

Uso prudente e razionale degli antibiotici nel trattamento delle piodermiti nel cane e nel gatto

RIASSUNTO

La recente comparsa di batteri multi-resistenti nel cane e nel gatto evidenzia la necessità di promuovere un uso prudente e razionale degli antibiotici nella medicina veterinaria degli animali da compagnia. Il presente lavoro ha l'obiettivo di sensibilizzare i medici veterinari nei confronti di importanti problematiche legate all'uso degli antibiotici, con particolare riferimento all'utilizzo, talvolta ingiustificato ed irrazionale, di molecole ad ampio spettro quali cefalosporine di terza e quarta generazione e fluorochinoloni. Sebbene il lavoro si concentri sull'uso degli antibiotici nel trattamento delle piodermiti nel cane e nel gatto, molti dei concetti espressi sono applicabili all'uso degli antibiotici per il trattamento di altre malattie degli animali da compagnia e, più in generale, alla terapia antibiotica in medicina veterinaria. La diffusione delle antibiotico-resistenze può essere contrastata in almeno tre modi: i) minimizzando l'uso di antibiotici sistemici e quindi riducendo l'azione selettiva esercitata sui batteri residenti a favore di ceppi resistenti; ii) facendo ricorso a tutti i mezzi possibili per eseguire una terapia antimicrobica mirata o, in alternativa, una terapia empirica appropriata, inclusi gli esami citologici-dermatopatologici, le analisi microbiologiche e la definizione di protocolli terapeutici basati sui dati degli antibiogrammi eseguiti nel proprio ambito clinico; e iii) usando gli antibiotici in modo razionale, con particolare attenzione al dosaggio e alla durata del trattamento nonché alla *compliance* del proprietario. Nel presente articolo verranno approfonditi questi tre punti sulla base sia dei dati pubblicati che delle esperienze degli autori.

INTRODUZIONE

Come piodermite si intende una infezione cutanea associata a batteri piogeni, che, nel cane e nel gatto, sono per lo più rappresentati da stafilococchi.¹ Ai fini diagnostici e terapeutici è importante ricordare che la causa scatenante, cosiddetta primaria, della piodermite è spesso rappresentata da reazioni di ipersensibilità, difetti di corneogenesi e/o di cheratinizzazione, malattie parassitarie e fungine e alterazioni ormonali.² Nel cane, le piodermiti, sia superficiali [limitate all'epitelio, follicolare (es. follicolite) e non (es. impetigine)] che profonde [con invasione dei tessuti sub-epiteliali (es. foruncolosi)], sono associate nella quasi totalità dei casi a *Staphylococcus intermedius*, un batterio resistente, in questa specie, nel cavo orale e nelle giunzioni muco-cutanee.² Nel gatto, le follicoliti e foruncolosi batteriche sono poco comuni. Anche in questa specie *S. intermedius* sembra essere il patogeno più comunemente implicato nelle piodermiti, almeno nel Regno Unito e negli Stati Uniti.³ Tuttavia, i dati pubblicati relativi alle piodermiti feline sono scarsi.^{2,4} Sulla base di studi genetici, ceppi di *S. intermedius* di origine canina e felina sono stati recentemente riclassificati come *S. pseudintermedius*.⁵⁻⁷ Sebbene meno frequentemente, nel cane e nel gatto, possono essere coinvolti nelle piodermiti altri stafilococchi come *S. schleiferi* e *S. aureus*.⁸⁻¹²

La terapia antibiotica rappresenta un aspetto fondamentale nel trattamento delle piodermiti nel cane e nel gatto. L'amoxicillina combinata con acido clavulanico, le cefalosporine, i sulfamidici potenziati, le lincosamidi ed i fluorochinoloni sono gli antibiotici più comunemente usati in dermatologia canina e felina.² La frequenza nell'uso di tali antimicrobici varia notevolmente a seconda dell'area geografica e differenze sostanziali si riscontrano perfino fra cliniche veterinarie situate nella stessa regione. Esistono pochissimi dati ufficiali sul consumo di antibiotici nel cane e nel gatto. Alcune statistiche in Svezia¹³ e Danimarca¹⁴ indicano che il consumo di cefalosporine e fluorochinoloni nel cane è notevolmente aumentato negli ultimi anni fino a superare il consumo di questi stessi antibiotici in medicina umana. Questi dati suggeriscono che i medici veterinari tendono ad utilizzare cefalosporine e fluorochinoloni talvolta anche in situazioni nelle quali il loro uso non è giustificato. Questa tendenza è stata recentemente confermata da uno studio italiano condotto nel 2005 su un campione di 141 veterinari.¹⁵ Sebbene circa il 70% dei veterinari dimostrasse di percepire il problema legato all'antibiotico-resistenza, nella pratica clinica quotidiana dichiarava di adottare comportamenti a rischio di favorire la selezione di batteri resistenti. In particolare, lo studio¹⁵ ha messo in evidenza un uso talvolta ingiustificato di antibiotici ad ampio spettro (Fig. 1) ed uno scarso ricorso alle prove microbiologiche (esame batteriologico e test di sensibilità agli antibiotici) (Fig. 2).

Luca Guardabassi, DVM, PhD
Department of Veterinary Disease Biology, Faculty
of Life Sciences, University of Copenhagen, Danimarca

Alessandra Fondati, DVM, PhD
Centro Veterinario Prati, Roma, Italia

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 22/03/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 06/05/2009”.

Un numero crescente di studi evidenzia un aumento della resistenza batterica agli antibiotici negli animali da compagnia.¹⁶⁻²⁴ La problematica è diventata particolarmente grave in seguito alla recente comparsa di stafilococchi resistenti alla meticillina.²⁴⁻²⁸ La resistenza alla meticillina è un problema tristemente noto in medicina umana da oltre 40 anni.^{24,29} I primi ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA) furono riportati negli anni '60 e definiti meticillino-resistenti perché insensibili alla meticillina, una penicillina di sintesi usata nel trattamento di infezioni causate da ceppi penicillino-resistenti. Sebbene la meticillina non sia più

usata in medicina umana, il termine meticillino-resistenza è ancora oggi impiegato per differenziare gli MRSA da ceppi di *S. aureus* penicillino-resistenti. I due tipi di resistenza sono caratterizzati da diversi meccanismi genetici e la meticillino-resistenza rappresenta un problema terapeutico molto più grave rispetto alla penicillino-resistenza. Gli MRSA, analogamente agli altri stafilococchi coagulasi positivi meticillino-resistenti, sono resistenti *in vivo* a tutti i beta-lattamici (penicilline e cefalosporine) e frequentemente insensibili anche a molti agenti antimicrobici non beta-lattamici.²⁴ La recente comparsa di MRSA negli animali da compagnia è un motivo di preoccupazione non solo per le difficoltà terapeutiche che impone ma anche per il problema occupazionale legato all'esposizione al rischio di colonizzazione da parte di MRSA nel personale veterinario.³⁰⁻³⁷ Comunque, il problema principale nella dermatologia del cane e del gatto è rappresentato dalla rapida diffusione di ceppi di *S. intermedius* meticillino-resistenti, oggi denominati MRSP (*S. pseudintermedius* meticillino-resistenti). Gli MRSP che si stanno diffondendo in Europa, inclusa l'Italia, sono tipicamente resistenti a fluorochinoloni, eritromicina, clindamicina e sulfamidici potenziati, in aggiunta a penicilline e cefalosporine.³⁸⁻⁴⁰ Il trattamento delle infezioni causate da MRSP è problematico, dati gli effetti indesiderati e la difficoltà di somministrazione delle, seppur scarse, opzioni terapeutiche alternative (es. aminoglicosidi). Vale la pena ricordare che le infezioni sostenute da MRSP possono essere contratte anche durante i periodi di ospedalizzazione degli animali da compagnia,⁴¹⁻⁴² al pari di quanto accade in medicina umana. La conseguente e necessaria decontaminazione degli ambienti, che possono rappresentare una fonte di colonizzazione-infezione sia per gli animali che per il personale che vi opera, può risultare difficile e costosa.^{27,43}

Se da un lato l'insorgenza nei batteri della resistenza tramite mutazioni cromosomiche o trasferimento genetico orizzontale non può essere prevenuta, dall'altro, la selezione di batteri resistenti può essere ritardata o ridotta limitando al massimo l'uso degli antibiotici.^{24,44} Come dimostrano i dati provenienti dalla medicina umana,⁴⁵⁻⁴⁶ gli antibiotici favoriscono la selezione e la diffusione di batteri antibiotico-resistenti, a prescindere dalla localizzazione dei patogeni e, di regola, tale selezione avviene nei batteri residenti, solo raramente nel patogeno verso cui la terapia è mirata. Serve quindi un'attitudine responsabile nei confronti dell'uso degli antibiotici, mirante a minimizzare gli effetti sulla selezione di antibiotico-resistenze e, conseguentemente, a preservare l'efficacia degli antibiotici attualmente disponibili in medicina veterinaria.^{24,47} Al fine di ridurre l'uso indiscriminato degli antibiotici sistemici nel trattamento delle piodermiti nel cane e nel gatto e di contrastare lo sviluppo e la diffusione di batteri multi-resistenti

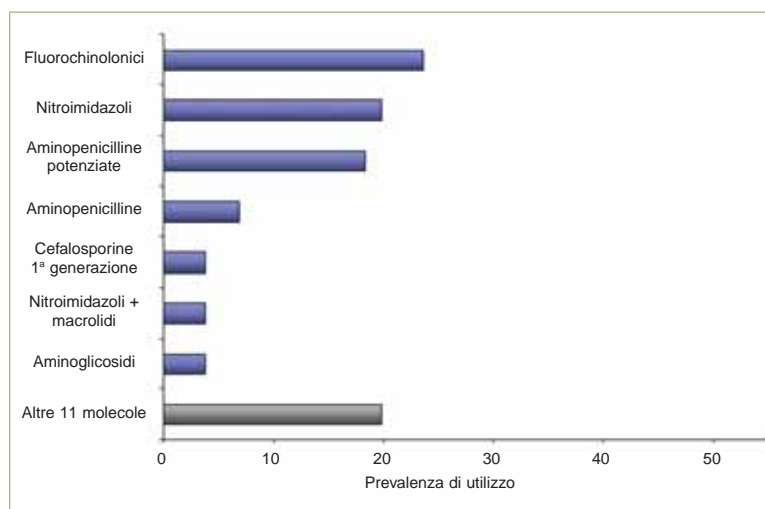


FIGURA 1 - Parametri di conformità ai principi di uso prudente degli antibiotici (Sala et al. 2006). Classi di antibiotici usati come prima scelta nelle gastroenteriti. Il grafico evidenzia un uso irrazionale di certi antibiotici ad ampio spettro (fluorochinoloni, aminopenicilline potenziate e cefalosporine) nel trattamento della gastroenterite del cane e del gatto.

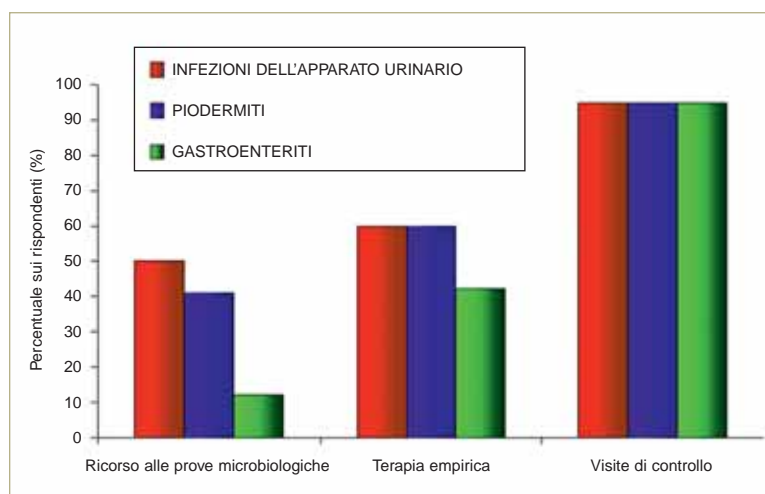


FIGURA 2 - Comportamenti dichiarati sull'uso prudente degli antibiotici tra i veterinari clinici degli animali da compagnia in Italia (Sala et al. 2006). Percentuali sui rispondenti, in un campione di 141 veterinari, a domande riguardanti il ricorso alle analisi di laboratorio, alla terapia empirica ed alle visite di controllo in diversi problemi clinici del cane e del gatto. Dal grafico emerge che solo il 40% dei veterinari fa "sempre" o "spesso" ricorso alle prove microbiologiche nei casi di piodermite. Oltre il 60% dei veterinari esegue terapia empirica in attesa dei risultati del laboratorio.

in queste specie, sono state recentemente proposte delle linee guida²⁴ che possono essere riassunte in 3 punti fondamentali:

- Minimizzare l'uso di antibiotici sistemici
- Fare ricorso a tutti i mezzi possibili per eseguire una terapia antibiotica mirata
- Usare gli antibiotici in modo razionale.

MINIMIZZARE L'USO DI ANTIBIOTICI SISTEMICI

Dal momento che, con l'esposizione dei batteri agli antibiotici, la selezione dell'antibiotico-resistenza è inevitabile, il modo più semplice ed efficace per contenere il problema è limitare l'uso degli antibiotici a casi di effettiva necessità.^{16,24} Si comprende quindi che, in primo luogo, è necessaria una diagnosi corretta di podermite, a cui seguirà una decisione terapeutica variabile in funzione del quadro clinico-patologico. Se per esempio all'esame citologico si osserva un numero elevato di batteri di forma coccacea sulla superficie cutanea (> 5 per campo microscopico ad immersione), specie in assenza di cellule infiammatorie, dovrebbe essere diagnosticata più propriamente una proliferazione batterica, cioè una colonizzazione "eccessiva", piuttosto che una podermite.^{48,49} In questi casi, fra cui si annoverano le podermi "di superficie" (es. dermatiti delle pieghe cutanee, dermatite piotraumatica) e la cosiddetta sovracrescita batterica (*bacterial overgrowth*), la terapia antibiotica sistemica potrebbe essere evitata, pur essendone stata riportata l'efficacia clinica.⁴⁹

L'uso della terapia antibiotica sistemica potrebbe essere evitato anche in alcuni casi di podermite muco-cutanea (Fig. 3), nelle podermi superficiali localizzate (es. impetigine, dermatite piotraumatica con follicolite batterica circostante) o distribuite su ampie aree cutanee ma con un numero ridotto di lesioni, ed in alcuni casi di podermite profonda localizzata (es. podermite dei punti d'appoggio nel cane o foruncolosi batterica secondaria ad acne nel gatto). In tutti questi casi sarebbe consigliabile utilizzare antiseptici e/o, nel caso di lesioni localizzate, antibiotici ad uso topico. L'applicazione topica di antibiotici permette di raggiungere elevate concentrazioni di farmaco nel sito d'infezione, in taluni casi superiori alle concentrazioni necessarie ad eliminare i ceppi resistenti. È importante ricordare che è stata recentemente riportata l'efficacia *in vitro* di acido fusidico e mupirocina nei confronti di ceppi di MRSP isolati da cani e gatti.⁵⁰

Il principale vantaggio dei prodotti antimicrobici ad uso topico è che sono scarsamente assorbiti nel circolo ematico ed agiscono esclusivamente nella sede d'infezione, senza favorire la selezione di ceppi resistenti in altre sedi, dove risiedono

gran parte dei batteri normalmente residenti (es. apparato digerente o respiratorio). Sulla base di queste considerazioni gli autori ritengono che sia importante massimizzare l'uso di lavaggi e idromassaggi con antiseptici, sia come unico presidio terapeutico che come complemento della terapia antibiotica sistemica. Allo stato attuale della conoscenza scientifica, l'utilizzo di antiseptici non sembra favorire in modo diretto la selezione di resistenze.⁵¹⁻⁵² L'uso di clorexidina 2%, per esempio, si è dimostrato fondamentale per la terapia di alcuni casi di podermite nel cane causati da MRSP.³⁸ Anche altri antiseptici con attività biocida, per esempio etil-lattato, povidone iodato, triclosan e perossido di benzoile, sono efficaci nei confronti degli stafilococchi.^{2,53}

Un modo indiretto per minimizzare l'uso di antibiotici è quello di limitare il più possibile l'insorgenza e la frequenza di recidive della podermite. La ricerca della causa primaria, sottostante le podermi, rappresenta un punto fondamentale nell'iter diagnostico-terapeutico e dovrebbe essere sempre intrapresa in caso di infezioni ricorrenti. I batteri causa di podermite sono infatti per lo più agenti patogeni secondari, residenti sulla cute normale, e nessuna terapia antibiotica potrà mai essere risolutiva senza rimuovere o controllare la causa primaria. Nel caso in cui la podermite sia favorita da cause primarie non eliminabili e/o non facilmente controllabili (es. dermatite atopica nel cane) diventa particolarmente difficile ridurre l'insorgenza e la frequenza di recidive. Nel gatto, le podermi ricorrenti possono essere favorite, per esempio, da difetti idiopatici di cheratinizzazione follicolare (acne felina)⁵⁴ o da infezioni retrovirali.^{2,55}



FIGURA 3 - Pastore tedesco, maschio, 8 anni di età. Podermite muco-cutanea circoscritta alla regione perioculare bilaterale. In questo caso è possibile considerare l'uso di una terapia antibiotica topica.

Dal momento che gli antibiotici selezionano la resistenza non solo nel patogeno verso cui la terapia è mirata ma anche e soprattutto nei batteri residenti, inclusi gli stafilococchi, l'uso prudente di antibiotici non deve essere limitato al trattamento delle piodermiti, ma deve necessariamente estendersi alla terapia di altre vere o presunte infezioni batteriche del cane e del gatto. Per esempio, il frequente ricorso a fluorochinoloni, aminopenicilline ed, in misura minore, cefalosporine nel trattamento della gastroenterite (Fig. 1) è ingiustificato in quanto questo problema spesso non è riconducibile a cause batteriche.⁵⁶ Inoltre, la gastroenterite batterica nel cane, oltretutto essere rara, è normalmente causata da clostridi,⁵⁷ quindi richiede l'uso di molecole attive verso questi microrganismi anaerobi, più specificamente il metronidazolo nel caso di *C. difficile* e la tilosina o la penicillina nel caso di *C. perfringens*. L'uso di altri antibiotici non sortisce alcun effetto positivo sulla salute dell'animale e contribuisce a favorire la selezione di resistenze negli stafilococchi che risiedono sulla cute ed in altri patogeni opportunisti residenti nella microflora commensale. A questo proposito vale la pena ricordare che in medicina umana, in caso di diarrea acuta, la terapia antibiotica è consigliata solo nel paziente con funzione del sistema immunitario compromessa, in particolare se presenta segni di sepsi, ed in soggetti predisposti a gravi complicazioni.⁵⁸ Un altro caso in cui il frequente ricorso agli antibiotici, in particolare quelli ad ampio spettro, non è giustificato, sono le infezioni delle prime vie respiratorie, sia nel cane che nel gatto. Queste infezioni, infatti, sono spesso di natura virale.⁵⁵ L'infezione respiratoria batterica più comune nel cane, per altro, è la cosiddetta tosse dei canili, che è di regola auto-limitante ed il cui agente eziologico, *Bordetella bronchiseptica*, è scarsamente sensibile alle cefalosporine.

FARE RICORSO A TUTTI I MEZZI POSSIBILI PER ESEGUIRE UNA TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA

Idealmente, la terapia antibiotica sistemica dovrebbe essere mirata (basata sui risultati dei test di sensibilità). Nel caso in cui la scelta dell'antibiotico sia empirica (instaurata senza l'ausilio dei test di sensibilità agli antibiotici), c'è infatti il rischio che sia inappropriata, cioè non adeguata a controllare l'infezione batterica in atto.⁵⁹ Questo, oltre a rendere inefficace la terapia, rappresenta una causa favorente la selezione di batteri resistenti agli antibiotici. Le diverse misure che possono essere adottate per razionalizzare l'uso della terapia antibiotica empirica, qualora non sia possibile eseguirne una mirata, sono riassunte nella Tabella 1.

Gli esami citologici sono importanti sia per otte-

TABELLA 1
Misure atte a razionalizzare l'uso della terapia antibiotica sistemica empirica qualora non sia possibile eseguirne una mirata

- Eseguire esami citologici per confermare che il problema cutaneo sia associato alla presenza di batteri di forma coccacea (presumibilmente *S. pseudintermedius*)
- Evitare l'uso di cefalosporine di terza e quarta generazione e di fluorochinoloni
- Registrare ed analizzare i dati degli antibiogrammi per definire ed implementare un protocollo terapeutico all'interno della propria clinica

nere una diagnosi corretta di piodermite, ed evitare quindi l'uso di antibiotici sistemici laddove non sia necessario, sia per decidere se può essere presa in considerazione la terapia antibiotica empirica. Per diagnosticare una piodermite, infatti, oltre ai segni clinici suggestivi (es. papule, pustole, collaretti epidermici, alopecia multifocale, noduli, fistole e ulcere) dovrebbero essere osservati, all'esame citologico, batteri di forma coccacea (stafilococchi) fagocitati dalle cellule infiammatorie (neutrofili e/o macrofagi).² Anche la colorazione di Gram potrebbe essere di aiuto per meglio caratterizzare i batteri osservati (gli stafilococchi sono cocchi Gram-positivi). La diagnosi di piodermite si basa normalmente sul quadro clinico-citologico e, meno frequentemente, sui risultati di prove microbiologiche. È importante ricordare che, a conoscenza degli autori, l'accuratezza diagnostica degli esami citologici e/o microbiologici non è stata specificamente studiata nella piodermite del cane e del gatto. Per quanto riguarda gli esami citologici, la possibilità di non visualizzare batteri nelle piodermiti profonde è riportata nei testi di dermatologia¹⁵ mentre non si accenna a questa eventualità per le piodermiti superficiali. A parere degli autori quest'ultima possibilità non può essere esclusa *a priori*. Da uno studio di Pinchbeck et al (2007)⁶⁰ si evince che la sensibilità degli esami microbiologici per la diagnosi di follicolite batterica superficiale nel cane è del 98,3%.

Il ricorso alla terapia antibiotica sistemica empirica nel cane può essere preso in considerazione nei casi di piodermite superficiale generalizzata, possibilmente non trattata precedentemente con cicli ripetuti di antibiotici, in cui all'esame citologico si osservino batteri di forma coccacea (presumibilmente *S. pseudintermedius*, patogeno la cui sensibilità agli antibiotici è al momento prevedibile nella maggior parte dei casi) e/o quando le condizioni dell'animale siano così gravi da non permettere l'attesa dei risultati dei test di sensibilità, che comunque devono essere eseguiti.

Per quanto riguarda gli antibiotici da scegliere per la terapia empirica, i cosiddetti antibiotici "di prima scelta", ci sono alcune differenze fra le varie fonti bibliografiche, che sono comunque concordi

nell'affermare che deve essere evitato l'uso di cefalosporine di terza e quarta generazione e di fluorochinoloni.^{4,61-62} In medicina umana è stato infatti ampiamente dimostrato che gli stafilococchi meticillino-resistenti multi-resistenti si diffondono proporzionalmente all'uso di queste ultime classi di antibiotici.⁶³⁻⁶⁵ La selezione di batteri multi-resistenti in seguito alla somministrazione orale di enrofloxacin è stata dimostrata in studi sperimentali anche nel cane.⁶⁶ Purtroppo, i risultati di una recente indagine in Italia indicano che le cefalosporine di terza e quarta generazione ed i fluorochinoloni sono usati come antibiotici "di prima scelta" nel trattamento delle piodermiti da circa il 15% dei veterinari (Fig. 4).¹⁵ La percentuale sale addirittura fino al 75% nei problemi dell'apparato urinario.¹⁵

Nei testi più recenti di dermatologia veterinaria,^{2,4} tra gli antibiotici "di prima scelta" per trattare le piodermiti nel cane sono incluse le cefalosporine di prima generazione (cefalexina, cefadroxil), le penicilline antistafilococche resistenti alle beta-lattamasi (es. oxacillina), le penicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi (amoxicillina combinata con acido clavulanico) e i sulfamidici potenziati. Tuttavia, l'uso dei sulfamidici potenziati non viene comunemente consigliato nella pratica clinica perché nel cane possono causare effetti indesiderati, tra cui febbre, piastrinopenia, epatopatie, ipotiroidismo, neutropenia, cheratocongiuntivite secca, anemia emolitica e poliartriti.⁶⁷ Watson and Sykes (2006)⁶¹ suggeriscono di trattare le piodermiti nel cane con cefalosporine di prima generazione, oxacillina e lincosamidi (lincomicina, clindamicina). Guardabassi et al. (2008)⁶² consigliano di trattare il "primo episodio" di piodermite superficiale generalizzata con lincomicina o clindamicina, mentre, per trattare empiricamente piodermiti superficiali ricorrenti o piodermiti profonde, anche in attesa dei risultati del test di sensibilità, si suggerisce l'uso di amoxicillina combinata con acido clavulanico, cefalexina o cefadroxil. Gli antibiotici suggeriti da Watson and Sykes (2006)⁶¹ per la terapia delle follicoliti e foruncolosi nel gatto, se causate da *Staphylococcus* spp., sono lincomicina e clindamicina.

Negli studi sull'antibiotico-resistenza, negli ultimi 5-10 anni non si evidenzia, in generale, un'aumentata resistenza di *S. pseudintermedius* nei confronti di alcuni degli antibiotici suggeriti per la terapia antibiotica empirica delle piodermiti.^{62,68-69} Se da un lato questi dati sulla sensibilità agli antibiotici dei ceppi di *S. pseudintermedius* non meticillino-resistenti sono confortanti e rendono ancora giustificabile il ricorso alla terapia empirica in casi selezionati di piodermite, dall'altro, negli ultimi 4-5 anni, si registra un aumento del numero dei casi riportati di infezioni sostenute da stafilococchi meticillino-resistenti multi-resistenti nel cane e nel gatto.⁷⁰⁻⁷¹ In uno studio eseguito negli Stati Uniti,

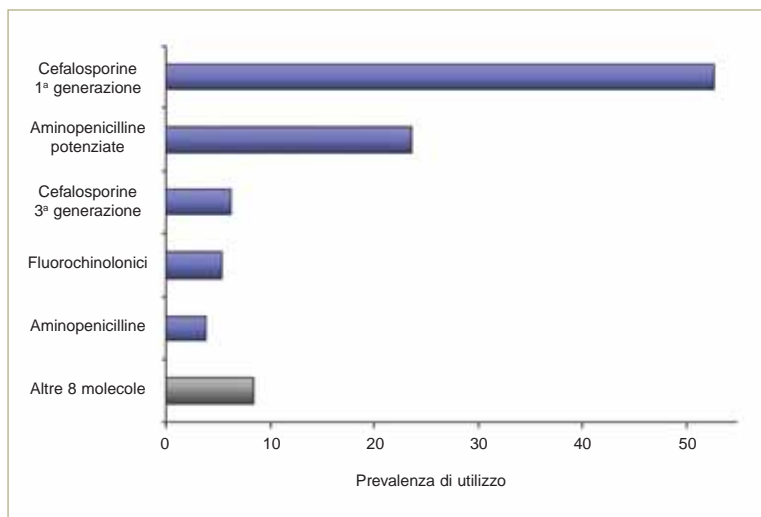


FIGURA 4 - Parametri di conformità ai principi di uso prudente degli antibiotici (Sala et al. 2006). Classi di antibiotici usati come prima scelta nelle piodermiti. Il grafico evidenzia un uso irrazionale di fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione, che, complessivamente, oltre il 15% dei veterinari intervistati dichiara di utilizzare come antibiotici di prima scelta.

MRSP è stato identificato in 2/90 isolati di stafilococchi provenienti da cani con piodermite (pari a circa il 2% dei casi).⁹ In uno studio più recente, sempre eseguito negli Stati Uniti, MRSP è stato isolato in 4/59 cani con infiammazione cutanea (pari a circa il 7% dei casi).¹² Nella zona di Roma, la frequenza di isolamento di MRSP da campioni provenienti da cani e gatti è rispettivamente del 2,3% e del 4,9%.³⁹ In una recente comunicazione, è stato inoltre riportato, in Italia, l'isolamento di 10 MRSP e 9 MRSA in 113 cani con piodermiti croniche ricorrenti (pari a circa il 17% dei casi).⁴⁰ Una frequenza simile (17% di MRSP) era stata precedentemente riportata, negli Stati Uniti, in campioni diagnostici provenienti da cani e gatti ospedalizzati.⁷² L'aumento del numero di casi di piodermite nel cane causati da MRSP indica che la sensibilità agli antibiotici di *S. pseudintermedius* rischia di diventare imprevedibile, cosa che rende impossibile la terapia empirica ed inevitabile quella mirata. Se non è possibile prevedere la sensibilità agli antibiotici dei batteri causa della piodermite o se si sospetta che i batteri siano resistenti a quegli antibiotici empiricamente ritenuti efficaci, prima di instaurare una terapia antibiotica sistemica è necessario eseguire un test di sensibilità *in vitro* (comunemente si eseguono test qualitativi con tecnica Kirby-Bauer). Vale la pena sottolineare che le piodermiti causate da stafilococchi meticillino-resistenti, da un punto di vista clinico e citologico, sono indistinguibili dalle piodermiti dovute a stafilococchi sensibili agli antibiotici beta-lattamici (penicilline e cefalosporine) quindi non esistono altri metodi, se non quelli microbiologici, per identificarle (Figg. 5-6). Alcuni esempi pratici di condizioni in cui è consigliabile eseguire un antibiogramma sono riassunti nella Tabella 2.



FIGURA 5 - Pit bull terrier, femmina, 3 anni di età. Piodermite profonda nella regione addominale ventrale (di origine attinica) causata da *S. (pseud)intermedius* sensibile alla maggior parte degli antibiotici testati, inclusi i beta-lattamici.



FIGURA 6 - Bull terrier maschio di 3 anni di età. Piodermite profonda nella regione tarsale (favorita dalla pressione sul punto di appoggio) causata da MRSP (*mecA* positivo) sensibile *in vitro* alla sola amikacina e resistente a tutti gli antibiotici testati, inclusi, oltre ai beta-lattamici, eritromicina, clindamicina, enrofloxacin, gentamicina, kanamicina, tetraciclina, trimetoprim-sulfametossazolo, rifampicina e mupirocina.

Il ricorso all'antibiogramma offre due vantaggi. In primo luogo permette di guidare o correggere la scelta dell'antibiotico sulla base di criteri oggettivi. In secondo luogo offre la possibilità di registrare i dati degli antibiogrammi eseguiti nel proprio ambito clinico durante il corso dell'anno e di confrontarli con i dati raccolti sull'efficacia della terapia (approccio *evidence-based*). Questo è senza dubbio il modo migliore per definire ed implementare protocolli efficaci per la terapia empirica.

TABELLA 2
Esempi di condizioni in cui è consigliabile eseguire un antibiogramma al fine di instaurare una terapia antibiotica sistemica mirata

- Piodermite ricorrente, superficiale e/o profonda, precedentemente trattata con cicli ripetuti di antibiotici
- Assenza di risposta adeguata alla terapia antibiotica sistemica empirica (corretta per classe di antibiotico, dose e durata del trattamento)
- Quadro clinico/citologico suggestivo di un'infezione causata da batteri la cui sensibilità agli antibiotici è imprevedibile (es. batteri di forma bastoncellare, Gram-negativi)
- Quadro clinico e/o citologico/dermatopatologico suggestivo di piodermite profonda in assenza di visualizzazione di batteri all'esame citologico

Questo approccio infatti tiene conto delle differenze geografiche nella distribuzione della antibiotico-resistenza e permette di identificare l'emergenza di nuove resistenze, rendendo così possibile la correzione dei protocolli terapeutici. Gli autori raccomandano la definizione di un protocollo per la terapia empirica all'interno di ogni clinica veterinaria, indipendentemente dal tipo e dalle dimensioni della stessa.

Per quanto riguarda l'esame batteriologico, si suggerisce, come riportato in alcuni studi,¹² di eseguirlo previa sospensione della terapia antibatterica, sistemica e topica, per almeno una settimana. La sospensione degli antimicrobici ha lo scopo di ridurre la possibilità di un'interferenza con la crescita batterica *in vitro*. Il materiale destinato all'esame colturale dovrebbe essere rappresentato, preferibilmente, dal contenuto di pustole intatte, la cui superficie viene delicatamente "rotta" con un ago sterile per raccoglierne il contenuto con un tampone sterile.² In assenza di pustole intatte, il campione può essere prelevato con un tampone sterile dalla superficie di collaretti epidermici⁷³ o dalla cute sottostante lesioni crostose.³⁸ Il materiale da utilizzare per le prove microbiologiche può anche essere rappresentato da scaglie e croste prelevate con pinza sterile.⁷⁴ Nel caso in cui il materiale venga prelevato dalla superficie cutanea c'è la possibilità che con l'esame colturale vengano isolati batteri, incluso *Staphylococcus* spp., residenti sulla cute ma non causa della piodermite in atto. Nelle infezioni profonde il materiale può essere prelevato con un tampone sterile da tragitti fistolosi o per ago-aspirazione da papule, placche o noduli (con siringa ed ago sterili).² Nelle piodermite profonde è spesso preferibile eseguire l'esame colturale di campioni biotici da cui, empiricamente, viene suggerito di rimuovere l'epidermide con una lama di bisturi sterile al fine di eliminare i batteri residenti e/o contaminanti.⁷⁵ È stato recentemente riportato che, in corso di infezioni batteriche profonde associate a dermatite da leccamento delle estremità nel cane, non sempre c'è

concordanza tra i risultati dell'esame colturale di materiale prelevato dalla superficie delle lesioni e quelli ottenuti dalla coltura di campioni biotipici.⁷⁵ Nel caso in cui vengano eseguite biopsie cutanee, sarebbe consigliabile destinare parte dei campioni agli esami dermatopatologici, anche per valutare la profondità delle lesioni. Sfortunatamente, non esistono linee guida che permettano di standardizzare le tecniche di prelievo del materiale destinato all'esame batteriologico nella dermatologia del cane e del gatto. Una volta eseguito il prelievo, è consigliabile inviare il materiale ad un laboratorio che sia in grado di operare con metodologie standardizzate. L'oxacillina dovrebbe essere inclusa fra gli antibiotici testati, dal momento che questa penicillina è l'antibiotico più affidabile per l'identificazione *in vitro* degli stafilococchi meticillino-resistenti.⁷⁶⁻⁷⁷ La presenza del gene che conferisce la resistenza alla meticillina (*mecA*) dovrebbe essere quindi confermata tramite tecniche di biologia molecolare (*polymerase chain reaction-PCR*) nei ceppi resistenti all'oxacillina.

USARE GLI ANTIBIOTICI IN MODO RAZIONALE

Quando vengono somministrati antibiotici ad uso sistemico, è importante usare regimi di trattamento appropriati, sia per quanto riguarda il dosaggio che la durata del trattamento. I fluorochinolonici, per esempio, dovrebbero essere somministrati usando dosaggi elevati entro i limiti consentiti dalla scheda tecnica, in quanto elevate concentrazioni di questi antibiotici sembrano prevenire la selezione di mutazioni che conferiscono resistenza.⁷⁸⁻⁷⁹ Empiricamente, nel cane, si suggerisce di protrarre la terapia antibiotica sistemica per una settimana oltre la risoluzione clinica in caso di piodermiti superficiali (durata minima della terapia tre settimane) e per due settimane in caso di piodermiti profonde (durata minima della terapia quattro settimane).^{2,24} È da tenere in considerazione che una terapia antibiotica sistemica interrotta troppo precocemente può favorire la recrudescenza dell'infezione ed aumentare il rischio di selezione di batteri resistenti. D'altro canto, anche una terapia antibiotica eccessivamente prolungata potrebbe favorire la proliferazione di eventuali batteri resistenti alla terapia. Diventa quindi essenziale spiegare al proprietario dell'animale l'importanza di somministrare l'antimicrobico per la durata indicata nella prescrizione, alla posologia corretta e a regolari intervalli di somministrazione. La *compliance* del proprietario, cioè l'aderenza alle istruzioni date, è fondamentale per ridurre il rischio di favorire la selezione di batteri antibiotico-resistenti. In generale, è più facile ottenere una buona *compliance* quando la terapia antibatterica è facile da somministrare, quando ne vengono chia-

ramente spiegati gli obiettivi ed i possibili effetti indesiderati, nonché quando vengono spiegate e scritte chiaramente tutte le informazioni (posologia, modalità di somministrazione e durata della terapia).⁸⁰ È inoltre importante controllare l'animale possibilmente prima del termine della terapia antibiotica per valutare la situazione cutanea. Per ridurre il rischio di favorire la selezione di batteri resistenti, sarebbe inoltre opportuno evitare l'uso prolungato di antibiotici a dosaggi sub-ottimali, come suggerito nei testi di dermatologia, per la terapia di piodermiti ricorrenti "idiopatiche".² Questi protocolli terapeutici, pur in grado di ritardare le recidive della piodermite nel cane,⁸¹ potrebbero favorire la selezione di batteri antibiotico-resistenti.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'uso prudente e razionale degli antibiotici nella terapia delle piodermiti, così come di altri processi patologici, nel cane e nel gatto, appare essenziale per ridurre il rischio di selezione e diffusione di batteri antibiotico-resistenti, alla luce anche di quanto già noto in medicina umana. L'antibiotico-resistenza negli animali da compagnia può avere conseguenze negative sia sulla salute umana che su quella animale. Alcuni patogeni riscontrati nel cane e nel gatto, tra cui gli MRSP e gli MRSA, sono infatti potenziale fonte di colonizzazione e/o infezione negli individui in contatto.⁸²⁻⁸⁴ Deve essere tuttavia ricordato che i ceppi di MRSA isolati dalle infezioni degli animali da compagnia appartengono spesso a cloni di origine nosocomiale umana, si tratta cioè di cosiddette "zoonosi inverse".^{31,85-88} Inoltre, anche quei batteri, come *S. pseudintermedius*, che raramente causano infezioni umane,⁸⁹ nel caso in cui siano antibiotico-resistenti, al pari di altri batteri antibiotico-resistenti presenti negli animali da compagnia, possono rappresentare un potenziale serbatoio di geni di resistenza per i batteri, patogeni opportunisti, che colonizzano le mucose esterne dei proprietari degli animali e/o del personale veterinario in contatto. Per quanto riguarda la salute animale, vale la pena sottolineare che l'antibiotico-resistenza negli animali da compagnia è causa di difficoltà terapeutiche che talvolta possono arrivare a porre a rischio la vita stessa degli animali.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il dott. Marcello Sala (Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Regioni Lazio e Toscana) e la dott. ssa Livia Malandrucchio (ASL Roma/D) per aver consentito l'utilizzo dei grafici dell'indagine RESPET.

Parole chiave

Cane, gatto, antibiotici, piodermite.

■ Prudent and rational use of antibiotics for treatment of canine and feline pyoderma

Summary

The recent emergence of multi-resistant bacteria in dogs and cats emphasizes the need to promote a prudent and rational use of antibiotics in companion animal veterinary medicine. The objective of this paper is to sensitize veterinarians to problems related to the use of antibiotics, especially to the use, sometimes unjustifiable and irrational, of broad spectrum molecules such as third and fourth generation cephalosporins and fluoroquinolones. Although the paper focuses on antibiotic therapy of canine and feline pyoderma, many of the concepts may be applied to antibiotic treatment of other

companion animal conditions and, in general terms, to antibiotic therapy in veterinary medicine. The spread of antibiotic resistance can be reduced in at least three ways: i) minimizing the use of systemic antibiotics, thus reducing the selective pressure on resident bacteria in favour of resistant strains; ii) using all the available diagnostic procedures to perform targeted antimicrobial therapy or, alternatively, appropriate empirical therapy, including cytological-dermatopathological examinations, microbiological analyses and the definition of therapeutic protocols based on sensitivity tests performed within the clinic, and iii) using antibiotics in a rational manner, particularly concerning the dose, the duration of treatment and owners' compliance. The three above-mentioned points will be explained based on both published data and the authors' experience.

Key words

Dog, cat, antibiotics, pyoderma.

BIBLIOGRAFIA

- Ihrke PJ: Integumentary infections. In: Infectious Diseases of the dog and cat. 3rd Ed. St. Louis, Saunders Elsevier, 2006, pp 807-823.
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Muller & Kirk's Small animal dermatology. 6th Edition. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001.
- Lloyd DH: Resistenza antimicrobica degli stafilococchi. 53° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini, 2006, pp 158-159.
- Medleau L, Hnilica KA. Small Animal Dermatology. A colour atlas and therapeutic guide. 2th Edition. St. Louis, Saunders-Elsevier, 2006, pp 25-61.
- Devriese, LA, Vancanneyt M, Baele M, Vaneechoutte M, et al: Staphylococcus pseudintermedius sp. nov., a coagulase-positive species from animals. Int J Syst Evol Microbiol 55:1569-1573, 2005.
- Devriese, LA, Hermans, K, Baele, M, Haesebrouck F: Staphylococcus pseudintermedius versus Staphylococcus intermedius. Vet Microbiol 133:206-207, 2009.
- Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N et al: Reclassification of phenotypically identified Staphylococcus intermedius strains. J Clin Microbiol 45:2770-2778, 2007.
- Frank LA, Kania SA, Hnilica KA, Wilkes RP, et al: Isolation of Staphylococcus schleiferi from dogs with pyoderma. J Am Vet Med Assoc 222:451-454, 2003.
- Kania SA, Williamson NL, Frank LA, Wilkes RP, et al: Methicillin resistance of staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma. Am J Vet Res 65:1265-8, 2004.
- May ER, Hnilica KA, Frank L, Jones RD et al: Isolation of Staphylococcus schleiferi from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma or both. J Am Vet Med Assoc 227:928-931, 2005.
- Abraham JL, Morris DO, Griffeth GC, Shofer FS, et al: Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and Staphylococcus schleiferi ssp. schleiferi. Vet Dermatol 18:252-9, 2007.
- Griffeth GC, Morris DO, Abraham JL, Shofer FS, et al: Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and Staphylococcus schleiferi in dogs with healthy and inflamed skin. Vet Dermatol 19:142-9, 2008.
- SVARM 2006. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. 2006. Uppsala, Sweden. Available at: <http://www.sva.se>. Accesso al sito 25 febbraio 2009.
- DANMAP 2006. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. Copenhagen, Denmark. Available at: <http://www.danmap.org>. Accesso al sito 25 febbraio 2009.
- Sala M, Malandrucchio L, Binkin N, Battisti A: 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. Available at: <http://www.epi-centro.iss.it/ben/2006/marzo/1.asp>. Accesso al sito 25 febbraio 2009.
- Prescott JF, Hanna WJB, Reid-Smith, Drost K: Antimicrobial drug use and resistance in dogs. Can Vet J 43:107-116, 2002.
- Hoekstra KA, Paulton RIL: Clinical prevalence and antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus and Staph. intermedius in dogs. J Appl Microbiol 93:406-413, 2002.
- Malik S, Peng H, Barton MD: Antibiotic resistance in staphylococci associated with cats and dogs. J Appl Microbiol 99:1283-1293, 2005.
- Authier S, Paquette D, Labrecque O, Messier S: 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. Can Vet J 47:774-778, 2006.
- Ball KR, Rubin JE, Chirino-Trejo M, Dowling PM: Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002-2007. Can Vet J 49:985-990, 2008.
- Gottlieb S, Wigney DI, Martin PA, Norris JM, et al: Susceptibility of canine and feline Escherichia coli and canine Staphylococcus intermedius isolates to fluoroquinolones. Aust Vet J 86:147-152, 2008.
- Weese JS: Antimicrobial resistance in companion animals. Anim Health Res Rev 9: 169-176, 2008.
- Umber JK, Bender JB et al: Pets and Antimicrobial Resistance. Vet Clin North Am Small Anim Pract 39:279-92, 2009.
- Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H: Guide to Antimicrobial use in animals. Oxford, Wiley-Blackwell, 2008.
- Duquette RA, Nuttall TJ: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in dogs and cats: an emerging problem? J Small Anim Pract 45: 591-597, 2004.
- Weese JS: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: An emerging pathogen in small animals. J Am Anim Hosp Assoc 41:150-157, 2005.
- Leonard FC, Markey BK: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in animals: A review. Vet J 175:27-36, 2008.
- Vitale CB: Methicillin-resistant canine pyoderma. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. Eds. JD Bonagura, DC Tvedt. St. Louis, Saunders-Elsevier, 2009.
- Lowy FD: Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. J Clin Invest 111:1265-1273, 2003.

30. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH: Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 54:321-332, 2004.
31. Loeffler A, Boag AK, Sung J, Lindsay J, et al: Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital. *J Antimicrob Chemother* 56:692-697, 2005.
32. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Low DE, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *emerging infectious diseases* 12:1933-1938, 2006.
33. Wulf M, van Nes A, Eikelenboom-Boskamp A, de Vries J, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary doctors and students, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 12:1939-1941, 2006.
34. Leonard FC, Abbott Y, Rossney A, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a veterinary surgeon and five dogs in one practice. *Vet Rec* 158:155-159, 2006.
35. Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a Veterinary Teaching Hospital. *J Clin Microbiol* 45:1118-1125, 2007.
36. Lloyd DH: Reservoirs of antimicrobial resistance in pet animals. *Clin Infect Dis* 45:S148-52, 2007.
37. Moodley A, Nightingale EC, Stegger M, Nielsen SS, et al: High risk of nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners. *Scand J Work Environ Health* 34: 151-157, 2008.
38. Loeffler A, Linek M, Moodley A, Guardabassi L, et al: First report of multiresistant, mecA-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Vet Dermatol* 18:412-421, 2007.
39. Iurescia M., Franco A., Di Egidio A, Cordaro G et al: Stafilococchi coagulasi positivi meticillino-resistenti in animali da compagnia: la sorveglianza passiva nell'area romana 2005-2007. IX Congresso Nazionale S.I.Di.L.V, Roma, 2007, pp 78-79.
40. Vercelli A., Carnevale M., Cornegliani L. Multidrug and methicillin-resistance in *Staphylococcus* spp. canine recurrent superficial and deep pyoderma in Italy. *Vet Dermatol* 19 (Suppl 1):37, 2008.
41. Weese JS, Faires M, Rousseau J, Bersenas AME, et al: Cluster of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a small animal intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc* 231:1361-1364, 2007.
42. Walther B, Wieler LH, Friedrich AV, Hanssen A-M, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from small and exotic animals at a university hospital during routine microbiological examinations. *Vet Microbiol* 127:171-178, 2008.
43. Mclean CL, Ness MG: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a veterinary orthopaedic referral hospital: staff nasal colonisation and incidence of clinical cases. *J Small Anim Pract* 49:170-177, 2008.
44. Clarke CR: Antimicrobial resistance. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 36:987-1001, 2006.
45. Lipsitch M, Samore MH: Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infectious Diseases* 8:347-354, 2002.
46. Monroe S, Polk R: Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 3:496-501, 2000.
47. Boothe DM: Principles of antimicrobial therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 36:1003-1047, 2006.
48. Lloyd DH: Sovracrescita batterica cutanea nel cane. 53° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini, 2006, pp 160-161.
49. Pin D, Carlotti DN, Jasmin P, DeBoer DJ, et al: Prospective study of bacterial overgrowth syndrome in eight dogs. *Vet Rec* 158:437-441, 2006.
50. Loeffler A, Baines SJ, Toleman MS, Felmingham D, et al: In vitro activity of fusidic acid and mupirocin against coagulase-positive staphylococci from pets. *J Antimicrob Chemother* 62:1301-1304, 2008.

l'unica linea antimicotica davvero completa

Se il vostro problema ha un nome solo e si ripresenta con facce diverse, anche la soluzione ha solo un nome, con una gamma di prodotti diversi ma tutti mirati al trattamento delle micosi.

Solo Janssen Animal Health ha una gamma di prodotti per i test, diagnosi e trattamento locale e ambientale specifici antimicotici



Itrafungol®

Antimicotico sistemico per via orale

RICETTA SEMPLICE RIPETIBILE



Imaverol®

Soluzione antimicotica per uso topico

SENZA OBBLIGO DI PRESCRIZIONE



Clinafarm®

Trattamento fungicida e sporicida di oggetti ed ambienti

PRESIDIO MEDICO-CHIRURGICO



InTrayDM®

Test per la diagnosi di dermatofiti a viraggio di colore

120_Mil08

51. Russell A: Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 3:794-803, 2003.
52. Weber DJ, Rutala WA: Use of germicides in the home and the healthcare setting: is there a relationship between germicide use and antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 10:1107-1119, 2006.
53. Mueller RS: Topical dermatological therapy. In: *Small animal clinical pharmacology* 2nd ed. Eds JE Maddison, SW Page, DB Church. St. Louis, Saunders Elsevier, 2008, pp 546-556.
54. Jazic E, Coyner KS, Loeffler DG, Lewis TP: An evaluation of the clinical, cytological, infectious and histopathological features of feline acne. *Vet Dermatol* 17:134-140, 2006.
55. Greene CE: *Infectious diseases of the dog and cat*. St. Louis, Saunders Elsevier, 2006.
56. Cave NJ, Marks SL, Kass PH, Melli AC, et al: Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc* 221:52-59, 2002.
57. Marks SL, Kather EJ, Kass PH, Melli AC: Genotypic and phenotypic characterization of *Clostridium perfringens* and *Clostridium difficile* in diarrheic and healthy dogs. *J Vet Intern Med* 16:533-540, 2002.
58. Bos JC, Schultz C, Vandenbroucke-Grauls CMJ, Speelman P, et al: SWAB guidelines for antimicrobial therapy of acute infectious diarrhoea. *The Netherlands Journal of Medicine* 64:395-402, 2006.
59. Davey PG, Marwick C: Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 14 (Suppl. 3):15-21, 2008.
60. Pinchbeck L R, Cole LK, Hillier A, Kowalski JJ, et al: Pulsed-field gel electrophoresis patterns and antimicrobial susceptibility phenotypes for coagulase-positive staphylococcal isolates from pustules and carriage sites in dogs with superficial bacterial folliculitis. *Am J Vet Res* 68:535-542, 2007.
61. Watson ADJ, Sykes JE: Antimicrobial drug use in dogs and cats. In: *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine*. 4th Ed. Eds S Giguère, JF Prescott, JD Baggott, RD Walker, PM Dowling. Oxford, Blackwell Publishing, 2006, pp 463-483.
62. Guardabassi L, Houser GA, Frank LA, Papich MG: Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. In: *Guide to Antimicrobial use in animals*. Eds. L Guardabassi, LB Jensen and H Kruse. Oxford, Wiley-Blackwell, 2008, pp 183-206.
63. Dancer SJ: The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 48:463-478, 2001.
64. Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, et al: Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 58:878-881, 2006.
65. LeBlanc L, Pépin J, Toulouse K, Ouellette M-F, et al: Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 12:1398-1405, 2006.
66. Trott DJ, Filippich LJ, Bensink JC, Downs MT, et al: Canine model for investigating the impact of oral enrofloxacin on commensal coliforms and colonization with multidrug-resistant *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 53:439-443, 2004.
67. Trepanier LA, Danhof R, Toll J, Watrous D: Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Intern Med* 17:647-52, 2003.
68. Ganière JP, Médaille C, Mangion C: Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. *J Vet Med B* 52:25-31, 2005.
69. Pedersen K, Pedersen K, Jensen H, Finster K, et al: Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. *J Antimicrob Chemother* 60:775-781, 2007.
70. Futagawa-Saito K, Ba-Thein W, Fukuyasu T: High occurrence of multi-antimicrobial resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from healthy and diseased dogs and domesticated pigeons. *Res Vet Sci* 83:336-9, 2007.
71. Jones RD, Kania SA, Rohrbach BW, Frank L et al: Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1,772 samples (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc* 230:221-227, 2007.
72. Morris DO, Rook KA, Shofer FS, Rankin SC: 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). *Vet Dermatol* 17:332-337, 2006.
73. White SD, Brown AE, Chapman PL, Jang SS et al: Evaluation of aerobic bacteriologic culture of epidermal collarette specimens in dogs with superficial pyoderma. *J Am Vet Med Assoc* 226:904-908, 2005.
74. Vaughan DF, Lemarie SL: Comparison of culture and susceptibility results of superficial versus biopsy specimens in dogs with superficial pyoderma. 23rd Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum, Denver, 2008, p 182.
75. Shumaker AK, Angus JC, Coyner KS, Loeffler DG, et al: Microbiological and histopathological features of canine acral lick dermatitis. *Vet Dermatol* 19:288-298, 2008.
76. Bemis DA, Jones RD, Hiatt LE, Ofori ED, et al: Comparison of tests to detect oxacillin resistance in *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus schleiferi*, and *Staphylococcus aureus* isolates from canine hosts. *J Clin Microbiol* 44:3374-3376, 2006.
77. Bemis DA, Jones RD, Frank LA, Kania SA: Evaluation of susceptibility test breakpoints used to predict *mecA*-mediated resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs. *J Vet Diagn Invest* 21:53-58, 2009.
78. Smith HJ, Nichol KA, Hoban DJ, Zhanel GG: Stretching the mutant prevention concentration (MPC) beyond its limits. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51:1323-1325, 2003.
79. Pasquali F, Manfreda G: Mutant prevention concentration of ciprofloxacin and enrofloxacin against *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Vet Microbiol* 119:304-310, 2006.
80. Page SW, Maddison JE: Principles of clinical pharmacology. In: *Small animal clinical pharmacology* 2nd ed. Eds JE Maddison, SW Page, DB Church. St. Louis, Saunders Elsevier, 2008, pp 1-26.
81. Carlotti DN, Jasmin P, Gardey L, Sanquer A: Evaluation of cephalexin intermittent therapy (weekend therapy) in the control of recurrent idiopathic pyoderma in dogs: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. In: *Advances in Veterinary Dermatology*. Eds A Hillier, AP Foster, KW Kwochka. Vol. 5. Oxford, Blackwell Publishing, 2005, pp 137-151.
82. Guardabassi L, Loeber ME, Jacobson A: Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. *Vet Microbiol* 98:23-27, 2004.
83. Vitale CB, Gross TL, Weese JS: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cat and owner. *Emerg Infect Dis* 12:1998-2000, 2006.
84. Van Duijkeren E, Houwers DJ, Schoormans A, Broekhuizen-Stins MJ, et al: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* between humans and animals. *Vet Microbiol* 128:213-215, 2008.
85. Van Duijkeren E, Wolfhagen MJHM, Box ATA, Heck MEOC, et al: Human-to-dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 10:2235-2237, 2004.
86. Van Duijkeren E, Wolfhagen MJHM, Heck MEOC, Wannet WJB: Transmission of a panton-valentine leucocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog. *J Clin Microbiol* 43: 6209-6211, 2005.
87. Weese JS, Dick H, Willey BM, McGeer A, et al: Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Vet Microbiol* 115: 148-155, 2006.
88. Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 13:255-258, 2007.
89. Van Hoovels L, Vankeerberghen A, Boel A, Van Vaerenbergh K, et al: First case of *Staphylococcus pseudintermedius* infection in a human. *J Clin Microbiol* 44:4609-4612, 2006.