

Linee guida suggerite per l'utilizzo degli antibiotici nelle infezioni cutanee batteriche: seconda parte - Scelta dell'antibiotico, trattamento e compliance

RIASSUNTO

Gli antibiotici sistemici sono molto importanti in ambito veterinario e la resistenza verso questi suscita grande preoccupazione. Una corretta gestione dell'antibiotico sarà importante nel mantenere l'efficacia clinica, riducendo lo sviluppo e la diffusione della resistenza antimicrobica. Le piodermiti sono una delle cause principali che portano all'uso dell'antibiotico sistemico nei cani e nei gatti. Una gestione adeguata di queste infezioni è, quindi, fondamentale per qualsiasi politica di responsabile uso di antibiotici. Gli obiettivi della terapia sono confermare che un'infezione sia presente, identificare il battere responsabile, selezionare l'antibiotico più appropriato, assicurarsi che l'infezione sia trattata correttamente e identificare e gestire correttamente le patologie sottostanti. Questo è il secondo di due articoli che forniscono linee guida provate per aiutare i praticanti ad affrontare questi problemi. La prima parte ha trattato i segni clinici, la citologia e gli esami colturali per arrivare alla diagnosi. Questo articolo tratta, invece, le motivazioni per scegliere la terapia antibiotica topica e sistemica, come scegliere i farmaci di prima, di seconda e di terza scelta, la dose e la durata della terapia, la compliance e l'identificazione delle patologie predisponenti sottostanti. Inoltre, sono presenti le guide in caso di fallimento terapeutico e per l'igiene ambientale. Queste linee guida aiuteranno i veterinari a evitare lo sviluppo e la propagazione di ceppi batterici antibiotico-resistenti.

TERAPIA: SELEZIONARE L'ANTIBIOTICO APPROPRIATO

Trattamento sistemico o topico?

Una volta che la piodermite è stata diagnosticata è importante considerare se l'infezione è abbastanza profonda, grave e/o generalizzata da giustificare il trattamento con antibiotici sistemici. Per le infezioni lievi, superficiali e/o focali sono da preferirsi shampoo e spray antisettici topici o anche antibiotici topici qualora gli antisettici non bastassero a guarire l'infezione. I trattamenti con antisettici topici possono accelerare la guarigione o ridurre l'uso della terapia sistemica¹⁻³.

Antibiotici sistemici

Se gli antibiotici sistemici sono considerati la migliore soluzione, ci sono 5 punti importanti da tenere in considerazione:

- La maggior parte delle infezioni cutanee è causata da stafilococchi coagulasi-positivi.
- La cute è l'organo più vasto del corpo e l'apporto di sangue che riceve è in confronto scarso.
- La durata del trattamento è direttamente proporzionale alla profondità dell'infezione.
- La maggior parte delle piodermiti è secondaria ad altre malattie, che devono essere controllate per ottenere la guarigione clinica.
- L'utilizzo di antisettici topici velocizza la guarigione dell'infezione.

L. Beco

DVM, Dip ECVD, Cabinet Vétérinaire - Spa, Belgium

E. Guaguère

DVM, Dip ECVD, DESV D, Clinique Vétérinaire Saint-Bernard Lomme, France

C. Lorente Méndez

DVM, PhD, Dip ECVD, Centro de Dermatología Veterinaria ADERVET, Madrid, Spain

C. Noli

DVM, DipECVD, Servizi Dermatologici Veterinari, Peveragno (CN), Italy

T. Nuttall

BSc, BVSc, CertVD, PhD, CBiol, MSB, MRCVS, The University of Liverpool, School of Veterinary Science, United Kingdom

M. Vroom

DVM, DipECVD, Veterinaire Specialisten Oisterwijk, The Netherlands

Tradotto con autorizzazione da "Veterinary Record" Volume 172, Issue 6.

La scelta dell'antibiotico

La maggior parte delle infezioni cutanee negli animali da compagnia è associata a stafilococchi coagulasi-positivi, tra questi, lo *Staphylococcus pseudintermedius* (che appartiene al gruppo dello *Staphylococcus intermedius* [SIG]) è il responsabile principale della piodermite nel cane^{4,5}. Ci sono molti studi che descrivono la sensibilità degli SIG isolati⁶⁻¹⁵. Questi studi hanno dimostrato che la sensibilità all'antibiotico è variabile. In particolare, il numero di farmacoresistenze, multi-resistenze (es. resistenze a tre o più classi antibiotiche), meticillino-resistenze isolate sono in continuo aumento. Sono necessari pertanto aggiornamenti regolari sui *pattern* di suscettibilità agli antimicrobici usati in medicina veterinaria¹⁶. Inoltre, la sensibilità varia di paese in paese e i veterinari clinici dovrebbero usare i dati riguardanti la propria zona. Una recente *review* sull'uso degli antibiotici sistemici per il trattamento della piodermite nel cane ha valutato 17 studi clinici¹⁷. Gli autori hanno concluso che c'era una buona evidenza riguardo l'alta efficacia della cefovecina somministrata per via sottocutanea nel trattamento della piodermite superficiale e dell'amoxicillina-acido clavulanico per os nella piodermite profonda. C'era una discreta evidenza di efficacia da moderata ad alta per l'utilizzo di diamoxicillina-acido clavulanico, clindamicina, cefadroxil, trimetoprim sulfametossazolo, sulfadimetossina-ormetoprim orali nella piodermite superficiale, e di pradofloxacin orale, cefadroxil orale e sottocutaneo e cefovecina iniettabile sottocutanea nella piodermite profonda. È possibile usare questi dati di efficacia e sensibilità per stimare la probabilità di successo del trattamento delle infezioni cutanee con i vari antibiotici, classificandoli in antibiotici di prima, seconda e terza scelta.

Antibiotici di prima scelta

Gli antibiotici di prima linea includono farmaci di uso frequente e ben tollerati, con spettro ristretto o ampio, e attività antistafilococcica. Questi farmaci non sono meno potenti rispetto a farmaci di altre classi, se somministrati correttamente, e sono indicati per il trattamento empirico di piodermiti non complicate nel cane. Farmaci di prima scelta includono: cefadroxil, cefalessina, amoxicillina/acido clavulanico, clindamicina e lincomicina. Cefpodoxime e cefovecina possono essere inclusi nei farmaci di prima linea nei casi in cui la somministrazione sia difficile e/o la *compliance* scarsa¹⁸. L'utilizzo di farmaci iniettabili a deposito o antibiotici con somministrazione monogiornaliera sono utili in caso di cattiva *compliance*, di difficoltà di comunicazione con il proprietario o se sono in corso terapie multiple concomitanti. Gli stafilococchi hanno una resistenza intrinseca per le tetracicline^{15,19}, per alcuni sulfonamidi²⁰ e per la semplice penicillina^{14,21} e questo ne limita il loro utilizzo. Le tetracicline e i sulfonamidi, comunque potrebbero essere utili nelle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente o da *S.*

pseudintermedius quando il loro uso è indicato dai risultati del test di sensibilità *in vitro*²².

Antibiotici di seconda linea

Gli antibiotici di seconda linea dovrebbero essere usati solo dopo che la coltura batterica e l'antibiogramma hanno determinato che gli antibiotici di prima scelta non sono efficaci. Questi antibiotici non sono appropriati per un trattamento empirico¹⁶. Gli antibiotici di seconda scelta includono farmaci più nuovi e ad ampio spettro, importanti per la salute umana e animale, soprattutto ora che vi è grande interesse e preoccupazione per l'aumento dell'antibiotico-resistenza. I farmaci di seconda scelta sono: cefovecina, cefpodoxime, difloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin e pradofloxacin. La recente diminuzione della sensibilità dello stafilococco ai fluorochinoloni è probabilmente attribuibile all'uso frequente di questi farmaci²³. Per limitare lo sviluppo di resistenza, i fluorochinoloni dovrebbero essere usati solo come farmaci di seconda scelta¹⁶.

Antibiotici di terza linea

Gli antibiotici di terza linea sono molto importanti per la salute degli animali e dell'uomo, in particolare per il trattamento dei microrganismi multi-resistenti. La resistenza verso questi farmaci è causa di forte preoccupazione, inoltre, questi farmaci possono dare effetti collaterali importanti. La maggior parte di questi non sono destinati agli animali e ci sono pochi dati riguardo alla loro sicurezza ed efficacia. Gli antibiotici di terza scelta devono essere usati solo dopo aver testato la loro sensibilità con un'antibiogramma e solo quando gli antibiotici di prima e seconda scelta non sono efficaci, oppure se la terapia topica antimicrobica non è possibile o è risultata inefficace¹⁶. Gli antibiotici di terza scelta includono: aminoglicosidi, azitromicina, ceftazidime, cloramfenicolo, claritromicina, florfenicolo, imipenem, fosfomicina, piperacillina, rifampicina, tiamfenicolo e ticarcillina. Lo sviluppo di batteri resistenti è fonte di grande preoccupazione in medicina umana. Sia per motivi etici che per motivi di sicurezza sanitaria, i veterinari non dovrebbero mai usare negli animali i farmaci considerati estremamente importanti per la salute umana (es. vancomicina, teicoplanina, linezolid). Alcuni paesi, inoltre, vietano espressamente l'uso di antibiotici ad uso umano che non sono registrati per gli animali (es. azitromicina, ceftazidime, claritromicina, imipenem, fosfomicina, piperacillina, rifampicina, ticarcillina e altri), per cui questi antibiotici dovrebbero venire preferibilmente evitati, anche se potrebbero essere efficaci. I veterinari sono responsabili dell'uso dei farmaci senza registrazione nel loro paese.

Aumento e riduzione della linea dell'antibiotico

Idealmente, il trattamento non andrebbe iniziato fino a che gli esiti dell'esame colturale e dell'antibiogramma non siano disponibili. Se il trattamento fos-

se necessario subito, la scelta di un farmaco dovrebbe essere basata sui segni clinici e sulla citologia, considerando quali sono i microrganismi più frequenti e le loro possibili sensibilità. Una volta che i risultati sono disponibili, i veterinari clinici dovrebbero essere pronti a cambiare terapia passando ad un antibiotico di linea superiore o inferiore.

DOSAGGIO, DURATA E EFFETTI COLLATERALI DEL FARMACO E PROBLEMI DI COMPLIANCE

Dosaggio dell'antibiotico

La cute è l'organo più vasto del corpo e l'apporto di sangue che riceve è in proporzione scarso²⁴. Gli antibiotici dovrebbero, pertanto, essere usati alla dose più alta prevista per la piodermite. Gli animali dovrebbero inoltre essere sempre pesati per permettere un dosaggio il più accurato possibile. Se necessario è preferibile sovradosare leggermente - mai sottodosare.

A seguire sono riportati i corretti dosaggi dei principali antibiotici usati per la piodermite nel cane:

- Amoxicillina e acido clavulanico: 12,5-25 mg/kg ogni 12 ore PO²⁵.
- Cefalessina: 22-30 mg/kg ogni 12 ore, o 30-40 mg/kg ogni 24 PO²⁶.
- Cefadroxil: 22-30 mg/kg ogni 12 ore PO^{27,28} o 30-40 mg/kg ogni 24 ore PO²⁹.
- Lincomicina: 22 mg/kg ogni 12 ore PO³⁰.
- Clindamicina: 11 mg/kg ogni 12-24 ore PO^{30,21}.
- Cefovecina: 8 mg/kg ogni 14 giorni SC^{32,33}.
- Cefpodoxime 5-10 mg/kg ogni 24 ore PO³⁴⁻³⁶.
- Enrofloxacin: 5-20 mg/kg ogni 24 ore PO³⁷⁻⁴⁰.
- Marbofloxacin: 2,5-5 mg/kg ogni 24 ore PO^{38,40-44}.
- Difloxacin: 5 mg/kg ogni 24 ore PO⁴⁰.
- Orbifloxacin: 2,5-7,5 mg/kg ogni 24 ore PO^{40,45}.
- Pradofloxacin: 3 mg/kg ogni 24 ore PO^{46,47}.
- Azitromicina: 10 mg/kg ogni 24 ore PO^{48,49}.
- Cloramfenicolo: 50 mg/kg ogni 8 ore PO.
- Rifampicina: 5-10 mg/kg ogni 12-24 ore PO.
- Tobramicina: 9-14 mg/kg ogni 24 ore PO SC.
- Netilmicina: 9-14 mg/kg ogni 24 ore PO SC.
- Amikacina: 15-30 mg/kg ogni 24 ore PO SC.
- Gentamicina: 9-14 mg/kg ogni 24 ore PO SC.

Durata

La durata del trattamento dipenderà dalla profondità dell'infezione. Le piodermiti di superficie necessitano tipicamente di 2-3 settimane di trattamento; le piodermiti profonde possono apparire molto migliorate dopo due settimane, ma la risoluzione completa richiede spesso 4-6 settimane o più di terapia^{1,27,50-53}. Si deve continuare la terapia fino a quando si ottiene la risoluzione dell'infezione, sia clinicamente, che alla palpazione della cute, e fino alla normalizzazione della citologia. Convenzionalmente si usa continuare il trattamento per altri sette giorni

in caso di infezioni superficiali, e 14 giorni nei casi di infezione profonda²⁴, anche se ciò è basato in gran parte su dati aneddotici, e regimi di trattamento eccessivamente lunghi possono aumentare la pressione selettiva per lo sviluppo di resistenza tra i batteri commensali. Gli animali trattati dovrebbero essere ricontrollati ogni 1-2 settimane. Se ci sono dubbi che non si sia raggiunta una risoluzione completa, si dovrebbe continuare il trattamento eseguendo controlli con esami citologici e/o l'esame colturale per confermare che l'infezione stia progredendo verso la guarigione. È importante notare che i segni clinici associati ad una malattia sottostante potrebbero essere ancora presenti, e che devono essere differenziati dai segni clinici della piodermite.

Compliance del proprietario

È probabile che una scarsa dedizione e aderenza al trattamento ne comprometta l'efficacia e incoraggi lo sviluppo di resistenze. Problemi di *compliance* includono la riduzione del dosaggio, la mancata somministrazione di alcune dosi e l'interruzione precoce del trattamento^{54,55}. La diligenza del proprietario diminuisce con frequenze di somministrazione di due o più volte al giorno e con protocolli terapeutici con più di un farmaco. Inoltre, i proprietari potrebbero trovare difficile o pericoloso somministrare alcuni farmaci ai loro animali. Perciò, discutere i potenziali problemi apertamente e onestamente con il proprietario aiuta a scegliere il farmaco e il protocollo di somministrazione più appropriato.

La *compliance* può essere aumentata da:

- Uso di farmaci iniettabili a lunga durata.
- Uso di farmaci da somministrare una sola volta al giorno.
- Uso di farmaci appetibili.
- Uso di farmaci che il proprietario possa somministrare con sicurezza.
- Spiegazione al proprietario dell'importanza del corretto trattamento.
- Istruzioni scritte.
- Uso di una terminologia precisa. Per esempio, ogni 12 ore invece che due volte al dì.
- Buon *follow up* e comunicazione.
- Riduzione al minimo del numero dei farmaci o dei trattamenti.

Reazioni avverse

Si dovrebbe informare il proprietario sugli effetti collaterali frequenti e lievi, come disturbi transitori del tratto gastroenterico, per evitare l'interruzione precoce del trattamento.

Le reazioni avverse originano da effetti sulla flora batterica, attività farmacologica (generalmente prevedibile e dose dipendente) o da reazioni da farmaco immunomediate (non prevedibili e non dose dipendenti). Gli effetti avversi possono essere associati a età, razza e specie.

Alcuni comuni effetti collaterali includono, ma non sono limitati a:

- Vomito e diarrea possono essere associati all'uso di antibiotici ad ampio spettro. Sono di solito lievi e di breve durata in cani e gatti, ma potrebbero essere più gravi nelle specie con fermentazione intestinale (es. conigli, roditori, cavalli etc.).
- I fluorochinoloni possono causare problemi neurologici (soprattutto l'enrofloxacin in cani e gatti con anamnesi di crisi convulsive)⁵⁶, e anomalie cartilaginee in cani immaturi dal punto di vista scheletrico⁵⁷.
- I sulfamidici possono essere metabolizzati in derivati immunologicamente reattivi che possono causare reazioni cutanee, poliartriti, anemia, trombocitopenia e glomerulo nefropatie, soprattutto nei Dobermann^{58,59}. Si possono anche osservare cheratocongiuntivite secca⁶⁰ e ipotiroidismo⁶¹, soprattutto con trattamenti prolungati.
- Le penicilline e le cefalosporine possono occasionalmente scatenare reazioni da farmaco allergiche e immunomediatae⁶². Reazioni crociate tra penicilline e cefalosporine si verificano in 1-10% dei pazienti umani⁶³. Le cefalosporine possono indurre un test di Coombs positivo, ma l'anemia emolitica è rara⁶⁴.
- Le cefalosporine possono indurre danno ai tubuli renali, la tossicità clinica è comunque rara⁶⁵.
- Il cloramfenicolo può indurre soppressione del midollo osseo dose- e tempo-dipendente, generalmente negli animali non si verifica però una anemia anaplastica irreversibile.
- Gli aminoglicosidi possono causare tossicità renale⁶⁷, quindi la funzione renale andrebbe valutata prima e durante il trattamento⁶⁸. Per questa ragione la terapia sistemica con aminoglicosidi dovrebbe essere considerata solo quando c'è evidenza dalla coltura batterica e dall'antibiogramma che altri antimicrobici non sarebbero indicati, e quando la terapia antimicrobica o antibiotica topica non è appropriata (ad esempio in piodermiti profonde) o non è stata efficace.
- Le tetracicline possono essere epatotossiche e teratogene e causare fotosensibilizzazione e decolorazione dei denti negli animali giovani.
- La rifampicina può essere epatotossica, per cui la funzionalità epatica dovrebbe essere controllata prima e durante il trattamento.

La possibilità di interazioni tra farmaci e/o di aggiustamento della dose dovrebbe essere considerata negli animali con trattamenti sistemici multipli, e/o con disfunzioni epatiche o renali. La riduzione del metabolismo e/o dell'escrezione e l'aumento dell'emivita possono causare un accumulo del farmaco e aumentare il rischio di reazioni avverse. È quindi consigliabile usare farmaci con una via di escrezione alternativa in animali con funzione renale o epatica ridotta, o variare l'intervallo tra le somministrazioni o la dose. Ciò potrebbe però compromettere l'efficacia del trattamento se non vengono raggiunti e mantenuti adeguati livelli tissutali.

Identificazione della causa sottostante

La maggior parte delle infezioni cutanee è secondaria a condizioni primarie, come allergie, infestazioni da ectoparassiti, endocrinopatie, disturbi di cheratinizzazione e così via. Per ottenere la remissione a lungo termine della piodermite è necessario che le malattie primarie sottostanti siano correttamente identificate e curate. È oltre lo scopo di questo articolo discutere potenziali malattie primarie, e il veterinario clinico dovrebbe consultare altri testi se necessario.

FALLIMENTO DEL TRATTAMENTO E RECIDIVE

Scarsa risposta al trattamento

In caso di risposta carente, si dovrebbero considerare con attenzione diverse cause:

- C'è veramente un'infezione batterica? Rivalutare con cura segni clinici, citologia e coltura batterica.
- Sono presenti organismi resistenti? Effettuare o ripetere un esame colturale batterico e antibiogramma.
- L'antibiotico è stato somministrato correttamente? Il proprietario è stato diligente? Migliorare la comunicazione con il proprietario.
- Dose e durata erano corrette? Rivalutare il regime di trattamento.
- Vi era un uso concomitante di farmaci immunosoppressivi, in particolare glucocorticoidi sistemici?
- Scarsa distribuzione al tessuto bersaglio: le piodermiti profonde spesso presentano necrosi estesa, tessuto cicatriziale e detriti che potrebbero limitare la penetrazione e l'attività di alcuni antibiotici. La clindamicina, la cefovecina e i fluorochinoloni penetrano bene in siti di infezione e infiammazione, e potrebbero essere usati in questi casi.

Piodermite ricorrente

In caso di recidiva, è importante valutare il tempo tra la sospensione del farmaco e la ricaduta dell'infezione cutanea. Se la piodermite recidiva dopo alcuni giorni, allora la durata della terapia antibiotica è stata troppo breve. Si dovrebbe prescrivere un trattamento più lungo, con allestimento di esame colturale batterico e test di sensibilità per controllare che il farmaco sia ancora efficace. Se la piodermite recidiva dopo settimane o mesi dalla sospensione dell'antibiotico, allora è probabilmente presente una causa sottostante non diagnosticata o non ben controllata. Per ridurre il numero e la frequenza delle recidive di piodermite, si possono impiegare shampoo o lozioni antimicrobiche topiche finché non si riesca a controllare la causa sottostante.

Alcuni pazienti, comunque, soffrono di piodermiti ricorrenti senza che sia possibile trovare e con-

trollare una causa sottostante (piodermite primaria). In questi casi si possono impiegare immunostimolatori, come Staphage Lysate⁶⁹ o vaccini batterici autogeni⁷⁰. Per le lesioni focali può essere indicato l'uso di antibiotici topici, che potrebbero essere utili per trattare siti mucosali che fungono da riserva batterica⁷¹. La terapia pulsatile con antibiotici sistemici non è raccomandata per la gestione delle piodermiti ricorrenti idiopatiche, perché i trattamenti a lungo termine con antibiotici sistemici sono un fattore di rischio per l'acquisizione di organismi antibiotico-resistenti. Comunque, come ultima risorsa, antibiotici battericidi, come amoxicillina-acido clavulanico o cefalosina, possono essere somministrati a dose piena per due o tre giorni consecutivi ogni settimana (cosiddetta terapia del *week-end*)⁷². Gli antibiotici iniettabili a lunga durata non sono indicati per dosaggio pulsatile.

MISURE IGIENICHE

La resistenza agli antibiotici è un problema emergente in medicina umana e veterinaria, e costituisce una minaccia per il benessere animale e la salute pubblica. Sono necessarie delle buone abitudini igieniche per prevenire e controllare le infezioni e minimizzare il rischio zoonosico. Le misure suggerite per migliorare gli *standard* igienici nelle strutture veterinarie si basano sulla riduzione del rischio di contaminazione di abiti, cute (soprattutto le mani), strumenti, tosatrici e ambiente. Gli abiti da lavoro dovrebbero essere cambiati almeno giornalmente (o più spesso se contaminati) e non dovrebbero essere usati al di fuori dell'ambito clinico. Per una accurata igiene delle mani è importante indossare maniche corte e ridurre l'uso di gioielli a semplici orologi da polso e fedie. La disinfezione delle mani con prodotti a base di alcool (propanolo 60% w/w, etanolo 70-90% w/w o isopropanolo 60-80% w/w) è efficace nel ridurre la flora microbica transiente⁷³⁻⁷⁵, ma se le mani sono visibilmente sporche è necessario lavarle con acqua tiepida e un detergente. Per minimizzare l'effetto essiccante dell'alcool si possono usare umettanti e/o emollienti⁷⁶. Si dovrebbe evitare l'uso della cloressidina per la disinfezione delle mani del personale per il rischio di allergia da contatto⁷⁷. I guanti non sostituiscono l'igiene delle mani. Le mani dovrebbero essere disinfettate prima e dopo il contatto con un paziente, prima di mettere i guanti (perché l'integrità dei guanti può essere persa durante la procedura), e dopo l'uso dei guanti. Dopo aver manipolato materiale contaminato, il personale dovrebbe eliminare i guanti e disinfettare le mani prima di toccare un'area pulita. Si dovrebbe evitare l'uso frequente o prolungato dei guanti se non necessario perché potrebbe portare allo sviluppo di eczema alle mani⁷⁸.

Le superfici toccate più frequentemente nell'ambiente, come le maniglie delle porte e delle lampade, gli interruttori e le manopole del microscopio necessitano di ulteriore attenzione, e dovrebbero essere pulite giornalmente con un disinfettante non corrosivo. Poiché i disinfettanti possono essere in parte inattivati dal contatto con detriti organici, la pulizia meccanica (per esempio, con alcool in combinazione con un surfattante/detergente) è importante prima della disinfezione. In molti casi non è sufficiente spruzzare o versare un disinfettante sopra una superficie sporca. Gli strumenti non monouso dovrebbero essere puliti e sterilizzati. I coni auricolari e le lame della tosatrice dovrebbero idealmente essere autoclavate dopo l'uso. È stato dimostrato che le tastiere del computer possono essere contaminate frequentemente con *Pseudomonas spp.* e *Enterococcus spp.*, e dovrebbero essere disinfettate regolarmente⁷⁹. Nelle aree cliniche si dovrebbero usare tastiere lavabili. Se possibile, i pazienti con malattie contagiose note o sospette e infezioni da batteri multi-resistenti dovrebbero essere visitati per ultimi nell'arco della giornata, e idealmente in una sala visita dedicata. Quando si manipolano questi pazienti si dovrebbero prendere ulteriori misure igieniche. Dopo la visita, la stanza dovrebbe essere pulita prima che il prossimo paziente venga fatto entrare. Ad oggi, non si sa per quanto tempo un cane che abbia avuto una infezione con uno stafilococco multi-resistente possa essere ancora portatore asintomatico del batterio. Si può chiedere ai proprietari di questi pazienti di lavare il cane con uno shampoo antibatterico prima di portare il cane in clinica. Questi cani non dovrebbero stare troppo tempo in sala d'attesa. Se possibile, il cane dovrebbe aspettare in auto, o fuori con il proprietario, e poi andare direttamente nella sala visita^{80,81}.

Le misure di igiene clinica avranno successo solo se l'intera struttura è di supporto, e tutti i membri dello *staff* si attengono al protocollo. La corretta attuazione delle pratiche igieniche sono un contributo importante al benessere del paziente e dello *staff*, e sono obbligatorie per cure sanitarie veterinarie di alta qualità.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori sono riconoscenti al Professor Ralf S Mueller per il suo contributo a questo lavoro, e alla Pfizer Animal Health per il supporto economico a questo progetto, mediante la sponsorizzazione dei viaggi e del soggiorno degli autori. La Pfizer ha inoltre sponsorizzato la pubblicazione *open access* su Veterinary Record di questo articolo l'acquisto dei diritti di traduzione e ripubblicazione in Italia. Si ringraziano anche le Dr.sse Elisa Maina e Natalia Fanton per la traduzione italiana di questo articolo.

CONFLITTI D'INTERESSE

Gli autori sono tutti specialisti riconosciuti in dermatologia veterinaria, che hanno dato un'impostazione indipendente per lo sviluppo di una guida comprensibile sull'uso degli antibiotici sistemici nelle infezioni batteriche della cute. Le riunioni degli autori per produrre queste linee guida sono state gentilmente sponsorizzate da Pfizer Animal Health (PAH). Comunque le linee guida sono esclusivamente un'opinione degli autori. Le opzioni terapeutiche potrebbero includere farmaci non registrati nei piccoli animali in Italia. Gli autori credono che qualunque decisione sui protocolli terapeutici per un particolare caso debbano restare di completa responsabilità del veterinario prescrittore, e non si assumono alcuna responsabilità per le sue scelte.

Parole chiave

Cute, cane, gatto, piddermite, antibiotici, batteri.

■ Guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part two - Antimicrobial choice, treatment regimens and compliance

Summary

Systemic antimicrobials are critically important in veterinary healthcare and resistance is a major

concern. Antimicrobial stewardship will be important in maintaining clinical efficacy by reducing the development and spread of antimicrobial resistance. Bacterial skin infections are one of the most common reasons for using systemic antimicrobials in dogs and cats. Appropriate management of these infections is therefore crucial in any policy for responsible antimicrobial use. The goals of therapy are to confirm that an infection is present, identify the causative bacteria, select the most appropriate antimicrobial, ensure that the infection is treated correctly, and to identify and manage any underlying conditions. This is the second of two articles that will provide evidence-based guidelines to help practitioners address these issues. Part one discussed the use of clinical signs, cytology and culture in diagnosis. This article will cover the rationale for topical and systemic antimicrobial therapy, including choice of first, second and third line drugs, the dose, duration of therapy, compliance and identification of underlying predisposing conditions. In addition, there is guidance on cases of therapeutic failure and environmental hygiene. These guidelines will help veterinarians avoid the development and propagation of antimicrobial resistant bacterial strains.

Key words

Skin, cat, dog, pyoderma, antibiotics, bacteria.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott, D.W., Miller, W. H., Jr, Cayatte, S. M. & Bagladi, M. S. Efficacy of tylosin tablets for the treatment of pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. *Can Vet J* 35, 617-621, 1994.
2. De Jaham, C. Effects of an ethyl lactate shampoo in conjunction with a systemic antibiotic in the treatment of canine superficial bacterial pyoderma in an open-label, nonplacebo-controlled study. *Vet Therap* 4, 94-100, 2003.
3. Murayama, N., Nagata, M., Terada, Y., Shibata, S. et al. Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Vet Dermatol* 21, 586-92, 2010.
4. Bannoehr, J., Ben Zakour, N. L., Waller, A. S., Guardabassi, L., et al. Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. *J Bacteriol* 189, 8685-8692, 2007.
5. Devriese, L. A., 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.
6. Medleau, L., Long, R. E. Brown, J. & Miller, W. H. Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from canine pyodermas. *Am J Vet Res* 47, 229-31, 1986.
7. Ihrke, P.J. An overview of bacterial skin disease in the dog. *Brit Vet J* 143, 112-118, 1987.
8. Ihrke, P.J. *Bacterial Skin Diseases in the dog, a guide to canine pyoderma*. Bayer AG, Leverkusen, Germany. 1996.
9. Piriz, S., Valle, J., Mateos, E. M., De La Fuente, R., et al. In vitro activity of fifteen antimicrobial agents against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus intermedius*. *J Vet Pharmacol Therap* 19, 118-23, 1996.
10. Pellerin, J. L., Bourdeau, P., Sebbag, H. & Person, J. M. Epidemiological surveillance of antimicrobial compound resistance of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyodermas. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 21, 115-33, 1998.
11. Ganiere, J. P., Medaille, C. & Mangion, C. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. *J Vet Med B, Infect Dis Vet Publ Health* 52, 25-31, 2005.
12. Jones, R. D., Kania, S. A., Rohrbach, B. W., Frank, L. A. 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.
13. Norström, M., Sunde, M., Tharaldsen, H., Mørk, T., et al. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* in the Norwegian dog population. *Microbial Drug Resistance* 15, 55-9, 2009.
14. Yoon, J. W., Lee, K. J., Lee, S. Y., Chae, M. J., et al. Antibiotic resistance profiles of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine patients in Korea. *J Microbiol Biotechnol* 20, 1764-8, 2010.
15. Ghidini, F., Piancastelli, C., Taddei, S., Gandolfo, E., et al. Antibiotic sensitivity of bacterial isolates from cases of canine dermatitis. *New Microbiol* 34, 403-408, 2011.
16. 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.
17. Summers, J.F., Brodbelt, D.C., Forsythe, P.J., Loeffler, A. The effectiveness of systemic antimicrobial treatment in canine superficial and deep pyoderma: a systematic review. *Vet Dermatol* 23, 309-323, 2012.
18. Van Vlaenderen, I., Nautrup, B. P. & Gasper, S. M. Estimation of the clinical and economic consequences of non-compliance with antimicrobial treatment of canine skin infections. *Prev Vet Med* 99, 201-10, 2011.
19. Kim, T. J., Na, Y. R. & Lee, J. I. Investigations into the basis of chloramphenicol and tetracycline resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from cases of pyoderma in dogs. *J Vet Med B, Infect Dis Vet Public Health* 52, 119-124, 2005.
20. Papich, M. G. Therapy of Gram-positive bacterial infections. *Vet Clin North Am - Sm Anim Pract* 18, 1267-1285, 1988.
21. Abraham, E. P. & Chain, E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *1040 Rev Infect Dis* 10, 677-678, 1988.
22. Morris, D. O., Rook, K. A., Shofer, F. S., Rankin, S. C. 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, 332-7, 2006.
23. Prescott, J. F., Hanna, W. J., Reid-Smith, R. & Drost, K. Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Ca Vet J* 43, 107-116, 2002.
 24. Scott, D.W., Miller, W.H., Griffin, C. E. Bacterial Skin Infections. In: Muller and Kirks Small Animal Dermatology 6 th edn W.B. Saunders, Philadelphia. 2001, pp. 274-335.
 25. Lloyd, D.H., Carlotti, D.N., Koch, H.J. & Van Den Broek, A.H. Treatment of canine pyoderma with co-amoxycylav: a comparison of two dose rates. *Vet Rec* 141, 439-41, 1997.
 26. Toma, S., Colombo, S., Cornegliani, L., Persico, P., et al. Efficacy and tolerability of once-daily cephalexin in canine superficial pyoderma: an open controlled study. *J Sm Anim Pract* 49, 384-91, 2008.
 27. Angarano, D.W. & Macdonald, J. M. Efficacy of cefadroxil in the treatment of bacterial dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 194, 57-59, 1989.
 28. Frank, L. A. & Kunkle, G. A. Comparison of the efficacy of cefadroxil and generic and proprietary cephalixin in the treatment of pyoderma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 203, 530-533, 1993.
 29. Noli, C., Scarpella, F. Cefadroxil nelle infezioni cutanee del cane. Efficacia della somministrazione per via orale effettuata una volta al giorno. *Obiettivi e Documenti Veterinari* 12S, 1999.
 30. Harvey, R. G., Noble, W. C. & Ferguson, E. A. A comparison of lincomycin hydrochloride and clindamycin hydrochloride in the treatment of superficial pyoderma in dogs. *Vet Rec* 132, 351-353, 1993.
 31. Saridomichelakis, M. N., Athanasiou, L. V., Salame, M., Chatzis, M. K., et al. Serum pharmacokinetics of clindamycin hydrochloride in normal dogs when administered at two dosage regimens. *Vet Dermatol* 22, 429-35, 2011.
 32. Stegemann, M. R., Coati, N., Passmore, C. A. & Sherington, J. Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infection. *J Sm Anim Pract* 48, 378-86, 2007.
 33. Six, R., Cherni, J., Chesebrough, R., Cleaver, D., et al. Efficacy and safety of cefovecin in treating bacterial folliculitis, abscesses, or infected wounds in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 233, 433-9, 2008.
 34. Kumar, V., Madabushi, R., Lucchesi, M. B. & Derendorf, H. Pharmacokinetics of cefpodoxime in plasma and subcutaneous fluid following oral administration of cefpodoxime proxetil in male beagle dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 34, 130-135, 2011.
 35. Brown, S. A., Boucher, J. F., Hubbard, V. L., Prough, M. J. et al. The comparative plasma pharmacokinetics of intravenous cefpodoxime sodium and oral cefpodoxime proxetil in beagle dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 30, 320-326, 2007.
 36. Papich, M. G., Davis, J. L. & Floerchinger, A. M. Pharmacokinetics, protein binding, and tissue distribution of orally administered cefpodoxime proxetil and cephalexin in dogs. *Am J Vet Res* 71, 1484-91, 2010.
 37. Demanuelle, T. C., Ihrke, P. J., Brandt, C. M., Kass, P. H. et al. Determination of skin concentrations of enrofloxacin in dogs with pyoderma. *Am J Vet Res* 59, 1599-604, 1998.
 38. Frazier, D. L., Thompson, L., Trettien, A., Evans, E.I. Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 23, 293-302, 2000.
 39. Bidgood, T. L. & Papich, M. G. Plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of enrofloxacin, its metabolite ciprofloxacin, and marbofloxacin after oral administration and a constant rate intravenous infusion in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 28, 329-341, 2005.
 40. Boothe, D. M., Boeckh, A., Simpson, R. B. & Dubose, K. Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. *J Vet Int Med* 20, 1297-306, 2006.
 41. Schneider, M., Thomas, V., Boisrame, B. & Deleforge, J. Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. *J Vet Pharmacol Therap* 19, 56-61, 1996.
 42. Carlotti, D. N., Guaguere, E., Pin, D., Jasmin, P., et al. Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. *J Sm Anim Pract* 40, 265-270, 1999.
 43. Paradis, M., Abbey, L., Baker, B., Coyne, M., Hannigan, M., et al. Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin®) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Vet Dermatol* 12, 163-9, 2001.
 44. Horspool, L. J., Van Laar, P., Van Den Bos, R. & Mawhinney, I. Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin - fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 147-153, 2004.
 45. Scott, D.W., Peters, J. & Miller, W. H. Jr. Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. *Can Vet J* 47, 999-1002, 2006.
 46. Restrepo, C., Ihrke, P. J., White, S. D., Spiegel, I. B. et al. Evaluation of the clinical efficacy of pradofloxacin tablets for the treatment of canine pyoderma. *J Am Anim Hosp Assoc* 46, 301-11, 2010.
 47. Mueller, R. S. & Stephan, B. Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: a multicentred, blinded, randomized parallel trial. *Vet Dermat* 18, 144-51, 2007.
 48. Girard, A. E., Girard, D., English, A. R., Gootz, T. D., et al. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31, 1948-1954, 1987.
 49. Shepard, R. M. & Falkne, R. F. C. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *J Antimicrob Chemotherap* 25, 49-60, 1990.
 50. Paradis, M., Lemay, S., Scott, D.W., Miller, W. H., et al. Efficacy of enrofloxacin in the treatment of canine bacterial pyoderma. *Vet Dermatol* 1, 123-127, 1990.
 51. Carlotti, D. N. & Ovaert, P. Utilisation de l'association amoxicilline/acid clavulanique dans le traitement de pyodermes chez le chien. *Prat Méd Chir An Comp* 23, 519-522, 1988.
 52. Gauguère, E. & Marc, J. P. Utilisation de la céfalexine dans le traitement des pyodermes. *Prat Méd ChirAn Comp* 24, 124-129, 1989.
 53. Carlotti, D. N., Jasmin, P., Guaguère, E. & Thomas, E. Utilisation de la marbofloxacin dans le traitement des pyodermes du chien. *Prat Méd ChirAn Comp* 30, 281-293, 1995.
 54. Barter, L. S., Watson, A. D. & Maddison, J. E. Owner compliance with a short term antimicrobial medication in dogs. *Austr Vet J* 74, 277-280, 1996.
 55. Grave, K. & Tanem, H. Compliance with short-term oral antibacterial drug treatment in dogs. *J Sm Anim Pract* 40, 348, 1999.
 56. Ihrke, P. J., Papich, M. G. & Demanuelle, T. C. The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology. *Vet Dermatol* 10, 193-204, 1999.
 57. Gough, A.W., Kasali, O. B., Sigler, R. E. & Baragi, V. Quinolone arthropaty-acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 20, 436-447, 1992.
 58. Noli, C., Koeman, J.P., Willemsse, T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulfonamide combinations in dogs and cats. *Vet Quart* 17, 123-8, 1995.
 59. Trepanier, L. A. Delayed hypersensitivity reactions to sulphonamides: syndromes, pathogenesis and management. *Vet Dermatol* 20, 241-248, 1999.
 60. Berger, S. L., Scagliotti, R. H. & Lund, E.M. A quantitative study of the effects of Tribriksen on canine tear production. *J Am Anim Hosp Assoc* 31, 236-241, 1995.
 61. Hall, I. A., Campbell, K. L., Chambers, M. D. & Davis, C. A. Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *J Am Vet Med Assoc* 202, 1959-1962, 1993.
 62. Torres, M. J., Blanca, M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 94, 805-20, 2010.
 63. Adkinson, N. F. Beta-lactam crossreactivity. *Clin Experim Allergy* 28, 37-40, 1998.
 64. Johnson, S. T., Fueger, J. T. & Gottschall, J. L. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia - a new paradigm. *Transfusion* 47, 697-702, 2007.
 65. Barza, M. The nephrotoxicity of cephalosporins: an overview. *J Infect Dis* 137, 560-573, 1978.
 66. Holt, D., Harvey, D. & Hurley, R. Chloramphenicol toxicity. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 12, 83-95, 1993.
 67. Martínez-Salgado, C., López-Hernández, F. J., López-Novoa, J. M. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 223, 86-98, 2007.
 68. Noli, C. & Morris, D. Letters to the Editor: Guidelines on the use of systemic aminoglycosides in veterinary dermatology. *Vet Dermatol* 22, 379-380, 2011.
 69. De Boer, D.J., Moriello, K. A., Thomas, C. B. & Shultz, K. T. Evaluation of a commercial staphylococcal bacterin for management of idiopathic re-current superficial pyoderma in dogs. *Am J Vet Res* 51, 636, 1990.
 70. Curtis, C. F., Lampport, A. I. & Lloyd, D. H. Masked, controlled study to investigate the efficacy of a *Staphylococcus intermedius* autogenous bacterin for the control of canine idiopathic recurrent superficial pyoderma. *Vet Dermatol* 17, 163-168, 2006.
 71. Saijonmaa-Koulumies, L., Parsons, E., Lloyd, D. H. Elimination of *Staphylococcus intermedius* in healthy dogs by topical treatment with fusidic acid. *J Sm Anim Pract* 39, 341-7, 1998.
 72. Carlotti, D. N., Jasmin, P., Gardey, L. & Sanquer, A. Evaluation of cephalexin intermittent therapy (weekend therapy) in the control of recurrent idiopathic pyoderma in dogs: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 15, 8-9, 2004.
 73. Rotter, M. L., Simpson, R. A., Koller, W. Surgical hand disinfection with alcohols at various concentrations: parallel experiments using the new proposed European standards method. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19, 778-81, 1998.
 74. Kampf, G. & Löffler, H. Hand disinfection in hospitals - benefits and risks. *J Deutsch Dermatol Gesellschaft* 8, 978-983, 2010.
 75. WHO. WHO Guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge: clean car is safer care. Geneva: WHO; 2009.
 76. Kampf, G., Wigger-Alberti, W., Schoder, V. & Wilhelm, K. P. Emollients in a propanol based hand rub can significantly decrease irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 53, 344-349, 2005.
 77. Liippo, J., Kousa, P. & Lammintausta, K. The relevance of chlorhexidine contact allergy. *Contact Dermatitis* 64, 229-34, 2011.
 78. Cleenewerck, M. B. Update on medical and surgical gloves. *Eur J Dermatol* 20, 434-442, 2010.
 79. Fraser, M. A. & Girling, S. J. Bacterial carriage of computer keyboards in veterinary practices in Scotland. *Vet Rec* 165, 26-27, 2009.
 80. FECAVA Key recommendations for hygiene and infection control in veterinary practice, 2010. <http://www.fecava.org/sites/default/files/files/Hygiene%20poster.pdf>. Last accessed 24 Jan 2012.
 81. BSAVA Practice guidelines - reducing the risk from MRSA and MRSP, 2011. <http://www.bsava.com/Advice/MRSA/tabid/171/Default.aspx>. Last accessed 24 Jan 2012.