

Antibiotikavejledning til familiedyr (2. udgave)



FF

En guide som kan hjælpe dyrlæger til at opnå bedst mulig klinisk respons med mindst mulig udvikling af resistens

**Antibiotikavejledning
til familiedyr
(2. udgave)**

Antibiotikavejledning til familiedyr, 2. udgave

ISBN-nr. 978-87-87070-07-2

Sats & tryk: DigiGraf Tryk & Reklame ApS
Vejledningen er sat med Minion Pro

Udgiver: Faggruppe Familiedyr (DDD)
Peter Bangs Vej 30, 2000 Frederiksberg

Forfatterne bag vejledningen:

Lisbeth Rem Jessen (KU SUND)
Peter Damborg (KU SUND)
Anette Spohr (Evidensia Faxe Dyrehospital)
Sandra Goericke-Pesch (Tierärztliche Hochschule, Hannover)
Rebecca Langhorn (KU SUND)
Geoffrey Houser (KU SUND)
Jakob Willeesen (KU SUND)
Mette Schjærff (KU SUND)
Thomas Eriksen (KU SUND)
Tina Møller Sørensen (KU SUND)
Vibeke Frøkjær Jensen (DTU-VET)
Flemming Obling (Greve)
Luca Guardabassi (KU SUND)

Kopiering fra denne vejledning må kun finde sted i overensstemmelse med overenskomst mellem Undervisningsministeriet og Copy-Dan.

Gældende dansk lov om ophavsret forbyder enhver anden udnyttelse uden udgivers skriftlige samtykke. Undtager herfra gælder korte uddrag til brug i anmeldelser.

Forord

Den første udgave af Antibiotikavejledning til Familiedyr udkom i efteråret 2012. Initiativet til vejledningen blev taget for at imødegå en øget antibiotikaresistens. En spørgeskemaundersøgelse blandt danske dyrlæger i 2015 (Jessen et al., DVT 10, 2016) indikerede, at vejledningen er blevet taget godt imod, og at særligt de aktive brugere af den har fulgt de anbefalede retningslinjer. Trods de positive ord og resultater fra spørgeskemaundersøgelsen er det reelle forbrug af antibiotika formentlig en bedre indikator for vejledningens effekt. Derfor har vi i kapitel 2 af denne opdaterede vejledning, samt i DANMAP 2016 (www.danmap.org), givet en detaljeret opgørelse over udviklingen i antibiotikaforbruget. Det står klart - til trods for en række antagelser om forbrugsdata og usikkerhed om hunde/katte-populationen - at der har været et fald på cirka 10% i det samlede forbrug til familiedyr i perioden 2012 til 2016. Særligt forbruget af de bredspektrede tredje-generations cefalosporiner er styrtdykket. Trods disse positive tal, er der stadig udfordringer fremadrettet. Et relativt højt og uændret forbrug af fluorokinoloner, og en kraftig stigning i forbruget af amoxicillin med klavulansyre viser, at der fortsat er plads til forbedringer.

En af de største udfordringer for brug af antibiotika til familiedyr er manglende viden om den optimale behandlingstidslængde. I den humane sektor er behandlingsvarigheden gennem årene blevet afkortet, men veterinært har vi accepteret meget lange behandlingstider uden nogen videnskabelig evidens for nødvendigheden af dette. Det gør vi op med i denne revision, hvor vi i særlig grad har haft fokus på behandlingsvarighed under hensyntagen til den sparsomme veterinære evidens samt den viden, der foreligger humant.

Til grund for denne nye udgave ligger en grundig gennemgang og revision af kapitlerne fra den oprindelige vejledning. Foruden de opdaterede kapitler er vi glade for at kunne introducere det helt nye kapitel 8; "ansøgning om udleveringstilladelser og magistrelle dispensationer". Dette kapitel imødekommer de mange forespørgsler om, hvad der kan gøres, når et anbefalet lægemiddel ikke findes godkendt til en given dyreart og indikation.

Det kan være svært at få overblik over ændringerne i de enkelte kapitler. Derfor har forfatterholdet til hensigt at lave forskellige tiltag for at sprede vejledningens budskaber og facilitere implementering i praksis. Allerede inden lanceringen har der i den forbindelse været tre artikler i DVT, hvor de ændrede anbefalinger til urinvejsinfektioner, hud- og øreinfektioner, samt genitale organer præsenteres (DVT nr. 3, 4 og 5, 2018).

Personer bag Antibiotikavejledning til Familiedyr:

Styregruppen: Asger von Wenck og Helle Elkjær Johansen fra Faggruppe Familiedyr under DDD, samt akademiske tovholdere Lisbeth Rem Jessen og Peter Damborg (faglig redaktør) fra KU SUND.

Forfattere:

Lisbeth Rem Jessen (KU SUND)
Peter Damborg (KU SUND)
Anette Spohr (Evidensia Faxe Dyrehospital)
Sandra Goericke-Pesch (Tierärztliche Hochschule, Hannover)
Rebecca Langhorn (KU SUND)
Geoffrey Houser (KU SUND)
Jakob Willesen (KU SUND)
Mette Schjærff (KU SUND)
Thomas Eriksen (KU SUND)
Tina Møller Sørensen (KU SUND)
Vibeke Frøkjær Jensen (DTU-VET)
Flemming Obling (Greve)
og Luca Guardabassi (KU SUND)

Review: Opdateringerne er blevet kritisk gennemgået af Scott Weese (University of Guelph) og Luca Guardabassi, som begge er internationalt anerkendte veterinære eksperter indenfor rationel brug af antibiotika.

Endvidere fortjener følgende personer stor tak for faglig sparring, redigering, eller anden assistance til udformning af denne reviderede vejledning: Charlotte Bjørnvad, Christian Drews Tobiasen, Janne Graarup Lyngby, Katrine Vestergaard Kristiansen, Kimmie Kjornæs, Lisbeth Høier Olsen, Lise Nielsen, Mie Bay Nielsen (alle fra KU SUND), Alexandra Vilen (Smådjursklinikken Din Veterinär, Helsingborg), Ann Strøm (Malmö Djursjukhus), Christina Greko (Statens Veterinärmedicinska Anstalt), Ellen Hemmersam (Lægemiddelstyrelsen), Line Jahn (Dyreklinikken Ved Sønderport), Ragnvi Hagman (Sveriges Lantbruksuniversitet), Tim Evison (KU SCIENCE) og Stephen White (University of California). Vi takker også Birgitte Schjøth (Canicold International) og Bo Wiinberg (Novo Nordisk) for deres bidrag til den tidligere version af vejledningen.

Indholdsfortegnelse

Forord	5
1. Generelle principper vedrørende rationel anvendelse af antibiotika	11
1.1 Bakteriel følsomhed	11
1.2 Penetration og virkning af antibiotika i inficeret væv	14
1.3 Farmakokinetik og -dynamik	14
1.4 Applikationsvejen	15
1.5 Behandlingslængden	15
1.6 Antibiotikarelateret toksicitet og bivirkninger	15
1.7 Risiko for at udvikle antibiotikaresistens af klinisk relevans for mennesker og smådyr	17
1.8 Omkostninger	20
2. Udviklingen i antibiotikaforbrug til hunde og katte i Danmark	21
2.1 Antibiotika til systemisk brug	23
2.2 Topikale lægemidler	27
2.3 Sammenligning til Sverige	28
2.4 Diskussion og konklusion	29
3. Multiresistente bakterier hos kæledyr	31
3.1 Definition af MRSP	31
3.2 Diagnosticering af MRSP	31
3.3 Behandling af MRSP-infektioner	31
3.4 Definition af ESBL	32
3.5 Diagnosticering af ESBL	33
3.6 Behandling af ESBL-infektioner	33
3.7 Samfundsmæssige konsekvenser	33
4. Anbefalinger vedrørende mikrobiologisk diagnostik og fortolkning af mikrobiologiske prøver	35
4.1 Indikationer for bakteriel dyrkning	35
4.2 Udtagning af prøver og forsendelse til laboratoriet	36
4.3 Dyrkning og fortolkning af dyrknings svar	40
4.4 Udførelse og fortolkning af resistensbestemmelse	40
5. Perioperativ anvendelse af antibiotika	45
5.1 Risiko for kirurgi-associerede infektioner	45
5.2 Forebyggelse og behandling af infektioner	47
6. Organ- og sygdomsspecifikke vejledninger	51
6.1 Hud	51
6.1.1 Generelle forhold	51
6.1.2 Overfladepyodermier	55
6.1.3 Superficielle pyodermier	56
6.1.4 Dybe pyodermier	56
6.1.5 Hudinfektion med methicillinresistente stafylokokker (MRSP)	57
6.1.6 Flegmoner, abscesser, analkirtel- og klovoldsinfektion, samt traumatisk sår	60
6.2 Ører	64
6.2.1 Otitis eksterna og otitis media	64
6.3 Urinveje	71
6.3.1 Generelle forhold	71
6.3.2 Nedre urinveje	73

6.3.3 Øvre urinveje	79
6.3.4 Hunde og katte med urinkateter	80
6.4 Mundhulen og mave-tarmkanalen	84
6.4.1 Infektioner i mundhulen	84
6.4.2 Akut gastroenteritis	85
6.4.3 Gastritis	89
6.4.4 Inflammatory bowel disease	90
6.4.5 Intestinal dysbiose	90
6.4.6 Giardiasis	91
6.5 Genitale organer	95
6.5.1 Generelle forhold	95
6.5.2 Juvenil vaginitis	95
6.5.3 Vaginitis hos udvoksede dyr	96
6.5.4 Akut metritis	96
6.5.5 Endometritis / cystisk endometriehyperplasi (CEH)	97
6.5.6 Pyometra	97
6.5.7 Mastitis	98
6.5.8 Kejsernit	99
6.5.9 Balanopostitis	99
6.5.10 Orchitis/epididymitis	100
6.5.11 Prostatitis	100
6.6 Luftveje	105
6.6.1 Generelle forhold	105
6.6.2 Rhinitis	105
6.6.3 Tracheitis/bronchitis	106
6.6.4 Pneumoni	106
6.6.5 Aspirationspneumoni	107
6.6.6 Pyothoraks	107
6.7 Flåtbårne infektioner	110
6.7.1 Generelt	110
6.7.2 Granulocytær anaplasiose	110
6.7.3 Ehrlichiose	111
6.7.4 Borreliose	112
6.8 Sepsis	115
6.9 Øjne	119
6.9.1 Konjunktivitis hos hund	119
6.9.2 Konjunktivitis hos kat	119
6.9.3 Blefaritis	120
6.9.4 Keratitis (non-ulcerativ)	121
6.9.5 Keratitis (ulcerativ)	121
6.9.6 Uveitis	122
6.9.7 Retrobulbær absces/orbital cellulitis	123
6.9.8 Dacryocystitis	123
7. Håndtering af antibiotika og anden medicin	125
7.1 Generelt	125
7.2 Medicinrester	126
7.3 Information til dyreejere om antibiotikaterapi	126
8. Ansøgning om udleveringstilladelser og magistrelle dispensationer	127

1. Generelle principper vedrørende rationel anvendelse af antibiotika

Overordnet set skal følgende kriterier være opfyldt før behandling med antibiotika påbegyndes:

- » Tilstedeværelse af en bakteriel infektion skal være påvist, eller der skal være en velbegrundet klinisk mistanke om en bakteriel infektion. Med andre ord skal infektioner med virus, parasitter, svampe og andre inflammatoriske lidelser, som ikke responderer på antibiotikaterapi, være udelukket eller kunne betragtes som værende usandsynlige.
- » Infektionen skal med al sandsynlighed **ikke** kunne nedkæmpes af værtsdyret uden brug af antibiotika.

Disse kriterier gælder dog ikke profylaktiske behandlinger i forbindelse med visse kirurgiske indgreb (se kap. 5).

Antibiotika spiller en meget vigtig rolle i klinikken, og valget af det bedst egnede præparat er af afgørende betydning. Når en bakteriel infektion skal behandles, bør valget af antibiotikum ske ud fra en forventning om klinisk effektivitet, lav toksicitet samt mindst mulig indflydelse på selektion af multiresistente bakterier. Med henblik på valg af det mest hensigtsmæssige antibiotikum, bør der skelnes mellem et empirisk valg og et valg baseret på resistensbestemmelse.

I klinikken er valget af antibiotika oftest indledningsvist empirisk. Særligt når infektionen påfører dyret ubehag eller smerte, og ved komplicerede eller livstruende infektioner, bør antibiotikabehandling påbegyndes inden resultatet fra dyrkning og resistensundersøgelse er opnået. Patientens velfærd og overlevelse er her afhængig af et korrekt og optimalt præparatvalg.

I de følgende afsnit er beskrevet generelle principper for rationel anvendelse af antibiotika, herunder faktorer som påvirker klinisk effektivitet (bakteriel følsomhed, penetration og virkning af antibiotika i inficeret væv, farmakokinetik og dynamik, applikationsvej og behandlingstidslængde), toksicitet, risiko for udvikling af resistens og omkostninger.

1.1 Bakteriel følsomhed

Kendskab til de hyppigst forekommende bakterier (Gram-positive, Gram-negative, aerobe og anaerobe), som kan forårsage infektioner i de forskellige organsystemer, er en forudsætning for at kunne iværksætte effektiv empirisk behandling med antibiotika. **Cytologi** af diagnostisk materiale skal foretages så vidt muligt, da informationen herfra kan bruges til tentativt at identificere de involverede mikroorganismer og dermed understøtte valget af antibiotika. Foruden **viden om sygdomsforårsagende bakterier**, er kendskab til **lokale resistensmønstre** samt kendskab til **bakteriers sædvanlige resistensmønstre** over for et bestemt antibiotikum, nødvendigt for at kunne vælge hensigtsmæssigt. Nogle bakteriearter, herunder *Pasteurella multocida* og *Streptococcus canis*, har forudsigelig føl-

somhed og kan målrettet behandles med smalspektrede penicilliner. Tilsvarende bør de fleste intracellulære patogener behandles med tetracykliner, og det store flertal af anaerobe bakterier er følsomme over for penicillin og clindamycin. **Resistensbestemmelse** anbefales til andre bakterielle patogener hvis resistensprofil ikke kan forudsiges. For disse patogener kan antibiotikaresistens udvise en demografisk variation, og det er derfor vigtigt at have kendskab til de resistensmønstre, som gør sig gældende lokalt. Denne viden holdes opdateret ved regelmæssig prøvetagning til dyrkning og resistensundersøgelser.

Når der skal vælges et præparat, bør dyrlægen kende bakteriespecifikke mønstre af antibiotikaresistens hos familiedyr i Danmark. Tabel 1 og 2 viser resistensforekomsten i *Staphylococcus pseudintermedius* og *Escherichia coli* fra hund og kat i perioden lige før første udgave af antibiotikavejledningen blev lanceret (2011-2012) og 5 år efter (2016-2017).

Tabel 1. Antimikrobiel resistens i kliniske *Staphylococcus pseudintermedius* isolater fra hund og kat i Danmark. (Kilde: Sund Vet Diagnostik, KU SUND).

Antibiotika	Danmark 2011-2012 (n=318)	Danmark 2016-2017 (n=419)
Amoxicillin/klavulansyre	10%	7%
Oxacillin	6%	6%
Cefazolin	6%	6%
Erythromycin	29%	26%
Clindamycin	30%	24%
Kloramfenikol	14%	17%
Doxycyklin	.. ^a	29%
Gentamicin	4%	3%
Amikacin	4%	1%
Enrofloxacin	3%	3%
Marbofloxacin	3%	4%
Sulfamethoxazol/trimethoprim	4%	5%

^a Doxycyklin data fra 2011-12 baseret på nyeste grænseværdi til definition af resistens er ikke tilgængelige.

For *S. pseudintermedius* har det samlede resistensniveau stort set ikke ændret sig i denne periode (Tabel 1). Det gælder også for oxacillin, idet 6% af isolaterne fra begge perioder var oxacillinresistente. Oxacillin bruges som indikator for methicillinresistent *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP, se uddybning i kapitel 3), og tallene tyder altså på, at MRSP-forekomsten i Danmark er på et stabilt og relativt lavt niveau. Det skal tilføjes, at ikke alle oxacillinresistente *S. pseudintermedius* er MRSP, så MRSP-prævalensen er formentlig under 5%. Clindamycin er et smalspektret antibiotikum, der anbefales som systemisk førstevalg til bl.a. hudinfektioner (kap 6.1). På trods af et lille fald er 25% af isolaterne fra 2016-17 resistente overfor clindamycin. I første udgave af antibiotikavejledningen forklarede vi en høj forekomst af clindamycinresistens med at mange isolater fra diagnostikken formentlig repræsenterer tilbagevendende og tidligere behandlede til-

fælde af pyodermi. Denne teori bakkes op af nylige danske forskningsresultater fra KU SUND, der viser clindamycinresistens i kun 14% af *S. pseudintermedius* fra førstegangs-pyodermier i hunde, der ikke tidligere er behandlet med antibiotika (4).

Tabel 2. Antimikrobiel resistens i kliniske *Escherichia coli* isolater fra hund og kat i Danmark. (Kilde: Sund Vet Diagnostik, KU SUND).

Antibiotika	Danmark 2011-2012 (n=163)	Danmark 2016-2017 (n=330)
Ampicillin	26% ^a	14% ^a
Amoxicillin/klavulansyre	7% ^a	4% ^a
Cefazolin	5%	8%
Cefovecin	4%	-
Cefoxitin	4%	-
Cefpodoxim	4%	3%
Kloramfenikol	6%	3%
Doxycyklin	7%	5%
Gentamicin	3%	2%
Amikacin	1%	1%
Enrofloxacin	9%	2%
Marbofloxacin	9%	1%
Imipenem	0%	0%
Sulfamethoxazol/trimethoprim	15%	6%

^a Data for følsomhed overfor ampicillin og amoxicillin/klavulansyre er kun opgjort for *E. coli* isolater fra nedre urinvejsinfektioner, idet *E. coli* fra andre infektioner næsten altid er resistente over for disse 2 antibiotika.

Niveauet af resistens i *E. coli* er lavere i 2016/17 end i 2011/12 for en række vigtige antibiotika siden lanceringen af antibiotikavejledningen. Det er bl.a. tilfældet for amoxicillin, amoxicillin/klavulansyre, sulfamethoxazol/trimethoprim og fluorokinoloner. Særligt for sidstnævnte gruppe er faldet markant (Tabel 2), hvilket er positivt, da fluorokinoloner betragtes som kritisk vigtige antibiotika. Det generelle fald i resistens kan formentlig skyldes flere faktorer: Isolaternes oprindelse er forskellig i de 2 perioder, idet 65% af *E. coli* fra 2016/17 var fra urinvejsinfektioner, mens det tilsvarende tal for 2011/12 kun var 41%. Samtidig har et nyligt studie på KU SUND bevirket, at en større andel af *E. coli* urinvejsisolater i 2016/17 var fra dyr i primærpraksis i forhold til henvisningspraksis. Endelig kan det formodes, at antibiotikavejledningen har ændret dyrlægers praksis for brug af antibiotika til urinvejsinfektioner. En spørgeskemaundersøgelse har i den forbindelse vist, at urinvejskapitlet fra første version af Antibiotikavejledningen er det næstmest anvendte efter hudkapitlet, og at dyrlæger, der har læst kapitlet, i højere grad følger dets anbefalinger sammenlignet med dyrlæger, der ikke har læst det (3).

1.2 Penetration og virkning af antibiotika i inficeret væv

En passende perfusion er nødvendig for at diffusion af antibiotika til inficeret væv kan finde sted. Effektive koncentrationer af antibiotika kan derfor ikke altid opnås i ekstremiteter hos patienter i **hypovolæmisk shock**. Det kan også være vanskeligt at opnå aktive koncentrationer af antibiotika i **abscesser og granulationsvæv** som følge af nedsat perfusion. **Visse vævstyper** tillader ikke diffusion fra blod til væv på grund af lipidmembraner i kapillærvæggen. Dette er tilfældet i CNS, øjne, prostata og ved bronchier. Et begrænset antal lipofile antibiotika (se sygdomsspecifikke kapitler) er dog i stand til at penetrere disse barrierer, og for nogles vedkommende kan der ske en opkoncentrering i disse væv. **Lokale vævsfaktorer, f.eks. pus og nekrotiske vævsrester**, kan mindske et antibiotikums effektivitet ved at binde og inaktivere det. Produktion af **biofilm** på kirurgiske implantater kan beskytte bakterier mod antibiotika og fagocytose. Ved valg af et antibiotikum tages hensyn til disse faktorer for at sikre aktive koncentrationer af lægemidlet ved infektionsstedet.

1.3 Farmakokinetik og -dynamik

Antibiotikaterapiens farmakologi kan deles op i 2 hovedkomponenter: Farmakokinetik (PK) og farmakodynamik (PD). Farmakokinetiske faktorer som dosis, doseringsinterval, applikationsrute, absorption, distribution og elimination i forhold til tid afgør lægemidlets koncentration i serum og dermed dets koncentration i væv og legemsvæsker. Farmakodynamikken beskriver forholdet mellem serumkoncentrationen og de farmakologiske effekter af et lægemiddel. For et antibiotikum er det især forholdet mellem serumkoncentration og den antibiotiske effekt som har interesse.

Antibiotika kan inddeles i 3 hovedgrupper baseret på den parameter, der bedst forudsiger den kliniske effektivitet (Tabel 3):

1. Antibiotika som udviser koncentrationsafhængigt bakteriedrab og prolongeret virkning.
2. Antibiotika som udviser tidsafhængigt bakteriedrab med minimal prolongeret virkning.
3. Antibiotika som udviser tidsafhængigt bakteriedrab med moderat prolongeret virkning.

For **den første gruppe** (*koncentrationsafhængige antibiotika*), såsom fluorokinoloner og aminoglykosider, gælder at effekten øges, jo højere koncentrationen af antibiotikum er i forhold til patogenets minimale inhiberende koncentration (C_{max}/MIC). I praksis betyder dette, at antibiotikummet gives i høj dosis for at maksimere klinisk virkning. For **den anden gruppe** (*tidsafhængige antibiotika*), såsom penicilliner og cefalosporiner, er det tiden, hvor koncentrationen af det pågældende antibiotikum ved infektionsstedet er over MIC ($T > MIC$), som afgør effekten af behandlingen. For denne gruppe antibiotika er det vigtigt, at der gives antibiotika med regelmæssige mellemrum. Den kliniske effektivitet af antibiotika, der tilhører **den tredje gruppe** (f.eks. clindamycin), afhænger af en kombination af koncentration og behandlingens varighed, dvs. arealet under plasmakoncentrationskurven (Area Under Curve = AUC) i forhold til MIC (AUC/MIC). I dette tilfælde er både dosis og doseringsinterval vigtig for at maksimere den kliniske effekt (Tabel 3). Der henvises til farmakologisk litteratur for yderligere uddybning af ovenstående termer.

Tabel 3. Klassificering af antibiotika baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD) principper.

Antibiotikatype	Eksempler på antibiotika	Terapimål	PK/PD parameter
Koncentrationsafhængig med prolongeret effekt	Aminoglykosider Fluorokinoloner Metronidazol	Maksimere koncentrationen af antibiotikum	C_{max}/MIC
Tidsafhængig med minimal prolongeret effekt	Cefalosporiner Erythromycin Penicilliner	Maksimere tiden hvor antibiotikakoncentrationen er over MIC	$Tid > MIC$
Tidsafhængig med moderat prolongeret effekt	Azithromycin Clindamycin Tetracykliner	Maksimere mængde af antibiotikum over tid	AUC/MIC

1.4 Applikationsvejen

Valget af applikationsvej skal sikre aktiv koncentration af antibiotika ved infektionsstedet og så vidt muligt begrænse antibiotikaeksponering i andre organsystemer, bl.a. for at minimere resistensudvikling i normalfloraen. Ved lokal behandling af superficiele pyodermier og otitis eksterna kan der opnås høje koncentrationer af aktivt antibiotika på infektionsstedet uden at påvirke normalfloraen i andre organer. Når der ønskes høje plasmakoncentrationer er intravenøs behandling at fortrække. Ligeledes er parenteral behandling nødvendig ved sygdom karakteriseret med vomitus og regurgitation.

1.5 Behandlingslængden

Der mangler generelt evidens for optimal antimikrobiel behandlingslængde af dyr. Som tommelfingerregel anbefales det at give antibiotika i 1-2 dage efter ophør af kliniske tegn. Kroniske infektioner, hudinfektioner, knogleinfektioner, infektioner hos immunsupprimerede dyr og infektioner med intracellulære patogener kræver dog ofte en længere behandlingsperiode. Varighed af behandling er beskrevet mere detaljeret i de sygdomsspecifikke afsnit (kap. 6.1 – 6.9). Det er vigtigt at behandlingen ikke forlænges ud over de sygdomsspecifikke anbefalinger for at undgå unødvendig brug af antibiotika. Længere behandlingstid bør altid være knyttet til regelmæssige vurderinger af sygdomsforløb og en aktiv beslutningstagen om at fortsætte.

1.6 Antibiotikarelateret toksicitet og bivirkninger

Ved valg af antibiotikum tages der hensyn til kendte toksiciteter og bivirkninger. F.eks. nefrotoksicitet en velkendt bivirkning ved anvendelse af aminoglykosider, og derfor er disse lægemidler ikke egnet til patienter med nedsat renal perfusion. Tabel 4 viser eksempler på antibiotikarelateret toksicitet for de forskellige klasser af antibiotika.

Table 4. Eksempler på kendte antibiotikarelaterede toksiciteter og bivirkninger.

Antibiotika	Toksicitet/bivirkning	Bemærkninger/advarsler/interaktioner
Aminoglykosider	Renale tubulære sygdomme. Neuromuskulær blokade. Ototoksicitet. Nystagmus.	Cave: Patienter med nyresygdomme og hypovolæmi. Forøget nefrotoksicitet ved samtidig indgift af første-generationens cefalosporiner, amphotericin B, loop-diuretika og mannitol.
β-laktamer (cefalosporiner og penicilliner)	Immunmedierede sygdomme. Urticaria. Allergiske reaktioner (sjældne), især ved parenteral applikation. Akutte renale tubulære sygdomme. Blødninger ved nogle produkter. Vomitus ved PO administration (især cefalexin).	Samtidig indgift af andre produkter med høj proteinbinding (såsom furosemid, ketokonazol, NSAIDs) kan konkurrere med cefalosporiner – især cefovecin – og være årsag til manglende effekt (omtales i produktbeskrivelsen for stofferne). Visse cefalosporiner kan forårsage falsk positiv reaktion for glukosuri.
Kinoloner og fluorokinoloner	Bruskskader i vægtbærende led hos ungdyr i vækst. Retinal toksicitet hos katte (ved høje doser af især enrofloxacin). Potentiering af krampes.	Fluorokinoloner inhiberer metabolisme af nogle lægemidler (f.eks. theophyllin, propranolol) via P450 inhibition.
Kloramfenikol	Knoglemarvssuppression/aplastisk anæmi (større risiko hos katte end hunde). Inhiberet metabolisme af lægemidler.	Kloramfenikol er en velkendt P450 inhibitor og kan forhindre metabolismen af andre lægemidler (f.eks. barbiturater). Aplastisk anæmi kan forekomme hos mennesker efter kontakt (ejerskal instrueres i at bruge handsker).
Linkosamider	Diarré sfa. ændringer i tarmfloraen. Oesophagitis og strikturer hos katte ved peroral administration af clindamycin hydroklorid kapsler (især ved høje doser for toxoplasma behandling). Neuromuskulær blokade.	Reducér dosis ved hepatisk dysfunktion og/eller kolestase. Erythromycin og kloramfenikol blokerer virkningen (undgå derfor samtidig indgift af makrolider).
Makrolider	Kvalme, diarré, abdominalsmerter. Vomitus og hypermotile tarme (ved erythromycin indgift) sfa. kolinerg effekt.	Erythromycin inhiberer metabolisme af lægemidler via P450 inhibition og kan inhibere omsætning af theophyllin, benzodiazepiner og digoxin. Samtidig indgift af erythromycin med ciclosporin kan resultere i nefrotoksicitet. Cave: Samtidig indgift af linkosamider (se ovenfor).

Antibiotika	Toksicitet/bivirkning	Bemærkninger/advarsler/interaktioner
Nitroimidazoler	Neutropeni (metronidazol). CNS toksicitet (metronidazol og ronidazol). Profus salivation efter PO indgift hos kat.	
Rifampicin	Hepatotoksicitet. CNS symptomer. Erythem af pinnae.	Rifampicin inducerer P450 metaboliserende enzymer og glykoprotein og kan derfor resultere i reduceret virkning af andre lægemidler. Medfører orange misfarvning af urin og tårevæske.
Sulfonamider og sulfa/TMP	Kolestase eller akut hepatisk nekrose (sjælden). Makrocytisk anæmi (langtidsbehandling hos kat). Dermatologiske eruptioner (Dobermann, Golden retriever og Labrador retriever). Trombocytopeni. Suppurativ, nonseptisk polyarthritis (især hos Dobermann, Samojedespids og Mini schnauzer). Keratokonjunktivitis sicca, øget risiko hos hunde < 12 kg (bør monitoreres ved langtidsbehandling). Renal krystalluri (sjælden). Hyperkalæmi (TMP). Inducerer funktional hypothyroidisme som er reversibel ved seponering.	Det vides ikke om der er forskel på de forskellige sulfonamidernes bivirkningsprofiler hos hund.
Tetracykliner	Renale tubulære sygdomme. Kolestase. Feber, især hos kat. Inhiberet metabolisme af lægemidler. Oesophagitis og strikturer hos katte ved PO indgift (doxycyklin).	

1.7 Risiko for at udvikle antibiotikaresistens af klinisk relevans for mennesker og smådyr

Regulerende myndigheder i Europa har registreret fluorokinoloner og cefalosporiner til behandling af hyppige infektioner såsom urinvejsinfektioner, hudinfektioner og overfladiske sårinfektioner hos smådyr. **Det er dog velkendt fra både human- og veterinærmedicinen, at brugen af tredje-generationens cefalosporiner og fluorokinoloner selekterer for extended spectrum β-laktamase (ESBL)-producerende *E. coli* og**

methicillinresistente stafylokokker, som er resistente bakterier af høj klinisk relevans. MRSP og ESBL-producerende *E. coli* er på nuværende tidspunkt relativt sjældne blandt hunde og katte i Danmark (kap. 1.1 og kap. 3), men der er en konkret risiko for at disse og andre multiresistente bakterier vil spredes, hvis vi ikke begrænser anvendelsen af antibiotika som fluorokinoloner og cefalosporiner fremover. Antibiotikapyramiden (Fig. 1) illustrerer en prioriteret rangorden baseret på kritisk betydning af de tilgængelige antibiotika i human- og veterinærmedicinen. Et sådant prioriteret system giver dyrlægen mulighed for at vælge det mest passende stof på grundlag af resistensbestemmelsen. Korrekt brug af det prioriterede system indebærer, at dyrlægen kender den kliniske effekt og de farmakologiske egenskaber af de forskellige antibiotika, herunder deres evne til at opkoncentreres på infektionsstedet. Antibiotikapyramiden kan også anvendes hvis man skal vælge mellem flere forskellige stoffer med samme forventede kliniske effekt til empirisk behandling af en given infektion. Pyramiden har således, sammenlagt med viden om forventet klinisk effekt, dannet grundlag for de specifikke anbefalinger til empirisk behandling af infektioner i de forskellige organer (kap. 6).

Forfatterne har inddelt antibiotika i 5 kategorier, baseret på en vurdering af kritisk relevans i humanmedicinen samt risiko for at udvikle og sprede antibiotikaresistens af høj klinisk relevans for smådyr og mennesker. **Første kategori** indeholder antibiotika med et relativt smalt spektrum og begrænset risiko for udvikling og spredning af farlige resistente bakterier som findes hos smådyr (dihydrostreptomycin og smalspektrede penicilliner), samt antibiotika der ikke benyttes til systemisk behandling hos mennesker i EU (f.eks. kloramfenikol). **Anden kategori** indeholder antibiotika med et relativt bredere spektrum og en begrænset risiko for at sprede antibiotikaresistens af høj relevans fra smådyr til mennesker (aminopenicilliner, linkosamider, makrolider, nitrofurantoin, sulfonamider med trimethoprim, og tetracykliner). Første-generations cefalosporiner og amoxicillin/klavulansyre udgør den **tredje kategori** eftersom deres spektrum af aktivitet er bredere end for aminopenicilliner, og deres anvendelse kan bidrage til selektion af multiresistente bakterier som f.eks. MRSP (kap. 3). Rifampicin anvendes i stigende grad som et alternativt lægemiddel til behandling af humane MRSA-infektioner i nogle lande. Gentamicin er også inkluderet i denne gruppe på grund af anvendelse til behandling af humant vigtige lidelser som endokarditis. Risikoen for at sprede antibiotikaresistens, som medfører behandlingssvigt, er endnu højere i den **fjerde kategori**, som omfatter amikacin, fluorokinoloner, metronidazol og tredje-generations cefalosporiner. Disse antibiotika bør anvendes med forsigtighed for at bevare deres kliniske effekt i veterinærmedicinen, og for at forhindre selektion af resistente bakterier af høj klinisk relevans og zoonotisk potentiale. Metronidazol er inkluderet i denne gruppe, da det er et kritisk vigtigt antibiotikum til behandling af *Clostridium difficile* infektioner i humane hospitaler. Den **femte kategori** indeholder de mest kritiske stoffer, nemlig karbapenemer, vancomycin og linezolid. Brugen af disse bør begrænses til sjældne tilfælde af alvorlige multiresistente infektioner, som ikke kan behandles på anden måde (Fig. 1).

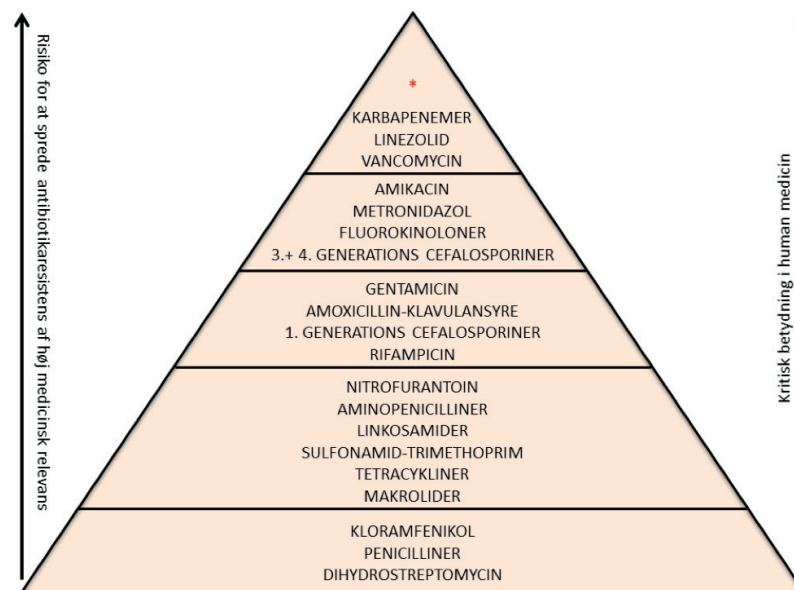
Ideelt set bør der ikke være veterinær brug af antibiotika fra toppen af pyramiden i smådyrspraksis. Antibiotika fra toppen af pyramiden kan dog benyttes såfremt der er

tale om alvorlige infektioner hos familiedyr, der repræsenterer stor værdi (økonomisk eller følelsesmæssigt), men anvendelsen bør kun foregå i undtagelsestilfælde og forudsat den er baseret på de følgende 5 kriterier:

- » Infektionen skal være livstruende eller forårsage alvorlig lidelse for dyret.
- » Infektionen skal være veldokumenteret ud fra en bakteriologisk undersøgelse (BU).
- » Resistens over for alle andre tilgængelige antibiotika på et lavere niveau i pyramiden skal være dokumenteret af et anerkendt laboratorium.
- » Der skal være en begrundet formodning om et kurativt udfald af behandlingen.
- » Specialister indenfor mikrobiologi og intern medicin skal konsulteres med henblik på alternative behandlingsmuligheder.

Brugen af karbapenemer, linezolid og vancomycin vil minimeres hvis ovenstående kriterier følges. Herved bør den meget restriktive brug ikke kompromittere humanmedicinens forbeholdelse af præparaterne til alvorlige infektioner samt infektioner forårsaget af multiresistente bakterier.

Figur 1. Forfatterens klassifikation af antibiotika baseret på klinisk betydning i human- og veterinærmedicin og risiko for at sprede antibiotikaresistens af høj medicinsk relevans ved brug i familiedyr. Antibiotika med en meget høj risiko for resistens med få eller ingen terapeutiske alternativer hos mennesker er placeret i de øverste lag af pyramiden. Stoffer der har mindre risiko for at forårsage medicinsk vigtig antibiotikaresistens er placeret i de nederste lag. * Antibiotika fra øverste lag i pyramiden bør kun anvendes efter opfyldelse af de 5 kriterier beskrevet i afsnit 1.7.



1.8 Omkostninger

Præparatvalg, applikationsvej og længde af behandling har indflydelse på omkostningerne ved behandling. Oftest er priserne på de fleste antibiotika registreret til veterinært brug ikke en afgørende faktor, når der skal vælges et produkt til behandling af familiedyr. Omkostninger som følge af en utilstrækkelig eller forkert behandling kan derimod blive betydelige. Det er oftest den rationelle og gennemtænkte behandlingsstrategi, som viser sig at være den bedste, også rent omkostningsmæssigt.

Referencer

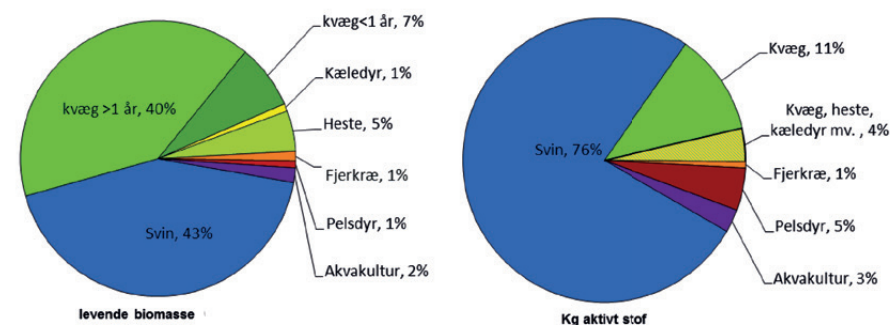
1. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). 2016. CVMP strategy on antimicrobials 2016-2020. EMA/CVMP/209189/2015. Tilgængelig online på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500214901.pdf.
2. Guardabassi, L., Frank, L., Houser, G., Papich, M. 2008. Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. In: *Guide to Antimicrobial use in Animals*. Eds. Guardabassi, L., Jensen, L.B., Kruse, H. Blackwell Publishing.
3. Jessen, L.R., Sørensen, T.M., Lilja, Z.L., Kristensen, M., Hald, T., Damborg, P. 2017. Cross-sectional survey on the use and impact of the Danish national antibiotic use guidelines for companion animal practice. *Acta Vet Scand.* 59: 81.
4. Larsen, R., Boysen, L., Berg, J., Guardabassi, L., Damborg, P. 2015. Lincosamide resistance is less frequent in Denmark in *Staphylococcus pseudintermedius* from first-time canine superficial pyoderma compared with skin isolates from clinical samples with unknown clinical background. *Vet Dermatol.* 26: 202-205.
5. World Health Organization. 2016. Critically important antimicrobials for human medicine. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. 5th revision. Tilgængelig online: <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en>.

2. Udviklingen i antibiotikaforbrug til hunde og katte i Danmark

Baggrund – registrering af antibiotikaforbrug til dyr

I Danmark registreres al salg af antibiotika til dyr i den nationale database, VetStat, som drives af Fødevarestyrelsen. Ved oprettelsen af VetStat i 2000 var fokus imidlertid på produktionsdyr, i forlængelse af forbud mod anvendelse af antibiotika som vækstfremmere. I VetStat er data vedrørende produktionsdyr derfor langt mere detaljerede end for familiedyr og heste. For produktionsdyr registreres den aktuelle dyreart, aldersgruppe og indikationskode, mens der for selskabsdyr kun skelnes mellem hest (kode=11) og familiedyr (kode=90). For familiedyr registreres ”artskoden” kun ved salg direkte fra apoteker til dyreejeren – anvendelse eller salg i praksis registreres kun for produktionsdyr. Dette betyder, at der findes meget detaljerede tal for anvendelsen af antibiotika til produktionsdyr som bl.a. rapporteres årligt i DANMAP. Opgørelserne i DANMAP viser, at langt størstedelen af det veterinære forbrug går til svin, og derfor har størst betydning for antibiotikaresistens i miljøet. Imidlertid skal forbruget sammenholdes med populationens størrelse (antal dyr eller biomasse) for at få et mål for selektionspresset og dermed en vurdering af risikoen for resistensudvikling i dyret (Figur 1).

Figur 1. Estimeret biomasse af levende dyr og veterinært forbrug af antibiotika i Danmark, 2012. Modifieret fra DANMAP 2012.



Estimerer på antibiotikaforbruget til familiedyr kan beregnes på grundlag af information om især dispenseringsform og godkendelser af præparater til specifikke arter, samt hvilke praksistyper, der har modtaget lægemidler. Sådanne estimerer vedrørende forbruget til familiedyr og heste blev præsenteret i DANMAP 2011, opgjort i antal definerede døgndoser per 1000 dyre-dage (Defined Animal Daily Dosages Per 1000 Animal-Days, DAPD): I 2011 var forbruget til familiedyr på anslået 16-17 DAPD, svarende til at mere end 1,6% af familiedyrene er under behandling på en given dag (2). Dette er langt højere end for køer (ca. 5 DAPD i 2011 (1)) og kyllinger (2,3 DAPD i 2012), men lavere end for

svin (30 DAPD i 2012, faldende til 27 DAPD i 2015). Til sammenligning var forbruget til mennesker i primærsektoren på 18-19 DID (Defined Daily Doses/1000 Inhabitant Days) i perioden 2012-2015 (4); dvs. at i 2011 var det samlede forbrug til familiedyr på sammenligneligt niveau som for mennesker, dog udgør bredspektrede antibiotika en langt større andel af forbruget til familiedyr. Idet forbruget til danske hunde og katte gøres op samlet, betyder det en underestimering af forbruget til hunde samt en overestimering af forbruget til katte. Derfor er forbruget til hunde muligvis højere end forbruget til mennesker.

Datavaliditet og antagelser

Fejl i angivelse af dyreart og mangler i indrapportering fra praksis kan forekomme. Om end dette angår en meget lille andel af forbruget til produktionsdyr, har det stor betydning for "restmængden", som ellers kunne antages at være brugt til selskabsdyr (= familiedyr og hest), fordi forbruget til selskabsdyr udgør en lille andel af det samlede veterinære forbrug (Figur 1). Endvidere er det vanskeligt at skelne, hvorvidt antibiotika ordineret til brug i praksis er anvendt til hest eller til familiedyr. Opgørelser af antibiotikaforbruget til familiedyr hviler derfor primært på viden om præparaterne. Opgørelserne som præsenteres her, er baseret på følgende antagelser:

1. Følgende lægemidler til systemisk behandling antages anvendt udelukkende til hund/kat: Alle tabletter og kapsler ordineret veterinært (inkl. humane præparater). Alle præparater, som kun er godkendt til behandling af hund og/eller kat, herunder oral pasta godkendt til hund/kat og cefovecin til injektion.
2. Oral-pasta formuleret til hest og orale præparater formuleret til produktionsdyr inkluderes ikke, selvom de er registreret som solgt til familiedyr fra apotekerne, da der formentlig er tale om registreringsfejl. Det kan ikke udelukkes, at der til hund og kat bruges sulfonamid-trimethoprim i form af oral pasta formuleret til hest¹, men det vil være vanskeligt at dosere disse præparater til familiedyr. Endvidere udelades orale præparater til behandling af produktionsdyr, registreret som solgt til familiedyr².
3. Parenterale lægemidler opgøres separat. Disse antages at være anvendt til selskabsdyr, i det omfang de ikke er registreret i VetStat som anvendt til produktionsdyr. Det vides ikke i hvilken grad disse er anvendt til familiedyr eller hest. Cefovecin opgøres dog under punkt 1, idet det jf. kaskadereglen næppe bruges til andre dyrearter; parallelt hermed udelades andre 3. og 4. generations cefalosporiner, som kun er godkendt til produktionsdyr.

Anvendte enheder

Antibiotikaforbruget opgøres så vidt muligt i antal definerede døgndoser (DADD) for at kunne sammenligne forbruget af forskellige antibiotika. Dog opgøres forbruget af topikale lægemidler i antal pakninger. Forbruget sættes i forhold til populationens størrelse for at opnå meningsfulde enheder (DADD/1000 dyredage = DAPD). Imidlertid er de

¹I perioden 2012 til 2016 har registreringen af disse præparater til dyreart 90 ligget stabilt på et niveau (svarende til ca. 1,5 DADD₁₀₀₀/1000 dyredage).

²I perioden 2012-2016 på omkring 1 DADD₁₀₀₀/1000 dyredage, med faldende trend, som formentlig afspejler forbedret datakvalitet.

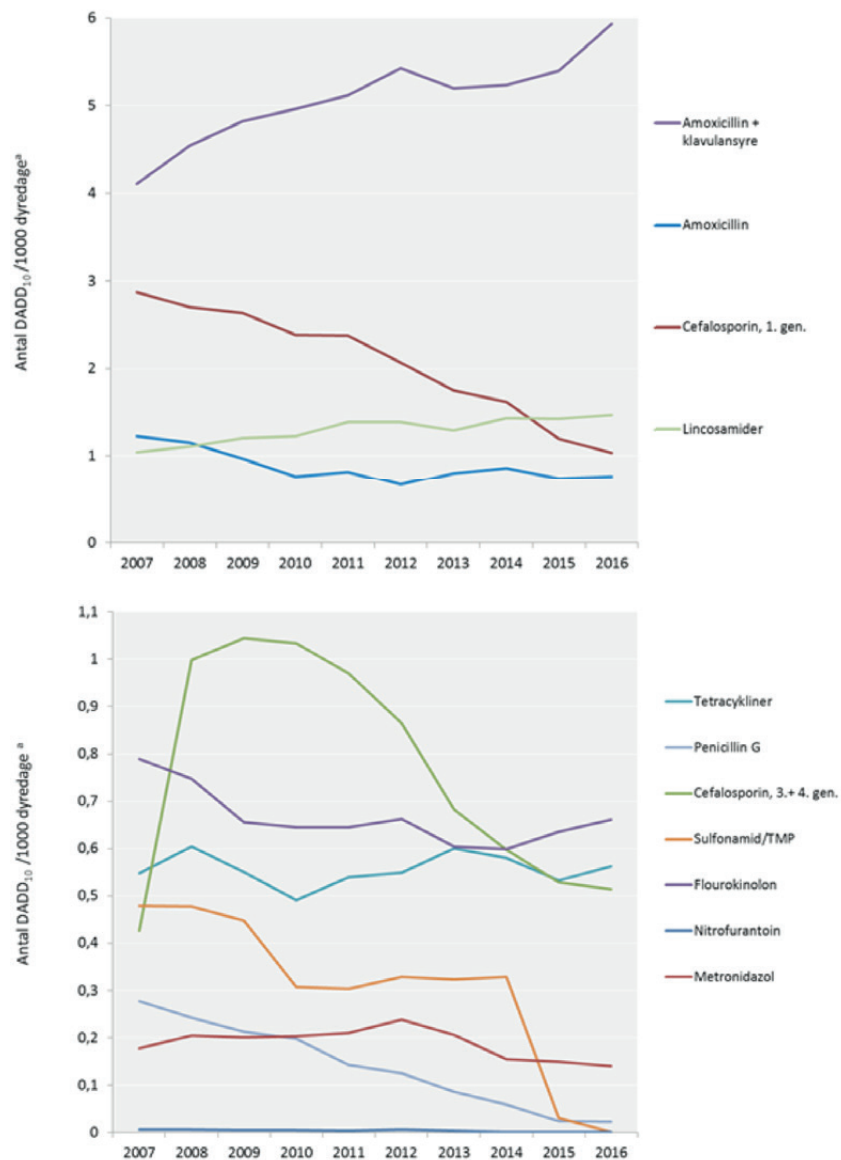
eneste pålidelige for antal hunde og katte fra år 2000, hvor Danmarks statistik opgjorde, at der var 546.000 hunde og 646.000 katte i danske husstande. Grundet manglende data er det her antaget, at populationen af hunde og katte har været konstant i perioden 2007-2016. Ved beregning af antal standardiserede døgndoser (DADD) anvendes en antaget gennemsnitlig kropsvægt på 10 kg for populationen af hunde og katte. Denne er defineret vilkårligt ud fra antal katte, antal store hunde, mellemstore og små hunde i år 2000. Dette medfører en usikkerhed på de absolutte estimater for forbrug pr 1000 dyr, men har formentlig ikke nogen nævneværdig betydning for de observerede trends i antibiotikaforbrug til hund og kat, da populations sammensætning kun ændrer sig langsomt, grundet familiedyrenes lange levetid.

2.1 Antibiotika til systemisk brug

Udvikling i forbrug af antibiotika til behandling af hund og kat (perorale lægemidler og cefovecin)

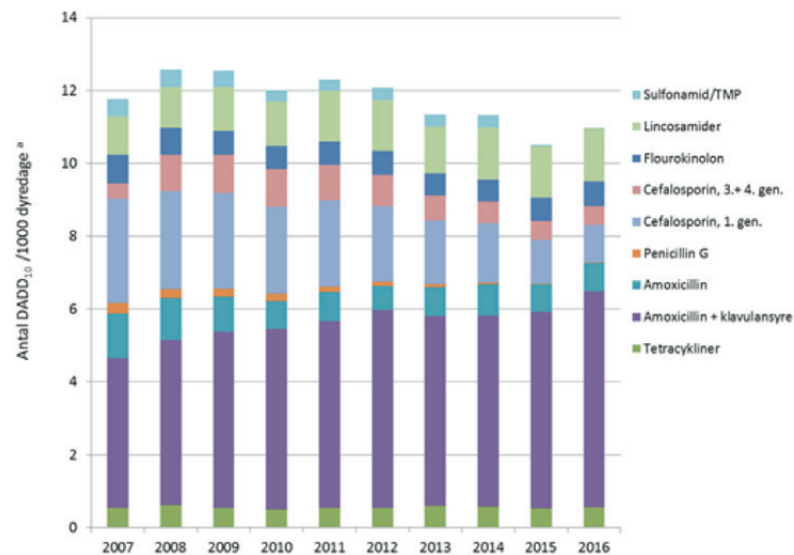
Udvikling i salg af cefovecin og perorale antibiotika til hund og kat er vist i Figur 2 og 3. Der er primært tale om behandling af ikke-hospitaliserede patienter, svarende til primærsektoren humant. Salget udgør anslået ¼ af al systemisk behandling af familiedyr. Forbruget af disse antibiotika faldt med 14% fra 2012 til 2015, fra 12,4 DAPD til 10,7 DAPD. I 2016 steg forbruget til 11,2 DAPD, svarende til et samlet fald på 10% sammenlignet med 2012 (Figur 3). Endvidere ses ændringer i valget af antibiotika: **Amoxicillin med klavulansyre er langt det mest anvendte præparat til hund og kat og udgjorde 53% af forbruget i 2016.** Forbruget af amoxicillin/klavulansyre har været støt stigende det seneste årti, dog med et midlertidigt mindre fald i 2013. Også 1. generation cefalosporin, linkosamid (clindamycin) og aminopenicillin (amoxicillin) er almindeligt anvendt (Figur 2): Fra 2012 til 2016 var der et kraftigt fald i anvendelsen af **1. generations-cefalosporiner** (fra 16% til 9% af forbruget), mens forbruget af **clindamycin** har været støt stigende (til 13% i 2016). Forbruget af **aminopenicillin** var lidt højere i 2016 (7%) sammenlignet med 2012 (5%). Forbruget af de kritisk vigtige **3.-4. generations-cefalosporiner** omfatter til familiedyr kun cefovecin. Forbruget af cefovecin steg markant i perioden 2007 til 2009, men forbruget er halveret i perioden 2010 til 2016, med særligt markant fald i 2012 og 2013, i overensstemmelse med anbefalingerne i den forrige vejledning. Forbruget af **fluorokinoloner** til oral anvendelse faldt også midlertidigt i 2013, men er siden steget til 2012-niveauet. Forbruget af **metronidazol** (kun humant præparat i perioden) faldt markant i perioden 2012 til 2014, i overensstemmelse med anbefalingerne i forrige antibiotikavejledning. Tilsvarende faldt forbruget af **nitrofurantoin** tabletter (humane præparater) med 99% fra 2012 til 2013. Forbruget af sulfonamid/trimethoprim i tabletform faldt markant fra 2013 til 2014. Det lave forbrug af **sulfonamid/trimethoprim** er en følge af, at der ikke længere er lægemidler tilgængelige, der er registreret til hund eller kat. Tilsvarende er forbruget af **smalspektrede penicilliner** faldet gradvist gennem det sidste årti, da der kun findes humane præparater.

Figur 2. Udvikling i brugen af forskellige antibiotikagrupper til systemisk behandling af familiedyr. Omfatter lægemidler formuleret til behandling af familiedyr, samt tabletter/kapsler (oral behandling samt parenteral behandling med cefovecin).



^a Populationen antages konstant på 1.192.000 hunde og katte.

Figur 3. Udvikling i brugen af antibiotika til systemisk behandling af familiedyr, fordelt på de mest almindeligt anvendte antibiotikagrupper. Omfatter lægemidler formuleret til behandling af familiedyr, samt tabletter/kapsler til human brug. Omfatter ikke parenterale præparater bortset fra cefovecin.



^a Populationen antages konstant på 1.192.000 hunde og katte.

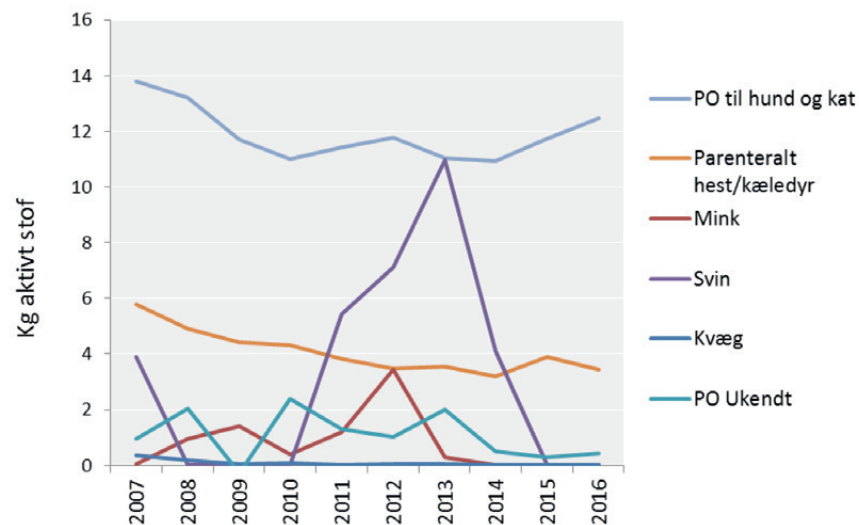
Øvrige parenterale lægemidler

Da behandling med lægemidler til parenteral indgift kun må udføres af dyrlæger eller veterinærsygeplejersker, finder det næsten udelukkende sted på dyreklinikker, dvs. under indlæggelse eller ved opstart af en behandling. Forbruget er derfor lavt sammenlignet med det perorale forbrug. I DANMAP 2011 blev det parenterale forbrug estimeret til omkring 25% af det samlede forbrug til systemisk behandling af familiedyr (baseret på information vedr. praksis type). Det er ikke muligt at lave præcise opgørelser over det parenterale forbrug til selskabsdyr, og forbruget til familiedyr kan ikke adskilles fra forbruget til hest. Et omfattende forbrug af smalspektrede penicilliner til selskabsdyr går formentlig primært til behandling af hest, om end en vis andel af forbruget går til bl.a. perioperativ behandling af familiedyr. Koncentrationen af forskellige præparater er delvist en indikation for om det mest sandsynligt er anvendt til hest eller familiedyr, idet præparater som administreres med doseringen $\geq 0,1$ ml/kg legemsvægt, med større sandsynlighed er anvendt til familiedyr. Sådanne opgørelser indikerer, at tetracyclin og aminopenicilliner anvendes til familiedyr, hver især muligvis i større omfang end cefovecin. Opgørelserne indikerer endvidere, at den parenterale anvendelse af fluorokinoloner til familiedyr er i størrelsesordenen 0,1 DAPD (se nedenfor), og at dette forbrug har været uændret i perioden 2012-2016.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner til parenteral administration må kun indgives af dyrlægen. Disse anvendes derfor kun i dyrlægepraksis, og dyrearten er kun kendt ved anvendelse til produktionsdyr. Anvendelsen af fluorokinoloner til produktionsdyr er meget begrænset som følge af lovrestriktioner. Det er derfor en rimelig antagelse at "restmængden" er anvendt til hest eller familiedyr. Udviklingen i parenteral anvendelse af fluorokinoloner til forskellige dyrearter er vist i Figur 4. Peroralt forbrug af fluorokinoloner til familiedyr er vist til sammenligning. Forbruget af fluorokinoloner til parenteral behandling er lavt til heste og familiedyr, sammenlignet med andre antibiotika. Det er upraktisk at anvende præparater med forskellig koncentration i praksis, når der er tale om præparater, som anvendes i ringe omfang. Antages det derfor, at forbruget af præparater med lav koncentration er brugt til familiedyr, og at præparater med højere koncentration primært er brugt til heste, synes forbruget til familiedyr at udgøre en lidt større andel af forbruget end forbruget til heste målt i kg aktivt stof. Endvidere anvendes fluorokinoloner i vidt omfang peroralt til familiedyr. **Forbruget til familiedyr udgør således langt hovedparten af det veterinære forbrug af fluorokinoloner, anslået 82% i 2016.**

Figur 4. Udvikling i ordination af fluorokinoloner til systemisk behandling fordelt på dyrearter.

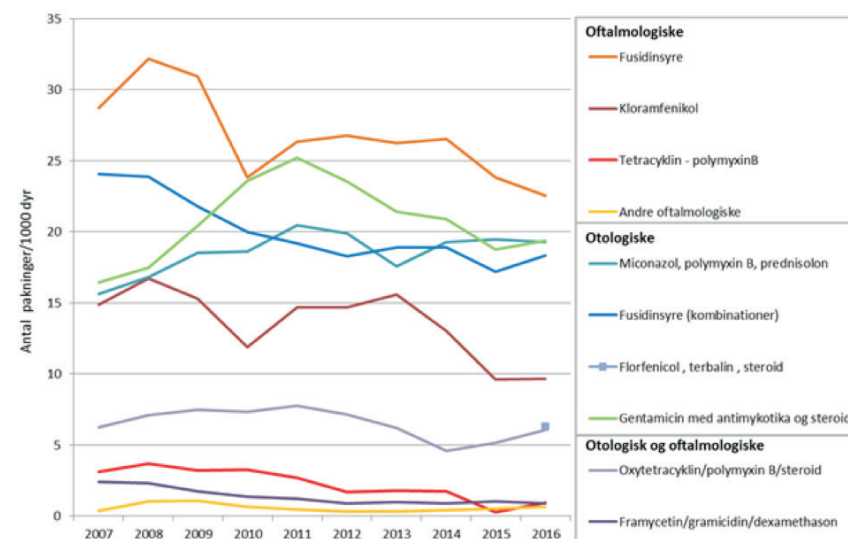


2.2 Topikale lægemidler

Størstedelen af det veterinære forbrug af salver (tuber), øre- eller øjendråber bruges formentlig til hund og kat, omend disse præparater i noget omfang bruges til hest. I nærværende undersøgelse udelades disse præparater kun, hvis de er ordineret direkte til hest eller produktionsdyr. Da der ikke kan beregnes en dagsdosis for disse præparater, opgøres forbrug i antal pakninger. Antal pakninger kan betragtes som et tilnærmet mål for antal topikale antibiotikakure.

- » Lokalbehandling af hudinfektioner omfatter næsten udelukkende fusidinsyre (95% af antal pakninger). Forbruget har været nogenlunde konstant i perioden 2012 til 2016, svingende mellem 25 til 29 pakninger per 1000 dyr (per år).
- » Forbruget af præparater til behandling af øre og/eller øjeninfektioner er faldet med 8% fra 2012 til 2016 (Figur 5). Dette skyldes primært et fald i anvendelsen af øjenpræparater (22% fald). Faldet ses især på anvendelsen af kloramfenikol, men også forbruget af fusidinsyre er faldet markant.
- » Lokalbehandling af øreinfektioner omfatter primært 3 præparatgrupper: Gentamicin (inkl. antimykotika), polymyxin B (med miconazol), samt fusidinsyre, oftest i kombination med kortikosteroider (Figur 5). Endvidere udgjorde fluorokinolon (med steroid) 1% af antal pakninger ordineret til lokalbehandling af øreinfektioner i 2016.
- » Endelig ordineres en del præparater, som både kan anvendes otologisk og oftalmologisk, svarende til ca. 7% af forbruget til lokalbehandling af ører og øjne (Figur 5). Disse består primært af oxytetracyklin i kombination med polymyxin B.

Figur 5. Udvikling i antal pakninger til topikal behandling af familiedyr og heste. Nævernen omfatter kun populationen af hunde og katte, som antages konstant på 1.192.000 i hele perioden.



2.3 Sammenligning til Sverige

Både i Danmark og i Sverige er forbruget til hunde langt større end til katte. Omend der ikke findes præcise data for fordeling mellem hund og kat i Danmark, kan man på grundlag af pakningsstørrelser og populationens sammensætning estimere fordelingen mellem hund og kat (5).

I Sverige kan forbruget opgøres særskilt for hund og kat, og antal pakninger/1000 hunde er offentliggjort i Swedres-Svarm rapporten. For hunde er der i Sverige sket et kontinuert fald på i alt 53% i anvendelsen af antibiotika til oral behandling af hund over det sidste 10 år, fra 593 pakninger til 260 pakninger/1000 hunde i 2015 (7). I Danmark var det estimerede forbrug til hund på 399 pakninger/1000 hunde i 2007, men antal pakninger til hund og kat steg med 25% i perioden 2007-2012, efterfulgt af et stabilt antal pakninger i perioden 2012-2015. Disse opgørelser indikerer at det samlede antibiotikaforbrug til hund i dag er væsentlig større i Danmark end i Sverige (i størrelsesordenen 50% højere i Danmark, afhængig af populationens udvikling i Danmark, og eventuelle ændringer i fordeling af forbrug mellem hund og kat). Dog er gennemsnittet i antal DADD/pakning faldet i perioden, hvilket tyder på at det især er forbruget til katte (evt. små hunde), der steg op til 2012. Forskellen mellem udvikling i Sverige og i Danmark skyldes formentlig, at der allerede fra 2006 var fokus på forbruget til familiedyr i Sverige – med mediebevågenhed, lokale, regionale og nationale workshops samt nationale guidelines i forlængelse af det første fund af MRSP fra hunde i 2006 (6).

Data fra det svenske overvågningsprogram viser, at de mest almindelige antibiotikaklasser til oral behandling af hund (7) er de samme 4 klasser, som er hyppigst anvendt til oral behandling af hund og kat i Danmark. Imidlertid er der væsentlig forskel mellem de to lande i prioriteringen af disse 4 klasser: I Sverige er aminopenicilliner (98 pakninger/1000 hunde) og linkosamider/makrolider (60 pakninger/1000 hunde) de mest anvendte, mens aminopenicillin + inhibitor til hunde var det tredje mest anvendte med 40 pakninger/ 1000 hunde i 2015 (7). I Danmark blev forbruget af aminopenicillin med inhibitor (amoxicillin/klavulansyre) estimeret til 143 pakninger/1000 hunde i 2006, og forbruget til hund og kat er steget med 50% fra 2006 til 2015 med en fordobling af antal pakninger. Til sammenligning var det danske forbrug af aminopenicillin uden inhibitor til hunde på blot 17 pakninger/1000 hunde i 2007, og forbruget er siden faldet yderligere. Også anvendelsen af linkosamider/makrolider (hovedsagligt clindamycin) er væsentlig lavere i Danmark: Forbruget af linkosamider/makrolid var anslået 15 pakninger/1000 hunde i 2007; i 2015 var forbruget steget med 35% målt i DADD10 – dog var forbruget af clindamycin målt i antal pakninger steget med 193%, hvilket indikerer at forbruget især er steget til katte/små hunde. Dette skal ses i sammenhæng med faldet i brugen af cefovecin, idet cefovecin ofte kan erstattes med clindamycin til behandling af stafylokokker. Siden 2006 er forbruget af fluorokinoloner faldet med 79% i Sverige, til 15 pakninger/1000 hunde i 2015 (7). I Danmark var det estimerede forbrug af fluorokinoloner til oral behandling af hund i 2007 på 18 pakninger/1000 hunde. Det samlede antal pakninger (og antal DADD) af fluorokinoloner til oral behandling af hund og kat er faldet med 20% fra 2007 til 2015. Antages faldet at være lige stort for hunde og katte, fås at forbruget til

hunde i 2015 var på 14 pakninger/1000 hunde. Dette er et groft estimat, men indikerer at forbruget af fluorokinoloner til hund i Danmark og Sverige var på nogenlunde samme niveau i 2015.

2.4 Diskussion og konklusion

Undersøgelse af udviklingen i brug af antibiotika til familiedyr i Danmark vanskeliggøres dels af mangel på information om hvilken dyreart medicinen er anvendt til. Også manglende viden om trends i størrelse i hunde- og kattede populationen er et problem. Dette vanskeliggør både sammenligninger til andre dyrearter, sammenligninger til forbruget i mennesker og sammenligninger til forbruget i andre lande.

Det samlede forbrug af antibiotika, som kun bruges til hund og kat (primærsektoren) er faldet med 10% siden 2012, hvor de første guidelines udkom. I Sverige er hundepopulationen steget med 8% over en 10 års periode. Data i Dansk Hunderegister giver ikke grundlag for at antage, at der er sket en tilsvarende stigning i antal hunde i Danmark.

I overensstemmelse med hensigten med antibiotikavejledningen er forbruget af de kritisk vigtige 3.-4. generations cefalosporiner faldet kraftigt med 59% fra 2012 til 2016. Med hensyn til forbruget af de kritisk vigtige fluorokinoloner sås et midlertidigt fald i 2013 i forlængelse af forrige antibiotikavejledning. Imidlertid var det perorale forbrug 6% højere i 2016 sammenlignet med 2012, og forbruget til familiedyr udgør fortsat langt størstedelen af det veterinære forbrug af fluorokinoloner. Også forbruget af metronidazol og nitrofurantoin er faldet markant siden 2012 i overensstemmelse med antibiotikavejledningen. Faldet i brugen af metronidazol er formentlig relateret til en kampagne mod anvendelsen til gastrointestinale lidelser i forlængelse af udgivelsen i 2012.

Forbruget af bredspektrede antibiotika til hund og kat er steget i perioden. Dette skyldes at forbruget af amoxicillin/klavulansyre er steget betydeligt i perioden 2012 til 2016, og nu udgør 53% af forbruget i ”primærsektoren” (perorale præparater + cefovecin). Denne udvikling er i modsætning til anbefalingerne. Amoxicillin/klavulansyre er bredspektret, hvorfor det til mange infektioner ikke anbefales som førstevalg til familiedyr; også human er man tilbageholdende med brug af aminopenicilliner med enzyminhibitor. Til sammenligning er forbruget af aminopenicilliner med inhibitor meget lavere i Sverige, hvor forbruget har været faldende de seneste 10 år, selvom det allerede i 2006 var lavere end i Danmark. I Sverige er aminopenicilliner (uden inhibitor) det mest anvendte, mens denne gruppe kun udgør ca. 5% af forbruget i Danmark.

Forbruget af 1. generations cefalosporin har været faldende i hele perioden. Hovedindikationen har formentlig været dermatitis, og det faldende forbrug hænger formentlig sammen med det stigende forbrug af amoxicillin/klavulansyre. Clindamycin anbefales i guidelines som førstevalg når systemisk behandling af dermatitis er påkrævet, og selvom anvendelsen har været stigende, udgjorde det fortsat kun 13% af forbruget i 2016. Stigningen i forbruget af clindamycin vedrører primært katte/små hunde; det er derfor

sandsynligt at det hænger sammen med det faldende forbrug af cefovecin, som sandsynligvis primært anvendes til katte.

Sammenfattende kan konkluderes at der er sket en positiv udvikling siden 2012 i kraft af et faldende forbrug af 3. generations cefalosporin, metronidazol og nitrofurantoin til familiedyr. Imidlertid er der sket en markant stigning i forbruget af amoxicillin/klavulansyre, og forbruget af fluorokinoloner er steget med 6%. På grundlag af publicerede data må det konkluderes, at forbruget af bredspektrede antibiotika er markant højere i Danmark end i Sverige. Dog tyder data på, at fluorokinoloner er på et sammenligneligt niveau. Sammenligning til Sverige indikerer, at det burde være muligt at reducere forbruget af amoxicillin med klavulansyre betydeligt, og at linkosamider (clindamycin) og aminopenicilliner kan anvendes i stedet til mange indikationer.

Utilgængeligheden af sulfonamider til behandling af familiedyr har ført til et fald i brugen af disse antibiotika til familiedyr. Tilsvarende er smalspektrede penicilliner kun tilgængelige som humane præparater, og bør derfor ikke anvendes i henhold til kaskadereglen. Dette er et problem i relation til rationel anvendelse af antibiotika med henblik på begrænsning af antibiotikaresistens.

Referencer

1. Bondt, N., Jensen, V.F., Puister-Jansen, L.F., van Geijlswijk, I.M. 2013. Comparing antimicrobial exposure based on sales data. *Prev Vet Med.* 108(1): 10-20.
2. DANMAP 2011. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032.
3. DANMAP 2012. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032.
4. DANMAP 2015. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032.
5. Jensen, V.F., Greko, C., Grave, K. 2008. Patterns of antimicrobial Use in Dogs and Cats in Denmark, Norway and Sweden. Abstract-presentation ved AAVM, Prag, Tjekkiet.
6. Swedres-Svarm. 2008. www.sva.se/en/antibiotika/svarm-reports.
7. Swedres-Svarm. 2015. www.sva.se/en/antibiotika/svarm-reports.

3. Multiresistente bakterier hos kæledyr

Inden for det seneste årti er en række multiresistente bakterier dukket op hos kæledyr. De vigtigste blandt disse er extended-spektrum beta-laktamase (ESBL)-producerende *Escherichia coli* og methicillinresistente *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) (1). Begge bakterier er resistente overfor betalaktamer (penicilliner og cefalosporiner), og ofte yderligere resistente over for andre antibiotikaklasser. De udgør en alvorlig risiko for dyrs helbred på grund af den øgede risiko for behandlingssvigt. Bakterierne er anerkendte nosokomielle patogener, og kan således spredes mellem patienter via kontaminering af klinikmiljøet, invasive procedurer eller kontakt med veterinært personale. Ud fra kæledyrsejernes perspektiv repræsenterer bakterierne desuden en øget økonomisk byrde som følge af risikoen for længere behandling, længere hospitalsophold samt øgede udgifter til diagnostik. Dette kapitel opsummerer de vigtigste mikrobielle og kliniske aspekter af MRSP og ESBL-producerende *E. coli* med fokus på diagnose og terapi. Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) beskrives ikke, da disse bakterier sjældent er involveret i infektioner hos kæledyr i Danmark.

3.1 Definition af MRSP

MRSP er en *S. pseudintermedius* stamme som har erhvervet methicillinresistensgenet *mecA*. Det er det samme resistensgen som findes i MRSA. MRSP blev opdaget første gang i Europa i 2006, og siden da er særligt én specifik klon (kaldt ST71) spredt hurtigt på tværs af landegrænser (2). Denne klon er – foruden β -laktamresistensen – typisk også resistent overfor linkosamider, fluorokinoloner, sulfa/TMP, makrolider, tetracykliner og gentamicin. I 2016-17 var prævalensen af MRSP blandt kliniske *S. pseudintermedius* isolater fra danske hunde cirka 5% (Tabel 1, kap 1.1), hvilket er betragteligt lavere end prævalensen i mange andre europæiske lande. Isolater fra danske hunde adskiller sig ved ofte at tilhøre en særlig klon (ST258), som er kendetegnet ved at være mindre multiresistent end ST71 (3).

3.2 Diagnosticering af MRSP

Resistens overfor oxacillin i *S. pseudintermedius* indikerer at der er tale om MRSP. Oxacillin bør derfor inkluderes i enhver resistenstest for *S. pseudintermedius*. Endelig bekræftelse af MRSP kræver detektion af *mecA* genet ved PCR eller detektion af proteinet PBP2a ved latex agglutinationstest. Inden endelig bekræftelse skal alle oxacillinresistente stammer betragtes som resistente overfor samtlige β -laktamer, uanset hvad resistenssvaret siger om *in vitro* følsomhed over for penicilliner og cefalosporiner.

3.3 Behandling af MRSP-infektioner

Behandling af MRSP er kompliceret og bør skræddersyes til den enkelte patient ud fra flere parametre, bl.a. infektionstypen, patientens tilstand og bakteriens resistensprofil. MRSP ses hyppigst som årsag til hud- og sårinfektioner hos hunde og i mindre grad

hos katte. **Det bør så vidt muligt tilstræbes at behandle denne type infektioner uden antibiotika, f.eks. via sårdrænage og -debridement, samt topikal anvendelse af antiseptiske produkter.** I den forbindelse er topikale antiseptika indeholdende klorhexidin eller benzoyl peroxid meget effektive mod superficiel follikulitis. Når antibiotika er nødvendigt, så bør topikale produkter som f.eks. fusidinsyre så vidt muligt foretrakkes over systemiske antibiotika til lokalt afgrænsede hudinfektioner. Eventuel brug af systemiske antibiotika skal altid ske ud fra resultatet af en følsomhedstest ud fra det kaskadesystem, som er beskrevet i kapitel 1.7. De få systemiske antibiotika, som kan anvendes til behandling af MRSP kan dog (i) medføre bivirkninger, (ii) have dårlige farmakologiske egenskaber, eller (iii) være kritisk vigtige i humanmedicinen. Kloramfenikol, rifampicin og nitrofurantoin er eksempler på antibiotika, som en del MRSP stammer er følsomme over for. Kloramfenikol kræver dog 3 daglige administrationer, kan i sjældne tilfælde medføre knoglemarvssuppression og er svært tilgængeligt på markedet. Resistens overfor rifampicin er sjældent blandt MRSP-isolater men udvikles dog nemt. Af denne årsag anvendes rifampicin altid i kombinationsterapi, men det kan være svært at finde andre systemiske antibiotika, som MRSP er følsomme overfor. Rifampicin er endvidere hepatotoksisk og dets anvendelse kræver derfor monitorering af leverfunktionen. Nitrofurantoin er et glimrende antibiotikum til ukomplicerede urinvejsinfektioner, men det er uegnet til andre typer af infektioner. Nitrofurantoin kan desuden medføre gastrointestinale bivirkninger i hunde. Andre stoffer, som kan have effekt overfor MRSP, er ikke registreret til veterinært brug, f.eks. amikacin, vancomycin og linezolid. Af hensyn til deres status som last choice i humanmedicinen, så kan anvendelse kun retfærdiggøres i sjældne tilfælde (kap 1.7). Hunde og katte inficeret med MRSP bør isoleres så meget som muligt fra andre hospitalspatienter samt øvrige dyr i ejerens familie. Ejere bør desuden tilskyndes til at informere dyrlæger ved fremtidige konsultationer om at deres dyr har en historie med MRSP. Yderligere information om kontrol, forebyggelse og behandling af MRSP er for nyligt publiceret af The World Association for Veterinary Dermatology (WAVD) (4). Se endvidere afsnit 6.1.5. i denne vejledning for information om håndtering af patienter med MRSP hudinfektioner.

3.4 Definition af ESBL

ESBL er en forkortelse af *extended-spektrum β-laktamase*. Denne betegnelse omfatter enzymer, fra Gram-negative bakterier, som inaktiverer en lang række β-laktam antibiotika, men inhiberes af β-laktamasehæmmere som klavulansyre. I kæledyr er disse enzymer primært associeret med *E. coli*, men de kan også forekomme i andre Gram-negative patogener som f.eks. *Proteus*, *Salmonella* og *Klebsiella*. Der er over 200 typer af ESBL-enzym, som kan klassificeres i 3 hovedgrupper: CTX-M, SHV og TEM. Derudover forekommer andre ESBL-lignende enzymer som CMY-2. Alle disse grupper er beskrevet i dyr. CTX-M-15 er den hyppigste ESBL-type i mennesker og kæledyr i Danmark. CTX-M-15-producerende isolater udviser et typisk multiresistent mønster, som foruden β-laktamer tæller andre antibiotikaklasser som fluorokinoloner og sulfa/TMP. Cirka 3% af *E. coli* fra infektioner i danske hunde og katte i 2016-17 var ESBL-producerende baseret på resistens over for tredje-generations cefalosporinet cefpodoxim (Tabel 2, kap. 1.1).

3.5 Diagnosticering af ESBL

ESBL-producerende bakterier er svære at diagnosticere, idet deres *in vitro* aktivitet mod forskellige cefalosporiner varierer afhængig af ESBL-typen. **Tilstedeværelsen af ESBL bør mistænkes hvis følsomhedstesten for en Enterobacteriaceae viser resistens overfor mindst ét af de tredje-generations cefalosporiner, som anbefales til ESBL-detektion (cefpodoxim, ceftazidim og/eller cefotaxim).** Endelig bekræftelse af ESBL kræver påvisning af typiske ESBL-gener, f.eks. ved PCR. Ud fra internationale anbefalinger skal isolater, der bekræftes ved PCR som værende ESBL-producenter, henregnes som resistente overfor samtlige cefalosporiner uanset udfaldet af følsomhedstest. Hvis et isolat *ikke* er bekræftet som ESBL-producerende ved PCR, så bør resistensresultaterne fortolkes individuelt for hvert β-laktam antibiotikum i testpanelet.

3.6 Behandling af ESBL-infektioner

ESBL-producerende *E. coli* isoleres primært fra urinvejsinfektioner. Den terapeutiske udfordring her skyldes at ESBL-bakterier som regel er resistente overfor β-laktamer, sulfa/TMP og fluorokinoloner, som netop er blandt de hyppigst anvendte antibiotika til denne type infektioner. Valget af antibiotika bør i videst mulig udstrækning ske ud fra den rapporterede følsomhed samt ud fra infektionstypen. Hvis bakterien er resistent overfor samtlige veterinært registrerede antibiotika bortset fra amoxicillin/klavulansyre, så bør dette antibiotikum anvendes som sidste udvej i højest mulig dosis (25 mg/kg, PO, TID) for at fremme den kliniske effektivitet. Visse isolater er også følsomme overfor tetracykliner. I disse tilfælde kan doxycyklin overvejes, men dette antibiotikum er ikke det bedst egnede til urinvejsinfektioner, eftersom det primært udskilles intestinallyt. I andre tilfælde hvor bakterien er resistent over for både amoxicillin/klavulansyre, sulfa/TMP, fluorokinoloner og tetracykliner, vil dyrlægen være nødsaget til at anvende antibiotika, som ikke er registreret til brug i kæledyr. Nitrofurantoin er meget effektivt overfor ESBL-producerende *E. coli*, men er kun egnet til behandling af cystitis som følge af kort plasmahalveringstid samt risiko for gastrointestinale bivirkninger. Fosfomycin er også en mulighed, der kun er egnet til cystitis, og det giver sjældent anledning til bivirkninger. Alternative terapeutiske valg inkluderer kloramfenikol, som kan medføre knoglemarvssuppression, samt aminoglykosider (gentamicin, amikacin), som er potentielt nefrotoksiske og derfor bør undgås til dyr med nedsat nyrefunktion. Det bør nævnes at ESBL-producerende *E. coli* som regel er følsomme overfor karbapenemer (f.eks. imipenem), men disse stoffer er ikke registreret veterinært, og brug af dem kræver nøje overvejelse som beskrevet i kapitel 1.7.

3.7 Samfundsmæssige konsekvenser

Tilstedeværelsen af ESBL-producerende *E. coli* samt MRSP i smådyrshospitaler er af samfundsmæssig betydning på grund af risikoen for smitte til dyreejere og dyrlæger. Disse multiresistente bakterier er stadig relativt sjældne i Danmark sammenlignet med andre lande (5), men det er ikke desto mindre vigtigt at bremse deres nuværende fremmarch via øget epidemiologisk overvågning samt rationel anvendelse af antibiotika. Tredje-

generations cefalosporiner og fluorokinoloner er kendt for at selektere for såvel MRSP som ESBL-producerende *E. coli*, og anvendelsen af disse stoffer skal derfor begrænses. **Det anbefales at bruge laboratorier med indgående kendskab til disse resistensfænotyper, samt det nødvendige udstyr til detektion af MRSP og ESBL (6). På den måde kan multiresistente bakterier opdages i tide, og dyrlæger kan få den rette vejledning til behandling og forebyggelse.** Specialiseret viden om forekomst og spredning af antibiotikaresistens hos kæledyr findes i Danmark på Institut for Veterinær og Husdyrvidenskab, KU-SUND (www.sundvetdiagnostik.ku.dk).

Eftersom der kun er begrænset viden om risikoen for overførsel af MRSP og ESBL-producerende *E. coli* fra kæledyr til mennesker (7), er der ingen nationale retningslinjer for hvordan dyrlæger skal rådgive dyreejere for at forebygge risikoen for zoonotisk overførsel af disse bakterier. Derfor må en vurdering af risikoen bero på individuelle skøn ud fra bl.a. kæledyrsejeres immunstatus. Dog bør dyrlæger informere ejere om denne potentielle risiko samt tilskynde ejere til at oplyse, at husstanden omfatter et kæledyr med multiresistente bakterier ved enhver kontakt med sundhedsvæsenet.

Internationale retningslinjer for forebyggelse og bekæmpelse af nosokomielle infektioner samt spredning af bakterier i veterinær praksis er tilgængelige online, f.eks. på Den Danske Dyrlægeforenings hjemmeside: www.ddd.dk/sektioner/familiedyr/infektionskontrol.

Referencer

1. Wieler, L.H., Ewers, C., Guenther, S., Walther, B., Lübke-Becker, A. **2011**. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *Int J Med Microbiol.* 301: 635-641.
2. Perreten, V., Kadlec, K., Schwarz, S., Grönlund Andersson, U., Finn, M., Greko, C., Moodley, A., Kania, S. A., Frank, L. A., Bemis, D. A., Franco, A., Iurescia, M., Battisti, A., Duim, B., Wagenaar, J. A., van Duijkeren, E., Weese, J. S., Fitzgerald, J. S., Rossano, A., Guardabassi, L. **2010**. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 65: 1145-1154.
3. Damborg, P., Moodley, A., Aalbæk, B., Ventrella, G., Dos Santos, T.P., Guardabassi, L. **2016**. High genotypic diversity among methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine infections in Denmark. *BMC Vet Res.* 12: 131.
4. Morris, D.O., Loeffler, A., Davis, M.F., Guardabassi, L., Weese, J.S. **2017**. Recommendations for approaches to methicillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet Dermatol.* 28: 304-e69.
5. Marques, C., Gama, L.T., Belas, A., Bergström, K., Beurlet, S., Briend-Marchal, A., Broens, E.M., Costa, M., Criel, D., Damborg, P., van Dijk, M.A., van Dongen, A.M., Dorsch, R., Espada, C.M., Gerber, B., Kritsepi-Konstantinou, M., Loncaric, I., Mion, D., Misić, D., Movilla, R., Overesch, G., Perreten, V., Roura, X., Steenbergen, J., Timofte, D., Wolf, G., Zononi, R.G., Schmitt, S., Guardabassi, L., Pomba, C. **2016**. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res.* 12: 213.
6. Guardabassi, L., Damborg, P., Stamm, I., Kopp, P.A., Broens, E.M., Toutain, P.L.; ESCMID Study Group for Veterinary Microbiology. **2017**. Diagnostic microbiology in veterinary dermatology: present and future. *Vet Dermatol.* 28: 146-e30.
7. Damborg, P., Broens, E.M., Chomel, B.B., Guenther, S., Pasmans, F., Wagenaar, J.A., Weese, J.S., Wieler, L.H., Windahl, U., Vanrompay, D., Guardabassi, L. **2016**. Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. *J Comp Pathol.* 155: S27-40.

4. Anbefalinger vedrørende mikrobiologisk diagnostik og fortolkning af mikrobiologiske prøver

Dette kapitel indeholder basal information om bakteriel dyrkning og resistensbestemmelse i smådyrspraksis. Den diagnostiske proces i laboratoriet kan opdeles i 2 faser: Prøvehåndtering og datahåndtering. Dyrlægen spiller en vigtig rolle i begge faser. I den første fase skal dyrlægen have kendskab til hvornår dyrkning er indiceret, hvilken type prøve der skal tages og hvordan den skal udtages og transporteres til laboratoriet. I den næste fase skal dyrlægen have tilstrækkelig viden til at vurdere kvaliteten af laboratorieresvaret samt være i stand til at fortolke resistensdata og vælge det rigtige antibiotikum til behandling. På alle tidspunkter er et tæt samarbejde mellem dyrlægen og laboratoriet en nøglefaktor til at sikre kvalitet i den diagnostiske proces og ultimativt til at garantere den bedst mulige behandling af patienterne.

4.1 Indikationer for bakteriel dyrkning

Dyrkning er altid fornuftigt, men er specielt vigtig i følgende situationer:

1. Hvis der er mistanke om en kompliceret eller livstruende infektion.
2. Hvis patienten ikke responderer på initial behandling.
3. Hvis patienten har en gentagen eller refraktær infektion.
4. Hvis patienten er immunsupprimeret.
5. Hvis der er behov for at monitorere en etableret infektion.
6. Hvis der er grund til at mistænke en infektion med multiresistente bakterier.
7. I alle tilfælde af urinvejsinfektion eller pyodermi som kræver systemisk antibiotikabehandling.

I relation til punkt 2 er det vigtigt at dyrlæger anbefaler og opfordrer til løbende kontrolundersøgelser af patienten. Desuden skal ejeren instrueres til at kunne identificere læsioner og kliniske tegn for at undgå lang tids behandling ved mangel på klinisk forbedring. Lige som i første udgave af Antibiotikavejledningen, så **anbefaler vi fortsat dyrkning og resistenstest af samtlige tilfælde af urinvejsinfektioner og pyodermier, som kræver systemisk antibiotikabehandling** (punkt 7). Disse infektioner er de hyppigste årsager til antibiotikabehandling i smådyrspraksis og er ofte associeret med bakterielle species, som kan have antibiotikaresistens af stor klinisk betydning, eksempelvis MRSP og ESBL-producerende *E. coli* (kap. 3). Specielt pyodermier kræver endvidere ofte lang tids behandling, og behandlingssvigt vil være til ulempe for både patientens velfærd samt ejers økonomi. Empirisk antibiotikabehandling, mens der afventes svar fra laboratoriet, vil altid kræve en individuel vurdering fra dyrlægen afhængig af infektionstype samt patientens tilstand.

Ved langt de fleste infektioner anbefales kun aerob dyrkning. Anaerob dyrkning kan dog være indiceret i tilfælde af bløddelsinfektioner, hvor tilstedeværelsen af anaerobe bakterier kan mistænkes på basis af kliniske observationer (f.eks. ildlugtende infektion eller gasudvikling), eller i tilfælde af abdominal sepsis. Den kliniske relevans af anaerob dyrkning er dog ofte tvivlsom, eftersom denne type infektioner generelt responderer på antibiotika med anaerob virkning (penicilliner, clindamycin eller metronidazol), og fordi antibiotikaresistens ikke er et stort problem i anaerobe bakterier. Selektiv dyrkning kan anbefales til detektion af visse patogener i ikke-sterile prøver. F.eks. kan diarréprøver analyseres med selektive procedurer med henblik på at påvise *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

4.2 Udtagning af prøver og forsendelse til laboratoriet

Det er vigtigt at udvælge den mest passende prøvetype for enhver type infektion samt at udtage kliniske prøver med passende teknik. En prøve bør indsamles fra et sted hvor infektionen er aktiv, og kontaminering fra omgivende kommensal flora bør så vidt muligt undgås. Speciel opmærksomhed bør rettes mod steril indsamling af prøver, hvor tilstedeværelsen af kontaminanter kan medvirke til fejlforklaring af resultater (f.eks. urin, blod og cerebrospinalvæske). Tabel 1 indeholder detaljeret information omkring prøvetyper samt teknikker til udtagning af prøver i de hyppigste bakterielle infektioner fra smådyrspraksis.

De fleste bakterielle patogener i kæledyr er organismer, som ikke er følsomme overfor betingelserne under prøvetransport. Anvendelse af rør med transportmedium anbefales til svaberprøver, som sendes med almindelig post eller af andre årsager ikke dyrkes indenfor 24 timer efter prøvetagning. Svaberprøver kan opbevares på køl i transportmedium (f.eks. Amies eller Stuarts medium), hvis de ikke kan fragtes til laboratoriet umiddelbart efter prøvetagningen. Prøver til anaerob dyrkning bør aldrig opbevares på køl og skal indsamles og sendes i specielle transportrør.

Urinprøver kræver kvantitativ mikrobiologi for at kunne estimere bakterielle koncentrationer. Af denne årsag skal urin afkøles straks efter opsamling samt sendes på køl eller i borsyrerør til laboratoriet så hurtigt som muligt, for at undgå potentielle ændringer i bakteriekoncentrationer. Visse internationale guidelines advarer mod fortolkning af resultater og anbefaler nye prøver i de tilfælde, hvor transport af urinprøver uden konserveringsmiddel overstiger 24 timer (1). Dette problem kan delvis overvindes hvis urin udtages med cystocentese, idet sådanne prøver normalt enten er sterile eller et godt stykke over grænseværdien for definitionen på en infektion ($>10^3$ CFU/ml). Dyrkningsmedier til brug i klinikken er gode alternativer til transport af urinprøver. Eksempler på sådanne dyrkningsmedier er beskrevet i kap. 6.3.1, og de kan transporteres enten før eller efter inkubering ved 37°C. Sidstnævnte fremgangsmåde er specielt anbefalelsesværdig, idet den sparer omkostningerne for laboratorieanalyse af sterile prøver.

Det diagnostiske laboratorium skal forsyne dyrlægen med en rekvisition som udfyldes og sendes med den kliniske prøve. Det er vigtigt at udfylde rekvisitionen fyldestgørende, idet den forsyner laboratoriet med vigtig information omkring patienten og prøven. Rekvisitionen bør indeholde følgende oplysninger:

1. Navn og kontaktinformation på den rekvirerende dyrlæge.
2. Patientens navn eller identifikationsnummer.
3. Patientens art, alder og køn.
4. Prøvetype og sted på kroppen hvorfra svaberprøver er taget.
5. Tidspunkt for prøvetagning.
6. Klinisk diagnose og relevant anamnese.
7. Cytologiske fund (hvis relevant).
8. Information om igangsat eller nylig antibiotikabehandling.
9. Specifikke ønsker for dyrkningen.

Table 1. Prøvetyper og opsamlingsteknikker som anbefales til de hyppigste bakterielle infektioner i kæledyr. Som transportmedium kan i langt de fleste tilfælde anvendes kommercielle produkter med f.eks. Amies eller Stuarts medium.

Infektionssted	Type af læsion/infektion	Teknikker og forsendelse
	Sår	<ul style="list-style-type: none"> » Oprensning af overfladen er ikke nødvendig medmindre der er stor kontamination. » Inficerede sår podes med steril vatpind, der lægges i transportmedium. Hvis der er lagt dræn kan drænspiden indsendes til dyrkning, evt. sammen med vatsvaber i transportmedium. » Flegmone kan aspireres med sprøjte og kanyler og evt. overføres til svaber.
Huden	Pustel	<ul style="list-style-type: none"> » Desinfektion af overfladen er ikke nødvendig. » Fjern hår med steril saks i det område hvor pustlen er. » Punkter pustlen med en nål og overfør eksudatet fra spidsen af nålen til en steril vatpind. Alternativt kan indholdet svabes forsigtigt direkte fra anbrudt pustel. » Læg vatsvaberen i transportmedium.
	Kruste	<ul style="list-style-type: none"> » Desinfektion af overfladen er ikke nødvendig. » Løft spidsen af krusten med steril pincet og berør huden under krusten med en steril pødepind. » Læg vatsvaberen i transportmedium.
	Epidermal kollarette	<ul style="list-style-type: none"> » Desinfektion af overfladen er ikke nødvendig. » Fjern hår i området omkring kollaretten med steril saks. » Berør den indre overflade af kollaretten med en steril vatpind. » Læg vatsvaberen i transportmedium.
	Generaliseret pyodermi eller lokal dyb pyodermi, f.eks. lukket furunkel	<p>Udtagelse af hudbiopsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Dyb sedation eller fuld anæstesi. » Fjern hår i området med steril saks. » Overfladen kan desinficeres <i>let</i> med 70% ethanol. Gennemvædning af huden bør undgås. » Tag en biopsi med en biopsipunch med en diameter på 3-4 mm. » Læg biopsien i en steril beholder fugtet med 1 dråbe sterilt isotonisk saltvand, og opbevar på køl indtil dyrkning. » Biopsiåbningen lukkes med agraffer eller sutur.
Ydre øre	Sekret/pus	<ul style="list-style-type: none"> » Podning fra øregangen med vatsvaber, om muligt fra den horisontale øregang. » Læg vatsvaberen i transportmedium.
Mellemøre	Sekret/pus	<ul style="list-style-type: none"> » Myringotomi foretages forsigtigt kaudovertralt i membrana tympanica, f.eks. via stift katte urinvejskateter med påsat sprøjte som sug. » Indhold fra mellemøre suges forsigtigt ud, overføres til vatsvaber, og lægges i transportmedium.

Infektionssted	Type af læsion/infektion	Teknikker og forsendelse
Urinveje	Urin	<ul style="list-style-type: none"> » Urin bør udtages ved cystocentese og sendes hurtigst muligt efter udtagning af urinen i steril beholder eller urin dyppekultur (se kap. 4.2 og 6.3.1). Ved forsendelse til eksternt laboratorium, bør urinen opbevares på køl frem til transporten. » Prøver bør sendes på køl, alternativt i borsyrerør, for at undgå falsk positive/negative resultater. Dette gælder særligt for prøver der ikke er udtaget med cystocentese, og når transporttiden overstiger 24 timer. » Ved dyrkning i klinikken bør urinen inkuberes ved 37°C så hurtigt som muligt og indenfor 4 timer. » Prøver kan også sendes til eksternt laboratorium i form af fremdyrkede kolonier på agar (f.eks. dyppekultur eller kromogen agar).
Genitale organer	Vaginitis Endometritis Pyometra	<ul style="list-style-type: none"> » Vatsvaber udtages fra kraniale vagina ved brug af vaginoskop, proktoskop eller endoskopisk biopsikanal, så kontaminering fra normal flora i vagina minimeres.
	Akut metritis	<ul style="list-style-type: none"> » Prøver til bakteriologisk dyrkning opsamles fra kraniale vagina ved brug af vaginoskop, proktoskop eller endoskopisk biopsikanal.
	Endometritis/pyometra	<ul style="list-style-type: none"> » Uterus skylleprøve eller uterus biopsi udtages til dyrkning fra uterus ved brug af transcervikalt kateter. NB: der kan udvikles pyometra som følge af prøveudtagningen!
	Mastitis	<ul style="list-style-type: none"> » Der foretages grundig rengøring og desinfektion af mammae og brystvorte, der udmaltes til steril beholder – aseptisk opsamling.
	Orchitis	<ul style="list-style-type: none"> » Prøve fra anden fraktion af ejakulatet og/eller en urinprøve udtaget ved cystocentese overføres til steril beholder. » Evt. udføres test for brucellose.
	Prostatitis	<ul style="list-style-type: none"> » Optimalt set udtages finnålsaspirat eller biopsi fra prostata og overføres til steril beholder. » Alternativt opsamles (i) det midterste af tredje fraktion af ejakulatet, (ii) midterste fraktion opsamlet ved rektal prostata massage, og/eller (iii) urin udtaget ved cystocentese, og overføres til steril beholder.
Øvre luftveje		<ul style="list-style-type: none"> » Vatsvaber/biopsi udtages bedst guidet via rhinoskopi. Når prøven udtages bør kontaminering fra eksterne nares undgås. » Overfør vatsvaber/biopsi til transportmedium.
Nedre luftveje		<ul style="list-style-type: none"> » Prøver udtages bedst via bronkoskopi og bronkoalveolær skylning med sterilt NaCl. Alternativt tages børsteprøve under bronkoskopi. » Opsamlet skyllevæske overføres til transportmedium. NB: <i>Mycoplasma</i> kræver særligt transportmedie. Kontakt laboratorium for specifikke instruktioner.
GI-kanalen	Enteritis	<ul style="list-style-type: none"> » Fæcesprøve eller vatsvaber fra endetarmen overføres til steril beholder henholdsvis transportmedium.
Andre lokalisationer inklusiv systemisk infektion	Vektorbårne bakterielle infektioner, meningitis, sepsis, arthritis mm.	<ul style="list-style-type: none"> » Blod opsamles i EDTA rør mens andet væske/prøvemateriale opsamles i steril beholder/sprøjte (kontakt laboratorium for at høre om specifikke krav).

4.3 Dyrkning og fortolkning af dyrknings svar

Dyrkning bør kun udføres i laboratorier med tilstrækkeligt uddannet personale, egnede laboratoriefaciliteter samt ordentlig biosikkerhed med inddæmning og affaldshåndtering. Uanset om dyreklinikker har egne laboratoriefaciliteter eller ej, så bør dyrlæger have et basalt kendskab til principper og teknikker relateret til dyrkning, for at undgå fejl ved enten prøvehåndtering (f.eks. udtagelse af kontaminerede prøver) eller datahåndtering (f.eks. brug af antibiotika mod kontaminanter i stedet for patogener). Et sådant kendskab kan desuden hjælpe med til at vurdere kvaliteten af den service, der ydes af diagnostiske laboratorier.

Dyrkning af de hyppigst forekommende bakterielle patogener i smådyr kræver ikke specielle dyrkningsmedier. Brug af blodagarplader er bedst egnet til primærdyrkninger, idet der her kan identificeres hæmolytiske patogener som f.eks. *E. coli*, *S. pseudintermedius* og *Streptococcus canis*. Især for visse typer af prøver, såsom urin, bør primærdyrkning desuden foretages på selektivt og indikativt medium som MacConkey agar for at fremme detektion af *E. coli* og andre *Enterobacteriaceae*. Den komplette procedure for bakteriel dyrkning og identifikation kræver minimum 2 dage: Primærdyrkning på førstedagen, og identifikation samt resistensbestemmelse på andendagen. Flere dage kræves dog, hvis der er tale om blandingsinfektioner, hvor der ikke kan isoleres enkelte kolonier fra primærdyrkningen. Billeder og mere detaljeret information om kolonimorfologi, fænotypiske tests mv. kan findes på internettet, bl.a. på det online atlas som er udviklet af Institut for Veterinær og Husdyrvidenskab, KU-SUND (<http://atlas.sund.ku.dk/microatlas>).

Urinprøver bør analyseres kvantitativt som beskrevet i kap. 6.3.1. Visse infektioner kan medføre dyrkning af flere bakteriearter. Dette er ofte tilfældet for sårinfektioner, otitis eksterna og i mindre grad urinvejsinfektioner. I disse tilfælde skal den kliniske relevans af hver organisme betragtes ud fra dens patogenitet. F.eks. vil enterokokker ofte forsvinde fra en blandingsinfektion i urinvejene, når det primære patogen (f.eks. *E. coli*) behandles. Det samme gælder for *Corynebacterium auriscanis*, der ofte forekommer ved otitis eksterna, men som sjældent isoleres alene. Måltrettet antibiotikaterapi mod den bakterieart, der betragtes som det primære patogen, er en fornuftig disposition, eftersom antibiotika effektivt mod flere patogener sommetider ikke findes. En god diagnostisk service bør i henhold til ovenstående sortere i de bakterier der dyrkes, da ikke alle isolater har klinisk relevans. Dette vil medføre bedst mulig behandling af patienter og mindske risikoen for fejl- eller overbehandling. Rapportering af nøjagtige, men klinisk irrelevante resultater, kan være lige så kontraproduktivt som rapportering af unøjagtige resultater og kan resultere i alvorlige konsekvenser for patientbehandlingen.

4.4 Udførelse og fortolkning af resistensbestemmelse

Resistensbestemmelse er en vigtig del af den diagnostiske service for at rationalisere valg af antibiotika. Bakterier klassificeres som enten følsomme, intermediære eller resistente baseret på standard grænseværdier, som er specifikke for enhver type antibiotika, bakterie og vært. **Følsom (S)** betyder at bakterien inhiberes af de koncentrationer, som opnås

i plasma når antibiotika administreres i korrekt dosis. Den **intermediære (I)** kategori omfatter isolater, som kan hæmmes når et antibiotikum koncentrerer hvor infektionen findes, eller kan administreres i højere dosis uden bivirkninger. **Resistens (R)** indikerer at bakterien ikke hæmmes af de antibiotikakoncentrationer, der opnås ved standard dosering. Det skal understreges at de 3 nævnte kategorier kun er gældende for systemisk antibiotikaterapi. I tilfælde af topikal behandling (f.eks. otitis eksterna), kan selv stammer der kategoriseres som resistente, ofte behandles succesfuldt, idet antibiotikakoncentrationerne, der opnås lokalt, langt overstiger den koncentration, som kan opnås i serum ved systemisk behandling.

De mest anvendte metoder til resistensbestemmelse er disk diffusion og fortyndingsmetoden. Selvom sidstnævnte er mere præcis, kan begge metoder anvendes hvis de udføres og fortolkes ifølge gældende standarder som f.eks. dem, der er udviklet af Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (2). Sammensætningen af panelet af antibiotika til resistensbestemmelse bør tage forskellige aspekter i betragtning, inklusiv hvilke bakteriearter der skal testes samt muligheden for påvisning af klinisk vigtige resistensfænotyper. Nogle antibiotika er kun relevante for specifikke bakteriearter. Bl.a. er penicillin og makrolider (f.eks. erythromycin) kun effektive mod Gram-positive bakterier. Oxacillin er kun relevant til detektion af methicillinresistente stafylokokker. Inklusion af amoxicillin/klavulansyre, cefoxitin samt ét eller flere tredje-generations cefalosporiner (cefepodoxim, cefotaxim eller ceftazidim) anbefales til detektion af ESBL-producerende *E. coli*. En liste af antibiotika, som bør overvejes til resistensbestemmelse af bakterier fra kæledyr, er vist i Tabel 2.

Fortolkning af resultater er ikke så simpelt som det umiddelbart kan se ud til. Visse antibiotika anvendes som indikatorer på følsomheden af kemisk relaterede antibiotika tilhørende samme klasse eller underklasse. Det er derfor **afgørende for dyrlæger, at de forstår klassifikationen af antibiotika og hvorfor nogle antibiotika indgår i resistenstest selv om de ikke anvendes i praksis** (Tabel 2). Dog fortjener fortolkningen af resultater vedrørende erythromycin og clindamycin en separat diskussion ud fra den betragtning, at sidstnævnte anbefales som førstevalg til empirisk behandling af pyodermi i Danmark. Selvom disse antibiotika har forskellig kemisk struktur og tilhører 2 forskellige klasser (hhv. makrolider og linkosamider), så kan resistens kodes af samme gen (*ermB*). I nogle tilfælde induceres ekspression af *ermB* under tilstedeværelsen af makrolider men ikke linkosamider. En speciel disk diffusionstest (D test) bør derfor anvendes for at demonstrere inducibel resistens overfor clindamycin. I mangel på denne test bør clindamycin undgås, hvis en bakterie rapporteres resistent overfor erythromycin.

Foruden det diagnostiske formål, så kan resistensbestemmelse generere data, som kan anvendes til overvågning af antibiotikaresistens. Dyrlægen kan på den måde skræddersy valget af antibiotika til empirisk behandling ud fra lokale resistensforhold. Rådata opsamlet over en længere periode, kan bruges til at monitorere og opdage stigninger eller fald i resistens. Det skal dog understreges, at brugen af dyrkning i smådyrpraksis ofte er begrænset til svære kliniske tilfælde, som ofte er associeret med resistente bakterier

som følge af tidligere behandling. Denne praksis har den ulempe, at resistensniveauet overvurderes og er svært at sammenligne med det niveau, som kan forventes ved ukomplicerede infektioner uden tidligere antibiotikabehandling. Dyrkning fra flere ukomplicerede eller førstegangsinfektioner, vil derfor kunne optimere overvågningen og give et mere realistisk billede over udviklingen i det generelle resistensniveau, og dermed et bedre grundlag for retningslinier for empirisk behandling. Det er én af grundene til, at vi anbefaler dyrkning i alle tilfælde af urinvejsinfektion eller pyodermi, som kræver antibiotikabehandling.

Nationale data vedrørende resistensudvikling er ekstremt værdifulde for udviklingen af en fornuftig antibiotikapolitik. På nuværende tidspunkt er det kun Institut for Veterinær og Husdyrvidenskab på KU SUND, som systematisk overvåger resistens i bakterier fra familiedyr (kap 1.1, tabel 1 og 2).

Tablet 2. Antibiotikaspecifikke anbefalinger til fortolkning af resistenstest.

Antibiotika	Kommentarer
Amikacin	Vigtigt antibiotikum anvendt på humane hospitaler. Resistens mod aminoglykosider er stof-specifikt. Resistens mod amikacin er mindre hyppigt end for gentamicin.
Ampicillin	Anvendes til at forudsige følsomhed overfor samtlige aminopenicilliner inklusiv amoxicillin. Inaktiveres af de fleste β -laktamaser. Stafylokokker, som producerer β -laktamase (ca. 60-80% af stafylokokker), er resistente overfor penicillin og aminopenicilliner, men er følsomme overfor første-generations cefalosporiner (cefalexin, cefadroxil og cefazolin) og amoxicillin/klavulansyre.
Amoxicillin/klavulansyre	Vigtigt stof til detektion af ESBL-producerende bakterier, som er følsomme overfor denne kombination men resistente overfor de fleste andre β -laktamer.
Cefalothin	Forudsiger følsomhed overfor andre første-generations cefalosporiner (cefalexin, cefadroxil og cefazolin) men der er dog ikke 100% krydsresistens mellem disse stoffer.
Cefoxitin	Bruges bl.a. til detektion af MRSA samt ESBL-producerende bakterier. Stafylokokker resistente overfor cefoxitin bør regnes som methicillinresistente, dvs. resistente overfor samtlige β -laktamer. Kan også bruges til detektion af MRSP, men her foretrækkes dog oxacillin. ESBL-producerende <i>E. coli</i> er følsomme medmindre de også har en anden β -laktamase såsom CMY-2.
Tredje-generations cefalosporiner	Cefpodoxim, ceftazidim og/eller cefotaxim er alle anvendelige til detektion af ESBL-producerende bakterier. Cefovecin er det eneste tredje-generations cefalosporin, som er registreret til brug i hunde og katte i Danmark.
Clindamycin	Resultater kan bruges til at forudsige effektiviteten af andre linkosamider, f.eks. lincomycin.
Kloramfenikol	Bør inkluderes i antibiotika testpaneler, da det ofte er blandt de få antibiotika, som er aktive overfor MRSP og ESBL-producerende <i>E. coli</i> .
Doxycyklin	Er indikativt for resistens overfor andre tetracykliner, men har dog bedre farmakologiske egenskaber. Stafylokokker, som er moderat resistente overfor tetracyklin, kan være følsomme overfor doxycyklin.
Erythromycin	Erythromycin er indikativt for resistens overfor linkosamider (lincomycin og clindamycin) samt nyere makrolider (azithromycin og clarithromycin). Anvendes til detektion af inducibel resistens overfor linkosamider ved hjælp af D-testen (se kap. 4.4).

Antibiotika	Kommentarer
Fusidinsyre	De eneste anvendelige grænseværdier definerer resistens baseret på systemisk terapi humant. Den kliniske signifikans af disse grænseværdier er tvivlsom i kæledyr, hvor fusidinsyre anvendes topikalt.
Fluorokinoloner	Selv om der er en høj grad af korrelation mellem resistens overfor forskellige fluorokinoloner, så findes der stofspecifikke grænseværdier overfor enrofloxacin, marbofloxacin, difloxacin, orbifloxacin, og pradofloxacin.
Gentamicin	Vigtigt antibiotikum som anvendes på humane hospitaler ved livstruende infektioner. Resistens overfor aminoglykosider er ofte stofspecifikt. Resistens er mere udbredt end for amikacin.
Imipenem	Last choice antibiotikum til behandling af Gram-negative infektioner humant. Anvendelse af karbapenemer som imipenem til dyr kan ikke retfærdiggøres medmindre en række krav kan indfries (se kap. 1.7).
Nitrofurantoin	Anvendes udelukkende til behandling af urinvejsinfektioner. Er f.eks. et udmærket andetvalg til behandling af ukomplicerede cystiter forårsaget af MRSP eller ESBL-producerende <i>E. coli</i> .
Oxacillin	Anvendes udelukkende til detektion af methicillinresistens i stafylokokker. Er det mest effektive antibiotikum til detektion af MRSP.
Rifampicin	Der findes ingen grænseværdier specifikt til kæledyr, men rifampicin bør inkluderes i antibiotika testpaneler, da det ofte er blandt de få antibiotika, som er effektive overfor MRSP. Rifampicin bør kun anvendes i kombination med andre antibiotika, da resistens nemt udvikles under behandling.
Sulfamethoxazol/trimethoprim	Resultater kan anvendes til at forudsige følsomhed overfor samtlige sulfonamider i kombination med trimethoprim.
Vancomycin	Last choice stof til behandling af Gram-positive infektioner humant. Anvendelse af glykopeptider som vancomycin til dyr kan ikke retfærdiggøres medmindre en række krav kan indfries (se kap. 1.7).

Referencer

- Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Hillier, A., Lloyd, D., Papich, M. G., Rankin, S. C., Turnidge, J., Sykes, J. E. **2011**. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats. *Vet Med Int.* Vol. 2011, ID 263768.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **2018**. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. 5th edition. CLSI standard VET01. Wayne, PA.

5. Perioperativ anvendelse af antibiotika

5.1 Risiko for kirurgi-associerede infektioner

Kirurgiske sårinfektioner, i engelsk litteratur benævnt surgical site infections (SSI), er udbredte hos mennesker. Hos hunde og katte er omfanget ikke så veldokumenteret, men den generelle forekomst af SSI i smådyrskirurgi ligger på omkring 3-5%. Forekomsten af komplikationer er blevet koblet til sårklassifikation og kirurgitype (1-5). Udviklingen af SSI øger risikoen for dårlige operationsresultater, behovet for reoperation, bivirkninger pga. supplerende medicinsk behandling samt flere postoperative dødsfald. Hos mennesker er den stigende forekomst af multiresistente mikroorganismer stærkt knyttet til forekomsten af SSI, der uden effektive forebyggende foranstaltninger kan overføres i hospitalsmiljøet og mellem patienter. Det samme gælder sandsynligvis også hos hunde og katte. Overordnet har 4 faktorer indflydelse på udviklingen af SSI: 1) Graden af sårkontamination, 2) kirurgitid 3) værtens modtagelighed og 4) tilstedeværelse af mikroorganismer. Det er derfor vigtigt at tage hensyn til principperne for aseptik, kirurgi, vævshåndtering og hygiejne, samt at overvåge forekomsten af sårinfektioner.

Graden af sårkontamination

Sår kan klassificeres efter graden af kontamination med henblik på at bedømme infektionsrisikoen dvs. risikoen for SSI (Tabel 1).

Kirurgi- og anæstesitid

Længden af det kirurgiske indgreb og den samlede anæstesitid er de 2 klareste indikatorer med hensyn til udvikling af SSI. I forbindelse med rene ortopædiske operationer, der varer over 90 minutter, er der set en øget forekomst af SSI (2, 6). Erfaring fra klinisk praksis tyder på, at det også er gældende for rene bløddelskirurgiske indgreb (1).

Værtens modtagelighed

En række intrinsiske faktorer hos patienten er beskrevet som indikatorer for udvikling af SSI. Det er såvel alder samt kliniske (f.eks. overvægt) og parakliniske faktorer (f.eks. blodglukose, serumprotein og forhøjede infektionsmarkører). ASA-klassifikationen er oprindeligt beskrevet af American Society of Anaesthesiologist (3). Ensartet bedømmelse af patienters præanæstetiske fysiske status er en enkel og valid måde at vurdere den intra- og postoperative risiko for kardiopulmonære komplikationer. ASA-klassifikation har endvidere vist sig at være en indikator for udvikling af SSI hos mennesker, og antages også at kunne bruges som SSI-indikator for hunde og katte (Tabel 2).

Tabel 1. Klassificering af operationssår og tilhørende infektionsrisiko (1-5).

Sårklassifikation	Beskrivelse	Eksempler	Infektionsrisiko
Ren	<ul style="list-style-type: none"> » Elektive ikke-akutte, ikke-traumatiske operationer. » Ingen tegn på inflammation. » Ingen brud på aseptik. » Ingen åbning af hulorganer, dvs. luftveje, mave-tarmkanal, galdeveje og urin- og kønsorganer bortset fra elektive ovariehysterektomier og kastrationer. » Sår der lukkes med primær sutur, evt. med samtidig aktiv drænage. 	<ul style="list-style-type: none"> » Eksplorativ laparotomi. » Kastration. » Ovariektomi og ovariehysterektomi. » Ortopædiske operationer. » Operationssår efter traumer uden kutane læsioner. 	2,0 – 4,8%
Ren-kontamineret	<ul style="list-style-type: none"> » Operationer på luftveje, mave-tarmkanal, galdeveje samt urin- og kønsorganer uden nævneværdig lækage og uden tegn på inficerede sekreter, urin eller galde. » Mindre brud på aseptik. » Akutte operationer som i øvrigt er rene. 	<ul style="list-style-type: none"> » Enterotomi. » Tarmanastomoser. » Cystotomi. » Kolecystektomi. » Pyometra. » Akutte operationer klassificeres per definition mindst som ren-kontamineret. 	3,5 – 5,0%
Kontamineret	<ul style="list-style-type: none"> » Operationer på luftveje, mave-tarmkanal, galdeveje samt urin- og kønsorganer med lækage eller ved inficerede sekreter, urin eller galde. » Omfattende brud på aseptik. » Akutte, ikke-purulente infektioner. » Sår < 4 timer gamle. » Kroniske sår, der skal transplanteres eller behandles med forbinding. 	<ul style="list-style-type: none"> » Enterotomi. » Tarmanastomoser. » Cystotomi. » Kolecystektomi. » Pyometra med lækage. 	4,6 – 12%
Uren	<ul style="list-style-type: none"> » Purulente infektioner. » Operationer med eksisterende perforation af luftveje, mave-tarmkanal, galdeveje samt urin- og kønsorganer. » Sår > 4 timer gamle. » Sår med nekrose, fremmedlegemer eller fækal forurening. 	<ul style="list-style-type: none"> » Lækage fra perforerede hulorganer. » Inficerede operationsområder. » Septisk peritonitis. » Abscesser. » Åbne frakturer. 	6,7 – 18%

Tabel 2. Beskrivelse af ASA-klassifikation.

ASA-klassifikation	Beskrivelse	Eksempler
1	Raske individer uden kendt sygdom.	Kastration, sterilisation, ukompliceret hernia, patella luksation, korsbåndsruptur.
2	Lokaliseret sygdom eller mild systemisk sygdom (afebrile patienter med upåvirket almenbefindende).	Misdannelser, ukompliceret diabetes mellitus, hudtumores, traumer uden kredsløbsshock, lette infektioner uden feber.
3	Alvorlig systemisk sygdom (febrile patienter med påvirket almenbefindende).	Feber, anæmi, kompliceret diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose, hjertemislåde, mere omfattende traumer, pneumoni.
4	Alvorlig livstruende systemisk sygdom.	Alvorlige traumer med kredsløbsshock, hjertesvigt, nyresvigt, leversvigt.
5	Moribund, forventes ikke at overleve 24 timer uden kirurgi.	Multi-trauma, multi-organsvigt, terminale cancerpatienter, Addisons krise, mavedrejning.

5.2 Forebyggelse og behandling af infektioner

SSI kan ikke forhindres fuldstændigt, men forebyggende strategier som atraumatisk kirurgisk teknik og aseptiske procedurer i operationsstuen, identifikation af risikopatienter og postoperativ beskyttelse af operationssår samt begrænset og målrettet perioperativ brug af antibiotika, er de mest effektive og praktiske måder til at reducere forekomsten.

Atraumatisk kirurgisk teknik

Atraumatisk håndtering af væv for at undgå vævsiskæmi og nekrose er vigtigt for sårheling (Halstedts principper). Bevarelse af vaskularisering, begrænset brug af retraktorer og sårspærre, forebyggelse af udtørring af vævet, optimal hæmostase og vævsapprosimering er med til at reducere risikoen for udvikling af SSI.

Aseptiske procedurer i operationsstuen

Operationsstueprocedurer har afgørende indflydelse på forekomsten og dermed forebyggelsen af SSI. Forberedelse af patienter samt tandrens bør helt overordnet ikke finde sted i operationsstuen. Mere specifikt skal der sørges for (i) at minimere antallet af personer på operationsstuen, (ii) god ventilation, (iii) klipping af patienten lige før operation, (iv) vask og desinfektion af patientens hud med sæbe, antiseptikum (klorhexidin) og alkohol, (v) anvendelse af vandtætte afdækninger, (vi) hånddesinfektion med mild sæbe og alkohol samt anvendelse af blød svamp i stedet for børste til håndvask. På operationsstuer bæres altid operationsdragt og operationshue, der dækker alt hår. Operationsdragten bør have tætsluttende kanter ved ærmer og om livet eller være stukket ned i bukser. Kirurger og øvrigt personale, der arbejder inden for én meter fra operationslejet samt udpakkede sterile instrumenter, bør desuden bære mundbind.

Postoperativ beskyttelse af operationssår

Hvis det er praktisk muligt bør sår beskyttes i 24-48 timer med en passende sårbandage. Sårplastre og bandager skal tillade, at sår tilføres ilt uden at huden sveder. Skift af plastre og forbindinger samt øvrig håndtering af sår bør altid ske efter hånddesinfektion og ved brug af handsker.

Identifikation af risikopatienter

ASA-klassifikation og sår-klassifikation kan sammen anvendes til at identificere patienters risiko for udvikling af SSI. Desuden har patienter, der tidligere har været hospitaliseret i minimum 4 dage, samt patienter behandlet med fluorokinoloner, en forøget risiko for at blive koloniseret med multiresistente *E. coli* bakterier, som kan forårsage SSI (4). Tidligere hospitaliseringer bør derfor medinddrages i identifikationen af risikopatienter.

Perioperativ anvendelse af antibiotika

Perioperativ antibiotikaproylakse kan aldrig stå alene som erstatning for aseptisk kirurgisk teknik. Det kan dog anvendes ud fra et individuelt skøn af patienters tilstand (ASA-klassifikation) og typen af indgreb (sår-klassifikation). Perioperativ antibiotikaproylakse startes umiddelbart inden kirurgi og afsluttes almindeligvis ved operationsophør, når sidste sutur er lagt. Antibiotikaproylakse gives ideelt set intravenøst 30-60 min. **før** incision og gentages for hver 2 halveringstider. For ampicillin betyder det en ny dosering efter 2 timer, og for cefazolin betyder det ny dosering efter 4 timer. Som overordnet retningslinje kan det anbefales at;

- » **Lavrisiko-patienter**, dvs. ASA-gruppe 1-2 med rene operationssår, samt afebrile ASA-gruppe 3 patienter, der undergår en ren eller ren/kontamineret procedure, **IKKE** gives perioperativ antibiotikaproylakse.
- » **Højrisiko-patienter**, dvs. ASA-gruppe 3 med kontaminede eller urene sår, patienter med suppurative infektioner, febrile patienter, og ASA-gruppe 4-5, gives perioperativ antibiotikaproylakse.
- » **Patienter, hvor konsekvensen af SSI vil være ødelæggende** (f.eks. implantater og CNS kirurgi) bør altid gives perioperativ antibiotikaproylakse.

Valg af præparat

Til perioperativ antibiotikaproylakse skal vælges et præparat der:

- » Kan gives så der hurtigt opnås høj serumkoncentration (IV).
- » Rammer agens, der mest sandsynligt vil være involveret i evt. SSI.
- » Medfører en lille risiko for resistensudvikling.
- » Har så smal bivirkningsprofil som muligt.

Tablet 3. Rationelt perioperativt antibiotikavalg ud fra sandsynlig infektionskilde.

Infektionskilde	Hyppigste mikroorganismer	Førstevalg af antibiotika
Hudflora	Stafylokokker og <i>Pasteurella</i> spp.	Cefazolin (20 mg/kg, IV, gives præoperativt og gentages med 4 timers mellemrum indtil operationsophør).
Tarmkanalen eller uterus	Alle enteriske bakterier, herunder <i>E. coli</i> , enterokokker og anaerobe bakterier.	Ampicillin (20 mg/kg, IV, gives præoperativt og gentages med 120 min. mellemrum til operationsophør). NB: I tilfælde af kritiske højrisikopatienter (ASA-grupper 4-5) og ved konstateret spild af tarmindehold eller pus i bughulen, kan ampicillin eller penicillin G kombineres med enrofloxacin (5 mg/kg, IV ved operationsstart) for at sikre bedre dækning mod Gram-negative bakterier.

Referencer

1. Verwilghen, D., Singh, A. **2015**. Fighting surgical site infections in small animals. Are we getting anywhere? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 45: 243-276.
2. Yap, F.W., Calvo, I., Smith, K.D., Parkin, T. **2015**. Perioperative risk factors for surgical site infection in tibial tuberosity advancement: 224 stifles. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 3: 199-206.
3. Eugster, S., Schawalder, P., Gaschen, F., Boerlin, P. **2004**. A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. *Vet Surg.* 33: 542-550.
4. Hosgood, G. & Scholl, D. **2002**. Evaluation of age and American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status as risk factors for perianesthetic morbidity and mortality in the cat. *J Vet Emerg Crit Care.* 12: 9-16.
5. Nelson, L. L. **2011**. Surgical site infections in small animal surgery. *Vet Clin Small Anim.* 41: 1041-1056.
6. Throckmorton, A. D., Boughey, J. C., Boostrom, S.Y., Holifield, A. C., Stobbs, M. M., Hoskin, T., Baddour, L. M., Degnim, A. C. **2009**. Postoperative prophylactic antibiotics and surgical site infection rates in breast surgery patients. *Ann Surg Oncol.* 16: 2464-2469.

6. Organ- og sygdomsspecifikke vejledninger

6.1 Hud

6.1.1 Generelle forhold

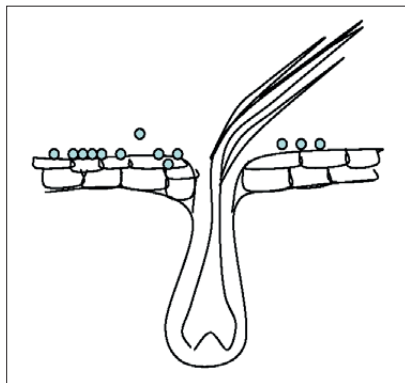
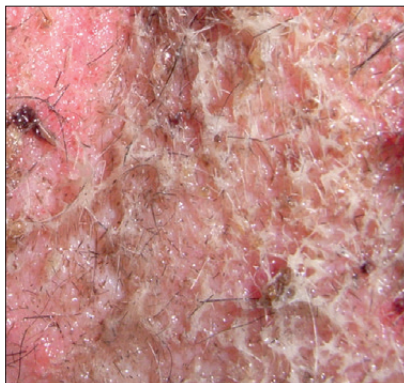
Ætiologi, forekomst og definitioner

Bakterielle hudinfektioner (pyodermier) ses ofte hos kæledyr. Det estimeres at omkring 20% af hunde og katte, der præsenteres i praksis, lider af et hudproblem, og i ca. 25% af tilfældene skyldes hudproblemet en bakteriel infektion (1). Generaliserede pyodermier forekommer hyppigt hos hund og involverer typisk hårfolliklerne (2). Pyodermier hos hund er overvejende sekundær til underliggende primær sygdom, herunder især allergier (3). Hos kat er generaliserede pyodermier mere sjældne og ofte en følge af underliggende immunkompromitterende sygdom, selvom det også optræder ved allergiske tilstande. Subkutane abscesser som følge af bidsår ses til gengæld hyppigt hos kat (3). Generelt anses mere end 90% af bakterielle pyodermier hos hund for at være forårsaget af *Staphylococcus pseudintermedius* (4). *S. pseudintermedius* (hund og kat) og *S. aureus* (primært kat) regnes for kommensaler, der normalt primært findes i mundhulen, næsehulen og den anale mukosa (3, 5). Andre bakterier involveret i pyodermier hos især hund er *S. aureus*, *S. schleiferi*, koagulase-negative stafylokokker, *Streptococcus canis* (5, 6), samt Gram-negative bakterier som f.eks. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* og *Pseudomonas* spp. (3).

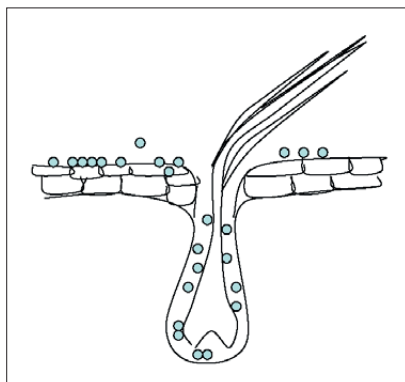
Hudinfektioner klassificeres klinisk på baggrund af infektionsdybden (Fig. 1), og denne klassificering danner grundlag for valg af antimikrobiel behandling. Den hyppigste form for pyodermi hos hund er superficiel bakteriel follikulitis (7).

Figur 1. Klinisk klassificering af pyodermier på baggrund af infektionsdybden.

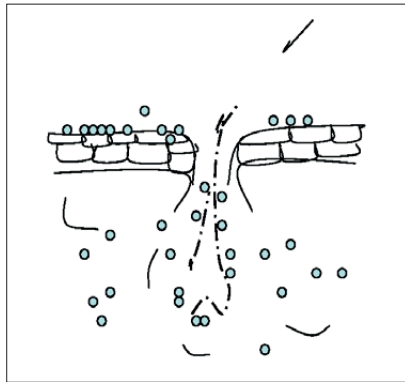
Overfladepyodermi



Superficiel pyodermi



Dyb pyodermi



Diagnostik, dyrkning og resistensbestemmelse

Cytologisk vurdering er nødvendig for at kunne konstatere om der er tale om en bakteriel pyodermi. Cytologisk undersøgelse kan foretages ved en tape-test, et direkte smear eller et finnålsaspirat. Ved tapetest kan en dråbe af blå farvereagent (azur B/methylenblå) anføres på et objektglas, hvorefter tapen forsigtigt lægges over dråben. Således fungerer tapen som dækglass ved mikroskopering. Finnålsaspirat bør kun foretages, hvis der er tale om intakte pustler eller nodulære læsioner, og materialet bør tørre og evt. varmefikseres inden farvning med en modificeret Romanovsky farvemethode (f.eks. Hemacolor® eller Diff-Quik®). Mikroskopifund omfatter kokkoide- og/eller stavformige bakterier, afhængig af infektionsagens, samt ofte degenererede neutrofile, typisk med fagocyterede bakterier. Overvækst af bakterier på hudens overflade uden nævneværdig forekomst af neutrofile kan også forekomme ved superficiel pyodermi.

Dyrkning og resistensbestemmelse ved bakterielle pyodermier er essentiel og anbefales i alle tilfælde, som kræver systemisk antibiotikabehandling. Der opfordres derfor til at dyrke og resistensbestemme både ved førstegangs- samt recidiverende pyodermier, og stræbe mod at minimere empirisk antibiosevalg. Dyrkning og resistensbestemmelse ved især superficielle pyodermier nedprioriteres til tider ud fra et økonomisk spørgsmål eller ud fra opfattelsen af, at der sandsynligvis alligevel opnås effekt ved mange empirisk valgte antibiotika. Men grundet den hyppige forekomst af pyodermier hos hund i praksis, spiller en større målretted omkring antibiosevalg en vigtig rolle i nedbringelsen af multiresistens. Det er i den forbindelse vigtigt, at vi ikke sætter den nuværende relativt lave forekomst af MRSP i Danmark over styr (se kap 3). **Dyrkning og resistensbestemmelse bør derfor indgå som en fast inkorporeret del af den kliniske undersøgelse.** Dette sikrer i højere grad kvaliteten af behandlingerne og fremmer mere korrekt anvendelse af antibiotika. Ud over mulighed for at verificere antibiosevalg, øges desuden kendskabet til nationalt resistensniveau i patogene bakterier ved førstegangs- såvel som kroniske bakterielle hudbetændelser. Herudover er dyrkning specielt vigtig ved (i) cytologisk fund af intracellulære stavbakterier, (ii) manglende respons af igangværende antibiosebehandling, (iii) nyopståede læsioner under behandling, eller (iv) kronisk og tilbagevendende pyodermi (7). Se i øvrigt Tabel 1 i kap. 4.2 for beskrivelse af udtagelsesteknikker til dyrkning.

Underliggende årsager til recidiverende pyodermier, herunder især allergier, er vigtigt at afklare og behandle, da det optimerer behandlingseffekt for pyodermien og nedsætter risiko for recidiv.

Behandling af pyodermier generelt

Topikal behandling (overfladebehandling/lokal behandling) skal prioriteres som en vigtig del af behandlingen, især hos hunde. Overflade-, superficielle- og lokale dybe pyodermier kan i mange tilfælde behandles udelukkende topikalt med god effekt (8, 9). Ligeledes er overfladebehandling oftest et gavnligt supplement til systemisk behandling. Topikale antibakterielle terapeutika inkluderer shampooer, salver, geler, cremer og vådservietter. Fusidinsyre findes i Danmark som lokal antibiotika i en veterinært re-

gistreret gel til hund. Desuden eksisterer også vådservietter indeholdende antiseptiske komponenter, bl.a. klorhexidin samt udtørrende komponenter. Disse topikale midler er fordelagtige til især lokale overfladeinfektioner, men har kun begrænset anvendelighed ved mere udbredte pyodermier. Her er shampoo særdeles velegnet. Shampooer indeholder foruden antimikrobielle midler (Tabel 1) bl.a. også vehikler, der muliggør at aktive indholdsstoffer kan spredes til større dele af kroppen (10). Generelt anbefales at anvende shampoo maksimalt 2-3 gange om ugen, evt. med nedtrapning ved effekt, over hele kroppen for at undgå udtørring. Dette kan dog afstemmes til den enkelte patient og til udbredelsen af pyodermien. Ved lokal anvendelse i f.eks. axil eller lyske kan antallet af vask indledningsvis være hyppigere end 2-3 gange om ugen, da der er tale om afgrænsede områder. Shampoo bør efterlades på huden i ca. 5-10 minutter for optimal antimikrobiel virkning inden den skylles grundigt ud. Den hyppigste bivirkning ved shampoobehandling er affedtning af huden, og vask kan derfor suppleres efterfølgende med fugtgivende midler (f.eks. balsam). For yderligere information omkring topikal behandling henvises til litteraturen, f.eks. Mueller et al., 2012: a review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast (11).

Tabel 1. Udvalgte indholdsstoffer i shampooer med antimikrobiel virkningsmekanisme.

Shampoo indholdsstof	Antimikrobiel virkningsmekanisme	Kommentar
Eddikesyre (2%) og borsyre (2%)	Sænker hudens pH hvilket forhindrer mikrobiel vækst på hudoverfladen (12). Baktericid effekt (12).	Har desuden en forebyggende effekt mod gærsvamp (<i>Malassezia</i>).
Klorhexidin (ofte 2% – 4%)	Ødelægger den bakterielle cellemembran og fører til tab af osmotisk funktion i bakterier. Bredspektret baktericid effekt (12, 13).	Har desuden moderat effekt mod gærsvamp (<i>Malassezia</i>) (12).
Ethyl laktat (10%)	Hydrolyseres til bl.a. mælkesyre som nedsætter hudoverfladens pH og hæmmer bakterielle lipaser. Bakteriostatisk og baktericid effekt (14).	God penetration til hårfollikler og sebaceous kirtler (talgkirtler).
Benzoyl peroxid (3%)	Frigiver oxygen der medfører ruftur af bakteriel cellemembran. Bredspektret baktericid effekt (10, 11).	Har follikelskyllende effekt samt keratolytisk og affedtende effekt. Kan være udtørrende og irriterende for huden.

Systemisk behandling med antibiotika (Tabel 2) skal vurderes for den enkelte patient. Det er essentielt at identificere og behandle eventuelle underliggende primære sygdomme for optimal behandlingseffekt, og terapien bør altid understøttes af dyrkning og resistensbestemmelse. Ved systemisk antibiotikabehandling anbefales samtidig anvendelse af antimikrobiel shampoo og man bør sikre om topikal shampoobehandling alene vil være tilstrækkelig. Systemisk behandling er typisk indikeret ved hudbetændelser, der omfatter et større område på dyrets krop og hvor hårfollikler inklusiv omkringliggende dermis er involveret. Den antimikrobielle koncentration, der opnås i hud, er afhængig af diffusionshastigheden fra kapillærene i dermis ud til interstitiet og adnexa (15). Pyodermier

kræver derfor ofte længere tids systemisk behandling end f.eks. andre organinfektioner, hvor højere koncentration opnås hurtigere. Generelt er udbredelsen, dybden og kroniciteten af pyodermien afgørende for behandlingens længde, men der er fortsat ikke tilstrækkelig viden om eksakt optimal behandlingens længde for pyodermi grundet mangel på kontrollerede studier. På nuværende tidspunkt er den generelle anbefaling, at overfladeinfektioner bør behandles indtil 1 uge efter ophør af kliniske tegn. Dybe pyodermier bør behandles indtil 2 uger efter klinisk ophevelse. Vurdering af klinisk resolution bør altid foretages af dyrlægen, hvorfor kontrol er vigtig inden afslutning af antibiotikabehandlingen. Behandlingens effekt kan monitoreres ved vurdering af det kliniske omfang af hudlæsionerne samt ved cytologisk status. Dette kan evt. underbygges af ny dyrkning inden seponering af antibiotikabehandling.

Tabel 2. Generelle anbefalinger ved systemisk behandling af pyodermi.

Prioritet	Kommentar	Eksempel
Førstevalg	Bør tilstræbes at være et smalspektret antibiotikum. Anvendes oftest ved ukomplicerede og/eller førstegangspyodermier.	» Linkosamider (f.eks. clindamycin). NB: Optimalt ved førstegangspyodermier, men resistensrisiko overfor linkosamider øges ved recidiverende pyodermier grundet den øgede antibiotikaseksposering (16).
Andetvalg	Bør være forbeholdt tilfælde, hvor der er konstateret resistens overfor smalspektret antibiotika. Anvendes ofte ved kronisk tilbagevendende pyodermier.	» Første-generations cefalosporiner (f.eks. cefalexin, cefadroxil). » Amoxicillin/klavulansyre. » Sulfa-TMP. » Doxycyklin.
Tredjevalg	Bør begrænses til tilfælde med resistens overfor de 2 forrige grupper, f.eks. ved infektion med <i>Pseudomonas</i> spp.	» Fluorokinoloner (f.eks. enrofloxacin, marbofloxacin eller pradofloxacin). » Tredje-generations cefalosporiner (f.eks. cefovecin).

6.1.2 Overfladepyodermier

Ætiologi og forekomst

Overfladepyodermier forekommer hyppigt hos hund. Hudfoldspyodermier (intertrigo) opstår hos eksempelvis brachycephale racer eller svært obese hunde, når der dannes et varmt og fugtigt miljø imellem hudfolder (f.eks. næsefold, læbefold, halefold, vulvafold). Pyotraumatisk dermatitis ('hot spot') er en klinisk betegnelse for en kløende overfladeinflammation, som opstår ved påført selvtraume. Ved pyotraumatisk dermatitis kan overfladeinflammationen i nogle tilfælde angribe de dybere lag og give ophav til pyotraumatisk follikulitis eller pyotraumatisk furunkulose, hvor hårfolliklen er involveret.

Diagnostik

Diagnostik foretages som beskrevet under generel diagnostik.

Behandling

Se behandlingsskema (Tabel 3).

6.1.3 Superficielle pyodermier

Ætiologi og forekomst

Superficiel bakteriel follikulitis er den absolut hyppigste form for overfladisk bakteriel pyodermi hos hund. Den er karakteriseret ved en suppurativ infektion i hårfolliklerne uden ruptur af disse. Typisk er superficiel follikulitis en sekundær tilstand til en underliggende primær sygdom, f.eks. allergi, ectoparasitær infektion eller underliggende endokrine lidelser. Infektionen kan dog hos nogle, især korthårsracer, opstå som en primær idiopatisk bakteriel follikulitis (3). **Impetigo** er en type af superficiel bakteriel pyodermi karakteriseret ved pustler, som ikke er relateret til hårfolliklerne. Pustlerne er beliggende subkornealt, og impetigo er derved ofte en mere overfladisk infektion end en decideret follikulitis. Denne tilstand ses jævnligt hos unge hunde og kan i nogle tilfælde være forværret af en follikulitis (juvenil follikulitis – ej at forveksle med juvenil *cellulitis*). Andre typer af superficielle pyodermier, der ikke er relateret til hårfolliklerne er **superficial spreading pyoderma** og **bakteriel overvækst syndrom** hvor der i højere grad ses diffust erythem, alopeci, hyperpigmentering og lichenifikation kombineret med en seborrheisk lugt fra huden, snarere end suppurativ infektion i hårfolliklerne. **Mukokutan pyodermi** klassificeres som en distinkt sygdom, hvor erosioner, ulcerationer og kruster kan findes på mukokutane overgange, især langs læber og næse. Superficiel pyodermi forekommer hos kat, omend mere sjældent end hos hund (17). Underliggende allergisk lidelse og immunsupprimerende tilstande (FIV/FeLV, diabetes mellitus, neoplasi) bør mistænkes hos kat.

Diagnostik

Diagnostik foretages som beskrevet under generel diagnostik. Undersøgelse og identificering af underliggende årsager anbefales ved gentagne pyodermier.

Behandling

Se behandlingsskema (Tabel 3).

6.1.4 Dybe pyodermier

Ætiologi og forekomst

Dybe pyodermier forekommer mindre hyppigt. **Furunkulose** er en følgetilstand af follikulitis, hvor hårfolliklen er rumperet og follikelindholdet har medført en infektion i omkringliggende dermis. Lokaliseret furunkulose kan ses som **interdigital furunkulose**, **carpal furunkulose**, **hage furunkulose**, **callus pyodermi** (trykninger ved knoglefremspring), eller **slikkegranulom**. Hvis infektionen spredes diffust i dermis og subcutis benævnes det **cellulitis**. Hos schæferhund findes en tilstand af dyb pyodermi, der ses som fistuløse opbrud og dybe ulcerationer i huden (18). Hos kat er dyb pyodermi sjælden, men kan ses som lokal **hagefurunkulose**, hvor en primær tilstand af tilstoppede hårfol-

likler kan føre til en sekundær bakteriel infektion med furunkeldannelse. Hagefurunkulose adskiller sig fra felin hageakne, der er et hyppigt fund hos kat og som typisk kan behandles topikalt.

Diagnostik

Diagnostik foretages som beskrevet under generel diagnostik. Vævsbiopsier til både dyrkning og histopatologisk undersøgelse anbefales. Kronisk recidiverende dybe pyodermier bør altid evalueres for underliggende sygdomme.

Behandling

Se behandlingsskema (Tabel 3).

6.1.5 Hudinfektion med methicillinresistente stafylokokker (MRSP)

MRSP (methicillinresistent *Staphylococcus pseudintermedius*) og andre multiresistente bakterier skal mistænkes ved utilstrækkeligt behandlingsrespons på opstartet antibiotikabehandling. Der foretages dyrkning og resistensbestemmelse, som beskrevet under afsnittet om generel diagnostik for pyodermier. Det bør tilstræbes at isolere mistænkte eller diagnosticerede tilfælde af MRSP fra andre patienter, særligt immunsupprimerede dyr. Brug af handsker og hyppig hånddesinficering anbefales for at mindske spredning.

Behandling

Generelt anbefales at **stoppe al systemisk antibiotikabehandling** hos patienter med MRSP infektion, og der bør udelukkende anvendes **topikal behandling med antiseptisk virkning** (typisk med koncentrationer på minimum 2-4%). Til hund anbefales shampoovask med produkter indeholdende enten klorhexidin, benzoyl peroxid eller ethyl laktat. Topikal antibiotikabehandling med mupirocin salve 2% (humant præparat) kan i nogle tilfælde anvendes til lokaliserede bakterielle infektioner. Dog bør mupirocin salve kun anvendes i situationer, hvor antiseptisk behandling ikke er tilstrækkelig, da dette antibiotikum er forbeholdt human brug. Resistensmønsteret skal vurderes nøje for den enkelte patient, hvis systemisk antibiotikabehandling er påkrævet, f.eks. ved manglende effekt af shampoobehandling. MRSP er per definition resistent overfor alle beta-laktamer (også med klavulansyre). Der ses desuden ofte nedsat følsomhed overfor clindamycin, sulfa/TMP og fluorokinoloner, men det afhænger af den pågældende MRSP klon (21). Der henvises i øvrigt til det generelle afsnit vedrørende systemisk behandling af MRSP infektioner (afsnit 3.3).

Table 3. Valg af antibiotika ved overfladiske, superficielle og dybe infektioner i huden. Prioriteringer gælder både for indledende empirisk valg samt for efterfølgende justering på baggrund af dyrkning og resistensbestemmelse.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Overfladepyodermier – begrænset til overste hudlag (stratum corneum). Topikal behandling er oftest tilstrækkelig.		
Intertrigo (hudfoldsdermatitis)	Systemisk antibiose er ikke nødvendig.	<ul style="list-style-type: none"> » Evt. klip (f.eks. ved læbefold). » Lokal desinficerende komponent (klorhexidin) og/eller udtørrende komponent (borsyre og eddikesyre) efter behov. » Lokal antibiose (fusidinsyre) ved bakteriel overvækst; BID i 5-7 dage. » Vådservietter indeholdende en desinficerende og/eller udtørrende komponent er anvendelig som daglig (profylaktisk) behandling.
Pyotraumatisk dermatitis ('hot spot')	Systemisk antibiose er som udgangspunkt ikke nødvendig. Systemisk antibiose (se eksempler nedenfor) bør kun overvejes ved samtidig pyotraumatisk follikulitis/pyotraumatisk furunkulose (papler/pustler/furunkler kan påvises i randzonen af læsionen som såkaldte satellitlæsioner).	<ul style="list-style-type: none"> » Klip. » Lokal desinficerende komponent (klorhexidin) og/eller udtørrende komponent (borsyre og eddikesyre) BID i ca. 5-7 dage. » Topikal antibiose (fusidinsyre) med beta-methason kan anvendes BID i 5-7 dage. » Skærm. <p>Desuden enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Kløestillende (glukokortikoider som spray, salve eller systemisk behandling). <p>Eller:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Smertestillende (f.eks. NSAID).
Superficielle pyodermier – Involverer epidermis og/eller hårfolliklen. Ingen penetration af basalmembranen eller ruftur af hårfollikel. Shampoo behandling bør være et første terapivalg, da mange overfladiske pyodermier effektivt kan behandles med shampoo alene. Ligeledes kan shampoo bade være et fordelagtigt profylaktisk tiltag for at mindske recidiv. Ved anvendelse af systemisk antibiosebehandling anbefales at kombinere med samtidig antimikrobiel topikal vask. Shampooer skal appliceres grundigt på huden og have en virkningstid på 5-10 minutter inden skylning. Kan kombineres med fugtgivende balsam for at undgå udtørring. Nuværende anbefalet længde for systemisk behandling er typisk indtil én uge efter kliniske tegn er ophørt.		
Impetigo	Hvis ingen respons på topikal behandling alene: Se nedenstående for superficiel follikulitis.	<ul style="list-style-type: none"> » Topikal shampoovask. <p>Forslag til behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Daglig vask lokalt på læsionsområdet i 1 uge. » Herefter hver anden dag i en uge efterfulgt af vask efter behov.
Superficiel follikulitis Eksempler: » Juvenil follikulitis » Superficiel bakteriel follikulitis (hyppigst forekommende, ofte sekundær til primærsygdom, f.eks. allergi, hypothyroidisme mv.) » Pyotraumatisk follikulitis	Hvis ingen respons på topikal behandling alene: 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generations cefalosporiner, f.eks. cefalexin (25 mg/kg, PO, BID) eller cefadroxil (20 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Topikal shampoovask. <p>Forslag til behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Vask 2 gange ugentligt i 2-3 uger. » Herefter 1 gang ugentligt i 2 uger efterfulgt af vask efter behov.
Superficial spreading pyoderma		
Bakteriel overvækst syndrom		
Mukokutan pyoderma		» Topikal behandling anbefales ikke.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Superficiel pyoderma hos kat	Hvis sand pyoderma er bekræftet: 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generations cefalosporiner, f.eks. cefalexin (25 mg/kg, PO, BID) eller cefadroxil (20 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Superficiel pyoderma er mere sjælden hos kat end hos hund. Underliggende årsager som allergisk lidelse eller immunosuppression bør udelukkes. » Topikal shampoovask anbefales ikke til kat.
Dybe pyodermier – Involverer hårfollikel og omkringliggende dermis grundet ruftur af hårfollikelvæggen. Fokal dyb pyoderma kan behandles med topikal terapi, f.eks. med en komponent der har follikelskyllende effekt. Systemisk antibiose bør vælges ved udbredte læsioner og kan benyttes i kombination med topikal behandling. Nuværende anbefalet længde for systemisk behandling er indtil 2 uger efter kliniske tegn er ophørt.		
Interdigital/carpal/hage furunkulose	1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generations cefalosporiner, f.eks. cefalexin (25 mg/kg, PO, BID) eller cefadroxil (20 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Antimikrobiel shampoo – gerne med follikelskyllende effekt. <p>Forslag til shampoo behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> » 2-3 gange ugentligt i 2-3 uger. » Herefter én gang ugentligt i 2 uger. » Herefter efter behov. » Hvis kun vask lokalt, da kan behandles hyppigere.
Callus pyoderma		
Slikkegranulom (traumatisk furunkulose)		
Pyotraumatisk furunkulose		
Dyb generaliseret furunkulose		
Cellulitis		
Hagefurunkulose hos kat	1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generations cefalosporiner, f.eks. cefadroxil (10-20 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Lokal rens med desinficerende komponent (klorhexidin) 1-2 gange dgl. » Bør skelnes fra felin akne (ophobning af keratin uden bakteriel infektion), som ikke kræver systemisk antibiose.
Methicillinresistent Staphylococcus pseudintermedius (MRSP) pyoderma – resistent overfor alle beta-laktamer og ofte associeret med multiresistens. Dyrkning og resistens bør altid foretages og vurderes for den enkelte patient.		
MRSP pyodermier	<ul style="list-style-type: none"> » Al systemisk antibiotika stoppes og topikal antibiose bør prioriteres. <p>Hvis systemisk antibiose er påkrævet:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Undgå beta-laktamer. » Resistensmønster bør evalueres for den enkelte patient (se også kapitel 3). 	<ul style="list-style-type: none"> » Antiseptiske shampooer anbefales (klorhexidin, benzoyl peroxid, eller ethyl laktat shampoo). » Mupirocin salve 2% kan overvejes til lokaliserede pyodermier som ikke responderer på antiseptisk behandling. » Patienter bør så vidt muligt isoleres fra andre patienter (især immunsupprimerede patienter) for at undgå smitte. » Undgå spredning via hænder og tøj fra personale, der håndterer en MRSP patient. » Desinfektion af lokaler og bure anbefales.

6.1.6 Flegmoner, abscesser, analkirtel- og klovoldsinfektion, samt traumatiske sår

Ætiologi og forekomst

En **flegmone** er en akut diffus inflammatorisk proces i subkutant væv, hvorimod en **absces** er en lokal ansamling af pus. Den hyppigste årsag til disse er bid- eller krad-sår, hvilket ofte ses hos især kat. Bakterier forbundet med bidsår er *Staphylococcus* spp., β -hæmolytiske *Streptococcus* spp., *E. coli*, *Pasteurella canis* (hos hund) og *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* og *septica* (hos kat) (22). Også anaerobe bakterier som f.eks. *Fusobacterium* spp. og *Clostridium* spp. kan være involveret (3, 23). Ved persisterende noduli med fistuløse, drænerende opbrud bør *Actinomyces*, *Nocardia* eller gruppen af mykobakterier overvejes som mulige agens. **Infektion i analkirtlerne** (evt. med abscesdannelse) kan opstå sekundært til gentagne episoder af tilstoppede analkirtler eller kan være sekundært til en underliggende sygdom (f.eks. allergi eller endokrin sygdom). **Perianalfistler** er en smertefuld tilstand, hvor udtalte ulcerationer og/eller fistuløse opbrud ses i rektale mukosa og perianalområdet, hvilket prædisponerer for sekundære bakterielle infektioner i området. Sygdommen er med størst sandsynlighed af immunmedieret oprindelse, og schæferhunde er prædisponerede. **Bakteriel onychitis (klovoldsbetændelse)** kan være sekundært til klovoldstraume (involverer ofte kun en enkelt digitus) eller en underliggende sygdom, f.eks. endokrin sygdom (involverer ofte flere digiti). Purulent eksudat fra klovolden, halthed og/eller misfarvning af pelsen pga. øget slikkeadfærd (især hund) ses ofte. Traumatiske sår kan forekomme i form af **brandsår**, klassificeret som enten termiske (varme, solskader) eller kemiske (ætsende), og her er ofte en høj risiko for sekundær bakteriel kontamination, da epidermis oftest er markant beskadiget eller helt forsvundet.

Diagnostik

Diagnosen kan stilles på baggrund af historik, klinisk præsentation samt cytologisk vurdering af indhold. Dyrkning anbefales især ved nedsat behandlingsrespons, systemisk påvirkning, drænerende fistuløse opbrud og ved dårligt helende sår (f.eks. brandsår og ætsninger). Specifikke retningslinier for diagnostik, som ikke dækkes af dette kapitel, bør følges ved mistanke om infektion med atypiske, syrefaste bakterier (f.eks. mykobakterier).

Behandling

Der henvises til Tabel 4 for behandlingsforslag. Behandling af abscesser er generelt spaltning, drænage og lokal skylning med en fortyndet desinficerende komponent (f.eks. klorhexidin). Dette er ofte tilstrækkeligt, hvis der er tale om en veldefineret absces og et ellers raskt dyr (f.eks. ingen feber eller tegn på systemisk overgriben). Antibiotika bør vælges hvis der er tegn på systemisk påvirkning og/eller mere diffus vævsinfektion, hvis risiko for involvering af led eller ved immunsvækkelse. Der bør altid foretages dyrkning og resistensbestemmelse forud for dette. Agens som *Pasteurella* er følsomme for simple penicillinpræparater, hvorfor bidsår oftest kan behandles effektivt med amoxicillin eller ampicillin (23). Clindamycin er særlig virksom overfor aerobe Gram-positive bakterier samt anaerobe og intracellulære bakterier, men i mindre grad overfor Gram-negative bakterier (24). Indtil dyrkningssvar kan cytologi evt. guide førstevalget: F.eks. kan

clindamycin bruges ved fund af kokker, mens amoxicillin kan anvendes ved fund af stave ved bidsår. Behandlingslængden er ofte omkring 5-10 dage for ukomplicerede abscesdannelse. Brandsår kræver intens behandling, inklusiv understøttende væsketerapi og monitorering med henblik på mulig vævsnekrose samt cirkulationssjok.

Tabel 4. Valg af antibiotika ved flegmoner, abscesser, analkirtelinfektion, klovoldsbetændelse og brandsår. Prioriteringer gælder både for indledende empirisk valg samt for efterfølgende justering på baggrund af dyrkning og resistensbestemmelse.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Flegmone og absces (f.eks. bidsårsabsces)	Hvis antibiotikabehandling er påkrævet: 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID) eller amoxicillin (20 mg/kg, PO, BID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Kan oftest behandles alene ved drænage, skylning og debridement. » Skyl med en fortyndet desinficerende ikke-vævsirriterende komponent, f.eks. 0,05-0,2% klorhexidin sårrens. » Hvis systemisk behandling er påkrævet bør dyrkning og resistenstest foretages.
Analkirtelinfektion (omfatter bakteriel infektion i selve analkirtlerne)	Systemiske behandlingsforslag: 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generations cefalosporiner (f.eks. cefalexin 25 mg/kg, PO, BID eller cefadroxil 20 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Milde tilfælde kan behandles udelukkende ved spaltning og skylning (evt. med fortyndet klorhexidin) under anæstesi. » Hvis systemisk behandling er påkrævet bør dyrkning og resistenstest foretages. » Behandlingslængden er oftest indtil en uge efter kliniske tegn er ophørt. » Gentagne episoder med analkirtelinfektioner bør undersøges for underliggende sygdomme. » Kirurgisk fjernelse af analsækkene kan være fordelagtigt for patienter med gentagen tilstopning.
Perianalfistler: (immunmedieret sygdomsprocess, der omfatter T-celle angreb på circumanale- (hepatoide-), sebakose- og apokrine kirtler i perianalregionen)	<ul style="list-style-type: none"> » Primær sygdommen kræver som udgangspunkt immunmodulerende behandling, herunder ciclosporin og/eller lokal tacrolimus. Systemisk antibiotikabehandlingsforslag (mod sekundær bakteriel infektion): 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID) (indikeret ved kokkoid infektion, mindre effektiv over for stavbakterier). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generations cefalosporiner (f.eks. cefalexin 25 mg/kg, PO, BID eller cefadroxil 20 mg/kg, PO, BID).	<ul style="list-style-type: none"> » Lokal rens dagligt med klorhexidin sårrens (0,05-0,2%). » Ved systemisk behandling bør dyrkning og resistenstest foretages. » Behandlingslængden med antibiotika varierer og skal sidestilles med hvor hurtigt effekten af den immunmodulerende behandling indtræder (øger heling af fistulære opbrud og ulcerationer).

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Klovoldsbetændelse (paronychia, bakteriel infektion i huden omkring klovolden)	<p>Topikal behandling bør prioriteres.</p> <p>Systemiske behandlingsforslag:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generationers cefalosporiner (f.eks. cefalexin 25 mg/kg, PO, BID eller cefadroxil 20 mg/kg, PO, BID). 	<p>Simpel bakteriel klovoldsbetændelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Gentagne bade med antiseptiske shampooopløsninger (f.eks. klorhexidin eller ethyl laktat). <p>Klovoldsbetændelse på multiple digiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Systemisk antibiotise oftest påkrævet. Dyrkning og resistenstest foretages. <p>Klovoldsbetændelse sekundært til underliggende sygdom:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Primærsygdom skal behandles. » Ved samtidig involvering af selve kloen (neglens keratin) bør udelukkes fungal infektion, f.eks. dermatofytose. » Ved samtidig deform vækst af negle på multiple digiti, bør mistænkes immunmedieret lupoid onychitis (SLO).
Brandsår (termiske og kemiske)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) eller første-generationers cefalosporiner, f.eks. cefalexin (25 mg/kg, PO, BID) eller cefadroxil (20 mg/kg, PO, BID). 2. Enrofloxacin (5-20 mg/kg, PO, SID), marbofloxacin (2 mg/kg, PO, SID), eller pradofloxacin 3-4,5 mg/kg, PO, SID). 	<ul style="list-style-type: none"> » Især indikeret ved dårligt helende brandsår. » Klipping af området så læsionerne bedre kan monitoreres (især inden for første 48-72 timer). » Massiv skylning. » Kolde omslag. » Smertestillende (systemisk). » Undgå brug af kortikosteroider. » Intravenøs væsketerapi. » Massivt inficerede brandsår kræver både systemisk og lokal antimikrobiel behandling. » I DK findes intet veterinært registreret topikalt antibiotikum uden steroid til kæledyr, hvorfor kaskadereglen må benyttes til et af følgende præparater: <ul style="list-style-type: none"> » Fusidinsyre (husk; ej kortikosteroider) » Gentamicin » Neomycin » Mupirocin (primært effektiv mod stafylokokker) » Sølv sulfadiazin

Referencer

1. Hill, P.B., Lo, A., Eden, C.A., Huntley, S., Morey, V., Ramsey, S., Richardson, C., Smith, D.J., Sutton, C., Taylor, M.D., Thorpe, E., Tidmarsh, R., Williams, V. **2006**. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec.* 158: 533-539.
2. Ihrke, P.J. **1987**. An overview of bacterial skin disease in the dog. *Br Vet J.* 143: 112-118.
3. Miller, W.H., Griffin, C.E., Campell, K.L. (Eds.) **2013**. Bacterial Skin Diseases in: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed., Elsevier, St. Louis, Missouri. 184-222.
4. Bensignor, E. & Germain, P.A. **2004**. Canine recurrent pyoderma: a multicenter prospective study. *Vet Dermatol.* 15: 42 (P-4).

5. Fazakerley, J., Nuttall, T., Sales, D., Schmidt, V., Carter, S.D., Hart, C.A., McEwan, N.A. **2009**. Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. *Vet Dermatol.* 20: 179-184.
6. Morris, D.O., Rook, K.A., Shofer, F.S., Rankin, S.C. **2006**. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04). *Vet Dermatol.* 17: 332-337.
7. Hillier, A., Lloyd, D.H., Weese, J.S., Blondeau, J.M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Papich, M.G., Rankin, S., Turnidge, J.D., Sykes, J.E. **2014**. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet Dermatol.* 25: 163-75, e42-3.
8. Loeffler, A., Cobb, M.A., Bond, R. **2011**. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Vet Rec.* 169: 249.
9. 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. *Vet Dermatol.* 26: 339-44, e72.
10. Miller, W.H., Griffin, C.E., Campell, K.L. (Eds.) **2013**. *Dermatologic Therapy in: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed., Elsevier, St. Louis, Missouri. 108-183.
11. Mueller, R.S., Bergvall, K., Bensignor, E., Bond, R. **2012**. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Vet Dermatol.* 23: 330-e62.
12. Lloyd, D.H. & Lampion, A.I. **1999**. Activity of chlorhexidine shampoos in vitro against *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. *Vet Rec.* 144: 536-537.
13. Clark, S.M., Loeffler, A., Bond, R. **2015**. Susceptibility in vitro of canine methicillin-resistant and -susceptible staphylococcal isolates to fusidic acid, chlorhexidine and miconazole: opportunities for topical therapy of canine superficial pyoderma. *J Antimicrob Chemother.* 70: 2048-52.
14. de Jaham, C. **2003**. Effects of an ethyl lactate shampoo in conjunction with a systemic antibiotic in the treatment of canine superficial bacterial pyoderma in an open-label, nonplacebo-controlled study. *Vet Ther.* 4: 94-100.
15. Liu, P., Muller, M., Derendorf, H. **2002**. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* 19: 285-90.
16. Larsen, R., Boysen, L., Berg, J., Guardabassi, L., Damborg, P. **2015**. Lincosamide resistance is less frequent in Denmark in *Staphylococcus pseudintermedius* from first-time canine superficial pyoderma compared with skin isolates from clinical samples with unknown clinical background. *Vet Dermatol.* 26: 202-205, e243-204.
17. Yu, H.W. & Vogelneist, L.J. **2012**. Feline superficial pyoderma: a retrospective study of 52 cases (2001-2011). *Vet Dermatol.* 23: 448-e86.
18. Rosser, E.J. Jr. **2006**. German Shepherd Dog pyoderma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 36: 203-211.
19. Hensel, N., Zabel, S., Hensel, P. **2016**. Prior antibacterial drug exposure in dogs with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) pyoderma. *Vet Dermatol.* 27: 72-77.
20. Windahl, U., Reimegard, E., Holst, B.S., Egenvall, A., Fernstrom, L., Fredriksson, M., Trowald-Wigh, G., Andersson, U.G. **2012**. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs--a longitudinal study. *BMC Vet Res.* 8:34, 1-8.
21. Pires Dos Santos, T., Damborg, P., Moodley, A., Guardabassi, L. **2016**. Systematic Review on Global Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: Inference of Population Structure from Multilocus Sequence Typing Data. *Frontiers in microbiology.* 7: 1599, 1-12.
22. Talan, D.A., Citron, D.M., Abrahamian, F.M., Moran, G.J., Goldstein, E.J. **1999**. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med.* 340: 85-92.
23. Meyers, B., Schoeman, J.P., Goddard, A., Picard, J. **2008**. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: fifty cases. *Vet Microbiol.* 127: 360-368.
24. Noli, C. & Boothe, D. **1999**. Macrolides and lincosamides. *Vet Dermatol.* 10: 217-223.

6.2 Ører

6.2.1 Otitis eksterna og otitis media

Generelt

Ved udvikling af otitis eksterna hos hund taler man typisk om **prædisponerende** faktorer (temperatur, anatomisk udformning, øget hårvækst i ørekanalen, underliggende allergiske eller endokrine sygdomme), **primære** faktorer (parasitter, allergier, reaktioner på medicin, autoimmune sygdomme) og **forværende** faktorer (bakterier, gærsvamp, stenose, otitis media) (1, 2). Primær allergisk lidelse er en af de hyppigste årsager til ørebetændelse hos hund (1, 2). Det er altid essentielt at identificere eventuelle underliggende årsager til ørebetændelse og sørge for at behandle og kontrollere disse faktorer, når man varetager øreinfektioner. På denne måde sikres optimalt behandlingsrespons.

Ætiologi og forekomst

Otitis eksterna er et hyppigt klinisk fund hos hund med en frekvens på ca. 10-20% af alle hunde, der præsenteres i praksis (3). Otitis eksterna forekommer hos kat med en estimeret hyppighed på omkring 2-10%, men er oftere et sekundært forløb til parasitter (*Otodectes*) eller nasopharyngeale polypper i ørekanalen (2). Den normale mikrobielle flora i øret omfatter bl.a. *Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* og *Malassezia* (4). Bakterier, der ofte er medvirkende ved otitis eksterna, er *Staphylococcus pseudintermedius*, *Proteus* spp., *Corynebacterium* spp., *E. coli*, *Pasteurella* spp., *Streptococcus canis* og *Pseudomonas* spp. (4-6). *Pseudomonas* kan isoleres fra mellem 20-35% af øreinfektioner hos hund og er ofte forbundet med mere udtalte tilfælde af otitis eksterna og/eller otitis media (2, 7). Risikofaktorer for *Pseudomonas* infektioner kan bl.a. være gentagen eksponering af vand i ørekanalen, anatomisk udformning af ørekanalen hos visse racer (fx Cocker Spaniels og Basset hunde), samt tilbagevendende øreinfektioner, hvor gentagne antibiotikabehandlinger er foretaget (4). *Pseudomonas* infektioner prædisponerer for markant inflammation i ørekanalen, inklusiv overgriben og ruptur af trommehinden med risiko for otitis media og interna infektioner (2, 4).

Diagnostik

Cytologi bør altid foretages for at kunne vurdere agens og eventuel forekomst af inflammatoriske celler. Der kan i mange tilfælde samtidig erkendes et tykt, adhærerende, ofte mørkfarvet materiale, som benævnes biofilm. Dette er en proteinøs og sukkerholdig matrix, der udgøres af bakterier og er med til at disse bedre kan modstå værtens immunforsvar samt modstå især topikale antibiotikabehandlinger (8). Dyrkning og resistensbestemmelse bør primært foretages ved infektioner forårsaget af stavbakterier, ved kronisk otitis eksterna og/eller ved manglende behandlingsrespons. Visualisering af trommehinden er vigtig for at bestemme videre behandlingsforløb (9), da især mange lokalt applicerede præparater kan være ototoksiske. Dog er visualisering ikke altid mulig grundet øget cerumendannelse og/eller smertepåvirkning ved otoskopi. Komplet øreskylning under fuld anæstesi er derfor fordelagtig ved både diagnostik og behandling af øreinfektioner. Cytologi og dyrkning foretages altid inden øreskylning.

Behandling

Rens af ørekanalen i form af **øreskylning** er en vigtig del af behandlingen af otitis, da det giver mulighed for at se om trommehinden er intakt eller brudt. Desuden vil øreskylning øge effekten af lokalbehandling i øret, da store mængder af ørevoks og biofilm ofte inaktiverer den medicinske effekt af lokal antibiotikabehandling (8). Øreskylninger bør foretages under fuld anæstesi og ved brug af lunkent vand under kontrolleret tryk. Man bør undgå at skylle ører for aggressivt, da bivirkninger så som vestibulært syndrom, Horner's syndrom, facial nerve paralyse og eventuel døvhed kan være forbundet med øreskylninger (9, 10). Ved tilstedeværelse af moderate mængder ørevoks samt intakt trommehinde hos patienten, kan et alternativ til øreskylning være **lokal ørerens**, som ejere kan foretage hjemme efter instruktion. Ørerensmidler består typisk af ceruminolytiske, udtørrende og antimikrobielle komponenter (Tabel 1). Samtlige veterinært registrerede **medicinske ørepræparater** i Danmark består af bredspektret antibiotika, som er kombineret med antifungalt og antiinflammatorisk indhold. Dette mindsker muligheden for hensigtsmæssigt at indskrænke brug af antibiotika, f.eks. ved rene gærsvampinfektioner og ved tilfælde med bakteriell otitis eksterna som følge af mild kokkoid opformering. Ved sådanne tilfælde kan eksempelvis anvendes ørerensmidler indeholdende antimikrobielle stoffer, f.eks. klorhexidin og TrisEDTA (11). Dog er det vigtigt at kombinere klorhexidin/trisEDTA rens med en ørerens med ceruminolytisk effekt i tilfælde af øget mængde cerumen i ørerne, da førstnævnte ikke har en primær voksløsende effekt (11).

Systemisk antiinflammatorisk behandling i form af kortikosteroider er især indikeret ved kroniske, hyperplastiske forandringer af ørekanalen (f.eks. fibrosering, dermalt ødem, kirtelhyperplasi) eller ved kraftig smertepåvirkning.

Systemisk antibiotikabehandling har ofte ringe effekt og er generelt kun nødvendig, hvis mellemøre eller indre øre er markant involveret, eller hvis topikal terapi ikke er mulig (f.eks. ulcerativ ørekanal, risiko for toksicitet eller dårlig ejer compliance). Systemisk behandling bør altid baseres på dyrkning og resistensbestemmelse. Iværksat behandling af øreinfektioner skal altid opfølges med klinisk og cytologisk vurdering.

Ved perforeret trommehinde bør man være varsom ved anvendelse af topikale midler. Gentagne øreskylninger med lunkent vand, evt. kombineret med kendte non-ototoksiske antimikrobielle midler (f.eks. klorhexidin 0,15% og TrisEDTA) er at foretrække. Polymyxin B og aminoglykosider (bl.a. gentamicin og det humane registrerede neomycin) findes i nogle topikale produkter og kan udvise ototoksicitet (4, 12). Fluorokinoloner (marbofloxacin og det humane vandopløselige produkt ciprofloxacin) synes mindre ototoksiske (4, 12) og kan især have sin berettigelse ved *Pseudomonas* infektioner, men forsigtighed bør altid udvises ved topikal behandling. Komplet opheling af perforeret trommehinde kan vare fra 3 uger og helt op til 3 måneder (13).

Tabel 1. Beskrivelse af indholdsstoffer i ørerensmidler.

Grupper af ørerensmidler	Eksempler	Virkning	Ototoksicitet
Ceruminolytiske	» Kalcium sulfosuccinat, carbamid peroxid, urea peroxid, squalen, hexamethyltetracosan, propylen glykol, glycerin, mineralolier.	» Blødgør og opløser cerumen. » Kræver 10-15 minutters virkningstid.	» De fleste ceruminolytika, undtagen squalen, er ototoksiske (propylen glykol >10%, sulfosuccinat, glycerol, carbamid peroxid, ethanolamin (14, 15)), hvorfor de ikke må appliceres i tilfælde af anbrudt trommehinde.
Udtørrende	» Salicylsyre, borsyre 2%, eddikesyre 2%, mælkesyre, benzoesyre, isopropyl alkohol, aluminium acetat.	» Udtørre ørekanalen og forhindrer derved ugunstig opblødning (maceration) af øregangsepithelet.	» Kan være irriterende for ørekanalen og bør ikke bruges excessivt samt ved ulcererende ørekanal. » Eddikesyre, aluminiumacetat, isopropyl alkohol og salicylsyre kan potentielt være ototoksiske (16-18), så man bør være opmærksom ved anbrudt trommehinde. Her kan man evt. fortynde produktet med sterilt saltvand (10).
Antimikrobielle	» Klorhexidin, mælkesyre, borsyre 2%, eddikesyre 2%, salicylsyre, lysozym, antimikrobielle peptider, TrisEDTA (oftest som kombinationspræparat).	» Direkte bakteriostatisk og/eller bakteriocid effekt (primært klorhexidin) (11). » Desuden virksom mod <i>Malassezia pachydermatis</i> (19, 20).	» Klorhexidin i lave koncentrationer (0,05%, 0,15%) er påvist ikke at være ototoksisk ved anbrudt trommehinde, men kan være ototoksisk ved koncentrationer >2% (11). » TrisEDTA er fundet sikkert at anvende ved perforeret trommehinde (21).

Tabel 2. Forslag til behandling af bakterielle ørebetændelser. Det er essentielt for en succesfuld behandling af otitis, at øgede mængder af cerumen fjernes forud for antimikrobiel behandling. Klorhexidin og TrisEDTA har eksempelvis ikke en direkte ceruminolytisk effekt alene og deres antimikrobielle virkning nedsættes væsentligt ved samtidig øget cerumen i meatus. Topikale glukokortikoider kan ofte være nødvendige for at begrænse inflammationen i ørekanalen. Ved gentagne ørebetændelser bør altid undersøges og behandles for en primær udløsende årsag.

Infektion	Antibiotika	Kommentar
Mild otitis eksterna forårsaget af kokker	» Her bør som udgangspunkt anvendes ørerensmidler med antimikrobiel effekt (f.eks. klorhexidin, TrisEDTA, eddikesyre/borsyreantimikrobielle peptider) som alternativ til antibiotika.	Intakt trommehinde: » Øreskyllning, hvis massiv mængde cerumen. » Ved moderat mængde cerumen kan i stedet anvendes ceruminolytiske ørerensmidler. Antimikrobielt behandlingseksempel: » Klorhexidin digluconat 0,15%/ TrisEDTA, BID i 8-10 dage. Topikal glukokortikoid, hvis tegn på inflammation og hyperplasi af ørekanalen: » Triamcinolonacetamid og salicylsyre SID i 8-10 dage. » Hydrocortison aceponat (1 ml i hvert øre SID i 8 dage) (produktet kommer kun som spray og må derfor trækkes op i engangssprøjter til lokal deponering i ørerne). » Betamethason (kutan opløsning, humant præparat) SID i 8-10 dage.
Mere udtalt otitis eksterna forårsaget af kokker samt blandingsinfektion med kokker og stave	Intakt trommehinde: 1. Fusidinsyre og framycetin kombination (5-10 dråber, BID, 1-2 uger). 2. Gentamicin (4-8 dråber, BID, eller 1 ml/øre/dag i 10 dage).	Intakt trommehinde: » Øreskyllning(er) i narkose, hvis øget cerumen. » Ørerensmiddel kan med fordel anvendes sammen med topikal antibiotika. Antimikrobielt behandlingseksempel: » Klorhexidin digluconat 0,15% og TrisEDTA, BID i 8-10 dage. Gives min. 10-15 min. før antibiotikopræparat. Perforeret trommehinde: » Øreskyllninger og non-ototoksiske komponenter (f.eks. klorhexidin/TrisEDTA i lav koncentration, dvs. 0,05-0,15%) anvendes. » Topikal antibiotika bør ideelt undgås. Hvis nødvendigt, bør topikal antibiotika anvendes varsomt og risiko for ototoksicitet bør altid informeres om inden. » Topikal antibiotika bør være vandige opløsninger. » Oliebaserede opløsninger bør helt undgås.

Infektion	Antibiotika	Kommentar
Otitis eksterna forårsaget af stav-bakterier (<i>Pseudomonas</i> infektion er beskrevet særskilt)	Intakt trommehinde: 1. Polymyxin B (3-5 dråber, BID, 10-14 dage). 2. Gentamicin (4-8 dråber, BID, eller 1 ml/øre/dag i 10-14 dage). 3. Marbofloxacin (10 dråber, SID, 10-14 dage).	Intakt trommehinde: » Øreskylning(er). » Antimikrobielle rensmidler kan med fordel anvendes sammen med topikal antibiotika for at øge den antibakterielle virkning. Antimikrobielt behandlingseksempel: » Klorhexidin digluconat 0,15% og TrisEDTA (BID, i 1-2 uger). » Ren TrisEDTA (BID, i 1-2 uger). » Gives min. 10-15 min. før antibiotise. Perforeret trommehinde: » Øreskylninger og non-ototoksiske komponenter (f.eks. klorhexidin/TrisEDTA i lav koncentration, dvs. 0,05-0,15%) anvendes. » Topikal antibiotika bør ideelt undgås. Hvis nødvendigt, bør topikal antibiotise anvendes varsomt og risiko for ototoksicitet bør altid informeres om inden. » Topikal antibiotika bør være vandige opløsninger (f.eks. eksisterende polymyxin B eller marbofloxacin veterinære produkter). » Oliebaserede opløsninger bør helt undgås.
Otitis eksterna forårsaget af <i>Pseudomonas</i> spp.	» Er ofte resistente overfor multiple typer af antibiotika. Behandling skal altid understøttes af resistensbestemmelse. » Lokal behandling bør foretrækkes, da det øger behandlingseffekt. Intakt trommehinde: 1. Polymyxin B (3-5 dråber, BID, 14 dage). 2. Gentamicin (4-8 dråber, BID, eller 1 ml/øre/dag i 14 dage). 3. Marbofloxacin (10 dråber SID i 14 dage). 4. Ciprofloxacin kombineret med hydrocortison (humant øredråbe præparat) (4-10 dråber BID indtil klinisk resolution og negativ cytologi). 5. Sølv sulfadiazin 1% (human salve) opløst i TrisEDTA (SID i 10-14 dage). Perforeret trommehinde: » Ciprofloxacin kombineret med hydrocortison (humant øredråbe præparat, vandbaseret) (4-10 dråber BID indtil klinisk resolution og negativ cytologi). » Evt. marbofloxacin (vandbaseret veterinært ørepræparat): 10 dråber SID indtil klinisk resolution og negativ cytologi. » Ved markant infektion og hvor topikal behandling ikke er mulig anvendes systemisk antibiotise (baseret på resistensbestemmelse): » Enrofloxacin (5 mg/kg, PO, SID), marbofloxacin (2 mg/kg, PO, SID), eller pradofloxacin (3-4,5 mg/kg, PO, SID). » Systemisk behandling med gentamicin eller amikacin anbefales ikke pga. risiko for nefro- og ototoksicitet.	Generelt: » Øreskylning er essentielt forud for behandlingsstart og ofte er multiple skylninger nødvendige. » Evt. skylning med non-ototoksiske komponenter (f.eks. klorhexidin/TrisEDTA i lav koncentration, dvs. 0,05-0,15%). Antiinflammatorisk: » Glukokortikoider topikalt (se behandlingseksempel øverst i tabellen) og evt. systemisk er essentielt i behandlingen af <i>Pseudomonas</i> grundet den markante inflammation, som denne infektion medfører. Behandling af biofilm: » Biofilm hæmmer virkning af antimikrobielle præparater. » TrisEDTA opløser biofilm (ren TrisEDTA eller klorhexidin/TrisEDTA kombination gives 10 min. inden topikal antibiotika indtil biofilm problem er elimineret). Antimikrobielle ørerensprodukter mod <i>Pseudomonas</i>: » Eddikesyre/borsyre og mælkesyre er fundet virksomme (22), men er irriterende og derfor oftest at foretrække som forebyggende behandling efter opheling af læsioner i ørekanalen.

Infektion	Antibiotika	Kommentar
<i>Malassezia</i> infektion	» Undgå brug af antibiotise hvis der ikke er en bakteriel infektion tilstede. » Der eksisterer ikke et markedsført veterinært registreret antifungalt ørepræparat uden antibiotise, hvorfor ørerensmidler med antimikrobiel effekt foretrækkes ved rene <i>Malassezia</i> infektioner.	Eksempler på komponenter med effekt mod gærsvamp: » Klorhexidin. » TrisEDTA. » Salicylsyre. » Mælkesyre. » Eddikesyre/borsyre.
Otitis media	» Topikal antibiotika bør anvendes varsomt. Risiko for ototoksicitet bør altid informeres om, hvis topikal behandling anvendes. » Topikal antibiotika bør være vandige opløsninger. » Oliebaserede opløsninger bør helt undgås. » Nogle tilfælde kan behandles udelukkende med øreskylninger. » Andre kræver systemisk antibiotise (altid på baggrund af dyrkning og resistens). Behandlingseksempler: 1. Clindamycin (5,5 mg/kg, PO, BID eller 11 mg/kg, PO, SID) (kun ved gram positive, kokkoide bakterier). 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID). 3. Første-generations cefalosporiner, f.eks. cefalexin (25 mg/kg, PO, BID) eller cefadroxil (20 mg/kg, PO, BID). 4. Enrofloxacin (5 mg/kg, PO, SID), marbofloxacin (2 mg/kg, PO, SID), eller pradofloxacin (3-4,5 mg/kg, PO, SID).	» Radiologisk visualisering af bullae tympani med henblik på udfyldninger (røntgen eller CT scanning). » Myringotomi (kaudoventral perforation af membrana tympani) med tømning af indhold fra mellemøret til dyrkning efterfulgt af skylninger (bulla flushing) med lunt sterilt saltvand er essentiel i behandlingen. » TrisEDTA og/eller klorhexidin i kombination med saltvandsskylning kan også anvendes. » Antiinflammatorisk systemisk glukokortikoid behandling anbefales typisk for at undgå hyperplasi og stenose af ørekanalen. » Sekundære neurologiske komplikationer inklusiv vestibulært syndrom og faciale nervedeficits bør understøttes ved f.eks. antiemetika og lubricerence øjensalve.

Referencer

- Rosser, E J., Jr. 2004. Causes of otitis externa. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 34: 459-468.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campell, K.L. (Eds.) 2013. Diseases of the eyelids, claws, anal sacs and ears in: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed., Elsevier, St. Louis, Missouri. 724 - 773.
- Cole, L.K. 2009. Systemic therapy for otitis externa and media in: *Kirk's current veterinary therapy XIV*, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri. 434-438.
- Gotthelf, L.N. 2005. *Small Animal Ear Diseases: An illustrated guide*. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri.
- Zamankhan Malayeri, H., Jamshidi, S., Zahraei Salehi, T. 2010. Identification and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing otitis externa in dogs. *Vet Res Commun.* 34: 435-444.
- Aalbaek, B., Bemis, D. A., Schjaerff, M., Kania, S.A., Frank, L.A., Guardabassi, L. 2010. Coryneform bacteria associated with canine otitis externa. *Vet Microbiol.* 145: 292-298.
- Cole, L.K., Kwochka, K.W., Kowalski, J.J., Hillier, A. 1998. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from the horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media. *J Am Vet Med Assoc.* 212: 534-538.
- Singh, A., Walker, M., Rousseau, J., Weese, J.S. 2013. Characterization of the biofilm forming ability of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs. *BMC Vet Res.* 9: 93.

9. Njaa, B.L. & Cole, L.K. **2012**. Otology and otic diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 42. Issue 6.
10. Nuttall, T. & Cole, L.K. **2004**. Ear cleaning: the UK and US perspective. *Vet Dermatol.* 15: 127-136.
11. Guardabassi, L., Ghibaud, G., Damborg, P. **2010**. In vitro antimicrobial activity of a commercial ear antiseptic containing chlorhexidine and Tris-EDTA. *Vet Dermatol.* 21: 282-286.
12. Strain, G.M., Merchant, S.R., Neer, T.M., Tedford, B.L. **1995**. Ototoxicity assessment of a gentamicin sulfate otic preparation in dogs. *Am J Vet Res.* 56: 532-538.
13. Truy, E., Disant, F., Morgon, A. **1995**. Chronic tympanic membrane perforation: an animal model. *Am J Otol.* 16: 222-225.
14. Galle, H.G. & Venker-van Haagen, A.J. **1986**. Ototoxicity of the antiseptic combination chlorhexidine/cetrimide (Savlon): effects on equilibrium and hearing. *Vet Q.* 8: 56-60.
15. Mansfield, P.D., Steiss, J.E., Boosinger, T.R., Marshall, A.E. **1997**. The effects of four, commercial ceruminolytic agents on the middle ear. *J Am Anim Hosp Assoc.* 33: 479-486.
16. Ikeda, K. & Morizono, T. **1989**. The preparation of acetic acid for use in otic drops and its effect on endocochlear potential and pH in inner ear fluid. *Am J Otolaryngol.* 10: 382-385.
17. Suzuki, M., Iwamura, H., Kashio, A., Sakamoto, T., Yamasoba, T. **2012**. Short-term functional and morphological changes in guinea pig cochlea following intratympanic application of Burow's solution. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 121: 67-72.
18. Zhang, S. & Robertson, D. **2003**. The electro-physiological change of guinea pig cochlea caused by intracochlear perfusion of sodium salicylate. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 17: 551-553.
19. Swinney, A., Fazakerley, J., McEwan, N., Nuttall, T. **2008**. Comparative in vitro antimicrobial efficacy of commercial ear cleaners. *Vet Dermatol.* 19: 373-379.
20. Mason, C.L., Steen, S.I., Paterson, S., Cripps, P.J. **2013**. Study to assess in vitro antimicrobial activity of nine ear cleaners against 50 *Malassezia pachydermatis* isolates. *Vet Dermatol.* 24. 362-6, e80-1.
21. Mills, P.C., Ahlstrom, L., Wilson, W.J. **2005**. Ototoxicity and tolerance assessment of a TrisEDTA and polyhexamethylene biguanide ear flush formulation in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 28: 391-397.
22. Steen, S.I. & Paterson, S. **2012**. The susceptibility of *Pseudomonas* spp. isolated from dogs with otitis to topical ear cleaners. *J Small Anim Pract.* Aug [Epub ahead of print].

6.3 Urinveje

6.3.1 Generelle forhold

Bakterielle agens

Escherichia coli er den hyppigste årsag til urinvejsinfektioner og er ansvarlig for en tredjedel til halvdelen af alle infektioner i blæren hos hund og kat. Andre hyppige agens hos hund og kat er *Staphylococcus*, *Proteus* og *Enterococcus* (1, 2). Agens som *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Enterobacter* og *Pasteurella* optræder med varierende hyppighed, men er generelt mere sjældne og ses hos hund oftest i forbindelse med blandingsinfektioner.

Diagnostik

Urinanalyse og sediment

Standard urinanalyse omfatter måling af urinrøgtfylden, urinstiks samt mikroskopisk evaluering af et ufarvet og et farvet urinsediment (Wright's Stain eller Hæmacolor). Leukocyt- og nitritfeltet på urinstiks kan ikke anvendes til dyr, så pyuri kan udelukkende diagnosticeres på baggrund af mikroskopi. Urinen bør ideelt set udtages ved cystocentese og analyseres indenfor 60 minutter. Kombinationen af et inflammatorisk sediment og intracellulære bakterier i de neutrofile granulocytter er indikativt for urinvejsinfektion, men fravær af bakterier på en mikroskopisk analyse udelukker dog ikke infektion. Leukocyt casts i urinen er sjældne og indikerer pyelonefritis.

Dyrkning

Dyrkning er den eneste sikre metode til at stille diagnosen urinvejsinfektion og **anbefales i alle tilfælde hvor urinvejsinfektion mistænkes**. Urin til dyrkning bør altid udtages ved cystocentese medmindre dette er kontraindiceret, f.eks. ved øget blødningstendens. Ved brug af de rette grænseværdier er der ikke nævneværdig forskel på brug af opsamlet urin og urin udtaget via kateter. Begge kan være kontaminerede og dermed vanskelige at fortolke. Da kateterisering ydermere er invasivt kan metoden ikke anbefales over opsamlet urin.

Generelt bør dyrkninger altid foretages indenfor 24 timer. Opsamlet urin og urin samlet via kateter skal dog udsås så hurtigt som muligt, ideelt indenfor 4 timer (3). Ved forsendelse til eksternt laboratorium opbevares urinen i sterile beholdere og transporteres på køl eller i egnet transportmedium, f.eks. borsyrerør. Nedkøling og/eller transportmedium er særligt vigtigt hvis transporttiden overstiger 24 timer.

Fortolkning af dyrkningsresultatet afhænger af udtagningsmetoden. Dyrkning af opsamlet urin skal altid fortolkes kvantitativt, og der anvendes en høj grænseværdi på 100.000 colony forming units (CFU)/mL. Et bakterieantal derunder indikerer kontamination. Ved vækst af mere end 2 patogener er der ligeledes oftest tale om kontamination med én eller flere bakterier. Grænseværdier for urin ved forskellige udtagningsmetoder er angivet nedenfor i Tabel 1.

Tabel 1. Grænseværdier for infektion (baseret på Sørensen et al., 2016 (3) og Bartges et al., 2004 (4)).

Udtagningsmetode	Hund	Kat
Cystocentese	> 1.000 CFU/mL ^a	> 1.000 CFU/mL ^a
Spontan afsat urin og kateter urin, tæver	> 100.000 CFU/mL ^b	> 10.000 CFU/mL ^b

^a Lavere antal bakterier i urin udtaget ved cystocentese kan være signifikant og repræsentere infektion.

^b Der er risiko for både falsk positive og falsk negative resultater ved fortolkning af dyrkning med spontan afsat urin.

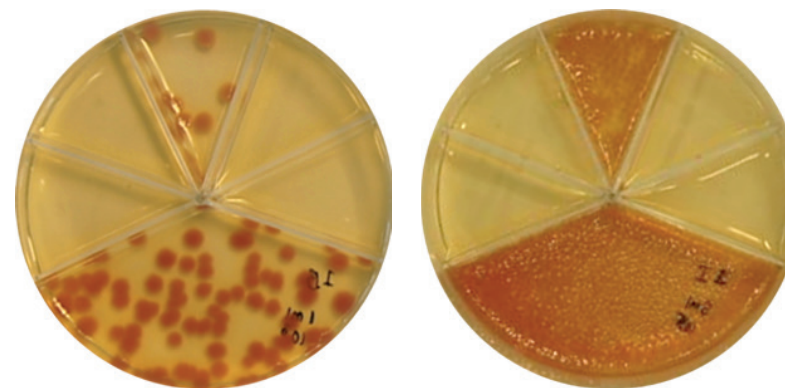
In-house dyrkning

Point-of-care eller in-house dyrkninger, hvor resultatet kan aflæses indenfor 24 timer, kan anvendes ved sporadisk cystitis hos hund og kat. Resultatet anvendes som beslutningsgrundlag for om patienten skal have antibiotika eller ej. Agar med kolonier kan gemmes på køl og sendes til eksternt laboratorium for bakterieidentifikation og resistensbestemmelse. In-house medier kan med fordel sendes til laboratorier efter indledende inkubering ved 37°C i praksis. På den måde undgås forsendelse af sterile prøver, og risikoen for falsk negative eller falsk positive dyrkningsresultater minimeres. Der bør udelukkende benyttes medier, som er validerede til urin hos hund og kat. Der findes flere forskellige på markedet, herunder urin dyppekulturer (5, Fig. 1a) og kromogene agar med kombineret resistensbestemmelse (6, Fig. 1b). Bakteriekoncentrationen estimeres visuelt efter inkubering på baggrund af kolonitætheden.

Figur 1a. Urin dyppekultur (Uricult®), som består af et tyndt stykke plastik med non-selektivt agarmedie på den ene side og selektivt/indikativt MacConkey agarmedie på den anden side. Mediet overhældes med urin og inkuberes natten over ved 37°C. Her ses vækst af coliforme bakterier på siden med MacConkey agar.



Figur 1b. Kombineret dyrkning og resistensbestemmelse på kromogen agar (Flexicult Vet). Mediet overhældes med urin og inkuberes 18-24 timer ved 37°C. Her ses vækst af henholdsvis 1000 CFU/mL og 100.000 CFU/ml *E. coli* følsom for 4 af de 5 antibiotika, der testes for i de små felter.



Resistensbestemmelse og valg af antibiotikase

Det kan som udgangspunkt altid anbefales at foretage resistensbestemmelse. Såfremt der anvendes validerede point-of-care tests kan resistensbestemmelse foretages in house ved en førstegangsforekomst af sporadisk cystitis (afsnit 6.3.2). Hos patienter med mere komplicerede tilstande, herunder tilbagevendende cystitis, hvor præcis bakterieidentifikation og resistensprofil er afgørende for håndteringen af patienten, anbefales det altid at sende urin eller agar til et eksternt mikrobiologisk laboratorium.

Resistenssvar: Mange typer af antibiotika opkoncentreres i urinen således at den koncentration, der opnås efter standard dosering, er meget højere i urinblæren end i serum og i nyreparenkymet. En bakterie kan af denne grund godt være følsom over for et givent antibiotikum, såfremt bakterien befinder sig i blæren, men resistent overfor det samme antibiotikum hvis den befinder sig i nyrevævet. For at undgå forkert tolkning af resultatet i laboratoriet, er det derfor **afgørende at man som indsendende dyrlæge noterer på rekvisitionen om der er mistanke om infektion i nedre eller øvre urinveje.**

De nedenstående afsnit omhandler empirisk antibiotikavalg ved de forskellige former for urinvejsinfektion hos hund og kat. Behandlingsanbefalinger er opsummeret i Tabel 2.

6.3.2 Nedre urinveje

Sporadisk cystitis hos hund

Definition

Cystitis er en bakteriel blæreinfektion, der giver anledning til kliniske tegn. Sporadisk cystitis er defineret som en enkeltstående episode af cystitis, og erstatter samt udvider begrebet ukompliceret urinvejsinfektion. Sporadisk cystitis kan forekomme både hos indi-

vider uden og med underliggende systemiske, neurologiske eller urogenitale sygdomme. Individuer *med* underliggende sygdomme er dog i risiko for at udvikle tilbagevendende cystitis og/eller subklinisk bakteriuri, som begge er beskrevet senere i kapitlet.

Forekomst

Prævalensen af sporadisk cystitis hos hund kendes ikke, men det er tidligere estimeret, at cirka 1 ud af 7 hunde på et tidspunkt i livet vil få en sporadisk urinvejsinfektion (7).

Diagnostik

Kliniske tegn på cystitis omfatter pollakisuri, stranguri, dysuri og hæmaturi. De kliniske tegn er uspecifikke og indikerer udelukkende problemer lokaliseret til de nedre urinveje. Resultater fra et nyere studie i danske dyrlægepraksis viste, at 50% af hunde med kliniske tegn fra nedre urinveje led af sporadisk cystitis. For tæverne gjaldt det 65% (8). De resterende havde ikke urinvejsinfektion. Diagnostik omfatter urinanalyse og dyrkning med resistensbestemmelse som beskrevet i afsnit 6.3.1. **Hos hunde med en førstegangsforekomst af cystitis kan det forsvares at nøjes med kvantitativ dyrkning og udelade resistensbestemmelsen i første omgang.** In house dyrkningsmedier med bakteriekolonier kan med fordel gemmes i køleskabet og sendes til resistensbestemmelse ved manglende respons på empirisk behandling. In house resistensundersøgelser, der indikerer multiresistens som f.eks. ESBL-bakterier (kap. 3.4) bør altid verificeres på eksternt laboratorium.

Behandling

Som empirisk førstevalg af antibiotika ved sporadisk cystitis, anbefales aminopenicilliner (amoxicillin uden klavulansyre) eller sulfa/TMP (se kapitel 8 om tilgængelighed). Nylige tal baseret på hunde med sporadisk cystitis i smådyrspraksis i Danmark viser, at 87% og 94% af alle bakterier fra urin er følsomme overfor henholdsvis amoxicillin og sulfa/TMP i de koncentrationer, der findes i urinen. Specifikt for det hyppigste urinvejspatogen, *E. coli*, er hele 95% af isolater følsomme overfor disse 2 antibiotika (8).

Der findes ringe viden vedrørende behandlingens længde af sporadisk cystitis hos hund, men 2 nyere studier har vist, at 3 dages behandling er lige så effektiv som 10-14 dages behandling (9, 10, 11). Sulfa/TMP var blandt de antibiotika, der er afprøvet med 3 dages administration (10) men ikke amoxicillin. Hos mennesker findes der overbevisende evidens for god effekt ved 3-5 dages behandling med såvel sulfonamider som pivmecillinam (12). Med udgangspunkt i den humane evidens og med support fra studierne i hund, er den anbefalede behandlingens længde 3-5 dage for sulfa/TMP og 5 dage for amoxicillin (Tabel 2).

Opstart af behandling: Det anbefales at afvente opstart af antibiotika indtil svaret af dyrkningen foreligger, forudsat at dette sker indenfor 24 timer. Behandling med smertestillende antiinflammatorika (NSAIDs) kan startes med det samme og bør overvejes som additiv behandling de første par døgn, medmindre der foreligger kontraindikationer. Hos hunde, hvor mikroskopisk sediment analyse viser tydelig indikation på bakteriel infektion (intracellulære bakterier i de neutrofile granulocytter), eller hos hunde med

tydelige tegn på smerte, er det dog rimeligt at starte antibiotikabehandlingen akut. Til disse patienter kan evt. anvendes beta-lactam injektionspræparater med 24 timers virkning indtil infektionen er verificeret ved dyrkning.

Det anbefales som udgangspunkt at afvente antibiotikabehandlingen indtil svaret på dyrkningen foreligger, forudsat at dette sker indenfor 24 timer. Behandling med smertestillende antiinflammatorika (NSAIDs) kan startes med det samme.

Sporadisk cystitis hos intakt hanhund

Sporadisk cystitis forekommer sjældent hos intakte hanhunde, og de bør altid undersøges specifikt med henblik på prostatitis (13). Diagnostik og behandling af prostatitis er beskrevet i afsnit 6.5.11. Intakte hanhunde uden tegn på prostatitis behandles som beskrevet ovenfor for sporadisk cystitis hos andre hunde.

Sporadisk cystitis hos kat

Definition

Sporadisk cystitis hos katte defineres som beskrevet for hund. Dette er et paradigmeskift, idet urinvejsinfektioner hos katte traditionelt er blevet betragtet som værende komplicerede grundet en høj forekomst af underliggende sygdomme (14, 15). Selvom katte med cystitis ofte har et mere komplekst sygdomsbillede, findes der imidlertid ingen evidens for at urinvejsinfektionen *per se* er mere kompleks eller mere kompliceret at behandle.

Ætiologi og forekomst

Studier viser en forekomst af bakteriel cystitis blandt katte med urinvejs symptomer på 1-19% og en øget risiko hos ældre dyr. Langt størstedelen af katte med symptomer fra de nedre urinveje lider af **idiopatisk cystitis**. Dette er ikke en bakteriel cystitis og skal således **ikke** behandles med antibiotika (16, 17).

Diagnostik

Kliniske tegn er som beskrevet hos hund, men hos kat ses desuden periuri (urinering uden for bakken). Diagnostik foretages som beskrevet for sporadisk cystitis hos hund. Katte bør endvidere undersøges med henblik på underliggende sygdom, som kan disponere for cystitis.

Behandling

Som førstevalg anbefales amoxicillin eller sulfa/TMP og en behandlingens længde på 5 dage (Tabel 2). Der foreligger ingen studier på optimal behandlingens længde hos kat, og anbefalingen er baseret på viden fra hund og menneske.

Tilbagevendende cystitis hos hund og kat

Definition

En tilbagevendende cystitis er karakteriseret ved 3 eller flere episoder af cystitis indenfor 1 år. Infektioner, der optræder indenfor 6 måneder efter afsluttet behandling, betragtes også som tilbagevendende.

Tilbagevendende cystitis kan skyldes:

1. Gentagne re-infektioner (nyopstået bakterieinfektion).
2. Recidiverende infektion hvor den oprindelige bakteriestamme ikke er blevet komplet elimineret.
3. Persisterende infektion hvor der, til forskel fra recidiverende infektioner, ses persisterende bakteriuri under behandling og imellem episoder med klinisk sygdom.

Ætiologi og forekomst

Tilbagevendende urinvejsinfektion er ofte resultatet af en lokal eller systemisk underliggende sygdom/brist, der disponerer individet for gentagne nye urinvejsinfektioner (Tabel 3) eller besværliggør komplet elimination af bakterier. Sidstnævnte situation kan skyldes et ubehandlet bakterielt nidus i eller uden for blæren (dybtliggende dormant infektion i blærevæggen, urinsten, blærepolyper/tumorer, prostatitis, pyelonefritis), immuninkompetence eller utilstrækkelig behandling af den forudgående infektion. Tidsintervallet mellem infektioner er ikke undersøgt hos hund og kat. Som tommelfingerreglen optræder recidiverende cystitis oftest kort tid (uger) efter afsluttet behandling, hvorimod der kan gå flere måneder imellem re-infektioner. Re-infektioner kan dog forekomme med ganske korte intervaller (uger).

Diagnostik

Diagnostik omfatter urinanalyse og dyrkning, og der bør altid foretages resistensbestemmelse som beskrevet i afsnit 6.3.1. Det anbefales at resistensbestemmelsen foretages af det samme mikrobiologiske laboratorium hver gang. Forekomst af forskellige bakteriespecies fra gang til gang indikerer tydeligvis, at der er tale om re-infektion. Ligeledes vil fund af den samme bakteriespecies med markant ændret resistensprofil indikere, at der er tale om en re-infektion. Ved fund af samme bakteriespecies med identiske (eller lignende) resistensprofiler er det derimod meget vanskeligt at skelne imellem re-infektion og recidiverende infektion, idet de samme bakteriestammer i tarmfloraen kan forårsage gentagne nye infektioner.

Det er yderst vigtigt at udrede patienten for underliggende faktorer og sygdomme, da behandlingssuccesen er afhængig af identifikation og behandling af disse tilstande. Overvejelser omkring valg af antibiotikum, dosis og compliance bør indgå i vurderingen af patienter med recidiverende eller persisterende infektioner. Udredning af patienter med tilbagevendende infektioner kan indebære brug af avanceret billeddiagnostik og cystoskopi. Det kan derfor være indikeret at henvise til kollegaer med specialkompetencer inden for området.

Behandling

Behandling bør altid baseres på resistensbestemmelse. Hvis behandlingen indledes inden resistensbestemmelsen foreligger vælges amoxicillin eller sulfa/TMP. NSAIDs bør overvejes som additiv behandling. Behandlingslængde: Den optimale behandlingslængde hos hund og kat med tilbagevendende cystitis er ikke undersøgt. Der findes dog ingen grund til at tro, at patienter med **re-infektioner** har fordel af langvarig behandling. Re-infektioner behandles derfor som sporadisk cystitis i 3-5 dage. Den anbefalede behandlingslængde af patienter med **recidiverende infektioner** (inkomplet elimination) varierer afhængig af årsag. Korttidsbehandling (3-5 dage) anbefales f.eks. i de tilfælde hvor recidiv skyldes utilstrækkelig behandling af en forudgående infektion, hvorimod patienter med dybtliggende infektion i blærevæggen muligvis kan have fordel af en længevarende behandling (1-2 uger). Ved identifikation af urolithiasis, prostatitis eller pyelonefritis refereres til behandling af disse tilstande.

Monitorering

Formålet med behandling er ophør af kliniske tegn, og kontroldyrkning anbefales derfor kun ved manglende klinisk respons på behandling.

Subklinisk bakteriuri hos hund og kat

Definition

Subklinisk bakteriuri defineres som forekomst af en signifikant mængde bakterier i urinen hos hunde og katte uden samtidig kliniske tegn på sygdom i de nedre urinveje.

Ætiologi og forekomst

Subklinisk bakteriuri forekommer både hos hund og kat. Studier viser en forekomst af subklinisk bakteriuri hos raske hunde på 2-9% (18). Markant øget forekomst (15-30%) er rapporteret hos hunde med underliggende sygdomme eller immunsuppression (19-23). Hos raske katte er den rapporterede forekomst kun 1% (24), men blandt katte med systemiske sygdomme er det ikke ualmindeligt at finde subklinisk bakteriuri (2, 14, 15).

Diagnostik

Diagnosen stilles på baggrund af en positiv dyrkning som beskrevet i afsnit 6.3. Sedi-mentet kan variere fra normalt til aktivt. Ved mistanke om underliggende årsager (se Tabel 3) bør disse adresseres.

Dyr med subklinisk bakteriuri bør som udgangspunkt ikke behandles med antibiotika.

Behandling

Det anbefales som udgangspunkt ikke at behandle dyr med subklinisk bakteriuri med antibiotika. Dette er et veterinært paradigmeskift, idet man tidligere har fokuseret på at eliminere bakterierne uden skelen til om dyret viste tegn på gene eller ej. Hos menne-

sker med asymptomatisk bakteriuri findes der solid evidens for at behandling ikke er indikeret, selv ikke hos mennesker med underliggende sygdomme (12). Tværtimod kan behandling hos mennesker føre til øget resistensudvikling og øget forekomst af symptomatiske infektioner (25, 26). Der findes kun få longitudinelle studier på hunde og katte med subklinisk bakteriuri, og de har ikke identificeret komplikationer hos ubehandlede dyr (18, 27). I få tilfælde kan det være indikeret at behandle, f.eks. ved fund af urolithiasis og/eller hos dyr med nyresygdom hvor pyelonefritis ikke kan udelukkes, eller alvorligt immunkompromitterede dyr. Det anbefales som udgangspunkt ikke at behandle diabetikere, med undtagelse af dyr med ukontrolleret diabetes, hvor bakteriurien muligvis kan spille en rolle.

Monitorering

Det anbefales ikke at monitorere dyr med subklinisk bakteriuri.

Infektionsassocieret (struvit) urolithiasis

Ætiologi og forekomst

Cystitis forårsaget af urease-producerende bakterier (ofte stafylokokker og *Proteus*) kan hos hund føre til dannelse af struvit urolithiasis.

Diagnostik

Kliniske tegn er som beskrevet for sporadisk cystitis. Dyrkning og resistensbestemmelse foretages som beskrevet under afsnit 6.3. Der bør altid anvendes eksternt laboratorium til endelig bakterieidentifikation og resistensbestemmelse.

Behandling

Hunde med struvit urolithiasis og infektion med urease-producerende bakterier, f.eks. stafylokokker og *Proteus*, behandles med antibiotika, uanset om de har kliniske tegn på cystitis eller ej. Behandlingen baseres på resistensbestemmelsen. Mange stafylokokker er resistente overfor amoxicillin, og hos denne gruppe af infektioner er amoxicillin/klavulansyre ofte et godt valg. Hunde med struvit urolithiasis og forekomst af bakterier, der ikke producerer urease (f.eks. *E. coli*), behandles kun hvis der er samtidige kliniske tegn på cystitis. Hvis de ingen kliniske tegn har håndteres de som subklinisk bakteriuri. Der findes meget ringe viden om den optimale behandlingsslængde hos hunde med cystitis og struvit urolithiasis, og traditionelt set har man anbefalet antibiotikabehandling i hele stenopløsningsperioden. Der findes imidlertid ingen evidens for at dette skulle være nødvendigt. Et mindre studie på hund viste en effektiv behandlingstid på 7 dage (28). Det anbefales derfor som udgangspunkt at behandle med antibiotika i 7 dage.

6.3.3 Øvre urinveje

Pyelonefritis

Ætiologi og forekomst

Der findes ingen systematiske opgørelser over forekomsten af øvre urinvejsinfektioner hos hund og kat. Ascenderende infektion fra blæren til nyren er formodentlig den mest almindelige årsag til pyelonefritis.

Diagnostik

Ved pyelonefritis kan der ses akutte kliniske tegn på systemisk sygdom i form af dehydrering, feber, PU/PD, nedstemthed og anoreksi. Abdominal eller renal ømhed kan forekomme. Forløbet kan også være langsomt progredierende med et mere uspecifikt klinisk billede. Der kan forekomme en lang række parakliniske abnormaliteter, herunder azotæmi, nedsat urinrægtfyldte og dilateret nyrebækken. Udtagning og dyrkning af urin fra nyrebækkenet er nødvendigt for at stille den endelige diagnose. Pyelocentese er imidlertid ikke en rutineprocedure, og diagnosen stilles i praksis på baggrund af kompatible kliniske og parakliniske fund kombineret med urinalyse, dyrkning og resistensbestemmelse foretaget på urin fra blæren (cystocentese) som beskrevet i afsnit 6.3.1. Dyrkning af urin udtaget fra blæren kan dog være negativ, hvorfor pyelonefritis kan udgøre en diagnostisk udfordring. Det kan derfor være indikeret at henvise til kollegaer med specialkompetencer inden for området.

Behandling

Der findes ingen evidensbaseret viden vedrørende behandling af pyelonefritis hos hund og kat. Valg af antibiotikum skal altid baseres på resistensbestemmelse, og som nævnt i afsnit 6.3.1. er det i den forbindelse vigtigt at informere laboratoriet om infektionens lokalisering. Det er nødvendigt at indlede empirisk behandling før svaret på resistensbestemmelsen foreligger, da nyrefunktionen er i fare for at blive kompromitteret. Som følge af sygdommens alvorlige karakter må den empiriske behandling kun have en lille fejlmargen. På baggrund af danske resistensdata for *E. coli* urinvejsisolater anbefales fluorokinoloner som empirisk førstevalg til behandling af pyelonefritis. Sulfa/TMP er en anden mulighed og anbefales i Sverige som førstevalg til behandling af pyelonefritis hos hund i en dosis på 30 mg/kg. Den kliniske erfaring med brug af sulfa/TMP til behandling til denne indikation er dog på nuværende tidspunkt begrænset. Det anbefales generelt at anvende højst mulige doser for at opnå maksimal koncentration af antibiotikum i nyreparenkymet. Anvendelse af de internationalt anbefalede doser (29) i den høje ende af dosisintervallet (Tabel 2) kan dog indebære off-label brug i forhold til lægemidlets registrering i Danmark, hvilket ejer bør informeres om. Off-label doser bør ikke benyttes til patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med pyelonefritis er ofte kandidater til hospitalisering, parenteral antibiose og understøttende væske- og smertebehandling. Ved kliniske tegn på sepsis følges sepsis protokollen, se kap. 6.8. Der findes ingen studier vedrørende optimal behandlingsslængde ved pyelonefritis hos hund og kat. På baggrund af etableret human praksis anbefales en behandlingsslængde på 10-14 dage.

Monitorering

Effekten af behandlingen monitoreres undervejs i forløbet, og der bør ses en forbedring af den kliniske tilstand og de parakliniske fund indenfor 72 timer. Kontrol dyrkning foretages 7-14 dage efter endt behandling.

6.3.4 Hunde og katte med urinkateter

Der findes ingen indikation for profylaktisk antibiotikabehandling før, under eller efter seponering af urinkateter. Tværtimod tyder studier på, at profylaktisk behandling fremmer selektion af resistente bakterier (30). Dyrkning og resistensbestemmelse bør altid foretages ved kliniske tegn på nedre urinvejsinfektion. Urin til dyrkning udtages via cystocentese og ikke via kateteret eller kateterspidsen. Behandlingsvarighed er som beskrevet ved sporadisk cystitis i afsnit 6.3.2.

Table 2. Anbefalinger vedrørende antibiotikabehandling af urinvejsinfektioner hos hund og kat.

Infektion	Diagnostik	Antibiotika og behandlingslængde	Kommentarer
Sporadisk cystitis hos hund og kat	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse. In house dyrkning kan anvendes.	Amoxicillin 10 mg/kg, PO, BID (11-15 mg/kg, PO, TID (10)) ^a . Behandlingslængde: 5 dage. Sulfa/TMP ^b 15 mg/kg, PO, BID. Behandlingslængde: 3-5 dage.	<ul style="list-style-type: none"> » Afvent behandling med antibiotikabehandling (max 24 t) indtil dyrkningssvar foreligger^c. » Amoxicillin er et tidsafhængigt antibiotikum hvorfor behandling 3 gange dagligt bedst sikrer en konstant høj koncentration i urinen. » Smertestillende behandling kan startes med det samme^d. » Udred intakte hanhunde for prostatitis.
Tilbagevendende cystitis hos hund og kat	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse. Anvend eksternt laboratorium.	Amoxicillin 10 mg/kg, PO, BID (11-15 mg/kg PO TID (10)) ^a . Sulfa/TMP ^b 15 mg/kg, PO, BID. Behandlingslængde: Re-infektion: 3-5 dage som sporadisk cystitis. Recidiverende infektion: (inkomplet elimination): 3-14 dage beroende på årsag, se tekst for detaljer.	<ul style="list-style-type: none"> » Patienterne bør udredes for underliggende /prædisponerende sygdom. » Monitorering: Kontrol dyrkning foretages ved manglende klinisk respons.
Subklinisk bakteriuri hos hund og kat	Urinanalyse og dyrkning	Antibiotikabehandling anbefales som udgangspunkt ikke til dyr uden kliniske tegn på sygdom.	Undtagelser beskrevet i teksten.

Infektion	Diagnostik	Antibiotika og behandlingslængde	Kommentarer
Infektionsassocieret struvit urolithiasis hos hund	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse.	Amoxicillin 10 mg/kg, PO, BID (11-15 mg/kg, PO, TID (10)) ^a . Amoxicillin/klavulansyre (stafylokokker) 12,5 mg/kg, IM/SC/PO, BID. (12,5 - 25 mg/kg, TID (10)) ^a . Behandlingslængde: 7 dage.	Hunde uden kliniske tegn på cystitis behandles kun med antibiotikabehandling der er tale om ureaseproducerende bakterier, f.eks. stafylokokker eller <i>Proteus</i> .
Infektion i øvre urinveje/pyelonefritis hos hund og kat	Urinanalyse, dyrkning og resistensbestemmelse.	Fluorokinolon: Enrofloxacin 5 mg/kg, IM/SC/PO, SID. (Hund: 20 mg/kg (10)) ^a ; eller pradofloxacin 3-4,5 mg/kg PO SID; eller marbofloxacin 2 mg/kg PO SID. (2,5-5,5 mg/kg PO SID) ^a . Alternativ til fluorokinolon: Sulfa/TMP 30 mg/kg IV/IM/SC/PO BID. Behandlingslængde: 10-14 dage.	<ul style="list-style-type: none"> » Parenteral antibiotikabehandling og understøttende behandling er nødvendigt ved akut pyelonefritis. » Kontrol dyrkning 7-14 dage efter endt behandling. » Det anbefales at bruge højst mulige doser (jf internationale anbefalinger i kursiv og parentes), dog ikke til dyr med nedsat nyrefunktion. » Enrofloxacin/marbofloxacin anbefales ikke til katte med nedsat nyrefunktion.

^a Dosis angivelser refererer til de registrerede doser i DK. Hvor de i DK registrerede doser er i kontrast til de internationalt anbefalede doser, er sidstnævnte angivet i parentes og kursiv (29).

^b Amoxicillin og sulfa/TMP er ligeværdige førstevalg til cystitis.

^c Opstart antibiotikabehandling med det samme på dyr med tydelige tegn på smerte eller med evidens for infektion på sediment analyse. Anvend evt. injektionsantibiotikabehandling med 24 timers effekt indtil infektion er verificeret ved dyrkning.

^d CAVE ved brug af NSAIDs hos dyr med ukendt nyrestatus.

Table 3. Risikofaktorer og underliggende tilstande, der formodes at prædisponere for cystitis og/eller subklinisk bakteriuri i hunde og katte.

Systemiske	Lokale	Iatrogene risikofaktorer
Diabetes mellitus Hyperthyroidisme Hyperadrenocortisisme Nyresygdom Immunsuppression/ inkompetence	Unormal vulva konformation Obesitas Inkontinens Neurogen blære Urolithiasis Blære tumor/masse Persisterende paramesonefrisk ligament Ektopisk ureter	Kateterisering Cystoskopi Urogenital kirurgi Immunsuppressiv behandling

Referencer

- Ling, G.V., Norris, C.R., Franti, C.E., Eisele, P.H., Johnson, D.L., Ruby, A.L., Jang, S.S. **2001**. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969–1995). *J Vet Intern med.* 15: 341-347.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R.E., Erb, H.N. **2007**. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 9: 124-132.
- Sorensen, T.M., Jensen, A.B., Damborg, P., Bjornvad, C.R., Guardabassi, L., Jessen, L.R. **2016**. Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *Vet J.* 216: 168-73.
- Bartges, J.W. **2004**. Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin Small Anim.* 34: 923-933.
- Ybarra, W.L., Sykes, J.E., Wang, Y., Byrne, B.A., Westropp, J.L. **2014**. Performance of a veterinary urine dipstick paddle system for diagnosis and identification of urinary tract infections in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 244: 814-819.
- Guardabassi, L., Hedberg, S., Jessen, L.R., Damborg, P. **2015**. Optimization and evaluation of Flexicult® Vet for detection, identification and antimicrobial susceptibility testing of bacterial uropathogens in small animal veterinary practice. *Acta Vet Scand.* 57: 72.
- Ling, G.V. **1984**. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *J Am Vet Med Assoc.* 15: 1162-1164.
- Sorensen, T.M., Bjornvad, C.R., Cordoba, G., Damborg, P., Guardabassi, L., Siersma, V., Bjerrum, L., Jessen, L.R., **2018**. Effects of diagnostic work-up on medical decision-making for canine urinary tract infection: An observational study in Danish small animal practices. *J Vet Intern Med.* 32: 743-751.
- Jessen, L.R., Sorensen, T.M., Bjornvad, C.R., Nielsen, S.S., Guardabassi, L. **2015**. Effect of antibiotic treatment in canine and feline urinary tract infections: a systematic review. *Vet J.* 203: 270-7.
- Clare, S., Hartmann, F.A., Jooss, M., Bachar, E., Wong, Y.Y., Trepanier, L.A., Viviano, K.R., **2014**. Short- and long-term cure rates of short-duration trimethoprim-sulfamethoxazole treatment in female dogs with uncomplicated bacterial cystitis. *J Vet Intern Med.* 28: 818-826.
- Westropp, J.L., Sykes, J.E., Irom, S., Daniels, J.B., Smith, A., Keil, D., Settje, T., Wang, Y., Chew, D.J. **2012**. Evaluation of the efficacy and safety of high dose short duration enrofloxacin treatment regimen for uncomplicated urinary tract infections in dogs. *J Vet Intern Med.* 26: 506-12.
- Grabe, M., Bartoletti, R., Bjerklund-Johansen, T.E., Cek, H.M., Pickad, R.S., Tenke, P., Wagenlehner, F., Wullt, B., **2014**. Guidelines on urological infections. EAU, European Association of Urology.
- Black, G.M., Ling, G.V., Nyland, T.G., Baker, T. **1998**. Prevalence of prostatic cysts in adult, large-breed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 34: 177-180.
- Martinez-Ruzafa, I., Kruger, J.M., Miller, R., Swenson, C.L., Bolin, C.A., Kaneene, J.B. **2012**. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *J Feline Med Surg.* 14: 729-40.
- Dorsch, R., von Vopelius-Feldt, C., Wolf, G., Mueller, R.S., Straubinger, R.K., Hartmann, K. **2016**. Urinary tract infections in cats. Prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 44: 227-36.
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C.A., Lulich, J.P. **2001**. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 218: 1429-1435.
- Dorsch, R., Remer, C., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. **2014**. Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 42: 231-9.
- Wan, S.Y., Hartmann, F.A., Jooss, M.K., Viviano, K.R. **2014**. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 245: 106-112.
- Peterson, A.L., Torres, S.M.F., Rendahl, A., Koch, S.N. **2012**. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol.* 23: 201-e243.
- McGuire, N.C., Schulman, R., Ridgway, M.D., Bollero, G. **2002**. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38: 541-544.
- Torres, S.M., Diaz, S.F., Nogueira, S.A., Jessen, C., Polzin, D.J., Gilbert, S.M., Horne, K.L. **2005**. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *J Am Vet Med Assoc.* 227: 239-243.
- Lusby, A.L., Kirk, C.A., Bartges, J.W., Moyers, T.D., Toll, P.W. **2011**. Prevalence of asymptomatic bacterial urinary tract infections in morbidly obese dogs. ACVIM Forum. Denver, CO.
- Koutinas, A.F., Heliadis, N., Saridomichelakis, M.N., Leontides, L., Terpsidis, K., Christodoulou, C. **1998**. Asymptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: a cohort study. *Vet Microbiol.* 63: 109-116.
- Eggertsdóttir, A.V., Sævik, B.K., Halvorsen, I., Sorum, H. **2011**. Occurrence of occult bacteriuria in healthy cats. *J Feline Med Surg.* 13: 800-803.
- Cai, T., Mazzoli, S., Mondaini, N., Meacci, F., Nesi, G., D'Elia, C., Malossini, G., Boddi, V., Bartoletti, R. **2012**. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis.* 55: 771-777.
- Cai, T., Nesi, G., Mazzoli, S., Meacci, F., Lanzafame, P., Caciagli, P., Mereu, L., Tateo, S., Malossini, G., Selli, C., Bartoletti, R. **2015**. Asymptomatic Bacteriuria Treatment Is Associated With a Higher Prevalence of Antibiotic Resistant Strains in Women With Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis.* 61: 1655-1661.
- White, J.D., Cave, N.J., Grinberg, A., Thomas, D.G., Heuer, C. **2016**. Subclinical Bacteriuria in Older Cats and its Association with Survival. *J Vet Intern Med.* 30: 1824-1829.
- Calabrò, S., Tudisco, R., Bianchi, S., Grossi, M., De Bonis, A., Isabella Cutrignelli, M. **2011**. Management of struvite uroliths in dogs. *Br J Nutr.* 106 Suppl 1: S191-3.
- Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Hillier, A., Lloyd, D., Papich, M. G., Rankin, S. C., Turnidge, J., Sykes, J. E. **2011**. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats. *Vet Med Int.* Vol. 2011, ID 263768.
- Barsanti, J.A., Shotts, E.B., Crowell, W.A., Finco, D.R., Brown, J. **1992**. Effect of therapy on susceptibility to urinary tract infection in male cats with indwelling urethral catheters. *J Vet Intern Med.* 6: 64-70.

6.4 Mundhulen og mave-tarmkanalen

Generelle forhold

Mave-tarmkanalen indeholder et komplekst økosystem, som tilsammen kaldes tarmens mikrobiota. Mikrobiota er et fælles navn for de bakterier, virus, svampe og protozoer, der lever i mavetarmkanalen. Antallet af bakterier ændrer sig gennem gastrointestinal (GI) kanalen med det laveste antal i ventrikel (10^1 - 10^6 CFU/g) og derefter et stigende antal gennem tyndtarmen (10^1 - 10^9 CFU/gram) og kolon (10^9 - 10^{11} CFU/gram). Mange faktorer påvirker sammensætningen af GI-mikrobiota, bl.a. motilitet, tilgængeligt substrat, ventrikel pH, galdesalte og pankreassekretion.

Diagnostik

Patienter med kliniske tegn på mave-tarmlidelser bør gennemgå en standard klinisk undersøgelse, der kan suppleres med parakliniske undersøgelser som blodprøver, urinprøver, fæcesprøver, ultralyd, røntgen og endoskopiske undersøgelser med GI-biopsier til histopatologisk undersøgelse afhængigt af problemets omfang og varighed.

Fæcesundersøgelse omfatter dyrkning for enteropatogene bakterier samt identifikation af eventuelle enterotoksiner. Foruden dyrkning bør der foretages en parasitologisk fæcesundersøgelse med flotation samt undersøgelse for protozoer som f.eks. *Giardia* og *Cryptosporidium*. Endvidere bør der i relevante tilfælde (primært hos hvalpe) testes for parvovirus. **Som det fremgår af senere afsnit om de enkelte bakterielle agens, skal dyrkningsvar altid fortolkes med forsigtighed, da kasuistikken er usikker, og fordi de fleste af bakterierne også kan dyrkes fra raske dyr.** Bakteriologisk undersøgelse af fæces bliver desværre hyppigt overfortolket. Dette medfører behandling for hvad der kan være en del af normalfloraen og/eller for infektioner, der er selvbegrænsende hos den immunokompetente patient.

6.4.1 Infektioner i mundhulen

Mundhulen indeholder en divers blanding af Gram-positive og -negative anaerobe og aerobe bakterier. Alle indgreb i mundhulen vil inducere en forbigående bakteræmi, som under normale forhold elimineres af immunsystemet. De hyppigste inflammatoriske lidelser i mundhulen er gingivitis, paradontitis, stomatitis og rodabscesser. **Gingivitis** er en lokal inflammation af gingiva, der ofte forårsages af plak på tænderne. Prædisponerende faktorer for sådanne infektioner i gingiva er virusinfektioner samt immunosuppression. **Parodontitis** er defineret som inflammation af tændernes periodontium, og dette medfører et irreversibelt tab af væv omkring tanden. **Stomatitis** er inflammation i den orale slimhinde, og denne lidelse ledsages ofte af en sekundær bakteriel infektion. Kronisk stomatitis ses hyppigere hos katte end hunde og er ofte idiopatisk. **Rodabscesser** og åbne frakturer er tilstande, hvor kæbeknoglen er involveret.

Diagnostik

Diagnostik af lidelser i mundhulen stilles ud fra symptomer og undersøgelse af mundhulen. Røntgen er indiceret til at stille diagnosen rodabsces.

Behandling

I mange tilfælde kan behandling og forebyggelse af infektioner i mundhulen klares ved hjælp af antiseptiske midler, f.eks. klorhexidin. Bl.a. kan gingivitis og plakdannelse forebygges ved daglig behandling med klorhexidin (flydende eller gel), plak bør dog desuden fjernes mekanisk. Antibiotika anbefales som hovedregel kun til patienter med lokale eller systemiske tegn på infektion, f.eks. markant hævelse, pus, feber, lymfadenopati eller forhøjet leukocytal. Følgende bør overvejes inden empirisk antibiotikabehandling startes:

1. Empirisk valg bør følge tidligere studier, som har vist at clindamycin (førstevalg) og amoxicillin/klavulansyre (andetvalg) er aktiv mod mundhuleinfektioner hos kat og hund.
2. Dyrkning med resistensundersøgelse anbefales.
3. Kombinationsterapi bør forbeholdes svære infektioner.
4. Varighed af behandling er normalt 7 dage, men ved osteomyelitis anbefales 21-28 dages behandling.

Specifikt for gingivitis er korrekt tandrensning ofte tilstrækkeligt til at bekæmpe inflammation. Behandlingen kan suppleres med antiseptiske midler som beskrevet ovenfor. Rutinemæssig behandling af gingivitis med antibiotika er ikke indikeret. Parodontitis kræver ikke antibiotika, men i stedet professionel periodontal behandling fulgt op af plak-kontrol.

Kæbekirurgi og tandekstrahering

Periodontale behandlinger som tandekstrahering eller kirurgiske indgreb i mundhulen vil medføre en bakteræmi, som ofte er bekæmpet af immunforsvaret efter ca. 20 minutter. Profylaktisk behandling bør derfor kun benyttes til patienter, der ikke immunologisk kan håndtere denne bakteræmi, f.eks. geriatriske patienter, patienter med hjertelidelser eller andre systemiske lidelser og immunosupprimerede patienter. Foruden anvendelse af antiseptiske midler anbefales til disse patienter antibiotikaproylakse i form af clindamycin (5,5-11 mg/kg, PO) eller amoxicillin (20 mg/kg, IM) 20-30 minutter før start af indgreb. Dette kan evt. gentages ca. 6 timer efter et indgreb.

6.4.2 Akut gastroenteritis

Akut gastroenteritis er akut opståede symptomer fra mave-tarmkanalen med vomitus, anoreksi og diarré. Symptomerne opstår inden for timer til dage, og der er ofte tale om en selvbegrænsende lidelse af 1-2 ugers varighed. I de fleste tilfælde skal akut gastroenteritis ikke behandles med antibiotika.

Ætiologi og forekomst

Akut gastroenteritis hos hund og kat er hyppigt forekommende og kan skyldes problemer med foder (intolerance, pludselig ændring i fodring, toksiner), infektiøse agens (bakterier, virus, parasitter), akut pankreatitis eller anatomiske ændringer (f.eks. fremmedlegemer, invaginationer). I overvejelserne omkring ætiologien bør indgå anamnesticke oplysninger om dyrets alder, diarré, vomitus, symptomernes varighed (akut, kronisk eller recidiverende), almen tilstand, vaccinationsstatus, fodring (tørfoder, BARF o.a), "garbaging" (skraldespandsspisere), forekomst af blod i fæces eller vomitus, lignende udbrud i nærområdet samt mulige enteropatogene bakterier isoleret fra dyr eller mennesker i husstanden.

Et nyligt studie viser, at der opstår udtalte forandring i tarmens mikrobiota hos patienter med akut gastroenteritis, hvor der ses et fald i antallet af ”gode bakterier” som bl.a. producerer frie fede syrer i tarmen (*Blautia* spp., *Faecalibacterium* spp. og *Turicibacter* spp.) (27). Bakterier, der tidligere blev klassificeret som patogener og en årsag til akut gastroenteritis, såsom *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* og enteroinvasive/enteropatoogene *E. coli*, bliver nu klassificeret som opportunistiske patogener (22). I en stor undersøgelse af 260 hunde med akut diarré fandt man kun ovennævnte opportunistiske patogener i fæcesprøver fra 10% af hundene (3).

Campylobacter

Campylobacter forekommer i nogenlunde samme frekvens hos klinisk raske og klinisk syge dyr. *C. jejuni* og *C. upsaliensis* forekommer hyppigst med en prævalens mellem 0 og 53% (22). Det er sjældent at campylobacterinfektioner giver kliniske symptomer. I ét studie var prævalensen af *C. jejuni* og *C. upsaliensis* dog dobbelt så høj i unge hunde under 1 år med diarré sammenlignet med raske unghunde. Denne sammenhæng blev ikke vist hos ældre hunde, og det tyder derfor på at campylobacteriose er mest relevant i yngre hunde (2). Kliniske symptomer er slimet eller vandig diarré, der til tider er blodig, feber i 3-7 dage, vomitus og anoreksi. De kliniske symptomer kan forværres ved samtidig infektion med andre enteropatoogene organismer som parvovirus, *Giardia*, endoparasitter eller *Salmonella*. Infektioner med *Campylobacter* er en zoonose, og ejer skal informeres om hygiejnetiltag for at mindske risikoen for smitte i hjemmet.

Salmonella

Klinisk salmonellose er sjældent i veterinær smådyrspraksis. I udenlandske studier er prævalensen 0-4% hos symptomfrie hunde og 0-9% hos hunde med diarré (22). Forekomsten af *Salmonella* har vist sig markant højere hos hunde og katte, der fodres med rått foder, f.eks. BARF (17, 20). Infektionerne er oftest asymptomatiske, men kan i nogle tilfælde give symptomer som feber, nedstemthed, opkastning og diarré. Denne patientgruppe kræver støttende behandling og monitorering for sepsis. *Salmonella* er en zoonose og ejer skal informeres om hygiejnetiltag for at mindske risikoen for smitte i hjemmet.

Clostridium difficile

C. difficile er en almindelig enteropatoogen bakterie hos mennesker og hos hest. Den kliniske signifikans af toksigene *C. difficile* hos hund og kat er dog ikke klarlagt. Bakterien findes i afføringen i 0-58% af klinisk raske hunde, hyppigst i yngre hunde (22). Hos hunde med diarré blev *C. difficile* verificeret i 10-21% af individer (3, 33).

Clostridium perfringens

C. perfringens er en opportunistisk patogen, som er fundet i 11-100% af raske hunde og 43-63% af raske katte. Hos hunde med diarré er prævalensen 27-86% (22, 24, 27, 30). Kliniske symptomer på *C. perfringens* infektioner strækker sig fra akut til kronisk tynd- og tyktarmsdiarré til akut hæmoragisk diarré syndrom (AHDS, se senere afsnit) (22, 23, 30). *C. perfringens* deles op i 5 hovedgrupper (A-E) baseret på tilstedeværelsen af toxintype. Den hyppigst forekommende hos hund og kat er type A. Der er for nylig

identificeret 2 undergrupper af enterotoxin A; NetE og NetF. Disse kan måske i fremtiden bidrage til at identificere mere alvorlige infektioner, hvor behandling med antibiotika kan blive nødvendig (23).

Escherichia coli

Betydningen af enteropatoogene eller enterotoxin-producerende *E. coli* for udvikling af akut og kronisk diarré hos hund og kat er stadig noget uklart. Enteroinvasive *E. coli* har dog vist sig at have betydning for udvikling af en sjælden diagnose, histiocytær colitis, som er beskrevet hos Boxer og Fransk Bulldog (4, 21). Denne sygdom er uddybet i et senere afsnit, og må ikke forveksles med IBD (inflammatory bowel disease), som også findes hos disse racer (18).

Fæces dyrkningssvar skal altid fortolkes med forsigtighed, fordi de fleste af bakterierne også kan dyrkes fra raske dyr.

Behandling

Behandling af akut gastroenteritis retter sig primært mod at stoppe og erstatte væsketabet, mens der ved anatomiske årsager skal foretages relevant kirurgisk intervention. Antibiotika har tidligere været en fast del af behandlingen af akut gastroenteritis, men det har vist sig at mange af infektionerne er selvbegrænsende, og støttende terapi vil derfor i langt de fleste tilfælde være tilstrækkelig.

Infektioner i mavetarmkanalen er ofte selvbegrænsende og antibiotikabehandling er sjældent nødvendig.

Behandling af mave-tarmlidelser med antibiotika kræver nøje overvejelse, da unødigt brug vil interferere med mave-tarmkanalens normale mikrobiota samt selektere for resistente stammer. Antibiotika bør forbeholdes lidelser med svær mukosaskade sekundært til parvovirus, ved kraftigt påvirket almentilstand, eller ved kliniske tegn på sepsis (se kap. 6.8). Valg af antibiotika bør så vidt muligt baseres på et dyrkningssvar når dette er muligt.

Tabel 1. Antibiotika som typisk har effekt overfor specifikke enteropatogener.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
<i>Campylobacter</i> spp.	Erythromycin (10 -15 mg/kg, PO, BID i 5-10 dage).	OBS: Er ofte selvbegrænsende infektioner. Antibiotikabehandling anbefales kun ved tegn på kraftigt påvirket almentilstand. Ved tegn på sepsis henvises til kap. 6.8.
<i>Clostridium perfringens</i>	1. Amoxicillin 10 mg/kg BID i 5-7 dage. 2. Metronidazol 10-20 mg/kg for hunde og 62,5 mg i alt for katte, PO, BID i 5-7 dage.	
<i>Salmonella</i> spp.	Udelukkende baseret på resistensbestemmelse.	

Akut hæmorrhagisk diarré syndrom (AHDS)

AHDS er et specifikt syndrom med nekrotiserende enteritis (tidligere betegnet HGE), som har et akut forløb med blodig diarré og risiko for svær dehydrering. AHDS kan hurtigt udvikle sig til en livstruende tilstand. NB: De fleste hunde med akut gastroenteritis med let blodtilblandet fæces lider ikke af AHDS. I patienter med AHDS ses der en mindsket forekomst af vigtige bakterier i tarmkanalens mikrobiota (*Blautia* spp., *Faecalibacterium* spp. og *Turicibacter* spp.). Denne ændring faciliterer sporulation og vækst af f.eks. toxinproducerende *Clostridium perfringens*. Der er i den forbindelse fundet en sammenhæng mellem AHDS og forekomst af *C. perfringens* enterotoxin (22, 23, 30).

Patienter med akut hæmorrhagisk diarré syndrom er en gruppe, hvor empirisk valg af antibiotika i nogle tilfælde kan være nødvendig, men langt fra alle har brug for antibiotika. **De flest tilfælde er selvlimiterende ved understøttende terapi.** Studier har vist, at behandling med amoxicillin/klavulansyre ikke umiddelbart forkorter perioden med diarré og opkastning, når der er tale om aseptisk AHDS (29). De kliniske symptomer kan dog udvikle sig hurtigt, og behandling kan da være påkrævet før der foreligger et dyrknings-svar (dyrkning er altid indikeret). Ved AHDS er der brud på den mukosale barriere og dermed risiko for en hurtig forværring og udvikling af sepsis. Lidelsen er i disse tilfælde potentielt fatal og kræver indlæggelse med døgnmonitorering. Det anbefales derfor at følge patienten nøje for udvikling af kliniske symptomer på sepsis og behandle derefter (se nedenstående).

Patienter med blodig diarré kan opdeles i 3 grupper:

1. Mild blodig diarré og ingen tegn på klinisk dehydrering eller anden systemisk påvirkning.
 2. Svær blodig diarré med klinisk dehydrering men ingen tegn på sepsis.
 3. Svær blodig diarré med klinisk dehydrering og tegn på sepsis.
- Tegn på sepsis inkluderer bl.a. forhøjet puls, hurtig eller langsom respiration, høj eller lav temperatur og enten leukocytose eller leukopeni (se kap. 6.8).

Anbefalet behandling:

- » **Gruppe 1:** Det anbefales at patienter fra gruppe 1 hjemsendes på støttende behandling uden antibiotose, f.eks. præ- og probiotika samt diætskifte. Klienten orienteres om at kontakte klinikken straks ved forværring af tilstanden.
- » **Gruppe 2:** Patienter fra gruppe 2 bør indlægges til væsketerapi og tæt monitorering for tegn på sepsis. Under indlæggelsen gives anden støttende behandling, f.eks. antiemetika, smertebehandling, præ- og probiotika samt assisteret enteral ernæring.
- » **Gruppe 3:** Patienter fra gruppe 3 indlægges til intensiv væskebehandling og parenteral antibiotose. De fleste patienter responderer på ampicillin (10-20 mg/kg, IV, hver 6.-8. time). Ved manglende respons eller forværring kombineres med enrofloxacin 5 mg/kg, IV, hver 24. time. Enrofloxacin anvendes dog ikke til dyr, som ikke er udvoksede. Endvidere henvises til kapitel 6.8 omhandlende sepsis.

Akut hæmorrhagisk diarré syndrom (AHDS) skal kun behandles med antibiotika ved tegn på sepsis.

6.4.3 Gastritis

Ætiologi

Det er sjældent at ætiologien bag tilfælde med gastritis fastlægges, men følgende bør bl.a. overvejes: Systemiske lidelser, fremmedlegemer, foderallergi/intolerance, lægemidler og infektioner. *Helicobacter* spp. har vist sig som et vigtigt patogen ved gastritis humant, hvorimod betydningen er mere uklar hos hunde og katte. Der er gennem årene blevet isoleret en række forskellige *Helicobacter* species fra hunde og katte, bl.a. *H. felis*, *H. bizozeronii*, *H. salomonis* og *Candidatus Helicobacter heilmannii*. Bakterierne forekommer hyppigt i ventrikelslimhinden, både hos klinisk raske patienter, men også hos patienter med kronisk gastritis. I nogle studier hældes til den teori at visse species kan være patogener, men andre studier konkluderer, at der ikke findes nogen signifikant sammenhæng mellem infektion og kliniske symptomer.

Diagnostik

Symptomer på gastritis er anoreksi, melæna, hæmatemesi og vomitus med indhold af foder eller galde. *Helicobacter* spp. kan hyppigt verificeres ved mikroskopi af ventrikelbiopsier. Disse skrueformede bakterier er lokaliseret i mucus, krypter eller i parietalcellerne. Speciesdiagnostik udføres ved PCR analyser, som pt. kun udføres til videnskabeligt brug og ikke i diagnostisk øjemed.

Behandling

Gastritis er en inflammatorisk lidelse, og behandling med antibiotika er **ikke** indikeret, da betydningen af *Helicobacter* eller andre bakterier for udvikling af gastritis er uklar. Ved ulcus ventrikuli behandles udelukkende med protonpumpehæmmer initialt, og der suppleres **kun** med antibiotika i tilfælde af udvikling af sepsis ved perforeret ulcus med peritonitis (se kap. 6.8). Af protonpumpehæmmere er omeprazole og pantoprazole de meste potente.

6.4.4 Inflammatory bowel disease

Ætiologi, forekomst og diagnostik

Inflammatory bowel disease (IBD) er en gruppe af kroniske inflammatoriske lidelser i mave-tarmkanalen, som giver kronisk anoreksi, vomitus og diarré af en varighed på mere end 4 uger. Diagnosen stilles ud fra ventrikel- og tarmbiopsier. Følgende typer af IBD er defineret:

1. Lymfoplasmacytær enteritis/colitis.
2. Eosinofil enteritis/colitis.
3. Lymfangiektasi.
4. Histiocytær (granulomatøs) colitis.

Behandling

Det er vist at prednisolon alene er lige så effektivt til behandling for IBD som prednisolon i kombination med metronidazol. Det anbefales derfor, at man **kun** benytter prednisolon eller andre immunosuppressive lægemidler samtidig med foderkorrektur.

Histocytær/granulomatøs ulcerativ colitis hos Boxer og Fransk Bulldog skyldes en entero-invasiv *E. coli* i colonocyterne ("Adherent and Invasive *Escherichia coli*", AIEC), og det er den eneste af IBD-typerne, hvor antimikrobiel behandling er indikeret. Diagnosen kan stilles ud fra kolonbiopsier med standard histopatologisk undersøgelse samt en FISH (fluorescent in situ hybridization) analyse af biopsier. Se yderligere information på Cornell University College of Veterinary Medicine webpage www.vet.cornell.edu/labs/simpson. Klinisk respons er set efter langvarig antibiotikabehandling, op til 4-6 uger med fluorokinolon (5).

Patienter med inflammatoriske mave-tarmlidelser bør behandles med immunosuppressive lægemidler samt diæt. Antibiotika bør ikke anvendes medmindre der er tale om histiocytær/granulomatøs colitis.

6.4.5 Intestinal dysbiose

Intestinal dysbiose kan defineres som en uhensigtsmæssig forskudt sammensætning af tarmens mikrobiom. Ofte er der tale om en nedsat diversitet i mikrobiomets sammensætning. Dette er også tilfældet i en del patienter, som tidligere ville være diagnosticeret med SIBO (small intestinal bacterial overgrowth). I disse patienter er der altså snarere tale om nedsat diversitet end bakteriel overvækst i tarmen.

Intestinal dysbiose ses ofte, men ikke udelukkende, ved kronisk gastroenteritis hos hund og kat. Der findes pt ingen validerede tests, som alene kan indikere tilstedeværelsen af dysbiose, derfor er diagnosen oftest tentativ.

Behandling

For at reverttere dysbiose bør der fokuseres på at reducere sygdomsprocesserne i tarmen ved at reducere elementer, der kan trigge et sensitivt gastrointestinalt immunforsvar. **Brug af antibiotika bør så vidt muligt undgås**, fordi det nedsætter diversiteten i tarmen og dermed potentielt kan forværre tilstanden. Patienter mistænkt for dysbiose skal udredes for underliggende GI-lidelser. For hunde med kroniske GI symptomer anbefales følgende tilgang i nævnte rækkefølge;

1. Undersøg for intestinale parasitter, og evaluer blodprøver for B12, folinsyre, samt evt. cPL og TLI.
2. Undersøg om lidelsen er foder-responsiv ved at gennemføre et fodertrial med hypoallergen diæt i 4 uger.
3. Hvis fodertrial ikke har effekt, kan præ- og/eller probiotika evt. suppleres.
4. Udtag intestinale biopsier ved endoskopi eller laparoskopi til histopatologisk vurdering.
5. Ved manglende effekt af ovenstående tiltag, sammenholdt med svar på histopatologi, undersøges om lidelsen er steroid-responsiv.
6. Ved manglende effekt af steroid kan suppleres med andet immunosupprimerende terapi såsom ciclosporin.
7. Ved manglende effekt af alle øvrige tiltag, undersøges om lidelsen er antibiotika-responsiv.

Der er meget lidt evidens for effekt af antibiotika mod dysbiose, og en sådan behandling kan som nævnt forværre tilstanden. De følgende anbefalinger afspejler, hvad der i enkelte studier har vist sig at kunne have en effekt; Førstevalget er tylosin (10-15 mg/kg, PO, BID eller TID). Dette stof er dog besværligt at anvende, da det pt ikke findes registreret til familiedyr. Andetvalget er metronidazol (10 mg/kg, PO, BID eller TID). Bemærk at metronidazol er kritisk vigtigt humant og højt oppe i antibiotikapiramiden (Fig. 1, kap 1.7). Behandlingsvarigheden afhænger af klinisk respons.

Det anbefales at patienter, som ikke responderer på nogle af ovenstående behandlingsforslag, eller recidiverer efter seponering, udredes grundigt i stedet for at vedblive med at gentage antibiotikaregimer.

6.4.6 Giardiasis

Giardiasis forårsages af protozoen *Giardia intestinalis* (syn. *G. duodenalis*, *G. lamblia*). Infektion er medtaget i dette kapitel, fordi antibiotika ofte anvendes som behandling, selv om det som regel er unødvendigt.

Diagnostik

På grund af den intermitterende udskillelse af *Giardia intestinalis* har én enkelt afføringsprøve en sensitivitet på 70%. Ved at indsamle afføringsprøver over en 3-5 dages periode kan man dog forbedre sensitiviteten (1, 14, ESCCAP guidelines). Følgende metoder kan anvendes til diagnostik af Giardia:

1. Giardia IDEXX ELISA snaptest (sensitivitet 89%/specificitet 100%) er en in-house test, som er udbredt i mange klinikker.

2. Immunofluorescens farvning eller PCR test bruges på diagnostiske laboratorier.
3. Ved zink sedimentation på diagnostiske laboratorier kan man endvidere se cyster. Zink flotation teknikken har samme sensitivitet som IDEXX snaptesten.
4. I friske fæcesprøver kan ovoide cyster eller motile pæreformede trophozoitter ses ved mikroskopi af et direkte smear af fæces.

OBS: Ved saltflotation, der benyttes i mange klinikker til diagnosticering af rundorm, bliver cysterne deforme, så derfor kan metoden ikke benyttes.

Behandling

Behandling af giardiasis hos hund og kat er beskrevet nedenfor og bør kombineres med intensiv hygiejne management.

- » Førstevalg er fenbendazol (50 mg/kg, PO, SID i 5 dage). Behandling kan gentages hvis de kliniske symptomer og udskillelse af oocyster fortsætter.
- » En anden mulighed er en kombinationstablet med febantel/pyrantel/praziquantel (5,0 mg/kg febantel, 14,4 mg/kg pyrantel, 5,0 mg/kg praziquantel) PO, SID i 3 dage (ESCCAP guidelines).
- » Metronidazol (25 mg/kg BID i 5 dage) er også effektivt, men bør forbeholdes refraktære tilfælde.

Vask af patienten med en shampoo indeholdende klorhexidin digluconat er nødvendigt ved starten og slutningen af behandling for at nedsætte risikoen for re-infektion. Rengøring og desinfektion af det lokale miljø (herunder f.eks. kurv, drikke/madskål og kattebakke) anbefales i forbindelse med opsamling af afføring.

For forebyggelse og information om andre protozoer (f.eks. *Cryptosporidium*) henvises endvidere til European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (ESCCAP) guidelines på www.ESCCAP.org.

Tablet 2. Generelle anbefalinger om antibiotikabrug ved tilstande i tarmkanalen (adaptreret fra (15)). Der henvises til de sygdomsspecifikke afsnit for specifikke anbefalinger om produkter, dosis, og behandlingslængde.

Antibiotikabehandling er ikke indikeret ved:

- » Akut non-hæmoragisk og hæmoragisk enteritis uden tegn på sepsis.
- » Påvisning af specifikke enteropato gener medmindre der samtidig er kraftig påvirkning af almentilstanden og/eller tegn på sepsis.
- » Akut hæmoragisk diarré syndrom (AHDS) uden tegn på sepsis.
- » Intestinal dysbiose, bortset fra sjældne tilfælde (se tekst).
- » Giardia infektion – disse skal først behandles med fenbendazol.
- » Inflammatory bowel disease (IBD), medmindre det er granulomatøs/histiocytær colitis.

Antibiotikabehandling er indikeret ved:

- » Akut hæmoragisk diarré syndrom (AHDS) ved tegn på sepsis.
- » Granulomatøs/histiocytær colitis.
- » Fund af enteropato gener med tegn på kraftigt påvirket almentilstand og/eller sepsis.
- » Parvovirus infektioner.

Referencer

1. Bouzid, M., Halai, K., Jeffreys, D., Hunter, P.R. 2015. The prevalence of *Giardia* infection in dogs and cats, a systematic review and meta-analysis of prevalence studies from stool samples. *Vet Parasitol.* 207: 181-202.
2. Burnens, A.P., Angéloz-Wick, B., Nicolet, J. 1992. Comparison of *Campylobacter* carriage rates in diarrheic and healthy pet animals. *Zentralblatt für Reihe B, Journal of veterinary medicine series B.* 39: 175-80.
3. Cave, N.J., Marks, S.L., Kass, P.H., Melli, A.C., Brophy, M.A. 2002. Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc.* 221(1): 52-9.
4. Craven, M., Dogan, B., Schukken, A., Volkman, M., Chandler, A., McDonough, P.L., Simpson, K.W. 2010. Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. *J Vet Int Med.* 24: 819-824.
5. Craven, M., Mansfield, C.S., Simpson, K.W. 2011. Granulomatous colitis of boxer dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 41: 433-445.
6. Dandrieux, J.R.S. 2016. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *J Small Anim Pract.* 57: 589-599.
7. Fiechter, R., Deplazes, P., Schnyder, M. 2012. Control of *Giardia* infections with ronidazole and intensive hygiene management in a dog kennel. *Vet Parasitol.* 187: 93-98.
8. Fine, D.H., Hammond, B.F., Loesche, W.J. 1998. Clinical use of antibiotics in dental practice. *Int J Antimicrob Agents.* 9: 235-238.
9. Gorrel, C. 2008. Small animal dentistry. Appendix antibiotics and antiseptics. In: *Veterinary Practice* 2008; 227-235. Saunders Elsevier.
10. Hall, E.J. 2011. Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. *Vet Clin Small Anim.* 41: 273-286.
11. Harvey, C.E., Thornsberry, C., Miller, B.R., Shofer, F.S. 1995. Antimicrobial susceptibility of subgingival bacterial flora in dogs with gingivitis. *J Vet Dent.* 12: 151-155.
12. Harvey, C.E., Thornsberry, C., Miller, B.R., Shofer, F.S. 1995. Antimicrobial susceptibility of subgingival bacterial flora in cats with gingivitis. *J Vet Dent.* 12: 157-160.
13. Honneffer, J.B., Minamoto, Y., Suchodolski, J.S. 2014. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation in cats and dogs. *World J Gastroenterol.* 20: 16489-97.
14. Irwin, P.J. 2002. Companion animal parasitology: a clinical perspective. *Int J Parasitol.* 32: 581-93.
15. Information från Läkemedelsverket (Swedish Medical Products Agency). Årgang 27- supplement-oktober/november 2016 (www.lakemedelsverket.se).
16. Jergens, A.E., Crandell, J., Morrison, J.A., Deitz, K., Pressel, M., Ackermann, M., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., Evans, R. 2010. Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *J Vet Int Med.* 24: 269-277.
17. Joffe, D.J. & Schlesinger, D.P. 2002. Preliminary assessment of the risk of *Salmonella* infections in dogs fed raw chicken diets. *Can Vet J.* 43: 441-442.
18. Kathrani, A., Werling, D., Allenspach, K. 2011. Canine breeds at risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Vet Rec.* 169: 635.
19. Kilpinen, S., Spillmann, T., Syrjä, P., Skrzypczak, T., Louhelainen, M., Westermark, E. 2011. Effect of tylosin on dogs with suspected tylosin-responsive diarrhea: a placebo-controlled, randomized, double-blinded, prospective clinical trial. *Acta Vet Scand.* 53: 26.
20. Lefebvre, S.L., Reid-Smith, R., Boerlin, P., Weese, J.S. 2008. Evaluation of the risk of shedding *Salmonella* and other potential pathogens by therapy dogs fed raw diets in Ontario and Alberta. *Zoonoses Public Health.* 55: 470-480.
21. Manchester, A.C., Hill, S., Sabatino, B., Armentano, R., Carroll, M., Kessler, B., Miller, M., Dogan, B., McDonough, S.P., Simpson, K.W. 2013. Association between granulomatous colitis in French bulldogs and invasive *Escherichia coli* and response to fluoroquinolone antimicrobials. *J Vet Int Med.* 27: 56-61.
22. Marks, S.L., Rankin, S.C., Byrne, B.A., Weese, J.S. 2011. Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: Diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *J Vet Intern Med.* 25: 1195-1208.
23. Mehdizadeh, G.I., Parreira, V.R., Nowell, V.J., Nicholson, V.M., Oliphant, K., Prescott, J.F. 2015. A novel pore-forming toxin in type A *Clostridium perfringens* is associated with both fatal canine hemorrhagic gastroenteritis and fatal foal necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 10: e0122684.
24. Minamoto, Y., Dhanani, N., Markel, M.E., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S. 2014. Prevalence of *Clostridium Perfringens*, *Clostridium Perfringens enterotoxin* and dysbiosis in fecal samples of dogs with diarrhea. *Vet Microbiol.* 174: 463-473.

25. Mortier, F., Strohmeier, K., Hartmann, K., Unterer, S. 2015. Acute haemorrhagic diarrhea syndrome in dogs: 108 cases. *Vet Rec.* 176: 627.
26. Simpson, K.W., Jergens, A.E. 2011. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet Clin Small Anim.* 41: 381-398.
27. Suchodolski, J.S., Markel, M.E., Garcia-Mazcorro, J.F., Unterer, S., Heilmann, R.M., Dowd, S.E., Kachroo, P., Ivanov, I., Minamoto, Y., Dillman, E.M., Steiner, J.M., Cook, A.K., Toresson, L. 2012. The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 7: 1-13.
28. Suchodolski, J.S. 2016. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dog and cats. *Vet J.* 215: 30-37.
29. Unterer, S., Strohmeier, K., Kruse, B.D., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. 2011. Treatment of aseptic dogs with hemorrhagic gastroenteritis with amoxicillin/clavulanic acid: a prospective blinded study. *J Vet Int Med.* 25: 973-979.
30. Unterer, S., Busch, K., Leipzig, M., Hermanns, W., Wolf, G., Straubinger, R.K., Mueller, R.S., Hartmann, K. 2014. Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *J Vet Intern Med.* 28: 52-58.
31. Unterer, S., Lechner, E., Mueller, R.S., Wolf, G., Straubinger, R.K., Schulz, B.S., Hartmann, K. 2015. Prospective study of bacteraemia in acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs. *Vet Rec.* 176: 309.
32. Washabau, R.J. & Day, M.J. 2012. *Canine and feline gastroenterology.* Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri. Chapter 56-57, p. 606-728.
33. Weese, J.S., Staempfli, H.R., Prescott, J.F., Kruth, S.A., Greenwood, S.J., Weese, H.E. 2001. The roles of *Clostridium difficile* and enterotoxigenic *Clostridium perfringens* in diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med.* 15: 374-378.
34. Weese, J.S. 2011. Bacterial enteritis in dogs and cats: diagnosis, therapy and zoonotic potential. *Vet Clin Small Anim.* 41:287-309.

6.5 Genitale organer

6.5.1 Generelle forhold

Hos både hund og kat findes normalt en bakteriel blandingsflora i vagina, vestibulum og præputium (1, 2). Denne flora svarer til de bakterier, der findes i det perineale område. Vaginalfloraen varierer en del i sammensætningen i forhold til dyrets østrale cyklus, og man ser en mere udbredt bakteriel vækst (kvalitativt og kvantitativt) hos dyr i brunst i forhold til i anøstrus. Modsat tidligere overbevisning er uterus ikke steril, og der er normalt en begrænset forekomst af forskellige bakterier i alle stadier af den østrale cyklus, primært i diøstrus. Derudover reflekterer den vaginale flora ikke den uterine flora i sunde og raske tæver (3).

Parring og drægtighed

Tilstedeværelsen af en bakterieflora er normalt, og behandling med antibiotika kan forstyrre den vaginale flora, kan have en negativ effekt på fertilitet samt være med til at selektere for resistente stammer (4). Kun kombinationen af kliniske tegn og renkultur ved bakteriologisk dyrkning og/eller mellem til kraftig bakteriel vækst, især af *E. coli*, β -hæmolytiske streptokokker som *Streptococcus canis*, eller *Mycoplasma canis*, indikerer inflammation og kræver antibiotisk behandling.

Af hensyn til risikoen for fosterskader tilrådes det generelt kun at behandle drægtige tæver og hunkatte med antimikrobielle stoffer og anden medicin, hvor dette er specielt påkrævet ved alvorlig sygdom (5). Aminopenicilliner som amoxicillin +/- klavulansyre er førstevalg ved behandling af infektiøse tilstande hos drægtige hunde og katte.

Spermiogenese

Data om reprotoksicitet af antibiotika mangler på mange områder, men aminopenicilliner som amoxicillin +/- klavulansyre og fluorokinoloner som enrofloxacin, kan ofte anvendes til handyr uden kendte negative effekter på spermiogenesen. Ligesom hos hundyr er antibiotisk behandling af handyr dog kun indiceret ved sygdom, og det frarådes at behandle sunde avlsdyr med antibiotika, idet det vil påvirke den naturlige balance i bakteriefloraen i genitalorganerne.

6.5.2 Juvenil vaginitis

Juvenil vaginitis ses af og til som hvidt til gulligt flåd fra vagina hos ellers upåvirkede præpubertale tæver. Flåd ophører normalt i forbindelse med den første østralcyklus. Lokal behandling med klorhexidin eller en anden mildt desinficerende opløsning eller kortvirkende østrogensalver kan overvejes. Juvenil vaginitis bør kun behandles med systemisk antibiotika hvis der samtidig ses en urinvejsinfektion (se kap. 6.3).

6.5.3 Vaginitis hos udvoksede dyr

Ætiologi og forekomst

Vaginitis er næsten altid sekundær og kan skyldes urin pooling, vaginalstrikturer, fremmedlegemer, neoplasi eller en forstørret klitoris/penis hvis hunden er f.eks. hermafrodit eller pseudohermafrodit.

Diagnostik

Digital og vaginoskopisk undersøgelse af vagina og vaginal cytologi hos dyr med karakteristiske symptomer (vaginalt flåd) skal suppleres med en bakteriologisk dyrkning. I tilfælde af tidligere antibiotisk behandling bør en mykologisk undersøgelse også foretages.

Behandling

Den primære årsag bør om muligt fjernes for at opnå langsigtet behandlingssucces. Lokal behandling er førstevalg og omfatter afvaskning/skylning med milde antiseptiske væsker. Dette kan evt. følges op med antibiotikabehandling i henhold til dyrkning og resistenssvar. Humane Lactobacillus præparater virker ikke, fordi den vaginale pH ikke er sur, men snarere neutral eller lidt alkalisk.

6.5.4 Akut metritis

Ætiologi og forekomst

Akut metritis er en bakterielt induceret infektion i uterus. Den opstår som regel i forbindelse med abort, dystoki, uren fødselshjælp eller tilbageholdt efterbyrd. En nedsat uterustonns disponerer for akut metritis. Normalt er der tale om en ascenderende bakteriel infektion med bakterier som *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. eller korynebakterier (4).

Diagnostik

Der ses purulent ildelugtende flåd fra vulva, nedstemthed, agalakti, feber, anoreksi hos tæven og hvalpe, der er urolige og skriger. Der udtages svaberprøve fra den kraniale vagina til bakteriologi, og hvis det drejer sig om abort i sidste tredjedel af drægtigheden eller fødsel af svage hvalpe, bør det overvejes at indsende serum til test for *Brucella canis*. Obs: Brucellose er en zoonose.

Behandling

Der iværksættes hurtigst muligt behandling med aminopenicilliner som amoxicillin +/- klavulansyre, hvilket tåles godt af eventuelle hvalpe eller killinger. Hvis ioniseret calcium er for lavt i blodprøver, suppleres med calcium (IV, SC eller PO). Akut metritis kan være livstruende, og behandling mod septisk shock kan blive nødvendigt (se kap. 6.8). Ved per akut præsentation bør man være opmærksom på risiko for peritonitis og ruptur af uterus. Lokal intrauterin antibiotisk behandling via transcervikal applikation kan være et alternativ eller bruges som tilføjelse til systemisk antibiotika. Aglepristone virker ikke efter fødslen pga. lave progesteronkoncentrationer. Kontraktionsfremmende midler som oxytocin og PGF2α/PGF2α-analoger understøtter uterine kontraktioner.

6.5.5 Endometritis / cystisk endometriehyperplasi (CEH)

Ætiologi og forekomst

Endometritis, og specielt parringsinduceret endometritis (breeding-induced endometritis, BIE), er blevet en vigtig sygdom hos tæver (7-10). Tæver med cystisk endometriehyperplasi (CEH) har forlænget uterin clearance og er disponeret for BIE (8, 9, 11).

Diagnostik

En korrekt diagnose er svær og det er oftest nødvendigt at udtage uterusbiopsier (12, 13). Uterus skylleprøver til cytologi og bakteriologisk dyrkning kan være et alternativ, men har lavere sensitivitet og specificitet end biopsier. Udtagning af prøverne er associeret med en vis risiko for pyometra. Stor viden om histologisk vurdering af biopsier er essentielt (7, 12), og derfor bør eksperter konsulteres. Akut endometritis er hyppigt associeret med eosinofil infiltration; kronisk endometritis med lympho-/lymphoplasmacytær infiltration (12). De fleste hunde er infertile, men ellers uden kliniske tegn på sygdom. Der kan dog evt. ses andre kliniske tegn som flåd fra vulva og nedstemthed. Forlænget uterin clearance efter parring indikerer BIE. Dette kan påvises ved ultralydsskanning, som også kan give et billede af inflammationens udbredelse, særligt i akutte tilfælde (13, 14). Vaginal cytologi og dyrkning fra vagina er normalt ikke indikative (3); blodparametre er oftest uændrede og inden for referencerammen for raske hunde. Før opstart af behandling skal en bakteriologisk prøve fra uterus sendes til dyrkning.

Behandling

Akut endometritis behandles hyppigst systemisk med amoxicillin/klavulansyre i 5-7 dage eller sulfa/TMP i 7-10 dage. Lokal intrauterin behandling med f.eks. penicilliner eller cefalosporiner sammen med – eller i stedet for – systemisk behandling kan overvejes efter dyrkningsresultat. Lokal intrauterin behandling med antibiotika kræver transcervikal kateterisering. Samtidig brug af aglepristone og evt. PGF2α eller PGF2α analoger anbefales også, særligt hvis der er væske i uterus. Vær opmærksom på bivirkninger af PGF2α/PGF2α-analoger (anorexi, opkast, diarré), og brug dem kun hvis cervix er åben. Bivirkninger kan minimeres med brug af lave doseringer. Ultralydsundersøgelser er vigtige for at bekræfte behandlingseffekten. I tilfælde med **forlænget uterin clearance og mistanke om BIE** kan sulfa/TMP anvendes PO empirisk i 4 dage. Hvis der ses **kroniske forandringer** ved histologi, anbefales op til 2 ugers brug af sulfa/TMP (førstevalg) eller fluorokinoloner som enrofloxacin (andetvalg; kun efter bakteriologisk dyrkning og resistenssvar) for at øge drægtighedschancen (11). Hvis der er væske i uterus, anbefales igen samtidigt aglepristone og/eller evt. PGF2α eller PGF2α analoger. Ved tilbagefald er det normalt nødvendigt at ovariehyستerektomere.

6.5.6 Pyometra

Ætiologi og forekomst

Pyometra er hyppigst i diøstrus (> 60% af tilfælde). Den eksakte ætiologi og patogenese er endnu ikke kendt. Klassisk, CEH-associerede degenerative forandringer menes at give

gode betingelser for uterusinfektioner med opportunistiske bakterier (primært *E. coli*), som ascenderer fra vagina (10). Progesteron virker som mediator for sygdommen, og østrogener forværrer progesterons effekter. Alternativt kan der være tale om en lokal uterus irritation (f.eks. på grund af fremmedlegemer), der medfører en trofoblast reaktion og bakteriel proliferation, som inducerer pyometra. Pyometra kan være livstruende, hvis der udvikles sepsis og komplikationer.

Diagnostik

Hvis cervix er åben, ses (muko-)purulent flåd fra skeden. Nedstemthed, appetitløshed, vomitus, polyuri og polydipsi kan være andre klinisk tegn. Derimod er der ikke flåd, hvis cervix er lukket. Dette betyder at pyometra er en differentialdiagnose hos alle intakte tæver med de generelle kliniske tegn. Ultralydsskanning eller evt. røntgen kan verificere tilstanden. Sværhedsgraden af de kliniske tegn, åben eller lukket cervix, og uterus diameter korrelerer ikke nødvendigvis med graden af systemisk sygdom. Bakteriel dyrkning med resistenstest iværksættes straks. Blodprøver udtages desuden for at undersøge for systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS) og vurdering af nyrefunktion.

Behandling

Medicinsk behandling med aglepristone og evt. PGF₂α/PGF₂α-analoger kan iværksættes, såfremt ejeren vil undgå neutralisering pga. senere brug af tæven som avlsdyr og dyret er i god sundhedstilstand og ikke for gammel (bedst < 5 år). Østrogenproducerende ovarietumorer/cyster skal dog være udelukket, da der ellers er forhøjet risiko for tilbagefald. Progesteron skal være > 1 ng/ml for at aglepristone kan virke. I forhold til antibiotisk behandling er førstevalg et præparat, der er effektivt mod Gram-negative bakterier. Som følge af infektionens alvorlighed, anbefales et fluorokinolon (f.eks. enrofloxacin) som førstevalg. Amoxicillin med klavulansyre kan også overvejes, men effekten mod særligt *E. coli* i uterus er mere usikker. Den antimikrobielle behandling bør strække sig over 5-6 dage. En ny protokol med brug af aglepristone på dag 0, 2, 5 og 8 er muligvis mere effektiv end den normale protokol med behandling på dag 0, 1 og 7. Behandlingen skal følges med ultralyd for at bekræfte at uterus tømmes. Alternativt kan **ovariehysterektomi** vælges – se kap. 5.2 for generel beskrivelse af perioperativ antibiotikabehandling.

6.5.7 Mastitis

Ætiologi og forekomst

Infektion i mammae opstår undertiden i laktationsperioden, men ses også i forbindelse med pseudodrægtighed hos hund. De mest almindelige bakterielle fund er *E. coli* og stafylokokker.

Diagnose

Akut mastitis kan udvikle sig til en livstruende systemisk sygdom. De ramte mammae bliver varme, ømme og spændte, der kan udvikles abscesser, huden kan skifte farve, og dyret kan få feber og blive nedstemt. Mælken fra den inficerede kirtel er typisk gullig, brunlig eller blodtilblandet. Efter rengøring af overfladen på brystvorte udtages mælkeprøve til bakteriologisk undersøgelse og resistensbestemmelse.

Behandling

Inficerede kirtler skal udmalkes flere gange dagligt. Hvis mastitis er meget svær og tæven har det dårligt, skal hvalpene fjernes og fodres med mælkeerstatning. Hvis kun en enkelt kirtel er let inficeret kan den ”tapes” for at undgå at hvalpene dier på den inficerede kirtel. Hvis der er gangrænøs mastitis og abscesser, skal abscesser åbnes og tømmes. I de tilfælde kan behandling til forebyggelse af sepsis være nødvendigt. Som førstevalg af antibiotika anbefales amoxicillin med klavulansyre, fordi det er sikkert til tæver og diende hvalpe. Behandlingen bør normalt strække sig over 7-10 dage (16).

6.5.8 Kejsernit

I ukomplicerede tilfælde er antibiotikabehandling i forbindelse med kejsersnit ikke nødvendigt. Hvis uterus er beskadiget, eller hvis fødslen har været kompliceret og langvarig, kan det være indiceret at behandle for at forebygge eventuel spredning af infektiøse agens til blodbanen. Egnede lægemidler er aminopenicilliner, f.eks. amoxicillin +/- klavulansyre.

6.5.9 Balanopostitis

Mukoidt til pus-lignende flåd fra preputium ses hyppigt hos hunde og er normalt ikke tegn på inflammation, men kun preputial smegma (debris fra epithelceller og akkumulering af væsker som urin og sæd). Smegma kan være til gene for ejeren, men er ikke farligt for hunden, som derfor ikke behøver antibiotikabehandling. Kastration (kirurgisk/med GnRH implantat) stopper excessiv smegmaproduktion. Preputial skylning reducerer sværhedsgraden betydeligt.

Balanopostitis er karakteriseret ved inflammatoriske forandringer ved den penile og/eller preputiale slimhinde (rød, fortykket, varm, smertefuld, forstyrret funktion) og ses sjældent hos hunde og katte. Det skyldes enten overvækst af den normale preputiale bakterieflora, misdannelser, fremmedlegemer eller infektion med Herpesvirus. Lokal antibiotikabehandling kan anvendes, såfremt der er svær inflammation og hvis bakteriologisk dyrkning viser en bakterieinfektion. Normalt er systemisk antibiotikaterapi ikke nødvendigt. Daglig preputial rensning med f.eks. 0,9% saltvand eller 0,2% klorhexidin opløsning vil øge chancen for behandlingssucces (17).

6.5.10 Orchitis/epididymitis

Ætiologi og forekomst

Årsagerne kan være traumer, sår eller generel infektøs spredning fra opportunistiske bakterier via blod- eller lymfebanen, eller autoimmune processer (med/uden thyreoiditis). Hyppigst er det unge hunde, der får orchitis/epididymitis, og oftest er også processus vaginalis involveret (periorchiepididymitis). Derudover skal man på baggrund af den øgede tendens til international trafik – specielt med avlsdyr – være opmærksom på mulig, undtagelsesvis, smitte med *Brucella canis* i hunde med orchitis/epididymitis. En ret sjælden årsag hos katte er den feline coronavirus, som er ansvarlig for Felin Infektøs Peritonitis.

Diagnose

I akutte tilfælde er testikel og/eller epididymis forstørret, varm og smertefuld. Bagbenschalthed, purulent flåd og øget slikken i den afficerede region er hyppige kliniske tegn. Kronisk orchitis er ikke smertefuld, men med tiden vil den angrebne testikel atrofiere. Ultralydsskanning samt bakteriologisk dyrkning på anden fraktion af ejakulat (og urin hvis der er cystitis på samme tidspunkt) kan bekræfte diagnosen. Evt. foretages undersøgelse for brucellose (serologi).

Behandling

Antibiotikabehandling alene er som regel ikke tilstrækkelig, og ofte atrofiere testes efterfølgende. Derfor anbefales uni- eller bilateral kastration, afhængig af om avlseønsket bevares. Førstevalg af antibiotika er sulfa/TMP og andetvalg er fluorokinoloner. Behandlingen skal strække sig over minimum 4 uger. Tilbagefald er hyppigt, især ved kort tids behandling. Klinisk undersøgelse og en opfølgende bakteriologisk dyrkning anbefales efter endt behandling for at vurdere behandlingssucces.

6.5.11 Prostatitis

Ætiologi og forekomst

Benign prostatahypertrofi, der oftest ses sammen med prostatacyster, disponerer for prostatainfektion hos ældre hunde (18-20). Prostatitis er usædvanlig hos kat, men er dog set. Infektionerne forårsages oftest af *E. coli*, *Staphylococcus pseudintermedius* eller *Staphylococcus aureus* (18-20).

Diagnostik

De kliniske tegn kan være feber, smerte ved palpation af prostata, blod eller pus fra urethra, ødem i præputium, scrotum og/eller bagben. Ved fund af blod, bakterier og leukocytter i 3. fraktion af ejakulatet samt i urinen er det sandsynligt at prostata er inficeret. Ultralyd kan vise prostatahypertrofi samt bruges til at guide udtagning af finnålsbiopsi fra prostata til videre bakteriologisk og cytologisk undersøgelse. Alternativt kan der foretages trans-rektal massage af prostata, og prostatavæske kan efterfølgende anvendes til videre bakteriologisk undersøgelse samtidig med urindyrkning. Prostatavæske fra den 3.

fraktion af ejakulatet kan også bruges til bakteriologisk dyrkning. Sædopsamling er dog oftest kun mulig ved kronisk prostatitis, fordi den akutte form er meget smertefuld. I så fald skal udtages finnålsbiopsi til diagnosen.

Behandling og prognose

Førstevalg ved bakteriel prostatitis er sulfa/TMP (18-21). I svære eller livstruende tilfælde kan anvendes fluorokinoloner som enrofloxacin, marbofloxacin eller pradofloxacin. Behandlingen kan siden justeres baseret på den bakteriologiske dyrkning og resistensbestemmelse samt stoffers evne til at krydse blod-prostata barrieren (18, 19, 22). Der findes ingen evidensbaseret viden om behandlingens længde ved prostatitis hos hund. Etableret praksis foreskriver behandling i 4 uger i akutte og 4-6 uger i kroniske tilfælde. Kortere behandling kan overvejes i akutte tilfælde, hvor hunden kastreres og klinisk resolution opnås hurtigt. Længere behandling (op til 12 uger) kræves i enkelte kroniske tilfælde, især hvis der er abscesser eller ejeren vælger at undgå kastration (se herunder) i første omgang (19). Forskellige risici ved lang tids brug af antibiotika skal overvejes, herunder antimikrobiel resistens, lever- og nyreproblemer og anæmi (se kap. 1.6, Tabel 4). Særligt for lang tids brug af sulfa/TMP kan der endvidere være risiko for hypothyroidisme, keratokonjunktivitis sicca og non-regenerativ anæmi (alle dosis-afhængige), feber, huderuptioner, aseptisk polyarthritis og blodforandringer som trombocytopeni, neutropeni og hæmolytisk anæmi (alle idiosyncratiske). Kirurgisk kastration eller medicinsk kastration med antiandrogener, evt. kombineret med GnRH agonist implantater, kan også overvejes for at øge chancerne for succesfuld behandling.

Tabel 1. Empirisk valg af antibiotika ved infektioner i de genitale organer.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Juvenil vaginitis	Normalt unødvendigt.	Lokal behandling med klorhexidin eller andet mildt desinficerende kan overvejes; korttidsvirkende østrogensalver kan bruges lokalt.
Vaginitis hos voksne	Vent på dyrkning og resistenssvar.	Lokal behandling med klorhexidin eller andet mildt desinficerende kan være tilstrækkeligt. Identifikation og behandling af primærårsagen er vigtig for behandlingssucces på sigt.
Akut metritis	1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID i 5-7 dage). 2. Sulfa/TMP (15 mg/kg, PO, BID i 5-7 dage). 3. Enrofloxacin (5 mg/kg IV, SID, 5-7 dage) – til livstruende infektioner. Lokal <u>intrauterin</u> antibiotisk behandling med penicilliner eller cefalosporiner kan overvejes sammen med eller i stedet for systemisk behandling.	Understøttes med IV væskebehandling samt evt. kontraktionsfremmende midler (oxytocin/PGF2α/PGF2α-analoger) og hvis nødvendigt calcium. NB: Killinger/hvalpe skal fjernes og gives mælkeerstatning ved brug af antibiotika, som kan være toksiske for dem, f.eks. enrofloxacin eller sulfa/TMP.
Endometritis/cystisk endometrie hyperplasi	Akut endometritis: 1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID i 5-7 dage). 2. Sulfa/TMP (15 mg/kg, PO, BID, i 7-10 dage). Lokal <u>intrauterin</u> antibiotisk behandling med penicilliner eller cefalosporiner kan overvejes sammen med eller i stedet for systemisk behandling. Forlænget uterin clearance og mistanke om Breeding Induced Endometritis (BIE): 1. Sulfa/TMP (15 mg/kg, PO, BID i 4 dage). Kronisk endometritis: 1. Sulfa/TMP (15 mg/kg, PO, BID i op til 2 uger). 2. Enrofloxacin (5 mg/kg, PO, SID i op til 2 uger; kun efter dyrkning og resistenstest) ¹ . Lokal <u>intrauterin</u> antibiotisk behandling med penicilliner eller cefalosporiner kan overvejes sammen med eller i stedet for systemisk behandling.	Akut/kronisk endometritis: Ved væske i uterus kan behandlingen evt. suppleres med aglepristone (10 mg/kg, SC, 2 gang 24 timer i mellem) eller PGF2α/PGF2α-analoger (f.eks. cloprostenol 1 µg/kg, SC).

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Pyometra	Medicinsk behandling: 1. Enrofloxacin (5 mg/kg, PO, SID i 5-6 dage) ¹ . 2. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID i 5-6 dage). Ovariohysterektomi: Antibiotika kun ved moderat til meget forstyrret almentilstand og ved sepsis: Se kap. 6.8.	Aglepristone (10 mg/kg, SC) på dag 0, 2, 5 og 8 (eller dag 0, 1 og 7), hvis nødvendigt i kombination med PGF2α/PGF2α-analoger (f.eks. cloprostenol 1 µg/kg, dag 2-6). NB: Effekten af amoxicillin med klavulansyre mod <i>E. coli</i> i uterus er usikker.
Mastitis	1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID i 5-7 dage).	Udmalkning flere gange dagligt, åbning og tømning af abscesser. NB: Killinger/hvalpe skal fjernes og gives mælkeerstatning ved svære forløb i tæven eller ved brug af andre antibiotika.
Kejsersnit	Antibiotika er kun nødvendigt ved uterus ruptur eller dystoki: 1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID i 5 dage). Se i øvrigt kap. 5.2. om perioperativ anvendelse af antibiotika.	
Balanopostitis	Systemisk antibiose sjældent nødvendigt og anvendes først efter dyrkning og resistenssvar.	Lokal behandling med 0,2% klorhexidin eller anden mild desinficerende opløsning eller saltvand kan overvejes ved kraftig inflammation og infektion påvist ved dyrkning. NB: Flåd fra præputium er oftest ikke balanopostitis, men smegma. Smegma behøver generelt ikke behandles. Hvis der er for meget eller det generer ejeren, kan lokal skylning anvendes. Kastration hjælper mod excessiv smegmaproduktion.
Orchitis/epididymitis	1. Sulfa/TMP (15 mg/kg, PO, BID i mindst 4 uger). 2. Enrofloxacin (5 mg/kg, PO, SID, i mindst 4 uger).	Bi- eller unilateral kastration anbefales, specielt ved kronisk orchitis.
Prostatitis	1. Sulfa/TMP (15-30 mg/kg, PO, BID i 4 uger i akutte tilfælde, 4-6 uger i kroniske tilfælde). 2. Enrofloxacin (5-15 mg/kg, PO, SID i 4 uger i akutte tilfælde, 4-6 uger i kroniske tilfælde), efter dyrkning og resistenstest ¹ . NB: 8-12 ugers behandling ved abscesser og når kastration undgås.	Kirurgisk kastration eller medicinsk behandling med antiandrogener, evt. kombineret med GnRH agonist implantater for medicinsk kastration øger chancen for succesfuld antibiotikabehandling. Kirurgisk behandling af abscesdannelse. NB: Sulfa/TMP kan medføre bivirkninger ved lang tids behandling, som er påkrævet ved prostatitis (se afsnit 1.6).

¹ Alternativt kan anvendes marbofloxacin (2 mg/kg, PO, SID) eller pradofloxacin (3 mg/kg, PO, SID)

Referencer

1. Bjurström, L. & Linde-Forsberg, C. **1992**. Long-term study of aerobic bacteria of the genital tract in breeding bitches. *Am J Vet Res.* 53: 665-669.
2. Holst, B.S., Bergström, A., Lagerstedt, A.S., Karlstam, E., Englund, L., Bäverud, V. **2003**. Characterization of the bacterial population of the genital tract of adult cats. *Am J Vet Res.* 64: 963-968.
3. Maksimović, A., Maksimović, Z., Filipović, S., Rifatbegović, M. **2012**. Vaginal and uterine bacteria of healthy bitches during different stages of their reproductive cycle. *Vet Rec.* 171: 375-376.
4. Groppetti, D., Pecile, A., Barbero, C., Martino, P.A. **2012**. Vaginal bacterial flora and cytology in proestrous bitches: role on fertility. *Theriogenology.* 77: 1549-1556.
5. Rebuelto, M. & Loza, M.E. **2010**. Antibiotic Treatment of Dogs and Cats during Pregnancy. *Vet Med Int.* 2010:385640.
6. Watts, J.R., Wright, P.J., Whithear, K.C. **1996**. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. *J Small Anim Pract.* 37: 54-60.
7. Schlafer, D.H. **2012**. Diseases of the canine uterus. *Reprod Domest Anim.* 47 Suppl 6: 318-322.
8. Freeman, S.L., Green, M.J., England, G.C. **2013**. Uterine fluid from bitches with mating-induced endometritis reduces the attachment of spermatozoa to the uterine epithelium. *Vet J.* 198: 76-80.
9. Freeman, S.L., Green, M.J., England, G.C. **2013**. Prevalence and effect of uterine luminal free fluid on pregnancy and litter size in bitches. *Theriogenology.* 80: 73-76.
10. Versteegen, J., Dhaliwal, G., Versteegen-Onclin, K. **2008**. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology.* 70: 364-374.
11. England, G.C., Moxon, R., Freeman, S.L. **2012**. Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in bitches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. *Theriogenology.* 78: 1611-1617.
12. Gifford, A.T., Scarlett, J.M., Schlafer, D.H. **2014**. Histopathologic findings in uterine biopsy samples from subfertile bitches: 399 cases (1990-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 244: 180-186.
13. Mir, F., Fontaine, E., Albaric, O., Greer, M., Vannier, F., Schlafer, D.H., Fontbonne, A. **2013**. Findings in uterine biopsies obtained by laparotomy from bitches with unexplained infertility or pregnancy loss: an observational study. *Theriogenology.* 79: 312-322.
14. Fontaine, E., Levy, X., Grellet, A., Luc, A., Bernex, F., Boulouis, H.J., Fontbonne, A. **2009**. Diagnosis of endometritis in the bitch: a new approach. *Reprod Domest Anim.* 44 Suppl 2: 196-199.
15. Fieni, F. **2006**. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology.* 66: 1550-1556.
16. Schäfer-Somi, S., Spergser, J., Breitenfellner, J., Aurich, J.E. **2003**. Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies—a retrospective study. *J Vet Med B Infec Dis Vet Public Health.* 50: 343-346.
17. Günzel-Apel, A., Bostedt, H. **2016**. Andrologie des Hundes. In: Reproduktionsmedizin und Neonatologie von Hund und Katze. Schattauer, Stuttgart, Germany: 629-715.
18. Smith, J. **2008**. Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology.* 70: 375-383.
19. Nizański, W., Levy, X., Ochota, M., Pasikowska, J. **2014**. Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. *Reprod Domest Anim.* 49 (Suppl 2): 8-15.
20. Memon, M.A. **2007**. Common causes of male dog infertility. *Theriogenology.* 68: 322-328.
21. Sefatsson, K., Gustafsson, J., Spangsborg, R., Ljungquist, D., Jessen, L.R., Goericke-Pesch, S. **2018**. Clinical efficacy and adverse reactions associated with potentiated sulfonamides in comparison to enrofloxacin in the treatment of acute prostatitis and prostatic abscessation in dogs - A retrospective case control study. Proceedings of the annual congress of EVSSAR, Venice, June 22-23 2018, abstract no 45.
22. Dorfman, M., Barsanti, J., Budberg, S.C. **1995**. Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *Am J Vet Res.* 56: 386-390.

6.6 Luftveje

6.6.1 Generelle forhold

Kliniske tegn på sygdomme i luftvejene kan være mangeartede og inkluderer bl.a. flåd fra nares, produktiv eller nonproduktiv hoste, respiratoriske bilyde, takypnø, dyspnø eller motionsintolerance. Første trin i udredningen af en patient med luftvejsproblemer er lokalisation af symptomer til øvre eller nedre luftveje herunder sygdomme i næsehulen, svælg, trachea, bronkier, lungeparenkym eller pleurale lidelser.

Årsager til sygdomme i luftvejene spænder over traume, neoplasi, allergi samt parasitære, mykotiske, virale og bakterielle infektioner. En god udredning vil styrke grundlaget for valg af empirisk terapi, der ofte startes mens testresultater afventes. Bakterielle infektioner hos hund og kat er ofte sekundære til primære virale eller mykotiske infektioner. En lang række bakterielle agens kan være involveret i luftvejslidelser, bl.a. *E. coli*, streptokokker, stafylokokker, *Bordetella* og *Pasteurella*.

Resultatet af mikrobiologiske undersøgelser fra luftvejene skal altid fortolkes med forsigtighed, bl.a. fordi der fra både øvre og nedre luftveje i raske hunde og katte kan isoleres en lang række bakterier, uden at det har klinisk betydning. For at styrke den diagnostiske sikkerhed kan en mikrobiologisk undersøgelse med fordel kombineres med cytologi. Tilstedeværelsen af *Simonsiella* bakterier på cytologi i kombination med forhornede pladeceller er således indikativt for kontamination fra mundhulen (1). Her vil en dyrkning ofte også give positivt resultat med en eller flere aerobe bakteriestammer. Omvendt vil cytologi fra en reel bakteriel infektion ofte vise intracellulære bakterier og understøtte et positivt dyrkningssvar. Detaljerede undersøgelser af bakterielle infektioner i luftvejene fra hunde og katte i Danmark er desværre ikke tilgængelige i stort omfang.

6.6.2 Rhinitis

Ætiologi og forekomst

Primær bakteriel rhinitis er sjældent forekommende hos hund og kat (2, 3). Primær viral rhinitis ses ofte hos kat forårsaget af herpes virus (FHV-1) og calicivirus med sekundær bakteriel infektion. Selvom rhinitis ofte er viralt forårsaget, kan det være indiceret med antibiotika, hvis infektionen ikke er selvbegrænsende indenfor 7-10 dage eller hvis patienten er klinisk kompromitteret. Foruden bakterier og vira kan svampeinfektioner forekomme. Da rhinitis ofte er lymfoplasmacytær, er behandling med prednisolon også ofte relevant at overveje frem for antibiotika.

Diagnostik

CT-undersøgelse, rhinoskopi og cytologi kan anvendes til at bekræfte diagnosen og udelukke andre lidelser som f.eks. tandsygdom, polypper og mykoser. Podning til dyrkning af bakterier og svampe foretages med svab eller skylning fra kaudale næsehule eller i forbindelse med rhinoskopi. Dyrkningsresultat skal dog fortolkes med varsomhed, da der er stor risiko for falsk positive som følge af kontaminering med normal flora. Dyrkning fra vævsbiopsi kan overvejes som alternativ.

Behandling

Valg af antibiotika baseres på de hyppigst forekommende bakterier, der inkluderer aerobe (*Pasteurella multocida*, *E. coli*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp.), anaerobe (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobias*) samt *Mycoplasma felis* (4). Doxycyklin anbefales som empirisk førstevalg med amoxicillin som andetvalg (Tabel 1).

6.6.3 Tracheitis/bronchitis

Ætiologi og forekomst

Infektøs tracheobronchitis eller ”kennelhoste” er hyppigt forekommende hos hund og er multifaktorielt udløst. En kombination af parainfluenza virus (PIV), adenovirus (CAV-2) og *Bordetella bronchiseptica* er hyppige årsager, men flere andre vira, bl.a. herpes virus (CHV-1) samt influenzavirus (CIV) har været identificeret. Primære respiratoriske patogener som *Mycoplasma* spp. kan også være involveret. Det kliniske forløb kan variere afhængig af hvilke organismer der er involveret.

Diagnostik

Baseres ofte på klinisk undersøgelse og anamnese. Virusisolation eller bakteriel dyrkning kan foretages men er sjældent indiceret, medmindre der er tegn på betydelig involvering af nedre luftveje eller systemisk påvirkning.

Behandling

Infektionen er ofte selvbegrænsende. I komplicerede tilfælde med affektion af nedre luftveje eller feber kan antibiotika være indiceret. Doxycyklin anbefales som empirisk førstevalg på grund af effekt overfor *Mycoplasma* spp. Samtidig er der kun observeret begrænset forekomst af resistens overfor doxycyklin hos *Bordetella bronchiseptica* (Tabel 1).

6.6.4 Pneumoni

Ætiologi og forekomst

Bakterielle pneumonier ses hos hund og mindre hyppigt hos kat. De forårsages ofte af opportunistiske patogener hos immunsupprimerede dyr. Enterobakterier er hyppigste isolerede bakterier, men primære luftvejspatogener såsom *Mycoplasma* spp., *Bordetella bronchiseptica* og *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* isoleres også.

Diagnostik

Diagnosen kan sandsynliggøres ud fra kliniske symptomer, auskultation af thoraks samt røntgenbilleder. Efterfølgende bronchoalveolær lavage (BAL) via bronkoskopi eller trachealskyl anbefales til stabile patienter med henblik på at udtage skylle- og/eller børsteprover til cytologi og mikrobiologi. Dyrkning af *Mycoplasma* spp. kræver særligt transportmedium (tjek med laboratorium). Cytologisk vurdering bør altid udføres. Studier har vist, at måling af C-reaktivt protein (CRP) kan være en god markør for bakterielle pneumonier med 100% sensitivitet når CRP > 100 mg/L og en 100% specificitet ved CRP < 20 mg/L.

Behandling

Ved **stabile patienter**, der vurderes at kunne behandles ambulant, er amoxicillin/klavulansyre empirisk førstevalg. Doxycyklin kan være et udmærket andetvalg, særligt i milde tilfælde hvor *Mycoplasma* eller *Bordetella bronchiseptica* mistænkes (5) (Tabel 1). Ved de fleste pneumonipatienter er hospitalisering dog indiceret. For **hospitaliserede patienter uden tegn på sepsis** er ampicillin IV empirisk førstevalg. Ved **ustabile patienter (f.eks. med sepsis)** eller ved manglende respons på empirisk førstevalg vælges ofte kombinationsbehandling bestående af enrofloxacin samt ampicillin. Her kan clindamycin IV overvejes som alternativ til ampicillin i kombinationsbehandlingen. Hvis der ikke ses positivt respons indenfor 2-3 dage efter start af antibiotika, bør det overvejes at skifte antibiotikase. Behandlingen bør være til radiologiske forandringer er betydeligt reduceret og inflammatorisk respons på hæmogram og/eller biokemi er ophørt (særligt fokus på normalisering af C-reaktivt protein). Disse faktorer bør vurderes løbende, herunder max 10-14 dage efter opstartet antibiotikase.

6.6.5 Aspirationspneumoni

Skader på lungerne opstår som følge af inhalation af maveindhold med lav pH-værdi, det vil sige der opstår en kemisk skade på lungeepitelet med efterfølgende kraftigt inflammatorisk respons og mulig bakteriel infektion. Aspirationspneumonier ses oftest hos hund. Betydningen af bakterielle infektioner i aspirationspneumonier er omdiskuteret, men alligevel anbefales behandling med bredspektret antibiotika i 2-4 uger. Indledningsvist kan behandles med bredspektret kombinationsbehandling bestående af ampicillin IV i kombination med enrofloxacin. Når patienten er stabil kan der skiftes til PO behandling med amoxicillin/klavulansyre i den resterende behandlingstid (Tabel 1).

6.6.6 Pyothoraks

Ætiologi og forekomst

Purulent pleuritis – også kaldet pyothoraks – kan forårsages af såvel virus, bakterier som mykotiske agens. Ved bakterielle infektioner er penetrerende thorakssår, bidsår (særligt hos kat) og fremmedlegemer (”støversyndrom” hos hund) blandt de hyppigste årsager. Som følge af dette kan en lang række bakterielle agens isoleres hos hunde og katte med pyothoraks. Hos hund er anaerobe bakterier såsom *Fusobacterium* og *Nocardia asteroides* ofte forekommende, mens *Pasteurella multocida* samt anaerobe bakterier ofte isoleres fra kat (6-9).

Diagnostik

Thoraksrøntgen (før og efter eventuel thoraksdrænage), thoraksdræn og skylning, mikrobiologi og resistens samt hæmogram og biokemi er del af standard udredningen af disse patienter. Cytologisk analyse af udtaget thorakseffusion vil vise et septisk eksudat med høj vægtfylde, neutrofil samt intra- og ekstracellulære bakterier.

Behandling

Kirurgisk behandling i form af thoraksdræn og lavage af brysthulen er en central del af behandlingen af patienter med pyothoraks. En kombination af ampicillin og enrofloxacin anbefales til empirisk antibiotikose (6-8) mens der afventes resultat af BU og resistens. Behandling i minimum 4-6 uger (op til 16 uger) er ikke ualmindeligt, men bør tilpasses individuelt i forhold til kliniske tegn, reduktion af eksudat der produceres, og opklaring af radiologiske tegn (Tabel 1). Behandlingseffektivitet vurderes ved daglig analyse af mængde af eksudat, cytologisk vurdering af udtaget væske, samt hæmogram og inflammatoriske biomarkører såsom CRP (hund) eller SAA (kat). I tilfælde af manglende respons efter 2-3 dage eller ved forværring, bør valg af antibiotika overvejes ligesom eksplorativ kirurgi (thorakoskopi eller thorakotomi) kan overvejes.

Tabel 1. Empirisk valg af antibiotika ved infektioner i luftvejene.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Rhinitis	1. Doxycyklin (10 mg/kg, PO, SID i 7-14 dage). 2. Amoxicillin (10 mg/kg, PO, BID i 7-14 dage).	Antibiotika ofte unødvendigt. I kroniske tilfælde kan længere behandlingstid forekomme.
Tracheitis/bronchitis	1. Doxycyklin (10 mg/kg, PO, SID i 7-14 dage). 2. Amoxicillin (10 mg/kg, PO, BID i 7-14 dage).	Antibiotika ofte unødvendigt.
Pneumoni	A. 1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID) 2. Doxycyklin (10 mg/kg, PO, SID). B. Ampicillin (20 mg/kg, IV, TID). C. Ampicillin (20 mg/kg, IV, TID) + enrofloxacin (5 mg/kg, SC, SID). Clindamycin (5-10 mg/kg, IV, BID) kan overvejes som alternativ til ampicillin. Behandlingslængde er afhængig af klinisk og radiologisk respons (se afsnit 6.6.4).	A. Per os behandling reserveres til stabile patienter, der kan behandles ambulant. NB: Doxycyklin primært til milde tilfælde hvor <i>Mycoplasma</i> eller <i>Bordetella bronchiseptica</i> mistænkes. B. Stabile patienter, hospitaliseret. C. Kombinationsbehandling IV bør reserveres til ustabile patienter med risiko for sepsis, behov for ilt eller efter dyrknings-svar.
Aspirationspneumoni	1. Amoxicillin/klavulansyre (12,5 mg/kg, PO, BID). 2. Ampicillin (20 mg/kg, IV, TID) + enrofloxacin (5 mg/kg, SC/PO, SID). Behandlingslængde: Ofte 4-6 uger.	Hvis muligt startes med IV terapi. Når patienten er stabil skiftes til PO. Kombinationsbehandling bør reserveres til patienter med risiko for sepsis eller efter dyrknings-svar.
Pyothoraks	1. Ampicillin (20 mg/kg, IV, TID) + enrofloxacin (5 mg/kg, SC/PO, SID). Behandlingslængde: Ofte 4-6 uger (i visse tilfælde betydeligt længere, afhængigt af kliniske tegn).	Hvis muligt startes med IV terapi. Når patienten er stabil skiftes til PO. Dyrkning, cytologi og resistensundersøgelse anbefales altid på væske udtaget med thorakocentese.

Referencer

- Nyby, M.D., Gregory, D.A., Kuhn, D.A., Pangborn, J. 1977. Incidence of *Simonsiella* in the oral cavity of dogs. *J Clin Microbiol.* 6: 87-88.
- Henderson, S.M., Bradley, K., Day, M.J., Tasker, S., Caney, S.M.A., Hotston, M.A., Gruffydd-Jones, T.J. 2004. Investigation of nasal disease in the cat - a retrospective study of 77 cases. *J Feline Med Surg.* 6: 245-257.
- Meler, E., Dunn, M., Lecuyer, M. 2008. A retrospective study of canine persistent nasal disease: 80 cases (1998-2003). *Can Vet J.* 49: 71-76.
- Johnson, L.R., Foley, J.E., De Cock, H.E., Clarke, H.E., Maggs, D.J. 2005. Assessment of infectious organisms associated with chronic rhinosinusitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 227: 579-585.
- Lappin, M.R., Blondeau, J., Boothe, D., Breitschwerdt, E.B., Guardabassi, L., Lloyd, D.H., Papich, M.G., Rankin, S.C., Sykes, J.E., Turnidge, J., Weese, J.S. 2017. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med.* 31: 279-294.
- Barrs, V.R. & Beatty, J.A. 2009. Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 1. Aetiopathogenesis and diagnostic investigation. *Vet J.* 179: 163-170.
- Barrs, V.R. & Beatty, J.A. 2009. Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 2. Treatment recommendations and prophylaxis. *Vet J.* 179: 171-178.
- Johnson, M.S. & Martin, M.W.S. 2007. Successful medical treatment of 15 dogs with pyothorax. *J Small Anim Pract.* 48: 12-16.
- Walker, A.L., Jang, S.S., Hirsh, D.C. 2000. Bacteria associated with pyothorax of dogs and cats: 98 cases (1989-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 216: 359-363.
- Viitanen, S.J., Laurila, H.P., Lilja-Maula, L.I., Melamies, M.A., Rantala, M., Rajamäki, M.M. 2014. Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. *J Vet Intern Med.* 28: 84-91.
- Viitanen, S.J., Lappalainen, A.K., Christensen, M.B., Sankari, S., Rajamäki, M.M. 2017. The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia. *J Vet Intern Med.* 31: 124-133.
- Priestnall S.L., Mitchell, J.A., Walker, C.A., Erles, K., Brownlie, J. 2014. New and emerging pathogens in canine infectious respiratory disease. *Vet Pathol.* 51: 492-504.

6.7 Flåtbårne infektioner

6.7.1 Generelt

Skovflåten, *Ixodes ricinus*, er vektor for endemiske flåtbårne bakterielle infektioner i Danmark. Desuden ses lejlighedsvis infektioner erhvervet af andre flåtarter i udlandet. Der kan f.eks. være tale om hunde og katte, som har rejst i Sydeuropa eller Nordamerika, hvor der foruden *Ixodes* findes andre flåtarter såsom husflåten, *Rhipicephalus sanguineus*, samt *Dermacentor* og *Amblyomma* arter. De vigtigste flåtbårne bakterielle infektioner under danske forhold er nævnt i Tabel 1. Generelt foretages dyrkning og resistensundersøgelser ikke ved flåtbårne infektioner, da det tager flere uger at få et resultat og kun få laboratorier tilbyder det.

Tabel 1. De vigtigste flåtbårne bakterielle infektioner i Danmark.

Infektion	Flåt vektor	Endemisk i DK ja/nej
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Ja
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Ja
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Nej

Ved diagnostik og behandling af flåtbårne sygdomme skal en mistanke og bevidsthed om mulighed for ko-infektion indgå i dyrlægens diagnostiske overvejelser. Samtidig infektion med *A. phagocytophilum* og *B. burgdorferi* forårsager et mere kompliceret og alvorligt klinisk billede hos hunde og mennesker. Hos ko-inficerede hunde ses en mere udtalt trombocytopeni sammenlignet med monoinfektioner.

Selvom nedenstående afsnit er fokuseret på behandling, skal det tilføjes at forebyggelse af flåtbårne infektioner er vigtigt, specielt ved udlandsrejser til f.eks. Sydeuropa. Der kan anvendes flåtafvisende midler samt daglig gennemgang af hundens pels for at fjerne flåter inden de kan nå at overføre sygdom. Flåter fjernes helst med en egnet flåttang, og det anbefales at bruge handsker og hånddesinfektion ved håndtering af flåter.

6.7.2 Granulocytær anaplasmose

Ætiologi og forekomst

Granulocytær anaplasmose hos hund er forårsaget af *Anaplasma phagocytophilum* (tidl. *Ehrlichia equi*), en obligat intracellulær, Gram-negativ kok. Under danske forhold overføres den ved bid fra inficerede skovflåter. Den inficerer primært neutrofile men også eosinofile granulocytter hos værtsdyret, hvori den reproducerer sig i de såkaldte morulae. Den kan forårsage sygdom hos hunde og mennesker samt andre dyrearter. Isolerede tilfælde ses hos kat.

Diagnose

Symptombilledet er uspecifikt. Hyppige symptomer er feber, nedstemthed, anoreksi, muskel/ledsmerter med eller uden lymfadenomegali og splenomegali. Diagnosen baseres

på klinisk mistanke, en anamnese om potentiel flåtkontakt, hæmogram og serumkemi, samt specifikke laboratorieundersøgelser. Agens kan påvises i blod, knoglemarv eller miltvæv ved hjælp af PCR i den akutte sygdomsfase inden terapi påbegyndes. Metoden er sensitiv og specifik, og et positivt resultat kan ses ca. en uge før morulae kan påvises i blodet (1, 2). For at stille diagnosen ud fra serologisk undersøgelse af IgG antistoffer kræves parrede serum prøver udtaget med 2-3 ugers mellemrum og en 4-fold titerstigning.

Behandling

Doxycyklin anbefales som førstevalg i de tilfælde hvor de kliniske symptomer og specifikke diagnostiske undersøgelser er forenelige med sygdomme forårsaget af *A. phagocytophilum* (1) (Tabel 2). Doxycyklins fedtopløselige egenskaber sikrer høje intracellulære koncentrationer. Doxycyklin anbefales også til hvalpe, da risikoen for emaljehypoplasi og tandmisfarvning anses som mindre end ved behandling med andre tetracykliner. Som alternative antibiotika ved manglende effekt kan anvendes rifampicin og enrofloxacin (3-5). Der mangler evidens for angivelse af den optimale længde af behandlingsperioden, men en behandlingsperiode på 10 dage anses som sufficient, da kroniske infektioner ikke er rapporteret.

6.7.3 Ehrlichiose

Ætiologi og forekomst

Ehrlichiose forårsages af infektion med *Ehrlichia canis*, en Gram-negativ, obligat intracellulær bakterie som inficerer monocytter og makrofager hos hund. *E. canis* infektion er **ikke** endemisk i Danmark, og infektion ses derfor udelukkende hos hunde, som har opholdt sig i lande hvor husflåten forekommer.

Diagnose

E. canis kan forårsage multisystemisk sygdom med akutte, subkliniske og kroniske former. Mistanke om infektionen baseres på anamnese, symptomer og laboratorieresultater. Blodpladetællinger, serum protein elektroforese samt serologiske undersøgelser er gode screeningsværktøjer, men PCR og sekventering er nødvendig for at stille den endelige diagnose (6). PCR udføres på blod, knoglemarv, miltaspirater eller konjunktivalskrab inden påbegyndelse af terapi.

Behandling

Doxycyklin anbefales som førstevalg til behandling af ehrlichiose (3, 4). Der er manglende evidens for længde af den optimale behandlingsperiode, men det anbefales i lighed med the American College of Veterinary Medicine Consensus study group (7) at behandle ehrlichiose med doxycyklin i 28 dage (Tabel 2). Ehrlichiose kan også behandles med imidocarb dipropionat, et antiprotozoisk middel. Efter påbegyndt terapi med doxycyklin ses ofte dramatisk klinisk forbedring i løbet af 24-48 timer hos hunde med akut eller mild kronisk ehrlichiose, og trombocytopenien normaliseres som regel inden for 14 dage (7). Pladetallet bør kontrolleres hver uge efter terapiens påbegyndelse og mindst 1-3 måneder efter behandlingens ophør. Kvantitativ PCR kan også anvendes til at monitorere behandlingen efter behandlingsophør (7).

6.7.4 Borreliose

Ætiologi og forekomst

Borreliose forårsages af infektion med den Gram-negative spirokæt *Borrelia burgdorferi*. I Danmark overføres agens ved bid fra skovflåten. Under danske forhold var ca. 15% af Ixodes flåter inficerede med *Borrelia* og 64% af disse var inficeret med mere end én *Borrelia burgdorferi* genospecies. Hyppigst var *B. afzelli* (64%) og *B. garinii* (57%), mens *B. sensu stricto* forekom mere sjældent (3,6%) (8). Både en dansk (9) og en svensk (10) undersøgelse angiver samstemmende en seroprævalens hos symptomfrie hunde på hhv. 6% og 4%. I de undersøgte hunde var der ingen klinisk mistanke om borreliose. *B. sensu stricto* er blevet associeret med symptomer fra led og nervesystem, *B. afzelii* med kroniske hudforandringer, og *B. garinii* med neurologiske symptomer hos mennesker. **Hovedparten af inficerede hunde udvikler ikke kliniske symptomer.** I en amerikansk undersøgelse, hvor man undersøgte seropositive og seronegative hunde, havde hhv. 4,8% (6/125) og 4,6% (5/109) symptomer, som kunne være forenelige med borreliose (11). Hovedparten af beskrevne symptomer associeret med *Borrelia* infektion hos hund stammer fra nordamerikanske eksperimentelle studier, hvor der er tale om *Borrelia sensu stricto* infektion. Symptomerne forårsaget af *Borrelia sensu stricto* er feber, nedstemthed, lymfadenopati og vekslende halvheder som følge af polyarthritis (12). **Der findes ingen publicerede beskrivelser af det kliniske billede hos hund af de former som findes i Danmark.** I et svensk studie konkluderede man, at det var usandsynligt, at infektion med *Borrelia* og *Anaplasma* kunne forårsage CNS sygdomme hos hund, samt at tilstedeværelsen af antistoffer alene ikke er nok til at verificere CNS sygdom forårsaget af disse organismer (13). Der er flere rapporter fra Nordamerika om en nefropati associeret med tilstedeværelse af *Borrelia burgdorferi* antistoffer hos hund (14-16). Der er ikke tilstrækkelig evidens for at *B. burgdorferi* findes i nyrevæv fra hunde med ”borrelia-associeret nefritis” (17). Lidelsen menes i stedet at have en immunmedieret komponent (16).

Diagnose

Det er som regel meget vanskeligt at verificere diagnosen borreliose, idet symptomerne kan være meget uspecifikke (vekslende halvhed, feber, nedstemthed, lymfadenopati, neurologiske symptomer mm). Der findes ingen enkelt testmetode til at stille diagnosen, som derfor baseres på anamnese om flåtkontakt i et endemisk område og symptomer forenelige med borreliainfektion, en stærk klinisk mistanke, positiv serologi, udelukkelse af andre differentialdiagnoser og et hurtigt respons på behandling. PCR kan bruges til at påvise *Borrelia* DNA i synovi fra afficerede led, huden omkring det afficerede led, eller huden omkring flåtbiddet. Et positivt PCR resultat kan dog ikke skelne mellem levende og dræbte organismer. Serologiske undersøgelser for antistoffer mod *B. burgdorferi* kan også foretages, men parrede titermålinger er (i modsætning til anaplasmose) ikke aktuelt, da titerstigningen sker inden forekomst af kliniske symptomer. Tolkning af PCR og serologi skal derfor altid ske sammenholdt med de kliniske symptomer og anamnesen.

Behandling

Ca. 95% af seropositive hunde udvikler aldrig tegn på sygdom. Derfor er det vigtigt at der findes et tilstrækkeligt klinisk grundlag til at stille diagnosen inden terapi påbegyndes. Antibiotika anvendes ofte som diagnostisk værktøj, da det er vanskeligt at verificere diagnosen. Doxycyklin i mindst 28 dage anbefales som førstevalg (Tabel 2). Doxycyklin vælges som regel også for at imødekomme eventuelle ko-infektioner med *Anaplasma*, andre rickettsier og leptospirer. Hunde med tegn på nefropati kan kræve en længere behandlingsperiode med doxycyklin samt adjunktterapi med et ACE-hæmmende produkt, lav dosis aspirin, omega-3 fedtsyrer og diæt. Ved hypersensitivitet overfor doxycyklin kan amoxicillin anvendes. Det skal tilføjes at anbefalingerne er baseret på amerikanske, humane guidelines, da der ikke findes tilstrækkelig evidensbaseret materiale om terapi mod borreliose hos hund.

Agens	Antibiotika	Kommentarer
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	1. Doxycyklin (10 mg/kg, PO, SID i 10 dage). 2. Enrofloxacin (10mg/kg, PO, SID i 10 dage). 3. Rifampicin* (10mg/kg, PO, BID i 10-14 dage).	* NB: Kan medføre hepatotoksicitet, CNS symptomer samt orangefarvet urin, spyt og tårevæske (kap 1.6, Tabel 4).
<i>Ehrlichia canis</i>	1. Doxycyklin (10 mg/kg, PO, SID i 28 dage). 2. Imidocarb dipropionat* (5 mg/kg, IM, 2 gange m. 14 dages mellemrum).	* Kræver tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Kan være nefrotoksisk og ototoksisk.
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1. Doxycyklin (10 mg/kg, PO, SID i mindst 28 dage). 2. Amoxicillin (20 mg/kg, PO, TID i 30 dage).	

Referencer

1. Carrade, D.D., Foley, J.E., Borjesson, D.L., Sykes, J.E. **2009**. Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *J Vet Intern Med.* 23: 1129-1141.
2. Egenvall, A., Lilliehöök, I., Björnsdörff, A., Engvall, E.O., Karlstam, E., Artursson, K., Heldtander, M., Gunnarsson, A. **2000**. Detection of granulocytic *Ehrlichia* species DNA by PCR in persistently infected dogs. *Vet Rec.* 146: 186-190.
3. Branger, S., Rolain, J.M., Raoult, D. **2004**. Evaluation of antibiotic susceptibilities of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* by real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 4822-4828.
4. Horowitz, H.W., Hsieh, T.C., Aguero-Rosenfeld M.E., Kalantarpour, F., Chowdhury, I., Wormser, G.P., Wu, J.M. **2001**. Antimicrobial susceptibility of *Ehrlichia phagocytophila*. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 786-788.
5. Maurin, M., Bakken, J.S., Dumler, J.S. **2003**. Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum* strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 47: 413-415.
6. Harrus, S., Waner, T. **2011**. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. *Vet J.* 187: 292-296.
7. Neer, T.M., Breitschwerdt, E.B., Greene, R.T., Lappin, M.R. **2002**. Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *J Vet Intern Med.* 16: 309-315.
8. Vennestrøm, J., Egholm, H., Jensen, P.M. **2008**. Occurrence of multiple infections with different *Borrelia burgdorferi* genospecies in Danish *Ixodes ricinus* nymphs. *Parasitol Int.* 57: 32-37.
9. Østergård, N.H. **2000**. Borreliose og ehrlichiose hos jagthunde i Vendsyssel. *Dansk Veterinært Tidsskrift.* 14.
10. Egenvall, A., Bonnett, B.N., Gunnarsson, A., Hedhammar, A., Shoukri, M., Bornstein, S., Artursson, K. **2000**. Sero-prevalence of granulocytic *Ehrlichia* spp. and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Swedish dogs 1991-94. *Scand J Infect Dis.* 32: 19-25.
11. Levy, S.A. & Magnarelli, L.A. **1992**. Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. *J Am Vet Med Assoc.* 200: 344-347.
12. Straubinger, R.K., Straubinger, A.F., Summers, B.A., Jacobson, R.H., Erb, H.N. **1998**. Clinical manifestations, pathogenesis, and effect of antibiotic treatment on Lyme borreliosis in dogs. *Wien Klin Wochenschr.* 110: 874-881.
13. Jäderlund, K.H., Bergström, K., Egenvall, A., Hedhammar, A. **2009**. Cerebrospinal fluid PCR and antibody concentrations against *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in dogs with neurological signs. *J Vet Intern Med.* 23: 669-672.
14. Grauer, G.F., Burgess, E.C., Cooley, A.J., Hagee, J.H. **1988**. Renal lesions associated with *Borrelia burgdorferi* infection in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 193: 237-239.
15. Dambach, D.M., Smith, C.A., Lewis, R.M., Van Winkle, T.J. **1997**. Morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Vet Pathol.* 34: 85-96.
16. Littman, M.P., Goldstein, R.E., Labato, M.A., Lappin, M.R., Moore, G.E. **2006**. ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med.* 20: 422-434.
17. Hutton, T.A., Goldstein, R.E., Njaa, B.L., Atwater, D.Z., Chang, Y.F., Simpson, K.W. **2008**. Search for *Borrelia burgdorferi* in kidneys of dogs with suspected "Lyme nephritis". *J Vet Intern Med.* 22: 860-865

6.8 Sepsis

Sepsis kan være af bakteriel, viral, fungal eller protozoal oprindelse. Dette afsnit omhandler udelukkende bakteriel sepsis.

Definition

Sepsis er et kompliceret klinisk syndrom med høj morbiditet og mortalitet, som i dag i human medicin defineres som livstruende organ dysfunktion forårsaget af et dysreguleret værtsrespons på infektion. Denne definition blev publiceret i 2016 (1) og ændrer den hidtidige forståelse af syndromet og dets diagnosticering. Tidligere blev sepsis defineret som en infektion, der forårsager et systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS), karakteriseret ved ændringer i de kliniske og parakliniske parametre temperatur, puls, respiration og leukocytal. Den tiltagende forståelse af, at sepsis involverer organ-dysfunktion, tyder på en mere kompleks patofysiologi end blot systemisk inflammation under tilstedeværelse af en infektion. Da SIRS-kriterierne samtidig har vist sig at have suboptimal sensitivitet og ringe specificitet, vurderes dette koncept som forældet og anvendes ikke længere humant.

Bakterielle agens indeholder potente inflammatoriske aktivatorer såsom lipopolysakkarid hos Gram-negative bakterier. Det deraf inducerede værtsrespons består primært i aktivering af pro- og antiinflammatoriske cytokiner, og det er balancen mellem disse to grupper af cytokiner, der fortrinsvis påvirker det kliniske billede. En særlig alvorlig form for sepsis betegnes septisk shock og er karakteriseret ved vasopressor-krævende hypotension.

Ætiologi og forekomst

Sepsis og/eller septisk shock er almindelige årsager til morbiditet og mortalitet hos kritisk syge dyr. Incidensen for veterinære patienter er ukendt, men mortalitetsraten er sammenlignelig med den humane, dvs. mellem 20 og 65% (2, 3). Selvom der er mange mulige septiske foci, er infektion i GI-kanalen den mest almindelige og udgør op til ca. 50% af tilfældene. Andre mindre almindelige årsager til sepsis inkluderer traume, septisk abdomen, pyelonefritis, pneumoni, endokarditis og prostatitis. Gram-negative bakterier (primært *E. coli*) isoleres oftest fra septiske hunde og katte, men både blandingsinfektioner og rene Gram-positive infektioner (primært enterokokker og streptokokker) kan også forekomme.

Diagnostik

Kliniske tegn på sepsis er relativt uspecifikke og inkluderer hæmodynamisk ustabilitet, feber, respiratoriske abnormaliteter, abdominal smerte og vomitus. Klinisk mistanke bør føre til undersøgelse for et muligt septisk fokus og sepsis-induceret organ dysfunktion. Det er ekstremt vigtigt at identificere det septiske fokus og hvis muligt at udtage en prøve derfra til dyrkning og resistensbestemmelse. Cytologi eller patologi kan i nogle tilfælde delvis erstatte eller supplere dyrkning. Bloddyrkning anbefales ved mistanke om sepsis, når et fokus ikke kan lokaliseres.

Protokol for bloddyrkning (4)

Bakteriæmi er ofte lavgradig, hvorfor det er nødvendigt at udtage et forholdsvis stort volumen blod til dyrkning. Flere prøvetagninger inden for 24 timer anbefales endvidere for at undgå falsk negative svar ved intermitterende bakteriæmi og falsk positive svar ved kontamination (oftest fra kutane kommensaler). Prøver udtages før opstart af antibiotikabehandling, men intervention bør for kritisk syge patienter ikke afvente, indtil resultater foreligger.

Prøvetagning foretages minimum 2 og helst 3 gange inden for 24 timer med minimum 30-60 minutter imellem prøvetagninger. Venipunktur foretages et nyt sted ved hver prøvetagning. Hvis det er umuligt at afvente indsættelse af øjeblikkelig antibiotikabehandling grundet kritisk tilstand af patienten, kan to samtidige prøvetagninger foretages fra to forskellige steder. Der må ikke udtages blod fra et intravenøst kateter.

Prøvetagning foretages sterilt (vask og desinfektion af området som til operation samt kirurgisk håndvask og brug af sterile handsker for operatør). For hver prøvetagning udtages 5 mL blod fra katte/små hunde eller 10 ml blod fra mellemstore/store hunde. Disse fordeles ligeligt mellem aerobe og anaerobe bloddyrkningsmedier ved anvendelse af nye sterile kanyler. Der anvendes et nyt sæt medier til hver prøvetagning. Prøverne opbevares i inkubator ved 37°C, indtil alle prøver er udtaget, hvorefter de hurtigst muligt transporteres til et mikrobiologisk laboratorium.

Behandling

Hurtig diagnosticering og indsættelse af behandling af sepsis er essentiel. Forsinket behandling af septiske patienter med antibiotikabehandling øger risikoen for bakteriel spredning samt for et mere potent inflammatorisk respons. Det empiriske antibiotikavalg, indtil dyrknings- og resistenssvar foreligger, bør bygge på følgende overvejelser (5, 6):

- » De hyppigste patogener associeret med det kendte eller mistænkte fokus for infektion
- » Det valgte antibiotikums evne til at penetrere til det relevante væv
- » Lokale resistensmønstre
- » Effekt af nylig behandling med antibiotikabehandling og overvejelser vedrørende resistens i denne forbindelse
- » Kilden til infektion (hospitalserhvervet eller fra naturlige omgivelser)

Når infektion er verificeret, og indtil dyrkningssvaret foreligger, anbefales IV antibiotikabehandling efter følgende guidelines: **Hvis det septiske fokus er kendt**, behandles ud fra dette, dvs. med valg af antibiotikabehandling ud fra det inficerede væv og de deraf mest sandsynlige agens.

For sepsis af ukendt oprindelse behandles efter kvadrantprincippet, dvs. behandlingen skal have effekt over for Gram-positive, Gram-negative, aerobe og anaerobe bakterier på samme tid (Tabel 1). Så snart dyrknings- og resistenssvar foreligger, de-eskaleres behandlingen (dvs. behandlingens spektrum indsnævres) i overensstemmelse med disse resultater. Hvis isolering af et agens ikke lykkes, men sepsis fortsat mistænkes, foretages de-eskalering på baggrund af den løbende kliniske vurdering af patienten.

Tabel 1. Valg af antibiotika ved sepsis af ukendt oprindelse.

Infektion	Antibiotika	Kommentarer
Sepsis af ukendt oprindelse	Ampicillin (22 mg/kg, IV, TID-QID) ELLER Clindamycin (12 mg/kg, IV, BID). I KOMBINATION MED; Enrofloxacin (5 mg/kg, IV, SID) ELLER Gentamicin (5-10 mg/kg, langsomt IV, SID).	Behandling de-eskaleres, så snart dyrknings- og resistenssvar foreligger (se tekst). Enrofloxacin bør ikke anvendes til patienter i vækst. Gentamicin bør ikke anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion. Præparatet bør altid kun administreres ved samtidig behandling med krystalloider IV.

Der er tiltagende fokus på at vælge en individuel behandlingsstrategi baseret på infektionens oprindelse og type, patientens kliniske status, immunstatus og sygdomslængde, samt naturligvis dyrknings- og resistenssvar. Således har flere humane studier vist, at de-eskalering af sepsisbehandling foretaget på baggrund af dyrkningssvar og daglig klinisk vurdering ikke er associeret med øget mortalitet sammenlignet med patienter behandlet med uændret bredspektret antibiotikabehandling (7, 8). Et studium fandt endda, at de-eskalering af behandling var en beskyttende prognostisk faktor (8).

Kortvarig sepsisbehandling (<7 dage) er generelt tilstrækkelig. Nye humane studier har klargjort, at kortvarig behandlingstid ikke er associeret med højere mortalitet (9-11). Den præcise behandlingstid vurderes for den individuelle patient baseret på daglig klinisk vurdering, understøttet af vurdering af inflammatoriske biomarkører (leukogram, C-reaktivt protein), samt det underliggende infektiøse fokus (f.eks. prostatitis, pneumoni). Langvarig behandling (uger) kan være indikeret for infektioner, der involverer særlige organsystemer (endokarditis, diskospondylitis).

Sepsis-profylakse

Kun få situationer kan retfærdiggøre profylaktisk sepsisbehandling. Disse begrænses til patienter, som har udviklet neutropeni som følge af virale infektioner (f.eks. parvovirus) eller kemoterapibehandling, og som har et klinisk billede, der ikke kan adskilles fra bakteriel sepsis (12). Ved sepsis-profylakse anbefales indledningsvis ampicillin eller amoxicillin + klavulansyre IV som empirisk behandling. Såfremt patienten tilstand forværres, suppleres denne behandling med enrofloxacin eller gentamicin IV (se Tabel 1 for kontraindikationer). I øvrigt følges ovenstående anbefalinger for de-eskalering.

Referencer

1. Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., et al. 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc.* 315: 801-810.
2. Dickinson, A.E., Summers, J.F., Wignall, J., Boag, A.K., Keir, I. 2015. Impact of appropriate empirical antimicrobial therapy on outcome of dogs with septic peritonitis. *J Vet Emerg Crit Care.* 25: 152-159.
3. Abelson, A.L., Buckley, G.J., Rozanski, E.A. 2013. Positive impact of an emergency department protocol on time to antimicrobial administration in dogs with septic peritonitis. *J Vet Emerg Crit Care.* 23: 551-556.
4. Greene, C.E. 2012. Infectious diseases of the dog and cat. Saunders, Elsevier Inc., 4th Ed: 919-921.
5. Campion, M., Scully, G. 2018. Antibiotic Use in the intensive care unit: optimization and de-escalation. *J Intensive Care Med.* Jan 1:885066618762747.
6. Keir, I., Dickinson, A.E. 2015. The role of antimicrobials in the treatment of sepsis and critical illness-related bacterial infections: Examination of the evidence. *J Vet Emerg Crit Care.* 25: 55-62.
7. Leone, M., Bechis, C., Baumstarck, K. et al. 2014. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: A multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 40: 1399-1408.
8. Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarra, A., Escobedo-Ortega, A. et al. 2014. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 40: 32-40.
9. Havey, T.C., Fowler, R.A., Daneman, N. 2011. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 15: R267.
10. Daneman, N., Rishu, A.H., Xiong, W. et al. 2016. Duration of antimicrobial treatment for bacteremia in Canadian critically ill patients. *Crit Care Med.* 44: 256-264.
11. Sawyer, R.G., Claridge, J.A., Nathens, A.B. 2015. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 372: 1996-2005.
12. Boudreaux, B. 2014. Antimicrobial Use in the Veterinary Cancer Patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 44: 883-891.

6.9 Øjne

6.9.1 Konjunktivitis hos hund

Ætiologi og forekomst

Konjunktivitis med primær infektiøs patogenese er sjælden hos hund. Årsager som nedsat/lav tåreproduktion, øjenlågsdefekter, distichiasis, trichiasis, fremmedlegemer, træk, røg, allergi osv. bør overvejes ved vurdering af konjunktivitis hos hund (1-3). Hyperæmi og ødem i konjunktiva kan også være symptomer på lidelser i adnexa og intraokulære tilstande. Follikulær konjunktivitis er ikke et symptom på bakteriel eller viral infektion (3-5).

Diagnostik

Klarlæg primærårsagen, jvf. ovenstående. Cytologi og/eller biopsi foretages, evt. suppleret med bakteriologisk dyrkning og resistensbestemmelse. Symptomgivende bakteriel konjunktivitis er ofte knyttet til fund af stafylokokker og andre Gram-positive organismer (6, 7). Dog er den normale konjunktiva sjældent steril, idet forskellige studier angiver bakteriologisk positive resultater i op til 90% af raske hunde. Det overvejende fund er koagulase-positive *Staphylococcus* spp., andre stafylokokker og *Streptococcus* spp. (8-12). Gram-negative bakterier påvises i 7-8% af prøver fra raske hunde (8-12), hvorimod anaerobe bakterier er sjældent forekommende (8-12). Ved udtagelse af materiale fra konjunktivalsækken til bakteriologisk undersøgelse, er det af afgørende betydning, at undgå kontamination fra huden på palpebrae. Vurdering af det bakteriologiske svar og floraens sammensætning skal altid afvejes i forhold til de observerede symptomer.

Behandling

Konstateres en af de ovennævnte primære årsager til konjunktivitis, søges denne/disse afhjulpet, evt. kombineret med lokal skylning (f.eks. isotonisk saltvand eller øjenskyllévæske). Håndtering af den **follikulære konjunktivitis** hos unge hunde med ovennævnte skylning, vil ofte give betydelig symptomlindring. Yderligere reduktion af folliklerne, og dermed symptomerne, kan opnås ved supplerende anvendelse af steroid lokalt (3). **Neonatal konjunktivitis** (oftalmia neonatarum) kræver resolut åbning/adskillelse af palpebrae, således at skylning kan finde sted. Endvidere anvendes lokal behandling med antibiotikum samt kunstig tårevæske indtil hvalpens egen tåreproduktion er tilstrækkelig (3). Ved behandling af **verificerede bakterielle infektioner i konjunktiva** er øjendråber med fusidinsyre førstevalg, alternativt kloramfenikol eller tetracyklin (6). Skylning som adjuvans til antibiotikosen er tilrådelig, og dette gøres før antibiotika administreres. Lokalbehandling vil altid være tilstrækkelig (6).

6.9.2 Konjunktivitis hos kat

Ætiologi og forekomst

Hos katten forekommer primær bakteriel konjunktivitis forårsaget af *Chlamydomydia felis* og *Mycoplasma* spp. Hos katten forekommer også øjeninfektioner/konjunktivitis forårsaget af felin herpesvirus type 1 (FHV-1) (2).

Diagnostik

Ved bakteriologisk undersøgelse af konjunktiva hos raske katte angives 65% af dyrkningerne som negative, og ved positive svar påvises oftest *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus epidermidis* (26%) og *Mycoplasma* spp. (5%) (14). PCR-undersøgelser for *Chlamydomphila felis*, *Mycoplasma felis* og FHV-1 tilbydes af flere laboratorier. Negativt resultat udelukker ikke infektion. Optimalt resultat opnås ved tidlig prøvetagning. Infektion med *Chlamydomphila felis* anses for at være en zoonose, selvom smitte fra kat til menneske er sjælden (15-17).

Behandling

Infektion med **Chlamydomphila felis** hos kat behandles mest effektivt peroralt med tetracyclin eller doxycyclin. For at eliminere infektionen anbefales en behandlingsperiode på mindst 4 uger (15). Såfremt en enkelt kat i en flok behandles, bør øvrige katte i flokken behandles samtidig, da katte kan være asymptomatiske bærere. Ved behandling af enkeltlevende katte kan symptomfrihed opnås ved lokal behandling med tetracyclin eller kloramfenikol (4-5 gange dagligt i 2 uger), men denne behandling eliminerer ikke infektionen. Ved recidiv anbefales universel terapi i 4 uger (15-17, 19). Infektion med **Mycoplasma felis** er oftest selvlimiterende og forsvinder i løbet af en måned, dog er katten smittefarlig i yderligere en måned. Disse infektioner kan behandles efter samme retningslinier som for *Chlamydomphila*. Før behandling af unge individer med tetracyclin eller doxycyclin, bør man overveje risikoen for udvikling af emaljeskader (18, 20). Katte, der er vaccineret mod *Chlamydomphila felis*, får et mildere symptombillede, men er ikke beskyttet mod infektionen og udgør dermed en potentiel smitekilde (2).

6.9.3 Blefaritis

Ætiologi og forekomst

Blefaritis er en inflammation i palpebralranden og kan være af begrænset omfang (nodulær) på et enkelt øjenlåg, eller inddrage flere øjenlåg totalt (konfluerende). Lidelsen kan være et isoleret øjenlågspøblem eller led i en universel dermatologisk lidelse. Infektios blefaritis er oftest forårsaget af stafylokokker eller streptokokker, med tilhørende immunologisk reaktion. Blefaritis ses også forårsaget af parasitter som *Demodex*, *Sarcoptes* og *Leishmania* (2, 3).

Diagnostik

Diagnosen kan ofte stilles på grundlag af det kliniske billede. Sekret fra inflammerede/inficerede meibomske kirtler eller pyogranulomer kan underkastes bakteriologisk og/eller cytologisk vurdering (2, 3).

Behandling

Øjendråber med fusidinsyre er førstevalg, alternativt kloramfenikol eller tetracyclin. Skylning som adjuvans til antibiosen er tilrådelig. Såfremt lidelsen består af mere end nogle få nodulære processer, anbefales yderligere peroral antibiotikose med amoxicillin kombineret med klavulansyre. For at lindre patientens ubehag kan supplerende systemisk antiinflammatorisk terapi overvejes (3).

6.9.4 Keratitis (non-ulcerativ)

Ætiologi og forekomst

Keratitis opstår sjældent som følge af bakteriel infektion, men på grund af mekaniske eller immunologiske årsager. Hos katten forekommer keratitis ligeledes på grund af infektion med FHV-1 (2, 21).

Diagnostik

Der gennemføres relevant klinisk undersøgelse, herunder måling af tåreproduktionen. Materiale til cytologisk, histopatologisk og/eller bakteriologisk undersøgelse kan udtages.

Behandling

Distichiasis, trichiasis, ektopiske cilier og anatomiske øjenlåsdefekter korrigeres kirurgisk. Er der tale om for lav tåreproduktion, keratokonjunktivitis sicca (KCS), behandles kausalt med ciclosporin lokalt. Lubricerende øjendråber anvendes sideløbende indtil ciclosporinbehandlingen har nået maksimal effekt (21). Topikal steroidbehandling kan også anvendes indtil ciclosporin har nået maksimal effekt, hvis der ikke er korneasår eller tegn på infektion. Topikal antibiotika og hyppig lubrikation kan være nødvendigt ved korneasår eller når der er sekundære bakterieinfektioner, og det er oftest tilrådeligt at vente med immunmodulerende behandling til korneasåret er afhelet (21). Øjendråber med fusidinsyre er førstevalg, alternativt kloramfenikol. Skylning som adjuvans til antibiosen er tilrådelig og gøres før antibiotikaadministration.

6.9.5 Keratitis (ulcerativ)

Ætiologi og forekomst

Akut kornea ulcus opstår som følge af trauma, ektopiske cilier eller på grund af øjenlåsdefekter, som specielt skal overvejes ved undersøgelse af yngre individer. Kroniske ulcera, hvor epitelet på kornea regenereres dårligt og overfladecellerne ikke adhærer tilstrækkeligt på det underliggende stroma, ses hyppigere hos ældre individer. Kornea ulcera inficeret med *Pseudomonas* spp. eller β -hæmolytiske streptokokker kan udvikle sig til såkaldte smeltende ulcera på grund af disse bakteriers evne til at producere proteinaser og kollagenaser (22).

Diagnostik

Klassifikationen af et kornea ulcus afhænger af hvor dybt læsionen går ned i kornea. Relevant undersøgelse inkluderer biomikroskopi (spaltelampe) og fluoresceinfarvning. Bakteriologisk og cytologisk undersøgelse skal gennemføres ved kroniske sår, hvor dybden af læsionen progredierer, samt ved manglende respons på terapi. Ved smeltende ulcera udtages prøve fra randen af læsionen til bakteriologi og cytologi. Terapi iværksættes før laboratoriesvar foreligger (se nedenfor) (22).

Behandling

Der kan gives atropin hvis patienten har udviklet miøse og er smertepåvirket. Evt. gives universel analgetika. Ved **primære superficielle ulcera** anbefales lokal antibiotika som profylakse under helingen. Øjendråber med fusidinsyre er førstevalg, alternativt kloramfenikol eller tetracyklin. Ved **kroniske sår eller dårligt helende epitel** kræves ofte mekanisk debridering af løse epitelkanter. Hos hund kan evt. udføres keratotomi. Lubrikerende øjendråber kan anvendes som adjuvans. Øjensalve bør ikke anvendes ved dybere stromale sår, hvor der kan være risiko for penetration. Kloramfenikol øjendråber er i dette tilfælde førstevalg. Amoxicillin i kombination med klavulansyre gives peroralt ved **perforeret kornea**, eller mistanke om perforation. Såret behandles kirurgisk lege artis. **Smeltende ulcera** behandles intensivt med lokal, bredspektret antibiotika, hvor ciprofloxacin er førstevalg, indtil bakteriologisk svar forligger. Peroral antibiotose (amoxicillin/klavulansyre) iværksættes straks, ligesom hyppige inddrypninger af kollagenase-hæmmer påbegyndes (22). Den fortsatte antibiotose retter sig efter laboratoriesvaret.

6.9.6 Uveitis

Ætiologi og forekomst

Uveitis kan opstå som følge af en række forskellige årsager, der dog kun sjældent har udspring i lokal forekomst af bakterier, medmindre der er tale om perforation af kornea eller sklera. Årsager til uveitis kan være toksinæmi, systemisk sygdom, glaukom, traume, blødning, neoplasi, linse protein induceret samt andre immunologiske tilstande. Idiopatisk uveitis udgør en stor del af tilfældene. Infektioner med *Anaplasma*, *Borrelia*, *Leptospira*, herpesvirus, hundesygevirus, *Leishmania*, *Toxocara*, *Toxoplasma*, samt septikæmi af enhver art, er i stand til at inducere uveitis (23, 24). Hos kat forekommer uveitis forårsaget af FIP, FeLV og toxoplasmainfektioner. Hyppigt ses en idiopatisk lymfoplasmacytær uveitis (25, 26).

Diagnostik

Klassiske symptomer på uveitis er blefarospasme, miosis, uklarhed i forreste øjenkammer (celler og protein), ciliær karinjektion, konjunktival hyperæmi, korneaødem, hyphema, ødem i iris og katarakt. Hypotoni vil kunne måles hvis korneaødemet tillader gennemførelse af trykmåling. Laboratoriemæssig udredning kan være omfattende og omfatte hæmatologi, serologi, urinundersøgelser og bakteriologi, evt. suppleret med billeddiagnostik (26).

Behandling

Behandlingen målrettes den stillede diagnose, og lokal eller universel analgetisk og antiinflammatorisk behandling iværksættes. Antibiose gives systemisk ved påvist infektion, dokumenteret perforation af kornea eller systemisk infektion. Valg af antibiotika retter sig efter den stillede diagnose. Mydriatika (atropin) bør overvejes hvis patienten har blefarospasme, miosis og/eller fotofobi, og hvis der ikke er kontraindikationer herfor (som f.eks. glaukom) (2, 26).

6.9.7 Retrobulbær absces/orbital cellulitis

Ætiologi og forekomst

Årsagen er tit vanskelig at klarlægge, men fremmedlegemer, traume, hæmatogen spredning og overgriben af infektion fra næsehule og tandrødder er gode bud på ætiologien. Agens er ofte enten *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Pasteurella* spp. eller anaerobe bakterier (27).

Diagnostik

Oftest præsenteres patienten med akut unilateral eksoftalmus, protrusion af samsidige blinkhinde og konjunktival hyperæmi, samt udtalt smerte ved forsøg på at åbne munden. Ultralydsguidet finnålsaspirat/bioptering kan levere materiale til cytologisk og bakteriologisk undersøgelse (27, 28). Endvidere kan ultralydsskanning og/eller CT-skanning bringes i anvendelse (27).

Behandling

Der foretages drænage hvis muligt og indiceret. Systemisk analgetika gives sammen med antibiotose. Amoxicillin med klavulansyre kan anvendes indtil resistenssvar foreligger (27).

6.9.8 Dacryocystitis

Ætiologi og forekomst

Den hyppigste årsag til infektion i tåresækken er fremmedlegeme, oftest plantemateriale. Traume eller overgriben af infektion fra omkringliggende strukturer kan være en del af årsagen. Den bakterielle flora består hyppigt af opportunistiske fra den normale konjunktivale flora, herunder stafylokokker og streptokokker (29).

Diagnostik

Diagnosen baseres på det kliniske billede med mukoidt/mukopurulent flåd fra mediale øjenvinkel +/- hævelse over tåresækkens placering. Der er nedsat eller ophørt passage af fluorescein fra konjunktivalsækken til næsebor eller mundhule. Cytologi og bakteriologisk undersøgelse gennemføres.

Behandling

Hvis muligt elimineres den udløsende faktor, og tåresæk og tårekanaler gennemskylles dagligt til reetablering af normalt flowbillede. Lokalt anvendes øjendråber, hvor kloramfenikol vil være førstevalg. Universel antibiotose, som f.eks. amoxicillin med klavulansyre, vil være tilrådeligt. Præparatvalget justeres efter dyrkningssvaret. Universel +/- topikal antiinflammatorisk terapi anbefales, hvis der ikke er kontraindikationer (29).

Referencer

- Hendrix, D.V.H. 2013. Canine conjunctiva and nictitating membrane. In: Gelatt K.N.(ed.): *Veterinary Ophthalmology*, 5. Ed., Wiley-Blackwell, p. 945-75.
- Stiles, J. 2013. Feline Ophthalmology. In: Gelatt K.N. (ed.): *Veterinary Ophthalmology*, 5. Ed., Wiley-Blackwell, p. 1477-1559.

3. Pena, M.A. & Leiva, M. **2008**. Canine Conjunctivitis and Blepharitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 38: 233-249.
4. Jackson, J.A. & Cortsvet, R.E. **1980**. Study of nictitating membranes and genitalia of dogs with reference to lymphofollicular hyperplasia and its cause. *Am J Vet Res.* 41: 1814-22.
5. Nell, B., Gelbmann, W., Möstl, K. **2000**. Occurrence of bacteria, fungi, chlamydia, mycoplasma, herpesvirus and adenovirus in dogs with follicular conjunctivitis, erosive keratitis and chronic superficial keratitis. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift.* 87: 314-21.
6. Gerding, P.A.Jr., McLaughlin, S.A., Troop, M.W. **1988**. Pathogenic bacteria and fungi associated with external ocular diseases in dogs. 131 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc.* 193: 242-44.
7. Murphy, J.M., Lavach, J.D., Severin, G.A. **1978**. Survey of conjunctival flora in dogs with clinical signs of external eye disease. *J Am Vet Med Assoc.* 172: 66-68.
8. Thangamuthu, R., Varshney, J.P., Rathore, B.S. **2002**. Conjunctival flora of clinically healthy and diseased eyes of dogs. *Haryana Vet.* 41: 38-40.
9. Teixeira, A.L., Maia, F.B.N., Alvarenga, L.S., Yu, M.C.Z., Hofling-Lima, A.L., Barros, P.S.M. **2002**. Aerobic conjunctival flora of healthy dogs in Sao Paulo (Abstract). *Tran Am Coll Vet Ophthalmol.* 33: 9.
10. Bistner, S.I., Roberts, S.R., Anderson, R.P. **1969**. Conjunctival bacteria: Clinical appearance can be deceiving. *Mod Vet Pract.* 50: 45-47.
11. Urban, M., Wyman, M., Rheins, M., Marraro, R.V. **1972**. Conjunctival flora of clinically normal dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 161: 201-206.
12. McDonald, P.J., Watson, A.D. **1976**. Microbial flora of normal canine conjunctivae. *J Small Anim Pract.* 17: 809-812.
13. Hartmann, A.D., Hawley, J., Werckenthin, C., Lappin, M., Hartmann, K. **2010**. Detection of bacterial and viral organisms from the conjunctiva from cats with conjunctivitis and upper respiratory tract disease. *J Feline Med Surg.* 12: 775-782.
14. Campbell, L.H., Fox, J.G., Snyder, S.B. **1973**. Ocular bacteria and mycoplasma of the clinically normal cat. *Feline Pract.* 3: 12.
15. Storz J., Kaltenboeck B., The Chlamydiales. In: Woldehiwet, Z., Ristic, M., (ed.) *Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals.* Oxford, Pergamon Press. (27:64) 363-393.
16. Sykes, J.E. **2005**. Feline chlamydiosis. *Clin Tech Sm Anim Pract.* 20: 129-134.
17. O'Dair, H.A., Hopper, C.D., Gruffudd-Jones, T.J., Harbour, D.A., Waters, L. **1994**. Clinical aspects of *Chlamydia psittaci* infection in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet Rec.* 134: 365-368.
18. Grossman, E.R., Walchek, A., Freedman, H., Flanagan, C. **1971**. Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics.* 47: 567-570.
19. Sturgess, C.P., Gruffydd-Jones, T.J., Harbour, D.A., Jones, R.L. **2001**. Controlled study of the efficacy clavulanic acid potentiated amoxicillin in the treatment of *Chlamydia psittaci* in cats. *Vet Rec.* 149: 73-76.
20. Plumb D.C. (Ed.) **2011**. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 7th ed. Wiley-Blackwel. p.362-366.
21. Giuliano, E.A. **2013**. Diseases and Surgery of the Canine Lacrimal Secretory System. In: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (ed.) *Veterinary Ophthalmology*, 5th ed. Wiley-Blackwell. p.912-944.
22. Ledbetter, E.C. & Gilger, B.C. **2013**. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (ed.) *Veterinary Ophthalmology*, 5th ed. Wiley-Blackwell. p.976-1049.
23. Gemensky, A., Larimer, P., Blanchard, G. **1996**. Feline uveitis; A retrospective study of 45 cases. *Proc Am Coll Vet Ophthalmol.* 27: 19.
24. Chavkin, M.J., Lappin, M.R., Powell, C.C. **1992**. Seroepidemiologic and clinical observations of 93 cases of uveitis in cats. *Prog Vet Comp Ophthalmol.* 2: 29-36.
25. Pfeiffer, R.L. & Wilcock, B.P. **1991**. Histopathological study of uveitis in cats: 139 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 198: 135-138.
26. Townsend, W.M. **2008**. Canine and Feline Uveitis. *Vet Clin Small Anim.* 38: 323-346.
27. Spies, B.M. & Pot, S.A. **2013**. Diseases and Surgery of the canine orbit. In: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (ed.) *Veterinary Ophthalmology*, 5th ed. Wiley-Blackwell. p.793-831.
28. Wang, A.L., Ledbetter, E.C., Kern, T.J. **2009**. Orbital abscess bacterial isolates and in vitro antimicrobial susceptibility patterns in dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology.* 12: 91-96.
29. Graham, B. & Sandmeyer, L.S. **2013**. Diseases and Surgery of the Canine Nasolacrimal System. In: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (ed.) *Veterinary Ophthalmology*, 5th ed. Wiley-Blackwell. p.894-912.

7. Håndtering af antibiotika og anden medicin

7.1 Generelt

Den praktiske håndtering af medicin skal udføres på en måde, som sikrer at unødigt kontakt med lægemidler, inklusive antibiotika, kan undgås. Forskellige studier viser, at dyrlæger har større risiko for at være bærere af MRSA i forhold til gennemsnittet af befolkningen (1-4). Dette er bl.a. tilfældet i lande med lav prævalens af MRSA blandt kæledyr, hvilket tyder på at andre faktorer end håndtering af dyr – f.eks. håndtering af antibiotika – kan være en afgørende risikofaktor for at bære MRSA. *Staphylococcus aureus* er en del af hudens normalflora hos mennesker, og gentagen eksponering for antibiotika kan medvirke til selektion af MRSA. Det skal i den forbindelse tilføjes, at håndtering af antibiotika uden brug af handsker virker til at være normal praksis blandt dyrlæger i Danmark (3).

Generelt for håndtering af alle lægemidler, herunder antibiotika, gælder det om i videst muligt omfang at undgå produktkontamination og unødigt kontakt til produkterne. Handsker skal bruges ved håndtering af tabletter, cremer og salver. Knusning af tabletter skal udføres i lukket morter eller stinkskaab. Ved opløsning af injektionsvæsker anvendes arbejdsmetoder, som sikrer mindst mulig spredning af aerosoler og dampe (se i øvrigt Branchevejledning om arbejdsmiljø på dyrehospitaler og dyreklinikker). I henhold til Bekendtgørelse 1353 af 29. november 2017 om dyrlægers anvendelse, udlevering og ordinerings af lægemidler til dyr, må dyrlæger kun opbevare lægemidler på praksisadressen under rene og ordentlige forhold og utilgængeligt for uvedkommende. Når dyrlægen udleverer lægemidler til andre dyr end produktionsdyr, skal dyrlægen forsyne emballagen med følgende oplysninger:

1. Dyreejerens navn.
2. Dyreart.
3. Diagnose.
4. Dosering, administrationsvej og behandlingsperiode.
5. Dato for udlevering.
6. Dyrlægens autorisationsnummer.

Oplysningerne skal påføres på en etiket på lægemiddelpakningen. Hvis pakningen består af flere dele, skal etiketten så vidt muligt placeres på den indre emballage. Medicin skal opbevares ifølge producentens forskrifter for at sikre maksimal holdbarhed og dermed produktets ønskede effekt. En række faktorer såsom varme, luftfugtighed og sollys kan have en negativ virkning på et produkts kvalitet. Medicin skal opbevares i original emballage og må ikke ompakkes. Visse produkters holdbarhed er begrænset efter anbrud af pakning eller efter opløsning med solvens. I disse tilfælde skal dato for anbrud og udløb påskrives pakningen. Medicin må ikke anvendes efter udløb.

7.2 Medicinrester

Medicin betragtes som farligt affald, fordi det er giftigt for sundhed og miljø. Derfor skal medicin bortskaffes forsvarligt. Ifølge Bekendtgørelse af lov om apoteksvirksomhed (LBK nr 801 af 12/06/2018) har apotekere pligt til at indsamle medicinrester fra forbrugere og medicinalpersoner med henblik på destruktion. Medicinrester og udløbet medicin indleveres derfor på apoteket.

I alle kommuner findes ordninger for bortskaffelse af klinisk risikoaffald (tidligere benævnt sygehusaffald). Dyrehospitaler og dyreklinikker skal være tilsluttet sådanne ordninger. I forbindelse hermed findes der specialeemballage for de forskellige former for affald, f.eks. kanyler og medicinrester.

7.3 Information til dyreejere om antibiotikaterapi

For at sikre antibiotiske midlers fortsatte effektivitet overfor bakterielle infektioner hos dyr og mennesker, skal dyreejere oplyses om vigtigheden af korrekt anvendelse af disse præparater. I en del tilfælde er det fordelagtigt at anvende andre behandlingsformer og evt. fravælge behandling med antibiotika selvom det kan betyde en længere rekonvalescens. På den måde kan risikoen for udvikling af bakteriel resistens holdes nede. Ved ordination af et antibiotikum er det vigtigt at informere ejeren om risikoen for et ikke tilfredsstillende behandlingsresultat samt mulige bivirkninger. Ejeren skal indvilliges i behandlingsplanen samt vigtigheden af overholdelse af behandlingsfrekvens og periodens længde. I mange tilfælde vil antibiotisk behandling forårsage en hurtig bedring af de kliniske symptomer, hvilket kan resultere i at ejeren seponerer behandlingen og dermed øger risikoen for recidiv. Det skal også sikres, at ejeren er i stand til at indgive det ordinerede medicin efter forskrifterne. Simple topikale behandlinger for otitis eksterna kan volde visse ejere problemer. Ligeledes kan det være vanskeligt at tildele medikamenter per os til især katte. Det tilrådes derfor at demonstrere hvordan medicin indgives overfor den uerfarne ejer. Dyrlægen kan blive nødt til at søge efter andre løsninger når en ejer meddeler, at der er specifikke problemer vedrørende indgift af medicin. Information om alternative indgiftsmuligheder kan skaffes hos lægemiddelproducenten og apoteket. Endeligt skal ejere anbefales brug af handsker og håndvask efter indgift af medicin samt oplyses om særlige opbevaringskrav hvis relevant.

Referencer

1. Hanselman, B. A., Kruth, S. A., Rousseau, J., Low, D.E., Willey, B.M., McGeer, A., Weese, J.S. **2006**. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *Emerg Infect Dis.* 12: 1933-1938.
2. Loeffler, A., Pfeiffer, D. U., Lloyd, D. H., Smith, H., Soares-Magalhaes, R., Lindsay, J.A. **2010**. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in UK veterinary staff and owners of infected pets: new risk groups. *J Hosp Infect.* 74: 282-288.
3. Moodley, A., Nightingale, E.C., Stegger, M., Nielsen, S.S., Skov, R.L., Guardabassi, L. **2008**. High risk for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners. *Scand J Environ Health.* 34: 151-157.
4. Jordan, D., Simon, J., Fury, S., Moss, S., Giffard, P., Maiwald, M., Southwell, P., Barton, M.D., Axon, J.E., Morris, S.G., Trott, D.J. **2011**. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by veterinarians in Australia. *Austral Vet J.* 89: 152-159.

8. Ansøgning om udleveringstilladelser og magistrelle dispensationer

Når man vil føre en fornuftig antibiotikapolitik og undgå unødigt resistensudvikling, kan det være en udfordring at overholde kaskadereglen (§4 i BEK nr. 1353 af 29/11/2017) (1), da der er et begrænset udvalg af antibiotikaklasser registreret til veterinært brug i Danmark. Med afsæt i en specifik resistensundersøgelse, eller med ønsket om en rationel antibiotikaanvendelse, kan man få tilladelse til at indføre og ordinere udenlandske eller magistrelle farmaka.

En grundig gennemgang af kaskadereglen og hvordan der søges tilladelse, er tidligere givet i DVT (2). I Figur 1 ses en oversigt over den proces man skal igennem, for at afgøre om der skal søges tilladelse, og i så fald, hvilken styrelse der skal søges hos.

Lægemidler godkendt i udlandet

Det kan anbefales at benytte sig af sit lokale apotek, når tilgængeligheden af udenlandske produkter skal udforskes. De kan være behjælpelige med, hvilke produkter der er tilgængelige gennem deres danske importør. Alternativt kan man søge på de enkelte landes lægemiddeldatabaser, hvis de er offentligt tilgængelige. Produkter fra EU lande, Schweiz og Canada er at foretrække, da den information Lægemiddelstyrelsen forlanger, er offentligt tilgængelig. Et eksempel er muligheden for at opnå en generel udleveringstilladelse til udenlandske potentierede sulfonamider efter dansk afregistrering af Tribriksen på tabletform.

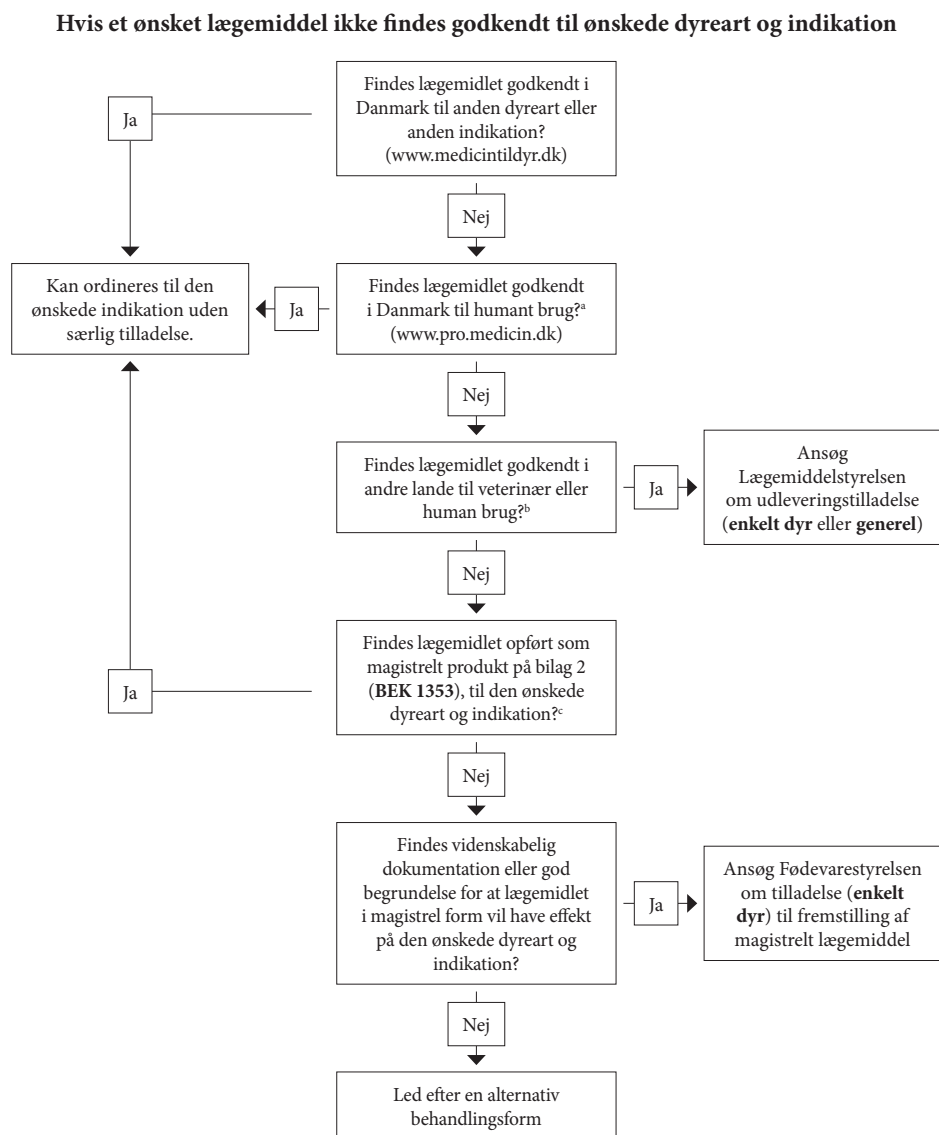
Produkter godkendt i USA kræver ofte, at man må bede producenten om yderligere produktinformationer, hvilket de ikke nødvendigvis er interesserede i at udlevere.

Som udgangspunkt kan man prøve at opnå generel udleveringstilladelse. Dette kan ofte lade sig gøre, hvis man jævnlige behandler en patientgruppe med behov for et præparat, der ikke er tilgængeligt i Danmark, eller det er til behandling af en lidelse, hvor behovet opstår akut.

Magistrelle lægemidler

Der findes en række magistrelle lægemidler, der efter kaskadereglen kan ordineres uden særskilt tilladelse. Disse er angivet i bilag 2 (BEK 1353) (1) sammen med de specifikke dyrearter og indikationer, produkterne kan ordineres til. Bilaget opdateres med jævne mellemrum, så kontrollér altid på <https://www.retsinfo.dk>. Såfremt det vurderes – og kan dokumenteres – at der er behov for et magistrelt lægemiddel, som ikke er opført i dette bilag, kan der ansøges om dispensation hos Fødevarestyrelsen. Som udgangspunkt kan der kun opnås enkeltdyrstilladelser på magistrelle lægemidler.

Figur 1. Overblik over kaskaderegulens beslutningsproces i forbindelse med behandling med lægemidler, der ikke er godkendt til ønskede dyreart og indikation.



^a Eksempelvis kan man til store hunde vælge at kombinere de humane produkter Lucosil og Trimopan, for at opnå et sulfa/TMP præparat med 500+100 mg svarende til behandling af 40 kg hund.

^b Eksempelvis kan der søges enkelt eller generel tilladelse til sulfa/TMP præparatet Bactrim "Roche" 200+40mg/5 ml oral suspension til mindre dyr inkl. eksotiske patienter.

^c Gældende udgave af bilag 2 indeholder eksempelvis Tylosin 50 og 300 mg tabletter til gastrointestinale infektioner hos hund og kat.

Generelle forhold i forbindelse med ansøgning

Ved alle ansøgninger skal ansøgningsblanketter udfyldes på den relevante styrelses hjemmeside. Lægemiddelstyrelsen foretrækker, at ansøgningen indsendes digitalt med medarbejdersignatur fra NemID. Alternativt kan ansøgningen udfyldes online, udskrives, underskrives og derefter sendes til relevante myndighed. Ansøgninger, der er udfyldt i forældede versioner af ansøgningskemaet, bliver afvist med det samme.

Dyrlæger ansat i praksis skal være registreret som medarbejder i den pågældende praksis i VetReg (<https://www.vetreg.dk/dypra/startside.jsp>) for at kunne søge om en udleveringstilladelse, der skal kunne ordineres af alle dyrlæger i pågældende praksis.

Før man udfylder en ansøgning, er der en række oplysninger, man skal have forberedt:

- » Lægemidlets navn.
- » Lægemidlets sammensætning.
- » Lægemiddelform, administrationsvej og styrke.
- » Produktresumé (Summary of Product Characteristics (SPC)) for udenlandske lægemidler.
- » Indikation: Entydig formulering af hvilke(n) sygdom(me) eller hvilke(t) symptom(er) præparatet ønskes anvendt mod.
- » Udførlig begrundelse for hvorfor markedsførte alternativer i Danmark og/eller udlandet ikke kan anvendes. Eksempelvis resultat af resistensbestemmelse. Endvidere skal der redegøres for tidligere behandling samt resultatet af denne (kan vedlægges som bilag).
- » Præparatets forventede effekt på den ansøgte indikation, gerne med dokumentation.
- » For lægemidler på udleveringstilladelser skal ansvarlig importør ligeledes fremgå af ansøgningen.

Behandlingstid og brug af tilladelser

Det tager op til 4 uger, før man modtager afgørelsen på en ansøgning. Er der et helt akut behov for behandling, kan der på ansøgningen skrives "HASTER" efter ansøgers navn, og afgørelse tilstræbes inden for 24 timer på hverdage. Vær opmærksom på at svar fra Lægemiddelstyrelsen bliver sendt til **CVR-nummerets e-boks!**

Når et lægemiddel på udleveringstilladelse eller på en dispensation ordineres, skal apoteket have en kopi af tilladelsen for at recepten kan ekspederes. Ejeren kan evt. medbringe denne til apoteket.

Referencer

LMST Ansøgningskema – Behandling af enkelt dyr (enkelttilladelse):

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/udleveringstilladelser/dyr/ansoegning-om-veterinaer-enkelt-udleveringstilladelse-e-blanket-digital-signatur/>.

LMST Ansøgningskema – Behandling af flere dyr (generel tilladelse):

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/udleveringstilladelser/dyr/ansoegning-om-veterinaer-generel-udleveringstilladelse-e-blanket-digital-signatur/>.

FVST Ansøgningskema:

https://www.foedevarestyrelsen.dk/_layouts/15/Netcompany.FVS0001/Pages/FormView.aspx?XsnLocation=/FormServerTemplates/Ansoegning_ProduktionsdyrUdelukketFraKonsum.xsn.

1. Miljø- og Fødevareministeriet, **2017**. Bekendtgørelse om dyrlægers anvendelse, udlevering og ordinerings af lægemidler til dyr. BEK nr. 1353 af 29/11/2017.
2. Lægemiddel- og Fødevarestyrelsen, **2012**. Kaskadereglen – udleveringstilladelser og magistrelle lægemidler. Dansk Veterinært Tidsskrift. (02): p. 29-31.

ISBN 978-87-87070-07-2



9 788787 070072