



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for hestesykdommer

Fordypningsoppgave 2021, 15stp

Hestemedisin

***Rhodococcus equi*-infeksjon hos føll og deres fremtidige prestasjoner som løpshester**

Rhodococcus equi infection in foals and their future
performances as racehorses

Ann-Kristin Kolås Granberg, Elisabeth Opsahl Borgen,
Åsa Christina Möller

Veterinærmedisin
Kull 2015

Veileder Constanze Fintl

Innhold

Forord	4
Sammendrag	5
Definisjoner og forkortelser	6
Innledning.....	11
Generellt om <i>Rhodococcus equi</i>	11
Forekomst og smitta	12
<i>R. equi</i> historia og forekomst bland ulike arter	12
Levnadsvillkor og miljøbetingelser for <i>R. equi</i>	12
Utbredning på gårdar.....	13
Besättningsstorlek og smittryck	14
Exponering og smittvägar.....	15
Fölen som afficieras	15
Inkubationstid.....	16
Sykdomsbilde og patologi.....	16
Virulens og patogenese	19
Immunologi	20
Diagnostikk	21
Behandling	24
Valg av antibiotika	24
Retrospektiv studie om effekten av behandling mot <i>R. equi</i>	27
Resistensproblemer	29
In vitro og in vivo aktivitet til antimikrobielle medikamenter mot <i>R. equi</i>	31
Farmakodynamikk og postantibiotisk effekt.....	32
Forsiktighet ved bruk av medikamenter ved <i>R. equi</i> hos føll.....	33

Økonomisk perspektiv.....	33
Förebygning och kontrollstrategier	34
Möjliga veterinära förebyggande åtgärder	35
Möjliga managementstrategier	38
Prognose	39
Prognose for overlevelse	39
Prognose for prestasjon	41
Formål	43
Materiale og metoder	44
Studiepopulasjon	44
Litteratursøk	44
Journalsøk.....	45
Resultatsøk	45
Resultater.....	46
Diagnostisering - blodprøver.....	47
Diagnostisering - radiologi.....	48
Diagnostisering - endoskopi.....	49
Diagnostisering - dyrkning.....	49
Behandling	50
Utfall og fremtid.....	51
Diskusjon.....	55
Konklusjon	64
Takk til bidragsytere.....	64
Summary	65
Referanser.....	66

Forord

Denne oppgaven er skrevet som en fordypningsoppgave siste året på NMBU

Veterinærhøgskolen. Vi er tre veterinærstudenter med hest som fordypning, som har valgt å studere hvordan føll som har gjennomgått *Rhodococcus equi*-infeksjon, har prestert som løpshester senere i livet. Alle tre har bakgrunn med hest, som er vår store interesse.

Motivasjonen ligger i ønsket om å fordype seg innen hest og vi synes både føllsykdommer, indremedisin og hestesport i sin helhet er utrolig spennende og interessant.

Sammendrag

Tittel: *Rhodococcus equi*-infeksjon hos føll og deres fremtidige prestasjoner som løpshester

Forfattere: Ann-Kristin Kolås Granberg, Elisabeth Opsahl Borgen, Åsa Christina Möller

Veileder: Constanze Fintl, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, NMBU

Bakterien *Rhodococcus equi* (*R. equi*) er en viktig og vanlig årsak til alvorlige pneumonier hos føll over hele verden. Smitten finnes i jord, feces og støv, og er endemisk på mange gårder. Føllene som affiseres er typisk 1-6 måneder gamle. Vanlig behandling mot infeksjonen er et makrolid i kombinasjon med rifampin, og behandlingsvarigheten er ofte flere uker.

Denne oppgaven er delt i to, bestående av en litteraturstudie og en case serie der kasusene (n=9) er hentet fra behandlingsjournaler ved NMBU Hesteklinikken i perioden 2007-2017. Hensikten med oppgaven var å undersøke om *R. equi*-infeksjon hos føll påvirker om en hest kommer til start i løp eller ikke. Litteraturen er ikke helt entydig, men det beskrives at *R. equi*-infeksjon har en negativ påvirkning på om en hest kommer til start eller ikke. Det har samtidig blitt vist at de hestene som kommer til start har like gode prestasjoner som andre løpshester. Av de ni kasusene var det sju som overlevde, og samtlige kom til start. Tre av disse har utmerket seg med gode prestasjoner og høy inntjening.

Definisjoner og forkortelser

Anhidrose	Tilstand der svette er redusert eller fraværende
ARDS	Acute respiratory distress syndrome / akutt lungesviktsyndrom
Artritt	Leddbetennelse
Artropati	Leddlidelse
Ataksi	Ukoordinerte bevegelser
Attenuering	Svekkelse i styrke (ofte i forbindelse med legemidler)
Baktericid	Noe som gjør at bakterien drepes
Bakteriostatisk	Noe som hemmer veksten eller formeringen av bakterier uten å drepe dem
Bilateral	Omfatter begge sider
Bredspektret	Effektivitet mot flere typer bakterier, ofte brukt om antibiotika
CAMP-test	Test for å identifisere bakterier som danner CAMP-faktor

Cauda equina-syndrom	En eller flere symptomer som oppstår i forbindelse med skade eller sykdom i de aller nederste nerverøttene i korsryggen
CFU	Colony-forming unit
Colostrum	Råmelk
Comet tails	Hyperekkogene linjerte artefakter som kan ses på ultralyd når to overflater ligger tett sammen
Dyspné	Puste tungt/åndenød
EPM	Ekstrapulmonære manifestasjoner
Fagosom	Membranbundet intracellulær vesikkel som inneholder fagocyttert materiale
Farmakodynamikk	Virkningsmekanismen til et legemiddel
Farmakokinetikk	Beskrivelsen av hvordan kroppen tar hånd om legemidler
Fc-reseptor	Molekyl på overflaten hos en del leukocytter som gjenkjenner og binder til immunglobuliner
HIP	Hyperimmun plasma
Hypoekkoisk	Mørkere områder på et ultralydbilde fordi det reflekterer færre ultralydbølger

IFN- γ	Interferon- γ , cytokin som regulerer immunresponsen
In vitro	Biologiske forsøk utført i laboratoriet i glass
In vivo	Biologiske forsøk utført i den levende organismen
Letargi	Slapphet
Lipofil	Betyr fettelskende, og forklares med at molekylet inneholder en lipofil gruppe som gjør at det er oppløselig i fett
Lymfadenitt	Betennelse i lymfeknute
Lymfadenopati	Lymfeknute med unormal størrelse eller konsistens
Lysosom	Enzymholdig organelle i cellen
MIC	Minste inhiberende konsentrasjon. Uttrykk for bakteriens følsomhet overfor et spesifikt antibiotikum. MIC-verdien er altså den laveste konsentrasjonen av antibiotikumet som er hemmende for bakteriestammen
Miose	Liten/forsnevret pupill
MPC	Mutant prevention concentration / Mutant forebyggende konsentrasjon

NSAIDs	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
Osteomyelitt	Betennelse i bein og beinmarg
PAE	Postantibiotisk effekt
Paralyse	Fullstendig lammelse
Parese	Delvis eller ufullstendig lammelse
Patognomonisk	Typiske symptom på en bestemt sykdom
PCR	Polymerase chain reaction
Pemphigus	Hudlidelse
Pneumoni	Lungebetennelse
Prevalens	Tallet på individer som har en viss sykdom, funksjonshemming eller risikofaktor i en gitt populasjon på et gitt tidspunkt eller innenfor en gitt tidsperiode
Pyogranulomatøs	Beskriver betennelse med makrofager, nøytrofile, flercellede kjempeceller og epiteloide celler
QITST	Quantitative Intradermal Terbutaline Sweat Test, svettetest
<i>R. equi</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
Semikomatøs	En grad av bevissthetsforstyrrelse

Semimetall	Et element som består av metall og et ikke-metall, et metalloid
Splenitt	Betennelse i milt
Suppurativ	Pussdannende, pussholdig
Synergisme	Uttrykk som brukes i medisinen om at to krefter eller funksjoner virker i samme retning
Synovitt	Betennelse i synovialt hulrom (ledd, seneskjede, bursa)
Takykardi	Unormalt høy hjertefrekvens
Takypné	Unormalt høy respirasjonsfrekvens
Th1	T-hjelper 1-celler
Th2	T-hjelper 2-celler
Typhlitt	Blindtarmsbetennelse
Ulcerativ/ulcerøs	Sårdannende
Uveitt	Betennelse i uvea (iris, corpus ciliare og choroidea)
VapA, Vap C	Virulens assosierte-proteiner hos <i>R. equi</i>

Innledning

Generellt om *Rhodococcus equi*

Rhodococcus equi (*R. equi*) är en grampositiv fakultativt intracellulär aerob bakterie som förekommer nästan överallt i jorden (Prescott, 1991). Bakterien kan isoleras från miljön på nästan alla hästgårdar (Venner et al., 2012) och orsakar potentiellt livshotande sjukdom hos föl i ett varierande spann av ålder typiskt mellan 1-6 månader, varav de allra flesta uppvisar kliniska symptom redan innan 4 månaders ålder (Giguère et al., 2011a). Fölen infekteras dock sannolikt redan som nyfödda (Horowitz et al., 2001) av vad som på världsbasis anses vara en av de viktigaste orsakerna till morbiditet och mortalitet hos föl generellt (Giguère et al., 2017). Infektionen ger patologiska förändringar primärt i lungor och det vanligaste kliniska fyndet är pyogranulomatös bronkopneumoni med abscessbildning (Zink et al., 1986). I tillägg kan *R. equi* orsaka en stor variation av extrapulmonära manifestationer (EPM), och detta både i närvaro och frånvaro av den klassiska sjukdomsbilden med pneumoni. Både typ och allvarlighetsgrad varierar avsevärt i de extrapulmonära lesionerna, och det förekommer att föl innehar multipla EPM samtidigt (Reuss et al., 2009; Zink et al., 1986). Infektionen är ett stort problem inom internationell stuterinäring då den kan orsaka stort lidande med letalitet som potentiell utgång hos afficerade föl, men den innebär också en mycket kostsam och tidskrävande behandling för uppfödarna (Muscatello, 2012a). I tillägg anses infektionen som ett samhällsproblem då sjuka föl som regel kräver långtidsbehandling av bredspektrumantibiotika - något som ständigt triggat resistensutvecklingen som i sig självt är en stor och viktig utmaning (Álvarez-Narváez et al., 2020).

Förekomst och smitta

***R. equi* historia och förekomst bland olika arter**

Bakterien isolerades för första gång år 1923 i Sverige (Prescott, 1991) och har sedan dess varit en viktig orsak till allvarlig pneumoni hos unga föl över hela världen (Venner et al., 2009). Bakterien omnämndes vid sin uppkomst som *Corynebacterium equi* när den dyrkades från pyogranulomatös pneumoni hos föl, men har efter det en förvirrande taxonomisk historia och heter idag efter en redefinition *Rhodococcus equi* (Prescott, 1991). Bakterien kan i sällsynta tillfällen förekomma hos flera andra däggdjursarter som exempelvis gris, storfe, småfe och rådjur, och då främst som följd av immunosuppression. Klinisk sjukdom hos dessa arter är lik de patologiska manifestationerna hos häst, och innebär därav främst en pyogranulomatös pneumoni med abscesser i såväl lungor som multifokalt spritt i kroppen, samt lymfadenit och sårinfektioner (Prescott, 1991). *R. equi* infekterar primärt alveolära makrofager, och både överlever samt replikerar inuti dessa. Detta försvårar immunförsvarets försök att skydda individen och är något som gör bakterien mycket ihärdig (Prescott, 1991). Av övriga däggdjur än häst anses bakterien som mest förekommande hos gris där den isolerats oftare än hos andra arter, och då främst från grisens cervikala lymfknotor. Det finns rapporteringar om att bakterien dyrkats även från människor, och då framförallt från personer diagnosticerade med acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Merparten av fakta som idag finns om bakterien är dock inhämtad från forskning på häst som är bakteriens huvudsakliga värdjur (Prescott, 1991).

Levnadsvillkor och miljöbetingelser för *R. equi*

R. equi är en saprofytt, vilket innebär att den livnär sig på dött organiskt material. Bakterien har således enkla krav på miljöbetingelser för sin överlevnad då den omges av många källor till näring i jorden där den förekommer i stor utsträckning. Den trivs även gott i feces från

herbivorer, och kan utnyttja de fria fettsyrorerna i avföringen som näringskälla (Prescott, 1991). In vitro studier har påvisat att *R. equi* formerar sig snabbare i jord som tillsatts feces, än i ren jord utan feces, och bakterien formerar sig även i ren feces från häst (Hughes & Sulaiman, 1987). Jordmånens pH är en faktor som påverkar bakteriens förekomst och formering, och utifrån in vitro studier har störst bakterietillväxt påvisats vid neutralt pH mellan 7,0 till 8,5 med pH-optimum 7,5. Bakterien trivs bäst i varmare temperaturer där viss formering sker redan från 10°C, men optimal temperatur för bakterietillväxt är omkring 30 °C vid pH 7,5 (Hughes & Sulaiman, 1987). Väderfaktorer som gynnar bakteriens optimala levnadsförhållanden är förutom hög temperatur även torra och vind i närmiljön. Detta har påvisats då luftprover innehållit en högre bakteriekoncentration i samsvar med högre påvisning i miljön under just dessa väderförhållanden (Takai et al., 1987). Bakterierna som finns i jorden genomgår med tiden en gradvis tilltagande utvecklingskurva i antal då näringstillförseln på hästgårdar är kontinuerlig genom feces i beteshagarna, samt att bakterien är generellt tålig och formeringen ökar med ökande temperatur (Prescott, 1987).

Utbredning på gårdar

Förekomsten av pneumoni orsakad av *R. equi* är mycket varierande på olika gårdar. Då bakterien finns naturligt i jordmånen antar man att den finns nästan överallt, men att vissa områden påvisar bakterien i större grad än andra. De flesta gårdarna påvisar antingen inga eller sporadiska sjukdomstillfällen, medan andra gårdar upplever mer frekventa fall av sjukdom och omtalas därför som endemiska (Giguère & Prescott, 1997). De endemiska gårdarna har i sin tur variationer i både prevalens och allvarlighetsgrad vid klinisk sjukdom från säsong till säsong (Chaffin et al., 2003b; Muscatello et al., 2006). Vidare har studier påvisat att de endemiska gårdarna innehar en högre koncentration av *R. equi*-bakterier i miljön än icke-endemiska gårdar (Prescott, 1991). Infektionsrisken för *R. equi*-pneumoni antas även vara högre i vissa områden på de endemiska gårdarna, och dessa områden

omnämns ofta som ”hot spots” (Muscatello et al., 2006). Bakteriekoncentration i miljön på en gård har genom studier också kunnat knytas i förhållande till den tid som gården har använts specifikt till hästuppfödning, och i en av studierna där man sett på 5 hästgårdar med uppfödning i USA påvisades signifikanta variationer i bakterieförekomst mellan en gård som hållit hästar i 30 år jämfört med två andra gårdar som drivit hästhållning i 4 respektive 6 år (Prescott et al., 1984). Prevalensen av pneumoni antas även öka med en ökad luftburen koncentration av virulent *R. equi* på gården eller i närområdet. Faktorer som då varit med och bidragit till en ökad avgivande aerosol-koncentration från jorden är; hög omgivningstemperatur, låg vattenhalt i jorden och glest med gräs i beteshagarna, samt stark vind (Muscatello et al., 2006). Då bakterien *R. equi* förekommer i flera serotyper innebär det att respektive serotyp finns i olika utsträckning på olika gårdar, och detta företrädesvis utifrån geografiska variationer. Flera serotyper kan förekomma på samma gård (Prescott, 1987).

Besättningsstorlek och smittryck

Endemiskt drabbade gårdar utgörs ofta av uppfödare av ett större antal föl, och stora stuterier drabbas i allra störst grad (Venner et al., 2009). Populationsstorlek med stora fölgrupper påverkar det generella smittrycket negativt – och likaså innebär fler hästar på samma areal en högre densitet av individer. Detta resulterar vidare i att koncentrationerna av virulenta *R. equi* från såväl jord som feces uppföras (Chaffin et al., 2003b; Muscatello, 2012b).

Bakterieväxten verkar särskilt öka i feces från infekterade föl (Muscatello, 2012a). Därtill stiger även aerosolkoncentrationen som vardera enskilt föl i området inhalerar (Chaffin et al., 2003b; Muscatello, 2012b). Detta grundar sig i att bakterien från år till år överlever och förökar sig i jorden, och då särskilt i torra och dammiga områden av hagar och beten (Muscatello, 2012a).

Exponering og smittvägar

Huvudsaklig exponeringskälla och därmed primär smittväg till infektion med *R. equi* hos föl är genom inhalation av virulenta bakterieaerosoler i damm från torr jord (Giguère & Prescott, 1997; Muscatello et al., 2006). Övriga smittvägar innefattar peroralt intag av bakterier genom jord och feces samt exponering av desamma genom sår eller slemhinnor. Generellt utgör alla smittvägar en potentiell risk för infektion och smitta kan ske både med och utan direktkontakt med jord, gräs eller feces, eller med andra hästar. Specifikt är direktkontakt mellan olika föl en viktig riskfaktor för infektion, både genom inhalation och peroralt intag av bakterier från det andra fölet. Specifikt ökar såväl smittrisk som smittryck när olika föl har kontakt med varandra “mule-mot-mule” (Muscatello, 2012b). Så länge fölet inte utsätts för multipla exponeringar av ett stort antal bakterier är dock utveckling av specifikt pneumoni ur hematogen spridningskälla sällsynt vid peroralt intag. Vid peroralt intag av bakterier är istället risken för EPM i bukhålan större (Johnson et al., 1983). Då *R. equi* är en aerob bakterie har den ej förmåga att leva och formera sig i den vuxna hästens tarm som utgörs av en i stor grad anaerob miljö. Bakterien har däremot invasivitet nog för att leva och formera sig i tarmsystemet hos föl i åldern 2-3 månader, och detta grundar sig i att fölets tarmflora vid denna tidpunkt ännu inte har utvecklat den anaeroba miljön fullt ut (Prescott, 1987).

Fölen som afficieras

Typisk ålder för fölen som afficeras av den potentiellt livshotande sjukdomen som *R. equi* kan orsaka, varierar mellan 3 och 24 veckor. De allra flesta insjuknade föl uppvisar kliniska symptom redan innan 4 månader, och det anses direkt ovanligt med infektion hos föl äldre än 6 månader (Giguère et al., 2011a). Utifrån epidemiologiska studier finns indikationer om att de flesta föl på endemiska gårdar infekteras under sina första levnadsdagar. De kliniska symptomen uppvisas dock först när fölet är mellan 1-2 månader gammalt eller äldre, och får därför anses som sent i sjukdomsutvecklingen (Horowitz et al., 2001). Diagnostisering utifrån

kliniske symptom sker derfor oftast sent i sjukdomsførloppet - i de fleste fall inte förrän mellan levnadsdag 35 och 50 om man ser till medianålder (Giguère et al., 2002; Giguère et al., 2011a). Det är just denna långsamma initiering med det smygande sjukdomsførloppet som är orsak till denna komplisering av tidig diagnosticering utifrån just kliniska symptom (McCracken et al., 2009). Ungefärlig tidpunkt där afficierade föl vanligen påvisar klinisk sjukdomsbild sker i tiden omkring fölets immunologiska vakuum – det vill säga i den perioden där fölets maternala antikroppar är i färd att sjunka, och fölets egenproducerade antikroppar är på väg att stiga. I denna period är fölet extra sensitivt för alla typer av infektioner då dess totala immunitet per nu är generellt låg (Prescott, 1987). Enligt jämförelser i experimentella studier är det påvisat att yngre föl tycks inneha störst risk att afficieras med infektion av *R. equi*, men man har också sett att all smitta inte nödvändigtvis sker i neonatalperioden, och att äldre föl därmed fortfarande är mottagliga och utsatta för infektionen (Giguère et al., 2011a; Wada et al., 1997).

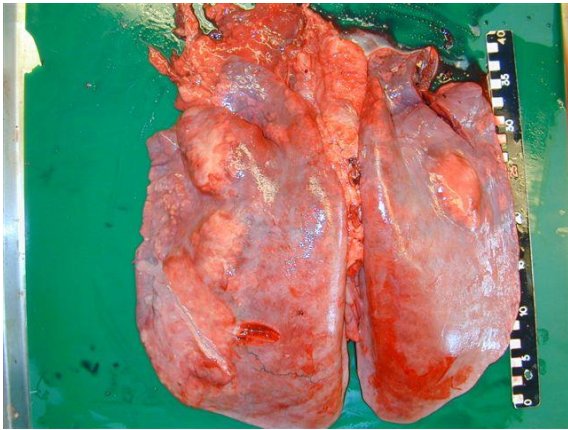
Inkubationstid

Inkubationstiden för naturlig smitta av föl med *R. equi* är okänd och kan variera, och är därför endast ungefärligt beskriven. Längden på inkubationstid verkar generellt vara beroende av flera olika faktorer, däribland antalet virulenta bakterier i luftprover från fölets aktuella närmiljö, fölets ålder samt dess immunologiska hälsostatus (Giguère et al., 2011a; Johnson et al., 1983). I ett experiment varierar beskriven inkubationstid mellan 6-18 dagar hos föl som administrerats 10^4 cfu virulenta *R. equi* (Muscatello, 2012a).

Sykdomsbilde og patologi

Som beskrevet innledningsvis er vanligste sykdomsbildet ved infeksjon av *R. equi* hos føll kronisk pyogranulomatøs bronkopneumoni med abscessdannelse og suppurativ lymfadenitt (Zink et al., 1986) (se figur 1). Tidlige kliniske tegn kan være litt forøket respirasjonsfrekvens

og mild feber, men dette blir ofte ikke oppdaget (Giguère & Prescott, 1997). Føllene kan også ha sporadisk hoste, spesielt ved aktivitet og stress (Muscatello, 2012a). Oftest er symptomene tilsynelatende akutte med høy feber opptil 41°C og respirasjonsproblemer i form av takypné, utvidede nesebor og abdominal respirasjon. Redusert appetitt med vekttap og letargi er også vanlig, og av og til forekommer hoste og bilateral neseutflod. En liten andel av føllene kan få akutt lungesviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome/ARDS), og bli funnet døde eller med høy feber uten tidligere tegn til respiratorisk sykdom. Selv med aggressiv behandling vil disse føllene ofte dø innen noen dager (Giguère et al., 2011a). Postmortalt er det karakteristisk å finne diffus interstitiell pyogranulomatøs pneumoni ved ARDS som skyldes *R. equi*, og føllene har ofte alvorlige lungeforandringer før de viser tegn til sykdom (Martens et al., 1982). Ved auskultasjon av lungene på føll med *R. equi* kan funnene variere. Over affekteerte områder i lungene, ofte kranioventralt, kan man høre rasling, knitring og hvesing. Ved milde fortetninger kan man høre forøkede lungelyder, mens lungelydene er redusert ved alvorlige fortetninger, massiv perifer abscessdannelse og økt mengde pleuravæske. Betydelige mengder med pleuravæske er ikke vanlig ved *R. equi*-infeksjon. Funn ved auskultasjon sier ikke nødvendigvis noe om alvorlighetsgraden av pneumonien (Falcon et al., 1985). For å tydeliggjøre lydene ved auskultasjon av lungene kan man få føllet til å puste dypt ved å bruke en pose eller holde litt for neseborene, men dette må ikke gjøres på føll med åndenød og man bør unngå å stresse føllet unødig. Perkusjon av thorax kan også brukes for å oppdage områder med fortetninger, abscessdannelse og pleuravæske (Giguère & Prescott, 1997).



Figur 1. Fintl, C. (u. å.). Lungeabscesser

Bildet viser abscesser i lunger fra et føll med *R. equi*-pneumoni.

R. equi: *Rhodococcus equi*

Omtrent 50% av føllene med *R. equi*-pneumoni har også infeksjon i tarm, men ikke alle viser tegn til tarmsykdom (Zink et al., 1986). Denne sykdomsformen er ofte assosiert med svelging av opphostet slim fra luftveiene som inneholder store mengder av bakterien (Johnson et al., 1983). Den intestinale formen av *R. equi* karakteriseres av multifokal ulcerativ enterocolitt og typhlitt i området ved Peyer plettene med granulomatøs eller suppurativ betennelse i lymfeknutene tilhørende mesenteriet og colon. Av og til kan det dannes én stor abdominal abscess, ofte i en mesenterisk lymfeknute, som kan adherere til tarmen. Abdominale abscesser kan føre til peritonitt. Symptomer ved intestinal infeksjon med *R. equi* kan være feber, nedstemthet, anoreksi, vekttap, kolikk og diaré (Baldwin et al., 1992; Zink et al., 1986). Uttalt obstruksjon av gastrointestinal lymfedrenasje kan føre til ascites og gi karakteristisk kulemage. Den intestinale formen er forbundet med dårlig prognose (Giguère & Prescott, 1997).

En annen følgesykdom ved *R. equi*-pneumoni er nonseptisk polysynovitt, spesielt i tibiotarsal- og kneleddene. Dette er en immunmediert lidelse som forekommer hos omtrent en tredjedel av føllene med pneumoni som skyldes *R. equi*. Føllene kan ha noe fylning i leddene og litt

stiv gange, men halthet er ikke vanlig. Tilstanden går ofte over av seg selv når pneumonien forsvinner. Ved nonseptisk polysynovitt hos et føll på 1-6 måneder bør man mistenke infeksjon med *R. equi* (Giguère & Prescott, 1997; Sweeney et al., 1987).

Andre mindre vanlige immunmedierte tilstander som kan følge pneumoni med *R. equi* er uveitt, hemolytisk anemi og facial pemphigus (Muscatello, 2012a; Reuss et al., 2009).

Bakteremisk spredning fra lunger eller gastrointestinaltraktus kan føre til septisk artritt, osteomyelitt og hepatiske- og renale abscesser (Giguère & Prescott, 1997; Paradis, 1997). Føll kan av og til også utvikle septisk artritt og osteomyelitt med *R. equi* uten infeksjon andre steder i kroppen. Føll med septisk artritt er typisk halte, og kan på den måten skilles fra føll med nonseptisk polysynovitt. Føll med osteomyelitt viser vanligvis halthet og hevelse rundt affektet område. Septisk artritt og osteomyelitt krever ofte aggressiv lokal behandling og prognosen er avventende. Ved vertebral osteomyelitt kan tidlige kliniske tegn være feber, letargi, stiv gange, motvillig bevegelse og ømhet ved palpasjon. Ofte klarer man ikke å stille diagnosen før infeksjonen har nådd epiduralrommet, og man ser kliniske tegn som parese, ataksi, paralyse eller cauda equina-syndrom. Røntgen kan brukes til å stille diagnosen, men ofte vises ikke forandringene på røntgen før noen uker etter de første kliniske tegnene.

Scintigrafi og spesielt CT kan oppdage forandringene tidligere. Ved halthet eller nevrologiske symptomer, sammen med leukocytose og/eller hyperfibrinogenemi, hos et føll på 1-6 måneder bør man mistenke infeksjon med *R. equi* (Giguère & Prescott, 1997).

Virulens og patogenese

R. equi har evnen til å overleve og replikere intracellulært, hovedsakelig i makrofager (Hondalus & Mosser, 1994). Dette kan føre til nekrose av makrofagene, etterfulgt av en pyogranulomatøs betennelse som ødelegger omkringliggende vev (Lührmann et al., 2004; Muscatello, 2012a). Det er kun enkelte stammer av *R. equi* som kan gi sykdom hos føll, såkalte virulente *R. equi*. Disse virulente stammene har ett eller flere plasmider med

patogenitetsøyer som inneholder gener for intracellulær overlevelse og replikering, og dermed virulens. De viktigste proteinene disse genene koder for er virulens-assosierte proteiner (Vap). Overflate-lipoproteinet Vap A er sammen med virulensplasmidene helt essensielle for virulens hos føll. Uttrykket av disse genene øker når bakterien befinner seg inni en makrofag (Giguère et al., 1999a; Muscatello, 2012a; Takai et al., 2000). Enkelte kromosomgener har også innvirkning på virulens, og mutasjoner i disse har for noen ledet til full attenuering og for andre til hypervirulens (Ren & Prescott, 2004).

Immunologi

R. equi kan benytte ulike reseptorer for å ta seg inn i makrofagene, gjennom reseptor-mediert fagocytose (Giguère et al., 2011a). Inne i makrofagene har virulente *R. equi* evnen til å hindre surgjøring av fagosomet og hindre fusjon mellom fagosomet og lysosomer (von Bargen et al., 2009). Endring i bakteriens genuttrykk fremmer intracellulær overlevelse og motstand mot vertscellens oksygenradikaler (Benoit et al., 2002). Dersom bakterien er dekket av *R. equi*-spesifikke antistoffer vil den derimot tas inn via makrofagens Fc-reseptor og fusjoneres med lysosomer. Det kan være forklaringen på at antistoffer kan beskytte mot *R. equi*-infeksjon (Giguère et al., 2011a; Hietala & Ardans, 1987a). Nøytrofile granulocytter har evnen til å drepe *R. equi*, og denne øker også dersom bakteriene er opsonisert med spesifikke antistoffer (Hietala & Ardans, 1987b). Både antistoffer og cellemediert immunitet ser ut til å spille inn i beskyttelsen mot *R. equi*, men på grunn av at det er en intracellulær bakterie virker cellemediert immunitet ekstra viktig (Giguère et al., 2011a). Makrofager aktiveres av cytokinet interferon- γ (IFN- γ) (Kanaly et al., 1996). En cellemediert respons med T-hjelper 1-celler (Th1) ser ut til å være det beste for å kontrollere en infeksjon med virulente *R. equi* fordi cellene frigir IFN- γ . I motsetning er en respons med T-hjelper 2-celler (Th2) assosiert med utvikling av pneumoni (Giguère et al., 1999b; Kanaly et al., 1996). Føll har som andre speddyr lavt nivå av IFN- γ , men de har evnen til å øke produksjonen av IFN- γ og danne en

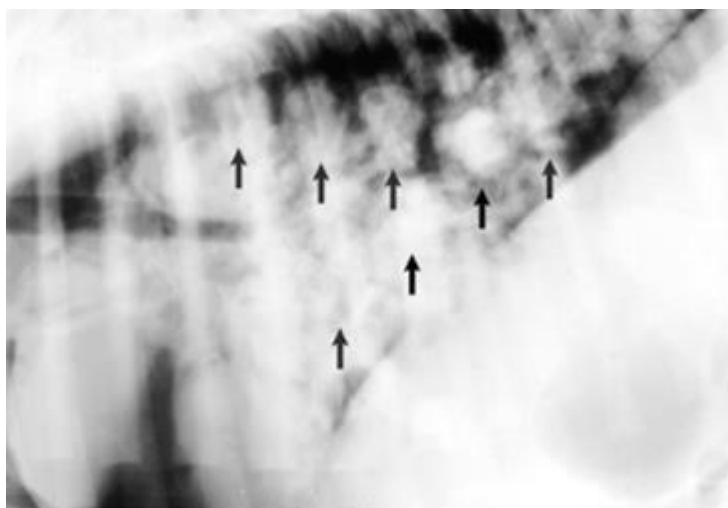
Th1-respons når de blir utsatt for aktuelt antigen (Jacks et al., 2007). Nivået av IFN- γ blir tilsvarende som hos voksne hester rundt 3 måneders alder (Breathnach et al., 2006). I en studie ble det vist at Th1/Th2-respons var doseavhengig hos føll som ble eksperimentelt smittet med virulente *R. equi*. De som ble intrabronkialt inokulert med 1×10^8 cfu fikk en Th2-respons og utviklet klinisk pneumoni med uttalte lungeforandringer postmortalt, mens de som ble inokulert med 1×10^6 cfu fikk en sterkere Th1-respons og utviklet bare milde lungeforandringer og subklinisk sykdom (Jacks & Giguère, 2010). I en annen studie ble det påvist en nedregulering av IFN- γ mRNA-uttrykket hos Th1 assosiert til plasmidet hos virulente *R. equi* (Giguère et al., 1999b). Det laveste nivået av antistoffer hos føll er vanligvis når de er mellom 1 til 3 måneder gamle, på grunn av avtagende maternal immunitet og lav egenproduksjon av antistoffer (Prescott, 1987). Det er i denne perioden de fleste føllene får påvist *R. equi*-infeksjon (Zink et al., 1986).

Diagnostikk

Det er vanskelig å stille en tidlig diagnose fordi sykdommen utvikles langsomt, i tillegg til at lungene har stor reservekapasitet. Både hematologisk celletelling, fibrinogennivå, serologi, ultralyd og røntgen av thorax har vært brukt til å diagnostisere føll med *R. equi*. Det som regnes som gullstandard er bakteriologisk dyrkning eller PCR kombinert med cytologisk undersøkelse av trachealpirat (Giguère & Prescott, 1997). Vanlige funn ved infeksjon med *R. equi* er kliniske tegn som beskrevet under sykdomsbilde, leukocytose, nøytrofilie og hyperfibrinogenemi, lesjoner i lungene påvist med røntgen eller ultralyd, og man kan finne bakterien i trachealpirat ved dyrkning, cytologi og PCR (Muscatello, 2012b).

Ved røntgenundersøkelse av thorax kan man finne alveolært mønster karakterisert av dårlig definerte regionale fortetninger. Fortetningene sees ofte som nodulære eller hule strukturer som er forenlig med lungeabscesser (Falcon et al., 1985; Giguère & Prescott, 1997) (se figur 2). Hos føll yngre enn 3 måneder er røntgenfunn av nodulære lungelesjoner og lymfadenopati

høyst sannsynlig på grunn av *R. equi*. Hos eldre føll kan slike lungeabscesser også skyldes *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* (Lavoie et al., 1994). I noen tilfeller av *R. equi*-pneumoni finner man bare bronkointerstitielt mønster på røntgen. Røntgen kan også brukes til å vurdere effekt av behandling. Alvorlighetsgrad av røntgenfunn i thorax sier ikke nødvendigvis noe om prognose (Giguère & Prescott, 1997; Sweeney et al., 1987).



Figur 2. Fintl, C. (u. å.). Thoraxrøntgen

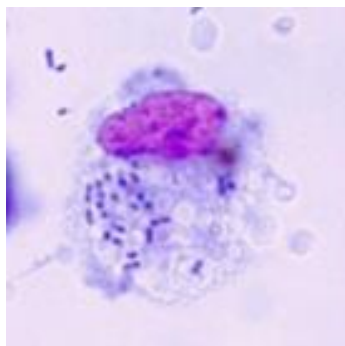
Figuren viser et røntgenbilde av thorax fra et føll med *R. equi*. Pilene peker på nodulære fortetninger i lungene.

R. equi: *Rhodococcus equi*

Ultralyd av thorax synliggjør den laterale overflaten av lungene, og funn av abscesser i lungene kan tyde på infeksjon med *R. equi*. Lungeabscesser fremstår ofte på ultralyd som veldefinerte hyperekkkoiske innkapslede knuter med hypoekkoisk senter, av varierende størrelse (Ramirez et al., 2004). Ultralyd har også sine begrensninger, ved at lungeabscesser ikke er patognomonisk for *R. equi* og at det bare er lesjoner som befinner seg perifert i lungene som kan bli oppdaget (Ramirez et al., 2004).

Trachealspirat kan utføres ved å gå inn i trachea perkutant eller med endoskop og steril sonde. Fordelen med endoskop er at man kan se samtidig som man utfører prøvetakingen,

men man risikerer å kontaminere prøven da skopet går gjennom nese og svelg. Man bør unngå prøvetaking med endoskop på føll med alvorlige respirasjonsproblemer (Giguère & Prescott, 1997). Perkutan prøvetaking er mindre stressende for føllet ved at man kan sedere lett og slipper å gå inn via nesen, og kan derfor være enn bedre løsning enn via endoskopi (C. Fintl, personlig kommunikasjon). Et tracheal aspirat kan benyttes til dyrkning, cytologi og PCR (Giguère & Prescott, 1997). *R. equi* kan dyrkes frem på blodagar som mukoide, nonhemolytiske, lakserosa kolonier. Bakterien er obligat aerob, katalase positiv, ikke-fermenterende, CAMP-positiv og vokser ikke på MacConkey agar (Sellon et al., 2001). Ved cytologisk undersøkelse og farging kan man se intracellulære Gram-positive pleomorfe kokkobasiller (Giguère & Prescott, 1997; Sellon et al., 2001) (se figur 3). PCR gjør det mulig å skille mellom virulente og ikke-virulente *R. equi* ved å påvise Vap A-genet, og er en av de raskeste og sikreste metodene for diagnostisering av *R. equi*-infeksjon (Muscatello & Browning, 2004; Muscatello, 2012b).



Figur 3. Fintl, C. (u. å.). Cytologisk undersøkelse

Bildet viser en makrofag med Gram-positive intracellulære bakterier, typisk for R. equi.

R. equi: Rhodococcus equi

Behandling

Valg av antibiotika

Det finnes flere antibakterielle midler mot *R. equi* hos føll, men det er allikevel kun et fåtall som er effektive mot denne sykdommen. Basert på in vitro aktivitetsdata, farmakokinetiske studier og retrospektive studier, er den anbefalte behandlingen for en infeksjon forårsaket av *R. equi*, en kombinasjon av et makrolid og rifampin. Allikevel er bevisene for å anbefale denne behandlingsformen moderate (Giguère et al., 2011b). Behandlingsvarighet er ofte 4-9 uker, men varigheten kan reduseres ved tidlig diagnose og oppstart av behandling (Muscatello, 2012b). Da man begynte denne formen for behandling på slutten av 1980-tallet, så man en reduksjon i dødeligheten av føll. Tidligere hadde man behandlet med en kombinasjon av penicillin og gentamicin, som begge var lite lipidløslige. Denne kombinasjonen gav ofte et mislykket resultat hvor føllet døde (Hillidge, 1987; Sweeney et al., 1987). Det er avgjørende at man behandler med et antibakterielt medikament som er lipofilt, og som kan trenge gjennom kaseøst materiale og makrofager (Giguère, 2017; Hillidge, 1987). Makrolider er en type bredspektret antibiotika som hemmer bakteriens proteinsyntese, ved at de binder seg til bakteriens ribosomer, som igjen fører til at bakterien ikke kan dele seg. Erytromycin, som er et makrolid, kan både ha en bakteriostatisk og en baktericid virkning (Giguère, 2017; Gribble & Chow, 1982). De to lipofile antibakterielle stoffene erytromycin og rifampin i kombinasjon, var i 20-30 år den valgte behandlingen mot *R. equi*-pneumoni (Hillidge, 1987; Sweeney et al., 1987). I den senere tid har man gått over til bruk av andre makrolide antibiotika som for eksempel claritromycin og azitromycin på grunn av deres overlegne penetrasjon av vev og celler, og deres høye biotilgjengelighet (Villarino & Martín-Jiménez, 2013). Makrolidet tulatromycin benyttes også, og hver og en av de tre makrolidene i kombinasjon med rifampin, har erstattet erytromycin i behandlingen ved *R. equi*-pneumoni. Disse tre makrolidene tolereres godt av føllet og gir mindre bivirkninger enn erytromycin, og

man kan ha lengre intervaller mellom hver behandling. Erytromycin skal gis peroralt hver sjette til åttende time, mens claritromycin gis peroralt hver tolvte time, azitromycin peroralt hver 24.- 48. time og tulatromycin administreres intramuskulært en gang i uken (Carlson et al., 2010; Giguère, 2017; Venner et al., 2007). Bivirkningene av erytromycin gjelder generelt for voksne hester, da bakteriefloraen i tarmen hos disse er mer følsom for medikamentet, mens derimot føll som er yngre enn 4-6 måneder har en mindre utviklet tykktarm som derfor ikke er like følsom (Stieler Stewart et al., 2017). Claritromycin, gitt peroralt, har man derimot sett har gitt bivirkninger som profus diaré hos føll. Azitromycin og rifampin kan gis til matproduserende hest, og tilbakeholdelsesfristen er seks måneder. Man kan ikke bruke claritromycin til matproduserende dyr (Legemiddelverket, 2019). Tulatromycin brukes en del i Europa mot lungesykdom på storfe, gris og hest. Man har funnet ut at ved kombinasjonsbehandling med rifampin, så har konsentrasjonen av tulatromycin i lungene vært redusert. Fordi medikamentet har en dårligere in vitro effekt mot *R. equi*, og en høy MIC-verdi, anbefales det å ikke bruke tulatromycin som behandling mot denne sykdommen (Carlson et al., 2010).

Rifampin, også kjent som rifampicin, er et bredspektret antibiotikum som brukes ved behandling av human tuberkulose, men kan også brukes i behandlingen av andre bakterielle infeksjoner. Det kreves tillatelse fra Legemiddelverket her i Norge for å få bruke rifampin til behandling av *R. equi* hos føll, da det primært brukes til mennesker. Tillatelsen krever at man må kunne vise til røntgenfunn i thorax med tydelige abscesser i lungevevet, eller et positivt dyrkningsresultat (Legemiddelverket, 2019). Rifampin virker ved å hemme bakteriell DNA-avhengig RNA-polymerase, og er effektiv mot intracellulære mikrober, som for eksempel *R. equi* (Dowling, 2006; Jacks et al., 2003). Fordi rifampin er et så viktig medikament i behandlingsprotokoller når det gjelder tuberkulose hos mennesker (Nahid et al., 2016), og i

behandlingen av *R. equi* hos føll, forskes det mye på andre alternativer til rifampin, som kan være viktige å ha i bakhånd for framtiden.

Det ble under avlssesongen 2016-2017 utført en studie med 240 varmblodsføll fra en gård i Tyskland, som endemisk hadde *R. equi*-infeksjoner. Man så på om behandling med azitromycin i kombinasjon med doxycyclin hadde samme effekt mot bronkopneumoni hos føllene, som når man behandlet med azitromycin i kombinasjon med rifampin (Wetzig et al., 2020). Doxycyclin, som er et tetracyclin (Giguère, 2017), ble valgt fordi man visste at medikamentet hadde en god in vitro effekt mot *R. equi* (Jacks et al., 2003; Riesenberget al., 2014). I tillegg hadde doxycyclin en gunstig farmakokinetisk virkning hos føll (Womble et al., 2007). Doxycyclin virker også synergistisk med azitromycin og andre makrolider mot *R. equi* in vitro (Giguère et al., 2012). Utvelgelse av føll til studien ble utført med ultralyd av thorax hvor man valgte de føllene som hadde pneumoni med lungelesjoner rundt 10-15 cm. Lesjoner ble definert som fokale konsoliderte hypoekkoiske områder med en diameter $\geq 1,0$ cm. Antall lesjoner ble registrert og diametrene til hver lesjon ble lagt sammen til et totalt lesjonstall i centimeter. Alle føllene ble fordelt i tre grupper hvor den første gruppa fungerte som kontrollgruppe uten behandling, den andre gruppa (A) fikk azitromycin og doxycyclin peroralt, mens den tredje gruppa (B) fikk azitromycin og rifampin peroralt. Føll som ble betydelig dårligere under studien ble registrert med behandlingssvikt og fjernet fra studien. Resultatene fra studien viste at antallet føll som ble friske var høyere i gruppe A og B, enn antallet føll som ble friske i kontrollgruppa. Forskjellen på effekten av behandlingen i gruppe A, sammenlignet med effekten av behandlingen i gruppe B, var så liten at man konkluderte med at begge behandlingsmetoder var så godt som ekvivalente, men man påpekte samtidig at dette gjaldt kun for denne gården der studien var blitt utført (Wetzig et al., 2020).

Selv om vi har en behandlingsmetode mot *R. equi* på føll, så har man sett at denne metoden ikke alltid er et optimalt terapivalg (Giguère, 2017). Subkliniske føll kan ha lungeinfeksjon

med abscessdannelser sett ved hjelp av ultralyd, uten å vise kliniske tegn til pneumoni (Arnold-Lehna et al., 2020). Føll med subklinisk *R. equi*-pneumoni trenger ikke nødvendigvis behandling da det kan bli friskt av seg selv. For disse har man sett at en behandling med antimikrobielle midler ikke ser ut til å gi noen raskere bedring av infeksjonen enn om føllet får et placebo (Venner et al., 2012). Dette viser at det er viktig med en placebo-kontrollgruppe i en studie når man skal finne nytten av en behandling. Videre har man sett at når man kombinerer rifampin med et makrolid, så kan man bruke mindre konsentrasjon av makrolidet og allikevel ha effekt på infeksjonen. Dette gjør at enkelte stiller et spørsmålstegn ved nytten av denne kombinasjonen (Peters et al., 2011; Venner et al., 2010).

Retrospektiv studie om effekten av behandling mot *R. equi*

Da det finnes lite data på effekten av behandling mot *R. equi* hos føll, er det gjort en retrospektiv studie om dette. Målet med studien var å se på behandlingsprotokoller, bruken av antimikrobielle midler, og om dette igjen hadde en påvirkning på følldødeligheten. Dataene man hadde var fra et tysk stutteri fra 2008 til 2016, altså ni føllsesonger. Stutteriet hadde endemisk *R. equi*-infeksjoner på føllene sine. Metoden som ble brukt i studien var et tilfeldig utvalg av 330 føll med pneumoni hvert år fra 2008 til 2016. Totalt 2756 føll var med i denne studien (Arnold-Lehna et al., 2020). Kriteriene for at et føll kunne være med var at føllet måtte være 21 dager eller eldre, og i tillegg ha en såkalt abscessscore ≥ 1 cm. Dersom man ved ultralyd fant abscesser på lungene ble diameteren målt. Fant man flere abscesser summerte man diametrene, hvor summen inngikk i en abscessscore som representerte omfanget av lungeskaden. Lungeabscessene ble definert som fokale hypoekkoiske områder av lungevevet med en diameter større enn 1 cm. Fra fødselen til avvenning ble føllene klinisk undersøkt en gang i uken, hvor man undersøkte luftveier, kroppstemperatur, tok blodprøve med telling av leukocytter, og utførte ultralyd av lungene. Etter den kliniske undersøkelsen fikk føllet en såkalt klinisk score. Denne baserte seg på respirasjonsfrekvens, tilstedeværelse og type av

neseblod, normale eller forstørrede mandibulære lymfeknuter, om føllet hadde eller ikke hadde dyspné, og normal eller unormal auskultasjon av trachea og lunger. Alle disse ukentlige medisinske data ble analysert i ettertid (Venner et al., 2009). Før 2012 behandlet man *R. equi* på grunnlag av alvorlige kliniske tegn som høy feber, dyspne, takypne og lungeabscesser. Fra 2012 ble behandlingsprotokollen forandret til at man bare skulle behandle føll med større lungelesjoner. Resultatene av studien viste at abscesscoretallet ved behandlingsstart, økte mellom de to tidsepokene, 2008-2011 og 2012-2016, fra en median på 4 cm til 11,4 cm (Giguère et al., 2010; Hildebrand et al., 2015; Rutenberg et al., 2017; Venner et al., 2013). Føll med mild til moderat pneumoni ble behandlet med rifampin og tulatromycin i kombinasjon, mens føll med alvorlig pneumoni ble behandlet med rifampin og azitromycin. For perioden 2012 til 2016 ble føll som hadde en abscesscore mindre enn kravene til behandling nøye overvåket med ultralyd undersøkelse to ganger i uken, men ikke behandlet. Føll som ble behandlet ble overvåket daglig for bivirkninger som diaré, kolikk, halthet eller hevelse på injeksjonsstedet dersom de var behandlet med tulatromycin. Dersom man så en økning av alvorlige funn på lungene mens behandlingen pågikk, så man på det som en behandlingssvikt. Dette førte til at man endret hvilken antibiotika man ville bruke. Behandlingsvarigheten var seks uker og gjaldt for alle føll som ble behandlet. Hos de føll man fortsatt kunne se lungeabscesser ved behandlingsslutt, forlenget man behandlingen ytterligere to uker. Videre fant man at antall hoppeføll og hingsteføll var omtrent likt, og at gjennomsnittsalderen på føllet var rundt 88 dager da man oppdaget første lungelesjon. Av alle føll som utviklet *R. equi*-pneumoni fikk 81,5 % antibiotikabehandling i den første perioden, mens andelen gikk ned til 50,9 % i den andre perioden. Andelen føll som døde av *R. equi*-pneumoni var ikke signifikant forskjellig mellom de to periodene. Prevalensen av behandlingssvikt gikk betydelig ned mellom de to periodene, fra henholdsvis 20,3 % til 5,9 %. I tillegg fant man at prosenten av de føll som fikk tilbakefall av sykdommen etter avsluttet

behandling, også gikk ned mellom de to periodene, mens man så en statistisk signifikant økning i varigheten av første behandlingsforløp mellom de to periodene. Behandlingsforløpet for den første perioden var på 41 dager, mens for andre perioden var behandlingsforløpet på 44 dager. Dette førte allikevel ikke til noen endring av behandlingsprotokollen på 6 uker for stutieret. For alle de forskjellige analysene som denne studien så på, så var det kun behandlingsregimet som var signifikant forbundet med følldødeligheten på grunn av *R. equi*. Konklusjonen for denne studien ble at man ikke kunne se noen betydelig økning i mortaliteten hos føll med små lesjoner grunnet *R. equi*-pneumoni, selv om man hadde endret behandlingskriteriene til ikke å behandle disse med antibiotika. Antallet føll som ble behandlet ble derfor redusert som følge av de nye kriteriene. Av de 2756 føllene som var med i denne studien, døde 14 av dem fordi de hadde pneumoni, eller på grunn av *R. equi*-infeksjonen. Totalt 27 andre føll døde av andre årsaker som ikke var knyttet til lungene, som for eksempel brudd, septisk betennelse i ledd, muskelskader, eller sykdommer i fordøyelseskanalen (kolikk). Et annet føll hadde dødd av sjokk, og tre andre føll av helt ukjente årsaker (Arnold-Lehna et al., 2020).

Resistensproblemer

I studier rundt resistensproblemer ved behandling med kun rifampin mot *R. equi*, har det for rifampin blitt målt en høy verdi mutant prevention concentration (MPC), som indikerer at rifampin høyst sannsynlig vil gi resistente mutanter av *R. equi*. Når man derimot kombinerer rifampin med et makrolid vil denne MPC-verdien synke, og det ser ut til at resistensproblemet blir mindre in vitro (Berghaus et al., 2013). Enkelte staller har dette resistensproblemet som en tendens, og det vanskeliggjør hvilket medikament man skal velge mot infeksjonen (Giguère, 2017). Fordi man ser resistensproblemer mot både erytromycin og rifampin i dag, så har MIC-verdien for disse to medikamentene økt noe. For å begrense utviklingen av antimikrobiell resistens, er det viktig med en ansvarlig bruk av medikamentene. Ennå er

utbredelsen av *R. equi*-isolater, som er resistente mot erytromycin eller rifampin relativt lav, men man har bevis for en progressiv økning i toleranse hos bakterien for både erytromycin og rifampin (Buckley et al., 2007). Langvarig terapi og monoterapi bør derfor unngås for at det ikke skal dannes resistente *R. equi*-stammer (Kenney et al., 1994; Takai et al., 1997).

Behandlingsprotokoller mot *R. equi* på føll er blitt endret på grunn av problemene med resistens, men man har ikke sett på overlevelsesprosenten etter endringene (Arnold-Lehna et al., 2020). Selv om man velger å bruke andre makrolider i behandlingen kan man ikke hindre resistensutvikling. Dette er fordi kryssresistens blant makrolider er vanlig, noe som ble illustrert i en studie der 22 av 24 antimikrobielle resistente *R. equi*-isolater var resistente mot rifampin, og makrolidene erytromycin, azitromycin og claritromycin (Giguère et al., 2010). Det er også identifisert flere resistensgener på *R. equi*-genomet (Letek et al., 2010). Resistens hos *R. equi* mot de behandlingsalternativer man har vil være et stort problem, fordi man har dårlig med andre behandlingsalternativer tilgjengelig (Giguère, 2017; Kilian, 2008). Føll som er smittet med resistente *R. equi* vil ha mindre sjans for å overleve sykdommen (Kilian, 2008). Fordi resistensproblemene mest sannsynlig vil bli større i tiden framover, søkes det stadig etter nye antibakterielle alternativer som kan erstatte makrolider. Gallium maltolat (GaM) er et semimetall som har vist seg å være et effektivt middel mot *R. equi* in vitro (Bernstein, 1998). Det har også evnen til å drepe *R. equi* som finnes inne i makrofagene (Coleman et al., 2010; Harrington et al., 2006; Martens et al., 2007b). GaM kan trygt gis oralt til føll i doser på 25-30 mg/kg (Martens et al., 2007a). I en studie fra Kentucky ønsket de å se på om GaM kunne være et alternativ til makrolider for å kontrollere *R. equi*-pneumoni. Deres resultater viste at et stort antall føll med små lesjoner på ultralyd, som tydet på abscesser i forbindelse med pneumoni, fint kunne behandles med GaM. Selv om behandling med GaM anses for trygt å gi til føll, var det et poeng etter studien at det vil være nødvendig med mer forskning rundt den kortsiktige og langsiktige effektiviteten og sikkerheten ved bruken av GaM. Hvis

dette er et godt alternativ som erstatning for å behandle med makrolider, vil seleksjonstrykket for makrolidresistens helt klart reduseres. Studien hadde en del begrensninger, men funnene i studien støtter behovet for å utføre en større og strengere studie, for å evaluere den kliniske effekten ved bruken av GaM (Cohen et al., 2015).

In vitro og in vivo aktivitet til antimikrobielle medikamenter mot *R. equi*

Fordi *R. equi* er en fakultativ intracellulær patogen, som replikerer og overlever i makrofager, vil det derfor være en forskjell når man ser på effekten av et medikament på bakterien in vitro og in vivo (Giguère, 2017). Eksperimenter har vist at medikamenter som claritromycin, rifampin, imipenem, tetitromycin, erytromycin, gentamicin, vancomycin, azitromycin, gamitromycin, doxycyclin, enrofloxacin og linezolid har den høyeste in vitro aktiviteten mot *R. equi* basert på MIC-verdier (Giguère et al., 2012; Giguère, 2017). De fleste isolater er også følsomme in vitro for trimetoprim-sulfonamid kombinasjoner. Ikke alle makrolider har samme aktivitet in vitro mot bakterien, som for eksempel tildipirosin, tilmicosin, tulatromycin og tylosin som virker dårligere mot *R. equi* (Giguère et al., 2012). Med utgangspunkt i MIC-verdier har man sett at erytromycin, claritromycin eller azitromycin sammen med rifampin eller doxycyclin, har samme virkning in vitro mot *R. equi* som kombinasjonen rifampin og doxycyclin. Man ser altså en synergisme for disse to behandlingsformene. Videre har man sett at effekten mot *R. equi* in vitro svekkes dersom man kombinerer et aminoglykosid (amikacin) og makrolider som erytromycin, claritromycin, azitromycin, eller rifampin. Samme svekkende effekt ses ved kombinasjonen av aminoglykosidet gentamicin og rifampin (Giguère et al., 2012; Nordmann & Ronco, 1992; Prescott & Nicholson, 1984).

Selv om mange medikamenter er effektive mot *R. equi* in vitro, ser det ikke ut til at de er like effektive mot bakterien in vivo. Intracellulært ser man en mindre konsentrasjon av medikamentet grunnet dårligere opptak på cellenivå (Berghaus et al., 2012). Mot intracellulær *R. equi* var de antimikrobielle midlene enrofloxacin, gentamicin og vancomycin, signifikant

mer aktive enn andre legemidler. Doxycyclin var det som var minst aktivt (Giguère et al., 2012). Allikevel er bruken av enrofloksacin begrenset, fordi det er en viss risiko for artropati hos det behandlede føllet (Vivrette et al., 2001). Dette er basert på kun en studie, og dette er noe man har begynt å se på igjen om faktisk er tilfelle.

Farmakodynamikk og postantibiotisk effekt

De fleste medikamentene som er effektive mot *R. equi* hos føll, er allerede studert nøye med tanke på farmakodynamikken til disse. I eksperimenter hvor man har testet de forskjellige medikamentene og sett på hvor lang tid det tar for medikamentet å drepe bakterien, har man funnet ut at gentamicin, amikacin, enrofloksacin og doxycyclin har vist en aktivitet mot *R. equi* som er konsentrasjonsavhengig. Erytromycin, claritromycin, azitromycin, rifampin, ceftiofur, imipenem og vancomycin har alle en tidsavhengig aktivitet mot *R. equi* (Giguère et al., 2012).

I tillegg har man den postantibiotiske effekten (PAE), som er en vedvarende undertrykkelse av bakterievekst etter en kort eksponering av bakterier for et antibiotikum. PAE kan variere mye for de forskjellige mikroorganismer og antibiotika (Giguère, 2017). En oversikt over PAE for enkelte medikamenter kan sees i tabell 1.

Tabell 1. Postantibiotisk effekt (PAE) - medianverdier for enkelte medikamenter (Giguère, 2017)

Rifampin Erytromycin Claritromycin Vancomycin Doxycyklin	Disse har lang PAE mellom 4,5 og 6,5 timer
Azitromycin Gentamicin Imipenem	Disse har middels PAE mellom 3,3 og 3,5 timer
Amikacin Enrofloksacin Ceftiofur	Disse har kort PAE mellom 1,3 og 2,1 timer

Forsiktighet ved bruk av medikamenter ved *R. equi* hos føll

Når man behandler et føll med en makrolid antibiotika og rifampin kan bivirkninger oppstå. Føllet kan få en mild kolitt, diaré og anoreksi. Disse bivirkningene vil normalt opphøre når behandlingen er avsluttet (Prescott & Hoffman, 1993). Hypertermi og respirasjonsproblemer er også bivirkninger som kan oppstå dersom føllet er blitt behandlet med erytromycin (Stratton-Phelps et al., 2000; Traub-Dargatz et al., 1996). Såkalte quantitative intradermal terbutaline sweat test (QITST) er gjort på friske føll som har fått erytromycin, og disse testene demonstrerte at svettefunksjonen hos disse føllene undertrykkes både under og etter behandling. Det forekom episoder med hypertermi (rektal temperatur over 39,4 °C) så lenge som tre dager etter avsluttet behandling, som man forklarte med erytromycin-indusert anhidrose (Stieler et al., 2016). I en studie som så på hvorvidt claritromycin og azitromycin kunne gi anhidrose ved behandling, ble konklusjonen at de induserte anhidrose på lik linje som erytromycin (Stieler Stewart et al., 2017).

Da det fra Sverige og flere andre land, er beskrevet akutt *Clostridium difficile* kolitt, diaréer og død hos hoppene, til føll behandlet for *R. equi*, er det viktig med strenge rutiner når føllene skal behandles. Det er en risiko for at hoppene klarer å få i seg rester av medisinen gitt føllet via feces, eller medisinrester fra gulvet der behandlingen har foregått. Dette vil endre tarmfloraen hos hoppa. Føllene bør derfor behandles utenfor boksen for å unngå søl inne på boksen (Giguère & Prescott, 1997; Gustafsson et al., 1997; Legemiddelverket, 2019).

Økonomisk perspektiv

Behandlingen mot *R. equi* er langvarig og ikke minst kostbar for hesteeier. Behandlingstiden her i Norge er typisk rundt seks uker, som i medisiner vil koste rundt 6000–10 000 kroner. Dersom føllet blir værende på klinikk vil det i tillegg gis støttebehandling, noe som vil bli en ytterligere utgift for hesteeier. Kostnadene vil fort komme opp i rundt 15 000 kroner. Utfallet av behandlingen behøver heller ikke alltid være vellykket. Vekst og utvikling hos føllet vil

også settes tilbake etter en slik infeksjon, noe som vil gjøre at en auksjon og salg av føllet som åring kan bli lite aktuelt. For store stutterier som har *R. equi* endemisk, vil alt dette føre til store økonomiske tap når mange føll samtidig er smittet av bakterien, og det i tillegg er vanskelig å bli kvitt bakterien fra omgivelsene på stutteriet (C. Fintl, personlig kommunikasjon).

Förebygning och kontrollstrategier

Överlag finns ingen enkel lösning med förebyggande åtgärder mot infektion av *R. equi*, och på de endemiska gårdarna är det därför mest effektivt att följa vissa kontrollstrategier med målet att kunna minska incidensen av sjukdomsfall mest möjligt (Slovis et al., 2005).

På grund av den smygande sjukdomsutvecklingen är det vanligt att smittade föl påvisar pulmonära lesioner utan att kliniska symptom hunnit utvecklas, och dessa föl omnämns ofta som subkliniska sjukdomsfall. Idag går de mest framgångsrika kontrollstrategierna ut på att detektera och uppfölja just dessa subkliniska föl (McCracken et al., 2009). Det finns studier som visar spontan utläkning under förutsättning att de patologiska lesionerna är förhållandevis små (McCracken et al., 2009). Hos de föl där kliniska symptom hunnit utvecklas är veterinärundersökning och start av antimikrobiell behandling viktig. Det som också verkar spela en roll för prevalens och allvarlighetsgrad av *R. equi*-pneumoni är managementarbetet på gården och med rutinerna kring såväl hästhantering som beteshagar. En generellt stor populationsstorlek och hög densitet av föl är bland de viktigaste faktorer som kan kopplas till stor risk för *R. equi*-infektion och är faktorer som kan påverkas genom god planering av strategier knutet till gårdens managementarbete (Muscatello, 2012b).

Möjliga veterinära förebyggande åtgärder

De vanligaste förekommande veterinära åtgärderna för att reducera sjukdomstillfällena orsakade av *R. equi* är per idag ultraljudsscanning och tillförsel av hyperimmun plasma (Cauchard et al., 2004; Muscatello, 2012b).

Ultraljudsundersökning

Det förekommer flera olika metoder som gör det möjligt att diagnosticera *R. equi*, men många av dessa kan vara problematiska att använda ute i stallarna. Därför har specifikt thorakal ultraljudsscanning blivit en god diagnostisk alternativ metod att använda i fältförhållanden. Ultraljudsundersökning i fält är också en aktuell kontrollstrategi för att kunna finna subkliniskt infekterade föl med *R. equi* (Slovis et al., 2005). Av ovanstående grunder har många endemiska gårdar och stuterier infört rutinmässiga thorakala ultraljudsundersökningar av sina föl. Denna kontrollstrategi har under senaste åren successivt ökat i popularitet då den relativt enkelt bidrar i det totala förebyggingsarbetet mot *R. equi*.

Rent praktiskt har det på många stuterier blivit vanligt att sammanslå ultraljudsundersökning av fölets lungfält, med de ultraljud som regelmässigt görs på stoet i vidare reproduktionssyfte. Fölen är ofta mellan 3-6 veckor gamla när stona undersöks, och genom ett lateralt thorakalt ultraljud kontrolleras då fölet för detektering av tidiga patologiska förändringar. Det man ser efter är förändringar i form av abscesser i lungorna, som är de mest typiska fynden vid subklinisk *R. equi*-pneumoni (Muscatello, 2012b).

Trots att ultraljudsundersökningarna ger stor nytta, så innebär metoden också vissa begränsningar. Dels är de pulmonella förändringarna inte patognomoniska för just *R. equi*, och patologiska lesioner kan därför bero på andra bakteriella orsaker som ger pneumoni hos fölet. I tillägg klarar ultraljudet endast att påvisa ytliga abscesser på lungorna, så vid förekomst av djupare abscesser kan dessa alltså ej detekteras (Muscatello, 2012b). Vidare finns det utmaningar för när man skall och inte skall behandla fölen, utifrån de patologiska

fynden som göres vid dessa regelbundna ultraljudsundersökningar i förebyggande syfte. Det är känt att subkliniska föl med en eller eventuellt flera abscesser av mindre storlek (<1-2 cm i diameter) kan läka spontant och utan behandling. Utifrån detta föredras i den typen tillfällen att utföra uppföljande ultraljudsundersökningar framför valet att insätta omedelbar antimikrobiell behandling (Muscatello, 2012b).

Hyperimmun plasma

Tillförsel av hyperimmun plasma (HIP) är en omdiskuterad profylaktisk metod som både har studier som förespråkar och som neutraliserar nyttovärdet med HIP, och om det således faktiskt är en effektiv metod mot sjukdom orsakad av *R. equi* (Dawson et al., 2010). Ändamålet med HIP är att tillföra fölet antikroppar mot virulensfaktorerna som finns hos *R. equi*, och att detta skall kunna förstärka fölets antikroppsmedierade svar mot en eventuell infektion (Muscatello, 2012b).

HIP består av behandlad plasma från donatorston, och innehåller förutom antikroppar mot vapA och vapC som är de viktigaste virulensfaktorerna hos *R. equi*, även cytokiner, komplementfaktorer och fibronektin (Hooper-McGrevy et al., 2001). Det är viktigt att HIP administrerats innan fölet hunnit bli infekterat (Chaffin et al., 1991). Rekommendation vid tillförsel av HIP utgörs av en tvåstegs behandlingsstrategi, där först 1 liter administreras intravenöst i tidsrummet 24-48 timmar postpartum (Giguère et al., 2011b) och därefter en andra administrering med samma administrationsmetod tillförs 2-4 veckor senare. Det är dock oklart exakt hur stor mängd som krävs för potentiell effekt, och det är flera faktorer som omdiskuteras påverka detta - fölets ålder, medfödd motståndskraft, infektiös dos av *R. equi*, dos och tidpunkt för administrering av HIP, samt kvaliteten på HIP (Dawson et al., 2010).

Vaccinering

Vaccinering av det dråktiga stoet

Det finns flera studier som omhandlar effekten av vaccinering av det dråktiga stoet, och generellt förekommer varierande resultat. Colostrum från ett vaccinerat sto innehåller antikroppar mot *R. equi*, men tidigare studier tyder på att effekten trots detta är bristfällig. I en studie från 2004 kunde dock bevisning dokumenteras om en skyddande effekt efter tillförsel av colostrum från vaccinerat sto, då man i fölets blod fann neutrofiler med en ökad förmåga att fagocytera opsoniserat material samt ökade nivåer antikroppar mot vapA (Cauchard et al., 2004).

Vaccinering av fölet

Det finns per idag inget aktuellt vaccin mot *R. equi* som kan ges direkt till fölet. Trots flera forskningsförsök att ta fram ett effektivt vaccin så krävs mer forskning inom temat för att säkerställa ett relevant vaccin avsett för föl (Muscatello, 2012b).

Antimikrobiell profylakse

I forhold til å forebygge *R. equi*-pneumoni på føll, har man testet ut antimikrobiell profylakse i de 2-4 første ukene i et følls liv. Grunnen til dette er fordi man i studier har sett at føll yngre enn to uker er i faresonen for å få *R. equi*-infeksjon (Martens et al., 1989). Den første studien hvor man så på effekten av profylaktisk neonatal azitromycin terapi på forekomsten av *R. equi*-pneumoni, ble utført i Texas. Tilfeldig utvalgte føll fra ti forskjellige stutier, som hadde *R. equi* endemisk, ble behandlet med azitromycin hver 48. time i de to første leveukene. I tillegg hadde man en kontrollgruppe som ikke fikk behandling. Resultatene av studien var positive hvor man så at forekomsten av *R. equi*-pneumoni var betydelig lavere hos føll som hadde fått profylaktisk terapi sammenliknet med kontrollgruppa (Chaffin et al., 2008).

Fra Tyskland ble det gjort en lignende studie som i Texas, hvor de behandlet føll profylaktisk med azitromycin de første fire leveukene til føllene, og hadde en ubehandlet kontrollgruppe til sammenlikning. Her ble resultatene at de ikke kunne finne noen signifikant forskjell i hyppigheten av *R. equi*-pneumoni mellom de føllene som var blitt behandlet profylaktisk og kontrollgruppa (Venner et al., 2009). Det de registrerte var at de føllene som var blitt behandlet profylaktisk, utviklet *R. equi*-pneumoni rundt en måned senere enn de føllene som tilhørte kontrollgruppa. Dette kan tyde på at en antimikrobiell profylaktisk terapi på en endemisk gård bare vil forsinke utbruddet av klinisk sykdom. Disse to studiene, som gir så motstridende resultater, viser at man ikke kan stole på azitromycin som profylaktisk behandling hos unge føll for å unngå *R. equi* pneumoni. Resultatene er også et bevis på at føll eldre enn fire uker er mottakelige for en virulent variant av *R. equi* som kan gi pneumoni (Muscatello, 2012b).

Med tanke på resistensproblematikken rundt bruken av for mye antibiotika i behandling generelt, så kan man sette spørsmålsteget ved om det er særlig god antibiotikapolitikk å behandle profylaktisk med antibiotika. Et annet tankekors er den store mengden antibiotika som ble brukt i denne studien.

Forskere har forsøkt å bruke Gallium maltolat (GaM) profylaktisk til føll i deres to første leveuker, men det har vært uten suksess (Chaffin et al., 2009).

Möjliga managementstrategier

Det finns flera kontrollpunkter utifrån rekommendationer i managementperspektiv, och dessa kan vardera leda till reducerad förekomst av sjukdom orsakad av *R. equi*. En viktig managementstrategi är rengöring av beteshagar från feces. Detta reducerar generellt miljöns börda av potentiellt innehåll av *R. equi*-bakterier i spridda högar av feces, och är i specifika fall i direkt anknytning till en reduktion i sjukdomsprevalens (Prescott, 1987). Rena beten är fria från betydlig kontamination av feces med ett potentiellt innehåll av bakterier, och rena

beten bør alltid prioriteras till de yngsta fölen som är mest utsatta och mottagliga för sjukdom. Vidare bland managementstrategier bör beteshagarna bestå av ett tätt gräsunderlag, och vara utan direkt kontaktyta med jord. Innsådd av nytt gräs på beten där jordiga områden förekommer är en vanlig rekommendation. Det är också en fördel om beteshagarna är fria från torra områden och damm, då dessa faktorer kan påverka bakterieförekomsten. Särskilda gångstråk där hästarna leds eller naturligt rör sig ger ofta upphov till upptrampade stigar, och innebär därför en generellt högre risk för dammpartiklar i luften, som i sin tur kan innehålla virulenta bakterier eller aerosoler från bakterier. Önskvärt är generellt väl tilltagen areal per häst då smittrycket hålls lägre om hästarna har stora områden att röra sig på. Högre prevalens och risk för *R. equi* har således kopplats till hög densitet av populationsstorlek, och däribland hög densitet av ston och föl genom avelssäsongen (Chaffin et al., 2003a).

Prognose

Prognose for overlevelse

Viktige faktorer som minimerer mortaliteten hos føll med *R. equi* er tidlig oppdagelse av kliniske tilfeller, sikker diagnostisering, samt rask og korrekt igangsetting av antimikrobiell behandling (Muscatello, 2012b). Disse faktorene har også en betydning for graden av sykdomsutvikling. I tillegg er betydningen av både aktiv og passiv immunitet hos føllet avgjørende for både insidens og utvikling av infeksjon forårsaket av *R. equi* (Rush, 2014). Mange av de endemisk infiserte gårdene opplever en morbiditet på over 20 % og en mortalitet på mellom 5-100% ved *R. equi*-pneumoni (Muscatello, 2012b). Overlevelsesprosenten ved pneumoni forårsaket av *R. equi* er ved riktig behandling 70-90 %, mens mortaliteten ved feilaktig eller ingen behandling holder seg rundt 80 % (Rush, 2014). I en studie av Ainsworth et al. fra 1998 ble det sett på om kliniske funn, laboratorieresultater og radiografiske funn hadde innvirkning på overlevelse, evne til å stille til start i løp, og

eventuell løpsprestasjon hos hester med påvist *R. equi* som føll. Av 115 føll med påvist *R. equi* overlevde 72 %. Andelen fullblodshester som overlevde (61 %) var signifikant lavere enn andelen varmblodstravere som overlevde (80 %). Det var ikke forskjell i overlevelse når det gjaldt behandling med ulike antibiotika (erythromycin og rifampin, penicillin og gentamicin, kloramfenikol). Føll med ekstrem takykardi (>100 slag/min) og/eller dyspné hadde generelt mindre sannsynlighet for overlevelse. For fullblodshester hadde de med ekstrem takykardi, ekstrem takypné (>80 innåndinger/min), dyspné, høy hematokrit, eller halthet og leddfylning større sannsynlighet for å dø. For varmblodstravere hadde de med ekstrem takykardi, dyspné, diaré, eller polybakteriell pneumoni større sannsynlighet for å dø. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i laboratorieverdier mellom overlevende og ikke overlevende føll, når det gjaldt for eksempel nøytrofil leukocytose, trombocytopeni og hyperfibrinogenemi. I studien ble det benyttet et scoringsystem for rangering av røntgenforandringer i lungene, fra 1 (normal) til 4 (uttalte forandringer). Interstitielt og bronkialt mønster ble vurdert som mindre alvorlig enn alveolært mønster og funn av knuter og masser. Av de overlevende føllene hadde 67 % røntgenscore på ≤ 2 . Det ble også vist at føll med røntgenscore ≥ 3 hadde mindre sannsynlighet for å overleve (Ainsworth et al., 1998). I en annen studie av røntgenforandringer og overlevelse ble det gjort lignende funn. Av 62 føll med påvist *R. equi* overlevde 69 %. Alle ble behandlet med en kombinasjon av et makrolid (erytromycin, azitromycin eller claritromycin) og rimfampin. Føllene som døde hadde en høyere røntgenscore enn de som overlevde. Det ble påvist at alveolært mønster og høyt antall lesjoner var assosiert med dårlig prognose. Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom polybakteriell infeksjon, Gram-positive eller Gram-negative bakterier og type eller alvorlighetsgrad på lungelesjonene (Giguère & Roberts, 2012). Som nevnt tidligere gir utvikling av ARDS dårlig prognose, og føllene blir ofte funnet døde uten symptomer i forkant (Giguère et al., 2011a). Manifestasjoner utenom lungene kan også

påvirke prognosen. Intestinal manifestasjon er forbundet med dårlig prognose, og prognosen er avventende ved septisk artritt og osteomyelitt (Giguère & Prescott, 1997).

Prognose for prestasjon

I forhold til fremtidig atletisk prestasjon finnes det en studie som tyder på at det ikke er noen signifikant variasjon i verken total inntjening, gjennomsnittlig indeks-inntjening eller alder ved første start. Da har man har sammenlignet 30 hester som har hatt *R. equi*-pneumoni med enten hopenes tidligere avkom eller med gjennomsnittet i Nord-Amerika. Prognose for prestasjon bør ut ifra dette etter en korrekt og vellykket behandling ved ukomplisert *R. equi*-pneumoni betraktes som god (Giguère et al., 2011b).

I studien til Ainsworth et al. fra 1998 kom 54 % av de overlevende til start i minst ett løp. På dette tidspunktet var den generelle andelen av fullblods- og varmblodstraverføll som kom til start i USA på 65 %. Dette tyder på at *R. equi* har negativ påvirkning på om føllene kommer til start. I studien var det ikke signifikant forskjell på antall fullblodshester og varmblodstravere som kom til start. Det var heller ikke signifikant forskjell i kliniske funn og laboratorieresultater mellom de hestene som kom til start og de som ikke gjorde det. Når det gjelder røntgenfunn var det derimot en forskjell, for det ble vist at føll med røntgenscore ≤ 2 hadde større sannsynlighet for å komme til start enn føll med røntgenscore ≥ 3 . De hestene som kom til start viste seg å prestere like godt som andre løpshester i USA. Dette ble målt i start percentile rank (SPR) for hver hest rangert fra 0 til 99. SPR representerer den aktuelle hestens gjennomsnitts inntjening per start sammenlignet med tilsvarende hester korrigert for kjønn, alder, løpsår og løpsforhold. En SPR-verdi på 80 vil si at hesten har en gjennomsnitts inntjening per start som er større enn for 80 % av tilsvarende hester. Gjennomsnittlig SPR for fullblodsenehestene og varmblodstraverene i studien var ikke signifikant forskjellig fra gjennomsnittlig SPR for alle løpshestene i USA. For de individuelle hestene som kom til start var ikke SPR assosiert med røntgenscore (Ainsworth et al., 1998).

I en studie av Treloar, Dhand og Muscatello lagt frem på en konferanse i 2012 så de på effektene av *R. equi* på prestasjon og karrierelengde hos fullblodshester. De vurderte 491 fullblodshester hvor 125 av dem hadde påvist *R. equi* og hvor resten var kontroller. De fant ingen forskjell når det gjaldt å komme til start i minst ett løp, alder ved start eller evne til å starte løp som 2-åring. De fant derimot at antall starter og karrierelengde hos de som hadde hatt *R. equi* var lavere enn hos kontrollene. De så også en trend til at kususene tjente mindre i karrieren og mindre per løp enn kontrollene. Kususene vant færre løp enn kontrollene, og færre eliteløp (Treloar et al., 2012).

Formål

Målet med oppgaven var å undersøke om *R. equi*-infeksjon hos føll påvirket om disse senere i livet kom til start i løp eller ikke. Oppgaven er delt i to; der hoveddelen var å gjennomgå publisert litteratur om *R. equi* for å se på sannsynligheten for at et føll med *R. equi*-infeksjon kom til start (litteraturstudie). Den andre delen gikk ut på å studere pasienter med *R. equi* (n=9) ut ifra behandlingsjournaler ved NMBU Hesteklinikken i perioden 2007-2017 og se om de senere (ut 2020) kom til start i løp (case serie).

Materiale og metoder

Vår oppgave er todelt og består av en litteraturstudie og en case serie. Litteraturstudien utgjør hele oppgavens innledning, samt deler av oppgavens diskusjon. Videre behandles case serien som en retrospektiv studie i oppgavens resultat- og diskusjonsdel.

Studiepopulasjon

Studiepopulasjon: Føll av løpshestraser som har blitt behandlet for *R. equi*.

Studieutvalg: Føll av løpshestraser som har blitt behandlet for *R. equi* på NMBU

Hesteklinikken fra 2007-2017.

Studieenhet: Føll av løpshestrase.

Inklusjonskriterier: Føll av løpshestrase (fullblods/varmblodstraver/kaldblodstraver) som har blitt behandlet for *R. equi* på NMBU Hesteklinikken fra 2007-2017.

Eksklusjonskriterier: Hester av andre raser, føll som har vært behandlet på NMBU

Hesteklinikken for *R. equi* før 2007 eller etter 2017, føll som har vært behandlet på NMBU

Hesteklinikken for andre årsaker og uten mistanke om *R. equi*.

Litteratursøk

Det ble foretatt litteratursøk i søkemotorene PubMed og Google Scholar. Søkeordene som ble brukt var; *Rhodococcus equi*, *Corynebacterium equi*, pathogenesis, clinical, performance, competition, prognosis, prevention, racing, athletic, endemic, foal, pneumonia, race, bacteriologic culture, treatment, extrapulmonary disorders, doxycycline, horses, claritromycin, erythromycin, gallium maltolate, vaccine. Siste søk ble foretatt 4. mai 2021.

Når det gjelder inklusjons - og eksklusjonskriterier har vi utelukkende valgt artikler ut ifra relevans.

Journalsøk

Det ble innhentet journalopplysninger fra journalprogrammet ProfVet på NMBU

Hesteklinikken om varmblodstravere, kaldblodstravere og fullblodshester som hadde vært

inne på klinikken med mistanke om *R. equi* i perioden 1. januar 2007 - 31. desember

2017. Søkeordene som ble brukt var; varmblodstraver + nedre luftveier, varmblodstraver +

respirasjonsorganenes og brysthulens sykdommer, varmblodstraver + Rimactan Kaps 300mg,

Rimactan 150mg, Rimactan 300mg, Rimactan 450mg, Abbotycin 500mg, Abbotycin infusjon,

Rhodococcus equi, kaldblodstraver + nedre luftveier, kaldblodstraver + respirasjonsorganenes

og brysthulens sykdommer. Siste søk ble gjort 29. april 2021.

Resultatsøk

Deretter ble det innhentet opplysninger og resultater for de aktuelle hestene fra travsport.no

og ovrevoll.no, for trav- og galoppløp til og med 31. desember 2020.

Resultater

I vår studie var det ni føll som var diagnostisert med *R. equi* på NMBU Hesteklinikken i tidsrommet 1. januar 2007 til 31. desember 2017. En fullblodshest, en kaldblodstraver og sju varmblodstravere. Det var tre hingsteføll og seks hoppeføll.

Alle kasusene (se tabell 4) kom inn til klinikken i tidsrommet mai til august, i årene 2013-2015. Tre føll var 4 uker gamle (kasus 5, 7 og 8), ett føll var 7 uker (kasus 4), to føll var 8 uker (kasus 1 og 9), to føll var 3 måneder (kasus 2 og 6), og ett føll var 7 måneder gammelt (kasus 3). Fem av ni føll (kasus 1, 2, 4, 5 og 9) ble henvist til klinikken av veterinær i felt, resten av føllene (kasus 3, 6, 7 og 8) var det ikke oppgitt om de var henvist eller om de var primærkasus på klinikken. Alle føllene kom inn med luftveisproblemer.

Føllene ble henvist fra felt med symptomer som feber og abdominalt respirasjonsmønster (kasus 1), feber og mistanke om lungebetennelse (kasus 2), hoste, litt feber og hovne bein (kasus 4), feber og unormale respirasjonslyder (kasus 5). Kasus 9 ble henvist etter å ha blitt funnet nedstemt og slapp ved tilsyn på beite, med svært anstrengt og rask respirasjon, høy hjerterefrekvens og feber.

Kasus 6, 7 og 8 kom inn til klinikken på grunn av luftveisproblemer og at det var bekreftet *R. equi*-smitte på stallen. Kasus 3 kom inn til klinikken fordi den var slapp og snørrete, og ikke ble bedre hjemme.

Føllene hadde ved ankomst til klinikken en variasjon i temperatur fra 38,0 - 40,6 °C.

Hjerterefrekvensen varierte mellom 72-120 slag per minutt, og respirasjonsfrekvensen mellom 36-80 innåndinger per minutt. Seks av ni føll hadde et anstrengt respirasjonsmønster, to av føllene hostet, og tre av dem snørret. Referanseverdier for forhøyde parametre hos føll kan sees i tabell 2.

Tabell 2. McKenzie. (2018). Oversikt over forhøyede parametre hos føll i ulike aldersgrupper.

Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195946/table/t0015/> (lest 3. mai 2021)

Parameter	15 dager til 6 måneder	7 måneder til 1 år
Feber (°C)	>39,2	>39,2
Takykardi (slag/min)	>96	>60
Takypné (innåndinger/min)	>44	>20

Min: Minutt.

To av føllene hadde i tillegg til luftveissymptomer også tydelige hevelser i beina. Kasus 4 var hoven i ledd og piper i alle bein. På klinikken ble det konstatert at dette føllet hadde diffuse ødemer proksimalt og distalt for carpus. Det hadde moderate til kraftige fylninger i carpus og koder på begge frambein. På begge bakbeina var det diffuse ødemer distalt fra hasene, samt fylninger i hasene og kodene. Det ble i tillegg konstatert mild fylning i begge albueledd.

Føllet var palpasjonsømt i carpus og piper, men viste ingen tegn til halthet i skritt og trav.

Kasus 7 hadde kun fylninger i begge kodeledd på bakbeina. Ut ifra journalene ble det ikke tatt røntgen av beina eller bakteriologiske prøver av leddvæsken hos disse to kasusene.

Diagnostisering - blodprøver

Blodprøver ble tatt fra åtte av føllene og analysert på Sentrallaboratoriet på NMBU

Veterinærhøgskolen, mens ett føll hadde blodprøvesvar som var analysert på klinikken

(IDEXX). De fleste av våre kasus (2, 3, 4, 5, 6, 8 og 9) hadde leukocytose, med en variasjon i leukocytallet fra 16 - 31,3 x 10⁹/L, mens kasus 1 og 7 hadde normale verdier for leukocytter

(referanseområde: $5,0 - 12,0 \times 10^9/L$). Verdien for nøytrofile granulocytter varierte fra $12,0 - 26,2 \times 10^9/L$ for de kasesene som hadde leukocytose, mens for kasus 1 og 7 var verdien for de nøytrofile normal (referanseområde: $2,1 - 7,0 \times 10^9/L$). Ved måling av fibrinogen hadde to føll forhøyede verdier som viste $5,7 \text{ g/L}$ og $4,4 \text{ g/L}$ (kasus 3 og 5), mens fire kasus hadde verdier som var normale (referanseområde: $0,5 - 4,0 \text{ g/L}$). For de tre resterende kasus var det ikke utført noen måling på fibrinogen.

Diagnostisering - radiologi

Det ble gjennomført røntgenundersøkelse av samtlige ni hester, og i tillegg også ultralydsundersøkelse av fire hester (kasus 1, 2, 3 og 9). Hos samtlige ble det påvist forandringer av varierende grad i lungene, og hos en av hestene (kasus 3) ble det i tillegg påvist ekstrapulmonære forandringer bestående av abscesser i buk. På kasus 1 var det utført røntgen i felt før hesten ankom klinikken, som viste forandringer som ga mistanke om *R. equi*. Det ble utført oppfølgende ultralyd på NMBU Hesteklinikken som påviste abscesslignende strukturer, hvilket ytterligere forsterket *R. equi*-mistanken. På resterende åtte hester ble røntgen gjennomført på NMBU Hesteklinikken.

Ut ifra journalene var det brukt ulike beskrivelser og betegnelser for de radiologiske funnene, hvilket gjorde resultatene noe utfordrende å tolke. Bildene fra radiologi var dessverre heller ikke tilgjengelige i forbindelse med overgang til nytt journalsystem. Dette har resultert i at vi ikke har fått tilgang til disse, og dermed kun har utgått fra journalnotater. Ved enten røntgen eller ultralyd ble det funnet varierende grad av abscesser eller abscesslignende strukturer i lungene i fem av tilfellene (kasus 1, 2, 4, 5 og 7). Fortetninger ble sett hos fire av hestene (kasus 2, 3, 5 og 6), konsoliderte områder ble sett hos kasus 3 og 9, der den sistnevnte i tillegg hadde comet tails.

De radiologiske funnene hos tre av hestene (kasus 4, 8 og 9) ble beskrevet i journalene som karakteristiske for *R. equi*, mens funnene hos en hest (kasus 2) ble beskrevet som ikke-typiske

for *R. equi*. Den sistnevnte hesten hadde fått antibiotikabehandling i felt, og infeksjon med *R. equi* kunne derfor ikke utelukkes. Hos en hest (kasus 3) var forandringene på røntgen mindre enn forventet i forhold til hestens allmenntilstand. Hos tre av hestene (kasus 6, 7 og 8) ble forandringene beskrevet som enkelte, milde eller moderate, mens hos tre andre (kasus 2, 5, og 9) ble funnene angitt som store eller meget omfattende. Hos de to sistnevnte føllene ble prognosen angitt som avventende. Hos kasus 1 var det ikke spesifikt beskrevet omfang eller grad av forandringene nevnt over, mens hos kasus 4 var det angitt at forandringene var tydelige, og av varierende størrelse fordelt over hele lungefeldet.

Diagnostisering - endoskopi

Endoskopi ble utført på sju av føllene, og det ble samtidig tatt trachealaspirat til bakteriologisk dyrkning. Hos seks av disse ble det funnet slim i trachea med gulgrå til rødlig farge og seig konsistens. Kasus 1 hadde i tillegg lymfoid hyperplasi i pharynx. Kasus 5 hadde purulent utflod fra inngangen til høyre luftsekk. Det var minimalt med purulent innhold i luftsekken, og ikke hyperemisk vegg. Det var rødt og frodig over arytenoidbruskene, og purulent innhold i trachea. Trachealaspirat ble tatt fra høyre luftsekk og trachea. Det var ikke oppgitt at det var tatt endoskopi og trachealaspirat av kasus 4. For kasus 9 ble det ikke utført endoskopi på grunn av svært omfattende røntgenfunn.

Diagnostisering - dyrkning

Det ble utført bakteriologisk dyrkning for *R. equi* hos sju av de ni føllene (kasus 1, 2, 3, 5, 6, 7 og 8). Fire av disse sju føllene (kasus 2, 3, 5 og 8) fikk påvist forekomst av *R. equi*, og av disse hadde to av føllene (kasus 2 og 8) rikelig forekomst i blandingsflora og to av føllene (kasus 3 og 5) rikelig forekomst i renkultur. Kasus 1 hadde *E. coli* i renkultur, men fikk ikke påvist *R. equi*. Man kunne allikevel ikke utelukke forekomst av *R. equi* i abscessene da føllet

hadde fått antibiotikabehandling i felt. Hos kasus 6 var dyrkning for *R. equi* negativ. I journalen til kasus 7 var det ikke oppgitt dyrkningssvar.

Behandling

I de fleste tilfellene var det erytromycin i kombinasjon med rifampin som var behandlingen som ble brukt mot *R. equi* på klinikken (bortsett fra kasus 6 og 9). Fire av disse (kasus 2, 3, 5 og 8) hadde bakteriologisvar som var positive for *R. equi*, mens de resterende tre (kasus 1, 4 og 7) ble behandlet på bakgrunn av røntgenfunn. I tillegg ble tre føll behandlet med sukralfat og acetylcystein. Kasus 1 var allerede før klinikkankomst behandlet ute i felt med trimetoprim-sulfa i tre dager, og videre de to første dagene på klinikken. Deretter startet behandling med erytromycin og rifampin. Før ankomst til klinikken fikk kasus 2 behandling i åtte dager ute i felt med penicillin intravenøst og intramuskulært. Kasus 4 fikk behandling ute i felt med fluniksin samme dag som den ble sendt til klinikken, trolig på grunn av smerter og hevelse i beina. På klinikken fikk den i tillegg til behandling for *R. equi*, også meloksikam for smerter i beina. Kasus 5 fikk behandling i felt med prokainpenicillin i tre dager, og den fjerde dagen fikk den enrofloksacin. På klinikken fikk den behandling mot *R. equi* som nevnt ovenfor, og i tillegg klenbuterol. Av de to føllene som ikke fikk klassisk *R. equi*-behandling, fikk kasus 6 doxycyclin i 14 dager på grunn av atypiske røntgenfunn og negativt svar fra bakteriologisk dyrkning. Kasus 9 ble behandlet med fluniksin og prokainpenicillin i kun to dager på klinikken. Føllet ble avlivet i samråd med eier.

Utfall og fremtid

Sju av de ni føllene overlevde. Kasus 9 ble avlivet dagen etter ankomst til klinikken grunnet meget påvirket allmenntilstand og svært omfattende forandringer i lungene, hvilket ga en dårlig prognose.

Kasus 3 ble avlivet 10 dager etter første besøk på klinikken, på grunn av forverring av sykdomsbildet. Føllet hadde utviklet diaré og kom tilbake til klinikken liggende, semikomatøst og dehydrert. Slimhinnene var misfargede, noe tørre, og med kapillærfyllingstid på 3 sekunder. Det hadde uveitt og corneasår på begge øynene, og holdt øynene lukket. Oftalmologisk undersøkelse viste blant annet svært kraftig bilateral miose, og ekstremt lavt intraokulært trykk. Føllet ble gitt avventende til dårlig oftalmologisk prognose. Tarmlydene var kraftig nedsatt. Føllet ble ikke bedre etter væskeboluser og NSAIDs, og ble derfor avlivet. Det ble sendt til obduksjon der ernæringstilstanden var under middels med begynnende fettvevsatrofi rundt koronarkarene på hjertet. Det ble funnet blakking av cornea, men det ble ikke påvist tydelig corneasår. I høyre lunge ble det funnet en abscess på 15 x 10 x 5 cm, og i tynn- og tykktarmskrøset var det to abscesser med størrelse 20 x 10 x 10 cm og 10 cm i diameter. Ved histologisk undersøkelse så man rikelig med kokkoide bakterier i makrofager i lungene. Føllet fikk de morfologiske diagnosene uttalt nekrotiserende ulcerøs enteritt, uttalt pyogranulomatøs bronkopneumoni, uttalt diffus nekrotiserende pyogranulomatøs lymfadenitt, nekrotiserende pyogranulomatøs splenitt, multifokal pyogranulomatøs tonsillitt, multifokal interstitiell nefritt, og multifokal hepatitt. Det ble konkludert med sannsynlig *R. equi*-infeksjon. Den eneste bakteriologiske undersøkelsen som var oppgitt i obduksjonsrapporten var fra tynntarm hvor det ble påvist rikelig med *E. coli* i blandingsflora.

Av de ni kasesene har sju av hestene kommet til start, hvor seks har startet på travbanen og en har startet på galoppbanen. Til sammen har alle disse hestene startet 141 ganger (tallet gjelder til og med 31. desember 2020). Totalt har de 30 førsteplasser, 13 andreplasser, og 22 tredjeplasser. De sju hestene som har kommet til start har i gjennomsnitt inntjent 203 020 kroner i sin løpskarriere frem til den 31. desember 2020 (Det-Norske-Travselskap; Øvrevoll-Galopp). For gjennomsnittlig inntjening per år, se tabell 3.

To av hestene går fremdeles løp (kasus 5 og 8). Kasus 4 startet kun to ganger på travbanen som 3-åring. To av hestene (kasus 2 og 7) avsluttet sine løpskarrierer som 4-åringer, mens to andre hester (kasus 1 og 6) avsluttet sine karrierer som 6-åringer. Kasus 4 og 7 er registrert som døde.

Tabell 3. Gjennomsnittlig inntjening per år for hvert kasus inkludert i studien

Dataene er hentet fra travsport.no og ovrevoll.no for aktuelle kasus. Tilgjengelig fra:

<http://www.travsport.no/> og <http://www.ovrevoll.no/>

År	Kasus (nr)	Gjennomsnittlig inntjent (kr)
2016	1, 2	7 100
2017	1, 4, 6, 7	45 473
2018	1, 5, 6, 7, 8	61 019
2019	1, 5, 8	237 231
2020	5, 8	103 879

Nr: Nummer. Kr: Kroner.

Tabell 4. Oversikt over føllene i studien

Her beskrives relevant informasjon i forhold til de ni kasusene i studieutvalget. Dataene er hentet fra journalsystemet ProfVet på NMBU Hesteklinikken, <http://www.travsport.no/>
<http://www.ovrevoll.no/>

Kasus	Rase Kjønn Fødselsår	Symptomer	Kliniske/patologiske funn	Behandlingstype	Overlevelse	Antall starter per 31.12.20 (Hvorav antall seire)	Totalt inntjent (kr) per 31.12.20
1	Fullblods Hingst 2013	Feber, letargisk, HF 100, RF 80, abdominal respirasjon, forsterkede ru lungelyder, diaré.	BLP: normale, fibrinogen ikke tatt RTG: mistanke om <i>R. equi</i> infeksjon UL: abscesslignende strukturer venstre side Dyrkning TA: <i>E. coli</i> , ikke påvist <i>R. equi</i>	Erytromycin Rifampin	Overlevde	53 (7)	413025
2	Varmblods travet Hingst 2013	Feber, forstørrede lnn, ru lungelyder.	BLP: leukocytose, nøytrofili RTG: områder med store forandringer og fortetninger, ikke typisk <i>R. equi</i> UL: små abscesser og fortetninger Dyrkning TA: rikelig blandingsflora med <i>R. equi</i>	Erytromycin Rifampin	Overlevde	3 (1)	10000
3	Varmblods travet Hoppe 2013	Letargisk, avmagret, skurvet i hud, neseflod, forsterkede lungelyder, væskelyder i buk.	BLP: hyperfibrinogenemi, leukocytose, nøytrofili RTG: ventrale fortetninger i lunger UL: konsolidert lunge ventralt høyre side, to store abscesser i buk Dyrkning TA: rikelig forekomst av <i>R. equi</i>	Erytromycin Rifampin	Avlivet, kom inn med diaré 10 dager etter første besøk	---	0
4	Varmblods travet Hoppe 2014	Feber, letargisk, matt pels, forstørrede lnn, neseflod, hoste, abdominal respirasjon, ru fuktige lungelyder med piping, reduserte tarmlyder, hovne bein.	BLP: leukocytose, nøytrofili, fibrinogen ikke tatt RTG: abscesser i hele lungefeldet Dyrkning TA: ikke tatt	Erytromycin Rifampin	Overlevde	2 (0)	0

5	Varmblods traver Hoppe 2014	Feber, letargisk, slimhinner rosarøde og tørre, forstørrede lnn, HF 88, RF 64, hoste, utvidede nesebor, purulent neseflod, anstrengt respirasjon, surkling i luftveier, forsterkede hvesende knytrende lungelyder med piping.	BLP: hyperfibrinogenemi, leukocytose, nøytrofili RTG: massive fortetninger/abscesser i lunger Dyrkning TA: meget rikelig forekomst av <i>R. equi</i>	Erytromycin Rifampin	Overlevde	33 (8)	394428
6	Varmblods traver Hoppe 2014	Neseflod, forstørrede lnn, anstrengt respirasjon, forsterkede ru lungelyder, men reduserte lungelyder kranioventralt høyre side.	BLP: leukocytose, nøytrofili RTG: milde til moderate bronkiale forandringer, ikke tegn til abscesser Dyrkning TA: ikke påvist <i>R. equi</i>	Doxycyclin	Overlevde	16 (0)	18500
7	Varmblods traver Hoppe 2014	Temp 39,1°C, HF 80, hoste, anstrengt respirasjon, surkling i luftveier, forsterkede lungelyder, fylning i bakkoder.	BLP: normale verdier RTG: enkelte solitære abscesser Dyrkning TA: tatt, men ikke oppgitt resultat	Erytromycin Rifampin	Overlevde	5 (1)	26000
8	Varmblods traver Hingst 2014	Feber, HF 90, hoste, hurtig anstrengt respirasjon, forsterkede lungelyder venstre side, dempede lungelyder kranioventralt høyre side, hveselyder dorsalt og kaudalt høyre side.	BLP: leukocytose, nøytrofili RTG: moderate lungeforandringer forenlig med <i>R. equi</i> Dyrkning TA: bekreftet <i>R. equi</i> i blandingsflora	Erytromycin Rifampin	Overlevde	29 (13)	559186
9	Kaldblods traver Hoppe 2015	Feber, letargisk, tørre slimhinner, KFT 2-3, HF 120, RF 80, anstrengt abdominal rask respirasjon, forsterkede lungelyder.	BLP: leukocytose, nøytrofili, ikke tatt fibrinogen RTG: svært omfattende forandringer i lungene forenlig med <i>R. equi</i> . UL: comet tails og konsoliderte områder, ikke tydelige abscesser Dyrkning TA: ikke tatt	Ingen	Avlivet dagen etter innkomst grunnet dårlig prognose	---	0

BLP: Blodprøver. RTG: Røntgen. UL: Ultralyd. TA: Trachealinspirat. Lnn: Lymfeknuter. RF: Respirasjonsfrekvens (innåndinger per minutt). HF: Hjertefrekvens (slag per minutt). KFT: Kapillærfyllningstid (sekunder). Temp: Temperatur. Kr: Kroner.

Diskusjon

I vårt studieutvalg var det fire (kasus 5, 6, 7 og 8) av ni føll som kom fra samme stall det samme året. Av de fem andre føllene kom kasus 2 (født 2013) og kasus 4 (født 2014) fra samme mor. Siden det var flere føll som var smittet på samme stall, kunne det tyde på at smitten var endemisk på denne gården. Likeledes var det mistanke om at de to føllene med samme mor kom fra en gård med endemisk smitte. Endemiske gårder viser ofte variasjon i både prevalens og alvorlighetsgrad ved klinisk sykdom fra sesong til sesong (Chaffin et al., 2003b; Muscatello et al., 2006). I tillegg kan bakterien påvises i varierende grad på samme gård (Giguère & Prescott, 1997). Det finnes kliniske studier som sier at de endemiske gårdene har en høyere konsentrasjon av *R. equi*-bakterier i miljøet enn ikke-endemiske gårder (Prescott, 1991). Dermed kan det tyde på at denne problemstillingen også gjaldt for føllene nevnt ovenfor. De siste tre føllene (kasus 1, 3 og 9) kom alle fra ulike staller.

Bakterien har best evne til å formere seg ved varme temperaturer, og optimal temperatur er rundt 30 °C (Hughes & Sulaiman, 1987). Samtlige ni føll kom inn til klinikken i den varmeste tiden på året, i perioden mai til august. Teoretisk sett er sommerhalvåret også den tørreste delen av året, og dette er noe som fremmer *R. equi*-bakterien da den gjerne spres med vind, og støv fra jord og feces (Muscatello et al., 2006). Med unntak av kasus 3 var alle føllene innenfor det typiske aldersspennet på 1-6 måneder for infeksjon med *R. equi*. Det er i denne perioden av føllets liv at det befinner seg i det såkalte immunologiske vinduet. Det er da føllet

har lavest nivå av antistoffer i blodet, og dermed er mest mottakelig for infeksjoner generelt (Prescott, 1987). Med tanke på kasus 3 som var sju måneder og dermed noe utenfor typisk aldersspenn for *R. equi*-infeksjon, kunne dette enten skyldes en normalvariasjon, eller at føllet ble smittet i høyere alder, alternativt at sykdommen ble oppdaget sent.

Den vanligste patologiske forandringen som *R. equi* gir er pyogranulomatøs bronkopneumoni med abscessdannelse (Zink et al., 1986), og typiske symptomer for dette er respirasjonsproblemer, feber, letargi, bilateral neseutflod og hoste (Giguère et al., 2011a). Alle ni føll kom inn på klinikken med varierende karakter og grad av respirasjonsproblemer.

Typiske funn ved *R. equi*-infeksjon er kliniske symptomer, leukocytose, nøytrofilie og hyperfibrinogenemi, lesjoner i lungene detektert med røntgen eller ultralyd, og påvisning av bakterien i tracheobronkial aspirat ved dyrkning, cytologi og PCR (Muscatello, 2012b).

Ved røntgenundersøkelse av thorax kan man finne alveolært mønster karakterisert av dårlig definerte regionale fortetninger. Fortetningene sees ofte som nodulære eller hule strukturer som er forenlig med lungeabscesser (Falcon et al., 1985; Giguère & Prescott, 1997). Det ble tatt røntgen av thorax av alle våre føll, og samtlige hadde forandringer i lungene. Det ble funnet forandringer, fortetninger eller abscesser som ga mistanke om *R. equi* hos nesten samtlige kasus. Hos tre av føllene ble det angitt at funnene var karakteristiske for *R. equi*. Funnene var subjektivt beskrevet i journalene av ulike veterinærer, og derfor varierte beskrivelsene av lesjonene. Dette gjaldt både type forandringer og graden av disse. Dette har gjort det noe utfordrende for oss å tolke og sammenfatte resultatene.

Lungeabscesser fremstår på ultralyd som hyperekkoiske innkapslede knuter med hypoekkoisk senter, av varierende størrelse (Ramirez et al., 2004). Det ble tatt ultralyd av thorax hos fire av føllene. De funnene som ble gjort var forenlig med tidligere beskrevne *R. equi*-lesjoner, som abscesslignende strukturer, konsoliderte områder og comet tails.

Foruten den klassiske manifestasjonen *R. equi* gir med pneumoni, forekommer også EPM i eksempelvis buk og ledd (Giguère & Prescott, 1997). To av føllene hadde hevelser i beina. Ut ifra journalene ble det ikke tatt røntgen av beina eller bakteriologiske prøver av leddvæsken hos disse to kasusene. I disse to tilfellene har det muligens ikke vært aktuelt med røntgen av beina med tanke på osteomyelitt, fordi det ennå var tidlig i sykdomsforløpet. En bakteriologisk leddvæskeprøve kunne avdekket om synovitten var nonseptisk eller septisk, men fordi føllene ikke viste tegn til halthet, var det trolig ansett for å være en nonseptisk polysynovitt. Det at føllene ble friske av vanlig *R. equi*-behandling, understøtter teorien om at de hadde nonseptisk polysynovitt. *R. equi* kan som beskrevet tidligere gi immunmediert nonseptisk polysynovitt, septisk artritt og osteomyelitt (Giguère & Prescott, 1997; Sweeney et al., 1987). Forskjellen på disse klinisk sett er at septisk artritt og osteomyelitt gjerne gir halthet, mens nonseptisk polysynovitt ikke gjør det. Nonseptisk polysynovitt forsvinner oftest av seg selv etter behandling av pneumonien. Ved nonseptisk polysynovitt hos et føll på 1-6 måneder bør man mistenke infeksjon med *R. equi*. Følgetilstanden forekommer hos omtrent en tredjedel av føllene med *R. equi*-pneumoni (Giguère & Prescott, 1997; Sweeney et al., 1987). Septisk artritt og osteomyelitt krever mer aggressiv lokalbehandling, og gir avventende prognose. Osteomyelitt kan diagnostiseres med røntgen, men ofte vises ikke forandringene før noen uker etter symptomstart (Giguère & Prescott, 1997).

To av føllene hadde tegn på intestinal *R. equi*. Ett av disse utviklet diaré fire dager etter ankomst til klinikken, mens det andre hadde to store abscesser i buk sett på ultralyd. Eier ble informert om svært avventende prognose for det sistnevnte føllet, men ville forsøke behandling likevel. Føllet utviklet diaré ti dager etter hjemsendelse fra klinikken, og ble da avlivet. Den intestinale formen av *R. equi* karakteriseres av multifokal ulcerativ enterocolitt og typhlitt med granulomatøs eller suppurativ betennelse i lymfeknutene tilhørende mesenteriet og colon. Det kan dannes abdominale abscesser som kan adherere til tarmen og føre til peritonitt. Symptomer ved intestinal infeksjon med *R. equi* kan være feber, nedstemthet, anoreksi, vekttap, kolikk og diaré (Baldwin et al., 1992; Zink et al., 1986). Intestinal manifestasjon gjør prognosen dårligere (Giguère & Prescott, 1997).

Blodprøver ble tatt av alle føllene. Sju av føllene hadde leukocytose og nøytrofili, hvor to av disse i tillegg hadde hyperfibrinogenemi. Alle disse parametrene er indikatorer for en inflammasjon/infeksjonstilstand. Fibrinogen er et akutfaseprotein, leukocyt-tallet øker ved infeksjoner og antallet nøytrofile granulocytter øker typisk ved bakterieinfeksjoner. Graden av leukocytose og hyperfibrinogenemi har i visse tilfeller blitt brukt som indikator for prognose, men nytten av dette er omdiskutert (Christley & Hodgson, 1994; Falcon et al., 1985; Sweeney et al., 1987). Det kunne ut fra vår begrensede mengde kasus, se ut som at høy fibrinogenverdi ga dårligere prognose for overlevelse. Høyt antall leukocytter ble sett hos både overlevende og avlivede føll.

Ved endoskopi med uttak av trachealspirat til bakteriologisk dyrkning ble det påvist *R. equi* hos fire av sju føll. Funn av *R. equi* i trachealspirat gir en sikker diagnose. Det er ikke alltid man klarer å påvise *R. equi* ved trachealspirat selv om bakterien er til stede, fordi den kan skjule seg i abscesser. Både kasus 1 og 7 hadde funn av abscesser på henholdsvis ultralyd og

røntgen, men hos kasus 1 ble bakterien ikke påvist, og hos kasus 7 var det ikke oppgitt svar på dyrkningen. Grunnet potensielt falske negative prøvesvar kunne man ikke utelukke at disse to føllene faktisk var infiserte av bakterien.

Anbefalt behandling ved *R. equi*-infeksjon er en kombinasjon av et makrolid og rifampin, som begge er bredspektrede antibiotika (Giguère et al., 2011b). Da man startet denne behandlingsformen på slutten av 1980-tallet så man en reduksjon i dødelighet blant føll med *R. equi* (Hillidge, 1987; Sweeney et al., 1987). Det er viktig med et medikament som er lipofilt, som kan trenge gjennom kaseøst materiale og makrofager (Giguère, 2017; Hillidge, 1987). Tidligere behandlet man med penicillin og gentamicin som begge er lite lipidløselige, og dette ga ofte et mislykket resultat (Hillidge, 1987; Sweeney et al., 1987). Sju av føllene ble behandlet peroralt med makrolidet erytromycin og rifampin. Dette ble gjort med utgangspunkt i tilgjengelig litteratur på dette tidspunktet. Nøyaktig hvor lenge og hvor mange ganger i døgnet medisinene ble gitt i hvert enkelt tilfelle, var svært mangelfullt beskrevet i journalene. Det var kun hos tre føll det var oppgitt noe om behandlingsvarighet. Standard behandlingstid pleier å være 4-9 uker, der det vanligste er 5-6 uker (Muscatello, 2012b).

I de senere år har man erstattet erytromycin med andre makrolider, som har bedre biotilgjengelighet, mindre bivirkninger og lengre behandlingsintervall. Eksempler på disse er tulatromycin, claritromycin og azitromycin (Carlson et al., 2010; Giguère, 2017; Venner et al., 2007; Villarino & Martín-Jiménez, 2013). Tulatromycin anbefales ikke på grunn av dårlig in vitro-effekt og høy MIC-verdi (Carlson et al., 2010). På NMBU Hesteklinikken ble det forsøkt behandling med claritromycin i en periode, men man gikk raskt bort fra det igjen på grunn av alvorlig diaré hos føllene ((Legemiddelverket, 2019), C. Fintl, personlig kommunikasjon). Claritromycin kan ikke brukes til matproduserende dyr (Legemiddelverket,

2019). I dag behandler man oftest med azitromycin ut ifra tilgjengelig litteratur og det rent praktiske aspektet med lengre intervall mellom administreringene (C. Fintl, personlig kommunikasjon). Bruk av rifampin krever tillatelse av Legemiddelverket, ved at man må vise til abscesser på røntgen eller ultralyd, eller et positivt dyrkningsresultat for *R. equi*. Dette skyldes at rifampin brukes til behandling av human tuberkulose (Legemiddelverket, 2019). Rifampin skal kun brukes i kombinasjon med andre antibiotika, for å hindre resistensutvikling (Berghaus et al., 2013; Kenney et al., 1994; Takai et al., 1997).

Ett føll fikk ikke standard *R. equi*-behandling, men ble i stedet behandlet med doxycyclin i to uker. Det var smitte med *R. equi* på stallen, men dette føllet hadde stått på separat beite og oppstalling. Mistanke om smitte kunne allikevel ikke utelukkes da bakterien spres med jord, feces og vind (Takai et al., 1987). Ved dyrkning ble det ikke påvist *R. equi* og siden det ikke var funn av abscesser i lungene, var det ingen klar indikasjon for å søke om tillatelse for å bruke rifampin. Man valgte derfor å behandle dette føllet med doxycyklin, ut ifra tilgjengelig litteratur på tidspunktet, og med tanke på en tidlig *R. equi*-infeksjon (C. Fintl, personlig kommunikasjon).

Supplerende medikamentell behandling som ble gitt noen av føllene på klinikken var slimløsende acetylcystein og bronkodilaterende klenbuterol. Tre føll ble også behandlet med sukralfat for å forebygge magesår.

Sju av føllene i vår studie overlevde sykdommen. Alvorlighetsgrad av røntgenfunn i thorax trenger nødvendigvis ikke å si noe om prognose for overlevelse (Sweeney et al., 1987), men i en studie ble det påvist at alveolært mønster og høyt antall lesjoner var assosiert med dårlig prognose (Giguère & Roberts, 2012). Som eksempel på dette ble kasus 9 gitt en dårlig

prognose på grunn av svært omfattende forandringer på lungene på røntgen, forenlig med *R. equi*. Dette føllet ble avlivet. Hos kasus 3 ble prognosen angitt som svært avventende grunnet ventrale fortetninger og konsolidert lunge, samt ekstrapulmonære forandringer i buken i form av to store abscesser. For dette føllet ble det igangsatt behandling, men komplikasjoner med uveitt og diaré oppstod og føllet ble avlivet. Prognosen for kasus 5 var avventende på grunn av omfattende røntgenfunn med abscesser, men dette føllet ble friskt etter behandling, og overlevde. Dermed stemte kasus 3 og kasus 9 godt overens med funnene i studien til Giguère & Roberts, 2012, mens kasus 5 heller passet bedre med resultatene i studien til Sweeney et al., 1987. Hos resterende føll var det ikke nevnt noe om prognose i journalene.

Av våre ni kasus kom alle de sju overlevende til start. Prestasjonene varierte, likeledes totalt antall starter, inntjente penger og karrierelengde. Grunnen til at enkelte av hestene hadde korte karrierer kan skyldes flere faktorer, og ikke nødvendigvis at de hadde *R. equi* som føll. Til tross for at ett kasus ble gitt avventende prognose, har denne hesten gjennomført 33 starter og tjent 394 428 kroner. To andre hester har også gjort det svært bra prestasjonmessig.

I 2016 tjente hestene inkludert i denne studien i gjennomsnitt 7100 kroner, mot 45 648 kroner i gjennomsnitt for varmblodstravere i Norge (Tron Gravdal, DNT, personlig kommunikasjon). Dette året var det kun to av inkluderte hester som startet, og de hadde lav inntjening. År 2019 derimot var gjennomsnittlig inntjening på 237 231 kroner, mot 50 183 kroner som var gjennomsnittet for norske varmblodstravere. Likeledes i 2020 var også gjennomsnittlig inntjening i studien på 103 879 kroner, over landsgjennomsnittet på 42 483 kroner. En oversikt over gjennomsnittlig inntjening for travere i Norge per år kan sees i tabell 5.

Ainsworth et al., 1998 beskrev funn som tyder på at *R. equi* har en negativ påvirkning på om føll med tidligere *R. equi*-infeksjon kommer til start. I denne studien var det ikke signifikant forskjell i kliniske funn og laboratorieresultater mellom de hestene som kom til start og de som ikke gjorde det. Når det gjelder røntgenfunn var det derimot en forskjell, for det ble vist at føll med lav røntgenscore hadde større sannsynlighet for å komme til start enn føll med høy røntgenscore. Etter å vurdert våre kasus opp mot røntgenscoresystemet i denne studien, fant vi at fem kasus hadde lav score og fire kasus hadde høy score. Av de med lav røntgenscore var det fire av fem føll som kom til start. Tre av fire føll med høy røntgenscore kom også til start. Dette tyder på at det ikke er betydelig forskjell på om de kom til start eller ikke ut ifra scoringssystemet i studien.

De hestene som kom til start viste seg å prestere like godt som andre løpshester i den samme studien (Ainsworth et al., 1998). I en annen studie fant de ingen forskjell når det gjaldt å komme til start i minst ett løp, alder ved første start eller evne til å starte løp som 2-åring. De fant derimot at antall starter og karrierelengde hos de som hadde hatt *R. equi* var lavere enn hos kontrollgruppen (Treloar et al., 2012). I vår studie hadde vi for lite tallmateriale for å kunne utføre statistiske analyser, noe som gjør at man må være forsiktig med å trekke altfor store konklusjoner. Samtidig så vi at sju av ni kasus, og dermed samtlige overlevende, faktisk kom til start i løp, og at flere hadde en bra til svært bra inntjening. I forhold til at alle overlevende kom til start, samsvarer dette med studien til Treloar et al, 2012. Ved sammenligning med studien til Ainsworth et al., 1998, så var det en større andel av våre hester som kom til start. Når det gjaldt prestasjonen hos de som kom til start, så var det enkelte som presterte godt og med god inntjening, mens andre hadde kort karrierelengde. Dette er delvis på linje med begge studiene, som hadde noe motstridende funn. På bakgrunn av dette og med hensyn til dyrevelferden mener vi at det var verdt å behandle disse føllene.

Tabell 5. Gjennomsnittlig årlig inntjening per startende hest i perioden 2016 – 2020, delt opp i varmbloods- og kaldbloodshester

Dataene er hentet fra sportssjef Tron Gravdal i Det Norske Travselskap (personlig kommunikasjon).

År	Gjennomsnittlig inntjent per varmbloodshest (angitt i kr)	Gjennomsnittlig inntjent per kaldbloodshest (angitt i kr)
2016	45 648	45 824
2017	46 863	50 861
2018	51 151	51 260
2019	50 183	49 442
2020	42 483	42 577

Kr: Kroner

Konklusjon

Ut ifra gjennomgått litteratur konkluderer vi med at *R. equi*-infeksjon kan ha betydning for fremtidig prestasjon hos løpshester. For våre kasus kan det se ut som sykdommen ikke hadde innvirkning på om hestene som overlevde kom til start i løp. Noen av hestene hadde svært korte løpskarrierer som ble avsluttet i tidlig alder, noe som kan skyldes bakterieinfeksjonen eller andre faktorer. Samtidig så vi at flere av hestene hadde svært gode prestasjoner i løpsbanen.

Takk til bidragsyttere

Vi vil takke vår veileder Constanze Fintl for fantastisk tålmodighet og hjelp, gode innspill og bra diskusjoner underveis i skriveprosessen.

Vi vil også takke for all god hjelp med å fremskaffe materiale til oppgaven vår; Hilde Søgner ved NMBU Universitetsbiblioteket, Kristin Diesen Stavseth ved NMBU Dyresykehuset hest, og Tron Gravdal, sportssjef i Det Norske Travelskapet.

Til slutt vil vi rette en stor takk til våre familier for all støtte og oppmuntring under arbeidet med oppgaven.

Summary

Title: *Rhodococcus equi* infection in foals and their future performances as racehorses

Authors: Ann-Kristin Kolås Granberg, Elisabeth Opsahl Borgen, Åsa Christina Möller

Supervisor: Constanze Fintl, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, NMBU

The bacterium *Rhodococcus equi* (*R. equi*) is an important and common cause of severe pneumonia in foals all over the world. The bacteria can be found in soil, feces and dust, and are endemic on many farms. The foals that get affected are typically 1-6 months old. The usual treatment for the infection is a macrolide in combination with rifampin, and the duration of treatment is often several weeks.

This thesis is divided into two, with a literature study and a case series where the cases (n=9) are taken from clinical journals at NMBU Hesteklinikken in the period 2007-2017. The purpose of the study was to detect whether *R. equi* infection in foals affects if a horse starts in a race or not. The literature is not entirely unambiguous, but it is described that *R. equi* infection has a negative effect on whether a horse races or not. At the same time, it has been shown that the horses that came to start had as good performances as other racehorses. Of our nine cases, seven survived, and they all raced. Three of these had good performance ratings and high earnings.

Referanser

- Ainsworth, D. M., Eicker, S. W., Yeagar, A. E., Sweeney, C. R., Viel, L., Tesarowski, D., Lavoie, J. P., Hoffman, A., Paradis, M. R., Reed, S. M., et al. (1998). Associations between physical examination, laboratory, and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with *Rhodococcus equi* infection: 115 cases (1984-1992). *J Am Vet Med Assoc*, 213 (4): 510-5.
- Álvarez-Narváez, S., Berghaus, L. J., Morris, E. R. A., Willingham-Lane, J. M., Slovis, N. M., Giguere, S. & Cohen, N. D. (2020). A Common Practice of Widespread Antimicrobial Use in Horse Production Promotes Multi-Drug Resistance. *Sci Rep*, 10 (1): 911. doi: 10.1038/s41598-020-57479-9.
- Arnold-Lehna, D., Venner, M., Berghaus, L. J., Berghaus, R. & Giguère, S. (2020). Changing policy to treat foals with *Rhodococcus equi* pneumonia in the later course of disease decreases antimicrobial usage without increasing mortality rate. *Equine Vet J*, 52 (4): 531-537. doi: 10.1111/evj.13219.
- Baldwin, J. L., Bertone, J. J., Sommer, M. M., Bayha, R., Vaala, W., Cooper, W. L., Vanderwall, D. K. & Schlafer, D. H. (1992). *Rhodococcus equi* enteritis, colonic lymphadenitis, and peritonitis in three foals with nonresponsive *Rhodococcus equi* bronchopneumonia. *Equine practice (USA)*.
- Benoit, S., Benachour, A., Taouji, S., Auffray, Y. & Hartke, A. (2002). H₂O₂, which causes macrophage-related stress, triggers induction of expression of virulence-associated plasmid determinants in *Rhodococcus equi*. *Infect Immun*, 70 (7): 3768-76. doi: 10.1128/iai.70.7.3768-3776.2002.

- Berghaus, L. J., Giguère, S., Sturgill, T. L., Bade, D., Malinski, T. J. & Huang, R. (2012). Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 35 (1): 59-66. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01292.x.
- Berghaus, L. J., Giguère, S. & Guldbech, K. (2013). Mutant prevention concentration and mutant selection window for 10 antimicrobial agents against *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol*, 166 (3-4): 670-5. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.07.006.
- Bernstein, L. R. (1998). Mechanisms of therapeutic activity for gallium. *Pharmacol Rev*, 50 (4): 665-82.
- Breathnach, C. C., Sturgill-Wright, T., Stiltner, J. L., Adams, A. A., Lunn, D. P. & Horohov, D. W. (2006). Foals are interferon gamma-deficient at birth. *Vet Immunol Immunopathol*, 112 (3-4): 199-209. doi: 10.1016/j.vetimm.2006.02.010.
- Buckley, T., McManamon, E. & Stanbridge, S. (2007). Resistance studies of erythromycin and rifampin for *Rhodococcus equi* over a 10-year period. *Ir Vet J*, 60 (12): 728-31. doi: 10.1186/2046-0481-60-12-728.
- Carlson, K. L., Kuskie, K. R., Chaffin, K. M., Libal, M. C., Giguère, S., Lawhon, S. D. & Cohen, N. D. (2010). Antimicrobial activity of tulathromycin and 14 other antimicrobials against virulent *Rhodococcus equi* in vitro. *Vet Ther*, 11 (2): E1-9.
- Cauchard, J., Sevin, C., Ballet, J. J. & Taouji, S. (2004). Foal IgG and opsonizing anti-*Rhodococcus equi* antibodies after immunization of pregnant mares with a protective VapA candidate vaccine. *Vet Microbiol*, 104 (1-2): 73-81. doi: 10.1016/j.vetmic.2004.09.006.
- Chaffin, M. K., Martens, R. J., Martens, J. G. & Fiske, R. A. (1991). Therapeutic effects of immune plasma in foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine veterinary journal*, 23 (S12): 23-29.

- Chaffin, M. K., Cohen, N. D. & Martens, R. J. (2003a). Evaluation of equine breeding farm characteristics as risk factors for development of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *J Am Vet Med Assoc*, 222 (4): 467-75. doi: 10.2460/javma.2003.222.467.
- Chaffin, M. K., Cohen, N. D., Martens, R. J., Edwards, R. F. & Nevill, M. (2003b). Foal-related risk factors associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia on farms with endemic infection. *J Am Vet Med Assoc*, 223 (12): 1791-9. doi: 10.2460/javma.2003.223.1791.
- Chaffin, M. K., Cohen, N. D. & Martens, R. J. (2008). Chemoprophylactic effects of azithromycin against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia among foals at equine breeding farms with endemic infections. *J Am Vet Med Assoc*, 232 (7): 1035-47. doi: 10.2460/javma.232.7.1035.
- Chaffin, M. K., Cohen, N. D., Martens, R. J., O'Connor, M. & Bernstein, L. (2009). Chemoprophylactic effects of gallium maltolate against *Rhodococcus equi* pneumonia among foals at endemic equine breeding farms. *Proceedings, 55th Annu. Meet. Am. Assoc. Eq. Pract*, 55: 36-37.
- Christley, R. M. & Hodgson, D. R. (1994). *Rhodococcus equi* pneumonia in foals and the effect on subsequent race performance. *The Australian Equine Veterinarian*, 1994 (2): 76-79.
- Cohen, N. D., Slovis, N. M., Giguère, S., Baker, S., Chaffin, M. K. & Bernstein, L. R. (2015). Gallium maltolate as an alternative to macrolides for treatment of presumed *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *J Vet Intern Med*, 29 (3): 932-9. doi: 10.1111/jvim.12595.

- Coleman, M., Kuskie, K., Liu, M., Chaffin, K., Libal, M., Giguère, S., Bernstein, L. & Cohen, N. (2010). In vitro antimicrobial activity of gallium maltolate against virulent *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol*, 146 (1-2): 175-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.05.027.
- Dawson, T. R. M. Y., Horohov, D. W., Meijer, W. G. & Muscatello, G. (2010). Current understanding of the equine immune response to *Rhodococcus equi*. An immunological review of *R. equi* pneumonia. *Vet Immunol Immunopathol*, 135 (1-2): 1-11. doi: 10.1016/j.vetimm.2009.12.004.
- Det-Norske-Travselskap. Oslo. Tilgjengelig fra: <http://www.travsport.no/>.
- Dowling, P. M. (2006). Miscellaneous antimicrobials: Ionophores, nitrofurans, nitroimidazoles, rifamycins, oxazolidinones, and others. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*: 291-294.
- Falcon, J., Smith, B. P., O'Brien, T. R., Carlson, G. P. & Biberstein, E. (1985). Clinical and radiographic findings in *Corynebacterium equi* pneumonia of foals. *J Am Vet Med Assoc*, 186 (6): 593-9.
- Giguère, S. & Prescott, J. F. (1997). Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Vet Microbiol*, 56 (3-4): 313-34. doi: 10.1016/s0378-1135(97)00099-0.
- Giguère, S., Hondalus, M. K., Yager, J. A., Darrah, P., Mosser, D. M. & Prescott, J. F. (1999a). Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*. *Infection and immunity*, 67 (7): 3548-3557.
- Giguère, S., Wilkie, B. N. & Prescott, J. F. (1999b). Modulation of cytokine response of pneumonic foals by virulent *Rhodococcus equi*. *Infection and immunity*, 67 (10): 5041-5047.

- Giguère, S., Gaskin, J. M., Miller, C. & Bowman, J. L. (2002). Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of naturally acquired pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals. *J Am Vet Med Assoc*, 220 (1): 59-63. doi: 10.2460/javma.2002.220.59.
- Giguère, S., Lee, E., Williams, E., Cohen, N. D., Chaffin, M. K., Halbert, N., Martens, R. J., Franklin, R. P., Clark, C. C. & Slovis, N. M. (2010). Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R equi*. *J Am Vet Med Assoc*, 237 (1): 74-81. doi: 10.2460/javma.237.1.74.
- Giguère, S., Cohen, N. D., Chaffin, M. K., Hines, S. A., Hondalus, M. K., Prescott, J. F. & Slovis, N. M. (2011a). *Rhodococcus equi*: clinical manifestations, virulence, and immunity. *J Vet Intern Med*, 25 (6): 1221-30. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00804.x.
- Giguère, S., Cohen, N. D., Chaffin, M. K., Slovis, N. M., Hondalus, M. K., Hines, S. A. & Prescott, J. F. (2011b). Diagnosis, treatment, control, and prevention of infections caused by *Rhodococcus equi* in foals. *J Vet Intern Med*, 25 (6): 1209-20. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x.
- Giguère, S., Lee, E. A., Guldbeck, K. M. & Berghaus, L. J. (2012). In vitro synergy, pharmacodynamics, and postantibiotic effect of 11 antimicrobial agents against *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol*, 160 (1-2): 207-13. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.05.031.
- Giguère, S. & Roberts, G. D. (2012). Association between radiographic pattern and outcome in foals with pneumonia caused by *Rhodococcus equi*. *Vet Radiol Ultrasound*, 53 (6): 601-4. doi: 10.1111/j.1740-8261.2012.01964.x.

- Giguère, S. (2017). Treatment of Infections Caused by *Rhodococcus equi*. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 33 (1): 67-85. doi: 10.1016/j.cveq.2016.11.002.
- Giguère, S., Berghaus, L. J. & Willingham-Lane, J. M. (2017). Antimicrobial Resistance in *Rhodococcus equi*. *Microbiol Spectr*, 5 (5). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0004-2016.
- Gribble, M. J. & Chow, A. W. (1982). Erythromycin. *Med Clin North Am*, 66 (1): 79-89. doi: 10.1016/s0025-7125(16)31443-2.
- Gustafsson, A., Båverud, V., Gunnarsson, A., Rantzien, M. H., Lindholm, A. & Franklin, A. (1997). The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden. *Equine Vet J*, 29 (4): 314-8. doi: 10.1111/j.2042-3306.1997.tb03129.x.
- Harrington, J. R., Martens, R. J., Cohen, N. D. & Bernstein, L. R. (2006). Antimicrobial activity of gallium against virulent *Rhodococcus equi* in vitro and in vivo. *J Vet Pharmacol Ther*, 29 (2): 121-7. doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00723.x.
- Hietala, S. K. & Ardans, A. A. (1987a). Interaction of *Rhodococcus equi* with phagocytic cells from *R. equi*-exposed and non-exposed foals. *Vet Microbiol*, 14 (3): 307-20. doi: 10.1016/0378-1135(87)90118-0.
- Hietala, S. K. & Ardans, A. A. (1987b). Neutrophil phagocytic and serum opsonic response of the foal to *Corynebacterium equi*. *Vet Immunol Immunopathol*, 14 (3): 279-94. doi: 10.1016/0165-2427(87)90096-1.
- Hildebrand, F., Venner, M. & Giguère, S. (2015). Efficacy of gamithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *J Vet Intern Med*, 29 (1): 333-8. doi: 10.1111/jvim.12504.
- Hillidge, C. J. (1987). Use of erythromycin-rifampin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Veterinary microbiology*, 14 (3): 337-342.

- Hondalus, M. K. & Mosser, D. M. (1994). Survival and replication of *Rhodococcus equi* in macrophages. *Infection and immunity*, 62 (10): 4167-4175.
- Hooper-McGrevy, K. E., Giguere, S., Wilkie, B. N. & Prescott, J. F. (2001). Evaluation of equine immunoglobulin specific for *Rhodococcus equi* virulence-associated proteins A and C for use in protecting foals against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia. *Am J Vet Res*, 62 (8): 1307-13. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1307.
- Horowitz, M. L., Cohen, N. D., Takai, S., Becu, T., Chaffin, M. K., Chu, K. K., Magdesian, K. G. & Martens, R. J. (2001). Application of Sartwell's model (lognormal distribution of incubation periods) to age at onset and age at death of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia as evidence of perinatal infection. *J Vet Intern Med*, 15 (3): 171-5. doi: 10.1892/0891-6640(2001)015<0171:aosmld>2.3.co;2.
- Hughes, K. L. & Sulaiman, I. (1987). The ecology of *Rhodococcus equi* and physicochemical influences on growth. *Vet Microbiol*, 14 (3): 241-50. doi: 10.1016/0378-1135(87)90111-8.
- Jacks, S., Giguère, S., Crawford, P. C. & Castleman, W. L. (2007). Experimental infection of neonatal foals with *Rhodococcus equi* triggers adult-like gamma interferon induction. *Clinical and Vaccine Immunology*, 14 (6): 669-677.
- Jacks, S. & Giguère, S. (2010). Effects of inoculum size on cell-mediated and humoral immune responses of foals experimentally infected with *Rhodococcus equi*: a pilot study. *Veterinary immunology and immunopathology*, 133 (2-4): 282-286.
- Jacks, S. S., Giguère, S. & Nguyen, A. (2003). In vitro susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin, and 20 other antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother*, 47 (5): 1742-5. doi: 10.1128/aac.47.5.1742-1745.2003.

- Johnson, J. A., Prescott, J. F. & Markham, R. J. F. (1983). The Pathology of Experimental Corynebacterium equi Infection in Foals following Intrabronchial Challenge. *Veterinary Pathology*, 20 (4): 440-449. doi: 10.1177/030098588302000407.
- Kanaly, S. T., Hines, S. A. & Palmer, G. H. (1996). Transfer of a CD4+ Th1 cell line to nude mice effects clearance of Rhodococcus equi from the lung. *Infection and immunity*, 64 (4): 1126-1132.
- Kenney, D. G., Robbins, S. C., Prescott, J. F., Kaushik, A. & Baird, J. D. (1994). Development of reactive arthritis and resistance to erythromycin and rifampin in a foal during treatment for Rhodococcus equi pneumonia. *Equine Vet J*, 26 (3): 246-8. doi: 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04379.x.
- Kilian, K. (2008). Comparative studies of the detection of Rhodococcus equi in the breath, in tracheobronchial fluids and in faeces of foals. *Hanover, Germany: Veterinary School of Hanover*.
- Lavoie, J. P., Fiset, L. & Laverty, S. (1994). Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses. *Equine Vet J*, 26 (5): 348-52. doi: 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04401.x.
- Legemiddelverket. (2019). *Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hest*.
Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/Documents/Veterin%C3%A6rmedisin/Terapianbefalinger/Terapianbefaling%20antibakterielle%20midler%20til%20hest%20260619.pdf>.
- Letek, M., González, P., Macarthur, I., Rodríguez, H., Freeman, T. C., Valero-Rello, A., Blanco, M., Buckley, T., Cherevach, I., Fahey, R., et al. (2010). The genome of a pathogenic rhodococcus: cooptive virulence underpinned by key gene acquisitions. *PLoS Genet*, 6 (9): e1001145. doi: 10.1371/journal.pgen.1001145.

- Lührmann, A., Mauder, N., Sydor, T., Fernandez-Mora, E., Schulze-Luehrmann, J., Takai, S. & Haas, A. (2004). Necrotic death of *Rhodococcus equi*-infected macrophages is regulated by virulence-associated plasmids. *Infection and immunity*, 72 (2): 853-862.
- Martens, R. J., Fiske, R. A. & Renshaw, H. W. (1982). Experimental subacute foal pneumonia induced by aerosol administration of *Corynebacterium equi*. *Equine Vet J*, 14 (2): 111-6. doi: 10.1111/j.2042-3306.1982.tb02359.x.
- Martens, R. J., Martens, J. G. & Fiske, R. A. (1989). *Rhodococcus equi* foal pneumonia: pathogenesis and immunoprophylaxis. Proceedings of the annual convention of the American Association of Equine Practitioners (USA).
- Martens, R. J., Mealey, K., Cohen, N. D., Harrington, J. R., Chaffin, M. K., Taylor, R. J. & Bernstein, L. R. (2007a). Pharmacokinetics of gallium maltolate after intragastric administration in neonatal foals. *Am J Vet Res*, 68 (10): 1041-4. doi: 10.2460/ajvr.68.10.1041.
- Martens, R. J., Miller, N. A., Cohen, N. D., Harrington, J. R. & Bernstein, L. R. (2007b). Chemoprophylactic antimicrobial activity of gallium maltolate against intracellular *Rhodococcus equi*. *Journal of Equine Veterinary Science*, 27 (8): 341-345.
- McCracken, J. L., Slovis, N. M. & Acvim, D. (2009). *Use of thoracic ultrasound for the prevention of Rhodococcus equi pneumonia on endemic farms*. Proc Am Assoc Equine Pract.
- Muscatello, G. & Browning, G. F. (2004). Identification and differentiation of avirulent and virulent *Rhodococcus equi* using selective media and colony blotting DNA hybridization to determine their concentrations in the environment. *Veterinary microbiology*, 100 (1-2): 121-127.

- Muscatello, G., Anderson, G. A., Gilkerson, J. R. & Browning, G. F. (2006). Associations between the ecology of virulent *Rhodococcus equi* and the epidemiology of *R. equi* pneumonia on Australian thoroughbred farms. *Appl Environ Microbiol*, 72 (9): 6152-60. doi: 10.1128/aem.00495-06.
- Muscatello, G. (2012a). *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal--part 1: pathogenesis and epidemiology. *Vet J*, 192 (1): 20-6. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.08.014.
- Muscatello, G. (2012b). *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal--part 2: diagnostics, treatment and disease management. *Vet J*, 192 (1): 27-33. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.08.009.
- Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., Barry, P. M., Brozek, J. L., Cattamanchi, A., Chaisson, L. H., Chaisson, R. E., Daley, C. L., Grzemska, M., et al. (2016). Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 63 (7): e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376.
- Nordmann, P. & Ronco, E. (1992). In-vitro antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi*. *J Antimicrob Chemother*, 29 (4): 383-93. doi: 10.1093/jac/29.4.383.
- Paradis, M. R. (1997). Cutaneous and musculoskeletal manifestations of *Rhodococcus equi* infection in foals. *Equine Veterinary Education*, 9 (5): 266-270.
- Peters, J., Block, W., Oswald, S., Freyer, J., Grube, M., Kroemer, H. K., Lämmer, M., Lütjohann, D., Venner, M. & Siegmund, W. (2011). Oral absorption of clarithromycin is nearly abolished by chronic comedication of rifampicin in foals. *Drug Metab Dispos*, 39 (9): 1643-9. doi: 10.1124/dmd.111.039206.
- Prescott, J. F. & Nicholson, V. M. (1984). The effects of combinations of selected antibiotics on the growth of *Corynebacterium equi*. *J Vet Pharmacol Ther*, 7 (1): 61-4. doi: 10.1111/j.1365-2885.1984.tb00880.x.

- Prescott, J. F., Travers, M. & Yager-Johnson, J. A. (1984). Epidemiological survey of *Corynebacterium equi* infections on five Ontario horse farms. *Can J Comp Med*, 48 (1): 10-3.
- Prescott, J. F. (1987). Epidemiology of *Rhodococcus equi* infection in horses. *Vet Microbiol*, 14 (3): 211-4. doi: 10.1016/0378-1135(87)90107-6.
- Prescott, J. F. (1991). *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 4 (1): 20-34. doi: 10.1128/cmr.4.1.20.
- Prescott, J. F. & Hoffman, A. M. (1993). *Rhodococcus equi*. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 9 (2): 375-84. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30404-2.
- Ramirez, S., Lester, G. D. & Roberts, G. R. (2004). Diagnostic contribution of thoracic ultrasonography in 17 foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45 (2): 172-176.
- Ren, J. & Prescott, J. F. (2004). The effect of mutation on *Rhodococcus equi* virulence plasmid gene expression and mouse virulence. *Veterinary microbiology*, 103 (3-4): 219-230.
- Reuss, S. M., Chaffin, M. K. & Cohen, N. D. (2009). Extrapulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* infection in foals: 150 cases (1987–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235 (7): 855-863. doi: 10.2460/javma.235.7.855.
- Riesenberg, A., Feßler, A. T., Erol, E., Prenger-Berninghoff, E., Stamm, I., Böse, R., Heusinger, A., Klarmann, D., Werckenthin, C. & Schwarz, S. (2014). MICs of 32 antimicrobial agents for *Rhodococcus equi* isolates of animal origin. *J Antimicrob Chemother*, 69 (4): 1045-9. doi: 10.1093/jac/dkt460.

Rush. (2014). *Rhodococcus equi pneumonia in foals*. USA: MSD Veterinary Manual.

Tilgjengelig fra: <https://www.msdsvetmanual.com/respiratory-system/respiratory-diseases-of-horses/rhodococcus-equi-pneumonia-in-foals>.

Rutenberg, D., Venner, M. & Giguère, S. (2017). Efficacy of Tulathromycin for the Treatment of Foals with Mild to Moderate Bronchopneumonia. *J Vet Intern Med*, 31 (3): 901-906. doi: 10.1111/jvim.14717.

Sellon, D. C., Besser, T. E., Vivrette, S. L. & McConnico, R. S. (2001). Comparison of Nucleic Acid Amplification, Serology, and Microbiologic Culture for Diagnosis of Rhodococcus equi Pneumonia in Foals. *Journal of clinical microbiology*, 39 (4): 1289-1293.

Slovis, N. M., McCracken, J. L. & Mundy, G. (2005). *How to use thoracic ultrasound to screen foals for Rhodococcus equi at affected farms*. Proceedings of the 51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Seattle, Washington, USA, 3-7 December, 2005: American Association of Equine Practitioners (AAEP).

Stieler, A. L., Sanchez, L. C., Mallicote, M. F., Martabano, B. B., Burrow, J. A. & MacKay, R. J. (2016). Macrolide-induced hyperthermia in foals: Role of impaired sweat responses. *Equine Vet J*, 48 (5): 590-4. doi: 10.1111/evj.12481.

Stieler Stewart, A. L., Sanchez, L. C., Mallicote, M. F., Muniz, A. L., Westerterp, M. S., Burrow, J. A. & Mac, K. R. (2017). Effects of clarithromycin, azithromycin and rifampicin on terbutaline-induced sweating in foals. *Equine Vet J*, 49 (5): 624-628. doi: 10.1111/evj.12677.

Stratton-Phelps, M., Wilson, W. D. & Gardner, I. A. (2000). Risk of adverse effects in pneumonic foals treated with erythromycin versus other antibiotics: 143 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 217 (1): 68-73. doi: 10.2460/javma.2000.217.68.

- Sweeney, C. R., Sweeney, R. W. & Divers, T. J. (1987). Rhodococcus equi pneumonia in 48 foals: Response to antimicrobial therapy. *Veterinary Microbiology*, 14 (3): 329-336. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(87\)90120-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(87)90120-9).
- Takai, S., Fujimori, T., Katsuzaki, K. & Tsubaki, S. (1987). Ecology of Rhodococcus equi in horses and their environment on horse-breeding farms. *Vet Microbiol*, 14 (3): 233-9. doi: 10.1016/0378-1135(87)90110-6.
- Takai, S., Takeda, K., Nakano, Y., Karasawa, T., Furugoori, J., Sasaki, Y., Tsubaki, S., Higuchi, T., Anzai, T., Wada, R., et al. (1997). Emergence of rifampin-resistant Rhodococcus equi in an infected foal. *J Clin Microbiol*, 35 (7): 1904-8. doi: 10.1128/jcm.35.7.1904-1908.1997.
- Takai, S., Hines, S. A., Sekizaki, T., Nicholson, V. M., Alperin, D. A., Osaki, M., Takamatsu, D., Nakamura, M., Suzuki, K. & Ogino, N. (2000). DNA sequence and comparison of virulence plasmids from Rhodococcus equi ATCC 33701 and 103. *Infection and immunity*, 68 (12): 6840-6847.
- Traub-Dargatz, J., Wilson, W. D. & Conboy, H. S. (1996). *Hyperthermia in foals treated with erythromycin alone or in combination with rifampin for respiratory disease during hot environmental conditions*. Proceedings.
- Treloar, S. K., Dhand, N. & Muscatello, G. (2012). Rhodococcus equi pneumonia and future racing performance of the Thoroughbred. *Journal of Equine Veterinary Science*, 32: S16–S17. doi: 10.1016/j.jevs.2012.08.042.
- Venner, M., Kerth, R. & Klug, E. (2007). Evaluation of tulathromycin in the treatment of pulmonary abscesses in foals. *Vet J*, 174 (2): 418-21. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.08.016.
- Venner, M., Reinhold, B., Beyersbach, M. & Feige, K. (2009). Efficacy of azithromycin in preventing pulmonary abscesses in foals. *Vet J*, 179 (2): 301-3. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.10.002.

- Venner, M., Peters, J., Höhensteiger, N., Schock, B., Bornhorst, A., Grube, M., Adam, U., Scheuch, E., Weitschies, W., Rosskopf, D., et al. (2010). Concentration of the macrolide antibiotic tulathromycin in broncho-alveolar cells is influenced by comedication of rifampicin in foals. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 381 (2): 161-9. doi: 10.1007/s00210-009-0481-1.
- Venner, M., Rödiger, A., Laemmer, M. & Giguère, S. (2012). Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *Vet J*, 192 (3): 293-8. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.07.004.
- Venner, M., Credner, N., Lämmer, M. & Giguère, S. (2013). Comparison of tulathromycin, azithromycin and azithromycin-rifampin for the treatment of mild pneumonia associated with *Rhodococcus equi*. *Vet Rec*, 173 (16): 397. doi: 10.1136/vr.101867.
- Villarino, N. & Martín-Jiménez, T. (2013). Pharmacokinetics of macrolides in foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 36 (1): 1-13. doi: 10.1111/jvp.12010.
- Vivrette, S. L., Bostian, A., Bermingham, E. & Papich, M. G. (2001). *Quinolone-induced arthropathy in neonatal foals*. Proc Am Assoc Equine Pract: Citeseer.
- von Bargen, K., Polidori, M., Becken, U., Huth, G., Prescott, J. F. & Haas, A. (2009). *Rhodococcus equi* virulence-associated protein A is required for diversion of phagosome biogenesis but not for cytotoxicity. *Infect Immun*, 77 (12): 5676-81. doi: 10.1128/iai.00856-09.
- Wada, R., Kamada, M., Anzai, T., Nakanishi, A., Kanemaru, T., Takai, S. & Tsubaki, S. (1997). Pathogenicity and virulence of *Rhodococcus equi* in foals following intratracheal challenge. *Vet Microbiol*, 56 (3-4): 301-12. doi: 10.1016/s0378-1135(97)00098-9.

- Wetzig, M., Venner, M. & Giguère, S. (2020). Efficacy of the combination of doxycycline and azithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Equine Vet J*, 52 (4): 613-619. doi: 10.1111/evj.13211.
- Womble, A., Giguère, S. & Lee, E. A. (2007). Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *J Vet Pharmacol Ther*, 30 (3): 187-93. doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00857.x.
- Zink, M. C., Yager, J. A. & Smart, N. L. (1986). *Corynebacterium equi* Infections in Horses, 1958-1984: A Review of 131 Cases. *Can Vet J*, 27 (5): 213-7.
- Øvrevoll-Galopp. Jar. Tilgjengelig fra: <http://www.ovrevoll.no/>.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no