

Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Bacheloroppgave 2021

NMBU Veterinærhøgskolen
Veileder: Tor Einar Horsberg

Antibakterielle midler til behandling av dype pyodermier hos hund

Antibacterial remedies for the treatment of deep
pyoderma in dogs

Julianne Alejado

Maria Forfod

Frida Løvseth

Julie Thorbjørnsen

Bachelor i Dyrepleie
Institutt for parakliniske fag

Innhold

1 Forord.....	5
2 Sammendrag.....	6
3 Definisjoner.....	7
4 Innledning.....	12
4.1 Generelt om pyodermier.....	12
4.1.2 Ulike typer dype pyodermier.....	13
4.1.3 Om huden	14
4.1.4 Behandling av dype pyodermier.....	14
4.2 Generelt om antibiotika.....	16
4.2.1 Virkningsmekanismer for antibakterielle midler.....	16
4.2.2 Resistensutvikling	17
4.3 Den norske terapianbefalingen.....	19
4.4 Den danske terapianbefalingen	19
4.5 Andre internasjonale terapianbefalinger	20
4.6 Relevans for dyrepleiere.....	21
4.7 Kunnskapshull.....	23
4.8 Målgruppe	23
5 Formål	24
6 Materiale og metoder	24
6.1 Innsamling av data	24
6.1.1 Spørreskjema (primærdata).....	24
6.1.2 Design av spørreskjemaet.....	25
6.1.3 Svakheter og forbedringstiltak ved spørreundersøkelse.....	25
6.2 Forskningspublikasjoner - Sekundærdata	26
7 Resultater.....	29
7.1 Utvalgte virkestoffer sett nærmere på i studien og hvorfor	29

7.2 Amoxicillin.....	29
7.2.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum	30
7.2.2 Amoxicillin + Klavulansyre	31
7.2.3 Resistens og bivirkning	31
7.2.4 Amoxicillin - Publiserte undersøkelser	32
7.3 Cefaleksin.....	33
7.3.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum	34
7.3.2 Resistens og bivirkninger	34
7.3.3 Cefaleksin - Publiserte undersøkelser	35
7.4 Cefovecin	36
7.4.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum	37
7.4.2 Resistens og bivirkninger	38
7.4.3 Cefovecin – Publiserte undersøkelser	39
7.5 Klindamycin	41
7.5.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum av klindamycin.....	41
7.5.2 Resistens og bivirkninger av klindamycin	42
7.5.3 Klindamycin - Publiserte undersøkelser.....	42
7.6 Enrofloksacin	44
7.6.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum	46
7.6.2 Resistens og bivirkninger	46
7.6.3 Enrofloksacin- Publiserte undersøkelser	47
7.7 Preparater som krever spesiell godkjenning.....	49
7.7.1. Pradofloxacin - Veraflox	49
7.7.2. Orbifloxacin - Orbax	50
7.7.3 Sulfonamid og Trimetoprim.....	51
7.7.4 Rifampicin.....	51
7.8.1 Doseringer og anbefalinger i den danske terapianbefalingen.....	52
7.8.2 Dosering og anbefaling i de internasjonale terapianbefalingene.....	52
8 Diskusjon.....	55
8.1 Begrensninger av egen litteraturstudie og spørreundersøkelse	55
8.2 Bias i forskningsartikler	56

8.3 Amoxicillin - Moderat bredspektret, populært i bruk	56
8.4 Cefaleksin - God effekt mot stafylokokker, risiko for resistens-spredning	58
8.5 Cefovecin - Sistevalgsmiddel.....	59
8.6 Klindamycin - Ofte god effekt	60
8.7 Enrofloksacin - Høy forekomst av bivirkninger, følsomhet og lite litteratur.....	62
8.9 Spørreundersøkelse og resultat mot terapianbefalingen.....	65
8.9.1 Årsaker til pyodermi.....	65
8.9.2 Kriterier til antibiotikabehandling	66
8.9.3 Behandling og behandlingstid.....	66
8.9.4 Valg av antibakterielt middel	67
8.9.5 Etterlevelse av terapianbefalingene	69
8.9.6 Samsvar med generelle retningslinjer for antibiotikabruk	69
9 Konklusjon	71
10 Takk til bidragsytere.....	72
11 Summary	73
12 Referanser.....	74
13 Vedlegg	79
VEDLEGG 1 - SPØRREUNDERSØKELSE - E-MAIL TIL VETERINÆR/KLINIKK....	79
VEDLEGG 2 - SPØRREUNDERSØKELSE - SPØRSMÅL.....	80
VEDLEGG 3 - SPØRREUNDERSØKELSE - RESULTATER	82

1 Forord

Innen bachelorstudiet i dyrepleie står kompetanse i dermatologi sentralt, og dette gjenspeiles i en dyrepleiers hverdag på klinikken. God kunnskap og forståelser rundt årsaker, behandling og midler til behandling av diverse hudlidelser gir dyrepleiere en sjanse til å bidra til en god dialog med veterinær og dyreeier. Fokus på å redusere utvikling av resistente bakterier, zoonoser og spredning av disse er også en del av klinikkens smitteverntiltak. Da vi lever i en tid der vi opplever en utvikling av stadig flere resistente bakterier, fører dette til at vi må finne andre midler som kan brukes til behandling av bla. dype pyodermier. Vår motivasjon til å fordype oss i dette området var å få en god oversikt over effektive og godt dokumenterte antibakterielle midler som kan brukes i behandlingen av dype pyodermier hos hund, som er et stadig økende problem blant hunder i norske hjem.

2 Sammendrag

Tittel: Antibakterielle midler til behandling av dype pyodermier hos hund

Forfattere: Julianne Alejado, Maria Forfod, Frida Løvseth, Julie Thorbjørnsen

Veileder: Tor Einar Horsberg, Institutt for parakliniske fag, Faggruppe farmakologi, NMBU Veterinærhøgskolen.

Innenfor veterinærmedisin er dyp pyodermi hos hund vanlig, og behandles med antibakterielle midler ved påvist bakteriell infeksjon. Målet med oppgaven vår er å få bedre kunnskap og forståelse rundt årsaker til dyp pyodermi og å undersøke om bruken av antibakterielle midler mot dype pyodermi i Norge samsvarer med Statens legemiddelverkets terapianbefaling. Ved å få bedre forståelse rundt dype pyodermier og behandling av dette, vil det kunne bidra til bedre dyrepleie. Oversikt over bruken av antibakterielle midler til behandling av dype pyodermi ble kartlagt gjennom en spørreundersøkelse sendt til veterinærer i Norge. Resultatene ble sammenlignet mot terapianbefalingen fra Statens Legemiddelverket, samt andre internasjonale anbefalinger. En systematisk litteraturstudie ble gjennomført for å undersøke de forskjellige midlene som brukes til behandling.

Våre funn viste at dyp pyodermi hos hund oppstår oftest som en sekundær infeksjon, der bakteriene rammer dypere hudlag og føre til kløe, smerte og pussdannelse. I tillegg avdekket spørreundersøkelsen en behandlingsvariasjon blant norske veterinærer, men at de fleste følger terapianbefalingen utgitt av Statens Legemiddelverk. En svakhet av terapianbefalingen er at den er delvis utdatert og må fornyes i takt med nyere forskning.

3 Definisjoner

Tabell 1: Definisjoner

Antiemetikum	Kvalmestillende (Brørs, 2019)
Antihistamin	Legemidler som hindrer virkningen av histamin (Bjørndal, 2018)
Baktericid	Bakteriedrepende effekt (Tønjum, Tone, 2020)
Bakteriostatisk	Bakteriehemmende effekt (Tønjum, 2019)
Cmax	Den maksimale konsentrasjonen (Slørdal & Spigset, 2005)
Collarette	Kreatinlag som kan pelles av rundt en lesjon (Farlex, U.å.)
Dermatitt	Hudbetennelse (Gasiør-Chrzan, 2019)
Diuretikum	Flertall av diuretika som er vanddrivende legemidler (Hiis, 2021)
Dyp pyodermi	Affeksjon i de dypere lagene i huden. Bakteriene fra en overfladisk hudinfeksjon trenger seg gjennom hårsekkene og sprer seg til underhuden (Statens

	legemiddelverk, 2014b)
Erytem	Rødflammet utslett som kan dekke et større område (NHI, U.å.)
ESBL	Extended spectrum betalactamase (FHI, 2019a)
Etiologi	Læren om sykdommens årsaker (Roald, 2020)
Ex-vivo	Beskriver eksperimenter eller prosedyrer som utføres på levende celler som tas ut av organismen (Kamøy, 2020)
Folsyremetabolisme	Oppbygging og nedbryting av folsyre (Norsk legemiddelhandbok, U.å.-b)
Fungicid	Soppdrepende middel (Øye, 2019)
GI	Gastrointestinal
Halveringstid	Tiden det tar for at konsentrasjonen av et legemiddel i blodet halveres i eliminasjonsfasen (Øye & Nordeng, 2018)
Hypotyreose	En tilstand skyldt lavt stoffskifte pga. unormal lav produksjon av hormonene tyroksin og trijodtyronin i

	skjoldbruskkjertelen (Halse & Berg, 2019)
IM	Intramuskulær administrering
<i>In vitro</i>	Studie eller eksperiment utenfor en levende organisme, som i en petriskål på et laboratorium (Kåss, 2019)
<i>In vivo</i>	Studie eller eksperiment utført på en levende organisme som et menneske, forsøksdyr eller i celler (Øye, 2020a)
IV	Intravenøs administrering
Kryssresistens	Resistens mot et kjemisk middel som også gir resistens mot et kjemisk nært beslektet middel (SNL, 2020)
Mnd.	Måned/måneder
MRSA	Multiresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (Mattilsynet, 2019)
MRSP	Meticillin-resistente <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (Mattilsynet, 2019)
MRS	Meticillin-resistente stafylokokker (Mattilsynet, 2019)

MSSP	Meticillin-sensitive <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (Mattilsynet, 2019)
Nodul	En liten kul eller knute i huden (NHI, U.å.)
Owner-compliance	Her menes at den som er ansvarlig skal gi riktig medisin, dose, riktig administrering av medisinen, på riktig tidspunkt og til den riktige pasienten
Papel	Utslett flekk som er hevet over hudens nivå og er ofte rød (NHI, U.å.)
PO/per os/peroralt	Per oralt, gjennom munnen (Øye, 2020b)
Purulent sekresjon	Sekret fra noe som inneholder, produserer eller består av puss (Tønjum, Tønje, 2020)
Pustel	En papel med puss på toppen (NHI, U.å.)
Pyodermi	Hudbetennelse med puss som følge av pussdannede bakterier (Langeland, 2020)
Residiverende pyodermier	Tilbakefall av pyodermi
SC	Subkutan administrering
Seboré	Utskillelse fra hudens talgkjertler (SNL, 2019)

SPC	Statistical Process Control/Statisk prosesskontroll. Kompendium som veiledning i forbedringsarbeid ulike trinn og måling av effekten av tiltakene (FHI, 2019b)
Spp.	Species pluralis, underart (Hjermann, 2018)
Tmax	Tid fra inntak til Cmax oppnås (Slørdal & Spigset, 2005)
TMP/S	Trimetoprim-sulfonamid
Topikal	Administrering direkte på huden eller slimhinnen
qXt	Hver X time

4 Innledning

4.1 Generelt om pyodermier

Pyodermi hos hund er en nokså vanlig lidelse. Man skiller mellom overfladisk og dyp pyodermi. Overfladisk affiserer de ytre hudlagene og hårsekker, mens ved dyp pyodermi trenger infeksjonen gjennom hårsekkene og sprer seg til underhuden. Dyp pyodermi hos hund oppstår i de fleste sammenhenger på grunnlag av en sekundær bakterieinfeksjon. Bakteriene fra en overfladisk hudinfeksjon kan ha vandret ned i hudlagene ved at hårsekkene sprekker, og bredt seg ut i underhuden der de kan skape pussdannelse, kløe og smerte hos pasienten. Dette kan bli verre ettersom pasienten slikker på sårene på hudoverflaten og klør seg hyppig både dag og natt.

Når det kommer til behandling av dype pyodermier, må det sammen med antibiotika og topikale dermatologiske midler gjennomføres en systematisk undersøkelse av den underliggende årsaken. Ved å finne den underliggende årsaken til problemet kan man forebygge mot senere utvikling av det samme hudproblemet. Årsaker til utvikling av pyodermier kan være allergier, forstyrrelser i funksjonen til endokrine organer, svekket immunforsvar, fremmedlegemer og traumer. Ved å behandle den overfladiske infeksjonen korrekt kan man unngå at den trenger ned i underhuden og forårsaker en dyp pyodermi. Det vil minske behovet for bruk av antibiotika. Antiseptiske midler som sjampoer, mousse, gel, rens, salver, mm. kan både være med på å hindre bakteriespredning og lindre den sarte huden.

4.1.2 Ulike typer dype pyodermier

Dype pyodermier oppstår i ulike former. Follikulitt er en betennelse i en eller flere hårsekker. En dyp follikulitt vil vanligvis lede til en ruptur av follikkelen og dannelse av en furunkel (Statens legemiddelverk, 2014a). En furunkel er en pussdannelse rundt en hårrot som går dypt. I noen tilfeller kan infeksjonen spre seg til subcutis og det kan oppstå cellulitt, som er en bakteriell infeksjon som går dypt i huden. Furunkulose kan også oppstå på haken til hund.

Flegmone er en annen dyp pyodermi, som er inflammasjon av bløtvev som sprer seg under huden eller inne i kroppen. Det produserer puss og er som regel forårsaket av en infeksjon av bakterier som kan ha kommet via insektbitt, skade eller sår. Bakterier i munnen kan forårsake en oral flegmone eller abscess, spesielt etter tannkirurgi. Abscess er en avgrenset betennelse som danner et hulrom fylt av puss/verk. Dette pusset består av hvite blodceller, bakterier og vevsrester. Som regel skyldes abscessene en bakteriell infeksjon, men også infeksjoner med sopp eller amøber kan danne abscesser. Abscesser oppstår også ofte som følge av en skade med påfølgende infeksjon ved stikksår, bittskade, mm.

Bakterielle pododermatitter er hudsykdommer som affiserer potene hos hund, og kløe og smerte, gjerne halthet, er ofte assosiert med disse. Det kan være ulike årsaker til pododermatitt: ektoparasitter slik som demodex, infeksjoner forårsaket av bakterier, gjærsopp eller ringorm, og allergier. Andre immunmedierte sykdommer som pemfigus, vaskulitt eller neoplasier kan også forårsake pododermatitt.

4.1.3 Om huden

Huden er bygd opp av flere lag (Colville & Bassert, 2016). Ytterste laget heter “epidermis”, overhuden, der dannes det hele tiden nye celler som skyves utover og modner. Når de modner forhornes de fullstendig og dør. Det fins også pigmentproduserende celler, melanocytter, som avgir pigment. Klør er lag av keratiniserte epitelceller på overflaten av den ytterste tåknokkelen.

Neste lag heter “dermis”, også kalt lærhud. Der er det svette- og talgkjertler, hårfollikler, nerver, blodårer, hårrøtter, kollagenfibre, bindevevsfibre og elastiske fibre. “Subcutis”, også kalt underhud eller hypodermis, er laget under. Der finnes det sympatiske- og sensoriske nerver, fettvev, løst bindevev, muskler som gir piloereksjon (gåsehud) og noen svettekjertler kan gå ned i subcutis. Dyp pyodermi vil si infeksjon som går i hudlaget “dermis” eller dypere der infiserte hårfollikler er sprukket og puss kommer ut i vevet.

4.1.4 Behandling av dype pyodermier

For at pasienter som har dyp pyodermi skal bli friske kreves det ofte langvarig systemisk behandling. Som oftest med antibiotika, men det er også anbefalt topikal behandling samtidig med antibiotika. Topikal behandling kan redusere tid til avheling, minske smerte og kløe og redusere smitte til miljøet. Hygiene er veldig viktig da hunden lett kan spre puss og eksudat til omgivelsene rundt seg. Mennesker er mer mottakelig for smitte enn en tror, derfor er det viktig at eier tenker hygienisk, vasker bort puss og eksudat, desinfiserer både lesjoner og overflater i hjemmet, og også holder hunden borte fra andre hunder for å unngå smitte.

4.1.4.1 Topikal midler

- Klorhexidin 2-3% (Felleskatalogen, 2016a)
 - Klorhexidin er et bredspektret antiseptikum. Antiseptika er middel som hemmer eller dreper bakterier og andre mikroorganismer på kroppens overflate. Det blir ofte brukt til å forebygge at infeksjon oppstår i sår eller på huden.
- Benzoyl peroxide (Norsk legemiddelhåndbok, U.å.-a)
 - Benzoyl peroxide er et annet antiseptikum. Dette middelet virker oksiderende og har keratolytisk og antibakteriell effekt. Keratolytisk effekt er at den mykgjør, oppløser og avskaller hornlaget, hudens øverste hudlag, og gjør at hornlaget bevarer fuktigheten. Det kan gi allergisk våteksem.
- Fusidinsyre (Norsk legemiddelhåndbok, U.å.-c)
 - Fusidin virker ved å hemme bakterienes proteinsyntese. Ved høye konsentrasjoner har fusidin baktericid effekt, men ved lave konsentrasjoner har det kun bakteriostatisk effekt.
 - Det er et steroid antibiotikum, men uten hormonelle effekter.
 - Finnes som salve og øyedråper, tidligere fantes det også et preparat i tablettform til PO administrasjon
- Cetylpyridin (Pyrisept) (Felleskatalogen, 2019b)
 - Til bruk på blant annet infiserte sår, overflatiske sår og kutt for å desinfisere.
 - Preparatet har baktericid og fungicid effekt.
- Fluorescense biostimulering (Marchegiani et al., 2019)
 - Støttebehandling med fluoriserende lys er vist å ha positiv effekt på interdigital pyodermi. En gel inneholdende et fluoreserende stoff påføres

lesjonene og bestråles med en blålysemittende diode (LED) i 2 minutter.

Behandlingen antas å modulere lokal immunrespons og stimulere sårhelingen

4.2 Generelt om antibiotika

Antibakterielle midler er legemidler som dreper eller hemmer vekst av bakterier, og brukes til behandling av bakterielle infeksjoner. Under antibakterielle midler har vi antibiotika og kjemoterapeutika. Antibiotika er kjemiske substanser fremstilt naturlig av biologiske celler som protister, sopp og planter, mens kjemoterapeutika er fremstilt syntetisk. I tillegg finnes også halvsyntetiske antibiotika, fremstilt delvis syntetisk. I denne oppgaven vil vi i hovedsak benytte antibiotika og antibiotiske midler som samlebegreper for disse, etter som det blir mindre vanlig å klassifisere middelet etter opprinnelse (Henriksen et al., 2018). Felles for alle antibakterielle midler er at de har en baktericid eller bakteriostatisk effekt.

4.2.1 Virkningsmekanismer for antibakterielle midler

Baktericid effekt vil si at antibiotikaene dreper bakteriecellen, enten ved å forstyrre dannelsen av cellevegg, forstyrre proteinsyntesen eller påvirke DNA-replikasjonen. Eksempler er betalaktamantibiotika, fluorokinoloner, aminoglykosider. Et bakteriostatisk antibiotikum vil hemme bakteriecellens celle-delning og dermed hindre videre formering av bakterien (NHI, 2019). Dette vil hindre vekst av antall bakterieceller. Bruk av et bakteriostatisk antibiotikum avhenger av at pasientens immunsystem er i stand til å bekjempe bakteriecellene. Enkelte antibiotika kan ha bakteriostatisk effekt mot en type bakterie, men ha baktericid effekt mot en annen, eller ha bakteriostatisk effekt i lave konsentrasjoner og baktericid i høyere

konsentrasjoner (f.eks. klindamycin). Antibiotika vil ikke ha noen effekt på virus ettersom de ikke har noen cellevegg eller egen proteinsyntese, og per definisjon ikke er en biologisk organisme (Klein, 2020). Antibiotika kan derimot ha effekt på eukaryote celler i kroppen. Hvor stor effekt antibiotikumet har på kroppens celler sammenlignet med hvor stor virkning det har mot bakterieceller definerer vi som den terapeutisk bredde. Et antibiotikum med høy terapeutisk-bredde vil være tryggere, ha færre bivirkninger og større baktericid/bakteriostatisk effekt gitt i terapeutisk dose, enn et antibiotikum med lav terapeutisk-bredde.

Antibiotika kan klassifiseres inn i bredspektret og smalspektret. Bredspektret antibiotika vil ha effekt på flere bakteriegrupper, mens smalspektret er mer selektivt og vil kun ha effekt på spesifikke bakteriegrupper. Siden bredspektret antibiotika kan påvirke mange flere bakteriegrupper enn smalspektret er også faren for resistensutvikling større ved bruk av bredspektret.

Antibiotika deles også inn i virkemåte og kjemisk struktur, der typer som ligner hverandre falle innenfor samme gruppe, f.eks. betalaktamantibiotika, tetrasykliner, kinoloner m.fl.

4.2.2 Resistensutvikling

Resistensutvikling vil si at en bakterie ikke lenger er følsomme for ett eller flere antibiotika. Resistensutvikling er et stadig økende problem verden over (Tønjum & Otterholt, 2020). Frykten er at enkle bakterielle infeksjoner ikke lenger vil kunne behandles, fordi antibiotikumet vi benytter ikke lenger har terapeutisk effekt mot bakterien. Resistens kan oppstå i enkeltbakterier og selekteres fram dersom det blir benyttet et antibiotikum den har opparbeidet seg resistens mot. Men viktigere for resistensspredning er overføring av plasmid

som inneholder resistensgener mellom ulike bakterier eller mellom ulike bakteriearter. Også her vil fortsatt bruk av dette midlet akselerere spredningen. Når resistente bakterier utsettes for antibiotikumet de er resistent mot vil det fremme vekst av den resistente bakterien ettersom mengden konkurrerende ikke-resistente bakterier vil reduseres av antibiotikumet.

Bakterier som er resistente mot flere typer antibiotika samtidig på grunnlag av den samme mekanismen sies å være kryssresistente. Et eksempel er resistens mot penicilliner og cefalosporiner på grunnlag av overproduksjon av betalaktamase-enzymet.

Enkelte bakterier har utviklet multiresistens, det vil si at de er resistente til flere typer antibiotika samtidig ut fra forskjellige mekanismer. Disse finner vi ofte i sykehus miljøer og steder det brukes mye antibiotika. Alvorlige infeksjoner med multiresistente bakterier omfatter bakterier som meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillinresistente *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) og ekstendert spektrum-betalaktamase produserende bakterier (ESBL) (FHI, 2017). Ved infeksjoner bestående av slike multiresistente bakterier vil det være få mulige behandlingsalternativer, der de typene antibiotika som kan brukes er forbeholdt humanmedisin (Statens legemiddelverk, 2014b).

For å redusere spredningen av antibiotikaresistens er det viktig at vi velger riktig preparat, riktig dosering, i riktig tidsrom. Vi må unngå unødvendig bruk av antibiotika så godt det lar seg gjøre. Ved å identifisere bakterien og gjøre en resistensbestemmelse kan vi minske andelen feilbehandlinger, og dermed holde oss til et så smalspektret og selektivt antibiotikum som mulig. Terapianbefalingen utarbeidet av Statens Legemiddelverk (2014) er laget for å være med på å veilede til slik korrekt og evidensbasert behandling.

4.3 Den norske terapianbefalingen

Den norske terapianbefalingen for bruk av antibakterielle midler til hund og katt ble utgitt i 2014 av Statens Legemiddelverk (Statens legemiddelverk, 2014b). Den tar for seg retningslinjer for antibiotikabruk, med tanke på behandling og en stadig utvikling av antibiotikaresistens, med mål om å redusere unødig og overdreven bruk av antibiotika. Under delkapittelet om dype hudinfeksjoner deles behandlingen inn etter type hudinfeksjon på bakgrunn av dyrkning og resistensbestemmelse med anbefaling om bruk av baktericide preparater fremfor bakteriostatiske. Ved dyp follikulitt og furunkulose, samt bakteriell pododermatitt anbefales klindamycin, cefaleksin og trimetoprim/sulfadiazin som førstevalg med en behandlingsvarighet på minimum 4-6 uker der behandlingen fortsetter 2 uker etter avheling av hudlesjonene. Ved sår, flegmoner og abscesser anbefales amoxicillin som førstevalg til katt og hund, og amoxicillin med klavulansyre eller trimetoprim/sulfadiazin som andrevalg hos hund. Behandlingen foregår typisk 5-7 dager, til lesjonen er leget. Her anbefales også mekanisk rengjøring sammen med topikal behandling i form av klorhexidinløsning. Ved analsekkinfeksjon hos hund anbefales topikal behandling i form av cerumenolytisk ørerens etterfulgt av klorhexidin blandet med TrisEDTA. Som systematisk behandling anbefales amoxicillin med klavulansyre. Referansene i terapianbefalingen består av diverse forskningsartikler publisert før 2013.

4.4 Den danske terapianbefalingen

Den danske terapianbefaling for familiedyr ble utgitt i 2018 av Faggruppe Familiedyr under Den Danske Dyrlægeforening (Jessen et al., 2018). I likhet med den norske

terapi anbefalingen tar den for seg retningslinjer for antibiotikabruk, med tanke på behandling og en stadig utvikling av antibiotikaresistens. Kapittelet om dype pyodermier anbefaler topikal behandling i tillegg til systemisk antibiotikabehandling ved større lesjoner. Som topikalt preparat anbefales dermatologiske sjampo med klorhexidin, benzoyl peroxide eller ethyl laktat. Preparater med follikkelskyllende effekt er foretrukne. Topikal behandling bør utføres 2-3 ganger i uken i 2-3 uker, deretter kan man trappe ned til en gang ukentlig i 2 uker og deretter ved behov. Hos pasienter med påvist MRSA anbefales kun bruk av topikale midler. Om det ikke er god respons ved bruk av de anbefalte topikale preparatene kan humanpreparatet Mupirocinsalve 2% anvendes ved lokaliserte pyodermier. I noen tilfeller ved påvist MRSA hvor ikke antiseptisk behandling er tilstrekkelig og systematisk behandling blir nødvendig frarådes det å bruke beta-laktamer. Systematisk bruk av antibiotika ved MRSA skal nøye overveies og resistensmønstre skal vurderes hos den enkelte pasienten.

Behandlingen med systematisk antibiotika skal fortsette 2 uker etter kliniske tegn har opphørt. Alle referansene brukt i denne terapi anbefalingen er publisert av landets egen tidsskrift for veterinærer eller statlig juridisk informasjon i årene 2013 og 2017. Det refereres også til søknadsskjemaer for behandling.

Vi har valgt å fokusere sterkere på den danske terapi anbefalingen da det er mange nordmenn som tar sin dyrepleierutdanning i Danmark, og mange danske dyrepleierstudenter som tar sin praksisperiode i Norge.

4.5 Andre internasjonale terapi anbefalinger

Andre internasjonale terapi veiledninger anbefaler i hovedtrekk det samme som den norske og den danske: Mikrobiologisk diagnose med resistensbestemmelse; behandling av

primærårsaken; topikal behandling med desinfiserende og keratolytisk midler; systemisk antibiotikabehandling som fortsetter i 1-2 uker etter avheling av lesjonene. Det er noen ulikheter i hva som anbefales som 1. og 2. valg av antibakterielle midler. I den norske terapiveiledningen likestilles klindamycin, cefalexin og sulfadiazin/trimetoprim som 1. valg. I den danske veiledningen angis klindamycin som førstevalg, mens amoxicillin/klavulansyre eller cefaleksin sidestilles som 2. valg. I en australsk terapiveiledning (Unimelb, U.å.) sidestilles klindamycin, amoxicillin/klavulansyre og cefaleksin som førstevalg. I den svenske terapiveiledningen (SVF, 2009) sidestilles også klindamycin og cefalexin som førstevalg, med amoxicillin/klavulansyre som andrevalg. Fluorokinoloner som enrofloxacin anbefales kun dersom disse ikke kan brukes, f.eks. på grunn av resistens. I motsetning til disse terapianbefalingene der kun et begrenset utvalg av antibakterielle midler nevnes, listes det i en Europeisk artikkel (Beco et al., 2013) opp en rekke antibakterielle midler til behandling av pyodermier. Som 1. valg angis cefadroxil, cefalexin, amoxicillin/klavulansyre, klindamycin og lincomycin. Som 2. valg angis cefovecin, cefpodoxim, difloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin og pradofloxacin, mens 3. valgs antibiotika er angitt som aminoglycosider, azithromycin, ceftazidim, kloramfenikol, klarithromycin, florfenicol, imipenem, fosfomycin, piperacillin, rifampin, tiamfenicol og ticarcillin.

Referansene i den australske, europeiske og svenske terapianbefalingen består av veterinærmedisinske bøker og forskningsartikler utgitt før 2009 (svensk), 2010 (australsk), 2013 (europeisk).

4.6 Relevans for dyrepleiere

Dyrehelsepersonell har et samlet ansvar for at antibiotika brukes korrekt. Det er derfor stor

relevans for dyrepleiere når det kommer til bruk av antibiotika og utredelse for dyp pyodermi. I startfasen deltar dyrepleieren aktivt ved å ta opp anamnese fra dyreeier over telefon eller på klinikken. Her kan dyrepleieren skape et bilde av situasjonen for veterinæren som kan inneholde hvor lenge problemet hos pasienten har vart, hvor på kroppen problemet sitter, om det har vært noen endringer i hjemmemiljøet, fôr, mm. Med god grunnkunnskap om ulike allergier, sykdommer og behandlinger kan eieren få anerkjennelse på at gode ansatte på klinikken har god kunnskap og er interesserte i å hjelpe deres kjæledyr. Dyrepleieren har også en aktiv deltakelse i den kliniske undersøkelsen. Her kan vedkommende ta diagnostiske prøver sammen med en veterinær, som hudskrap, hårnapping og svaberprøver, og eventuelt farge disse for mikroskopi. Dyrepleier kan også forberede prøvene for innsendelse til eksterne laboratorier. Via post eller mail er også dyrepleier med på å sortere og sette inn pasientens prøvesvar i journalen, for å så videreføre dette til ansvarlig veterinær. Om veterinær har en travel dag kan også dyrepleieren få i oppgave å formidle prøveresultat til eier over telefon. Da er god bakgrunnskunnskap viktig så eier føler at deres spørsmål blir besvart med konkrete og sikre svar.

Dyrepleier er ofte den som utleverer medikamenter eller resepter til eier. Ved spesielle tilfeller der medikamenter blir utlevert på klinikken skal dyrepleieren ha kunnskap om korrekt bruk, holdbarhet og oppbevaring, samt kunne emballere og merke medikamentet på en forsvarlig måte. Dyrepleiere kan også vise hvordan midlet best gis til dyret. Dette kan skje dersom eier bor langt unna apotek, apoteket er stengt for dagen eller det er helg. Eieren skal forlate klinikken med den kunnskapen den trenger for å gi dyret sitt den behandlingen veterinær har planlagt. Om det er mye informasjon kan dyrepleieren skrive ned all informasjonen eier trenger om preparatet og hvor ofte pasienten skal få medikamentet.

Informasjon om bivirkninger, resistens og reaksjoner skal også formidles så eier er klar over disse og vet hva han/hun skal gjøre om disse oppstår. Ved utlevering av resept fra klinikken skal dyrepleieren på lik måte gi informasjon som ved utlevering av medikament fra klinikken, men kan også gi noe mer informasjon da eier ikke fysisk kan se hvordan preparatet ser ut.

4.7 Kunnskapshull

Da forskning rundt ulike antibakterielle virkestoffer, resistensutvikling, bivirkninger og o.l. alltid forbedres og utvikles, vil det alltid finnes kunnskapshull i en viss grad. I forhold til hudinfeksjoner, spesifikt dype pyodermier, finnes det ikke mange studier utført på hunder med dyp pyodermi der studien skiller dyp og overfladisk pyodermi, og som er blindet og randomisert. Det er også mangel på større studier utført over lengre tid med fokus på både bivirkninger, tilbakefall og resistensutvikling. Det har kommet noen flere større studier nå de siste årene, men det dekker ikke det behovet vi har for forskning på alle de ulike virkestoffene som finnes til bruk mot pyodermier. Begrunnelsene for anbefalingene til behandling må ha god forskning og dokumentasjon å lene seg på, og oppdateres jevnlig.

4.8 Målgruppe

Målgruppen for oppgaven er dyrepleiere og øvrig dyrehelsepersonell.

Målet vårt er å motivere dyrepleiere til å ha et bevisst forhold til bruk av antibiotika på klinikken og å holde seg oppdatert på ny forskning rundt ulike typer antibakterielle midler samt andre tilleggsbehandlinger.

5 Formål

Det overordnede målet med denne oppgaven var å få en oversikt over ulike antibakterielle midler og behandlingsstrategier brukt til behandling av dyp pyodermi hos hund. Et spesifikt mål for oppgaven var å undersøke behandlingseffekt, mulige bivirkninger og resistensutvikling av disse midlene gjennom en systematisk litteraturstudie samt en spørreundersøkelse, og hvis mulig vurdere hvor godt det faglige grunnlaget for ulike terapibehandlinger er. Videre var det et mål å sammenlikne behandlingspraksis i norske smådyrklionikker med terapianbefalingene utgitt av Statens Legemiddelverk.

6 Materiale og metoder

6.1 Innsamling av data

For denne oppgaven valgte vi å sende ut en spørreundersøkelse (vedlegg 1-3) til både klinikker og spesifikke veterinærer for å kartlegge vaner og anbefalinger rundt bruken av antibakterielle midler på klinikken. I tillegg ble svarene brukt til å se om midlene som blir brukt i klinikk samsvarer med de som er anbefalt i terapianbefalingen, eller om det blir brukt andre midler. Sammen med dataene fra undersøkelsen brukte vi sekundærdata i form av forskningspublikasjoner, terapianbefalinger, medisinske oppslagsverk og lærebøker.

6.1.1 Spørreskjema (primærdata)

For å få en oversikt over bruken av antibakterielle midler i Norge, har vi valgt å samle inn primærdata ved bruk av spørreskjema gjennom Google Forms, og dette ble sendt ut til

veterinærer som jobber både i klinikk og online konsultasjoner, og veterinærer som jobber for Dr. Baddaky, et firma som forhandler dermatologiske produkter og tilbyr tjenester innenfor allergi og dermatologiske sykdommer hos dyr. Målet var å samle informasjon om hvilke antibakterielle midler som brukes mest i Norge for behandling av dyp pyodermi hos hund og utfallet av disse behandlingene.

Spørreskjemaet ble sendt til 10 spesialutdannede veterinærer og 38 klinikker gjennom mail, ettersom dette var den raskeste måten å kontakte respondentene og enkleste måten å få oversikt over. Av totalt 48 utsendte spørreskjemaer mottok vi 15 svar. Respondentene fikk 12 dager på å svare og fikk påminnelse 5 dager før fristen. Det ble informert om at svarene ville bli anonymisert.

6.1.2 Design av spørreskjemaet

Spørreskjemaet var designet til å kunne vise oss forskjeller mellom ulike norske regioner og deres bruk av antibakterielle midler, og om det er variasjon i bruken av antibakterielle midler mellom veterinærer som har etterutdanning i dermatologi og de uten. Valgalternativene varierte mellom flervalg, prosentandel, skalaer fra 1 til 10, og muligheter for kort- og lang svartekst, med mulighet til å utdype ved behov. Vi beregnet tidsbruken til å være mellom 10 – 15 min.

6.1.3 Svakheter og forbedringstiltak ved spørreundersøkelse

Vi valgte å sende spørreundersøkelsen ut via mail, og dette i seg selv kan ha vært en svakhet. Som dyrehelsepersonell vet vi hvor hektisk en hverdag kan være på klinikken, og det er ofte

at ting går i glemmeboken. E-posten vår kan ha havnet i søppelposten og dermed ikke blitt sett, eller så kan klinikken prioritere pasienthenvendelser og klinikk-relaterte henvendelser. Noen store klinikker har egne resepsjonister som sjekker mail, mens andre små klinikker har en “åpen for alle ansatte”-løsning. Det er kanskje da ikke en relevant veterinær som åpner mailen, eller glemmer å svare innen fristen pga. en hektisk hverdag. Vi kunne da strukket oss ut gjennom en telefonsamtale eller direkte melding på Facebook, men dette hadde også blitt tidkrevende i forhold til hvor mange vi strakk oss ut til.

I forhold til informasjon i mailen kunne vi også oppgitt antall spørsmål i undersøkelsen, samt definisjon på hva som definerer en dyp pyodermi. Ikke alle veterinærer ser denne tilstanden hyppig i klinikk. I forhold til deltakernes svar kunne vi også understreket at det var virkestoffet vi var ute etter, ikke navn på preparat. Da kunne vi heller inkludert et spørsmål basert på preparatnavn, ikke virkestoff.

6.2 Forskningspublikasjoner - Sekundærdata

Vi har samlet materiale ved bruk av databasene PubMed, Oria og Google Scholar. Søkeord som ble brukt ved innhenting av data vises i tabell 3.

Eksempler på søk:

- (((dog) OR (dogs)) OR (canine)) AND (Trimethoprim) AND (Sulfadiazine)
- ((((((dog) OR (dogs)) OR (canine)) AND (pyoderma)) AND (treatment)) AND ((antibiotic) OR (antibiotics)))
- (((dog) OR (dogs)) OR (canine)) AND (pyoderma) AND (treatment)

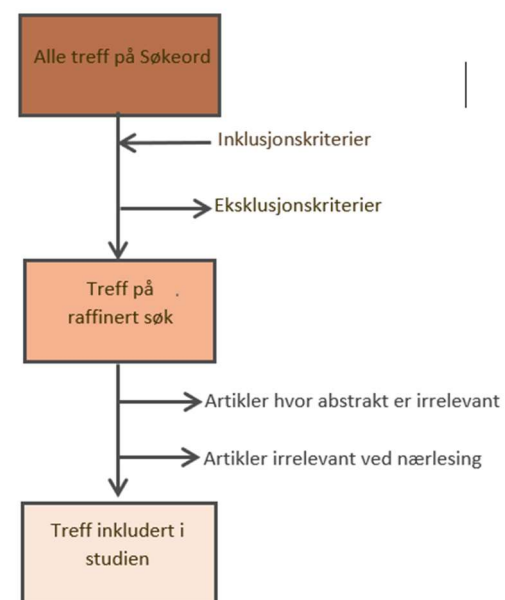
For å begrense data har vi tatt i bruk disse inklusjonskriteriene:

- Fagfellevurdert: dette er for å sikre god kvalitet på artiklene vi bruker
- Språk: engelsk, norsk, dansk og svensk
- Nasjonale/internasjonale tidsskrifter fra 1995-2020: artikler publisert innen en periode på 25 år er regnet for å være faglig relevant.

Tabell 2: En oversikt over det største litteratursøket vi gjennomførte

Dato	Søkeord	Søkemotor	Antall treff
30.11.2020	((((((deep pyoderma)) AND (treat*)) AND (canine)) AND (dog)) AND (pyoderma)	PubMed	22 treff, 16 relevante.

Vi utførte et litteratursøk 30.11.2020. Vi brukte søkemotoren PubMed (søkeord tabell 2). Vi hadde 22 treff etter vi sorterte med inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi fordelte søkene jevnt over gruppen, og gikk raskt gjennom hvert enkelt treff og noterte kort hva hver artikkel handlet om. Deretter vurderte vi hvilke artikler som hadde relevans for oss, og hvilke som vi kunne utelukke med en gang. Når det var ferdig stod vi igjen med 16 treff som hadde relevans for vår oppgave. Til slutt endte vi opp med å bruke 9 av treffene i det store litteratursøket i



Figur 1: Figuren viser den generelle fremgangsmåten på litteratursøk inkludert i studien.

oppgaven vår. Vi utførte også mindre litteratursøk underveis om vi ikke fant artikler som inneholdt det virkestoffet vi skulle fokusere på.

Tabell 3: Søkeord brukt under litteratursøk

Emne	Søkeord
Generelle	canine*, dog*, dogs, treatment, therapy, review, veterinary science, medical, medicinal, veterinary medicine
Antibiotika	antibiotic*
Hudlidelser	pyoderma, dermatology, bacterial infection, furunculosis
Patogener	<i>staphylococcus aureus</i> , <i>staphylococcus pseudintermedius</i> , <i>staphylococcus aureus</i> , <i>streptococcus</i> , MSSP, MRSP,
Virkestoffer	amoxicillin, klindamycin, klindamycinhydroklorid, cefaleksin, streptocillin, pradofloxacin, orbifloxacin, trimethoprim, suldadiazine, sulfonamide, enrofloksacin, rifampicine, cefovecine

7 Resultater

7.1 Utvalgte virkestoffer sett nærmere på i studien og hvorfor

Den norske terapianbefalingen for bruk av antibakterielle midler til hund og katt (Statens legemiddelverk, 2014b) blir anbefalt som en veiledning når helsepersonell innen veterinærmedisin skal velge passende antibiotika til ulike kasus. Under dype hudinfeksjoner i denne veiledningen er det listet opp et par antibakterielle midler til bruk ved ulike lidelser. Blant disse finner vi klindamycin, cefaleksin, trimetroprim/sulfadiazin og amoxicillin med eller uten klavulansyre. Med bakgrunn av denne informasjonen samt gjennomgangen av svarene fra spørreundersøkelsen vår (vedlegg 3) fikk vi sett hvilke midler som brukes mest i klinikk og hvilke som er offisielt anbefalt i Legemiddelverkets terapianbefaling. På bakgrunn av disse opplysningene valgte vi å se nærmere på midlene amoxicillin, cefaleksin, cefovecin klindamycin og enrofloksacin, samt å se nærmere på noen midler som krever spesiell tillatelse for bruk i Norge.

7.2 Amoxicillin

Tabell 4: Amoxicillin oversikt

Gruppe	Penicilliner
Preparat i Norge	Clamoxyl vet., Synulox vet og Noroclav vet.
Indikasjon	Bakterielle infeksjoner forårsaket av amoxicillinfølsomme bakterier. Preparater med klavulansyre (Synulox vet. og Noroclav vet.) kan også benyttes mot penicillinaseproduserende

	bakterier.
Administrering	SC eller IM injeksjon, tabletter oralt i samsvar med preparat og pakningsvedlegg
Antibakterielt spektrum	Moderat bredspekret, aktive mot Gram-positive og noen Gram-negative bakterier
Bivirkninger	Allergiske reaksjoner kan forekomme
Resistens	Penicillinaseproduserende bakterier
Effekt	Baktericid. Hemmer bakteriens cellevegg syntese

7.2.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum

Amoxicillin er et moderat bredspekret antibiotikum som hører til penicillingruppen, laget ved å legge til en ekstra aminogruppe til penicillin. Amoxicillin har baktericid effekt mot både Gram-negative, men særlig Gram-positive. Indikasjon til bruk er ved pyodermi, urinveisinfeksjoner, luftveisinfeksjoner og enteritt. Amoxicillin blir hurtig tatt opp fra tarmen (T_{\max} 1-3 timer), og hurtig skilt ut ($T_{1/2}$ 1,4 timer) (Rebuelto et al., 2011). På det norske markedet per dags dato er Clamoxyl det eneste veterinærpreparatet med utelukkende amoxicillin som aktivt middel. Clamoxyl kommer i form av injeksjonsvæske og tabletter til hund og katt.

7.2.2 Amoxicillin + Klavulansyre

Preparatene Noroclav vet. og Synulox vet. inneholder både amoxicillin og klavulansyre.

Klavulansyre er en betalaktamase inhibitor som binder seg til og hindrer betalaktamase enzymene, produsert av bakterier, i å bryte ned betalaktam ringen i amoxicillin.

Kombinasjonen av de to virkemidlene gjør at det antibakterielle spekteret også omfatter noen av de bakteriene som har resistens mot amoxicillin alene, og vil være indisert til bruk der hvor bakterier med høyt betalaktamase nivå forekommer. Preparatene har baktericid effekt mot mange Gram-positive og Gram-negative bakterier (Felleskatalogen, 2019a) (Norsk legemiddelhåndbok, U.å.-d). Kombinasjonen kan brukes ved hudinfeksjoner, urinveisinfeksjoner, luftveisinfeksjoner og enteritt. men det anbefales å gjennomføre sensitivitetstest før igangsetting av behandling.

7.2.3 Resistens og bivirkning

Det kan utvikles kryssresistens med cefalosporiner. Bivirkninger i form av gastrointestinale symptomer og allergiske reaksjoner kan forekomme (Akhavan et al., 2020). Bruk av klavulansyre i kombinasjon med amoxicillin vil gjøre amoxicillin effektiv mot flere betalaktamaseproduserende bakteriene. Men ved bruk av amoxicillin-klavulansyre mot bakterier som har andre resistensmekanismer enn overproduksjon av betalaktamase, vil ikke klavulansyren ha noen effekt.

7.2.4 Amoxicillin - Publiserte undersøkelser

I en systematisk litteraturstudie (Summers et al., 2012) omtales amoxicillin-klavulansyre som et middel med god effekt til dyp pyodermi behandling. Litteraturstudie tar for seg 17 *in vivo* studier, hvor flere av disse omhandler amoxicillin-klavulansyre. Studiene viser at behandling i form av tablett 12,5mg/kg to ganger daglig, PO i minst 28 dager, maximum 60 dager var tilstrekkelig dosering. Behandlingen hadde en suksessrate på 72,6% (59.0-83.0%). Grunnlaget for å konkludere at amoxicillin-klavulansyre var effektiv i behandling til dyp pyodermi ble ansett som tilstrekkelig. Gastrointestinale bivirkninger som oppkast og diaré var hyppigere ved bruk av høyere doser (25 mg/kg) enn ved lavere doser.

I en studie (Mueller & Stephan, 2007) utført på oppdrag av produsenten av pradofloxacin, ble effekten av amoxicillin/klavulansyre sammenlignet med effekten av pradofloxacin. Studien var en randomisert klinisk multisenter studie med kontrollgruppe og ble utført i 19 tyske og 8 franske klinikker. Studieobjektene var voksne hunder med dyp bakteriell pyodermi med positivt prøveresultat. Flesteparten av prøvene viste *Staphylococcus spp.*, men andre bakterier som ble påvist var *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pantoea spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* og *Pasteurella spp.*

De 51 hundene i studien fikk 10 mg/kg amoxicillin og 2.5mg klavulansyre, to ganger daglig i maksimalt 9 uker. Klinisk remisjon ble definert som når alle tegn til synlige lesjoner var borte, bedring ble definert som når lesjonene hadde minket med over 50%, lesjoner med forbedrings grad under 50% ble definert som ikke-effektive. Resultatet viste at 73% av hundene oppnådde klinisk remisjon, 6% av hundene viste bedring, 10% hunder viste ingen effekt av behandlingen og 12% av hundene fikk tilbakefall 2 uker etter avsluttet behandling. Av hundene fikk 4% GI-bivirkninger i form av oppkast eller oppkast og diare, som forsvant

ved behandlings slutt. Studien konkluderer med at amoxicillin-klavulansyre gir rask tilheling og er en effektiv behandling mot dyp pyodermi.

7.3 Cefaleksin

Tabell 5: Cefaleksin oversikt

Gruppe	Cefalosporiner
Preparat i Norge	Therios vet. (Felleskatalogen, 2016b)
Indikasjon	Ved bakterielle infeksjoner forårsaket av cefaleksinfølsomme bakterier. Infeksjoner i nedre urinveier, hud- og underhudinfeksjoner, nefritt og cystitt.
Administrering	Tabletter PO i samsvar med pakningsvedlegg
Antibakterielt spektrum	Effektiv mot Gram-positive og noen Gram-negative bakterier
Bivirkninger	GI-symptomer observert. Sjeldne tilfeller med hypersensitivitet
Resistens	Kromosombundet resistens eller resistens overført via plasmider. Kryssresistens mellom betalaktamantibiotika forekommer
Effekt	Inhiberer krysskobling av peptidoglykanlag i bakteriecelleveggen, resulterer i celledød

7.3.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum

Cefalexin er et 1. generasjons cefalosporin (betalaktamantibiotikum) som har en baktericid effekt på Gram-positive og Gram-negative bakterier. Antibiotikumet inhiberer celleveggsyntesen på samme måte som penicilliner, ved å binde seg til og hemme et enzym som krysskobler celleveggs peptidoglykanlag. Dette vil føre til celledød. Er effektiv mot *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* og *Pasteurella multocida*. Ikke anbefalt i bruk mot Gram-negative betalaktamaseproduserende bakterier ettersom dette enzymet kan hemme effekten. Effekten av cefaleksin er tidsavhengig. Maksimal konsentrasjon i plasma var oppnådd etter 1,33 timer. Halveringstid ligger på 2 timer.

Indikasjon på bruk av cefaleksin er hud og urinveisinfeksjon, cystitt og nefritt. Skal ikke anvendes hvis penicilliner kan brukes, eller ved kjent resistens for cefaleksin. Preparatet brukt i Norge kalles Therios vet (Felleskatalogen, 2016b). Anbefales ikke til bruk på hunder under 6 kg, eller pasienter med alvorlig nyresvikt.

Følger man felleskatalogen sine anbefalinger for Therios vet. er doseringen 15 mg/kg q12h i >28 dager ved dyp pyodermi. Dose 30 mg pr. kg kroppsvekt kan gis ved alvorlige eller akutte tilfeller. I Statens Legemiddelverk sin terapianbefaling anbefales 30 mg/kg cefaleksin 2 ganger daglig ved dyp pyodermi, til 2 uker etter klinisk remisjon, det vil si minimum 4-6 uker.

7.3.2 Resistens og bivirkninger

Resistens forekommer blant meticillin resistente bakteriestammer, *Pseudomonas aeruginosa* og enterokokker (Felleskatalogen, 2016b). Resistens kan skyldes beta-laktamase som

inaktiverer antibiotikumet, eller efflukspumper. Resistens kan være kromosombundet eller overføres via plasmider, kryssresistens forekommer mellom betalaktamantibiotika.

Bivirkninger som oppkast og diare kan forekomme. Det er også observert sjeldne tilfeller av hypersensitivitet.

7.3.3 Cefaleksin - Publiserte undersøkelser

I en studie (Summers et al., 2014) publisert i 2014 ble antibiotikabruk ved pyodermi hos hund i Storbritannia undersøkt. Dataene ble hentet fra allerede eksisterende journalsystemer i 2010, fra 73 individuelle klinikker. Det viste seg at 43% (276 av 628 hunder) med pyodermi ble behandlet med cefaleksin. Studien gjaldt både overfladisk og dyp pyodermi og hadde ingen egne tall for behandling av dyp pyodermi. Nest etter amoxicillin/klavulansyre var cefaleksin det systemiske middelet som ble benyttet hyppigst til behandling av pyodermi.

I en annen studie (Špruček et al., 2007) utført i 2007 ble kombinasjon av cefaleksin og en immunmodulator undersøkt. I studien ble det brukt 29 individer med dyp pyodermi, 13 tisper og 16 hanner. Av disse hundene hadde 18 vært behandlet for dyp pyodermi tidligere, mens de 11 andre var førstegangs pasienter. Dyrkningsprøver fra 10 tilfeldig utvalgte hunder ble undersøkt, hvorav det ble funnet *Staphylococcus intermedius* (7/10), *E. coli* (1/10), *Streptococcus spp.* (1/10) og *Actinomyces spp.* (1/10). Individene ble delt i 3 grupper etter om de hadde hatt pyodermi tidligere. Gruppe 1 (n=10) besto av individer med tilbakevendende pyodermi. Disse fikk cefalexin, 30mg/kg PO q24h og i tillegg et virusbasert immunstimulerende middel "Baypamune" IM en gang i uken. Gruppe 2 (n=8) besto av hunder med tilbakevendende dyp pyodermi, og ble kun behandlet med cefaleksin 30 mg/kg

PO q24h. Gruppe 3 besto av hunder med førstegangstilfelle av dyp pyodermi, og ble også kun behandlet med cefaleksin 30mg/kg PO q24h. Behandlingsvarighet var 9-11 uker, med klinisk oppfølging hver 1-2 uke. Resultatene ved behandlingslutt viste at 22 av 29 (76%) av hundene var klinisk friske. Etter 2 måneder var andelen friske sunket til 52%. Av hundene behandlet med kun cefaleksin for første gang var 45% fremdeles friske, mens 38% av hundene med tilbakevendende pyodermi var fremdeles friske. Når det kommer til gruppene som fikk immunmodulator i tillegg var 70% av gruppen friske 2 måneder etter behandling. Studien viser at i pasienter med residiverende dyp pyodermi vil behandling med cefaleksin og et immunstimulerende middel gi gode resultater sammenlignet med behandling bestående av kun antibiotika.

7.4 Cefovecin

Tabell 6: Cefovecin oversikt

Gruppe	Cefalosporiner
Preparat i Norge	Convenia (Felleskatalogen, U.å.)
Indikasjon	Bakterielle infeksjoner i hud og bløtvev som krever forlenget behandling, eller dårlig respons mot første generasjons cefalosporiner
Administrering	S.C - Injeksjonsvæske 80 mg/ml pulver til væske: 5ml og 23 ml hetteglass i samsvar med pakningsvedlegg

Antibakterielt spektrum	Gram-positive og Gram-negative bakterier, inkludert noen beta-laktamaseproduserende stammer
Bivirkninger	Oppkast, diaré, anoreksi. Sjeldne bivirkninger er nevrologiske symptomer og reaksjoner på injeksjonsstedet. Bruk med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
Resistens	Lav resistensfrekvens. Kryssresistens mot andre betalaktamantibiotika kan forekomme. Resistens kan være både plasmid- og kromosomkodet.
Effekt	Baktericid effekt mot Gram-positive og Gram-negative bakterier

7.4.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum

Cefovecin er en tredje-generasjons cefalosporin. Middelet viser seg forskjellig fra andre cefalosporiner på grunn av sin høye grad av proteinbinding, lange halveringstid (ca. 5,5 dager hos hund og ca. 6,9 dager hos katt), og lange varighet av effekt (opptil 14 dager) etter engangsinjeksjon. Den er potent og absorberes raskt og fullstendig. Cefovecin brukes til behandling ved hud- og bløtvevsinfeksjoner, inkludert pyodermi, sår og abscesser. Den

trenger godt inn i infisert vev i motsetning til amoxicillin. Cefovecin kan i tillegg brukes ved behandling av urinveisinfeksjoner.

Cefovecin hemmer bakterienes celleveggsyntese og har en baktericid effekt mot Gram-positive og Gram-negative bakterier som *Staphylococcus intermedius*, betahemolytisk *Streptococcus spp.*, *E. Coli*, *Pasteurella multocida*, *Proteus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* og *Prevotella oralis*.

Ifølge Felleskatalogen skal bruk av tredje-generasjons cefalosporiner reserveres til behandling av tilstander som har responderer dårlig på andre grupper antibiotika eller første-generasjons cefalosporiner (Felleskatalogen, U.å.). I tillegg skal bruk av cefovecin baseres på resistensundersøkelser og i tråd med offentlig og lokal antibiotikapolitikk.

Resistensundersøkelser skal være grunnlaget for bruk av preparatet. Cefovecin brukes kun når andre preparater gir dårlig eller ingen respons, eller dersom det er krevende å få administrert andre preparater i tablettform. Cefovecin skal ikke brukes hos dyr med overfølsomhet for cefalosporiner eller penicilliner, og heller ikke hos hunder og katter under 8 uker.

7.4.2 Resistens og bivirkninger

Ved bruk av foreslått mikrobiologisk grenseverdi på $S \leq 2 \mu\text{g/ml}$ ble det ikke funnet resistens mot cefovecin hos stammer av *Pasteurella multocida*, *Fusobacterium spp.* eller *Porphyromonas spp.* (Felleskatalogen, U.å.). Resistensprosenten hos andre bakteriegrupper er under 4%, unntatt hos kolonier av koagulase-negativ *Staphylococcus spp.*, som er på 9,5 %. Kolonier med nedarvet resistente mot cefovecin tilhører *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* og *Bordetella bronchiseptica*. Det er i sjeldne tilfeller observert gastrointestinale

bivirkninger som oppkast, diaré eller/og anoreksi, nevrologiske symptomer som ataksi eller krampeanfoll, og reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutan administrasjon av preparatet.

7.4.3 Cefovecin – Publiserte undersøkelser

I en studie fra 2007, (Stegemann et al., 2007) ble 354 hunder som var plaget med overfladisk og dyp pyodermi/sår/abscesser behandlet med cefovecin. For å kunne være med i studien måtte hundene ha kliniske symptomer av pyodermi (papuler, pustuler, noduli, erytem, erosjoner/ulcerasjon, purulent sekresjon, hevelse), deretter ble de delt inn i nivåer: fraværende, mild, moderat eller alvorlig. Hundene med moderat eller alvorlig nivå i et av de kliniske symptomene (unntatt erytem, da dette er et relativt ikke-spesifikt funn assosiert med bakterielle hud- og bløtvevsinfeksjoner) ble inkludert i studien. I tillegg var det et krav å kunne identifisere bakterielle patogener før behandlingen begynte. Hunder som ble behandlet med antibiotika i kombinasjon med korttids- eller langtidsvirkende kortikosteroider før studien startet var ekskludert fra studien. Hudskrap og andre cytologiske prøver ble tatt for å bekrefte at infeksjonene ikke skyldes sopp eller parasitter, og for å støtte diagnosen om overfladisk eller dyp pyodermi basert på type hudlesjoner. Hunder som var plaget av malassezia, midd, ringorm eller andre sykdommer som kan gi lignende symptomene som pyodermi ble også ekskludert. Hundene ble tilfeldig delt inn i 3 grupper, der Gruppe A ble behandlet med cefovecin administrert SC i 14 dagers intervaller, Gruppe B behandlet kun ved klinisk behov og fikk enten cefovecin SC samt en 14 dagers behandling sammen med placebotabletter (i stedet for amoxicillin + klavulansyre) eller en 14 dagers behandling med Amoxicillin/klavulansyre og placeboinjeksjon (i stedet for cefovecin). Hundene i gruppe A og B ble behandlet med 8 mg/kg cefovecin (Convenia) SC eller med standard dose av Amoxicillin (Synulox vet.) med 10 mg/kg amoxicillin og 2,5 mg/kg klavulansyre. Gruppe C

ble fordelt med 2:1 forhold og ble behandlet med enten cefovecin (Convenia) eller amoxicillin/klavulansyre i form av tabletter som ble administrert PO q12t i 14 dager. Behandlingen ble repetert med 14 dagers intervall og utgjorde til sammen 4 behandlinger. Hvilke behandlinger hver hund i gruppene fikk var også tilfeldig valgt. Resultatene viste at cefovecin ikke førte til alvorlige eller uventede interaksjoner med andre medikamenter som ble administrert under studiet, som for eksempel anestetikum, analgetikum, antiemetikum, antihistaminer, diuretikum, behandlinger mot ektoparasitter, elektrolytter, hormoner eller vaksiner. To hunder opplevde irritasjon ved innstikkstedet i forbindelse med placebobehandlingen.

Figur 2: Tabell 4 fra studiet (Stegemann et al., 2007)

Treatment	Cefovecin	Clinical success* Amoxicillin/ clavulanic acid	Difference, cefovecin-amoxicillin/ clavulanic acid	90 per cent confidence level for difference †		P value
				Lower	Upper	
Studies A and B ‡						
Superficial pyoderma	82/83 (98.8)	28/31 (90.3)	8.47	1.46	20.73	0.061
Deep pyoderma	47/50 (94.0)	18/21 (85.7)	8.29	-3.40	25.25	NA
Wounds/abscesses	29/30 (96.7)	16/16 (100)	-3.33	-13.64	11.36	NA
Total	158/163 (96.9)	62/68 (92.5)	5.76	0.54	13.26	NA
Study C §						
Superficial pyoderma	23/24 (95.8)	11/14 (78.6)	NA	NA	NA	NA
Deep pyoderma	10/13 (76.9)	1/1 (100)	NA	NA	NA	NA
Total	32/37 (86.5)	12/15 (80.0)	NA	NA	NA	NA

NA Not applicable
 *Number of animals considered clinical success/number of animals analysed (clinical success in per cent)
 †If the lower confidence interval is greater than -15, the non-inferiority of cefovecin sodium to amoxicillin/clavulanic acid is confirmed at the 5 per cent one-sided level of significance. If the lower confidence interval is greater than 0, then Fisher's exact test was used to obtain a P value for superiority of cefovecin to amoxicillin/clavulanic acid
 ‡Animals were classified as a clinical success if all clinical signs were reduced to absent or mild
 §Clinical success was defined as absence of all clinical signs (except erythema)

Av de 63 hundene med dyp pyodermi som ble behandlet med cefovecin, var det 57 hunder som viste redusert til fraværende/milde kliniske symptomer, og ble regnet som klinisk suksess. Studiet konkluderte med at cefovecin, administrert subkutant, med en 14 dagers intervall viste høy effektivitet i behandling mot både overfladiske og dype pyodermi, sår og abscesser hos hunder. I tillegg eliminerer injeksjon av cefovecin owner-compliance avvik som en mulig feilkilde i studiet.

7.5 Klindamycin

Tabell 7: Klindamycin oversikt

Gruppe	Linkosamider
Preparat i Norge	Antirobe Vet. (Felleskatalogen, 2018)
Indikasjon	Ved bakterielle infeksjoner, infiserte sår, abscesser, tanninfeksjon, osteomyelitter. Brukes mot mikroorganismer følsomme for klindamycin.
Administrering	PO i samsvar med pakningsvedlegg
Antibakterielt spektrum	De fleste Gram-positive kokker og anaerobe bakterier
Bivirkninger	Overvekst av motstandskraftig organismer, GI-symptomer
Resistens	Stadig økende resistensfrekvens, påvist i enterokokker, de fleste aerobe Gram-negative bakterier, gonokokker, meningokokker, <i>H.influenzae</i> . Resistente streptokokker og gule stafylokokker kan forekomme.
Effekt	Baktericid, hemmer proteinsyntese i ribosomene

7.5.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum av klindamycin

Klindamycin er et middel som virker ved å hemme bakteriens proteinsyntese ved binding til ribosomene (Norsk legemiddelhandbok, U.å.-f). Middelet virker på de fleste Gram-positive

kokker og noen anaerobe bakterier. Midlet trenger godt inn i infisert og dårlig gjennomblødd vev. I veterinærmedisin brukes det antibakterielle midlet ved ulike infeksjoner som ved infiserte sår, tanninfeksjoner, abscesser og pyodermier hos hund og katt. Preparatet som brukes i Norge heter Antirobe Vet. og kommer i form av kapsler (Felleskatalogen, 2018). Kapslene doseres etter diagnose. Ved infiserte sår, abscesser, infeksjoner i munnhule og tanninfeksjoner ligger doseringen på 5,5 mg/kg q12t i 7-10 dager, og ved osteomyelitt ligger doseringen på 11 mg/kg q12t i minst 28 dager. Dosene gjelder både for hund og katt. Dette preparatet har en god absorpsjon fra mage-tarm og får maksimal serumkonsentrasjon ila. 1-2 timer. Halveringstiden ligger på ca. 5 timer hos hund. Middelet skilles hovedsakelig ut via feces og galle, men også noe via urin.

7.5.2 Resistens og bivirkninger av klindamycin

Det sees stadig høyere utvikling av resistens mot klindamycin. Både enterokokker og de fleste aerobe Gram-negative bakterier er ofte resistente, samt at det sees resistens hos streptokokker og gule stafylokokker (Norsk legemiddelhåndbok, U.å.-f).

7.5.3 Klindamycin - Publiserte undersøkelser

I en studie fra 1998 (Scott et al., 1998) ble klindamycinhydroklorid i form av tablett gitt PO til 20 hunder med dyp pyodermi forårsaket av stafylokokker. Doseringen var på 11 mg/kg q24t. Ifølge studien akkumuleres klindamycin i leukocytter, som gjør at midlet blir transportert til infeksjonen. Studien viser også at konsentrasjonen av klindamycin i vevet er høyere enn i plasma, som igjen gjør det til et attraktivt valg for behandling av dyp pyodermi forårsaket av stafylokokker hos hund. For å bli inkludert i studien måtte pasientene få påvist

S. intermedius med *in vitro* følsomhet for klindamycin ved hudskrap og mikroskopi. Av pasientprøvene hadde 18 god følsomhet for klindamycin *in vitro*, mens de resterende 2 enten hadde en mellomfølsomhet eller resistens. Alle hundene hadde tidligere vært plaget med dyp pyodermi i form av furunkulose eller tilbakevendende infeksjoner på poter, ansikt eller andre steder på kroppen. Av de 20 hundene hadde 13 tidligere gått på en eller flere typer antibiotika, utenom klindamycinhydroklorid, men alle hadde opplevd tilbakefall. Hundene var i en alder fra 3 mnd til 11 år, ulike raser og hadde en vekt fra 11 til 61 kg. Av pasientene var 6 av 20 steriliserte tisper, 7 var kastrerte hanner og 7 var ukasterte hanner. Av alle hundene var det bare 1 som opplevde bivirkninger i form av oppkast, etter å ha fått medikamentet på tom mage. Med en behandlingsvarighet mellom 21 til 91 dager viste 100% av hundene positiv effekt av behandlingen. Etter å ha blitt fullstendig friskmeldt fra pyodermi opplevde 5 hunder tilbakefall ila. av en 3 mnd. oppfølgingsperiode. Av disse hundene var det bare en som ikke hadde fått antibiotika tidligere. Det ble også kommentert at for to av hundene var behandlingsresultatet utmerket, mens resistenstesting viste nedsatt følsomhet. Denne tilsynelatende mangel på samsvar mellom *in vitro* og *in vivo*-resultatene ble forklart med at det var flere stammer *S. intermedius* med ulik følsomhet til stede på hundens hud, der den følsomme stammen forårsaket infeksjon mens den mer resistente stammen var blitt isolert. Studiet konkluderer med at behandling med klindamycin er et veldig effektivt førstevalg når man skal behandle dyp pyodermi forårsaket av stafylokokker, og at bivirkninger er sjeldent.

I en nederlandsk studie (vanDamme et al., 2020) ble det undersøkt om hunder med en historie med antimikrobiell terapi hadde høyere klindamycinresistens i *Staphylococcus pseudintermedius* isolert fra hud. I en periode fra 2014 til 2019 ble 237 hunder, hvorav 134 hannhunder og 103 tisper, evaluert. Hundene måtte ha kliniske tegn på overfladisk pyodermi

og bekreftet kultur av bakterien *Staphylococcus pseudintermedius*. Deretter ble gruppen delt inn i de som hadde en historie med systemisk antimikrobiell behandling de siste 12 månedene og de som ikke hadde det. Av de 237 hundene i studien var prøver fra 218 MSSP-positive. Av disse hadde 118 en historie med antibiotikabruk det siste året, 40 hadde en usikker eller ukjent historie med systematisk antibiotikabruk og 60 hadde ingen historie med antibiotikabruk det siste året. De resterende 19 hundene i studien testet MRSP-positivt og her hadde alle en historie med systemisk antibiotikabruk det siste året. Hos de MRSP-positive fant forskerne høy resistens mot klindamycin, doxycycline og TMP/S (>80%). Hos de MSSP-positive var det en noe lavere resistens mot amoxicillin (76,7%), men betydelig lavere resistens mot TMP/S (6,3%), klindamycin (32,4%) og doxycycline (30,1%). Når man så på resistensraten for de MSSP-positive pasientene var det ingen signifikant forskjell på noen av legemidlene utenom klindamycin når man sammenlignet de pasientene som tidligere hadde vært eksponert for antimikrobiell behandling med de som ikke hadde vært eksponert. Her var det en 21,7% resistens hos pasientene som ikke hadde en historie med antibakteriell behandling de siste 12 mnd., mot en 37,7% resistens hos de pasientene som hadde vært utsatt for behandling de siste 12 mnd. Studien konkluderer med at testing av bakteriekultur og følsomhet bør utføres før forskrivning av antibiotiske midler. Det konkluderes også med at ved funn av følsomhet mot klindamycin kan legemidlet fortsatt være et foretrukket behandlingsalternativ med tanke på det smale spekteret.

7.6 Enrofloksacin

Tabell 8: Enrofloksacin oversikt

Gruppe	Fluorokinoloner
--------	-----------------

Preparat i Norge	Baytril vet., Xeden (Felleskatalogen, 2020)
Indikasjon	Ved infeksjoner forårsaket av enrofloksacinfølsomme bakterier i fordøyelseskanalen, luftveier, hud-og sår, otitis externa og otitis media
Administrering	IM, SC, IM, PO i samsvar med pakningsvedlegg
Antibakterielt spektrum	Bredspektret virkning mot diverse Gram-negative og Gram-positive bakterier (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pasteurella spp.</i> , <i>Bordetella spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , mm)
Bivirkninger	Lokale reaksjoner. Sjeldent GI-reaksjoner
Resistens	Bruk bør baseres på resistenstesting. Feil bruk kan gi økt resistens og kryssresistens
Effekt	Baktericid effekt i bakteriens reproduksjons- og hvilefase. Hemmer DNA- og mRNA-syntese

7.6.1 Indikasjon og antibakterielt spektrum

Enrofloksacin er et middel som har en baktericid effekt i bakteriens reproduksjons- og hvilefase, der den hemmer DNA- og mRNA-syntesen. Middelet virker mot enrofloksacinfølsomme Gram-negative bakterier som bla. *E. coli*, *Bordetella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Pasteurella spp.* og Gram-positive bakterier som *Staphylococcus spp.* og *Mycoplasma spp.* (Felleskatalogen, 2020). Virkestoffet er tiltenkt brukt på infeksjoner i fordøyelskanalen, luftveier, ved hud- og sårinfeksjoner, ved otitis externa/media, mm. Enrofloksacin finnes både som tablett og injeksjonspreparat. Doseringen for hund og katt som injeksjonsvæske 25 mg/ml ligger på 5 mg/kg SC q24t i <5 dager. I tablettform er også doseringen 5 mg/kg q24t, men her er behandlingstiden 5-10 dager. Hos hund er T_{max} 0,5 timer etter SC injeksjon og 1 time etter PO administrasjon. Halveringstiden ligger på rundt 4,4 timer. Utskillelsen skjer stort sett via urin (25%) og feces (75%), og ca. 60% av middelet skilles ut uomdannet.

7.6.2 Resistens og bivirkninger

Bruk av enrofloksacin uten å først utføre en resistenstesting kan føre til økt resistensutvikling samt kryssresistens. Middelet er heller ikke anbefalt som første behandlingsvalg, men som en behandling ved dårlig respons av andre antibakterielle midler (Felleskatalogen, 2020).

Bivirkninger rapportert er lokale reaksjoner som kløe og rødme, men sjeldent GI-symptomer.

7.6.3 Enrofloksacin- Publiserte undersøkelser

I en ikke-randomisert meksikansk studie uten kontrollgruppe (Gutierrez et al., 2020) ble det utført en klinisk studie på en gruppe privateide hunder med ikke-responsiv dyp bakteriell pyodermi. En gruppe bestående av 55 pasienter som hadde gjennomgått en mislykket behandling med antibakterielle midler tidligere gjennomgikk en dobbel behandling bestående av topikal og systemisk administrasjon av enrofloksacin. Det er ikke oppgitt rase, alder, kjønn, vekt eller lengde på infeksjon i studien. Det ble utført mikrobiologiske tester, samt test av lever- og nyrefunksjon og hematologisk status før og etter behandling. Det ble også satt opp et scoringssystem for å kategorisere pasientene med enten alvorlig eller veldig alvorlig ikke-responsiv dyp pyodermi. Behandlingen besto av en ny enrofloksacinformulering gitt PO med en dose på 10 mg/kg/dag. Sammen med dette fikk pasientene en topikal behandling på affisert område med 0,5% enrofloksacin i en alginatgel 3 ganger daglig. Pasienter ekskludert fra studien var små og medium raser under 12 mnd, store raser under 18 mnd, samt drektige og lakterende tisper. Av de 55 utvalgte pasientene ble 58% klassifisert med alvorlig og 42% med veldig alvorlig ikke-responsiv dyp pyodermi. Bivirkninger sett i studien var minsket matlyst hos 5 hunder, GI-symptomer hos 7, og muskelsmerter og stivhet hos 1. Varigheten av behandlingen hos de med alvorlig ikke-responsiv dyp pyodermi var 8,02 +/- 2,1 dager og 12,0 +/- 2,4 dager hos de med veldig alvorlig ikke-responsiv dyp pyodermi. Behandlingen var vellykket i 100% av tilfellene, også etter en oppfølgende kontroll 2 mnd. senere. Ved analyse av de ulike hudskrapene fra pasientene, 5 fra hver av de 55 hundene, ble det kultivert 99 bakterieisolater. Hovedtypene av patogener som ble identifisert var *Staphylococcus intermedius* (19/99), *Staphylococcus pseudintermedius* (16/99), *Staphylococcus epidermidis* (15/99) og *Staphylococcus pyogenes* (14/99), samt *Pseudomonas aeruginosa*. Hos 9 av hundene ble det ikke identifisert noen patogener. Følsomhetstestene viste en høyere følsomhet

for enrofloksacin og amoxicillin/klavulansyre og lavere for meticillin, oxacillin, ampicillin og cloxacillin. En mellomfølsomhet ble vist mot cefovecin og doxycyclin. Studien konkluderer med at ved kasus med enrofloksacin-følsomme bakterier som vist i et antibiogram vil den kombinerte behandlingen med enrofloksacin administrert oralt og topikalt gi en god effekt ved behandlingen av hunder med alvorlig ikke-responsiv dyp pyodermi.

I en annen studie fra 2014 (Reddy et al., 2014) ble 12 hunder i India med tilbakefall av pyodermi behandlet med enrofloksacin. Studien hadde ingen kontrollgruppe og var ikke blindet, men var fagfellevurdert. Alle hundene hadde gjennomgått behandling med antibakterielle midler tidligere, men opplevde tilbakefall. Av pasientene i studien var 7 tisper og 5 hanner, og 3 av 12 hadde diagnostisert dyp pyodermi. Rasene inkluderte 3 labrador, 1 mops, 1 lhasa apso blanding, 2 pomeranian, 1 dobermann og 4 som ikke var beskrevet. Vekten var 8-40 kg. Alderen varierte mellom 2 og 8 år, og varigheten på infeksjonen varierte mellom 3 og 18 mnd. Alle pasientene bortsett fra 2 hadde en identifisert underliggende faktor for pyodermien, deriblant lopper, allergier, lus, hårsekkmidd, flått, *Malassezia* dermatitt, skabb, hypotyreose og seboré. 2 av pasientene fullførte ikke studiet, deriblant den eneste pasienten som tidligere hadde gjennomgått en behandling med enrofloksacin. Det ble tatt dype hudskrap, utstryk, tape- og hårprøver av hundene, samt fullblod og serum til hematologi og biokjemi. Alle hundene fikk en dose på 5 mg/kg q24t av enrofloksacin PO helt til 1-2 uker etter friskmelding. Hundene ble fulgt opp på klinikk med 1 ukes intervall. Ved påvisning av ektoparasitter eller annen sykdom ble pasientene også behandlet for dette. Topikal støttebehandling ble også anbefalt i form av sjampoer med 2,5% benzoyl peroxide. Alle hundene som fullførte behandlingen ble fulgt opp i en 6 mnd periode etter endt behandling. Under behandlingstiden ble pasientene gradert på klinikken ut ifra respons. Den kliniske

responsen ble kategorisert som Excellent, Good, Fair eller Poor, med ulike kriterier. Etter å ha blitt kategorisert som Excellent fortsatte behandlingen med enrofloxacin i 1-2 uker.

Alle pasientene som fullførte studien viste full forbedring. Bare 1 av 12 pasienter fikk tilbakefall etter 45 dager etter å ha gått tilbake til et fôr som den var allergisk mot. Av pasientene som led av dyp pyodermi var det 1 av 3 som ikke fullførte. De resterende 2 brukte 20 og 26 dager på å få en fullstendig forbedring etter eiers uttalelse. Ingen av disse opplevde tilbakefall, men brukte lengre tid på å fullføre behandlingen sammenlignet med pasientene med overfladisk pyodermi. Studiet konkluderer med at enrofloxacin er effektivt og trygt å bruke til behandling av tilbakevendende overfladisk og dyp pyodermi hos hund.

7.7 Preparater som krever spesiell godkjenning

Bruk av preparater som ikke er markedsført, eller som er utgått i Norge krever godkjenning fritak fra Statens legemiddelverk. Ved søknad om godkjenning fritak på antibakterielle midler kreves gode begrunnelser på hvorfor ikke preparater som er markedsført i Norge kan benyttes (Legemiddelverket, U.å.).

7.7.1. Pradofloxacin - Veraflox

Klassifisering: *fluorokinolon*

Pradofloxacin er bredspektret, og effektiv mot Gram-positive og Gram-negative bakterier samt anaerobe bakterier. Virkningsmekanismen til pradofloxacin er som for enrofloxacin, dvs. hemning av enzymer som er sentrale til DNA-syntese, transkripsjon, replikasjon.

Hemning av disse enzymene gir en rask baktericid effekt. Sårinfeksjoner, dyp- og overfladisk-pyodermi og urinveisinfeksjon med bakterier følsom for pradofloxacin gir indikasjon for

bruk. Imidlertid bør ikke fluorokinoloner brukes til førstelinjebehandling, kun der andre behandlingsalternativer feiler (Norsk legemiddelhandbok, U.å.-g).

Preparatet Veraflox administreres PO og vil ha oppnådd maksimal konsentrasjon i plasma etter 2 timer. Pradofloxacin har god vevspenetrasjon, og kan oppnå høye konsentrasjoner i vev (EMA). Halveringstiden hos hund er på 7 timer, og glukuronidering står for mesteparten av elimineringen. Anbefalt dosering er 3 mg/kg hund, i 14-35 dager ved dyp pyodermi, samt behandling av den primære årsaken. Bivirkningene er sjeldne, men kan forekomme i form av GI-symptomer hos hund (EMA, U.å.). Resistens forekommer, som for enrofloksacin.

Veraflox utgikk fra det norske markedet i 2017 (tabletter til hund og katt 15mg), 2018 (tabletter til hund) 2019 (mikstur). Pradofloxacin er et 3. generasjons fluorokinolon, som er en av de kritisk viktige gruppene antibakterielle midlene innenfor humanmedisin, det blir derfor i hovedsak forbeholdt bruk på mennesker (Statens legemiddelverk, 2014b).

7.7.2. Orbifloxacin - Orbax

Klassifisering: *fluorokinolon*

Orbifloxacin er en bredspektret antibiotikum, effektivt mot Gram-positive-, Gram-negative-, anaerobe- og mykobakterier (Cazedey & Salgado, 2013). Indikasjon til bruk av preparat er hudinfeksjoner, infeksjon i respirasjonssystemet og urinveisinfeksjoner, spesielt ved *Pseudomonas* infeksjoner. I likhet med enrofloksacin og pradofloxacin hemmer orbifloxacin enzymer nødvendig for at bakterier cellens DNA-syntese og har en baktericid effekt.

Orbifloxacin akkumulerer i leukocytter, og kan dermed virke intracellulært og transporteres til injeksjonsstedet, hvor det kan migrere ut i vevet. Preparatet Orbax fås som oral suspensjon og i tablettform.

I en studie utført ved Cornell University College of Veterinary Medicine i 2006 (Scott et al., 2006) testet de orbifloxacin sin virkning på dype og overfladiske pyodermier forårsaket av *Staphylococcus intermedius*. I denne studien hadde 95,6% (22) av pasientene meget god effekt av behandlingen, hvorav 3 av disse 22 hundene fikk tilbakefall etter 3 måneder. Behandlingen var Orbox tabletter, 2,5 mg/kg q24h, 2 timer før måltid. Behandlingstiden strakk seg fra 14-150 dager, hvor gjennomsnittet lå på 72 dager.

7.7.3 Sulfonamid og Trimetoprim

Kombinasjonen sulfonamid/trimetoprim har vært mye brukt til hund tidligere, men det aktuelle preparatet, Tribriksen, ble avregistrert i Norge i 2018. Et tilsvarende preparat, TSO, kan skaffes på godkjenningfritak fra Tyskland, men er lite brukt. Likevel blir trimetoprim/sulfadiazin anbefalt som systematisk behandling ved dyp follikulitt, furunkulose, bakteriell pododermatitt og ved sår, flegmoner og abscesser i den norske terapianbefalingen.

7.7.4 Rifampicin

Rifampicin er et antibakterielt middel som hovedsakelig brukes til tuberkulosebehandling innen humanmedisin. Dette er ikke godkjent for vanlig bruk innenfor veterinærmedisin, men er brukt noe mot sein føllsyke hos hest. Midlet har i utlandet vært utprøvd mot pyodermier hos hund forårsaket av meticillin-resistente stafylokokker (Lucia et al., 2017). Selv om humanpreparatet Rimactan nylig har fått markedsføringstillatelse i 2019 i Norge, skal preparater med rifampicin kun utleveres etter resept eller rekvisisjon fra spesialist (Legemiddelverket, 2017). Veterinærer kan søke via Legemiddelverket om å få utlevert

humanpreparater med slike utleveringsbestemmelser (Statens legemiddelverk, U.å.), men det kreves likevel gode argumenter for å få det innvilget.

7.8.1 Doseringer og anbefalinger i den danske terapianbefalingen

Til systemisk behandling med antibiotika mot dyp pyodermi er klindamycin (5,5 mg/kg PO q12h eller 11 mg/kg PO q24h) angitt som førstevalg ved behandling av interdigital/carpal/hake furunkulose, callus pyodermi, traumatisk furunkulose, pyotraumatisk furunkulose, dyp generalisert furunkulose og cellulitis. Som andrevalg hos disse sykdommene blir det anbefalt amoxicillin med klavulansyre (12,5 mg/kg PO q12t) eller første generasjon av cefalosporiner som cefalexin (25 mg/kg PO q12t) eller cefadroxil (20 mg/kg PO q12t). Ved hakefurunkulose hos katt anbefales også klindamycin (5,5 mg/kg PO q12t eller 11 mg/kg PO q12t) som førstevalg, og amoxicillin med klavulansyre (12,5 mg/kg PO q12t) eller første generasjons cefalosporiner som cefadroxil (10-20 mg/kg PO q12t) som andrevalg. Den danske terapianbefalingen anbefaler histopatologisk og bakteriologisk undersøkelse av lesjoner, samt videre utredning etter underliggende sykdom hos pasienter med kronisk residiverende dyp pyodermi (Jessen et al., 2018).

7.8.2 Dosering og anbefaling i de internasjonale terapianbefalingene

Sverige

I antibiotikapolicyen for hund og katt revidert av Sveriges veterinærforbund i 2009 (SVF, 2009) legges det frem at langtidsvirkende cefalosporiner som cefovecin ikke skal anvendes ved pyodermi med unntak dersom; klindamycin ikke er effektivt, eller pasienten ikke kan få

medisin PO. Klindamycin eller cefalosporiner anbefales på grunnlag av at *S.*

pseudintermedius ofte er betalaktamaseproduserende og derfor vanligvis penicillinresistent.

Videre anbefales amoxicillin/klavulansyre som har en god *in-vitro* effekt mot

betalaktamaseproduserende stafylokokker. Man bør ellers unngå fluorokinoloner.

Følsomhetstester på kulturprøver anbefales alltid. I denne anbefalingen er det ikke angitt noen

spesifikk dose for pyodermier. Sveriges legemiddelverk (Läkemedelsverket, 2016) la i 2016

fram en behandlingsanbefaling for dosering av antibiotika til hund som utfyller

veterinærforbundets antibiotikapolicy, men her er det heller ikke lagt fram dosering ved

hudlidelser som pyodermi.

Australia

For systemisk antimikrobiell terapi er det laget en anbefaling bestående av første-, andre- og

tredjevalg (Unimelb, U.å.). Førstevalg består av klindamycin da dette midlet er smalspektret.

Som andrevalg anbefales cefalexin, amoxicillin/klavulansyre, trimetoprim/sulfonamid og

doxycycline dersom det er bekreftet resistens mot førstevalget eller ved

kronisk/tilbakevendende pyodermi. Som tredjevalg er enrofloksacin, marbofloksacin og

cefovecin anbefalt, og bare dersom det er bekreftet resistens mot første- og andrevalg, oftest

hos infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas*. Ved furunkulose og slikkegranulom anbefales

klindamycin, amoxicillin/klavulansyre eller cefalexin sammen med topikal behandling. Ved

hakefurunkulose hos katt anbefales klindamycin eller amoxicillin/klavulansyre. Doser er ikke

oppgitt i anbefalingen.

Europeisk forslag

I en artikkel med forfattere fra flere europeiske (Beco et al., 2013) angis en rekke

antibakterielle midler som ikke er markedsført i Norge, men som er tilgjengelig i mange andre

land. Her anbefales cefadroxil (22-30 mg/kg PO q12t eller 30-40 mg/kg PO q24t), cefaleksin (22-30 mg/kg PO q12t eller 30-40 mg/kg PO q24t), amoxicillin/klavulansyre (12,5-25 mg/kg PO q12t), klindamycin (11 mg/kg PO q12-24t) og lincomycin (22 mg/kg PO q12t) som førstevalg på bakgrunn av deres anti-stafylokokk-aktivitet. Dersom bruk av disse blir vanskelig kan cefpodoxim eller cefovecin også inkluderes som førstevalg av antibiotika. Andrevalgpreparater skal kun brukes dersom førstevalget ikke viser effektivitet, bekreftet med følsomhetstester. Disse er gjerne mer bredspektret og omfatter cefovecin (8 mg/kg SC q14d), cefpodoxime (5-10 mg/kg PO q24t), difloxacin (5 mg/kg PO q24t), enrofloxacin (5-20 mg/kg PO q24t), marbofloxacin (2,5-5 mg/kg PO q24t), orbifloxacin (2,5-7,5 mg/kg PO q24t) og pradofloxacin (3 mg/kg PO q24t). Tredjevalgpreparater skal kun brukes dersom første- og andrevalg av nevnt antibiotika ikke viser effekt, og kun dersom det i kulturene er bekreftet sensitivitet, og topikal behandling ikke er effektivt. Disse inkluderer aminoglykosider, azitromycin (10 mg/kg PO q24t, ikke beregnet for dyr), ceftazimid (ikke beregnet til dyr), kloramfenikol (50 mg/kg PO q8t), klaritromycin (ikke beregnet til dyr), florfenikol, imipenem (ikke beregnet til dyr), fosfomycin (ikke beregnet til dyr), piperacillin (ikke beregnet til dyr), rifampicin (5-10 mg/kg PO q12-24t, ikke beregnet til dyr), tiamfenikol og ticarcillin (ikke beregnet til dyr). I de fleste tilfeller vil bruk av disse tredjevalgpreparatene være i strid med norsk veterinær antibiotikapolicy.

8 Diskusjon

8.1 Begrensninger av egen litteraturstudie og spørreundersøkelse

Ved utføring av litteraturstudie hadde vi noen inklusjons- og eksklusjonskriterier. Disse var med på å presentere oss for et utvalg av artikler og kapitler fra lærebøker som vi kunne bruke til å få en grundigere forståelse av bruken av antibiotika, samt virkningen av ulike antibakterielle midler. Ved å sette en grense fra 1995-2020 utelukket vi all annen publisert informasjon som kunne vært med på å gi oss et større informasjonsområde. Ved å inkludere eldre forskningsmateriell kunne vi sammenligne utførelsen av forsøk, samt bruken av antibakterielle midler nå og da. Begrensningen var på en annen side med på å utelukke forskningen rundt antibakterielle midler som i dag kanskje blir sett på som utgått eller uaktuelle av andre grunner.

Som studenter fikk vi også kun tilgang til publisert materiell som enten hadde open-access, materiale som vi hadde tilgang til gjennom universitetets database eller fra relevante bøker som vi selv eide eller kunne låne på biblioteket. Relevant kursmateriell, referat fra dermatologiske kongresser/forsamlinger eller interne anbefalinger blant ansatte på klinikk var noe vi heller ikke hadde tilgang til.

Ved å bare inkludere fagfellevurderte forskningsartikler utelukket vi også studier med lav validitet og mulige feilkilder.

I forhold til spørreundersøkelsen oppsummerte vi svakheter og forbedringstiltak i avsnitt

6.1.3.

8.2 Bias i forskningsartikler

Hvem som har finansiert studien har påvirkning på hva som blir publisert. En studie som viser dårlig effekt av sponsorens produkt vil ofte ikke bli publisert. På denne måten mister vi mye informasjon om produkter med f.eks. høy forekomst av bivirkninger. Vi har tatt stilling til at enkelte av studiene inkludert er finansiert av legemiddelprodusenter, men velger likevel å inkludere disse ettersom dette neppe har påvirket resultatet av studien.

8.3 Amoxicillin - Moderat bredspektret, populært i bruk

Amoxicillin, vanligvis i kombinasjon med klavulansyre er angitt som egnet i bruk til behandling av dyp pyodermi både i den norske-, svenske-, australske-, danske- og europeiske-terapianbefalingen, og i fellekatalogen under preparatnavn Noroclav vet. I alle terapianbefalingene utenom den europeiske anbefales amoxicillin/klavulansyre som andrevalgs preparat, basert på kunnskap om resistens mot førstevalgspreparater eller ved kronisk tilbakevendende pyodermi. Alle terapianbefalinger benytter amoxicillin/klavulansyre i forholdet 1:4. I den norske terapianbefalingen anbefales amoxicillin som førstevalgspreparat ved flegmoner, sår, abscesser og ved analkjertelbetennelse, og er den eneste terapianbefalingen som anbefaler behandling med amoxicillin uten klavulansyre. Årsaken kan være at frekvensen av betalaktamaseproduserende stafylokokker er lavere i Norge enn i andre land. Den europeiske anbefalingen nevner amoxicillin/klavulansyre som et av førstevalgspreparatene til behandling av dyp pyodermi generelt. Felles for alle er at de anbefaler resistenstesting før valg av behandling.

Felleskatalogen beskriver bivirkninger som GI-symptomer, hypersensitivitet og allergisk reaksjon (Felleskatalogen, 2019a). Dette samsvarer med bivirkningene rapportert i publiserte undersøkelser brukt i denne oppgaven, hvor oppkast og/eller diaré iblant ble observert.

Forekomsten av symptomer i rapporten fra 2012 (Summers et al., 2012) er dokumentert i enkelte av studiene og forekommer relativt sjeldent, to ulike studier rapporterer GI-symptomer hos 1,8 % og 3,2% av hundene. I en studiegruppe som fikk 25 mg/kg PO q12h viste 10,8% bivirkninger, denne doseringen er imidlertid det dobbelte av hva som anbefales i de fleste terapianbefalingene (Summers et al., 2012) (Mueller & Stephan, 2007). Ingen av terapianbefalingene nevner bivirkninger ved bruk av amoxicillin. Det vil ikke dermed si at bivirkninger ikke forekommer, kun at det er lite dokumentert.

Studiene vi har inkludert, felleskatalogen og dansk terapianbefaling bruker dosering 12,5 mg/kg q12h for amoxicillin/klavulansyre, den norske terapianbefalingen anbefaler doseringen 15 mg/kg q12h og den europeiske anbefalingen angir dosering 12,5 - 25 mg/kg q12h.

Bredden av terapianbefalinger som benytter amoxicillin og amoxicillin/klavulansyre samt informasjonen hentet fra publiserte undersøkelser tyder på et generelt godt evidensbasert grunnlag for bruken av amoxicillin. I svarene fra spørreundersøkelsen svarer 26% av veterinærene at de bruker amoxicillin til behandling av dyp pyodermi, 66% svarer at det er ett av de 3 midlene de anvender mest i generell praksis. I 13% av svarene angis det at dette er et middel de brukte mye før, men ikke lenger. Svarene fra spørreundersøkelsen gir ingen begrunnelse til hvorfor veterinærer velger å bruke/velger bort å bruke amoxicillin, men gir en god indikasjon på hyppigheten av bruk.

8.4 Cefaleksin - God effekt mot stafylokokker, risiko for resistensspredning

Alle terapianbefalingene anbefaler på et eller flere punkter cefaleksin i behandling mot pyodermi. Den norske terapianbefalingen nevner cefaleksin blant førstevalgs midlene ved behandling av furunkulose, podermatitt og granulom. Både svensk og australsk terapianbefaling angir cefaleksin som førstevalg på lik linje med klindamycin. Cefaleksin står også som andrevalg i den danske terapianbefalingen likestilt med amoxicillin/klavulansyre. Den europeiske artikkelen setter opp cefaleksin som et av de mange førstevalgene, dette begrunnes med virkestoffets effektivitet mot stafylokokker. Doseringen ligger rundt 22-30 mg/kg q12h i alle anbefalingene, og behandlingstid mellom 28 dager og frem til 2 uker etter klinisk remisjon.

Til tross for at cefaleksin kommer høyt opp på listen over anbefalte preparater ser vi fra spørreundersøkelsen at kun 6% av de som deltok benytter cefalosporiner til behandling av dyp pyodermi. Og 20 % svarer at cefaleksin er 1 av 3 virkestoffene de bruker hyppigst i klinikk. I en studie (Summers et al., 2014) viser resultatet av undersøkelsen at hele 43% av pasientene blir behandlet med cefaleksin. I den danske terapianbefalingen ser vi at den generelle bruken av 1. generasjons cefalosporiner har falt fra 16% til 9% fra 2012 – 2016, og vil trolig være mer representativ for det forbruket vi ser i Norge i dag.

Bivirkninger som oppkast og diare omtales i felleskatalogen (Felleskatalogen, 2016b), det nevnes også at hypersensitivitet kan forekomme. Det er ikke oppgitt noe om bivirkninger i de norske terapianbefalingene.

Cefaleksin er et første generasjons cefalosporin og burde ikke anvendes med mindre det er nødvendig ettersom det har relativ høy risiko for å spre antibiotikaresistens (Jessen et al., 2018). Den har større økoskygge enn penicilliner (Norsk legemiddelhandbok, U.å.-e) og antibiotikaresistens spres lettere sammenlignet med klindamycin som den flere steder blir likestilt med i behandlings anbefalinger.

I studien hvor effekten av cefaleksin med immunmodulator testes blir 45% av førstegangs pasientene behandlet med kun cefaleksin friske, mens 70% av hundene behandlet med cefaleksin og immunmodulator fremdeles var symptomfrie etter 2 måneder. Effekten av cefaleksin alene i denne studien fremstår ikke som effektiv nok. Doseringen i studien var imidlertid 30 mg/kg q24h, noe som vil tilsvare halvparten av døgndosen beskrevet i flere terapianbefalinger.

8.5 Cefovecin - Sistevalgsmiddel

De danske, norske og australske terapianbefalingene nevner at 3.generasjons cefalosporiner, som cefovecin hører til, skal være siste valget for behandling og kun brukes dersom andre preparater er blitt utelukket ved resistensbestemmelse (Statens legemiddelverk, 2014b).

I den europeiske terapianbefalingen, er doseringen til cefovecin 8mg/kg, gjentas hver 14.dag og administreres SC. Denne doseringen følges også av studien fra 2007 (Stegemann et al., 2007). Det nevnes også i den danske terapianbefalingen at bruken av cefovecin steg i 2007 - 2009, men forbruket ble halvert i perioden 2010 - 2016 med signifikant fall i 2012 - 2013 i samsvar med anbefalingen om å erstatte bruken av cefovecin med klindamycin som behandling mot stafylokokker. I den danske terapianbefalingen nevner de at virkestoffer med

høy proteinbinding, som NSAIDs, konkurrerer med cefovecin. Dette kan være årsak til manglende effekt av cefovecin dersom hunder i tillegg får NSAIDs eller andre virkestoffer med høy proteinbinding (Jessen et al., 2018). Men i samme studiet observerte de ikke noen uventede bivirkninger hos hund behandlet med NSAIDs. Det er spesielt interessant å merke forskjellen mellom de europeiske, danske, norske og australske terapianbefalingene der den europeiske terapianbefalingen mener at cefovecin kan brukes som første- eller andrevalgsmiddel, mens den danske, norske og australske mener at det burde være siste valget.

8.6 Klindamycin - Ofte god effekt

Klindamycin blir anbefalt som førstevalg i både den norske, svenske, danske, australske og europeiske terapianbefalingen. Dette begrunnes av virkestoffets smale spekter, samt dens anti-stafylokokk-aktivitet som viser god effekt mot diverse stafylokokker, også isolater med påvist penicillinresistens (SVF, 2009).

I den svenske, australske, europeiske og norske terapianbefalingen nevnes det ikke noe om bivirkninger ved bruk av klindamycin eller linkosamider. I den danske terapianbefalingen nevnes det at linkosamider kan gi GI-symptomer som diaré, samt nevromuskulær blokkering, øsofagitt og strikturer hos katter ved oral administrasjon (Jessen et al., 2018). I likhet med dette står det oppgitt i den norske felleskatalogen under preparatet Antirobe vet. at dette preparatet, som inneholder klindamycin, kan gi GI-symptomer og overvekst av motstandskraftige organismer (Felleskatalogen, 2018). GI-symptomer blir også oppgitt under klindamycin i legemiddelhåndboka. I de 2 studiene vi valgte å inkludere i denne oppgaven var en av dem en klinisk studie som bla. dokumenterte bivirkninger av klindamycin. Her ble det

oppgitt at en av pasientene opplevde diaré som eneste bivirkning og resten opplevde ingen bivirkninger. Dokumentasjonen av bivirkninger for klindamycin viser ingen motsetninger i forhold til de informasjonskildene vi inkluderte, noe som styrker grunnlaget.

Anbefalt doseringen ligger likt i samtlige av terapianbefalingene med 5,5 mg/kg q12t eller 11 mg/kg q24t i den danske terapianbefalingen, 11 mg/kg q24t i den australske anbefalingen og 11 mg/kg q24t i den europeiske. Denne doseringen, 11 mg/kg q24t, ble også brukt i den første studien vi inkluderte for klindamycin (Scott et al., 1998). I den norske terapianbefalingen ligger doseringen noe høyere med 7,5-11 mg/kg q12t, mens doseringsanbefalingen for Antirobe Vet. i felleskatalogen ligger på 5,5 mg/kg q12t ved infiserte sår, abscesser, infeksjoner i munnhule og tanninfeksjoner (Felleskatalogen, 2018).

Om vi ser på resultatene fra de to studiene vi har omtalt ser vi at det ofte finnes en høy sensitivitet for klindamycin i kasus på klinikk. I den første, amerikanske studien viste prøvene fra hele 18 av 20 pasienter god følsomhet for klindamycin selv om 13 av pasientene hadde vært behandlet for pyodermi med andre midler tidligere (Scott et al., 1998). Behandlingstiden i studien var i gjennomsnitt også lengre enn den anbefalte i den norske, svenske, danske og den europeiske terapianbefalingen, gjennomsnittlig 45 dager hos de 20 pasientene. De norske, svenske og europeiske anbefalingene angir opp til 42 dagers behandling. I den andre, nederlandske studien ble det derimot funnet mye resistens mot klindamycin både hos pasienter med MRSP som hadde vært behandlet med antibakterielle midler de siste 12 mnd. (>80%), og hos pasienter med MSSP som også hadde blitt behandlet med antibiotika de siste 12 mnd (37,7%). Prøver fra pasienter som ikke hadde gjennomgått antibakteriell behandling de siste 12 månedene viste også en relativ høy resistensfrekvens for klindamycin (21,2%)

(vanDamme et al., 2020). Dette viser at resistensutvikling ved bruk av klindamycin kan være et økende eller allerede stort problem i enkelte områder, selv ved kasus der antibakteriell terapi ikke har vært gjennomført tidligere. Tilbakefall hos pasienter kan da bli et problem, også beskrevet i Scott et al. (1998) 1 der 5 pasienter i studien opplevde tilbakefall innen 3 mnd., og 4 av disse hadde ikke gjennomgått antibakteriell behandling tidligere.

Med tanke på at klindamycin igjen og igjen blir anbefalt som førstevalg over virkestoffer ved behandling av pyodermier settes det høye forventninger til god behandlingseffekt, samt lavt nivå av resistensutvikling og bivirkninger. Ved å se på resultatene fra forskningsartikler vil ikke klindamycin fremstå som det fremste med tanke på resistensutvikling, men som et middel som har lav forekomst av bivirkninger og et samsvar av doseringer på tvers av internasjonale anbefalinger. I svarene fra spørreundersøkelsen var det bare 33% som hadde klindamycin som et av de 3 antibakterielle midlene de bruker i høyest grad i klinikk, 40% som bruker det som behandling av dyp pyodermi og 6% som brukte det mye før, men som ikke bruker det lenger (vedlegg 3). Det kan spekuleres på om dette skyldes økt resistensfrekvens også i Norge.

8.7 Enrofloksacin - Høy forekomst av bivirkninger, følsomhet og lite

litteratur

Enrofloksacin blir verken anbefalt i den norske, danske eller svenske terapianbefalingen som et alternativ til behandling av pyodermier hos hund. I den australske guideline blir virkestoffet bare anbefalt som tredjevalg, dersom det er påvist resistens mot første- og andrevalg. I den

europiske anbefalingen blir enrofloksacin anbefalt som andrevalg dersom førstevalg ikke viser effektivitet gjennom bla. følsomhetstester.

Som følge av at verken den norske, danske eller svenske terapianbefalingen anbefaler enrofloksacin til behandling av pyodermi beskriver de heller ikke bivirkninger av virkestoffet. I den svenske og danske skrives det derimot om bivirkninger av fluorokinoloner, gruppen enrofloksacin hører inn under, der det skrives at det er rapportert skade på leddbrusk hos voksne hunder, og retinotoksiske skader hos katt (SVF, 2009) (Jessen et al., 2018). I den norske Felleskatalogen under Baytril vet. beskrives det bivirkninger i form av lokal reaksjon som ødem og sjeldene GI-symptomer (Felleskatalogen, 2020). I de 2 studiene vi valgte å inkludere under enrofloksacin ble det i den første (Gutierrez et al., 2020) beskrevet at mange av pasientene opplevde bivirkninger. GI-symptomer hos 7, minsket matlyst hos 5 og muskelstivhet hos 1. To av disse symptomene er ikke beskrevet i noen av terapianbefalingene vi har beskrevet i denne studien. I den andre studien (Reddy et al., 2014) er ingen bivirkninger beskrevet, verken at noen av pasientene opplevde slike eller at bivirkninger ikke ble registrert i studien.

Anbefalt dosering for enrofloksacin varierer i de utvalgte anbefalingene og studiene. I den danske, svenske, norske og australske er det ikke oppgitt noe spesiell anbefalt dosering ved hudinfeksjoner. I den europeiske anbefales dosen 5-10 mg/kg q24t. I den norske Felleskatalogen under Baytril vet. er doseringen for injeksjon av 25 mg/ml 5 mg/kg q12t og for tabletter 5 mg/kg q24t. Behandling med Baytril vet. skal kun innledes med injeksjonspreparatet og deretter fortsette med tabletter. I den første studien inkludert (Gutierrez et al., 2020) ble det brukt en dosering 10 mg/kg q24t, sammen med enrofloksacin

topikalt q8t og i den andre studien (Reddy et al., 2014) lå doseringen på 5 mg/kg q12t. I begge studiene ble det brukt lengre behandlingstid enn anbefalt for preparatet, 8-12 dager (Gutierrez et al., 2020) og 20-26 dager (Reddy et al., 2014). I preparatbeskrivelsen angis anbefalt behandlingstid for Baytril vet. til <5 dager ved injeksjon og 5-10 dager ved oral administrering (Felleskatalogen, 2020). Anbefalt behandlingstid for enrofloksacin er ikke i samsvar med de generelle anbefalingene for behandling av dyp pyodermi i den norske terapianbefalingen der samtlige virkestoffer skal administreres minimum 4-6 uker (Statens legemiddelverk, 2014b).

Kun 1 av pasientene i studie 2 opplevde tilbakefall, og ingen i studie 1. Med både oral og topikal behandling viste enrofloksacin en god effekt i studie 1. I studie 1 viste følsomhetstestene høy følsomhet for enrofloksacin sammenlignet med andre virkestoffer. I studie 2 er det ikke beskrevet utføring av følsomhetstester. Begge studiene mangler beskrivelse av noen parametre som kjønn/vekt/alder/infeksjonsvarighet, følsomhetstester, bivirkninger, mm. som helhetlig svekker studienes kredibilitet.

Om vi skal se på enrofloksacin som en kandidat til behandling av dype pyodermier hos hund ligger den ikke høyt på listen. Den blir ikke anbefalt som en aktuell kandidat hos noen av de nordiske terapianbefalingene, og heller ikke i utvalget av de internasjonale. I et utvalg av de få forskningspublikasjonene som ligger tilgjengelig ser resultatene lovende ut, men det ble også påvist en relativ høy forekomst av bivirkninger. Dosering og lengde av behandlingstid er også motstridende i de ulike studiene og anbefalingene.

I svarene fra spørreundersøkelsen var det kun 6% som oppga enrofloksacin som et av de 3 antibakterielle midlene de bruker i høyest grad på klinikken, 6% oppga enrofloksacin som middelet de bruker til behandling av dyp pyodermi, og 13% oppga enrofloksacin som et middel de brukte mye før, men som de ikke bruker lenger (vedlegg 3).

8.9 Spørreundersøkelse og resultat mot terapianbefalingen

Målet med den norske terapianbefalingen for bruk av antibakterielle midler til hund og katt, publisert av Statens legemiddelverk, er å redusere unødig og overdreven bruk av antibiotika. Dette er for å hemme resistensutvikling og beholde effekten av de antimikrobielle substansene.

Av de 15 svarene som kom inn fra spørreundersøkelsen var det stor variasjon i antall pasienter med dyp pyodermi som hver veterinær behandler i løpet av ett år. Dette kan gi en bred oversikt over hvordan slike pasienter blir behandlet i Norge.

8.9.1 Årsaker til pyodermi

Når veterinærene skulle nevne primære årsaker til dyp pyodermi var det allergi (40%) som var høyest på listen, etterfulgt av traume (13%). Fôr, parasitter, analsekktbetennelse og overvekt som primære årsaker fikk 6% i svarprosent, i tillegg var det 6% som svarte at det ikke kunne ses en tydelig primærårsak. Vi hadde ikke spesifisert på spørreskjemaet at Terapianbefalingen kategoriserer primære pyodermier som sjeldne og at pyodermi hos hund bør betraktes som sekundære. Dette kan muligens ha skapt en forvirring blant veterinærene og bli sett på som en feilkilde. Primære årsaker ifølge terapianbefalingen er ektoparasitter,

allergiske sykdommer, endokrine sykdommer, keratiniseringsdefekter og andre immunmedierte lidelser.

8.9.2 Kriterier til antibiotikabehandling

Av svarene fremgikk det at kriteriene som en pasient med dyp pyodermi må oppfylle for å bli satt på antibiotikabehandling var de vanligste dårlig respons på tidligere behandling (33%), dyrkningsresultat (33%), påvirket allmenntilstand (26%), mangelfulle oppfølging fra eiers side (20%), hevelse/rødme/pussdannelse (20%). Kriteriene som fikk lavere rangering var feber (13%), smertepåvirkning (13%), samt lesjoner, bittsår, halthet og furunkulose (6%). Cytologisk undersøkelse ved hjelp av avtrykk, skrap eller punksjon av hudlesjoner og mikrobiologisk undersøkelse er prøver som alltid anbefales før det settes i gang systemisk behandling, ifølge den norske terapianbefalingen. Det bør alltid utføres dyrkning og resistensbestemmelse ved pyodermier som ikke har respondert på tidligere antibiotikabehandling, funn av stavbakterier ved cytologi, residiverende pyodermier, pyodermier som nylig har vært behandlet med antibiotika og ved mistanke om MRSP eller MRSA-infeksjon. Resultatene viser at lesjoner ikke var et prioritert kriterium for valg av behandling i klinikkene som svarte. Resultatene kunne ha blitt mer oversiktlig og helhetlig dersom det ble inkludert et spørsmål om de anbefalte prøvene ble foretatt før antibiotikabehandlingen.

8.9.3 Behandling og behandlingstid

Ifølge den norske terapianbefalingen krever dype pyodermier som regel systemisk behandling med antibiotika over lengre perioder. I vår undersøkelse svarte 33% at de anbefaler systemisk

behandling i 81 - 100% av tilfellene i en klinisk situasjon. 26,7% har svart at de kun anbefaler systemisk behandling ved 21 - 40% av tilfellene, 20% svarte ved 0-20%, 13,3% svarte ved 41-60% og 6,7% svarte ved 61-80% av tilfellene.

Terapianbefalingen anbefaler at dyret behandles i to uker etter avheling av hudlesjonene og at minimumbehandlingstid er 4 – 6 uker, noen ganger lengre. Spørreundersøkelsen viste at 40% anslo at en gjennomsnittlig behandling av dyp pyodermi med antibiotika til <2 uker, noe som er i strid med anbefalingen. Ytterligere 40% har angitt behandlingen til mellom 2 og 4 uker, og kun 26,7% svarte at behandlingen varte 4 – 8 uker eller lenger. Det viser stor forskjell mellom Terapianbefalingen og resultatene.

8.9.4 Valg av antibakterielt middel

Resultatene fra spørsmålet om hvilke 3 antibakterielle midler veterinæren generelt bruker i høyest grad på klinikken viste amoxicillin (66%), amoxicillin/klavulansyre (26%), trimetoprim/sulfadiazina (40%), klindamycin (33%), ampicillin (20%), cefaleksin (20%), fusidinsyre (20%), metronidazol (13%), enrofloksacin (6%), cefovecin (6%), kloramfenikol (6%), cefalotin (6%), tetracykliner (6%), dalacin (6%), kortikosteroider+antibiotika (6%), samt et utvalg antiseptiske midler; klorhexidin, kirurgisk sprit, benzoyl peroxide.

Antibiotikum som anbefales av den norske terapianbefalingen spesielt til behandling av dype hudinfeksjoner er klindamycin, cefaleksin eller trimetoprim/sulfadiazin, samt amoxicillin med eller uten klavulansyre ved enkelte tilfeller. Resultatene av spørreundersøkelsen viser at klindamycin (40%) blir mest brukt blant veterinærene ved behandling av dyp pyoderm,

etterfulgt av amoxicillin (26%), cefalosporiner 26%, enrofloksacin (6%) og det antiseptiske midlet klorhexidin (6%). Trimetoprim/sulfadiazin ble ikke brukt mot dype pyodermier.

Selv om Terapianbefalingen anbefaler å bruke klindamycin, cefaleksin eller trimetoprim/sulfadiazin ved dype pyodermier, er det 6% som svarte at de ikke bruker klindamycin eller trimetoprim/sulfadiazin lenger. Av andre midler som veterinærene brukte før som de ikke bruker lenger ble fusidinsyre (13%), enrofloksacin (13%), klindamycin (6%) og det antiseptiske preparatet Vircon (6%) også nevnt. Hele 13% svarte at de generelt ikke bruker antibakterielle midler i like stor grad som før eller i det hele tatt.

Et spørsmål i spørreundersøkelsen gikk ut på årsaker til at en veterinær har gått bort fra en type antibakterielt middel/preparat. Svarene var at det er finnes bedre alternativer (27%), at noe er for bredspektret (13%) eller at de bruker mindre antibiotika generelt (13%). Andre svar var at de nå har søkelys på topikal behandling (6%), på bakgrunn av resistensutvikling (6%), færre tilgjengelig preparater (6%) og at middelet kan være kreftfremkallende eller ha andre HMS-utfordringer (6%).

Et annet spørsmål var rettet mot årsaker at en veterinær velger et antibakterielt middel. Resultatene viste årsakene; at er enkelt å gi (13%), ikke for bredspektret (13%), basert på dyrkning eller resistensbestemmelse (13%), god effekt (13%) og anbefalt i Terapianbefalingen (13%).

8.9.5 Etterlevelse av terapianbefalingene

Kun 46,7% av veterinærene svarte at de alltid bruker Statens legemiddelverkets terapianbefaling (Statens legemiddelverk, 2014b) som veiledning når de behandler med antibiotika. Resten svarte at de kun bruker veiledningen ved noen tilfeller. Når det kommer til andre terapianbefalinger og veiledninger nevnte 33% BSAVAs anbefalinger (Nind et al., 2020), 13% nevnte ulikt kursmateriell, Plumb's Veterinary Drug Handbook (Plumb, 2018) og Veterinary Information Network (VIN, 2021). Deretter ble det nevnt dyrkning eller resistensprøver, den danske terapianbefalingen, The Merck Veterinary Manual, FECAVA Guide eller dermatologiske foreninger/kongresser (6%). 6% svarte de ikke bruker andre oppslag enn Terapianbefalingen. Stor variasjon i oppslag og veiledningsguider gjenspeiler hvorfor det kan være så stor variasjon i bruken av antibakterielle midler. Ettersom kun 15 av 48 forespurte svarte, er dette ikke en fasit eller et helhetlig bilde av hvordan bruken av antibakterielle midler er for veterinærer i Norge. Da måtte det ha blitt utført en større og mer detaljert undersøkelse.

8.9.6 Samsvar med generelle retningslinjer for antibiotikabruk

I den norske terapianbefalingen er generelle prinsipper for norsk veterinær antibiotikapolicy beskrevet. Med hensyn til valg av antibakterielt middel er det listet opp tre punkter:

1. Midlet skal være så smalspektret som mulig
2. Midler som betraktes som kritisk viktige for humanmedisinen skal være sistevalg og kun brukes der resistensbestemmelse utelukker andre midler. Enkelte midler skal under ingen omstendigheter brukes

3. Langtidsvirkende midler skal brukes svært restriktivt

Ad 1: Spørreundersøkelsen viste at veterinærene foretrakk å bruke nokså smalspektrede midler som amoxicillin, trimetoprim/sulfadiazin, cefalexin og klindamycin. Bredspektrede midler som enrofloksacin, tetracykliner og kloramfenikol ble brukt i langt mindre grad. Etterlevelsen av dette punktet må derfor sies å være god.

Ad 2: Fluorokinoloner og 3. generasjons cefalosporiner er listet som kritisk viktige i humanmedisinen. Enrofloksacin er et fluorokinolon og cefovecin er et 3. generasjons cefalosporin. Begge disse brukes til en viss grad, men 13 % av de spurte oppgir at de tidligere brukte en del enrofloksacin, men nå har sluttet. Etterlevelsen av dette punktet ser derfor ut til å være stigende.

Ad 3: Seks prosent av de spurte oppga at de iblant brukte det langtidsvirkende cefalosporinet cefovecin. Det ble ikke spurt om hvilken sammenheng de enkelte midlene ble brukt under, derfor kan det ikke konkluderes om dette er "svært restriktivt" slik den generelle antibiotikapolitikken angir. Vi antar imidlertid at den lave bruken indikerer at midlet brukes restriktivt. Etterlevelsen av dette punktet er derfor antakelig bra.

9 Konklusjon

Vi har i denne oppgaven sett på ulike antibakterielle midler og behandlingsstrategier brukt til behandling av dyp pyodermi hos hund. Vi har undersøkt behandlingseffekt, mulige bivirkninger og resistensutvikling av disse midlene gjennom en systematisk litteraturstudie samt en spørreundersøkelse for å vurdere hvor godt det faglige grunnlaget for ulike terapianbefalinger er. Med disse informasjonskildene har vi sammenlignet behandlingspraksis i norske smådyrklionikker med terapianbefalingene utgitt av Statens Legemiddelverk.

Behandlingen av dyp pyodermi hos hund er ofte en lang og tidkrevende prosess, hvor en stor andel av pasientene vil få tilbakefall. Det er derfor viktig at vi utarbeider gode retningslinjer for bruk av antibiotika og valg av riktig behandling. Mange land har publisert sine egne versjoner av terapianbefalinger for bruk av antibiotika. Anbefalingene fra ulike regioner og land varierer i noe grad, men likevel ser vi en trend når det kommer til diagnostisering, valg av middel og behandlingens lengde. Likevel betyr ikke dette at de til dags dato kan sees på som korrekte og oppdaterte. En stor andel av den publiserte forskningen på antibakterielle midler er utdatert og preges av finansieringen eller produsentenes påvirkning på hva som publiseres.

Den norske terapianbefalingen fremstår som god, men begynner å bli utdatert. Den siste versjonen ble utgitt i 2014, noe som betyr at den er i ferd med å bli foreldet med tanke på den økende resistensutviklingen vi også ser her i Norge. Bl.a. anbefales sulfonamid/trimetoprim der det aktuelle preparatet (Tribrissen) er avregistrert. Den norske terapianbefalingen er en veiledning. Antibiotikaresistens er en alvorlig trussel, den utvikler seg stadig, og det er viktig å oppdatere terapianbefalinger i forhold til utviklingen. Den norske terapianbefalingen bør derfor oppdateres jevnlig for å være i tråd med generell antibiotikapolicy, og ta hensyn til nye

forskningspublikasjoner som blir tilgjengelig. Uten oppdatert forskning kan ikke terapianbefalingene oppdateres jevnlig, og behandlingsforløpet blir da ikke optimalt.

I lys av resultatene fra spørreundersøkelsen vi sendte ut for denne oppgaven kunne vi se at et stort antall av veterinærene bruker den norske terapianbefalingen som den eneste eller en av veiledningene når de skal behandle med antibakterielle midler. En av Statens Legemiddelverks viktigste oppgaver blir da å oppdatere deres terapianbefalinger jevnlig så norske veterinærer fortsatt stoler på og bruker deres kompetanse som grunnlag i deres behandlingspraksis.

Dyrepleiernes rolle for å sikre god behandling av pasienter med hudinfeksjoner er å ha god kommunikasjon med eier og veterinær, samt å holde seg oppdatert på forskning. Veiledning og oppfølging er essensielt for å få en eier til å føle seg sett og hørt, noe som en dyrepleier kan være med å påvirke. Med lett tilgjengelig og oppdatert forskning, informasjon og veiledninger blir prosessen for både dyrehelsepersonell og eier enklere.

10 Takk til bidragsytere

Vi ønsker å takke vår veileder Tor Einar Horsberg fra NMBU for god hjelp gjennom hele skriveprosessen. Vi ønsker også å takke biblioteket NMBU og veterinærene som tok seg tid til å svare på spørreundersøkelsen vår.

11 Summary

Title: Antibacterial remedies for the treatment of deep pyoderma in dogs

Forfattere: Julianne Alejado, Maria Forfod, Frida Løvseth, Julie Thorbjørnsen

Veileder: Tor Einar Horsberg, Department of Paraclinical Sciences, Unit of Pharmacology. NMBU Faculty of Veterinary Medicine

In veterinary medicine, deep pyoderma in dogs is common and is treated with antibacterial agents if a bacterial infection is detected. The aim for our thesis is to gain better knowledge and understanding of the causes of deep pyoderma and to investigate whether the use of antibacterial agents against deep pyoderma in Norway is in accordance with therapy recommendation from The Norwegian Medicines Agency. By gaining a better understanding of deep pyoderma and its treatment, it will be possible to contribute to better animal care. An overview of the use of antibacterial agents of the treatment of deep pyoderma was mapped through a survey sent to veterinarians in Norway. The results were compared with the therapy recommendations from The Norwegian Medicines Agency, as well as other international recommendations. A systematic literature study was conducted to examine the different agents used for treatment.

Our findings showed that deep pyoderma in dogs most often occurs as a secondary infection, where the bacteria affect deeper skin layers and lead to itching, pain and pus formation. In addition, the survey revealed a variation in treatment among Norwegian veterinarians, but that a majority follows the therapy recommendation from The Norwegian Medicines Agency. A weakness of the therapy recommendation is that it's outdated and must be renewed in line with recent research.

12 Referanser

- Akhavan, B. J., Khanna, N. R. & Vijhani, P. (2020). Amoxicillin. I: *National Center for Biotechnology Information*. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/> (lest 21.12.20).
- Beco, L., Guaguère, E., Méndez, C. L., Noli, C., Nuttall, T. & Vroom, M. (2013). Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2— antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *The Veterinary Journal*, 172 (6): s. 156-160. doi: 10.1136/vr.101070.
- Bjørndal, J. S. (2018). Antihistaminer. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/antihistaminer> (lest 27.01.21).
- Brørs, O. (2019). Antiemetika. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/antiemetika> (lest 27.01.21).
- Cazedey, E. C. L. & Salgado, H. R. N. (2013). Orbifloxacin: A Review of Properties, Its Antibacterial Activities, Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics, Therapeutic Use, and Analytical Methods. 43 (2): s. 79-99. doi: 10.1080/10408347.2012.746855.
- Colville, T. & Bassert, J. M. (2016). *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*. 3. utg. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- EMA. (U.å.). Veraflox; INN: Pradofloxacin. I: *Det europeiske legemiddelkontoret*. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veraflox-epar-product-information_no.pdf (lest 25.11.2020).
- Farlex. (U.å.). Collarette. I: *The free dictionary by Farlex*. Tilgjengelig fra: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/collarette> (lest 01.02.21).
- Felleskatalogen. (2016a). Klorhexidin Fresenius Kabi. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/klorhexidin-fresenius-kabi-fresenius-kabi-560640> (lest 26.11.2020).
- Felleskatalogen. (2016b). Therios vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/therios-vet-ceva-santee-animale-579293> (lest 14.01.21).
- Felleskatalogen. (2018). Antirobe vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/antirobe-vet-zoetis-546104> (lest 24.11.2020).
- Felleskatalogen. (2019a). Noroclav vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/noroclav-vet-norbrook-562096> (lest 09.12.20).
- Felleskatalogen. (2019b). Pyrisept. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pyrisept-karo-pharma-563147> (lest 20.01.21).
- Felleskatalogen. (2020). Baytril vet. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/baytril-vet-bayer-animal-health-gmbh-546731> (lest 07.12.20).
- Felleskatalogen. (U.å.). Convenia. I: *Felleskatalogen*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/dyreeier/pas-convenia-zoetis-547628> (lest 16.01.21).
- FHI. (2017). *Antibiotikaresistens*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/> (lest 09.12.20).

- FHI. (2019a). *ESBL holdige gramnegative stavbakterier - veileder for helsepersonell*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/esbl-betalaktamaser-med-utvidet-spe/> (lest 09.12.20).
- FHI. (2019b). Statistisk prosesskontroll (SPC). I: *Folkehelseinstituttet*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/forbedringsarbeid/metoder/statistisk-prosesskontroll-spc/> (lest 24.03.21).
- Gasior-Chrzan, B. (2019). Dermatitt. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/dermatitt> (lest 09.12.20).
- Gutierrez, L., Tapia, G., Ocampo, L., Monroy-Barreto, M. & Sumano, H. (2020). Oral Plus Topical Administration of Enrofloxacin-Hydrochloride-Dihydrate for the Treatment of Unresponsive Canine Pyoderma. A Clinical Trial. *Animals: an open access journal from MDPI*, 10 (6): s. 943. doi: 10.3390/ani10060943.
- Halse, J. & Berg, J. P. (2019). Hypotyrose. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/hypotyrose> (lest 11.01.21).
- Henriksen, S. D., Bøvre, K. & Smebye, M. L. (2018). Antibiotika. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/antibiotika> (lest 23.11.2020).
- Hiis, H. (2021). Diuretika. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/diuretika> (lest 27.01.21).
- Hjermann, D. Ø. (2018). Sp. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/sp>. (lest 09.12.20).
- Jessen, L. R., Damborg, P., Spohr, A., Goericke-Pesch, S., Langhorn, R., Houser, G., Willesen, J., Schjærff, M., Eriksen, T., Sørensen, T. M., et al. (2018). *Antibiotikaveiledning til familiedyr (2. udgave)*. 2. utg.: Faggruppe Familiedyr (DDD).
- Kamøy, S. (2020). Ex vivo. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/ex_vivo (lest 15.02.21).
- Klein, J. (2020). Virus. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/virus> (lest 23.11.2020).
- Kåss, E. (2019). In vitro. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/in_vitro (lest 09.12.20).
- Langeland, T. (2020). Pyodermi. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/pyodermi> (lest 09.12.20).
- Legemiddelverket. (2017). Utleveringsbestemmelser. I: *Statens legemiddelverk* Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/import-og-salg/utlevering-og-salg-i-apotek/utleveringsbestemmelser#antibiotika> (lest 13.01.21).
- Legemiddelverket. (U.å.). Spesielt godkjenningsfritak for legemidler til dyr. I: *Statens legemiddelverk*. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/veterinarmedisin/veterinere-legemidler-du-ma-soke-om/spesielt-godkjenningsfritak-for-legemidler-til-dyr#strenge-krav-til-bruk-av-antibakterielle-midler> (lest 16.01.21).
- Lucia, M. D., Bardagi, M., Fabbri, E., Ferreira, D., Ferrer, L., Scarampella, F., Zanna, G. & Fondati, A. (2017). Rifampicin treatment of canine pyoderma due to multidrug-resistant meticillin-resistant staphylococci: a retrospective study of 32 cases. *Veterinary Dermatology*, 28 (2): s. 171-e36. doi: <https://doi.org/10.1111/vde.12404>.
- Läkemedelsverket. (2016). Dosering av antibiotika till hund — behandlingsrekommendation. I: *Läkemedelsverket* (red.). Tilgjengelig fra: <https://www.lakemedelsverket.se/48d8cb/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-antibiotika-till->

- [hund.pdf?fbclid=IwAR0WjrjothibLO83KmXYHdh8uG_Yoyz2DwUMVjj7jUjQM3b0FJwDal7HHK0](#) (lest 20.01.21).
- Marchegiani, A., Spaterna, A., Verquetella, M., Tambella, A. M., Fruganti, A. & Paterson, S. (2019). Fluorescence biomodulation in the management of canine interdigital pyoderma cases: a prospective, single-blinded, randomized and controlled clinical study. *Veterinary Dermatology*, 30 (5): s. 371-e109. doi: <https://doi.org/10.1111/vde.12785>.
- Mattilsynet. (2019). *Hvordan varsle og melde om antibiotikaresistente bakterier*. Tilgjengelig fra: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/dyrehelsepersonell/hvordan_varsle_og_melde_om_antibiotikaresistente_bakterier.35492?fbclid=IwAR2NWIJIT5eFD5hWCWrzCnkr3xId6fhr0t2JFXDF8BMG6MeTiWxIegv7K-U (lest 09.12.20).
- Mueller, R. S. & Stephan, B. (2007). Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: a multicentred, blinded, randomized parallel trial. *Veterinary Dermatology*, 18 (3): s. 144-151. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00584.x>.
- NHI. (2019). Antibiotika: Hvordan virker antibiotika? I: *Norsk helseinformatikk AS*. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/infeksjoner/diverse/antibiotika/?page=2> (lest 23.11.2020).
- NHI. (U.å.). Hudens alfabet. I: *Norsk Helseinformatikk* Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/kroppen-var/organer/hudens-alfabet/> (lest 01.02.21).
- Nind, F., Mosedale, P. & Contributors. (2020). *BSAVA Guide to the Use of Veterinary Medicines*: BSAVA.
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-a). Benzoylperoksid. I: *Norsk legemiddelhandbok*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L16.1.1.2/Benzoylperoksid> (lest 26.11.2020).
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-b). Folsyre. I: *Norsk legemiddelhandbok*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.1.2.2/Folsyre> (lest 09.12.20).
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-c). Fusidin. I: *Norsk legemiddelhandbok*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.15.4/Fusidin> (lest 26.11.2020).
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-d). L1.2.3.2 Amoksicillin-klavulanat. I: *Norsk legemiddelhandbok*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.3.2/Amoksicillin-klavulanat> (lest 21.12.20).
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-e). L1.2.4 Cefalosporiner. I: *Legemiddelhandboka*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.4/Cefalosporiner> (lest 23.01.2021).
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-f). L1.2.10.1 Klindamycin. I: *Norsk legemiddelhandbok*. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.10.1/Klindamycin> (lest 24.11.2020).
- Norsk legemiddelhandbok. (U.å.-g). L1.2.13.1 Fluorokinoloner. I: *Norsk legemiddelhandbok*. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.13.1/Antimikrobielle_midler (lest 25.11.2020).
- Plumb, D. C. (2018). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, Ninth Edition. I.
- Rebuelto, M., Montoya, L., Prados, A. P., Kreil, V., Quaine, P., Monfrinotti, A., Tarragona, L. & Hallu, R. (2011). Lack of interaction of metoclopramide on oral amoxicillin kinetics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34 (6): s. 621-624. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01293.x>.

- Reddy, B. S., Kumari, K. N., Rao, V. V., Rayulu, V. C. & Sivajothi, S. (2014). Efficacy of Enrofloxacin in the Treatment of Recurrent Pyoderma in Dogs. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 4 (3): s. 108-12.
- Roald, B. (2020). Etiologi. I: *Store medisinske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/etiologi> (lest 06.01.21).
- Scott, D. W., Beningo, K. E., Miller, W. H. & Rothstein, E. (1998). Efficacy of clindamycin hydrochloride capsules for the treatment of deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 39 (12): s. 753-756.
- Scott, D. W., Peters, J. & Jr, W. H. M. (2006). Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. *The Canadian veterinary journal*, 47 (10): s. 999-1002.
- Slørdal, L. & Spigset, O. (2005). Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon. *Tidsskriftet - den norske legeforening*, 125 (7).
- SNL. (2019). Seboré. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/sebor%C3%A9> (lest 11.01.21).
- SNL. (2020). Resistens. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/resistens> (lest 11.01.21).
- Špruček, F., Svoboda, M., Toman, M., Faldyna, M. & Jr, F. Š. (2007). Therapy of Canine Deep Pyoderma with Cephalexins and Immunomodulators. *ACTA Veterinaria Brno*, 76 (3). doi: 10.2754/avb200776030469.
- Statens legemiddelverk. (2014a). Terapi anbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt. *Legemiddelverket*: s. 34-37.
- Statens legemiddelverk. (2014b). Terapi anbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt. *Legemiddelverket*.
- Statens legemiddelverk. (U.å.). Veterinær bruk av humanpreparater med utleveringsbestemmelser. I: *Legemiddelverket*. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/veterinarmedisin/veterinere-legemidler-du-ma-soke-om/veteriner-bruk-av-humanpreparater-med-utleveringsbestemmelser> (lest 13.01.21).
- Stegemann, M. R., Coati, N., Passmore, C. A. & Sherington, J. (2007). Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infections. *The journal of small animal practice*, 48 (7): s. 378-86. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00363.x.
- Summers, J. F., Brodbelt, D. C., Forsythe, P. J., Loeffler, A. & Hendricks, A. (2012). The effectiveness of systemic antimicrobial treatment in canine superficial and deep pyoderma: a systematic review. *Veterinary Dermatology*, 23 (4): s. 305-e61. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01050.x>.
- Summers, J. F., Hendricks, A. & Brodbelt, D. C. (2014). Prescribing practices of primary-care veterinary practitioners in dogs diagnosed with bacterial pyoderma. *BMC Veterinary Research*, 10 (240). doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0240-5>.
- SVF. (2009). *Antibiotikapolitik för Hund och Kattsjukvård*. Tilgjengelig fra: https://www.svf.se/media/wtjidi3e/antibiotikapolitik-hundokatt_2009.pdf?fbclid=IwAR31YpxWlcwHPIMmKFaPyZ9MnsC0UhoIakz8u74xYnRebHe7uKTmQtgSwQY (lest 20.01.21).
- Tønjum, T. (2019). Bakteriostatisk. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/bakteriostatisk> (lest 09.12.20).
- Tønjum, T. (2020). Baktericid. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/baktericid> (lest 09.12.20).

- Tønjum, T. (2020). Purulent. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/purulent> (lest 01.02.21).
- Tønjum, T. & Otterholt, E. (2020). Antibiotikaresistens I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/antibiotikaresistens> (lest 23.11.2020).
- Unimelb. (U.å.). *Skin*. Tilgjengelig fra: <https://vetantibiotics.fvas.unimelb.edu.au/medical-guidelines/skin/?fbclid=IwAR1yWbV6XczaPSZQQuNhY6fa6tZntA8CI9CJ8ZrhjLRKGkFhZDiuvsJLw> (lest 25.01.21).
- vanDamme, C. M. M., Broens, E. M., Auxilia, S. T. & Schlotter, Y. M. (2020). Clindamycin resistance of skin derived *Staphylococcus pseudintermedius* is higher in dogs with a history of antimicrobial therapy. *Veterinary Dermatology*, 31 (4): s. 305-e75. doi: 10.1111/vde.12854.
- VIN. (2021). *Veterinary Information Network*. Tilgjengelig fra: <https://www.vin.com/vin/default.aspx> (lest 25.03.21).
- Øye, I. & Nordeng, H. (2018). Halveringstid - farmasi. I: *Store medisinske leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/halveringstid_-_farmasi (lest 13.01.21).
- Øye, I. (2019). Fungicider. I: *Store medisinske leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/fungicider> (lest 20.21.21).
- Øye, I. (2020a). In vivo. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/in_vivo (lest 09.12.20).
- Øye, I. (2020b). Per os. I: *Store norske leksikon*. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/per_os (lest 09.12.2020).

13 Vedlegg

VEDLEGG 1 - SPØRREUNDERSØKELSE - E-MAIL TIL VETERINÆR/KLINIKK

VEDLEGG 2 - SPØRREUNDERSØKELSE - SPØRSMÅL

VEDLEGG 3 - SPØRREUNDERSØKELSE - RESULTATER

VEDLEGG 1 - SPØRREUNDERSØKELSE - E-MAIL TIL VETERINÆR/KLINIKK

Spørreundersøkelse Bacheloroppgave

Hei (VETERINÆR eller KLINIKK).

Vi er en gruppe med dyrepleierstudenter som skal skrive en bacheloroppgave i forhold til “Antibakterielle midler til behandling av dype pyodermier hos hund” og lurte på om du kunne hjelpe oss. På bakgrunn av dette har vi laget en spørreundersøkelse som omhandler dine vaner og anbefalinger ved bruk av antibiotika og antibakterielle midler.

Undersøkelsen tar 10-15 minutter å svare på, og det hadde hjulpet oss mye om du ville tatt deg tid til å svare. Dine svar vil bli anonymisert i oppgaven, men vil bli sammenliknet med andre veterinærers svar.

I undersøkelsen brukes “antibakterielle midler” som et samlebegrep som omfatter både antibiotika og kjemoterapeutika.

Vi ønsker svar innen x/x/2020. Tusen takk!

Mvh. Dyrepleierstudentene Julianne, Maria, Frida og Julie

VEDLEGG 2 - SPØRREUNDERSØKELSE - SPØRSMÅL

Når og hvor tok du din veterinærutdanning, og eventuell relevant etterutdanning?

I hvilken region praktiserer du for øyeblikket?

- a) Nord-Norge
- b) Øst-Norge
- c) Vest-Norge
- d) Midt-Norge
- e) Sør-Norge

Hvilke 3 antibakterielle midler bruker du i høyest grad på klinikken og hvorfor?

Er det et antibakterielt middel du brukte (mye) før som du ikke bruker nå? Hvis ja, hvorfor brukes det ikke lenger?

Hvilket antibakterielt middel bruker du i høyest grad i forhold til behandling av dyp pyodermi hos hund? (Furunkulose, cellulitt, mm.)

Ser du ofte andre primære årsaker til dyp pyodermi, og i så fall hvilke? Gir du også behandling mot dette, og i så fall hvilke?

Hvilke bivirkninger av antibakterielle midler ser du i størst grad?

Hvor mange dager vil du anslå en gjennomsnittlig antibiotikakur ved behandling av pyodermi?

- a) <2 uker
- b) 2-4 uker
- c) 4-8 uker
- d) >8 uker

I hvor mange av tilfellene anbefaler du systematisk behandling med antibiotika i forhold til behandling av dyp pyodermi? (0-100% av tilfellene)

- a) 0-20%
- b) 21-40%
- c) 41-60%
- d) 61-80%
- e) 81-100%

Hvor mange pasienter med dyp pyodermi vil du anslå at du behandler gjennomsnittlig ila. 1 år?

Ta utgangspunkt i 10 gjennomsnittlige pasienter med dyp pyodermi som blir behandlet med antibakterielle midler.

- a) Hvor mange av disse: Blir friske? (feks. 1 eller 5 eller 10)
- b) Hvor mange: Får tilbakefall?
- c) Hvor mange: Blir avlivet pga. årsaken til behandlingen?

Hvilke kriterier må oppfylles for at din pasient med dyp pyodermi settes på en antibiotikakur?

Bruker du Legemiddelverkets «Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt» som veiledning/anbefaling ved behandling med antibiotika?

- a) Ja, alltid
- b) Ved noen tilfeller
- c) Nei, aldri

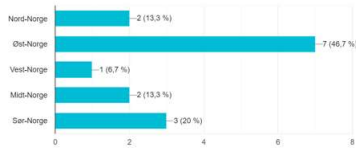
Finnes det noen andre oppslag du bruker som veiledning/anbefaling når du behandler med antibiotika?

VEDLEGG 3 - SPØRREUNDERSØKELSE - RESULTATER

Hvor (og når) tok du din veterinærutdanning?

Budapest – 4
 Norge NMBU – 6
 USA – 1
 England – 2
 Ukjent – 2

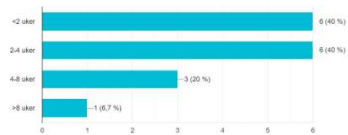
I hvilken region praktiserer du for øyeblikket?



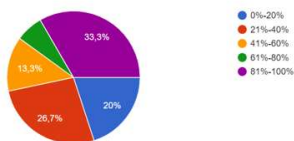
Hvilke 3 antibakterielle midler bruker du i høyest grad på klinikken?

Amoxicillin – 66%
 Amoxicillin + klavulansyre – 26%
 Klindamycin – 33%
 Ampicillin – 20%
 Trim/sulfa – 40%

Hvor mange dager vil du anslå en gjennomsnittlig antibiotikakur ved behandling av dyp pyodermi?



I hvor mange av tilfellene anbefaler du systemisk behandling med antibiotika i forhold til behandling av dyp pyodermi?



Hvor mange pasienter med dyp pyodermi vil du anslå at du behandler i løp av 1 år?

1-5 – 33%
 10-20 – 26%
 21-40 – 33%
 100-150 – 6%

Cefaleksin – 20%
 Fusidinsyre – 20%
 Metronidazol – 13%
 Enten klorhexidin, kirurgisk sprit benzoyl peroxide, kloramfenikol, cefalotin, tetracycliner, dalacin, kortikosteroid+antibiotika eller cefovecin – 6%

Er det et middel du brukte (mye før) som du ikke bruker lenger?

Fusidinsyre – 13%
 Enrofloxacin – 13%
 Amoxicillin + klavulansyre – 13%
 Trim/sulfa – 6%
 Klindamycin – 6%
 Vircon – 6%
 Alle – 13%

Hvilket antibakterielt middel bruker du til behandling av dyp pyodermi?

Klindamycin – 40%

Ta utgangspunkt i 10 gjennomsnittlige pasienter: (svar satt i gjennomsnittet av svarene)

Hvor mange blir friske? – 8,2/10
 Hvor mange får tilbakefall? – 3,5/10
 Hvor mange blir avlivet pga. årsak til behandlingen? – 0,5/10

Kriterier som må oppfylles for at pasienten med dyp pyodermi skal settes på en antibiotikakur?

Dårlig respons på tidligere behandling – 33%
 Dyrkningsresultat – 33%
 Påvirket allmentilstand – 26%
 Manglende oppfølging fra eiers side – 20%
 Hevelse/rødme/pussdannelse – 20%
 Feber – 13%
 Smertepåvirkning – 13%
 Halthet – 6%
 Furunkulose – 6%
 Bittsår – 6%
 Lesjoner – 6%

Amoxicillin – 26%
 Enrofloxacin – 6%
 Klorhexidin – 6%
 Cephalosporiner – 6%

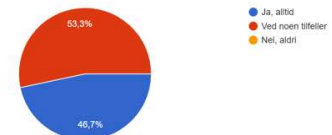
Primære årsaker til dyp pyodermi?

Allergi – 40%
 Traume – 13%
 Før – 6%
 Parasitter – 6%
 Analsekkesbetennelse – 6%
 Overvekt – 6%
 Nei – 6%

Hvilke bivirkninger av antibakterielle midler ser du i størst grad?

GI-symptomer – 80%
 Malassezia otitter/dermatitter – 6%
 Ikke optimal effekt – 6%
 Lite – 6%

Brukes du Legemiddelverkets «Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt» som veiledning/anbefaling ved behandling med antibiotika?



Finnes det noen andre oppslag du bruker som veiledning/anbefaling når du behandler med antibiotika?

BSAVA – 33%
 Kursmaterieill – 13%
 Plumbs – 13%
 VIN – 13%
 Dyrking/resistensprøver – 13%
 Enten Dansk terapianbefaling, Merck manual Protect me & fecava guide, SVA, SAMSOC, Gram, Clinicians brief eller Dermatologiske foreninger/kongresser – 6%
 Nei – 6%

Årsaker til at veterinær velger et preparat/det antibakterielle midlet:

Enkelt å gi – 13%

Ikke for bredspektret – 13%

Bredspektret – 6%

Basert på dyrkning/resistenstest – 13%

Anbefalt i Terapianbefalingen – 13%

God effekt – 13%

God penetreringsevne – 6%

God baktericid effekt ved lav konsentrasjon – 6%

Årsaker til at veterinær går bort fra en type preparat/antibakterielt middel:

Bedre alternativer – 27%

For bredspektret – 13%

Bruker mindre antibiotika generelt – 13%

Fokus på topikal behandling – 6%

Resistensutvikling – 6%

Mindre tilgjengelighet av preparat – 6%

Kreftfremkallende (HMS) – 6%