



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

En enkelblindad, prospektiv, randomiserad pilotstudie för att utvärdera behandlingseffekten av Kalvatin™ vid intertrigo hos hund.

A blinded, randomized, prospective study to evaluate the efficacy of Kalvatin™ in treatment of canine intertrigo.

Daniella Sebelius Oxalaryd

*Uppsala
2017*

Examensarbete 30hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2017:33*

En enkelblindad, prospektiv, randomiserad pilotstudie för att utvärdera behandlingseffekten av Kalvatin™ vid intertrigo hos hund.

A blinded, randomized, prospective study to evaluate the efficacy of Kalvatin™ in treatment of canine intertrigo.

Daniella Sebelius Oxalaryd

Handledare: Kerstin Bergvall, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Helene Hamlin, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Delnummer i serie: Examensarbete 2017:33

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Intertrigo, nosvecksdermatit, pyoderma, jästsvampsdermatit, antibiotikaresistens

Key words: Intertrigo, skin fold dermatitis, pyoderma, fungal skin disease, malassezia dermatitis, antibiotic resistance

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Bakteriell hudinfektion (pyodermi), är ett av de vanligaste dermatologiska besvären hos våra sällskapshundar. Pyodermier delas in i yt, ytliga och djupa beroende på infektionsdjup och allvarlighetsgrad. En sorts yt-pyodermi är veckdermatit (intertrigo), vilken vanligen uppstår i täta hudveck, till exempel hos hundar med brachycefal ansiktsform.

Preparatet Kalvatin™ Dermal Gel, framtaget av Enzymatica AB, skulle potentiellt kunna utgöra en alternativ behandlingsmetod för yt-pyodermier hos hund. Kalvatin™ innehåller köldanpassat trypsin som inom humanvården har visat sig ha inflammationsdämpande och läkningsfrämjande egenskaper. Den trypsininnehållande gelen bildar en tunn beläggning på hudens ytskikt och hämmar mikroorganismer från att adherera. Kalvatin™ är helt fritt från antibiotika och selekterar därmed inte för resistensutveckling hos bakterier.

Syftet med denna prospektiva, randomiserade och enkelblindade studie är att utvärdera om Kalvatin™ Dermal Gel är effektiv för att behandla mikrobiell intertrigo hos hund. I studien inkluderades totalt tjugo stycken privatägda hundar med nosvecksdermatit. Hundarna undersöktes kliniskt och evaluerades cytologiskt dag 0, dag 7 och dag 14 i studien. Behandling utfördes med ett så kallat split-body protokoll, där höger respektive vänster nosveck randomiserat behandlades med Kalvatin™ Dermal Gel två gånger dagligen, alternativt fungerade som obehandlad kontroll under studieperioden.

Vid inklusion i studien (dag 0) förelåg ingen signifikant skillnad $P = 0,78$ emellan hudområdena i de olika behandlingsgrupperna, varken i kliniskt eller cytologiskt score. Inklusionsdata bedömdes vara normalfördelad och analyserades med hjälp av ett parat t-test. Vid studieavslut (dag 14) kunde en signifikant skillnad mellan behandlad och obehandlad sida påvisas $P = 0.0021$.

Det var endast ett fåtal hundar som bedömdes vara helt utläkta vid studieavslut. Detta gällde oavsett om hudveckket blivit behandlat med Kalvatin™ Dermal Gel eller inte. Inom gruppen som hade behandlats med Kalvatin™ bedömdes 10 % vara utläkta vid avslutad behandling och i den obehandlade gruppen bedömdes 5 % som utläkta vid studieavslut.

Denna kliniska pilotstudie indikerar att Kalvatin™ Dermal Gel potentiellt skulle kunna användas som profylaktisk behandling av lindrig intertrigo hos hund, men vidare studier bör göras och då inkludera ett större urval av hundar samt en längre behandlingsperiod.

SUMMARY

Bacterial skin infection (pyoderma), is one of the most common dermatological diseases among companion dogs. Pyoderma can be divided into surface, superficial and deep, depending on infection depth and severity. Surface pyoderma is the mildest form of bacterial infection of the skin, which simply means a colonization of the outer layer, stratum corneum. Skinfold dermatitis is a surface pyoderma caused by an inflammation due to frictional trauma of skin rubbing against skin. Pugs, English - and French bulldogs are predisposed to develop skinfold dermatitis, due to their brachycephalic anatomy with deep nasal skinfolds.

Kalvatin™ Dermal Gel, developed by Enzymatica AB, could potentially provide an alternative treatment method for surface pyoderma in dogs. Kalvatin™ contains cold adapted trypsin and have anti-inflammatory and healing promoting properties. Kalvatin™ form a thin coating on the skin surface and inhibits microorganisms from adhere. Kalvatin™ is free of antibiotics, hence it selects no development of resistance in bacteria.

The aim of the study was to evaluate if Kalvatin™ Dermal Gel is effective for treatment of surface pyoderma and malassezia dermatitis in dogs. Twenty pet dogs with facial fold dermatitis was included in the trial, which was performed prospective, randomized and blinded. The dogs were each examined three times during the study, at day 0, 7 and 14. Dogs with a minimum clinical lesion score at 1 and a presence of at least 5-10 bacteria or malassezia/5HPF was included in the study and were randomly assigned to treat the right or the left nasal skin fold, while the other skinfold was left untreated.

At day 0 there was no significant difference $P = 0.78$ between the skin areas in the different treatment groups, either in clinical or cytologically score. Data was analyzed using a paired t-test. At the end of the study, day 14, a significant difference between treated and untreated side could be detected as $P = 0.0021$.

It was only a few dogs that were assessed to be completely healed when the end of the study. In the group treated with Kalvatin™, only 10 % were completely healed at the end of treatment. In the untreated group only 5 % were healed at day 14.

In conclusion this pilot study indicates that Kalvatin™ Dermal Gel potentially could be used as a prophylactic treatment of mild intertrigo in dogs. However, it is recommended to conduct further studies with a greater variety of dogs included, as well as a longer treatment period.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning.....	1
SYFTE	2
Litteratursökning.....	2
Litteraturöversikt.....	3
Huden	3
Pyodermi	4
Djup pyodermi.....	5
Ytlig pyodermi	5
Yt-pyodermi.....	6
Diagnos och behandling av yt-pyodermi och Malasseziainfektion	7
Antibiotikaresistens.....	9
Klorhexidinresistens	10
Material och metoder	11
Inklusions – och exklusionkriterier	11
Studieupplägg.....	11
Statistisk analys	12
Resultat.....	12
Insamling av fall.....	12
Observationer vid studiestart	13
.....	14
Observationer vid studieavslut	14
Jämförelse mellan behandlat och obehandlat nosveck.....	15
Djurägarutvärdering	16
Biverkningar	16
Diskussion.....	16
Felkällor	18
Slutsats	18
Tack	19
Litteraturförteckning.....	20
BILAGA 1.....	25

INLEDNING

Huden är kroppens största organsystem och utgör en skyddsbarriär mellan kroppens inre miljö och omgivningen. Hudens ytskikt består av en fysisk och en kemisk komponent. Den fysiska komponenten utgörs av förhornade celler medan den kemiska består av fett, talg, svett och antimikrobiella ämnen vilka tillsammans förhindrar penetration och adhesion av mikroorganismer. Hos hund är dermatologiska besvär en av de vanligaste anledningarna till att veterinärvård uppsöks (Bergvall *et al.*, 2012; Summers *et al.*, 2014). Den mest frekvent förekommande hudrelaterade åkomman hos våra sällskapshundar är pyodermi, vilket precis som namnet indikerar är en purulent, bakteriell infektion i huden (Ettinger & Feldman, 2010; Bergvall K., 2014; Summers *et al.*, 2014) En pyodermi bör alltid betraktas vara sekundärt orsakad till trauma, mikrotrauma eller förändringar i hudens mikroklimat till följd av en predisponerande grundorsak. Exempel på bakomliggande orsaker är ektoparasiter, allergier, keratiniseringsdefekter, immunosuppressiva behandlingar och hormonella rubbningar för att nämna några (Ettinger & Feldman, 2010; Scott *et al.*, 2012).

Pyodermier delas vanligen in i tre olika undergrupper baserat på allvarlighetsgrad och infektionsdjup: yt-pyodermi, ytlig pyodermi samt djup pyodermi. Yt-pyodermi är en bakteriell kolonisation eller infektion i hudens yttersta lager, stratum corneum. Till denna grupp av pyodermi hos hund, hör intertrigo (veckdermatit) och välavgränsad pyotraumatisk dermatit (fukteksem, även kallat hot spot). Vid ytlig pyodermi sträcker sig infektionen ner i viabla epidermis och hårsäckarna är ofta involverade. Impetigo, follikulit och ytlig, spridande pyodermi tillhör denna grupp. Vid djup pyodermi involverar infektionen dermis (underhuden) och sträcker sig ibland även ner i subkutis. Detta kan inträffa då infekterade hårsäckar har brustit och gett övergrepp på dermis. Vid djup pyodermi ses kliniskt lesioner som furunkuler, fistlar och flegmon. Lesionerna gör ofta ont och hunden kan vara allmänpåverkad, ha feber och lymfadenopati (Scott *et al.*, 2012; Bergvall K., 2014).

Intertrigo utvecklas till följd av att ökad värme, fukt och ansamling av slaggprodukter uppstår i täta hudveck. Dessutom kan friktion i hudveck ytterligare negativt påverka hudens skyddsbarriär i området och underlätta kolonisering av mikroorganismer, vilket leder till inflammation i området. På grund av den anatomiska utformningen är brachycefala hundraser såsom mopsar och engelska och franska bulldoggar predisponerade att utveckla framförallt nosvecksdermatit. Utöver bakteriell kolonisering kan även en överväxt av jästsvamp bidra till infektions- och inflammationsbilden (Ettinger & Feldman, 2010; Scott *et al.*, 2012).

Val av behandling vid pyodermier varierar beroende på lesionens lokalisering och djup. Yt-pyodermierna avläker som regel med antibakteriell, topikal vård utan antibiotika, vilket även bör provas och utvärderas vid ytliga infektioner innan antibiotikabehandling sätts in. Mer djupgående infektioner kräver oftast relativt långvarig systemisk antibiotikaanvändning (Scott *et al.*, 2012; Bergvall K., 2014; Borio *et al.*, 2015).

Av den totala mängd antibiotika som ordineras till sällskapsdjur i Sverige står hud - och urinvägsinfektioner hos hund för den största förbrukningen. Det är dessutom relativt vanligt att bredspektrumantibiotika förskrivs, vilket riskerar att selektera för resistensutveckling hos

bakterier (SVARM, 2015; SVA, 2015; Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2016). Resistensutveckling hos bakterier utgör en stor utmaning inom humanvården likväl som inom veterinärmedicinen (Pettersson *et al.*, 2006; Summers *et al.*, 2014; Clark *et al.*, 2016). Multiresistens hos bakterier (MRB) innebär i praktiken att bakterien är resistent mot tre eller flera klasser av antibiotika (Ravens *et al.*, 2014; Summers *et al.*, 2014; SVARM, 2015). Generella behandlingsriktlinjer inom både veterinär- och humanvård syftar till att på lång sikt minska antibiotikaanvändningen och hitta alternativa behandlingsmetoder. Detta är viktigt för att minska effekterna av den eskalerande resistensutvecklingen hos bakterier (SVARM, 2015; SVA, 2015; Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2016), vilken utgör ett allvarligt, globalt hot mot folk- och djurhälsan.

Mikroorganismer som lever och reproducerar sig vid temperaturer ned till -15°C eller lägre benämns som psykofiler. Vissa psykofila mikroorganismer kan producera köldanpassade enzymer (Russel NJ., 2000; Feller & Gerday, 2003). Det marina enzymet, *trypsin*, är hos fisk biologiskt aktivt vid cirka 4 grader Celsius. Det köldanpassade trypsinet har visat sig ha inflammationsdämpande och läkningsfrämjande egenskaper hos människa. Vid kontakt med ett däggdjurs kroppstemperatur har enzymets aktivitet visats öka och mer effektivt blockera adherens av mikroorganismer. Detta enzym kan utvinnas som biprodukt från djuphavsfisk och är en viktig komponent i preparaten ColdZyme™ och Kalvatin™. ColdZyme™ finns tillgängligt på apotek och används på humansidan som förkylningsprofylax medan Kalvatin™ dermal gel ännu inte är lanserat i Europa. Båda produkterna är framtagna av företaget Enzymatica AB. Samma företag publicerade nyligen en studie där en pojke med primär immunbrist hade behandlats med ColdZyme™ munspray mot förkylningssymtom. Vårdnadshavarna till pojken kunde vid studieavslut bekräfta en minskad frekvens av förkylningar och en förbättrad livskvalitet för pojken (Clarsund *et al.*, 2016). Kalvatin™ dermal gel hämmar mikroorganismer att adherera till huden genom att bilda en tunn beläggning på hudens ytskikt. Kalvatin™ är helt fritt från antibiotika och selekterar därmed inte för resistensutveckling hos bakterier. Det innehåller inte heller några syntetiska kemikalier. Preparatet Kalvatin™ Dermal Gel skulle potentiellt kunna utgöra en alternativ behandlingsmetod för yt-pyodermier hos hund (<http://www.enzymatica.se/forskning-utveckling/teknologiplattform>, 2016).

SYFTE

Syftet med denna kliniska pilotstudie är att med ett split-body protokoll prospektivt, randomiserat och enkelblindat utvärdera om Kalvatin™ Dermal Gel kan användas för behandling av nosvecksdermatit hos hund.

Litteratursökning

Litteratur till studien har insamlats genom sökning av artiklar i följande databaser: Pubmed, Web of Science, Scopus samt Google Scholar.

Sökorden som har använts är (Dog* OR Canine) AND (Pyoderma* OR Intertrigo) som TOPIC. Sökningen begränsades i efterhand genom att precisera sökningen med något av följande

sökord: Superficial pyoderma, Dermatitis, Intertrigo, Antibiotic resistance, Chlorhexidine resistance.

Veterinärmedicinska engelskspråkiga artiklar inom ämnesområdet valdes ut och kvalitetssäkrades. Studieupplägg, procedurer, datainsamling, resultat, analyser samt konklusioner har värderats i avseende på trovärdighet och hänsyn har tagits till eventuella bias och/eller confounders i studien.

LITTERATURÖVERSIKT

Huden

Uppbyggnad

Huden utgör en skyddsbarriär mellan kroppens inre miljö och omgivningen. Den förhindrar vätskeförlust samt skyddar kroppen från att invaderas av mikroorganismer och från att skadas av toxiska ämnen. Pälsens hårstrån utgör ett första skydd mot mikrobiella hot men kan också fungera som reservoar för bakterier som trivs att leva i pälsen, exempelvis *Staphylococcus* spp. (Allaker *et al.*, 1992; Saijonmaa-Koulumies & Lloyd, 2002; Scott *et al.*, 2012). Till hårsäckarna hör glatt muskulatur som kan styra om pälsen skall dra ihop sig eller resa sig, vilket reglerar pälsens isoleringsförmåga (Sjaastad *et al.*, 2003). Till hudens övriga funktioner hör att reglera kroppens vätske- och elektrolytbalans, fungera som reservoar för elektrolyter och mineraler samt syntetisera vitamin D. I huden finns dessutom nerver och receptorer som reagerar på stimuli såsom smärta, beröring, tryck, värme och kyla (Sjaastad *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2012).

Huden är uppbyggd i tre lager; epidermis (ytterst), dermis (mellerst) och subkutis (innerst). Epidermis, även kallad för överhuden, består huvudsakligen av ett flerskiktat plattepitel av keratinocyter. Överhuden delas i sin tur upp i fyra lager; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum samt stratum corneum uppräknat inifrån och ut. Epidermis saknar helt kärl- och nervförsörjning. Cellerna i det mest basala lagret, stratum basale, näringsförsörjs istället genom diffusion från blodkärl i det djupare belägna dermis. Keratinocyterna i basallagret är konstant reproduktiva och de nya cellerna knuffas uppåt till de ytligare lagren och genomgår mognadsprocesser för att till slut fällas (deskvameras). Utöver keratinocyter återfinns i basalcellslagret även melanocyter som producerar pigmentet melanin, olika mängd och typ av pigment ger upphov till olika hudfärger. Melanin skyddar även hudens celler genom att absorbera en del av solens skadliga strålning. I stratum spinosum sker ingen celldelning utan keratinocyterna här producerar så kallade liposomer. Liposomer innehåller ceramider, kolesterol och fettsyror. I det näst yttersta lagret, stratum granulosum bildas keratohyalina granula, och förhorningen sker. I detta cellskikt ansamlas liposomerna mot cellernas yttre gräns och tömmer ut sitt innehåll av fetter mellan cellerna. Dessa fetter omger sedan cellerna i det allra yttersta cellagret, korneocyterna i stratum corneum, Korneocyterna är kärnlösa, förhornade celler som överlappar varandra och håller ihop genom tight junctions och korneodesmosomer. Stratum corneum består alltså av döda, förhornade plattepitelceller innehållande aggregerat hornämne, så kallat keratin. Keratinet fyller en viktig funktion genom att skydda huden mot slitage. I takt med att de förhornade korneocyterna fälls bort ersätts de med nya celler som differentierat från det basala cellskiktet. Mellan korneocyterna och på hudens yta finns en emulsion av svett, talg och fetter och enzymer, transferrin och immunoglobuliner, vilket

tillsammans bildar en effektiv skyddsbarriär. Hudens intakta ytskikt är motståndskraftigt mot infektion och dess normalflora, som utgörs av bakterier som lever i symbios med värdorganismen och med varandra, minskar möjligheten för patogena bakterier att adherera till ytan (Sjaastad *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2012).

Dermis (läderhuden) fungerar som stödjevävnad till epidermis och består till största del av fibrös bindväv, blodkärl, lymfvävnad, hårsäckar, glatt muskulatur och nervvävnad. Den dominerande celltypen är fibroblaster som producerar stödjevävnadens grundsubstans i form av kollagena samt elastiska fibrer. Subkutis (underhuden), är det djupast belägna lagret. I underhuden återfinns kollagenproducerande fibroblaster som producerar en lucker, fibrös bindväv och fettväv. Subkutis huvudsakliga funktion är att stödja epidermis, isolera mot kyla samt fungera som reservoar av fett och fettlösliga substanser (Sjaastad *et al.*, 2003).

Normalflora

I en studie gjord av Saijonmaa-Koulumies & Lloyd (2002) påvisades förekomst av *Staphylococcus intermedius* (numera klassificerade som *S. pseudintermedius*) på nyfödda friska valpar. Bakterien kunde isoleras från perianalregionen, buken, nosen och munnen och antas därmed utgöra en del i hudens normala bakterieflora. Bakterier såsom *S. pseudintermedius*, *S. epidermidis*, *S. schleiferei*, *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* spp. samt *Corynebacterium* spp. är andra exempel på bakterier som ingår i hundens normala hudflora. Hudens barriärskydd hindrar normalt dessa bakterier från att invadera och kolonisera huden (Saijonmaa-Koulumies & Lloyd, 2002; Summers *et al.*, 2014).

PYODERMI

Etiologi

Hudinfektioner kan delas upp i att vara primära eller sekundära. När en hudinfektion avläker och inte återkommer inom en sexmånaders period betecknas den ibland som primär. Om hudinfektionen däremot recidiverar bör den alltid betraktas som sekundärt associerad till en underliggande orsak som har stört hudens normala barriärskydd (Scott *et al.*, 2012). Underliggande orsaker som kan leda till en försämring av barriärskyddet är som tidigare nämnts exempelvis angrepp av ektoparasiter, metabola rubbningar (till exempel endokrinologiska sjukdomar såsom hyperkortisolism eller hypotyroidism), keratiniseringsdefekter och behandling med immunosuppressiva läkemedel. Hundar med atopisk dermatit eller kutana födoämnesreaktioner kan till följd av klådan som allergin genererar åsamka ytterligare skada i skyddsbarriären till följd av rivande och intensivt slickande (Ettinger & Feldman, 2010; Scott *et al.*, 2012). Även den allergiska inflammationen i sig påverkar hudens skyddsbarriär i negativ riktning. Hundar anses drabbas av pyodermier i högre utsträckning än andra djurarter (Bloom P., 2014). En anledning till detta tros bland annat vara att hundar har ett tunnare stratum corneum än andra djurslag samt att de saknar fettplugg i hårfolliklarnas mynningar, vilket leder till att bakterier har lättare att invadera och kolonisera huden. Bakteriellt orsakade pyodermier är ofta en följd av en överväxt av hundens egen normalflora och den vanligaste isolerade bakterien hos både katt och hund är *Staphylococcus pseudintermedius* som isoleras som infektionsagens hos ungefär 90 % av drabbade hundar (Bergvall K., dermatologikompendium,

2014; Summers *et al.*, 2014). *Staphylococcus pseudintermedius* är en grampositiv, fakultativt anaerob bakterie. Exempel på andra bakterier som kan orsaka pyodermier hos hund är *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* och *Pseudomonas aeruginosa* (Mark G. Papich, 2013; Bergvall K., föreläsning 2014; Ravens *et al.*, 2014). Det finns också ett symbiotiskt samband mellan en överkolonisering av *Staphylococcus* spp. och förekomst av en samtidig jästsvampsinfektion i huden (Bergvall *et al.*, 2012; Scott *et al.*, 2012).

Patologi

Det är en komplicerad process för en bakterie att adherera och kolonisera huden. Först måste den vara kapabel att uttrycka rätt adhesionsmolekyler på ytan och dessa måste i sin tur kunna binda till receptorer på keratinocyternas yta. Hos *Staphylococcus* spp. anses protein A och enterotoxin C vara de viktigaste toxinerna som initierar en uppreglering av adhesionsmolekyler på bakterien och receptorer på hudens keratinocyter. Protein A binder sedan till fibronectin och vitronectin på keratinocyten. På detta sätt kan bakterien fästa till hudens ytskikt. Vissa stammar av *S. pseudintermedius* producerar därutöver ett slem, vilket ytterligare skyddar bakterien från att bli fagocyterad av värdens immunceller och ökar dess möjligheter att adherera till stratum corneum. *S. pseudintermedius* är en primärpatogen hos både hund och katt, vilket innebär att den ensam kan orsaka sjukdom. Patogeniciteten hos *S. pseudintermedius* är i dagsläget inte helt kartlagt och ingen speciell virulensfaktor har kunnat påvisas. *Staphylococcus* spp. anses vara väldigt tåliga bakterier som är förhållandevis resistent mot både uttorkning, värme och antiseptiska medel (Scott *et al.*, 2012).

Djup pyodermi

En djup pyodermi kännetecknas av en djupgående hudinfektion där hårsäckar har rupturerat och infektionen nått dermis. Exempel på djup pyodermi är furunkulos, slickgranulom och så kallad schäferpyodermi (Åhman S., 2010). Vid djupgående infektioner kan ibland även andra bakterier än stafylokocker isoleras, som *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. och *Bacteroides* spp. Djup pyodermi uppstår inte spontant hos våra sällskapshundar. Arbete för att identifiera och åtgärda underliggande orsak bör alltid eftersträvas. Vid djupa hudinfektioner av lokal karaktär är bitsår, lacerationer, främmande kropp eller penetrerande sticksår vanliga bakomliggande orsaker. Vid djupa pyodermier av mer generell karaktär, där större områden är affekterade är det av extra stor prognostisk betydelse att identifiera och åtgärda primärfaktorer (Scott *et al.*, 2012). Generellt kräver djupgående hudinfektioner behandling med systemisk antibiotika under långa behandlingstider. Innan föreskrivning av antibiotika skall alltid en odling tas för resistensbestämning. Antibiotikaval vid behandling av djupa pyodermier styrs av odlingssvar, men i de fall patienten bedöms löpa risk för sepsis kan behandling med cefalosporin sättas in i avvaktan på provsvar (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009).

Ytlig pyodermi

Vid ytlig-pyodermi sträcker sig infektionen ner i epidermis och hårsäckarna är ofta involverade, men inte rupturerade. Till denna kategori hör bland annat den mycket vanligt förekommande follikuliten (hårsäcksinflammation) som kan drabba hundar av alla raser. Andra exempel på

ytlig pyodermi är impetigo och fukteksem med inslag av smärre satellitlesioner. Kliniskt presenterar hundarna vanligen med multifokal alopeci samt varierande grad och utseende av follikulära papler, pustler, kollarettor och krustor. Dessutom ses ofta även klåda till följd av ytlig pyodermi. Vanliga lokalisationer är i axiller, i ljumskar, ventralt buk och ventralt thorax. Diagnosen verifieras genom en sammanställning av kliniska fynd och cytologiprovtagning. En bakterieodling kan sedan användas för att utröna bakteriespecies och resistensmönster (Bergvall K., dermatologikompodium, 2014; Bloom P., 2014).

Yt-pyodermi

Yt-pyodermi är den ytligaste och lindrigaste formen av pyodermi, vilket innebär att enbart stratum corneum är invaderat av mikroorganismer. Kliniskt presenterar hunden vanligen med klåda, erytem, alopeci och ökad sekretbildning i affekterat område. Till denna kategori hör intertrigo (veckdermatit) och pyotraumatisk dermatit utan satellitlesioner (fukteksem eller hot spot) (Bergvall K., dermatologikompodium, 2014).

Intertrigo

Termen intertrigo används ofta för att beteckna en bakteriell hudvecksinflammation. Den är dock inte strikt begränsad till bakteriell infektion, utan även kolonisation av andra mikroorganismer förekommer, hos hund då oftast i form av jästsvamp av arten *Malassezia*. I täta hudveck uppstår en ackumulering av deskvamerede korneocyter och en retention av fukt, talg och svett. Detta ihop med värme och fukt i vecket skapar en miljö som utgör ett gynnsamt mikroklimat för mikroorganismer (Bergvall *et al.*, 2012; Summers *et al.*, 2014). Områden som är predisponerade att drabbas av intertrigo är framförallt läppveck, nosveck och vulvaveck. Hundens anatomi kan predisponera för utvecklandet av intertrigo och extra utsatta är hundar med en brachycefal ansiktsform, raser med uttalade hudveck samt ”knorr-svans”. Kliniskt ses symtom såsom varierande grad av klåda, rodnad och sekretbildning vid affekterat område och det kan även lukta illa från vecket, vilket hos hundar med nos- eller läppvecksintertrigo kan misstas för dålig andedräkt (Guaguère & Prélaud, 2008; Bergvall *et al.*, 2012).

Pyotraumatisk dermatit

En annan sorts yt-pyodermi är så kallad pyotraumatisk dermatit (även kallat fukteksem eller hot spots). Termen fukteksem återspeglar den kliniska bilden med ett påtagligt fuktande, varande och inflammatoriskt eksem. Detta drabbar oftare hundar med tät underull, exempelvis schäfer, leonberger samt olika retrieverraser. Åkomman uppstår vanligen plötsligt och är för hunden smärtutlösande. Vanligen uppstår fukteksem till följd av att någonting har irriterat huden, vilket leder till en skada i stratum corneum, vilket ger mikroorganismer en möjlighet till kolonisation (Bergvall K., 2014). Exempel på tillstånd som kan ge upphov till hudirritation med efterföljande fukteksem är allergi, otit, analbursit, angrepp av ektoparasiter, kvarvarande schampo eller långvarig fukt i pälsen. Ofta utvecklas fukteksemen på hundens kinder, på halsen eller lår (Åhman S., 2010; Bergvall *et al.*, 2012).

Jästsvampsdermatit

Malassezia pachydermatis är en jästsvamp som tillhör normalfloran hos hund och vanligen påvisas sparsamt i hörselgången, perianalregionen och i hudveck. Till hundens normalflora eller kontaminanter i päls och på hud hör även svampar från släkten *Alternaria*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Chrysosporium*, *Mucor* och *Penicillium* (Scott *et al.*, 2012). *Malassezia pachydermatis* är en lipofil, men inte lipidberoende organism. En överväxt gynnas av en fet beläggning, ökad värme och fuktighet på huden och är nästan alltid associerat till en underliggande orsak såsom atopiska dermatiter, kutana födoämnesreaktioner, keratiniseringsdefekter eller metabola rubbningar (Guillot & Bond, 1999). *Malassezia*organismen kan också initiera förhöjd produktion av specifika IgE-antikroppar och leda till hypersensitivitetsreaktion hos värden. Vissa raser löper en ökad risk att drabbas av sådana hypersensitivitetsreaktioner och till predisponerade raser hör west highland white terrier, tax, engelsk setter, basset, american cocker spaniel, shih-tzu, springer spaniel, och schäfer (Nuttall & Halliwell, 2001; Scott *et al.*, 2012).

Jästsvampsdermatit är relativt vanligt förekommande hos hund men ovanligt hos katt och sjukdomen kan antingen vara lokal eller generell. Hudveck utgör en gynnsam miljö för lokal tillväxt av jästsvampar och hundar med djupa hudveck löper därmed även en ökad risk att drabbas av jästsvampsdermatit. Drabbade hundar presenterar vanligen med varierande grad av klåda, alopeci, seborré, erytem, hyperpigmentering och likenifikation i området (Bergvall *et al.*, 2012; Scott *et al.*, 2012). Vanliga differentialdiagnoser till jästsvampsdermatit inkluderar bland annat atopisk dermatit, pyodermi, kontaktallergi, demodikos, dermatofytos och sarkoptesskabb. Det är viktigt att kunna särskilja dessa då behandlingen skiljer sig avsevärt (Chen & Hill, 2005; Scott *et al.*, 2012). För att diagnosticera jästsvampsdermatit tas prover från huden som sedan undersöks efter färgning med exempelvis Hemacolor eller Diff Quick i 1000x förstoring (HPF) i mikroskop. Vid påvisbar förekomst av *M. pachydermatis* är diagnosen verifierad. Provtagning sker lättast genom att genomskinlig tejp pressas mot huden, ett objektglas pressas mot huden (impression smear) eller via ett topsprov från affekterat område. Jästsvampsdermatit är som tidigare nämnts ofta associerat med andra sjukdomstillstånd och det är relevant att försöka identifiera och åtgärda grundorsaken (Nuttall & Halliwell, 2001; Scott *et al.*, 2012).

Diagnos och behandling av yt-pyodermi och Malasseziainfektion

Diagnosen yt-pyodermi fastställs genom en sammanställning av anamnes, fynd från den kliniska undersökningen samt via mikroskopiering av cytologiprover. Cytologiprover tas lämpligen med hjälp av topsprov, skrapprov eller genom ett impression smear. Provet lufttorkas därefter och färgas med Hemacolor eller Diff Quick. Via mikroskopiering under 1000x förstoring kan eventuella stavformiga eller kockoida bakterier, jästsvampar och neutrofiler som kan ha fagocyterat mikroorganismer påvisas vilket kan bekräfta diagnosen (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009; Bergvall K., dermatologikompendium, 2014).

Vid lindriga *hudvecksdermatiter* rekommenderas topikal vård, i första hand tvätt med antiseptiska medel (till exempel klorhexidinvåtservetter, antibakteriella schampon, medicinsk honung eller alkogel) dagligen tills infektionen är utläkt (Jakobsson Z., 2011; Jeffers G.J., 2013; Borio *et al.*, 2015). När det rör sig om kraftiga veckdermatiter kan det ibland krävas

lokalbehandling med antibiotika och glukokortikoider, där förstahandsval i Sverige är Isaderm® vet, ett kombinationspreparat innehållande både en glukokortikoid och ett antibiotikum (fucidinsyra) (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009; Bergvall *et al.*, 2012; Bergvall K., föreläsning, 2014). Hundar med djupa nosveck bör profylaktiskt rengöras med antiseptiska medel i nosveckan minst två gånger/vecka för att upprätthålla god hygien och på så sätt motverka uppkomst av infektioner (Bergvall *et al.*, 2012). I fall där topikal, preventiv vård inte är möjlig eller tillräcklig kan hudveckan åtgärdas med plastikkirurgi, exempelvis om det rör sig om en hund med grava problem eller som av någon anledning inte tolererar rengöring av hudveckan (Scott *et al.*, 2012).

Vid *jästsvampsdermatit* är behandling med antifungalt schampo som innehåller antifungal substans, till exempel miconazol eller ketoconazol att föredra. I svårare fall kan ibland systemisk behandling med antifungala medel såsom ketoconazol eller itraconazol vara indicerat (Bergvall K., dermatologikompendium, 2014). Tvätt med antifungala schampon kan upprepas en till två gånger per vecka eller varannan vecka i profylaktiskt syfte för att reducera risken för recidiv. Prognosen för jästsvampsdermatit är god om den underliggande orsaken lokaliseras och elimineras (Scott *et al.*, 2012).

Fukteksem har ett karaktäristiskt utseende, vilket gör att diagnosen ibland kan ställas enbart med härledning av den kliniska bilden. Det är dock av klinisk relevans att säkerställa att hunden inte har någon förekomst av satellitlesioner, eftersom det i så fall rör sig om en djupare pyodermi vilket kräver en annan behandlingsstrategi (Scott *et al.*, 2012; Bergvall K., dermatologikompendium, 2014). För att kunna göra en bedömning om fukteksemet har komponenter av djupare infektion behöver området runt omkring själva eksemet inspekteras noggrant. Detta görs lämpligen genom att området rakas rent med goda marginaler efter sederering och analgesi och tvättas med tvällösning eller schampo innehållande klorhexidin (ex. Hibiscrub®, Pyoderm®). Yt-pyodermier skall i enlighet med rådande antibiotikapolicy i första hand behandlas lokalt med antibakteriella, topikala beredningar. För att uppnå bästa antibakteriella effekt rekommenderas en kontakttid på minst 10-15 minuter (Scott *et al.*, 2012; Jeffer G.J., 2013; Bergvall K., föreläsning, 2014). Behandling med 4 % klorhexidinschamponering två gånger i veckan i kombination med daglig topikal behandling med 4 % klorhexidin-spray (två gånger per dag) i fyra veckor, har visat sig vara lika effektiv som systemisk antibiotikabehandling med 25 mg amoxicillin med klavulansyra två gånger dagligen i fyra veckor vid behandling av yttlig pyodermi hos hund (Borio *et al.*, 2015). Systemisk antibiotikabehandling är inte motiverat vid yt-pyodermier hos hund (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009; Borio *et al.*, 2015). Exempel på andra antibakteriella produkter utan antibiotika är medicinsk honung och salva innehållande 1 % väteperoxid. Vid fukteksem kan det i samband med den initiala inspektionen och tvätten vara gynnsamt att behandla affekterat område med ett uttorkande, adstringerande medel (Lotagen®), men det är då viktigt att hunden är sederad och smärtlindrad vid applikation eftersom produkten annars orsakar påtaglig sveda. Eftersom fukteksem kan vara kraftigt inflammatoriska, kan behandlingen kompletteras med en topikal kortikosteroid efter tvätt och hunden kan dessutom behöva några dagars smärtlindring i form av NSAID-preparat. Hundar som drabbas av recidiverande fukteksem bör rekommenderas att uppsöka dermatolog för vidare utredning av bakomliggande orsak (Åhman S., 2010).

Antibiotikaresistens

Under de senaste två decennierna har resistensutvecklingen hos bakterier ökat. *ESBL*-producerande *Enterobacteriaceae* (*ESBL-E*) har under senaste tiden orsakat flertalet allvarliga sjukdomsutbrott runt om i världen. *ESBL* är en förkortning av ”*extended spectrum beta-lactamases*”, vilket är enzymer som kan produceras av muterade bakterier. Dessa enzymer gör bakterien resistent mot betalaktamantibiotikum genom att hydrolysera betalaktamringen hos betalaktamantibiotika vilket gör antibiotikan verkningslös. Resistensmönstret inkluderar även tredje och fjärde generationens cefalosporiner (Audrey *et al.*, 2016). Uttryck för *ESBL* finns i bakteriens kromosomer och överförs mellan bakterier via plasmider, vilket innebär att de kan sprida sig både inom och utom bakteriestammen (Papich M.G., 2013; Audrey *et al.*, 2016). *ESBL* förekommer både hos människor och djur, men ses främst hos livsmedelsproducerande djur där slaktkycklingar är överrepresenterade. Lyckligtvis har senaste årens rapporter vittnat om en minskning av *ESBL* hos slaktkycklingar i Sverige. Enstaka fall av *ESBL* i importerade bladgrönsaker och gris/nötkött har dock förekommit, troligen via kontamination av smutsigt vatten eller slakt i en ohygienisk miljö (<http://www.sva.se/antibiotika/anmalningspliktig-resistens/esbl>, 2016). Från Asien rapporteras dock en ökning av *ESBL-E* framförallt på sjukhus där svårbehandlade nosokomiala infektioner med *ESBL-E* är ett alltmer vanligt förekommande bekymmer (Audrey *et al.*, 2016).

Inom humansjukvården i Sverige ses en snabbt eskalerande spridning av *ESBL*-producerande bakterier. *ESBL*-producerande bakterier har varit anmälningspliktiga på humansidan sedan 2007 och sedan dess har nästan 10 000 unika fall inrapporteras, vilket gör *ESBL* mer frekvent förekommande än *MRSA*. Ett utbrott av en totalresistent *Klebsiella pneumoniae* på Akademiska sjukhuset i Uppsala resulterade i att ungefär 270 personer insjuknade under en två års period (Åhrén C., 2016; <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/extended-spectrum-beta-lactamase-esbl>).

Vissa gramnegativa tarmbakterier som exempelvis *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp. och *Enterobacter* spp. kan även utveckla andra resistensmekanismer som kan göra dem resistent mot fler antibiotikaklasser såsom fluorokinoloner, trimetoprimsulfa och aminoglykosider. En relativt ny variant av *ESBL* har uppmärksammats där bakterien även är förmögen att bryta ner karbapenemerer med hjälp av karbapenemaser. Denna nya variant benämns vanligen som *ESBL_{CARBA}* (Audrey *et al.*, 2016). I Sverige påvisades ungefär 100 fall av *ESBL_{CARBA}* 2015, de flesta fall kunde härledas till att patienten vårdats på sjukhus i utlandet men det förekom även ett nationellt neonatalutbrott (Åhrén C., 2016).

Gramnegativa kocker såsom *Acinetobacter* spp. har också visat sig vara skyldiga till allvarliga nosokomiala infektioner på humansidan. De har kapacitet att orsaka svårbehandlade lunginflammationer, urinvägsinfektioner, sårinfektioner och hudinfektioner. Smittspridning sker både genom direktkontakt med infekterad patient eller indirekt genom kontaminerad miljö och medicinskutrustning. Gramnegativa kocker har lätt att adaptera, mutera och anpassa sig efter nya förutsättningar vilket gjort att det framförallt är hos dessa bakterier som en eskalerande resistensutveckling uppmärksammats de senaste åren (Pettersson *et al.*, 2006; Summers *et al.*, 2014; Clark *et al.*, 2016).

Resistensutveckling hos grampositiva kocker är också ett fortsatt stigande problem. Redan år 2007 påvisade Loeffler *et al.* att 23 % av alla stammar av *S. pseudintermedius* var resistenta mot fem eller fler antibiotikum. *S. pseudintermedius* är som tidigare nämnts den vanligast isolerade bakterien vid pyodermier hos hund. *S. schleiferi* är en bakterie som förekommer hos både hund och människa och den påvisas ofta hos patienter med infektioner av mer kronisk karaktär som exponerats för antibiotikabehandling vid upprepade tillfällen. Både *S. pseudintermedius* och *S. schleiferi* kan utveckla meticillin-resistens, i synnerhet om patienten tidigare behandlats med antibiotika i subterapeutiska doser (Papich M.G., 2013; Couto *et al.*, 2014). Det första internationella fallet av MRSP rapporterades in 1999 (Ravens *et al.*, 2014). Utöver detta har *meticillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* även börjat påvisats i högre utsträckning hos våra sällskaps- och produktionsdjur. Sverige anses dock fortfarande ha låg prevalens av MRSA på humansidan då det ställs i relation till det internationella resistensläget. En studie gjord på laboratorier i Stockholmsområdet 2014 visade att det existerar ett flertal genotypiskt olika stammar av MRSA men en dominerande genotyp kunde i den utförda studien inte fastställas (Fang *et al.*, 2016). Både *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* och *S. aureus* har zoonotisk potential, vilket innebär att de kan smitta mellan djur och människor. Immunosupprimerade individer löper en ökad risk att drabbas (Papich M.G., 2013). Gällande flourokinoloner uppskattades cirka 93 % av alla *S. pseudintermedius* isolat från hund vara känsliga. Hos *S. pseudintermedius* föreligger även en utbredd resistens mot penicillin (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2016).

I enlighet med svenska jordbruksverkets regler (SJVFS 2012:24, ändrad enligt 2013:23, "K4") är veterinärer skyldiga att anmäla in misstänkta fall av *MRSA*, *MRSP* och *Karbapenemasbildande Enterobacteriaceae (ESBL_{CARBA})* till både länsstyrelsen i länet och Jordbruksverket. Relevanta hygienåtgärder bör därutöver vidtas snarast möjligt (SVARM, 2011).

Enligt SVAs rapport *SVARM 2015* var förskrivningen av antibiotika 60,5 och 10,2 ton antibiotika inom human- respektive veterinärvården år 2014. Enligt rapporten har förskrivningen av antibiotika nationellt sett minskat för samtliga antibiotikaklasser och djurslag. För att sammanfatta rapporten anses Sverige ha ett relativt gott resistensläge och en förhållandevis låg antibiotikaförbrukning jämfört med antibiotikaanvändningen internationellt sett (SVARM 2015).

Klorhexidinresistens

Utöver den eskalerande antibiotikaresistensutvecklingen har även klorhexidinresistens börjat uppmärksammas både inom veterinär- och humanvården. I en studie av Oggioni *et al.*, 2015 påvisades ett samband mellan klorhexidinresistens och en samtidig resistens mot flourokinoloner, makrolider och betalaktam antibiotikum hos *S. aureus*. Klorhexidinresistens hos *S. aureus* medieras av effluxpumpar som effektivt avlägsnar biocider (exempelvis klorhexidin) från bakteriecellen. Specifika gener har fastställts koda för dessa effluxpumpar hos *S. aureus* inklusive methicillinresistenta stammar (*MRSA*), exempelvis NorA, NorB, Nor C, Mep A, MdeA, SepA och SdrM som alla återfinns i bakteriens arvsmassa. Vissa resistensmekanismer kan som tidigare nämnts också vara lokaliserade till plasmider, dit hör

bland annat generna Qac A och Qac B, vilka båda kodar för effluxpumpar. Bakterier som uttrycker Qac A och Qac B har identifierats som extra benägna att utveckla resistens mot klorhexidin och uttryck av dessa gener har påvisats hos både *S. aureus* och MRSA (Costa *et al.*, 2010; Marchi *et al.*, 2015). Utöver *S. aureus* kan även *S. haemolyticus* uttrycka Qac A och producera betalaktamaser, vilket gör dem bågse benägna att utveckla resistens mot klorhexidin och betalaktam antibiotika. *Staphylococcus* spp. kan kolonisera flertalet arter inklusive människor, katt, häst och nöt men ännu har ingen klorhexidinresistens kunnat ses hos hundar. Den breda användningen av antibiotika i kombination med desinficerande preparat såsom klorhexidin selekterar för fortsatt resistensutveckling hos *Staphylococcus* spp (Anthonisen *et al.*, 2002; Bjorland *et al.*, 2003;).

MATERIAL OCH METODER

Inklusions – och exklusionkriterier

Hundar med minst två affekterade nosveck, som uppvisade minst 5-10 bakterier i medeltal beräknat per 5 synfält under x1000 förstoring och klinisk lesionsscore på minst 1 inkluderades i studien. Djurägarna undertecknade ett informerat djurägarmedgivande samt intygade att hunden inte behandlats med antibiotika från 10 dagar före inklusion, inte erhållit injektioner av systemiska glukokortikoider från 90 dagar före inklusion eller ändrat eventuell pågående behandling med orala kortikosteroider från 4 veckor före inklusion.

Hundar med kliniska lesioner överensstämmande med djup pyodermi (fistlar, flegmon, furunkler) eller ulcerationer i nosveckan uteslöts ur studien. Biverkningar av behandlingen dokumenterades noggrant och hanterades lege artis. Eventuella biverkningar medförde att hundarna exkluderades från vidare studie efter registrering av data. Även non-compliance till studieprotokollet eller medicinering med antibiotika från 10 dagar före inklusion, injektioner av systemiska glukokortikoider från 90 dagar före inklusion eller ändrad pågående behandling med orala kortikosteroider från 4 veckor före inklusion till och med studiens avslutande medförde exklusion ur studien.

Studieupplägg

Vid dag 0 registrerades signalement (ras, ålder, kön). Anamnes togs och hunden genomgick en allmän klinisk undersökning. Klinisk lesionscore bedömdes för vardera av två nosveck där alopeci, erytem, mängd sekret, hyperpigmentering, papler, pustler, krustor, erosioner och ulcerationer graderades från 0-4 (avsaknad, mild, måttlig, kraftig, mycket kraftig) för vardera parameter. Djurägaren fick ange hundens grad av ansiktsklåda enligt en visuell, analog klådskala (PVAS). Hundar med klinisk lesionscore på minst 1 provtogs i vardera nosveck genom att en steril bomullstopp rullades 3 gånger i vardera längsriktning över ett område på 2 centimeter. Topsen rullades därefter ut på objektsglas, vilket märktes med höger respektive vänster sida, fallnummer och datum. Objektsglasen lufttorkades och färgades med Diff Quick (Labex, Helsingborg) och utvärderades genom mikroskopering i 1000x förstoring (HPF). Antalet kockoida och stavformade bakterier, *Malassezia*-organismer samt antalet neutrofiler räknades med ett medelvärde per 5 HPF för respektive nosveck och graderades enligt **0** = 0 /HPF, **1** = <1 /HPF, **2** = 1-5/HPF, **3** = 6-10 /HPF, **4** = >10 /HPF. För varje hudområde (höger respektive

vänster) beräknades sedan ett totalt intertrigoscore som baserades på summan av hundens kliniska score adderat till hundens cytologiska score. Totalt intertrigoscore kunde som lägst vara 0 och som högst 44.

Djurägaren erhöll därefter ett förslutet kuvert med information om vilket nosveck som skulle behandlas (höger eller vänster). Informationen i kuvertet hade bestämts slumpmässigt genom krona/klave och var för undertecknad okänt till dess att samtliga inkluderade hundar slutfört studien. Djurägaren informerades muntligt av undertecknad om hur 1 pumpsdag Kalvatin™ dermal gel appliceras per 2 centimeter nosveck två gånger dagligen (morgon och kväll) tills återbesök efter en vecka. Det andra nosvecket kvarstod obehandlat genom studiens gång. Djurägaren informerades om att inte behandla nosvecket samma dag som återbesöket ägde rum. En förpackning Kalvatin™ Dermal gel lämnades ut till djurägaren. Djurägaren ombads att avstå från all annan form av topikal behandling i nosveckan under studieperioden.

Vid återbesök dag 7 undersöktes hunden åter kliniskt och lesionscore för vardera nosveck noterades på samma sätt som vid dag 0. Djurägaren angav hundens grad av ansiktsklåda på klådskalet (PVAS). Cytologiprover togs och bedömdes enligt samma kriterier som vid dag 0. Eventuella biverkningar noterades. Djurägaren informerades om att fortsätta behandlingen enligt tidigare instruktioner ytterligare en vecka.

Vid besöket, dag 14, undersöktes hunden på samma sätt som vid tidigare besök, kliniska lesioner i nosveckan noterades på samma sätt som vid dag 0 och 7. Cytologiprover togs och bedömdes enligt samma kriterier som vid tidigare provtagningar. Djurägaren angav hundens grad av ansiktsklåda på klådskalet (PVAS). Eventuella biverkningar noterades noggrant. Djurägaren fick fylla i en enkät med frågor om behandlingen, bl.a. om behandlingen har upplevts som enkelt eller svår att utföra, se bilaga 1. De djurägare som inte fyllde i blanketten direkt vid studieavslut blev uppringda i efterhand. Utvärderingen var för undertecknad okänd till dess att de slutgiltiga resultaten analyserats och dokumenterats.

Statistisk analys

Kliniska lesion score samt cytologiska score jämfördes mellan de olika grupperna (behandlad respektive obehandlad sida) vid dag 0 samt vid dag 14 med hjälp av parat t-test. Parat t-test kan användas för att jämföra två behandlingsgrupper med varandra. Testet förutsätter att stickprovsstorleken är mindre än 30 och att data är normalfördelad. Samma metod användes sedan för att jämföra behandlingsresultatet mellan behandlad respektive obehandlad sida vid avslutad behandling (dag 14).

RESULTAT

Insamling av fall

Urvalsgruppen bestod av 20 stycken privatägda hundar med nosvecksdermatit. Privatägda hundar rekryterades genom privata kontakter, via Djurakuten ABs hemsida (Djurakuten.se) samt via webmail till veterinär- och djursjukskötare studenter på Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU). Studien krävde inget etiskt godkännande (SJVFS 2015:38, saknr L 150, 15-16 §), men

samtliga ägare undertecknade ett informerat djurägarmedgivande innan hunden inkluderades i studien.

Studien omfattade totalt 20 stycken hundar med vardera två nosveck inkluderade, total stickprovsstorlek var således 40 stycken hudområden. Hundarna som deltog i studien var av raserna mops, fransk bulldog och engelsk bulldog. Totalt deltog 13 tikar och 7 hanar och hundarnas ålder varierade mellan 1 år till 5,5 år, där medelålder var 2,9 år och medianen 3 år. Av de totalt 20 inkluderade hundarna fullföljde samtliga deltagare behandlingen i enlighet med anvisningen. Vid studieavslut dag 14 definierades utläkt hudveck som totalt mikrobiellt cytologiskt score < 2 samt 0 neutrofiler. Data från studien bedömdes vid studiestart vara normalfördelad.

Observationer vid studiestart

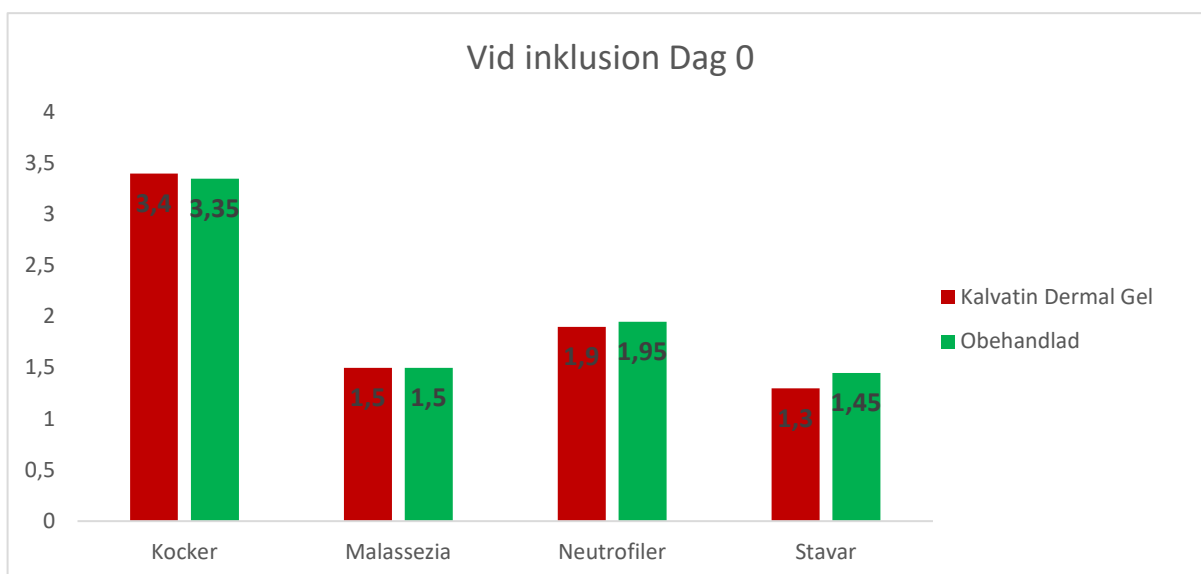
Vid jämförelse mellan grupperna vid inklusion i studien var $P = 0,78$ avseende totalt intertrigoscore, vilket innebär att $P \gg 0,05$. Detta tolkades som att ingen korrelation mellan grupperna förelåg vid inklusion i studien och att data var normalfördelade, vilket gjorde det möjligt att analysera data med hjälp av ett parat t-test. I tabell 1 nedan presenteras medelvärde (median) för respektive parameter och behandlingsgrupp vid dag 0.

Tabell 1. Medeltal (median) av kliniska och cytologiska score för Hudveck A (Kalvatin™ behandling) respektive Hudveck B (obehandlade) vid inklusion.

Vid inklusion	Hudveck A	Hudveck B (
Klinisk Score Alopeci	0 (0)	0 (0)
Klinisk Score Erosioner/Ulcerationer	0 (0)	0 (0)
Klinisk Score Erytem	1,55 (1)	1,55 (1)
Klinisk Score Hyperpigmentering	0 (0)	0 (0)
Klinisk Score Klåda	0,35 (0)	0,35 (0)
Klinisk Score Papler/Pustler	0 (0)	0 (0)
Klinisk Score Sekret	1,8 (1,5)	1,75 (1,5)
Summa Klinisk Score	3,7 (3)	3,65 (3)
Cytologisk Score Kocker	3,4 (3)	3,35 (3)
Cytologisk Score Malassezia	1,5 (1)	1,5 (1)
Cytologisk Score Neutrofiler	1,9 (2)	1,95 (2)
Cytologisk Score Stavar	1,3 (1)	1,45 (1)
Summa Cytologisk Score	8,1 (8,5)	8,25 (8)
Totalt Intertrigo-score	11,8 (11)	11,9 (11,5)

Figur 1 nedan visar medelvärde för respektive cytologisk parameter och behandlingsgrupp vid studiedag 0. Vilket visar att data var normalfördelade vid inklusion i studien.

Figur 1. Medelvärde för respektive cytologisk parameter och behandlingsgrupp vid inklusion.



Observationer vid studieavslut

Analys av data visade att det förelåg en statistiskt signifikant skillnad ($P = 0.0021$) emellan behandlad och obehandlad sida i avseende på totalt intertrigoscore efter avslutad behandling. Vid studieavslut kunde ingen skillnad i kliniskt score mellan obehandlad och behandlad sida ses men en statistisk skillnad i cytologiskt score mellan obehandlad – behandlad grupp kunde verifieras. Medeltal och median redovisas nedan i tabell 2.

Tabell 2. Medeltal (median) av kliniska och cytologiska score för Hudveck A (Kalvatin behandling) respektive Hudveck B (obehandlade) vid studieavslut.

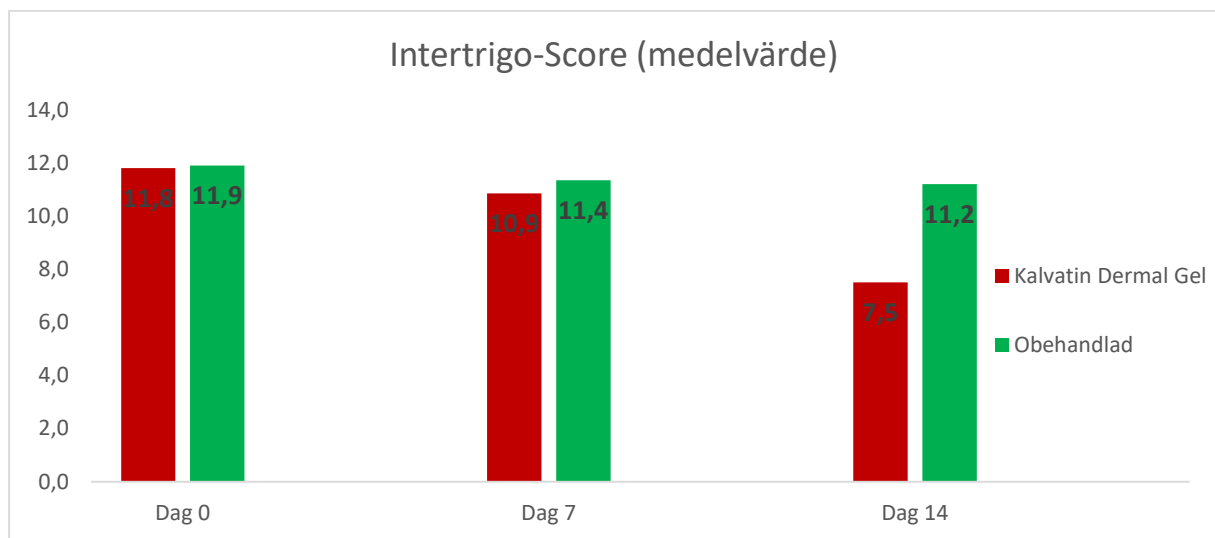
Vid avslutad behandling	Hudveck A	Hudveck B
Klinisk score Alopeci	0 (0)	0 (0)
Klinisk score Erosioner/Ulcerationer	0 (0)	0 (0)
Klinisk score Erytem	1,15 (1)	1,05 (1)
Klinisk score Hyperpigmentering	0 (0)	0 (0)
Klinisk score Klåda	0,25 (0)	0,35 (0)
Klinisk score Papler/Pustler	0 (0)	0 (0)
Klinisk score Sekret	1,5 (1,5)	1,45 (1)
Summa Klinisk score	2,9 (3)	2,85 (3)
Cytologisk score Kocker	2 (2)	2,85 (3)
Cytologisk score Malassezia	1 (1)	2,05 (2,5)
Cytologisk score Neutrofiler	1,1 (1)	2,05 (2)
Cytologisk score Stavar	0,5 (0)	1,4 (1)
Summa Cytologisk score	4,6 (5)	8,35 (9)

Totalt Intertrigo-score	7,5 (7,5)	11,2 (12)
--------------------------------	------------------	------------------

Jämförelse mellan behandlat och obehandlat nosveck

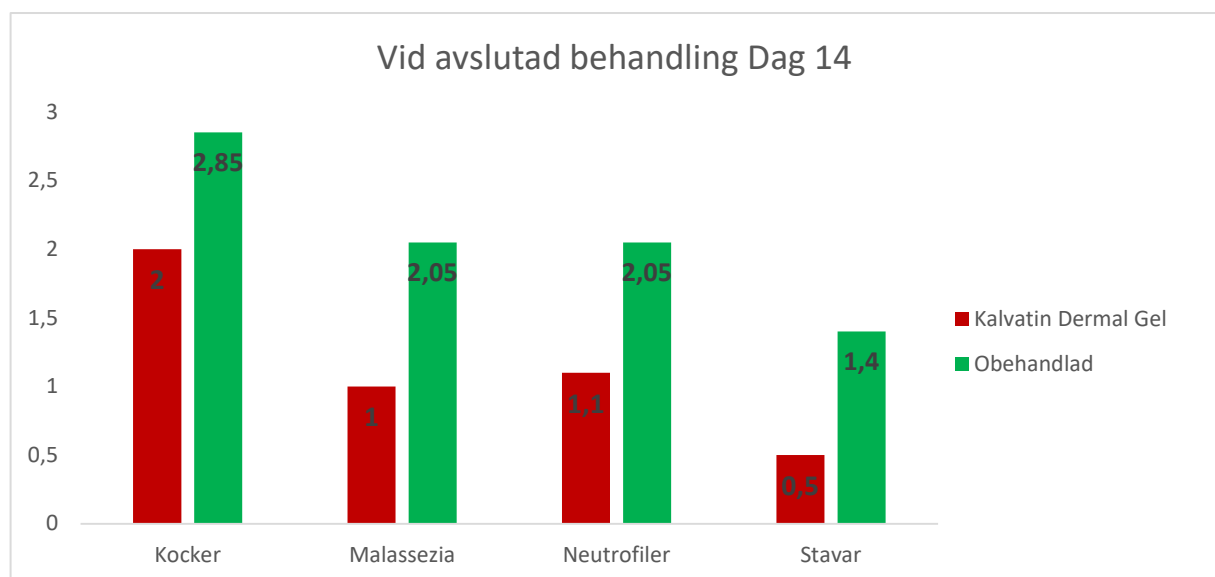
I gruppen som behandlades med Kalvatin™ konstaterades att totalt intertrigoscore minskat från 11,8 i medelvärde vid inklusion till 7,5 vid studieavslut. Medan obehandlad grupp kvarstod i princip oförändrat i avseende på totalt intertrigoscore genom studiens gång. Vid start 11,9 jämfört med 11,2 vid studieavslut. Se figur 2 nedan.

Figur 2. Intertrigoscore i medelvärde för respektive grupp vid dag 0, 7 och 14.



Figur 3 visar att gruppen som hade behandlats med Kalvatin™ hade mindre förekomst av kocker, jästsvamp, stavar och neutrofiler i nosveckets jämfört med obehandlad grupp vid studieavslut. Se figur nedan.

Figur 3. Medelvärde för respektive cytologisk parameter och behandlingsgrupp vid studieslut.



Djurägarutvärdering

I studien deltog totalt 7 stycken djurägare, vilket innebär att några djurägare ställde upp med fler än en hund. Dessa djurägare fick vid studieavslut dag 14 fylla i en skriftlig utvärdering av hur de tyckte att det fungerat att behandla med Kalvatin™ Dermal gel, om deras hund upplevt något obehag av behandlingen och om de skulle kunna tänka sig att använda preparatet igen (se bilaga 1).

Alla djurägarna tyckte att behandlingen var enkel att utföra, de hade inte noterat att deras hundar upplevt något obehag och alla kunde även tänka sig att använda Kalvatin™ Dermal Gel i framtiden.

Biverkningar

En av hundarna i studien uppvisade efter avslutad studie erytem i behandlingsområdet. Djurägaren ombads då att stryka på ett tunt lager Kalvatin™ Dermal Gel i armhålan och ljumskarna för att se om tecken på kontaktallergi förelåg. Hunden reagerade inte vid applikation i armhåla/ljumskarna. Området hölls under uppsikt i 48 timmar och någon reaktion kunde inte iakttas. Kontaktutlöst reaktion av Kalvatin™ bedömdes därför inte som sannolik. Inga övriga biverkningar noterades genom studiens gång.

DISKUSSION

Mot bakgrund av att antibiotikaresistens utgör ett ökande, globalt hälsoproblem har klorhexidin ofta använts som ett alternativ till antibiotika vid behandling av pyodermier. Topikala produkter med koncentration av 2-4 % klorhexidin har visat sig vara mycket effektiva vid behandling av hudinfektioner med *S. pseudintermedius* hos hund (Borio *et al.*, 2015). Idag finns dock klorhexidinresistens dokumenterad hos stafylokocker från ett flertal djurslag, inklusive människa och sökande efter alternativa behandlingsstrategier är angeläget (Bjorland *et al.*, 2003; Costa *et al.*, 2010; Marchi *et al.*, 2015). Detta är den första studien där köldaktiva marina enzymer använts för behandling av mikrobiell intertrigo hos hund.

Cytologisk score på <2 (i genomsnitt < 1 mikroorganismer per 5 synfält under 1000x förstoring) valdes som kriterie för mikrobiell avläkning, då enstaka bakterier normalt kan hittas på huden och det var realistiskt att använda i medeltal 0 mikroorganismer per synfält. Fynd av neutrofiler, vilka indikerar pågående inflammatorisk process, var inte förenliga med bedömningen ”avläkt” och dessutom behövde alltså cytologiscore för neutrofiler vara 0 om området skulle klassas som avläkt. Endast 10 % av de behandlade hudveckan uppnådde kriterierna för total avläkning, medan 5 % av de obehandlade uppvisade samma resultat vid studieslut. Om studietiden hade varit längre är det möjligt att den totala avläkningsfrekvensen hade varit bättre.

Vid studieavslut (dag 14) uppvisade behandlade nosveck en signifikant minskad mängd bakterier, jästsvampsorganismer och minskat antal neutrofiler, vilket inte iaktogs för de obehandlade områdena. För kockoida bakterier minskade cytologiscore från >6-10 bakterier

påvisade per synfält till 1-5 per synfält, men eliminerades inte helt. Detta kan antas bero på att studieperioden var för kort för att uppnå totalt mikrobiell avläkning under de 14 dagar som hundarna behandlades.

Trots att cytologisk score för mikroorganismer och neutrofiler inte minskat vid studietidens slut för de obehandlade hudveckan hade klinisklesions score minskat lika mycket i denna grupp som för de behandlade hudveckan. Minskningen bestod i minskad rodnad i området samt mindre sekretmängd i båda fallen. Att summan för klinisk lesionscore var likvärdigt mellan behandlad respektive obehandlat nosveck, talar delvis för att den inflammatoriska reaktionen hade reducerats bilateralt. En tänkbar orsak till att dessa parametrar minskat i båda grupperna skulle kunna vara att djurägaren exempelvis ägnat mer tid än vanligt under behandlingstiden på att torka även det obehandlade nosvecket vilket skulle kunna förklara en förbättring avseende sekretmängd och erytem. Det skulle även kunna vara så att hunden upplevde mindre obehag från nosveckan under behandlingsperioden och således inte kliade lika mycket mot området, vilket också skulle kunna förklara den bilaterala förbättringen i avseende på klinisk lesionscore.

I ett examensarbete utfört av Jakobsson Z. 2011 utvärderades behandlingseffekten av medicinsk honungssalva (L-Mesitran®) för indikationen yt-pyodermi hos hund. Det affekterade hudområdet behandlades en gång dagligen i 14 dagar och vid studieslut påvisades totalt 85 % avläkta hudområden i behandlad grupp. I samma studie användes klorhexidinschampoot Pyoderm® som kontroll, där var resultatet vid studieslut cirka 78 % avläkta hudområden. Vid jämförelse mellan Kalvatin™ och L-Mesitran® sågs en bättre avläkningsfrekvens för L-Mesitran® under behandlingsperioden 14 dagar. Kalvatin™ har dock fördelen att den inte kladdar på samma sätt som honungssalva gör och är inte heller lika frestande för andra hundar att slicka bort om det finns fler hundar i hushållet. Även vid jämförelse med Pyoderm® så sågs en bättre avläkningsfrekvens vid användning av klorhexidinschampooering jämfört med Kalvatin™ dermal gel. Behandling med Kalvatin™ är dock betydligt enklare för djurägaren att utföra i jämförelse schampooering med Pyoderm® som kräver en kontakttid om 10-15min för att uppnå önskvärd effekt (Scott *et al.*, 2012; Jeffer G.J., 2013; Bergvall K., föreläsning, 2014). I denna studie var djurägarnas gemensamma upplevelse av att behandla sina hundar med Kalvatin™ positiv och de kunde alla tänka sig att använda preparatet igen. Detta ger en indikation på en god användbarhet vid en eventuell lansering på marknaden i framtiden.

I en studie av Tóth *et al.* 2011 utvärderades LHP® (väteperoxidsalva) salvas effektivitet vid sårsläkning hos häst. Efter avslutad behandling kunde inga patogener påvisas i de sår som hade behandlats med LHP® medan de sår som ingick i den obehandlade och placebogrupperna uppvisade mikrobiell förekomst. I en annan studie gjord av Christensen & Anehus 1994 testades Microcid® (1 % väteperoxidsalva) på humanpatienter med bakteriologiskt verifierad impetigo contagiosa. Behandlingsperioden i studien var 21 dagar. Slutsatsen av slutförd studie var att Microcid® salva kan användas som topikalbehandling av impetigo och att den fungerar som ett bra substitut till traditionell behandling med fusidinsyra. Efter behandlingsperioden på 21 dagar var 72 % avläkta i Microcid® gruppen och 82 % i gruppen som hade behandlats med fusidinsyra. Det visar på en bättre avläkningsfrekvens jämfört med Kalvatin™. Det bör dock tas i beaktning att behandlingstiden i Microcid® studien var längre. Kalvatin™ kan också i

jämförelse med väteperoxidpreparaten uppvisa en stor fördel att den inte bleker päls som väteperoxidsalva kan göra.

I denna kliniska pilotstudie har behandlingseffekten av Kalvatin™ jämförts med den naturliga avläkningen i nosveck hos deltagande hundar. Varje hund hade ett behandlat och ett obehandlat nosveck och utgjorde således sina egna kontroller. Som tidigare nämnts kunde en signifikant minskning av mikroorganismer och förbättring i totalt intertrigoscore konstateras inom studieperioden. Antalet hudområden som bedömdes som helt utläkta vid studiens slut var dock få. Utifrån denna kliniska pilotstudie kan ingen evidens för att använda Kalvatin™ i 14 dagar som enda behandling vid intertrigo hos hund styrkas, då totalantal utläkta hudområden vid studieavslut var för få. Däremot vore det intressant att göra vidare studier för att utvärdera om Kalvatin™ kan användas som profylaktiskt behandling av nosvecksdermatit hos hundar med djupa nosveck där lindriga besvär föreligger. Det skulle även vara intressant att göra vidare studier där Kalvatin™ exempelvis jämförs med andra behandlingsmetoder som redan finns etablerade på marknaden, exempelvis wetvipes® (klorhexidinvåtservetter) eller alkogel®.

Felkällor

Tänkbara felkällor i studien skulle potentiellt kunna utgöras av non-compliance till studieprotokollet, exempelvis att djurägaren av misstag behandlat båda sidorna eller att de inte behandlat så ofta som det var tänkt. En potentiell felkälla i studieupplägget är att en stor del av hundarna i studien tillhörde samma kennel och därmed behandlades av samma djurägare. Detta kan vara till fördel för slutresultatet om behandlingen utförts korrekt och likvärdigt på samtliga hundar inom kenneln med utgör även en osäkerhetsfaktor då non-compliance till studieprotokollet skulle kunna leda till missvisande resultat då det berör en stor del av urvalsgruppen.

Andra tänkbara felkällor skulle kunna bero på att några av hundarna undersöktes inne på klinik medan andra undersöktes i hemmiljö vilket inte ger samma förutsättningar att uppnå optimal ljusbelysning och att bedömningen som gjorts därför skulle kunna skilja sig åt beroende på vart hunden undersöktes. En annan tänkbar felkälla är hur väl reproducerbarheten i studien upprätthållits, för att få pålitliga resultat är det av relevans att alla hundar är provtagna på samma sätt.

Slutsats

Sammanfattningsvis indikerar denna kliniska pilotstudie att Kalvatin™ Dermal Gel utgör ett enkelt och säkert alternativ vid behandling av lindrig intertrigo. Studien indikerar att behandlingstiden behöver vara längre än 14 dagar eller kompletteras med ytterligare åtgärder om fullständig avläkning ska erhållas. Vidare studier för att utröna detta bör göras och kan då med fördel inkludera en större urvalsgrupp samt en längre studieperiod.

TACK

Stort tack till min handledare Leg. Vet. Kerstin Bergvall som professionellt har guidat och handlett mig genom detta arbete och stimulerat mitt intresse för dermatologi. Tack till alla hundägare som ställt upp med sina hundar i studien. Tack till Enzymatica AB för att ni har sponsrat med Kalvatin™ Dermal Gel och bistått med statistikhjälp.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Allaker RP**, Lloyd DH, Simpson AI. (1992) "Occurrence of *Staphylococcus intermedius* on the hair and skin of normal dogs." *Res Vet Sci.* 1992 Mar;52(2):174-6.
- Anthonsen IL**, Sunde M, Steinum TM, Sidhu MS, Sørum H. (2002) "Organization of the antiseptic resistance gene *qacA* and Tn552-related beta-lactamase genes in multidrug-resistant *Staphylococcus haemolyticus* strains of animal and human origins". *Antimicrob Agents Chemother.* Nov;46(11):3606-12.
- Audrey A.**, Nugroho A, Harijanto PN (2016) "Diagnosis and Management of Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum b-Lactamase". *Acta Med Indones.* Apr;48(2):156-66.
- Bergvall, K.** Leg vet, Spec i hunden och kattens sjukdomar, Spec i dermatologi, Dipl ECVD, SLU, Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Uppsala. Dermatologi föreläsning 2014.
- Bergvall, K.** Leg vet, Spec i hunden och kattens sjukdomar, Spec i dermatologi, Dipl ECVD, SLU, Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Uppsala. Dermatologi kompendium 2014.
- Bergvall K**, Eiger A, Frykman O, Hallgren A, Möller L (2012) "*Stora boken om hundens hälsa*", kap "Hur håller jag min hund frisk i huden?", pages: 77-105. Semic, Stockholm.
- Bjorland J**, Steinum T, Sunde M, Waage S, Heir E. (2003) "Novel plasmid-borne gene *qacJ* mediates resistance to quaternary ammonium compounds in equine *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus simulans*, and *Staphylococcus intermedius*". *Antimicrob Agents Chemother.* Oct;47(10): 3046-52.
- Bloom P.** (2014) "Canine superficial bacterial folliculitis: current understanding of its etiology, diagnosis and treatment". *Vet J.* Feb;199(2):217-22. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.11.014. Epub 2013 Nov 23. Review.
- Borio S.**, Colombo S., La Rosa G., De Lucia M., Damborg P., Guardabassi L. (2015) "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". *Veterinary Dermatology.* Oct;26(5):339-44, e72. Epub: 2015 Jul 3. (Borio et al., 2015)
- Chen TA**, Hill PB. The biology of malassezia organisms and their ability to induce immune responses and skin disease. *Vet Dermatol*, 2005, 16, 4-26.
- Christensen OB**, Anehus S. (1994) "Hydrogen peroxide cream: an alternative to topical antibiotics in the treatment of impetigo contagiosa." *Acta Derm Venereol.* 1994 Nov;74(6):460-2.
- Clark NM**, Zhanel GG, Lynch JP (2016) "Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: a global threat" 3rd. *Curr Opin Crit Care.* Aug 23-2016.
- Clarsund M**, Blom U, Gardulf A. (2016) "Evaluation of ColdZyme® Mouth Spray on prevention of upper respiratory tract infections in a boy with primary immunodeficiency: a case report". *J Med Case Rep.* 2016 Oct 31;10 (1):302.
- Costa SS**, Ntokou E, Martins A, Viveiros M, Pournaras S, Couto I, Amaral L (2010) "Identification of the plasmid-encoded *qacA* efflux pump gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain HPV107, a representative of the MRSA Iberian clone". *Int J Antimicrob Agents.* Dec;36(6):557-61. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.08.006.

- Couto N.**, Belas A., Couto I., Perreten V., Pomba C. (2014) "Genetic Relatedness, Antimicrobial and Biocide Susceptibility Comparative Analysis of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* from Portugal" *Microbial Drug Resistance*. Volume: 20, Issue: 4, Pages: 557.
- De Lucia M.**, Moodley A., Latronico F., Giordano A., Caldin M., Fondati A., Guardabassi L. (2011) "Prevalence of canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary diagnostic laboratory in Italy" *Research in Veterinary Science* Volume 91, Issue 3, December 2011, Pages 346–348
- Enzymatica.** Hemsida (2016-08-15).
Tillgänglig: <http://www.enzymatica.se/forskning-utveckling/teknologiplattform>
Sökord: "Enzymatica"
- Ettinger, SJ.** Feldman, EC. (2010) "*Textbook of Veterinary Internal Medicine*". 7. Ed. St. Louis. Saunders Elsevier. Pages: 82-85.
- European center for disease prevention and control.** Hemsida (2016-08-25).
Tillgänglig: http://ecdc.europa.eu/en/publications/all_publications/arhai/Pages/arhai.aspx.
Sökord: "Antibiotic resistance" and "disease prevention".
- Fang H.**, Fröding I., Gian B., Hæggman S., Tollström UB., Ullberg M., Nord CE. (2016) "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Stockholm, Sweden: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibilities to ceftaroline, linezolid, mupirocin and vancomycin in 2014". *J Glob Antimicrob Resist*. Volume: 5, June 2016, Pages: 31-35.
- Feller G.**, Gerday C. (2003) "Psychrophilic enzymes: hot topics in cold adaptation" *Nature Reviews Microbiology* 1, 200-208 (December 2003) | doi:10.1038/nrmicro773.
- Folkhälsomyndigheten.** Hemsida (2016-08-27).
Tillgänglig: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/extended-spectrum-beta-lactamase-esbl/>
Sökord: "ESBL resistensläget i Sverige"
- Guaguère È.**, Prélaud P. (2008) "*A practical guide to canine dermatology*"
J. M Craig. Italien: Kalianxis. Pages: 17-28, 59-62, 65.
- Guillot J.**, Bond R. *Malassezia pachydermatis*: a review. *Med Mycol*, 1999, 37, 295-306.
- Internet medicin.** Åhrén, Christina (2016).
Tillgänglig: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2586>
- Jakobsson, Z.** (2010) "Pilotstudie för att utvärdera effekten av L-mesitran, honungsbaserad sårsalva, vid behandling av yt-pyodermi hos hund". Examensarbete inom veterinärmedicin. SLU. Uppsala.
- Jeffers G. James** (2013) "Topical Therapy for Drug-Resistant Pyoderma in Small Animals" *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Clinical Dermatology* Volume 43, Issue 1, January 2013, Pages 41–50 (Jeffers G.J., 2013)
- Jordbruksverket** (2016-08-20)
Tillgänglig: <https://www.jordbruksverket.se/download/18.5bc6627d140113bd5471adc/1375434763265/2013-023.pdf>
Sökord: Anmälningspliktiga djursjukdomar.
- Loeffler A.**, Linek M., Moodley A., Guardabassi L., Sung J.M., Winkler M., Weiss R., Lloyd D.H. (2007) "First report of multiresistant, mecA-positive *Staphylococcus*

intermedius in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany” Vet Dermatology. Dec; 18(6):412-21.

Marchi E, Furi L, Arioli S, Morrissey I, Di Lorenzo V, Mora D, Giovannetti L, Oggioni MR, Viti C (2015)

”Novel insight into antimicrobial resistance and sensitivity phenotypes associated to qac and norA genotypes in Staphylococcus aureus”. Volume: 170, January 2015, Pages: 184–194

Nuttall T.J., Richard E. W. Halliwell (2001) ”Serum antibodies to *Malassezia* yeasts in canine atopic dermatitis”. Volume:12, Issue:6 December 2001 Pages 327–332

Oggioni MR, Coelho JR, Furi L, Knight DR, Viti C, Orefici G, Martinez JL, Freitas AT, Coque TM, Morrissey I, (2016) ”Significant Differences Characterise the Correlation Coefficients between Biocide and Antibiotic Susceptibility Profiles in Staphylococcus aureus”. Curr Pharm Des. Volume: 22, Issue: 46, 2015.

Papich MG. (2013) “Antibiotic Treatment of Resistant Infections in Small Animals” Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 43, Issue 5, September 2013, Pages 1091-1107.

Petersson J., C. G. Giske., Aufwerber E., Jörbe H. (2006-08-30) LÄKARTIDNINGEN nr:35 Tillgänglig: <http://www.lakartidningen.se/Functions/OldArticleView.aspx?articleId=4733> Sökord: “Nosokomiala infektioner”.

Saijonmaa-Koulumies EL., Lloyd HD. (2002)”Colonization of neonatal puppies by Staphylococcus intermedius” Veterinary dermatology Volume 13, Issue 3 Pages 123–130

Scott, D.W. Miller, W.H. Griffin, C.E. (2012) “*Muller & Kirk’s small animal dermatology*”. 7. Ed. St Louis: Elsevier. Pages: 108-183,274-278, 288, 1104-1107.

Sjaastad, ØV. Hove, K & Sand, O. (2003) “*Physiology of Domestic Animals*”. Scandinavian Veterinary Press, Oslo. Pages: 582-586.

Summers JF, Hendricks A, Brodbelt DC. (2014) “Prescribing practices of primary-care veterinary practitioners in dogs diagnosed with bacterial pyoderma”. BMC Vet Res.

Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) (2016-08-23). Hemsida.

Tillgänglig: <http://www.sva.se/antibiotika/anmalningspliktig-resistens/esbl>

Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (SVA), (2011)”Antibiotika och djur i Sverige 2011”, En rapport från Strama VL. Uppsala.

Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt(SVA), (2015) SVARM 2014, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Uppsala.

Sveriges Veterinärförbund SVF (2009), ”Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård”. Uppsala.

Sveriges Veterinärförbund SVF (2016), ”Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård”. Uppsala.

Tóth T, Broström H, Båverud V, Emanuelson U, Bagge E, Karlsson T, Bergvall K.

”Evaluation of LHP®(1% hydrogen peroxide) cream versus petrolatum and untreated controls in openwounds in healthy horses: a randomized, blinded control study.”

Acta Vet Scand. 2011 Jun 30;53:45. doi: 10.1186/1751-0147-53-45.

Ravens PA, Vogelnest LJ, Ewen E, Bosward KI, Norris JM. (2014) "Canine superficial bacterial pyoderma: evaluation of skin surface sampling methods and antimicrobial

susceptibility of causal Staphylococcus isolates". Australian Veterinary Journal. May; 92(5), Pages: 149-55.

Russell NJ. (2000) "Toward a molecular understanding of cold activity of enzymes from psychrophiles". Extremophiles. 2000 Apr;4 (2):83-90.

Åhman, S. (2010), Hundens hud (2th edition). Tallinna Raamatutrukikoda, Eesti. Pages: s. 26-39.

Öhlén, B. Bergvall, K. (1999) "*Vanliga hudsjukdomar hos hund och katt*". 3. Ed. AB Stjärntryck. Stockholm. Sid: 9-10, 38-46, 78-79.

Besök

..

Studentarbete Kalvatin™ Dermal Gel

Utvärdering

Datum:..... **Hund:**..... **Journalnr:**.....

- Har behandlingen utförts enligt instruktionerna som givits?

- Har din hund upplevt några synbara obehag eller biverkningar av behandlingen? (Om JA, ange vilka symtom samt vid vilken dag i studien dessa uppkom).

- Tycker du att behandlingen var svår att utföra?

- Tycker du att behandlingen var tidskrävande att utföra?

- Skulle du välja att använda gelen på din hund igen om det skulle behövas?

- Vilket nosveck har du behandlat med Kalvatin™ Dermal Gel (ange höger eller vänster)?

