.
68. Vengust M, Anderson ME, Rousseau J *et al.* Methicillin-resistant staphylococcal colonization in clinically normal dogs and horses in the community. *Letters in Applied Microbiology* 43:602-666, 2006.
69. Loeffler A, Linek M, Moodley A *et al.* First report of multiresistant, *mecA* positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Veterinary Dermatology* 18:412-412, 2007.
70. Zubeir IE, Kanbar T, Alber J *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of methicillin/oxacillin-resistant *Staphylococcus intermedius* isolated from clinical specimens during routine veterinary microbiological examinations. *Veterinary Microbiology* 121:170-176, 2007.
71. Descoux S, Rossano A, Perreten V. Characterization of new staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) and topoisomerase genes in fluoroquinolone and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Journal of Clinical Microbiology* 46:1818-1823, 2008.
72. Schwarz S, Kadlec K, Strommenger B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* detected in the BfT-GermVet monitoring programme 2004-2006 in Germany. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61:282-285, 2008.
73. Van Duijkeren E, Houwers DJ, Schoormans A *et al.* Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* between humans and animals. *Veterinary Microbiology* 128:213-215, 2008.
74. Ruscher C, Lübke-Becker A, Wlekinski CG *et al.* Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Veterinary Microbiology* 136:197-201, 2009.
75. De Lucia M, Moodley A, Latronico F *et al.* Prevalence of canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary diagnostic laboratory in Italy. *Research in Veterinary Science* 91:346-348, 2011.
76. Colao V, Greco MF, Ventrella G *et al.* Indagine online sull'uso degli antibiotici nella clinica degli animali da compagnia. *Summa* 7:1-9, 2013.
77. Nienhoff U, Kadlec K, Chaberney IF *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among dogs admitted to a small animal hospital. *Veterinary Microbiology* 150: 191-197, 2011.
78. Weese JS, Faires MC, Frank LA *et al.* Factors associated with methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* infection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240: 1450-1455, 2012.
79. Van Vlaenderen I, Nautrup BP, Gasper SM. Estimation of the clinical and economic consequences of non-compliance with antimicrobial treatment of canine skin infections. *Preventive Veterinary Medicine* 99:201-210, 2011.
80. Morris DO, Rook KA, Shofer FS *et al.* Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04). *Veterinary Dermatology* 17:332-337, 2006.