Systemisk anvendelse af antibiotika til heste

- en oversigtsartikel for hestepraktiserende dyrlæger



[Lotte Winther]

Dyrlæge, ph.d.-studerende
Medicin & Kirurgi
Institut for Produktionsdyr og Heste
KU LIFE
Højbakkegård Allé 5
2630 Taastrup

Sammendrag
Artiklen er opbygget som et litteraturstudie over anvendelse af systemisk antibiotika til heste. For ikke at blive for omfattende er brug af antibiotika til føl eller lokalterapi ikke omtalt i denne artikel. Artiklen gennemgår de faktorer, der skal overvejes inden behandling med antibiotika igangsættes, samt hvornår udtagning af diagnostisk materiale er relevant. Derefter følger en gennemgang af de grupper af antibiotika, der er relevante for heste med angivelse af doser, baseret på opdateret litteratur. Til sidst diskuteres forskellige forhold, samt retningslinjer, der kan hjælpe til at anvende rationel antibiotikaterapi.

Summary
The use of systemic antimicrobials in horses is described in this literature review. Neither use of antimicrobials in foals nor local therapy is mentioned here, as this would be too comprehensive. The article describes the factors that need consideration before initiation of therapy and when collection of diagnostic specimens is appropriate, followed by a description of all relevant groups of antimicrobials for equine use, together with dosage recommendations, based on recent literature. Finally, guidance for prudent use of antimicrobials in horses is discussed.

Indledning

Til behandling af infektioner skal den praktiserende dyrlæge overveje mange faktorer, inden antimikrobiel terapi påbegyndes:

1) Hvilken mikroorganisme det drejer sig om? - Virale infektioner, mindre infektioner eller inflammatoriske lidelser bør ikke medføre antibiotikaterapi.

2) Denne bakteries *in vitro* følsomhed. - For mange bakterier kan *in vitro* følsomhed forudsiges (fx er streptokokker næsten altid følsomme overfor penicillin). Derimod er mange Gram-negative bakterier uforudsigelige i deres følsomhed og kræver derfor resistensundersøgelser.

3) Stedet for og naturen af infektionen. - Hvilke antibiotika vil penetrere infektionsstedet og være effektive net-op der?

4) Farmakokinetik og dosisregime af relevante antibiotika. - Læg mærke til hvilke indikationer, det pågældende antibiotika er godkendt til, og husk at dosis kun er godkendt til den indikation. Farmakokinetiske parametre af stor relevans for fastsættelse af dosis er biotilgængelighed og eliminering. For eksempel har de fleste antibiotika lav biotilgængelighed ved oral indgift i heste og skal derfor administreres IV eller IM. Systemiske antibiotika bliver elimineret relativt hurtigt i heste, da det oftest foregår primært via nyrerne, der har en høj filtrationsrate (1.200-1.400 liter plasma pr. dag) sammenlignet med fx mennesker (180 liter pr dag).

5) Toksicitet af visse antibiotika hos hest. - Heste kan især udvikle gastrointestinale bivirkninger efter antibiotikaadministration pga. fermentering i stortarmen.

6) Hvad behandlingen koster. - Desværre en overvejelse, der nogen gange påvirker valget af antibiotika

Oftest skal beslutningen dog tages på stedet ude hos klienten, hvor det kan være svært først at identificere infektionskilden. Derfor bliver valget ofte empirisk, baseret på tidligere erfaringer med lignende infektioner og egen tryghed ved brug af de forskellige typer antibiotika. Udtagning af diagnostisk materiale samt resistensundersøgelse vil i de fleste tilfælde være den rigtige fremgangsmåde for korrekt behandling. Materiale fra stærkt kontaminerede områder så som næsesvaber (med undtagelse af pus fra næsen hos kværke-suspekte individer) eller kontaminerede sår er dog sjældent anvendeligt, pga. fremvækst af bl.a. kommensale bakterier, der vil give non-konklusive dyrkningssvar.

I det følgende vil de hovedgrupper af antibiotika, der kan anvendes herhjemme til heste blive omtalt. Artiklen er ment som en oversigt for hestepraktiserende dyrlæger, baseret på et litteraturstudie over brug af systemisk antibiotika til voksne heste. Der omtales således ingen præparater eller doser til føl



i denne artikel. Ej heller er lokal antibiotikaterapi som fx regional perfusion eller inhalationsterapi beskrevet.

Penicilliner

Virksom overfor Gram-positive bakterier. Hos hest er *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* ubikvitær og ofte årsag til infektion. Der er endnu ikke fundet resistens overfor penicillin hos denne bakterie, og derfor bør penicilliner være »drug of choice« til langt de fleste infektioner hos hest.

Penicilliner er det antibiotikum, der bedst af alle kan skræddersyes til lige præcis den infektion, man ønsker at behandle, dvs. afhængigt af bakteriens sensitivitet og graden af infektion. Det kan gøres, fordi der er så relativt få bivirkninger ved brug af penicillin - selv i meget høje doser. Derfor er dosis og hyppighed af dosering for penicillin ofte meget variabel, afhængig af situationen.

Benzylpenicillinnatrium

Har en meget hurtig halveringstid ($t_{½}$ = 0,80 time (IV) og 1,5 t (IM)) (1), og skal derfor gives mindst fire gange dagligt, for at opretholde koncentrationer højere end Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for relevante bakterier (2). Dog kan IV administration give meget høje serumkoncentrationer, hvilket kan være en fordel til kritisk syge patienter eller til infektioner i svært tilgængelige områder (fx led, sener eller øjne). Her kan man give doser op til **10 mio. IU/100 kg.** Den anbefalede dosis er på **2-2.5 mio. IU/100 kg 4 x dgl**.

Benzylpenicillinprokain

Penicillinprokain er god til brug i praksis pga. dens protraherede effekt. Til gengæld kan man ikke opnå så høje serumkoncentrationer som nævnt ovenfor. Det er prokain, der giver den protraherede effekt, men det er også prokain, der kan forårsage ekscitation ved indgift i blodet. Hos hest er den koncentration af prokain i plasma, hvorved ekscitation opstår, lav i forhold til andre arter. Hos mennesker ligger grænseværdien fx 20 gange højere end hos hest (3). Hvorfor ved man ikke. For at få serumkoncentrationer, der ligger på et terapeutisk effektivt niveau, skal dosis være **på 2-2,5 mio. IU/100 kg (7 ml/100 kg) givet to gange dagligt eller 3 mio. IU/100 kg (10 ml/100 kg) givet én gang dagligt** (1)(4). Milliliter er beregnet ud fra koncentrationen 300.000 IU/ml, der i alle præparater, godkendt herhjemme, kun er med benzylpenicillinprokain som aktiv substans. Vær opmærksom på, at blandingspræparater med streptomycin eller dihydrostreptomycin (DHS) kun har en penicillinkoncentration på 200.000 IU/ml, hvilket giver subterapeutiske koncentrationer af penicillin.

Én gang daglig behandling kan forsvares ved infektioner forårsaget af streptokokker, der har lave MIC-værdier overfor penicillin.

En god kombination vil være at give benzylpenicillinnatrium som initial IV injektion (2-2.5 mio. IU/kg) sammen med en efterfølgende IM injektion af benzylpenicillinprokain i ovennævnte dosis. På >

den måde opnår man effektive koncentrationer umiddelbart.

Ampicillin
Virksom - til forskel fra benzylpenicillin - overfor både på Gram-positive og Gram-negative bakterier. Dette skyldes ampicillins evne til at penetrere den ydre bakteriemembran. Der er dog udviklet øget resistens overfor ampicillin, især hos de Gram-negative bakterier.

Ampicillin findes som et natriumsalt (iv/im) eller som trihydratsalt (im). Natriumudgaven er bedre til situationer, hvor høje plasma- og vævskoncentrationer ønskes, hvorimod trihydratudgaven giver lavere plasmakoncentrationer, men over længere tid, hvilket er ønskeligt til rutinebehandlinger af mere sensitive bakterier.

Ampicillin elimineres hurtigt fra kroppen pga. nyrernes meget effektive udskillelsesmekanisme af stoffet i proksimale tubuli. Det fordeles højst sandsynligt næsten kun til ekstracellulærvæsken pga. dets ringe evne til at binde hestens serumproteiner (<10 %) (5).

Der er i litteraturen mange forskellige forslag til den rette dosis af ampicillin. Dog er den dosis, der i litteraturen er at finde mest konstant **1-2 g/100 kg hver 6-8 time** (2)(5)(6)(7) for ampicillin natrium og **hver 8-12 time** for ampicillin trihydrat (5).

For eksempel ses efter intramuskulær indgift af ampicillin natrium (1 g/100 kg) maksimale ampicillin koncentrationer i synovi efter 50 min., med synovialkoncentrationer højere end 1 µg/ml (cut-off MIC-værdien for bakterier, der er følsomme for ampicillin), i ca. otte timer (5). Denne koncentration er højere ved inflammation i leddet.

Cefalosporiner

Generelt kræver cefalosporiner parenteral indgift, de har en kort halveringstid (1-2 timer) - bortset fra ceftiofur (3-5 timer) (6) – og de bliver normalt udskilt via nyrerne i urinen. De er baktericide og relative non-toksiske. Tredjegeneration er karakteriseret ved at have en mindre effekt overfor Gram-positive bakterier, men til gengæld en øget effekt overfor Gram-negative bakterier. De er dog generelt effektive overfor hæmolytiske streptokokker og moderat effektive overfor beta-laktamase-producerende stafylokokker samt *Pseudomonas aeroginosa* (bortset fra ceftiofur).

Cefalosporiner virker synergistisk sammen med aminoglycosider og er ret sikre at bruge, på samme niveau som penicilliner. Dog er krydsreaktion med allergi overfor penicilliner blevet beskrevet.

Ceftiofur
Ceftiofur er nogle steder klassificeret som et tredjegenerations cefalosporin, andre steder er det beskrevet som et nyere cefalosporin, der har et bredere Gram-positivt spektrum end de andre tredjegenerations cefalosporiner. Inden for de første timer efter indgift bliver ceftiofur omdannet i kroppen til den aktive metabolit desfuroylceftiofur, der er stærkt proteinbundet (99 %). Desfuroylceftiofur er mikrobiologisk ækvivalent til ceftiofur for de fleste patogener - på nær *Staph. aureus,* der er 2-8 gange mindre sensitiv overfor desfuroylceftiofur end ceftiofur (8).

I en amerikansk undersøgelse fra 1996 blev ceftiofurs virkning overfor de mest almindelige bakterier hos hest (stafylokokker, streptokokker, *Actinobacillus pleuropneumoni*, *Pasteurella*, *Haemophilus somnus*, *Salmonella* og *E. coli*) undersøgt, og man fandt høj aktivitet af ceftiofur overfor disse med undtagelse af stafylokokker (8). Dette indikerer, at der bør foretages resistensundersøgelse ved brug af ceftiofur, hvis man mistænker en stafylokokinfektion.

Ved intramuskulær eller subcutan indgift ses allerede maksimale plasmakoncentrationer efter ½-1 time med en halveringstid på 3-5 timer, hvilket er længere end for andre cefalosporiner. Fordeling til ekstracellulærvæsken er god, men evnen til at penetrere membraner er dårlig, som det fx er tilfældet for CNS og endometriet.

På grund af gruppens brede antibakterielle aktivitet er fremvækst af resistente mikroorganismer, fx gær, beskrevet. Hos hest er der beskrevet tilfælde af colitis.

Dosis afhænger lidt af, hvilken type af infektion der skal behandles. For eksempel kan dosis for en luftvejsinfektion forårsaget af følsomme bakterier være (110-)**220mg/100 kg 1 x dgl., dvs. ca. 1,1 g/500 kg hest)** (9)(10), hvorimod en sepsis forårsaget af Gram-negative bakterier kan kræve en dosis på 220-500 mg/100 kg 2 x dgl. (6).

Administrationsruten er intramuskulær, hvilket er påvist ikke at være vævsirriterende. Forsøg med IM injektioner i 30 på hinanden følgende dage viste kun lave ASAT og CK-værdier relateret til injektionsstedet ved dosis på 220 mg/100 kg. Der var dog øget muskelbeskadigelse ved øget koncentration af stoffet (11).

Cefquinom
Enkelte steder i litteraturen er dette fjerdegenerations cefalosporin beskrevet til brug i heste, hvor fx den antimikrobielle aktivitet er undersøgt overfor forskellige hestepatogener, bl.a. isoleret fra luftvejsinfektioner (12). Her findes der høj følsomhed overfor de hyppigst isolerede bakterier. I Danmark er cefquinom blevet godkendt til brug i voksne heste til luftvejsinfektioner forårsaget af *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* med en dosis på **1 mg/kg 1 x dgl.** Denne bakterie er dog generel følsom overfor penicillin, og derfor bør brugen af cefalosporiner kun være indiceret i tilfælde, hvor resistensundersøgelse påviser resistens overfor penicillin.

Sulfonamid-trimethoprim (Sulfa - TMP)

På grund af udbredt resistens overfor sulfonamider alene bruges det nu næsten udelukkende sammen med trimethoprim i en fastsat 1:5 ratio (5 mg/kg TMP + 25 mg/kg sulfa), hvilket giver en synergieffekt. Begge stoffer virker på forskellige trin af folinsyresyntesen og dermed på bakteriers DNA syntese. Sulfa-TMP præparater er virksomme både på Gram-positive og Gram-negative bakterier, men ikke på anaerobe bakterier.

Begge stoffer fordeles godt i kroppen - TMP dog bedre end sulfonamid. TMP har også en hurtigere udskillelse, derfor den fastsatte ratio på 1:5, hvilket skulle give plasmakoncentrationer på 1:20, der inden for human medicin *in vitro*

er påvist at være mest effektivt. Det er dog aldrig blevet efterprøvet inden for veterinær medicin.

Begge stoffer bliver både metaboliseret i leveren og udskilt uomdannet i nyrerne via glomerulær filtration og tubulær sekretion.

Det er velbeskrevet, at sulfonamider er ineffektive i pus og nekrotisk væv, da det indeholder store mængder para-aminobenzosyre (PABA), der inaktiverer deres virkningsmekanisme overfor bakterier. For eksempel er der udført studier, hvor behandling med hhv. systemisk penicillin og sulfa-TMP blev sammenlignet for heste med indopererede vævskamre inokuleret med *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus.* Kun penicillin var i stand til at forhindre abscedering i hestene efter 10 dage (13).

Bemærk, at prokain i benzylpenicillinprokain er en PABA analog, der derfor også kan reducere den antimikrobielle aktivitet af sulfonamider, hvis de to stoffer administreres samtidigt.

En fordel ved disse stoffer er, at de kan gives oralt til hest, med kun få bivirkninger. Enkelte tilfælde af mild diarré (7 % incidens) er dog beskrevet ved indgift per os (30 mg/kg 2 x dgl.) (14).

Injektionspræparaterne bør ikke gives intramuskulært til hest grundet vævsirritation. De fleste steder anbefales en dosis på **(25-)30 mg/kg ie. 25 mg/kg sulfadiazin og 5 mg/kg trimethoprim 2 x dagligt** for at opnå optimale terapeutiske koncentrationer i kroppen (4)(15)(16)(17). Da begge stoffer er tidsafhængige i deres måde at eliminere bakterier på, er det vigtigt at opretholde tilstrækkeligt høje plasmakoncentrationer så længe som muligt. Studier anbefaler doseringsintervaller på 12 timer på baggrund af MIC-værdier for sulfa-TMP-følsomme bakterier, for at opnå terapeutiske koncentrationer overfor fx *Staph. aureus* i synovi (17).

Flere studier viser, at brug af oral sulfa/TMP er ligeså effektivt, da det giver plasmakoncentrationer, der i hele dosisintervallet ligger over relevante MIC værdier pga. den lange halveringstid for hhv. sulfadiazin (ca. 8 timer) og TMP (ca. 5 timer) (18).

De orale formuleringer, der er godkendt til brug i hest, indeholder koncentrationer, der svarer til 30 mg/kg, hvilket også skal administreres to gange dagligt for at opnå terapeutiske koncentrationer. Det kan dog være en ide at begynde med en intravenøs booster - givet langsomt - da terapeutiske koncentrationer ikke opnås ved 2 x daglig oral indgift før efter 8-10 timer, med mindre hesten er fastet (16).

Ved brug af godkendte injektionsvæsker (24 %) skal dosis være 62,5 ml pr. 500 kg 2 x dgl. Vær opmærksom på potentiel fatal interaktion med detomidin samt hypotension ved for hurtig intravenøs administration.

Tetracykliner

Oxytetracyklin

Oxytetracyklin virker bakteriostatisk (baktericidalt ved høje koncentrationer) ved at hæmme proteinsyntesen i følsomme bakterier. Det virker på både Gram-positive og Gram-negative bakterier, dog kun moderat på stafylokokker, hæmolytiske streptokokker og enterokokker. *E. coli* og *Pseudomonas spp*. er ofte resistente - derfor er det en generel opfattelse, at tetracyklins spektrum overfor hestepatogener er begrænset på grund af resistens. Ud fra resistens-undersøgelser, foretaget herhjemme, har fx multi-resistente Gram-negative bakterier vist sig følsomme overfor tetracyklin som et af de eneste testede antibiotika (19). Det er »drug of choice« ved infekktioner forårsaget af Ehrlichia, Borrelia, Anaplasma samt mykoplasmapneumoni.

Tetracyklin bliver udskilt overvejende i nyrerne via glomerulær filtration og lidt via galden. Det vil sige, ved nedsat nyrefunktion vil halveringstiden blive væsentligt forlænget. Den ligger normalt omkring 6-10 timer (6).

På grund af oxytetracyklins evne til at binde calcium kan der ses reaktioner ved indgift. Dette kan være cardiovaskulært kollaps ved hurtig IV injektion, misfarvning af tænder og deponering til knogler. Tidligere har man været af den opfattelse, at brug af tetracyklin til heste gav proliferation af tarmbakterier, såsom salmonella og clostridier, resulterende i fatal colitis, hvilket har begrænset brugen. Et senere studie har dog vist minimal påvirkning af tarmfloraen efter en enkelt dosis af tetracyklin (20). Der mangler dog studier af bivirkninger efter gentagen administration i hest, hvilket stadig gør brugen kontroversiel, men anbefalingerne lyder på at undgå at bruge tetracyklin til heste, der er stressede pga. transport, kirurgi, trauma, anæstesi eller lignende.

Dosis ligger på **6,6(-11) mg/kg 2 x dgl.** Langsomt IV. Det må ikke gives IM, da det er stærkt vævsirriterende (6)(21).

Doxycyklin

Doxycyklin peroralt absorberes dårligt af voksne heste, og fodring forsinker optagelse. Alligevel findes det i terapeutisk relevante plasmakoncentrationer og har god vævspenetration (22). Halveringstiden er lang, hvilket understøtter en daglig administration. Doxycyklin har høj intracellulær fordeling, højere end for andre tetracykliner, og er stærkt proteinbundet (90 %).

Det anvendes kun peroralt, da intravenøs administration giver kollaps og dødsfald hos heste som følge af en cardiovaskulær effekt. På nuværende tidspunkt er peroralt brug dog kontroversielt, da sikkerheden stadig ikke er grundig undersøgt. Tilfælde af alvorlig akut colitis er beskrevet efter administration af 20 mg/kg SID (22). Dosis, der er beskrevet enkelte steder, er **10 mg/kg 2 x dgl. eller 20 mg/kg 1 x dgl.** (22)(23).

Aminoglycosider

Aminoglycosider er polære af natur ligesom penicilliner og cefalosporiner. Det vil sige, de har en begrænset evne til at blive absorberet fra mavetarm-kanalen og penetrere cellulære barrierer, modsat de lipofile antibiotika, og opkoncentreres derfor primært i ekstracellulærvæsken.

Aminoglycosider udskilles udelukkende via nyrerne, dvs., at der ved overdosering er stor risiko for nefrotoksicitet, samt at der ved nedsat nyrefunktion ses en forsinket elimination af stoffet. Aminoglycosider er også potentielle ototoksiske. Andre ulemper ved brug af stoffet er hæmmet aktivitet under anaerobe forhold, i pus og i nekrotisk væv.

Aminoglycosider er dog vigtige antibi- >

otika til behandling af Gram-negative infektioner. De binder sig til bakteriens ribosomer efter at have penetreret cellevæggen, og dermed hæmmer de ribosomal proteinsyntese. Aminoglycosider virker derfor synergistiske sammen med antibiotika, der interfererer med cellevægssyntesen såsom penicilliner og cefalosporiner.

Man skal dog være opmærksom på den relativt lille sikkerhedsmargin, der er ved brug af aminoglycosider, især hvis det gives to gange dagligt. Det mest optimale i forhold til toksicitet er én gang daglig behandling, hvilket også er bevist at være mest effektivt, da deres aktivitet er hurtig og dosisafhængig og primært baktericidt (24). Samtidig har de en væsentlig post-antibiotisk effekt, især ved høje initiale koncentrationer (6).

For aminoglycosider gælder det altså, at høje plasmakoncentrationer er vigtigere end længden af den terapeutiske koncentration.

Streptomycin/dihydrostreptomycin (DHS)

Det er svært at finde litteratur, der omhandler brug af dihydrostreptomycin (DHS) til heste, idet man i udlandet er af den opfattelse, at der er så udbredt resistens hos de mest almindelige equine bakterier, at det ikke længere har sin berettigelse, med mindre resistenssvar indikerer noget andet (6)(21)(25). De foreløbige resultater fra Danmark understøtter den opfattelse, da vi kun fandt ca. 6 % følsomme equine streptokokker (19).

I den sparsomme (og ældre) litteratur, der omhandler DHS, findes dog dosis til 10 mg/kg 1(-2) x dgl. (6)(26). Det vil sige 20-25 ml/500 kg hest to gange dagligt af de typer, der er godkendt herhjemme.

Som tidligere beskrevet anvendes DHS kun herhjemme i en kombination med benzylpenicillinprokain i en mængde, der giver subterapeutiske koncentrationer hos hest. Desuden er synergi mellem penicillin og streptomycin ikke blevet demonstreret (25)(27).

Det er derfor forfatterens mening, at streptomycin/dihydrostreptomycin kombinationspræparater ikke har nogen berettigelse i hestepraksis, da det ikke vil være mere effektivt end penicillinpræparater alene, men derimod udgør en risiko for underdosering og dermed selektion for resistente bakterier.

Gentamicin

Gentamicin er »drug of choice« ved sepsis forårsaget af Gram-negative bakterier som *E. coli* og *Pseudomonas aeruginosa.* Det er især blevet brugt meget til behandling af sepsis hos føl. Som før nævnt penetrerer gentamicin celler og purulent ekssudat dårligt. Hvis man ønsker denne effekt, skal det gives sammen med beta-laktam antibiotika (penicilliner, cefalosporiner), for at opnå synergistisk effekt.

Man er som sagt inden for de senere år gået mere og mere over til kun at give gentamicin én gang dagligt, men til gengæld i høj dosis. Den dosis, der hyppigst bliver anvendt, er **6,6 mg/kg.** Det skal gives intravenøst pga. det store volumen, der skal injiceres. Der er foretaget indtil flere studier med denne dosis, og der er ikke blevet konstateret nefrotoksicitet ved fem til syv dages daglig indgift (24)(28) - heller ikke når hestene samtidig blev behandlet med NSAID eller havde været i anæstesi (29). Men i alle tilfælde er det dog vigtigt at monitorere nyrerne, hvis det bliver givet i mere end fem dage.

Gentamicin er også »drug of choice« til bakteriel forårsaget keratitis og til septisk arthritis. Ved indgift direkte i leddet kan man opnå synovikoncentrationer 100 gange så høje som ved parenteral indgift (6). Derudover kan det anvendes til regional perfusion. Der findes desuden gentamicincoatede præparater til lokal behandling i fx stærkt inficerede sår og led (30).

Amikacin

Har det bredeste antimikrobielle spektrum af aminoglykosiderne. Bør reserveres til gentamicin-resistente bakterier. Amikacin er rapporteret at være mindre nefrotoksisk end gentamicin. Det er dog meget dyrt at anvende og bliver derfor hyppigst anvendt til føl samt regional/lokal terapi. Dosis til voksne heste er **6-14 mg/kg 1 x dgl. iv, im eller sc**.(4)(31).

Fluorquinoloner

Fluorquinoloner virker ved at hæmme bakteriens DNA gyrase og virker dermed både på Gram-positive og Gram-negative bakterier. Dets effekt er koncentrationsafhængigt med lang postantibiotisk effekt, ligesom for aminoglycosider, hvilket indikerer lange doseringsintervaller. Der er god følsomhed hos de fleste aerobe bakterier, både Gram-positive og Gram-negative bakterier, med undtagelse af *Psesudomonas* og enterococcer, der kun har intermediær følsomhed (6). Fluorquinoloner er ikke følsom overfor anaerobe bakterier.

Fluorquinoloner har generelt et godt fordelingsvolumen, penetrerer næsten alt væv (32), har en langsom eliminationshalveringstid (~6 timer) og absorberes godt oralt (6)(32)(33).

Enrofloxacin

Det er ikke godkendt til brug hos hest, på grund af manglende toksicitetsforsøg og kraftig mistanke om induceret arthropati hos unge dyr. Forsøg har ikke kunne påvise denne arthropati hos voksne heste, selv ikke ved tre gange anbefalet dosis (34), men det anbefales stadig ikke at bruge fluorquinoloner til unge, ikke udvoksede dyr. Det anbefales også, at det ikke bruges rutinemæssigt, men kun hvor anden antibiotika ikke kan anvendes som følge af resistens.

Enrofloxacin bliver delvist metaboliseret til ciprofloxacin, der kun opnår plasmakoncentrationer svarende til 20-35 % af enrofloxacin. Nogle patogener er mere følsomme overfor ciprofloxacin end enrofloxacin, hvilket derfor vil bidrage til enrofloxacins samlede effektivitet.

Det kan både gives intravenøst og peroralt. Intramuskulær injektion må ikke anvendes, da det er meget vævsirriterende. Forsøg har vist forhøjede CK-værdier op til 32 timer efter IM-injektion (35). Dosis for enrofloxacin er **500-750mg/100 kg 1 x dgl.**, dvs. 25 ml/500 kg for en formulering på 100 mg/ml (6)(33)(35). Oralt er dosis **750 mg/100 kg 1 x dgl**. eller 400 mg/100 kg 2 x dgl. (21)(33).

Metronidazol

Metronidazol er et antibiotikum med rig-

	Dosis	Spektrum	Kommentar
Benzylpenicillin-natrium	20.000-25.000 IU/kg 4 x dgl. IV	Gram +	»Drug of choice« til de fleste Gram+ infektioner
Benzylpenicillin-prokain	20.000-25.000 IU/kg 2 x dgl. IM 30.000 IU/kg 1 x dgl. IM (streptokok-inf.)	Gram +	»Drug of choice« til de fleste Gram+ infektioner
Ampicillin natrium **Ampicillin trihydrat**	10-20 mg/kg 3 x dgl. IV/IM (10-)20 mg/kg 2 x dgl. IM	Gram + Gram ÷	Resistens overfor Gram ÷
Ceftiofur	2,2 mg/kg 1 x dgl. IM	Gram + Gram ÷	Højere doser til alvorlige Gram ÷ infektioner. Bør reserveres til penicillinresistente bakterier
Cefquinom	1 mg/kg 1 x dgl. IV/IM	Gram + Gram ÷	Godkendt til *Strept. zooepidemicus* pneumoni. Bør reserveres til penicillinresistente bakterier
Sulfonamid/ -trimethoprim	30 mg/kg 2 x dgl. IV,PO	Gram + Gram ÷	Ineffektivt i pus og nekrotisk væv Langsomt IV
Oxytetracyklin	6,6(-11) mg/kg 2 x dgl. IV	Gram + Gram ÷	Langsomt IV Evt. GI-bivirkninger
Doxycyklin	10 mg/kg 2 x dgl. PO 20 mg/kg 1 x dgl. PO	Gram + Gram ÷	Må kun gives PO Evt. GI-bivirkninger
Gentamycin	6,6 mg/kg 1 x dgl. IV	Gram ÷	Monitorer nyrerne efter 5 dages terapi.
Enrofloxacin	5-7.5 mg/kg 1 x dgl. IV 7.5 mg/kg 1 x dgl. PO	Gram + Gram ÷	Må ikke anvendes til voksende dyr. Bør reserveres til multi-resistente patogener.
Metronidazol	Colitis: 15 mg/kg 4 x dgl. PO Andre: 15-25 mg/kg 3-4 x dgl. IV/PO	Anaerobe bakterier. Protozoer	Stop administration ved anoreksi og CNS symptomer.

tig god effekt overfor anaerobe bakterier som *Bacteroides fragilis, Fusobacterium* og *Clostridium spp* samt protozoer. Det virker derimod ikke på aerobe bakterier. Det er lipofilt med en god fordeling til vævet, inklusiv knogle og CNS. Metronidazol må ikke bruges i fødevareproducerende dyr på grund af udvikling af carcinogenicitet. Formodet teratogenicitet gør, at det heller ikke må bruges til drægtige individer. Bivirkninger ved brug er CNS symptomer og nedsat appetit. Dosis til colitis er **15 mg/kg 4 x dgl. PO** (4)**.** Til andre lidelser er det 15-25 mg/kg 2-3 x dgl. IV/PO (6).

Diskussion

Som udgangspunkt bør dyrlægen vælge at anvende smalspektrede antibiotika til sygdomme, der ikke er livstruende, indtil andet er indiceret. Den hurtigste måde til at få et indtryk af infektionen er at lave en Gram-farvning, hvor det kan fastslås, om der er Gram-negative bakterier involveret i infektionen. På den måde kan man hurtigt indlede en terapi, indtil dyrkning og resistensundersøgelse giver et bedre overblik. Flere mikrobiologiske laboratorier tilbyder dog et foreløbigt svar allerede et døgn efter indsendelse af materiale.

Resistensundersøgelser er et vigtigt redskab at bruge i sin behandling af infektioner. Især med den mere udbredte bakterielle resistens, der efterhånden erkendes hos vore dyrearter, og fordi der på landsplan indtil videre kun er foretaget en foreløbig opgørelse af resistensmønsteret for patogene bakterier hos danske heste (19). En artikel med de endelige resultater fra dette projekt fra 2006-2007 vil være at finde i Dansk Veterinærtidsskrift inden for den nærmeste fremtid. Under alle omstændigheder er det et værktøj, der skal anvendes, hvis man rationelt vil anvende antibiotika.

De dosisregimer, der er omtalt for hvert antibiotikum, er vejledende og et udtryk for den optimale terapi baseret på halveringstider og MIC-værdier for følsomme bakterier. I virkelighedens verden er gentagne daglige behandlinger ude hos klienten svære at efterleve, men på hospitalsbasis vil det kunne følges.

En vigtig faktor, der påvirker effekten af antibiotika, er dog måden, hvorpå bakterier bliver elimineret. Som tommelfingerregel gælder for penicillin, ampicillin, tetracyklin, sulfa/TMP og cefalosporins vedkommende, at det er længden af tid, hvormed plasmakoncentrationen overstiger MIC-værdien, der er afgørende. Det vil sige, at en øget koncentrationen over MIC giver ikke nogen synderlig effekt for disse antibiotikas vedkommende, hvorimod hyppig dosering vil. Det >

modsatte er tilfældet for aminoglycosider og fluorquinoloner – altså drejer det sig om høje doseringer med lange intervaller.

Det er også vigtigt at skræddersy sin terapi til følsomheden af bakterien og graden af infektion. Dette kan man især gøre med penicilliner, da der er meget stor sikkerhedsmargin forbundet med brug af disse stoffer. For eksempel skal dosis på en profylaktisk præoperativ behandling være meget lavere end ved en sepsis hos et ungt dyr.

Man skal også være opmærksom på, at infektioner med store mængder eksudation kan være svære at penetrere for forskellige typer antibiotika, såsom fx potenserede sulfonamider.

Længden af antibiotikabehandlingen bør være så kort som mulig, indtil der er opnået kontrol over infektionen, og de kliniske symptomer forsvinder. Kroniske samt intracellulære infektioner kræver dog længerevarende behandling. For eksempel kræver kronisk osteomyelitis efter fjernelse af sekvester, 10-14 dages parenteral behandling efterfulgt af tre til fire ugers oral behandling (6).

Konklusion

Denne artikel skulle gerne give mulighed for et bedre udgangspunkt ved brug af systemisk antibiotika til heste. Beslutningen ligger dog stadig helt og holdent hos den enkelte dyrlæge.

Hensigten med denne artikel har været at få hestedyrlæger til at stille sig spørgsmålene: Hvad er min eller praksis' antibiotikapolitik? Hvorfor bruger jeg antibiotika, som jeg gør?

De retningslinjer, der gerne skulle fremstå efter læsning af denne artikel, er en begrænsning af brugen af bredspekteret antibiotika til fordel for smalspektret, da det i langt størstedelen af tilfældene er tilstrækkeligt til behandling af bakterielle infektioner hos heste. Derudover bør brugen af antibiotika langt hyppigere være baseret på resistensundersøgelser, for at kunne optimere anvendelsen.

Litteraturliste

1) Daria, N. et al.: Serum concentrations of penicillin in the horse after administration of a variety of penicillin preparations. Equine Veterinary Journal (1983) 15 (1), 43-48.

2) Traver, D and Riviere, JE: Penicillin and Ampicillin Therapy in Horses. Journal of American Veterinary Medical Association (1981) 178(11), 1186-1189.

3) Olsson B. and Olsson I.: Penicillinbehandling av häst. Svensk Veterinärtidning (1989) 41(3) 139-143.

4) Bertone, J, Horspool, L: Equine Clinical Pharmacology. Saunders 2004.

5) Sarasola, P. and McKellar, QA: Ampicillin and its congener prodrugs in the horse. British Veterinary Journal (1994) 150, 173-185.

6) Giguère, S, Prescott, JF, Baggot, JD, Walker, RD and Dowling, PM: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 4th edition (2006).

7) Horspool, LJI, Sarasola, P. and McKellar, QA: Disposition of ampicillin sodium in horses, ponies and donkeys after intravenous administration. Equine Veterinary Journal (1992) 24(supp. 11), 59-61.

8) Salmon, SA, Watts, JL and Yancey, RJ: In vitro activity of ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation (1996) 8, 332-336.

9) Jaglan, PS, Roof, RD et al.: Concentration of ceftiofur metabolites in the plasma and lungs of horses following intramuscular treatment. Journal of Pharmacology and Therapeutics (1994) 17, 24-30.

10) Folz, SD, Hanson, AK et al.: Treatment of respiratory infections in horses with ceftiofur sodium. Equine Veterinary Journal (1992) 24(4), 300-304.

11) Mahrt CR: Safety of ceftiofur sodium administered intramuscularly in horses. American Journal of Veterinary Research (1992), 11, 2201-2205.

12) Thomas, E, Thomas, V and Wilhelm, C: Antibacterial activity of cefquinome against equine bacterial pathogens. Veterinary Microbiology (2006) 115, 140-147.

13) Ensink, JM, Smit, JA and van Duijkeren, E: Clinical efficacy of trimethoprim/sulfadiazine and procaine penicillin G in a *Streptococcus equi* subsp. *zoopidemicus* infection model in ponies. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (2003) 26(4), 247-252.

14) Ensink, JM et al: Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: a comparison of pivampicillin and trimethoprim/sulphadiazine. The Veterinary Record (1996), 138, 253-256.

15) Carli, S., Sonzogni, O. and Villa, R.: Pharmacokinetic profile of sulphamonomethoxine-trimethoprim in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. Research in Veterinary Science (1993), 54, 184-188.

16) Van Duijkeren, E. et al: A comparative study of the pharmacokinetics of intravenous and oral trimethprim/sulfadiazine formulations in the horse. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (1994), 17, 440-446.

17) Bertone, AL et al.: Serum and synovial fluid steady-state concentrations of trimethoprim and sulfadiazine in horses with experimentally induced infectious arthritis. American Journal of Veterinary Research (1988) 49(10), 1681-1687.

18) Gustafsson, A. et al.: Repeated administration of trimethoprim/sulfadiazine in the horse – pharmacokinetics, plasma protein binding and influence on the intestinal microflora. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (1999), 22, 20-26.

19) Winther, L: Overvågning af antibiotikaresistens i danske heste – foreløbige resultater for 2006-2007. Præsentation på Sektion Vedrørende Hestes Årsmøde, 2007.

20) Dowling, PM, Russel, AM: Pharmacokinetics of a long-acting oxytetracycline-polyethylene glycom formulation in horses. J. vet. Pharmacol. Therap (2000) 23, 107-110.

21) Mogg, TD: Appropiate Antibiotic Therapy. NZVA Conference, Nelson, New Zealand (1999). Published by Veterinary Continuing Education, Massey University (1999) 193, 45-56.

22) Davis, JL, Salmon, JH and Papich, MG: Pharmacokinetics and tissue distribution of doxycycline after oral administration of single and multiple doses in horses. American Journal of Veterinary Research (2006) 67(2), 310-316.

23) Saunders Equine Formulary by D.C. Knottenbelt. 1st Edition. Saunders Elsevier, 2006.

24) Magdesian, KG., Hogan, PM et al.: Pharmacokinetics of a high dose of gentamicin administrered intravenously or intramuscularly to horses. Journal of American Veterinary Medical Association (1998) 213, 1007-1011.

25) Dyke, TM: Systemic therapy with aminoglycoside antibiotics in the horse. Australian Veterinary Journal (1988) 65(7), 197-198.

26) Baggot, JD et al.: The pharmacokinetics of some aminoglycoside antibiotics in the horse. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (1981) 4, 277-284.

27) Whittem, T. and Hanlon, D.: Dihydrostreptomycin or streptomycin in combination with penicillin G in dairy cattle thera-

peutics. Part 1: Clinical pharmacology. New Zealand Veterinary Journal (1997) 45, 178-184.
28) Godber LM, Walker, RD et al.: Pharmacokinetics, nephrotoxicosis, and in vitro antibacteriel activity associated with single versus multiple (three times) daily gentamicin treatments in horses. American Journal of Veterinary Research (1995) 56, 613-618.
29) Tudor, Rebecca A., Papich, Mark G. Ad Redding, Rich: Drug disposition and dosage determination of once daily administration of gentamicin sulfate in horses after abdominal surgery. Journal of American Veterinary Medical Association (1999) 215(4), 503-506.
30) Summerhays, G.E.S.: Treatment of traumatically induced synovial sepsis in horses with gentamicin-impregnated collagen sponges. The Veterinary Record (2000) 147, 184-188.
31) Bucki, E.P., Giguere, S., Macpherson, M., Davis, R.: Pharmacokinetics of once-daily amikacin in healthy foals and therapeutic drug monitoring in hospitalized equine neonates. Journal of Veterinary Internal Medicine (2004) 18(5), 728-733.
32) Giguère, S. and Bèlanger, M.: Concentration of enrofloxacin in equine tissues after long term oral administration. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (1997) 20, 402-404.
33) Giguère, S., Sweeney, R.W. and Bèlanger, M.: Pharmacokinetics of enrofloxacin in adult horses and concentration of the drug in serum, body fluids, and endometrial tissues after repeated intragastrically administered doses. American Journal of Veterinary Research (1996) 57(7), 1025-1030.
34) Giguére, S. et al.: Tolerability of orally administered enrofloxacin in adult horses: a pilot study. Journal of Pharmacology and Therapeutics (1999) 22, 343-347.
35) Kaartinen, L., Panu, S. and Pyörälä, S.: Pharmacokinetics of enrofloxacin in horses after single intravenous and intramuscular administration. Equine Veterinary Journal (1997) 29(5), 378-381. ■