

Efficacia di uno spray cutaneo a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo nel trattamento delle piodermiti di superficie del cane

Le piodermiti sono delle infezioni batteriche cutanee che vengono classificate, in base alla profondità delle lesioni, in piodermiti di superficie, superficiali e profonde [4, 6, 8].

LE PIODERMITI DI SUPERFICIE

Le piodermiti di superficie sono infezioni localizzate sulla superficie dell'epidermide e sono rappresentate dalle forme elencate di seguito.

Piodermite delle pieghe cutanee

La piodermite delle pieghe cutanee, definita anche intertrigine (foto 1), consiste in un'infezione degli strati più superficiali dell'epidermide a carico di aree corporee dove la cute forma delle pieghe cutanee, come quelle facciali (labiali, al di sotto degli occhi, sopra il naso), della coda, della vulva e del corpo (tronco e arti); la condizione si osserva prevalentemente in soggetti appartenenti a razze predisposte, dove la presenza di queste pieghe cutanee rappresenta una caratteristica di razza, quali Carlino, Boxer, Sharpei, Bulldog, ma può essere riscontrata in qualunque soggetto a fronte di disturbi ormonali o di obesità. A livello di dette pieghe cutanee la concomitante azione di più fattori, quali la riduzione della funzione di barriera cutanea dovuta al continuo sfregamento, l'accumulo delle secrezioni ghiandolari (cutanee, lacrimali, salivari), nonché l'aumento di temperatura e di umidità favorito dallo stretto e reciproco contatto tra le superfici cutanee, crea un ambiente ideale per una proliferazione microbica, stafilococchi in particolare, ma

Cecilia Vullo, Luigi Marvasi**, **Francesca Beribè***, **Andrea Marchegiani***, **Alessandro Fruganti***, **Vincenzo Cuteri***, **Anna Rita Attili***, **Andrea Spaterna***

Scuola del Farmaco

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria –

Università degli Studi di Camerino

***Farefarma, Contract Research Organization, Inverio (NO)*

Le piodermiti sono delle infezioni batteriche cutanee che vengono classificate in piodermiti di superficie, superficiali e profonde.

anche streptococchi e Gram negativi [1, 11]. Tali batteri contribuiscono al determinismo della flogosi, venendosi pertanto a creare un circolo vizioso. In queste sedi la cute appare eritematosa, macerata, erosa o, nei casi più gravi, ulcerata, più o meno ricoperta da un essudato cremoso e maleodorante. [2, 8]

Dermatite acuta umida

La dermatite acuta umida, anche definita dermatite piotraumatica o *hot spot*, consiste in una proliferazione batterica eccessiva, di germi coccacei in particolare, confinata a un'area localizzata della cute e legata ad autotraumatismo secondario a un evento scatenante associato a intenso prurito (dermatite allergica al morso delle pulci, in particolare, dermatiti irritative da contatto anche legate all'applicazione topica di medicinali, ecc.) [1].

L'eccessiva proliferazione batterica, pur non rappresentando una vera e propria infezione cutanea, è in grado di amplificare il processo infiammatorio attraverso l'elaborazione di esotossine, con intensificazione del prurito e quindi dell'autotraumatismo. La risultante è il repentino istituirsi di una lesione di dimensioni variabili, ben demarcata, caratterizzata da un'area alopecica in corrispondenza della quale la cute appare notevolmente eritematosa, dolente al tatto e come "bagnata" per l'intensa essudazione [2, 8].

Sindrome da sovracrescita batterica

Accanto a queste due forme, recentemente è stata descritta una forma di colonizzazione batterica superficiale, denominata sindrome da sovracrescita batterica (o più semplicemente sovracrescita batterica), secondaria

a condizioni allergiche (dermatite atopica in particolare) o disendocrine, localizzata in questo caso a livello delle parti inferiori del tronco (ascelle, inguine, addome), in corrispondenza delle quali la cute appare untuosa [1, 2, 5].

In tutti i casi, le piodermite di superficie si prestano a un trattamento topico, sia per il fatto che sono determinate da una sovracrescita batterica che avviene sulla superficie cutanea, senza colonizzazione degli strati più profondi, sia perché sono condizioni localizzate [2].

L'obiettivo del presente studio è stato quello di confermare la tollerabilità e l'efficacia clinica di uno spray cutaneo a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo, nel trattamento topico delle piodermite di superficie del cane, nonché di comparare l'efficacia di tale trattamento topico con quella relativa ad un protocollo terapeutico sistemico a base di un antibiotico, come la cefalessina, routinariamente utilizzato per la terapia delle piodermite in questa specie animale [9, 10, 15].

La clorexidina è un composto di sintesi chimica ad azione antisettica ad ampio spettro d'azione, attivo verso batteri Gram positivi e Gram negativi, ma anche verso *Malassezia* e miceti. Ha un'azione di tipo battericida, in quanto agisce aumentando drasticamente la permeabilità della membrana cellulare del microrganismo, alterandone la struttura proteica; ciò provoca la precipitazione di diverse macromolecole citoplasmatiche e la susseguente morte per lisi della cellula batterica o del micete [3, 5, 14].

L'allantoina è un composto chimico derivato dall'ossidazione dell'acido urico. Viene prodotta tramite la via metabolica denominata catabolismo delle purine e, in alcune piante, nella via metabolica che prende il nome di sintesi delle ureidi. Si trova anche nelle foglie di *Symphytum officinale* e, in concentrazioni molto inferiori, nella corteccia di *Aesculus hippocastanum*. Negli animali è rintracciabile nell'urina di quasi tutti i mammiferi escluso i primati privi dell'enzima urato ossidasi. L'allantoina è una sostanza dotata di attività antiossidante e cicatrizzante, che contribuisce ai processi di riparazione dell'epidermide, ed è usata come rimedio contro tagli, escoriazioni, ferite superficiali e ulcere cutanee [3].

Le piodermite di superficie localizzate sulla superficie della epidermide e includono la piodermite delle pieghe cutanee, la dermatite acuta umida e la sindrome da sovracrescita batterica.

L'alfa-bisabololo è un alcool naturale sesquiterpenico, dotato di attività antiossidante e antiinfiammatoria, e costituisce uno dei principali oli essenziali estratti dai fiori di camomilla [3].

Peraltro, considerati il manifestarsi sempre più diffuso di fenomeni di antibiotico-resistenza e la necessità di disporre di presidi efficaci per il trattamento delle infezioni, si è voluto verificare l'attività battericida del prodotto sugli isolati batterici repertati dai soggetti inclusi nello studio e risultati resistenti agli antibiotici più comunemente utilizzati nella terapia delle principali patologie cutanee, mediante determinazione *in vitro* della MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) e dell'MBC (*Minimal Bactericidal Concentration*) [1, 12, 16].

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 32 cani affetti da piodermite di superficie e segnatamente 10 da piodermite delle pieghe cutanee e 22 da dermatite acuta umida. I 32 cani selezionati sono stati suddivisi in due gruppi di 16 soggetti ciascuno (gruppo A e gruppo B); in entrambi i gruppi 6 soggetti erano femmine e 10 maschi; l'età media era di 8 anni (DS 4,1) per il gruppo A e di 6,7 anni (DS 3,1) per il gruppo B; il peso corporeo medio era di 19,8 kg per il gruppo A e di 23,5 kg per il gruppo B; 9 soggetti erano di razza Bulldog inglese, 3 Bulldog francese, 1 Bovaro del Bernese, 1 Carlino, 1 Dogue de Bordeaux, 1 Pastore tedesco, 1 Pechinese, 1 Pitt Bull, 1 Shih Tzu, 1 Setter inglese, 12 meticci (tabelle 1 e 2).

L'arruolamento è avvenuto facendo in modo di includere nel gruppo A i primi 16 cani selezionati e quindi nel gruppo B i successivi 16 soggetti.

I criteri di arruolamento hanno previsto, oltre al riscontro di una forma di piodermite di superficie, la positività all'esame colturale per uno dei seguenti patogeni: *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. e/o *Pseudomonas* spp.

I criteri di esclusione comprendevano la contemporanea somministrazione di altri farmaci, al fine di evitare eventuali interferenze con i farmaci oggetto dello studio, eventuali reazioni cliniche avverse degne di

Tabella 1. Elenco degli animali arruolati nel gruppo A e relativa patologia

N° animale	Razza	Sesso	Età (anni)	Peso (kg)	Patologia
A1	Setter Inglese	F	3	18	Dermatite acuta umida
A2	Bulldog Inglese	M	3	31	Piodermite delle pieghe cutanee
A3	Bovaro del Bernese	M	3	25	Dermatite acuta umida
A4	Bulldog Francese	F	5	13	Piodermite delle pieghe cutanee
A5	Meticcio	M	11	18	Dermatite acuta umida
A6	Meticcio	M	9	28	Dermatite acuta umida
A7	Meticcio	M	11	18	Dermatite acuta umida
A8	Meticcio	F	16	14	Dermatite acuta umida
A9	Meticcio	M	13	24	Dermatite acuta umida
A10	Meticcio	M	10	26	Dermatite acuta umida
A11	Meticcio	M	12	30	Dermatite acuta umida
A12	Meticcio	M	7	20	Dermatite acuta umida
A13	Meticcio	M	9	18	Dermatite acuta umida
A14	Meticcio	F	8	15	Dermatite acuta umida
A15	Bulldog Francese	F	2	12	Piodermite delle pieghe cutanee
A16	Pechinese	F	6	6	Dermatite acuta umida

Tabella 2. Elenco degli animali arruolati nel gruppo B e relativa patologia

N° animale	Razza	Sesso	Età (anni)	Peso (Kg)	Patologia
B1	Bulldog Inglese	M	3	34	Dermatite acuta umida
B2	Meticcio	F	8	8	Dermatite acuta umida
B3	Dogue de Bordeaux	M	5	59	Dermatite acuta umida
B4	Bulldog Inglese	F	8	16	Piodermite delle pieghe cutanee
B5	Bulldog Inglese	F	5	22	Piodermite delle pieghe cutanee
B6	Pastore Tedesco	M	13	28	Dermatite acuta umida
B7	Meticcio	M	3	20	Piodermite delle pieghe cutanee
B8	Pitt Bull	M	10	25	Dermatite acuta umida
B9	Carlino	M	9	9	Dermatite acuta umida
B10	Bulldog Inglese	F	3	23	Piodermite delle pieghe cutanee
B11	Bulldog Inglese	M	6	27	Piodermite delle pieghe cutanee
B12	Bulldog Inglese	F	10	24	Dermatite acuta umida
B13	Bulldog Inglese	M	9	30	Dermatite acuta umida
B14	Shih Tzu	M	2	6	Dermatite acuta umida
B15	Bulldog Francese	M	7	15	Piodermite delle pieghe cutanee
B16	Bulldog Inglese	F	6	30	Piodermite delle pieghe cutanee

significato, che avrebbero reso necessaria l'interruzione del trattamento farmacologico, nonché ogni altra condizione che potesse interferire con il benessere animale. Ciascun animale è stato identificato con una lettera (A oppure B, a seconda del gruppo di appartenenza) e un numero progressivo da 1 a 16 per ogni gruppo di studio.

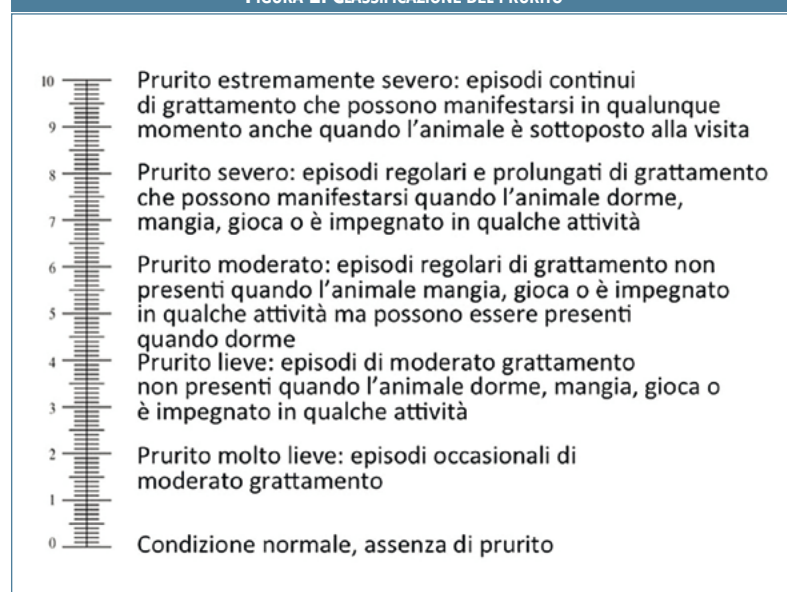
Tutti gli animali sono stati sottoposti a visite dermatologiche accurate; in particolare al momento della prima visita dermatologica sono stati prelevati campioni, mediante tamponi cutanei, utilizzati per esami citologici e colturali, mentre in occasione delle visite successive, previste dopo 7 giorni (metà trattamento) e dopo 14 giorni (fine trattamento), sono stati ripetuti i

Tabella 3. Score clinico dei cani con piodermite delle pieghe cutanee e con dermatite acuta umida

Score	Classificazione delle lesioni nella piodermite delle pieghe cutanee	Classificazione delle lesioni nella dermatite acuta umida (hot spot)
0	Assenza di alterazioni	Assenza di alterazioni
1	Eritema con presenza di essudato cremoso	Eritema (+) e cute lievemente arrossata
2	Eritema con lesioni erosive ed eventuale presenza di essudato cremoso	Eritema (++) con cute mediamente arrossata
3	Eritema con lesioni ulcerative ed eventuale presenza di essudato cremoso	Eritema (+++) con cute fortemente arrossata e presenza di intensa essudazione

Tabella 4. Classificazione e score dell'odore proveniente dalla lesione cutanea

Score	Classificazione dell'odore proveniente dalla lesione cutanea
0	Assenza di odore
1	Odore (+) lievemente nauseabondo che si percepisce valutando il tampone
2	Odore (++) nauseabondo che si percepisce valutando il tampone
3	Odore (+++) fortemente nauseabondo e pungente che si percepisce anche a distanza di 1 metro dal soggetto

FIGURA 1. CLASSIFICAZIONE DEL PRURITO

Scala di valutazione del prurito.

Da Rybníček J et al. 2009.

prelievi con tampone cutaneo, utilizzati solo per l'esame citologico. Il follow-up è stato effettuato, in un periodo compreso tra 14 e 47 giorni (gruppo A) e 16-22 giorni (gruppo B) dalla fine del trattamento, sulla base della valutazione del Medico Veterinario referente per lo studio. Nei soggetti del gruppo A, in occasione dei controlli effettuati dopo la fine del trattamento, è stato ripetuto un esame citologico per verificare il persistere dell'effetto terapeutico dello spray in esame. Su tutti i cani affetti da dermatite acuta umida, sia del gruppo A che del gruppo B, si è proceduto ad effettuare un'accurata tricotomia della regione cutanea interessata. I cani del gruppo A sono stati trattati, a

L'obiettivo del presente studio è quello di confermare la tollerabilità e l'efficacia clinica di uno spray cutaneo nel trattamento topico delle piodermiti di superficie del cane.

livello topico, con lo spray cutaneo in esame (gruppo A terapia topica), mentre a quelli del gruppo B è stato somministrato per via orale un farmaco a base di cefalessina (gruppo B terapia sistemica).

Nello specifico il protocollo terapeutico ha previsto:

Gruppo A: somministrazione dello spray cutaneo a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo, tutti i giorni per 7 giorni, poi a giorni alterni per altri 7 giorni, come previsto dal foglietto illustrativo. Il dosaggio del farmaco (relativo al numero di spruzzate di prodotto) è stato calibrato in base alla lunghezza del pelo e all'estensione delle lesioni, in modo da ottenerne una distribuzione più uniforme possibile sulla cute lesa; **Gruppo B:** somministrazione, per via orale, di cefalessina, al dosaggio di 25 mg/kg di p.c., 2 volte al giorno per 14 giorni consecutivi.

Lo spray cutaneo utilizzato ha la seguente composizione (per 100 ml di prodotto):

- clorexidina digluconato 0,71 g (pari a 0,4 g di clorexidina base);
- allantoina 0,4 g;
- alfa-bisabololo 1 g.

Per tutta la durata dello studio, i cani sono rimasti presso i rispettivi proprietari a eccezione di un soggetto (A1) che è stato ricoverato presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico dell'Università di Camerino. Le terapie sono state effettuate dai proprietari, debitamente istruiti, o, nel caso del soggetto ospedalizzato, dal Medico Veterinario referente per lo studio. Ai proprietari è stata richiesta la compilazione di un consenso informato e sono stati garantiti i criteri delle *Good Clinical Practice*.

Su tutti i ceppi isolati di *Staphylococcus*

GRAFICO 1. ANDAMENTO MEDIO DELLE LESIONI DERMATOLOGICHE

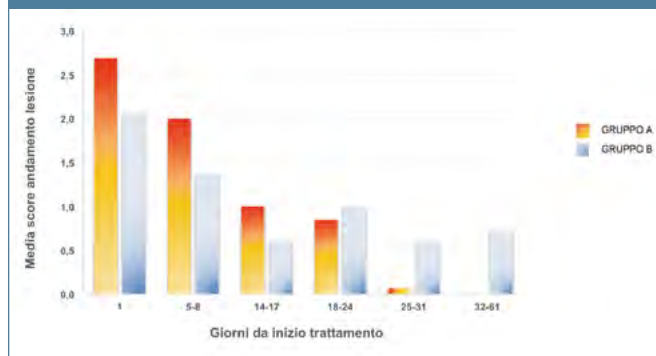


GRAFICO 2. ANDAMENTO MEDIO DELL'ODORE DELLE LESIONI NEL TEMPO

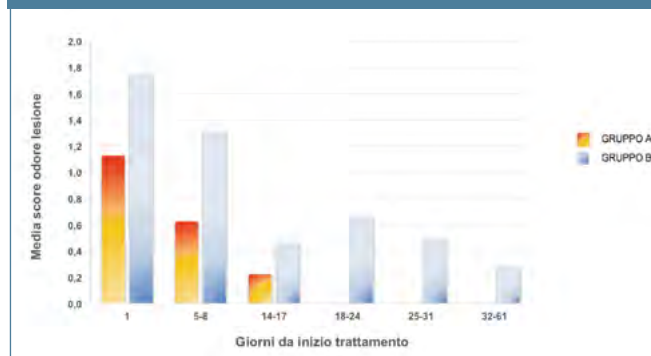


GRAFICO 3. VALUTAZIONE MEDIA DEL PRURITO NEL TEMPO



pseudintermedius e di *Staphylococcus aureus*, su un ceppo di *Proteus* e su un ceppo di *Streptococcus* β -emolitico è stato effettuato un antibiogramma, secondo il metodo Kirby-Bauer, valutando la sensibilità ad alcuni dei principi attivi più comunemente utilizzati nella terapia delle infezioni cutanee: amoxicillina e acido clavulanico, cefalessina, cefovecina, enrofloxacin, pradofloxacin e clindamicina.

Sui ceppi risultati resistenti, isolati da soggetti appartenenti a entrambi i gruppi A e B, sono state eseguite prove di sensibilità allo spray determinando *in vitro* la MIC (Minimal Inhibitory Concentration) e la MBC (Minimal Bactericidal Concentration). Il range di concentrazioni testate, ottenute mediante diluizioni al raddoppio del prodotto spray, andava da 1000 $\mu\text{g/ml}$ a 8 $\mu\text{g/ml}$ in termini di clorexidina base. L'efficacia del trattamento è stata valutata, da parte del Medico Veterinario referente per lo studio, applicando uno score di valutazione dei seguenti parametri clinici:

1. aspetto della lesione (tabella 3);
2. odore della lesione (tabella 4);
3. entità del prurito (figura 1).

Sono stati confrontati i valori medi, per ogni range di tempo preso in esame, sia per il gruppo A (terapia topica) sia per il gruppo B (terapia sistemica), in modo tale da poter valutare l'andamento medio nel periodo di studio dei vari parametri in esame.

Per evidenziare l'andamento di ciascun parametro clinico (andamento delle lesioni, odore e prurito), in funzione del tempo e per entrambi i gruppi di animali, è stata condotta un'analisi statistica dei valori assegnati in sede di valutazione (grafici 1, 2 e 3) mediante il software Prism 5.0f Macintosh edition.

Durante l'elaborazione dei dati si è cercato di risolvere alcune criticità rilevate nella raccolta delle stime: infatti, non è stato sempre possibile valutare clinicamente gli animali nei giorni prestabiliti dal protocollo di studio, a motivo dell'indisponibilità dei proprietari. Per questo, durante l'analisi si è proceduto a collezionare i dati, relativi ai diversi campioni, disponendoli in ordine cronologico e si sono stabiliti intervalli di giorni significativi, in modo da far rientrare nell'elaborazione tutti i controlli effettuati. Quindi, escludendo il giorno 1, sovrapponibile per tutti i soggetti valutati, si è proceduto ad individuare i seguenti intervalli di giorni:

- 5-8: primo controllo previsto dopo 7 giorni di terapia;
- 14-19: valutazione dei soggetti al termine dei 14 giorni di terapia;
- 18-24: primo controllo dopo la fine del trattamento;
- 25-31: secondo controllo dopo la fine del trattamento;
- 32-61: terzo e ultimo controllo dopo la fine del trattamento.

RISULTATI

Nessun animale, dopo essere stato arruolato, è stato escluso dallo studio. In nessun animale, trattato topicamente con lo spray (gruppo A), sono state evidenziate reazioni avverse significative riconducibili all'applicazione del prodotto in esame, al di fuori di un arrossamento transitorio che si è manifestato in alcuni soggetti con cute particolarmente lesa.

Nelle tabelle 5 e 6 sono riportati i risultati dell'esame batteriologico, effettuato sugli animali dei due gruppi, e dell'antibiogramma, eseguito sui ceppi batterici isolati. I grafici 1, 2 e 3 mostrano l'andamento, in funzione del tempo e per entrambi i gruppi di animali, di ciascun

Tabella 5. Referti batteriologici e antibiogramma gruppo A. (n.d. = non determinato)

N° animale	Referto batteriologico	Referto antibiogramma
A1	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Sensibilità intermedia a cefovecina, enrofloxacin e clindamicina
A2	<i>Proteus</i> spp.	Resistente a amoxicillina e acido clavulanico, cefalessina, enrofloxacin, pradofloxacin, clindamicina
A3	<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente a cefovecina, sensibilità intermedia a clindamicina
A4	<i>Streptococcus</i> spp. β -emolitico	n.d.
A5	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibile
A6	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibile
A7	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Resistente a clindamicina
A8	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Sensibile
A9	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Sensibilità intermedia a cefovecina
A10	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibile
A11	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibile
A12	<i>Streptococcus</i> spp.	Resistente a cefalessina, cefovecina, enrofloxacin, pradofloxacin, clindamicina
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibilità intermedia a cefovecina
A13	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibile
A14	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensibile
A15	<i>Streptococcus</i> spp. β -emolitico	n.d.
A16	<i>Streptococcus</i> spp. β -emolitico	n.d.

parametro clinico (andamento delle lesioni, odore e prurito).

Le foto da 1 a 5 mostrano due casi clinici arruolati nel presente studio e sottoposti a terapia con spray cutaneo a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo. Il primo cane (foto 1 e 2) è un Bulldog inglese affetto

da pododermite delle pieghe cutanee mentre il secondo cane (foto 3, 4 e 5) è un Setter Inglese affetto da dermatite acuta umida della regione sacrale e della coda.

Per quanto concerne l'andamento delle lesioni, si può osservare come queste siano andate progressivamente incontro a comple-



Foto 1. Soggetto A2 prima del trattamento topico.

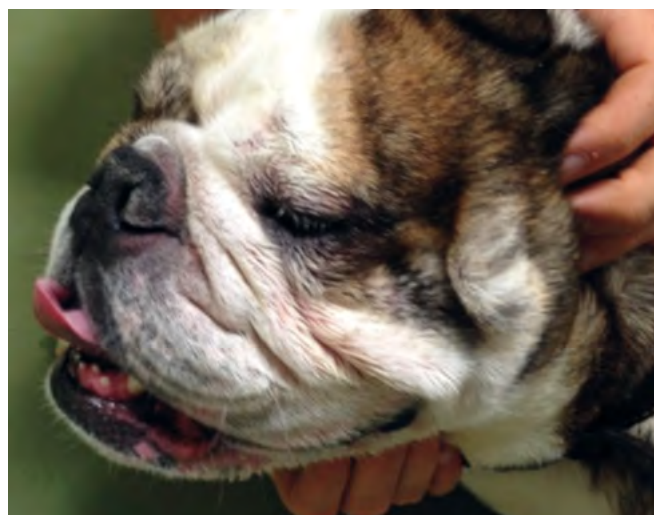


Foto 2. Soggetto A2 alla fine del trattamento topico.

Tabella 6. Referti batteriologici e antibiogramma gruppo B.
(n.d. = non determinato)

N° animale	Referto batteriologico	Referto antibiogramma
B1	<i>Proteus</i> spp.	Resistente a cefalessina, amoxicillina e acido clavulanico, clindamicina
	<i>Streptococcus</i> spp. β -emolitico	n.d.
B2	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Sensibile
B3	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Resistente a amoxicillina e acido clavulanico, cefovecina, clindamicina
B4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n.d.
B5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n.d.
B6	<i>Proteus</i> spp.	n.d.
B7	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Sensibile
B8	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
B9	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	Sensibile
B10	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
B11	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
B12	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
B13	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
B14	<i>Proteus</i> spp.	n.d.
B15	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.
B16	<i>Streptococcus</i> spp.	n.d.

ta risoluzione in tutti i soggetti del gruppo A, mentre nel gruppo B in alcuni soggetti si è osservata solo una parziale guarigione (grafico 1).

Analogamente, in tutti i soggetti del gruppo A si è registrato, già a partire dal primo controllo dopo la fine del trattamento, la scomparsa del cattivo odore

proveniente dalle lesioni, mentre in alcuni soggetti del gruppo B questo persisteva anche in occasione dei vari controlli effettuati dopo la fine del trattamento (grafico 2).

Rispetto al sintomo prurito nei soggetti trattati topicamente si è registrata una completa risoluzione del sintomo, mentre in quelli del gruppo B, dove pure si è ottenuto un buon risultato clinico, in alcuni casi tale sintomo persisteva anche in occasione dell'ultimo controllo dopo il trattamento. Si è ottenuta una buona riduzione del prurito ma non la scomparsa totale del sintomo.

Di seguito sono riportate foto esemplificative di alcuni soggetti, sia del gruppo A che del gruppo B, scattate il giorno dell'arruolamento e durante i controlli di follow-up.

Per quanto riguarda i risultati degli esami citologici, la valutazione dei referti è stata effettuata sulla base dei seguenti criteri [7]:

- 0 = assenza di batteri;
- 1 = presenza di pochi e isolati batteri;
- 2 = presenza di molti batteri
- 3 = presenza di batteri fagocitati.

Sulla base di tale griglia di valutazione si è quindi proceduto a determinare i risultati medi, relativi alle indagini citologiche, nei due gruppi di animali, all'inizio ed alla fine del trattamento. Per quanto concerne il gruppo A, al fine di verificare ulteriormente

la risposta terapeutica locale, si è anche provveduto, terminato il trattamento topico, a ripetere le determinazioni citologiche a 28-34 giorni (tabella 7). Gli stessi valori medi sono stati poi riportati su di un grafico per meglio apprezzarne l'andamento (grafico 4).

Per quanto riguarda le determinazioni *in vitro* di MIC



Foto 3. Soggetto A1 prima del trattamento topico.



Foto 4. Soggetto A1 alla fine del trattamento topico.



Foto 5. Soggetto A1 dopo 25 giorni dalla fine del trattamento topico.

Tabella 7. Medie dei valori estrapolati dai referti citologici relativi ai soggetti del gruppo A

	Giorno 1	Giorno 14-19	Giorno 28-34
Gruppo A	2,13 DS 0,96	0,38 DS 0,62	0,00 DS 0,00

e MBC, tutti i ceppi testati sono risultati sensibili al prodotto (tabella 8).

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

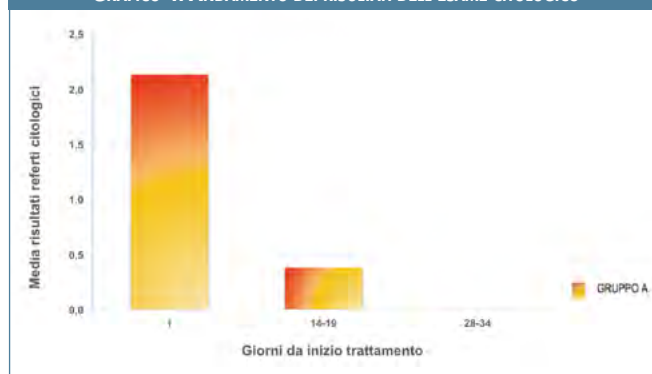
L'utilizzo degli antibiotici nella pratica clinica è un problema emergente a seguito dell'aumento degli episodi di antibiotico-resistenza, per cui si tende a valutare sempre di più la possibilità di impiegare in modo responsabile tali molecole, riservandone l'uso solo nei casi strettamente necessari e comunque dopo aver eseguito esami batteriologici e relativi antibiogrammi [11, 13, 14, 16]. Per quanto riguarda poi le infezioni batteriche cutanee (piodermiti), va considerato come queste, in particolare nel cane, siano in genere sostenute da stafilococchi coagulasi positivi (a cui appartengono sia *Staphylococcus pseudintermedius* che *Staphylococcus aureus*), che notoriamente manifestano fenomeni di farmaco-resistenze in costante aumento [1, 3, 4]. Pertanto, in corso di piodermiti, andrebbe, quando possibile, considerato il ricorso ad una terapia topica con disinfettanti cutanei, come quelli a base di clorexidina, vista la scarsa resistenza dei microrganismi a tale principio

L'utilizzo degli antibiotici nella pratica clinica è un problema emergente a seguito dell'aumento degli episodi di antibiotico-resistenza.

Tabella 8. MIC e MBC relativi al prodotto spray in esame nei confronti dei ceppi batterici risultati resistenti agli antibiotici testati

Ceppo batterico	Soggetto	MIC	MBC
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	A1	<8 µg/ml	<8 µg/ml
<i>Proteus spp.</i>	A2	20 µg/ml	20 µg/ml
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	A7	<8 µg/ml	<8 µg/ml
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	A9	<8 µg/ml	<8 µg/ml
<i>Streptococcus spp.</i>	A12 a	<8 µg/ml	<8 µg/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	A12 b	<8 µg/ml	8 µg/ml
<i>Proteus spp.</i>	B1	<8 µg/ml	8 µg/ml
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	B3	<8 µg/ml	<8 µg/ml

GRAFICO 4. ANDAMENTO DEI RISULTATI DELL'ESAME CITOLOGICO



attivo; è sicuramente il caso delle piodermiti di superficie, dove è presente una colonizzazione batterica e comunque l'infezione è confinata alla superficie dell'epidermide e quindi ben si presta ad un trattamento locale piuttosto che sistemico [5, 10]. Peraltro, anche in presenza di piodermiti più gravi (superficiali e profonde), l'associazione della terapia topica (a base di antisettici) con quella antibiotica sistemica permette di accelerare la guarigione e quindi di ridurre la durata della terapia antibiotica sistemica [14, 15]. L'uso di spray cutanei disinfettanti permette anche di rimuovere meccanicamente i microrganismi e i detriti presenti sulla cute lesionata, ripristinando la normale struttura e funzione della barriera cutanea.

Nel presente studio, il fatto che nessun animale, trattato topicamente (gruppo A), abbia permesso di evidenziare reazioni avverse significative, riconducibili all'applicazione del prodotto in esame, conferma la tollerabilità del preparato. Solo in 4 soggetti si è osser-

vato, in concomitanza dei primi due trattamenti, un transitorio arrossamento dell'area di applicazione (molto moderato su 2 animali e di media intensità su altri 2 soggetti), che peraltro si è risolto spontaneamente, senza richiedere la sospensione del trattamento. In particolare, su un totale di 225 giornate di trattamento (durante il quale sono state effettuate complessivamente 48 visite cliniche specialistiche) solo in 8 giornate (le prime 2 giornate di trattamento per ognuno dei 4 soggetti menzionati) si è assistito ad una irritazione cutanea transitoria (molto moderata in 4 e di media intensità in altre 4) con una percentuale pari a 3,6% delle giornate di trattamento effettuate.

I risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia clinica della terapia topica con lo spray a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo nel trattamento di piodermiti di superficie del cane.

La presenza nel formulato di allantoina, con spiccata attività cicatrizzante, e di alfa-bisabololo, alcool naturale sesquiterpenico dotato di attività antinfiammatoria, ha favorito la riparazione delle lesioni, esercitando contemporaneamente un'azione decongestionante.

Dall'osservazione del grafico relativo all'andamento delle lesioni nel tempo (grafico 1) emerge come, in media, le lesioni presenti nei soggetti del gruppo A fossero più gravi in termini di aspetto (eritema, essudazione, erosioni e/o ulcere) rispetto al gruppo B. Ciò non di meno nel periodo compreso tra 25 e 31 giorni dall'inizio del trattamento le lesioni sono quasi completamente guarite nel gruppo A, giungendo a guarigione completa nei giorni successivi, mentre in media i punteggi sono rimasti più alti nel gruppo B. Esaminando il grafico riguardante l'odore delle lesioni (grafico 2) si osserva come inizialmente l'odore risultava nettamente più forte/sgradevole nei soggetti del gruppo B e come, nonostante tale sintomo si sia ridotto in modo marcato in questi soggetti, non si sia ottenuta una sua completa scomparsa. Questo può trovare una giustificazione nel fatto che nel gruppo di animali trattati per via sistemica si è registrata una netta predominanza di soggetti brachicefali caratterizzati da una ridondanza di pieghe cutanee, all'interno delle quali fattori diversi (aumento della temperatura e dell'umidità, continua frizione alla quale sono sottoposte

le superfici cutanee giustapposte) concorrono a determinare la formazione di essudato. La presenza di quest'ultimo, peraltro, difficilmente risente del solo trattamento antibiotico sistemico, qualora non si intervenga con una rimozione meccanica e con un trattamento locale in grado di rimuovere efficacemente la flora microbica che colonizza tali aree cutanee; a dimostrazione di ciò sta il fatto che nei soggetti del gruppo A, anche in quelli appartenenti a razze brachicefale e affetti da piodermite delle pieghe cutanee, l'uso dello spray topico già dopo 18 giorni dall'inizio della terapia ha permesso di azzerare la percezione di odori sgradevoli da parte dei proprietari e del Medico Veterinario referente per lo studio e che tale condizione sia perdurata nel tempo.

Per quanto riguarda il prurito (grafico 3) emerge come a inizio trattamento tale sintomo fosse più evidente nei soggetti del gruppo A rispetto a quelli del gruppo B, in linea con quanto evidenziato relativamente alla maggiore gravità delle lesioni. Ciò malgrado, va sottolineato come con il trattamento topico, già alla fine dei 14 giorni di terapia, il sintomo si sia ridotto di più della metà, per poi diminuire ulteriormente in occasione dei due controlli effettuati dopo il termine del trattamento e, infine, regredire completamente all'ultimo controllo (32-61 giorni). Anche nel gruppo B si è assistito a un netto miglioramento del prurito, anche se non si è raggiunto un azzeramento totale dello stesso.

Gli esiti degli esami citologici hanno ulteriormente confermato quanto emerso dalle valutazioni cliniche. Il quadro citologico più comunemente rappresentato in corso di piodermite di superficie consiste in una sovracrescita di batteri (soprattutto cocci), prevalentemente in sede extracellulare, con scarsa componente neutrofila. Nei campioni prelevati dai soggetti di entrambi i gruppi è stata osservata, a seguito del trattamento, una sensibile riduzione della carica batterica di superficie; inoltre, al controllo successivo, effettuato nei soggetti del gruppo A dopo la fine del trattamento (a 28-34 giorni), si è assistito alla totale scomparsa sia delle cellule infiammatorie che dei batteri.

Dai riscontri clinici e citologici emerge come la terapia topica con il prodotto spray, contenente l'associazione di clorexidina, al-

Le piodermiti di superficie, in cui l'infezione è confinata alla superficie della epidermide, ben si prestano a un trattamento locale piuttosto che sistemico.

lantoina e alfa-bisabololo, sia stata in grado, dopo 14 giorni di trattamento, di determinare la guarigione clinica del 100% dei soggetti trattati, eliminando contemporaneamente il cattivo odore e il prurito.

Le indagini culturali hanno confermato come i germi coccacei siano quelli di gran lunga prevalenti in corso di piodermiti di superficie (31/37 - 83,8%) [2, 4]. Grazie all'attività battericida della clorexidina, che agisce alterando la permeabilità di membrana delle cellule batteriche (ma anche di lieviti e miceti) con conseguente lisi del microrganismo coinvolto, il prodotto si è dimostrato efficace anche in caso di infezioni causate da microrganismi resistenti agli antibiotici.

Dall'osservazione della tabella 9 emerge che, per la maggior parte dei ceppi batterici testati, il prodotto è risultato attivo con valori di MIC e di MBC inferiori a 8 µg/ml. Solo per un ceppo di *Proteus* spp., isolato nel soggetto A2 e resistente a tutti gli antibiotici testati ad eccezione della cefovecina (tabella 6), si è riscontrato un valore di MIC

Nel presente studio l'utilizzo per 14 giorni di uno spray a base di clorexidina, in associazione ad allantoina e alfa-bisabololo, ha determinato la guarigione nel 100% dei soggetti trattati.

superiore ai precedenti e pari a 20 µg/ml; tuttavia il valore della MBC, anch'essa pari a 20 µg/ml, ha confermato l'attività battericida del prodotto anche nei confronti di questo ceppo multi-resistente.

Peraltro, la scelta di antimicrobici ad uso topico contenenti quantità adeguate di principio attivo (soprattutto nel caso di prodotti pronti all'uso che non necessitano di diluizione) permette allo stesso di raggiungere la lesione da trattare in concentrazioni elevate, garantendo un'azione efficace. A conferma di ciò, nel caso specifico del soggetto A2, affetto da piodermite delle pieghe cutanee causata dal ceppo di *Proteus* spp. multi-resistente, la terapia topica con lo spray in studio, contenente 4 mg/ml (pari a 4000 µg/ml) di clorexidina base, ha garantito un'efficacia battericida grazie all'applicazione sulla cute lesionata di una concentrazione di clorexidina 200 volte maggiore del valore della MBC riscontrato *in vitro*.

Tali risultati sono in linea con quanto riportato nella letteratura internazionale, dove si evidenzia l'importanza della terapia topica

RIASSUNTO

Le piodermiti di superficie, rappresentate da piodermite delle pieghe cutanee, dermatite acuta umida e sindrome da sovracrescita batterica, sono delle infezioni batteriche cutanee localizzate sulla superficie dell'epidermide. Queste infezioni di superficie si prestano bene a un trattamento disinfettante topico, sia per il fatto che sono determinate da un'eccessiva proliferazione batterica a carico della superficie cutanea senza colonizzazione degli strati più profondi, sia perché sono condizioni localizzate. A causa del manifestarsi sempre più diffuso di fenomeni di antibiotico-resistenza e della necessità di disporre di presidi efficaci per il trattamento di tali infezioni, l'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia clinica di uno spray cutaneo, a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo, nel trattamento topico delle piodermiti di superficie del cane.

Sono stati arruolati 32 cani affetti da piodermite di superficie, suddivisi in due gruppi: un gruppo è stato trattato, a livello topico, con lo spray cutaneo in esame, mentre all'altro gruppo è stato somministrato per via orale un farmaco a base di cefalexina. L'efficacia del trattamento è stata valutata applicando uno score di valutazione relativo ad aspetto ed odore delle lesioni e all'entità del prurito.

I risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia clinica della terapia topica con lo spray a base di clorexidina, allantoina e alfa-bisabololo nel trattamento di piodermiti di superficie del cane.

Parole chiave: piodermiti di superficie, terapia topica, cane.

SUMMARY

Efficacy of a cutaneous spray based on chlorhexidine, allantoin and alpha-bisabolol in the topical treatment of dog surface pyodermas

Surface pyodermas, represented by the pyoderma of the cutaneous folds, acute wet dermatitis and bacterial overgrowth syndrome, are skin bacterial infections located on the surface of the epidermis. These surface infections advance themselves to a topical disinfectant treatment, both due to the fact that they are caused by an excessive bacterial proliferation that occurs on the skin surface, without colonization of the deeper layers, and because they are localized conditions.

Because of the increasingly widespread phenomenon of antibiotic resistance and the need to have effective controls for the treatment of such infections, the objective of the present study was to evaluate the tolerability and clinical efficacy of a cutaneous spray based on chlorhexidine, allantoin and alpha-bisabolol, in the topical treatment of dog surface pyodermas.

32 dogs with surface pyodermas were enrolled and divided into two groups: one group was treated with the skin spray under examination, while the other group was administered orally cephalexin. The efficacy of the treatment was evaluated by applying an assessment score to appearance and odour of the lesion and to the entity of pruritus.

The results obtained confirmed the clinical efficacy of topical therapy with the chlorhexidine, allantoin and alpha-bisabolol sprays in the treatment of dog surface pyodermas.

Keywords: surface pyodermas, topical therapy, dog.

con prodotti a base di clorexidina nel controllo delle infezioni da batteri meticillino-resistenti [3, 5, 9].

Concludendo, la terapia delle piodermiti di superficie prevede l'utilizzo di antisettici e antibiotici sia topici che sistemici, da scegliere in base alle esigenze del singolo caso. In particolare i fattori che possono influenzare la scelta e il successo della terapia riguardano l'eventuale presenza di infezioni da batteri multi-resistenti, la gravità e l'estensione delle lesioni, fattori legati al soggetto (come ad esempio la lunghezza del mantello) e la *compliance* del proprietario. Nel presente studio l'utilizzo per 14 giorni di uno spray a base di clorexidina, in associazione ad allantoina e alfa-bisabololo, ha determinato la guarigione nel 100% dei soggetti trattati, dimostrandosi una valida alternativa al trattamento antibiotico sistemico, anche come unica terapia; addirittura i soggetti trattati con antibiotico per via sistemica hanno presentato una percentuale di guarigione inferiore e comunque in tempi più lunghi. La presenza di clorexidina

In presenza di piodermiti di superficie l'utilizzo di un trattamento topico, come quello a base dello spray oggetto del presente studio, può essere considerato di elezione.

in concentrazione adeguata ha, peraltro, permesso di ottenere un effetto battericida anche su ceppi di batteri multi-resistenti. Pertanto, in presenza di piodermiti di superficie l'utilizzo di un trattamento topico, come quello a base dello spray oggetto del presente studio, può essere considerato di elezione, riservando l'uso di antibiotici sistemici solo ai casi particolarmente gravi; questo anche al fine di evitare un eccessivo ricorso alle molecole antibiotiche sistemiche, implementando il rischio di potenziare i fenomeni di antibiotico-resistenza e quindi di compromettere l'efficacia di molecole fondamentali per la gestione di infezioni più gravi a carico dei vari organi e apparati. La clorexidina, in associazione all'allantoina e all'alfa-bisabololo, si è dimostrata in grado di agire efficacemente sulle lesioni, riducendo significativamente alcuni parametri, quali eritema, cattivo odore e prurito, portando ad un netto miglioramento della sintomatologia clinica e, di conseguenza, delle lesioni secondarie associate all'auto-traumatismo.

Bibliografia

- 1-Beck K.M., Waisglass S.E., Dick H.L., Weese J.S., Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their methicillin-resistant or methicillin-sensitive staphylococcal pyoderma. *Vet. Derm.* 2012; vol. 23: pp. 369-375.
- 2-Beco L., Guaguère E., Lorente Méndez C., Noli C., Nuttall T., Vroom M., Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (1): diagnosis based on clinical presentation, cytology and culture. *Vet. Rec.* 2013; vol. 172, n. 3: pp. 72-78.
- 3-Beco L., Guaguère E., Lorente Méndez C., Noli C., Nuttall T., Vroom M., Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet. Rec.* 2013; vol. 172, n. 6: pp. 156-160.
- 4-Bloom P., Canine superficial bacterial folliculitis: Current understanding of its etiology, diagnosis and treatment. *The Vet. J.* 2014; vol. 199: pp. 217-222.
- 5-Borio S., Colombo S., La Rosa G., De Lucia M., Damborg P., Guardabassi L., Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Vet. Derm.* 2015; vol. 26: pp. 339-344.
- 6-Hillier A., Lloyd D.H., Weese S., Blondeau J.M., Boothe D., Breitschwerdt E., Guardabassi L., Papich M.G., Rankin S., Turnidge J.D., Sykes J.E., Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for the Companion Animal Infectious Diseases). *Vet. Derm.* 2014; vol. 25: pp. 163-174.
- 7-Mendelsohn C., Rosenkrantz W., Griffin C.E., Practical cytology for inflammatory skin diseases. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006; vol. 21: pp. 117-127.
- 8-Miller W.H., Griffin C.E., Campbell K.L. Bacterial skin disease. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7th edition. St Louis, MO: Elsevier, 2013: pp. 184-222.
- 9-Miller W.H., Griffin C.E., Campbell K.L., Dermatologic Therapy. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7th edition. St. Louis: Elsevier, 2013: pp. 108-183.
- 10-Mueller R.S., Bergvall K., Bensignor E., Bond R., A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Vet. Derm.* 2012; vol. 23: pp. 330-341.
- 11-Nienhoff U., Kadlec K., Chaberny I.F., Verspohl J., Gerlach G.F., Kreienbrock L., Schwarz S., Simon D., Nolte I., Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among dogs admitted to a small animal hospital. *Vet. Microb.* 2011; vol. 150: pp. 191-197.
- 12-Rybniček J., Lau-Gillard P.J., Harvey R., Hill P.B., Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet. Derm.* 2009; vol. 20, n. 2: pp. 115-122.
- 13-Soares M.R.J., Loeffler A., Lindsay J., Rich M., Roberts L., Smith H., Lloyd D.H., Pfeiffer D.U. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study. *Vet. Res.* 2010; vol. 41: p. 55.
- 14-Summers J.F., Brodbelt D.C., Forsythe P.J., Loeffler A., Hendricks A., The effectiveness of systemic antimicrobial treatment in canine superficial and deep pyoderma: a systematic review. *Vet. Derm.* 2012; vol. 23: pp. 305-327.
- 15-Toma S., Colombo S., Cornegiani L. et al., Efficacy and tolerability of once-daily cephalexin in canine superficial pyoderma: an open controlled study. *JSAP* 2008; vol. 49: pp. 384-391.
- 16-Weese J.S., Faires M.C., Frank L.A., Reynolds L.M., Battisti A., Factors associated with methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* infection in dogs. *JAVMA* 2012; vol. 240: pp. 1450-1455.