

# **Förskrivning av antibiotika till hund vid veterinärhögskolan i Nantes, Frankrike**

**Oskar Nilsson**

**Handledare: Carina Ingvast-Larsson**

Inst. för Biomedicin och Veterinär Folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Tack .....	1
Inledning.....	2
Bakgrund .....	3
Resistensutveckling .....	4
I denna undersökning förskrivna antibiotikagrupper .....	5
β-laktamer.....	5
Fluorokinoloner .....	7
Tetracykliner .....	8
Makrolider och Linkosamider .....	8
Nitroimidazoler .....	9
Sulfonamider och diaminopyrimidiner .....	9
Material och metoder .....	11
Resultat.....	12
Penicilliner .....	15
Cefalosporiner .....	15
Fluorokinoloner .....	17
Tetracykliner .....	17
Linkosamider.....	17
Sulfonamider och diaminopyrimidiner .....	17
Metronidazol och spiramycin.....	17
Diskussion .....	18
Sammanfattning .....	21
Summary .....	23
Referenser.....	25

## **TACK**

Jag vill rikta ett stort tack till min handledare Carina Ingvast-Larsson då hon haft tålamod med mina konstiga frågor och ibland skruvade resonemang. Även för all den tid hon lagt ner under kvällar och helger för att hinna läsa igenom mitt arbete är jag mycket tacksam.

Vidare vill jag även tacka alla de som hjälpte mig på plats under insamlandet av all data vid Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike. Ingen nämnd, ingen glömd!

## **INLEDNING**

Antibakteriella medel är en av de viktigaste grupperna av läkemedel inom veterinärmedicinen. Användningen av dem är dock inte helt okomplicerad. Resistens mot olika substanser både uppstår och sprids i hög hastighet. Som förskrivande veterinär kan man på många sätt påverka utvecklingen, både i positiv och negativ riktning. Detta bland annat beroende på hur noga man är med att ställa rätt diagnos, längden på behandlingstiden samt om man förskriver ett antibiotikum med riktad effekt eller ej.

Under 2002 genomfördes en studie vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala, för att undersöka mönster i antibiotikaförskrivningen till hundar (Pettersson, 2003). Nästföljande år insamlades data till denna studie vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike.

Syftet med studien är att se eventuella mönster i antibiotikaförskrivningen vid den senare av ovan nämnda kliniker.

## BAKGRUND

Ett antibiotikum är egentligen en, av en mikroorganism producerad, substans vilken vid låga koncentrationer har förmågan att döda eller förhindra tillväxten av en eller flera andra mikroorganismer (Blood och Studdert, 1999; Prescott et al, 2000). I detta arbete inkluderar benämningen dock även antimikrobiella kemoterapeutiska substanser vilket i princip innebär semi-syntetiska och syntetiska substanser med samma egenskaper som ett antibiotikum. Antibiotika klassificeras delvis på grundval av om de har en riktad effekt mot ett litet antal bakterier eller om de har effekt mot många olika samt om de är bakteriostatiska eller baktericida (Prescott et al, 2000). Bakteriostatisk betyder att antibiotikumet hämmar tillväxten av bakterier medan baktericida substrat dödar bakterier. Dessa skillnader i aktivitet och effekt har bland annat sin grund i vilken kemisk struktur och verkningsmekanism respektive antibiotikum har. Det finns fyra olika huvudprinciper för hur antibiotika utövar sin effekt vilka alla grundar sig i olikheter i uppbyggnad och funktion mellan pro- och eukaryota celler. De flesta och viktigaste antibiotikasorterna attackerar antingen protein- eller cellväggssyntesen. Vidare kan syntes och/eller funktion av nukleinsyra inhiberas samt cellmembranets funktion kan skadas.

Målet med antibiotikabehandling är att hjälpa individen att bli frisk. Tre parametrar som har betydelse för substansernas effekt på mikroorganismer är den maximala antibiotikakoncentrationen ( $C_{max}$ ) som uppnås i blodet under ett dosintervall, den tid när koncentrationen av antibiotika är över den minimala inhibitoriska koncentrationen (MIC) för aktuellt agens samt en kombination av dessa båda vilket går under benämningen Area Under the Curve (AUC) under ett dosintervall. AUC kan beräknas genom att, i ett linjediagram, avsätta koncentrationen av antibiotika gentemot tiden och sedan beräkna arean därunder. Exempel på antibiotika vars effekt på bakterien styrs av ovan nämnda parametrar är aminoglykosider för  $C_{max}$ ,  $\beta$ -laktam antibiotika för tiden över MIC samt vancomycin för värdet på AUC. Det är dock inte alltid så att effekten av ett antibiotikum hänger på enbart en av dessa parametrar. Effekten av fluorokinoloner påverkas exempelvis nämligen av både  $C_{max}$  och AUC (Prescott et al, 2000).

Innan man börjar väga för och nackdelar med olika antibiotika mot varandra måste man avgöra om man över huvud taget ska sätta in antibiotika eller ej (Prescott et al, 2000). Grundförutsättningen är att det antingen föreligger en bakteriell infektion, hög risk att en sådan kan uppstå eller slutligen att en eventuell infektion skulle vara förödande för individen. Exempel på de två senare är bukkirurgi med tarmresektion samt insättande av höftleds protes (Bergvall et al, 2002). Att antibiotika inte ska sättas in utan anledning beror på ett de inte är helt utan negativa effekter, både för individen och för omgivningen (Prescott et al, 2000). För individen kan det röra sig om relativt obetydliga saker som viss vävnadsnekros vid injektionsplatsen eller allvarligare effekter så som en störd normal mikroflora eller att substanserna är direkt toxiska. Vidare kan antibiotika påverka foster, lämna restprodukter i livsmedelsproducerande djur samt selektera för antibiotikaresistens. Ett idealt antibiotikum i en viss situation är det som mikroorganismen är mest känslig för och som är effektivt vid infektionsplatsen, detta utan att skada värdjuret eller påverka dess normala mikroflora så lite som möjligt. För att välja rätt antibiotikum bör man beakta ett antal saker. Den normala känsligheten hos mikroorganismen, antibiotikumets farmakokinetik samt dess toxicitet. Till detta kommer behandlingens kostnad samt eventuell lagstiftning runt behandlingen. I de fall då det är bekräftat eller det finns en stark misstanke om vilken mikroorganism som orsakat infektionen bör ett antibiotikum med riktad effekt mot den mikroorganismen (smalt spektrum) väljas före en substans med aktivitet mot många olika bakterier (brett spektrum) och som

därmed kan störa den normala mikrofloran i större grad. Vidare är det inte alltid tillräckligt med ett bakteriostatiskt antibiotikum utan ett med baktericid effekt kan vara nödvändigt. Baktericid effekt är exempelvis nödvändigt att ge vid livshotande infektioner, till individer med nedsatt immunförsvar eller vid infektioner i vital vävnad men med dåligt skydd av immunförsvaret.

## Resistensutveckling

Ända sedan antibiotika upptäcktes och dessa ämnen började användas för att bota infektiösa sjukdomar har bakteriell antibiotikaresistens observerats (Wright, 2005) och mekanismerna för antibiotikaresistens är äldre än så (Gould, 1999). Dessa mekanismer tros nämligen, på grund av att de uppvisar stora likheter, ha sitt ursprung i normala enzymatiska reaktioner i den bakteriella metabolismen (Wright, 2005). Idag är antibiotikaresistens ett stort och välkänt problem där i stort sett alla patogena bakterier kan vara resistenta mot något antibiotikum. Vidare finns det resistensmekanismer mot alla idag kända antibiotika. (Kristinsson, 1995; Alanis, 2005; Wright, 2005). Dagens nivåer av resistens bibehålls och främjas av användning av antibiotika (Gould, 1999; Prescott et al, 2000; Alanis, 2005; Wright, 2005). Exempel på beteenden som gynnar resistens är överdriven antibiotikaanvändning, förskrivning av antibiotika med onödigt bred aktivitet, för tidigt avslutad antibiotikabehandling samt felaktig dosering i form av för låg dos eller för långt doseringsintervall. Likaså har man kunnat visa att en minskad användning av ett visst antibiotikum ofta leder till en sjunkande frekvens av resistens för den aktuella substansen (Evans et al, 1998; Gould, 1999; Prescott et al, 2000; Alanis, 2005; Jackson et al, 2006). Antibiotikaresistens kan antingen vara naturlig/passiv eller förvärvad/aktiv. I det första fallet handlar det om spontana mutationer någon gång i historien utan selektiv inverkan av ett antibiotikum och som numer snarast är en del av bakteriens karakteristika. Ett exempel på detta är Gramnegativa bakteriers yttre cellmembran vilket hindrar vissa antibiotika från att tränga in och utöva sin verkan. Den aktiva eller förvärvade resistensen är däremot utvecklad för att möta de attacker av antibiotika som bakterien utsätts för. Aktiv/förvärvad resistens kan vidare delas upp i tre olika huvudmekanismer (Prescott et al, 2000; Alanis, 2005; Wright, 2005):

- *Destruktion eller transformation av antibiotika*  
Produktion av en eller flera enzymer vilka antingen bryter ned eller ändrar strukturen på antibiotika. Ett exempel på verkningsmekanism för dessa enzymer är via hydrolys. Detta är en vanlig resistensmekanism och troligtvis en av de äldsta.
- *Efflux av antibiotika*  
Antibiotika pumpas aktivt ut ur cellen av membranassocierade proteiner. Denna mekanism är endast verksamt mot antibiotika som utövar sin effekt inne i bakterien.
- *Modifikation av antibiotikans målstruktur*  
Strukturen för receptorn eller den intracellulära målstrukturen till vilken antibiotikan binder ändras varvid effekten förhindras.

Antibiotikaresistens kan spridas mellan bakterier genom ett antal olika mekanismer varav några är listade nedan:

- *Konjugering*  
Överföringen sker normalt genom att så kallade plasmider, separata DNA-fragment som kan replikeras oberoende av kromosomen, flyttas mellan bakterierna. Själva överflyttningen sker via pilus, en ihålig, tubulär struktur, som temporärt kan bildas mellan två bakterier då de ligger nära varandra. Detta är den vanligaste och viktigaste metoden för genöverföring. Noterbart är dock att bland Grampositiva bakterier är det enbart Stafylokokker som har förmågan att ta emot resistensplasmider.

- *Transformering*  
Fritt, även kallat naket, DNA kan tas upp av en bakterie och inkorporeras i dess egen arvsmassa. Fritt DNA kommer oftast från bakterier som dött och brutits sönder i närheten av den mottagande bakterien.
- *Transduktion*  
Bakteriofager, bakteriella virus, kan när de överför sitt eget DNA ibland även agera som vektorer för bakteriellt DNA och på så sätt sprida resistensgener.

Vidare existerar även små segment av DNA kopplade antingen till olika enzymer eller till specifika DNA-sekvenser runt resistensgenen för att underlätta dess insättande i plasmider eller den bakteriella kromosomen. Integroner kallas de segment som är sammankopplade med rekombinationsplatser medan transposoner är benämningen på de segment som omges av insertionssekvenser (Prescott et al, 2000; Alanis, 2005).

Om bakterier är resistenta mot flera olika antibiotika sägs de vara multiresistenta. Multiresistens ska inte blandas ihop med korsresistens, där det senare betyder att om en bakterie blir resistent mot ett antibiotikum blir den samtidigt resistent mot ett annat. Detta fenomen är vanligt gentemot fluorokinoloner och makrolider.

Fram tills nyligen har den ökande frekvensen av antibiotikaresistens kunnat mötas med utveckling av nya antibiotika. Detta har dock varit förenat med mycket höga ekonomiska kostnader, framför allt eftersom de snabbt kan bli ineffektiva, varför det idag inte är lika intressant att ta fram nya antibiotika. Istället ligger fokus nu mer på att bevara effekterna hos de antibiotika som redan existerar. Detta kan ske dels genom rationellt användande med rätt antibiotikum i rätt dos och till patienter där det verkligen är indicerat, dels genom att minska spridningen av resistenta bakterier, bland annat genom en god hygien samt genom att förebygga sjukdomar med hjälp av förändrade skötselrutiner (Prescott et al, 2000; Alanis, 2005). Vidare är olika övervaknings-/kontrollprogram av antibiotikaföreskrivningar viktiga genom att detta ger underlag för utvärdering av existerande föreskrivningspolicys och för design av nya (Prescott et al, 2000).

## **I denna undersökning förskrivna antibiotikagrupper**

### ***β-laktamer***

De största undergrupperna bland β-laktamer är penicilliner och cefalosporiner. Till β-laktamer räknas även bland annat carbapener och imipenem men de kommer inte att beröras i detta arbete. De används inte heller i någon större utsträckning, varken i Sverige eller i övriga Europa. Så finns det till exempel i skrivande stund endast ett preparat innehållande imipenem och inget med carbapen registrerat i Sverige (FASS 2006, 2005). Gemensamt för alla β-laktamer är att de i sin struktur har en β-laktamring. Variation av sidokedjor på β-laktamringen kan sedan ge upphov till antibiotika med olika egenskaper exempelvis ändrad aktivitet, bättre motståndskraft gentemot resistensmekanismer eller förändrad farmakokinetik. Exempelvis kan förändringar i sidokedjan ge en ökad penetration in i Gramnegativa bakterier varvid effekten mot dessa ökar. β-laktamer utövar en baktericid effekt där tiden över MIC under ett dosintervall är en viktig faktor för effekten mot bakterien. β-laktamer hindrar cellväggssyntesen genom att binda till så kallade penicillinbindande proteiner (PBP). Därigenom förhindras korsbindandet av peptidoglykaner i cellväggen. Olika bakterier har olika PBP samt att de förekommer i olika stort antal. Detta samt skillnader i affinitet för olika PBP mellan olika β-laktamer påverkar i hög grad ett visst agens känslighet för en viss β-laktam (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000).



Resistens för  $\beta$ -laktamer kan medieras på tre olika sätt: Minskad penetration av antibiotikum in i bakterien, förändringar i antibiotikumets målstruktur samt destruktion av antibiotikumet. Minskad penetration in i bakterien är främst ett problem bland Gramnegativa bakterier. Ofta är det en naturlig okänslighet baserad på den normala uppbyggnaden av bakteriens cellvägg men även förändringar i cellväggsstrukturen efter exponering för antibiotika har beskrivits. Strukturella förändringar av viktiga PBP är visserligen en ovanlig mekanism men desto viktigare på grund av att förändringen av målstrukturen ofta medierar korsresistens mot ett stort antal  $\beta$ -laktamer. Ett exempel på detta är meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* respektive *S. intermedius* (MRSA respektive MRSI). Meticillin är egentligen ett antibiotikum som enbart används inom humansjukvården men resistens mot substansen används som en markör för förändringar i vissa penicillinbindande proteiner varvid resistens mot alla  $\beta$ -laktamer uppstår. Utomlands är meticillinresistens sedan en tid ett problem både inom human- och veterinärsjukvården, likaså inom humansjukvården i Sverige men nyligen har både MRSA (Franklin et al, 2006) och MRSI (Zwenson, 2007) isolerats från hund i Sverige. Den tredje, och mest spridda resistensmekanismen, bygger på hydrolysering av  $\beta$ -laktamringen. Detta sker via olika enzymer med samlingsnamnet  $\beta$ -laktamaser. Det finns en mängd olika  $\beta$ -laktamaser vilka skiljer sig åt både genom vilka  $\beta$ -laktamer de angriper och med vilken hastighet de hydrolyserar dem. Så skiljer man exempelvis på penicillinaser, med högst affinitet för penicilliner, och cefalosporinaser, som följaktligen har högst affinitet för cefalosporiner. Allmänt gäller dock att cefalosporiner är mer motståndskraftiga mot  $\beta$ -laktamaser än penicilliner (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000).

$\beta$ -laktamer är relativt fria från biverkningar och de som ändå förekommer utgörs framför allt av olika allergiska reaktioner såsom urtikaria och feber (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000). Det förekommer även att djur får en anafylaktisk chock, vilket är en fruktad bieffekt inom humanmedicinen (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Rang et al, 1999; Prescott et al, 2000). Allergisk korsreaktion mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer i vissa fall och djur som reagerat starkt på en sorts  $\beta$ -laktam bör därför inte heller ges någon annan (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000).

### Penicilliner

Historien om penicilliner startade 1928 när Alexander Flemming upptäckte att kolonier av stafylokocker hade lyserats i närvaro av mögel (*Penicillium notatum*). Grundstrukturen för penicilliner är 6-aminopenicillinsyra (en  $\beta$ -laktamring ihopkopplad med en thiazolidinring) varifrån många olika derivat utvecklats genom utbyte av sidokedjan vid position 6. Dessa kan grupperas som benzylpenicilliner, fenoxymetylpenicilliner, aminopenicilliner (vilka även kallas för penicilliner med utökat spektrum), anti-stafylokockpenicilliner, anti-pseudomonaspenicilliner samt  $\beta$ -laktamasresistenta penicilliner. Benzyl- och fenoxymetylpenicilliner är framför allt aktiva mot Grampositiva bakterier men även effekten mot anaeroba är relativt god. Aminopenicilliner har en något utökad aktivitet mot Gramnegativa bakterier (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000). Anti-stafylokockpenicilliner, även benämnda isoxazolylpenicilliner (FASS 2006, 2005), och anti-pseudomonaspenicilliner är specialkonstruerade för att vara aktiva mot *Staphylococcus aureus* respektive *Pseudomonas aeruginosa*.  $\beta$ -laktamasresistenta penicilliner är en sorts specialkonstruerade penicilliner vilka även är tåliga för  $\beta$ -laktamaser med så bred aktivitet att de till och med inaktiverar många cefalosporiner (Prescott et al, 2000). Benzyl- och fenoxymetylpenicilliner samt aminopenicilliner är känsliga för hydrolysering av  $\beta$ -laktamaser. Den stora spridningen av  $\beta$ -laktamasproducerande bakterier har påverkat nyttan av dessa antibiotika för användning vid vissa infektioner hos hund. Detta har även lett till att aminopenicilliner ofta kombineras med så kallade  $\beta$ -laktamasinhibitorer, substanser

innehållande en  $\beta$ -laktamring men som oftast i princip saknar egen antimikrobiell effekt. De har dock en hög affinitet för  $\beta$ -laktamaser till vilka de binder mer eller mindre irreversibelt varvid det antibiotikum de är kombinerade med skyddas från inaktivering. Den vanligaste  $\beta$ -laktamasinhibitorn är klavulansyra som ofta kombineras med amoxicillin (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000).

### *Cefalosporiner*

Ursprunget till cefalosporiner är en substans producerad av mögelsvampen *Cephalosporium acremonium*. En äkta cefalosporin ska egentligen vara semisyntetisk men det förekommer även helsyntetiska cefalosporiner samt derivat av substanser bildade av olika streptomycesarter vilka alla visar likheter i kemisk struktur och antibakteriell aktivitet. Exempelvis har alla en 7-aminocefalosporinsyra (en  $\beta$ -laktamring ihopkopplad med en dihydrothiazinring). Den kemiska strukturen för cefalosporiner kan framförallt modifieras på två platser, betecknade position 3 och position 7. En förändring vid position 3 ändrar mestadels substratets farmakokinetik och metabolism, men även dess antimikrobiella aktivitet kan påverkas. En förändring vid position 7 påverkar framför allt substansens antimikrobiella aktivitet. Gemensamt för alla cefalosporiner är att de har bättre motståndskraft mot  $\beta$ -laktamaser än penicilliner. Cefalosporiner kan dels sorteras i fyra olika generationer utifrån deras antibakteriella aktivitet men även i en mer noggrann indelning i sju grupper då även stabilitet mot  $\beta$ -laktamaser samt farmakokinetik beaktats. Första generationens cefalosporiner har generellt sett bra effekt gentemot Grampositiva och anaeroba bakterier samt att de även har effekt på vissa Gramnegativa bakterier. De efterföljande generationerna, andra till fjärde, har en utökat aktivitet med effekt på fler Gramnegativa bakterier men med relativt oförändrad effekt på Grampositiva, förutom stafylokocker, och anaeroba bakterier. Förutom tidigare nämnda biverkningar kan cefalosporiner vid mycket höga doser under lång tid bland annat ge förändringar i blodbilden, samt njur- och leverskador. Vidare har i princip varje cefalosporin mer eller mindre specifika biverkningar. Noteras bör att även om cefalosporiner med sin breda aktivitet och relativa frihet från biverkningar kan tyckas idealiskt som förstahandsval mot en mängd olika bakterier bör de inte användas på det sättet. Bland annat eftersom, som tidigare nämnts, användande av antibiotika med onödigt bred aktivitet bidrar till ökad resistensutveckling (Caprile, 1988; Gerald och Gerald, 1988; Prescott et al, 2000).

### *Fluorokinoloner*

Fluorokinoloner är en grupp helsyntetiska antibiotika med en bred antimikrobiell aktivitet. Bäst effekt har de mot Gramnegativa bakterier medan anaeroba är relativt okänsliga. Även atypiska bakterier som mykobakterier och mykoplasma är känsliga för fluorokinoloner. Förutom en bred antimikrobiell aktivitet har fluorokinoloner även andra bra egenskaper, exempelvis låg toxicitet och goda farmakokinetiska egenskaper så som bra distribution i kroppen, möjliga att ge oralt samt lång halveringstid. Fluorokinoloner utövar en koncentrationsberoende baktericid effekt genom att inhibera replikation av DNA. Mer exakt binder fluorokinoloner till ett komplex bestående av bakteriell kromosom samt en molekyl kallad DNA-gyras. DNA-gyras ska egentligen katalysera uppluckringen av bakteriens kromosom vilket är nödvändigt för dess replikation. Resistensen mot fluorokinoloner har dock utvecklats och kan bero på tre olika mekanismer, alla kromosomalt medierade och icke energikrävande. Detta gör att de kan kvarstå länge, även utan evolutionärt tryck från antibiotika. Förändringar i den bakteriella cellväggen som försämrar penetrationen av antibiotika in i bakterien samt ett ökat utflöde genom effluxpumpar är mekanismer som framför allt genererar två till åtta gånger högre MIC-värden. Viktigaste mekanismen är dock mutationer av bakteriens DNA-gyras. Den sistnämnda mekanismen ger bara resistens mot fluorokinoloner, dock oftast korsresistens varvid bakterien även blir motståndskraftig mot

andra fluorokinoloner. För att motverka resistensutveckling bör doseringen anpassas så att maximala serumkoncentrationer på minst tio gånger MIC uppnås. Ett alternativt mått på eftersträvarde koncentrationer är en AUC på 125 gånger MIC. Som tidigare nämnts har fluorokinoloner låg toxicitet och de vanligaste biverkningarna är olika former av gastrointestinala störningar. En viktig biverkning är dock ledsador (blåsbildning i brosk), vilket ses framför allt på unga individer, varför fluorokinoloner varken bör ges till unga eller dräktiga djur. Även retinaskador på katt och neurologiska störningar så som ataxi, yrsel och kramper förekommer. Liksom för cefalosporiner gäller att även om fluorokinoloner har aktivitet mot många agens bör de inte ses som förstahandsval för någon av dem (Hooper och Wolfson, 1991; Prescott et al, 2000).

### **Tetracykliner**

Tetracykliner är produkter av olika *Streptomyces*-arter eller semisyntetiska derivat av dessa. De är antibiotika med bred antimikrobiell aktivitet som har effekt mot såväl Grampositiva som Gramnegativa aeroba bakterier liksom anaerobier. Vidare har tetracykliner effekt mot mykoplasma, klamydia, rikettsier samt vissa protozoer. Tetracykliner binder till 30S-underenheten i den bakteriella ribosomen vilket leder till att aminosyror inte längre kan länkas samman till nya proteiner och effekten är bakteriostatisk. Resistens mot tetracykliner kan medieras på ett antal sätt. Minskad koncentration antibiotika i bakterien kan uppnås antingen genom minskad intransport eller genom ökad efflux ut ur bakterien. Båda dessa mekanismer är plasmidmedierade varvid resistens kan utvecklas mycket snabbt och det begränsar därmed den kliniska användningen av tetracykliner. Ytterligare en viktig resistensmekanism är modifikation av ribosomen varvid målstrukturen för tetracyklin förändras. Tetracykliner är starkt vävnadsretande ämnen vilket även märks på deras biverkningar. Vanligt är nämligen illamående efter oral tillförsel samt vävnadsskada efter injektioner. Ytterligare en viktig biverkning är att tetracykliner lagras in i och missfärgar växande ben och tänder och även hypoplasi av tänder kan ses (Greenwood, 2000; Prescott et al, 2000). Sammantaget gör detta att tetracykliner inte bör användas till unga eller dräktiga individer (Greenwood, 2000; Prescott et al, 2000). Att tetracykliner lagras in i ben och tänder har även utnyttjats på ett positivt sätt vid projekt för att vaccinera vilda djur mot rabies. I beten som preparerats med rabiesvaccin kan nämligen även tetracyklin sättas till och de djur som ätit beten, och därmed blivit vaccinerade, kan sedan detekteras genom att deras tänder fluorescerar under ultraviolettt ljus.

### **Makrolider och Linkosamider**

Strukturellt sett är makrolider och linkosamider helt olika ämnen, detta trots att de båda är fermentationsprodukter av *Streptomyces* spp eller derivat därav, men verkningsmekanism och farmakokinetik är ganska lika. Båda grupperna är fettlösliga och distribueras väl i kroppen. Likaså har de båda en bakteriostatisk effekt och en gemensam målstruktur i 50S-underenheten i den bakteriella ribosomen. Exempel på respektive grupp är spiramycin (en makrolid) och klindamycin (en linkosamid). Antimikrobiell aktivitet utgörs framför allt av Grampositiva bakterier och mykoplasma. Effekten mot anaerobier är måttlig till god medan de flesta Gramnegativa bakterier inte är känsliga för makrolider och linkosamider. Resistens mot makrolider eller linkosamider kan vara antingen kromosomal eller plasmidmedierad. Normalt sett beror det på minskad bindning av antibiotika till 50S-underenheten efter förändringar i dess struktur. Korsresistens uppstår ofta mellan makrolider och linkosamider. Den vanligaste biverkningen av makrolider och linkosamider, framför allt efter oral administration, är diarré vilken hos gräsätare, och framför allt häst, kan vara dödlig (Prescott et al, 2000). Även kräkningar är en biverkning som rapporteras relativt ofta (Adams, 2001).

## **Nitroimidazoler**

Grundstrukturen för nitroimidazoler är en 5-kolsring vars sidokedjor modifieras för att skapa nya antibiotika. Ett exempel på en nitroimidazol är metronidazol. Nitroimidazoler utövar en baktericid effekt och de flesta anaerobes, främst gramnegativa men även grampositiva är känsliga. Dessutom är många protozoer känsliga för dessa antibiotika. Nitroimidazoler har egentligen ingen egen antimikrobiell effekt men de penetrerar celler och under anaeroba betingelser metaboliseras de till reaktiva intermediära substanser. Dessa intermediära ämnen orsakar sedan ett stort sönderfall av DNA samt att de inhiberar DNase 1. DNase 1 är ett enzym som normalt hjälper till att reparera skadat DNA. Nitroimidazoler sprids väl i kroppen och passerar även över till CNS (Prescott et al, 2000). Neurologiska problem, exempelvis disorientering, nystagmus, ataxi och kramper, är några av de vanligaste biverkningarna. Oftast ses biverkningar i samband med långvarig behandling med höga doser av nitroimidazoler. Två andra vanliga biverkningar, som även de främst ses vid långvarig behandling, är kräkningar och illamående (Plumb, 2005). Nitroimidazoler tros även eventuellt kunna vara cancerogent (Prescott et al, 2000).

## **Sulfonamider och diaminopyrimidiner**

Sulfonamider och diaminopyrimidiner är egentligen väldigt olika ämnen men då de inom veterinärmedicinen så gott som alltid används som kombinationspreparat behandlas de här under gemensam rubrik. Både sulfonamider och diaminopyrimidiner har bakteriostatisk effekt och en bred antimikrobiell aktivitet. I kombination har de dock synergistisk effekt varvid baktericid verkan ses. För optimal effekt bör koncentrationerna av sulfonamid och diaminopyrimidiner i serum vara tjugo till ett men eftersom substanserna har olika farmakokinetik så uppnås hos människa den fördelningen när förhållandet i läkemedlet är fem till ett. Denna fördelning i läkemedlen används även inom veterinärmedicinen, detta trots att det inte är helt klart vilka serumkoncentrationer som då uppstår i olika djurslag. Vidare är halveringstiden för sulfonamider och diaminopyrimidiner i princip aldrig densamma i djur, vilket den dock ofta är inom humanmedicinen. Därmed kan man inom veterinärmedicinen inte upprätthålla baktericid verkan hela tiden utan doseringsintervallet bör anpassas för att alltid åtminstone ha bakteriostatisk effekten av sulfonamid. Sulfonamider och diaminopyrimidiner hämmar två på varandra följande steg i folsyrasyntesen. Detta skadar bakterier eftersom de är beroende av att tillverka sin egen folsyra och inte kan, som däggdjursceller, använda sig av redan tillverkade molekyler. Mera specifikt hindrar sulfonamider inkorporationen av para-aminobensoesyra (PABA) i folsyramolekylen och diaminopyrimidiner inhiberar enzymet dihydrofylatreduktas vilket katalyserar reaktionen där dihydrofylat blir tetrahydrofolsyra. Dihydrofylatreduktas förekommer både hos bakterier och hos däggdjur varför det bara är de ämnen som har lägre affinitet för däggdjursenzymet än för det bakteriella dito som kan användas som antibiotika. Som tidigare nämnts används nästan aldrig sulfonamider eller diaminopyrimidiner var för sig inom veterinärmedicinen. På den humana sidan har man dock återigen börjat använda preparat med endast diaminopyrimidiner, detta av flera anledningar. För det första räcker i många fall den antimikrobiella effekten av enbart diaminopyrimidinen vilken även har bättre distribution i kroppen än sulfonamiden. Vidare är det sulfonamiden som står för merparten av de biverkningar som kan uppstå vid behandling med en kombination av sulfonamid och diaminopyrimidin. Slutligen så motverkas inte utvecklingen av resistenta bakterier, vilket man tidigare trodde, av att preparaten kombineras. Resistens mot framför allt sulfonamider är vanligt och inom gruppen är total korsresistens snarare regel än undantag. Resistensen mot sulfonamider är vanligtvis plasmidmedierad men även kromosomalt medierad resistens förekommer. Mekanismen för resistens kan vara minskad penetration av antibiotika, ökad produktion av PABA samt ändring eller ersättning av målstrukturen. Resistens mot diaminopyrimidiner beror på

syntetisering av dihydrofolatreduktas med lägre affinitet för diaminopyrimidiner. Denna resistens är transposonkodad och kan vara belägen antingen på kromosomen eller på en plasmid. I de fall då transposonen är plasmidbunden föreligger oftast resistens även mot andra antibiotika, exempelvis sulfonamider. Som tidigare nämnts har sulfonamid fler biverkningar än diaminopyrimidin. Vid användning av sulfonamid kan exempelvis hematopoetiska störningar, dermatologiska reaktioner samt keratokonjunktivitis sicca ses. Vanligtvis är dessa reaktioner dock reversibla. Vid höga doser av diaminopyrimidin kan folsyrabrist ses men förutom detta är biverkningar relativt ovanligt (Prescott et al, 2000).

## MATERIAL OCH METODER

Journalerna för samtliga hundar som konsulterat smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike, kontrollerades för att se huruvida något besök under oktober 2001 eller mars 2002 hade skett. Dessa månader valdes för att inkludera en vår- respektive en höstmånad på grund av eventuella årstidsskillnader. Då antibiotika använts gick journalen samt apoteksavdelningens liggare igenom. I de fall systemisk behandling med antibiotika hade satts in noterades vilket antibiotikum som använts liksom hundens ras, kön, ålder och vikt samt djurägarens namn. Likaså noterades den angivna diagnosen. Om fler än en diagnos hade angetts beaktades bara huvuddiagnosen. De besök där en huvuddiagnos inte har angetts eller är uppenbar redovisas separat. Vidare har insamlad data bearbetats på så sätt att diagnoserna och förskrivna antibiotika har grupperats med utgångspunkt i den Svenska djursjukhusföreningens diagnosregister respektive ATCvet systemet. ATCvet systemet bygger på det humana ATCsystemet vilket är en klassificering av mediciner beroende på var eller hur ett läkemedel verkar. ATC står för anatomisk, terapeutiskt, kemiskt klassificeringssystem och systemet har 14 huvudgrupper vilka dessutom har terapeutiska, farmakologiska och/eller kemiska undergrupper. Skillnaden mellan det humana och veterinärmedicinska systemet är i princip bara ett Q framför respektive kod i ATCvet systemet (FASS 2006, 2005; FASS VET. 2006, 2005).

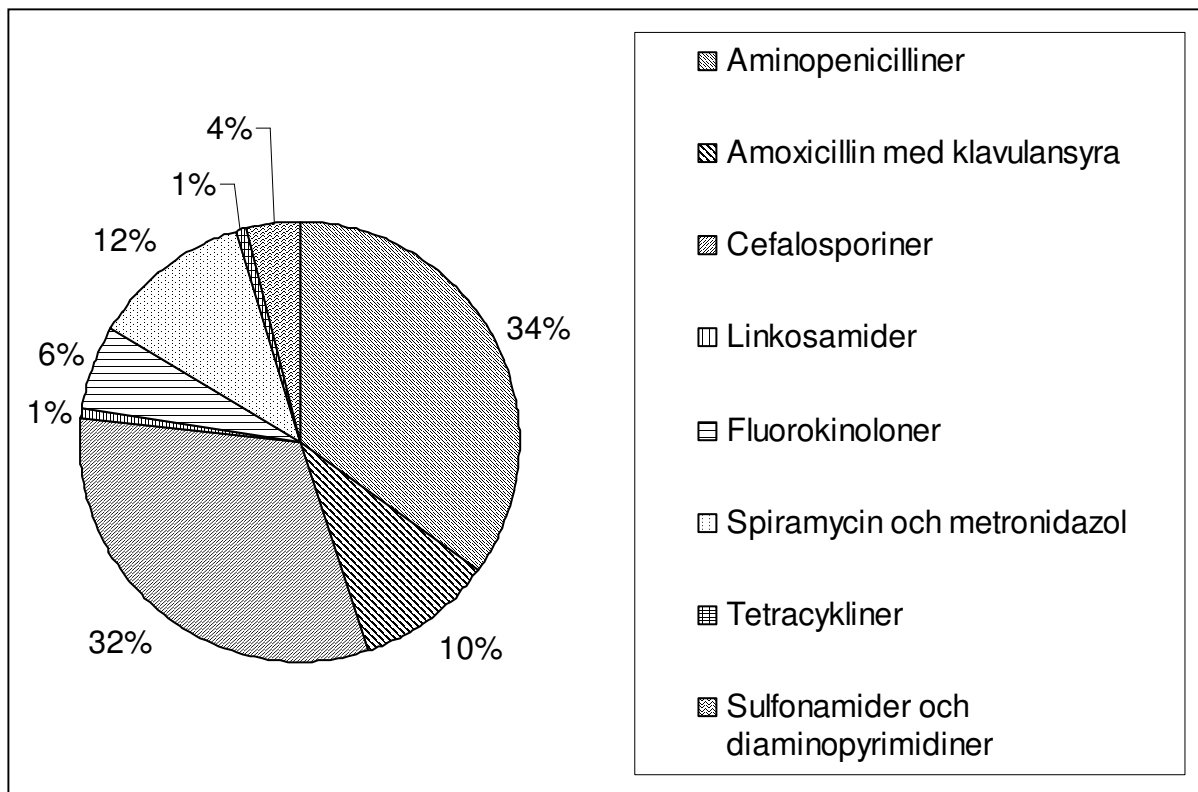
I de fall då djur har behandlats mer än en gång för samma diagnos med antibiotika från samma ATC-grupp under en och samma månad har alla utom det första besöket uteslutits. Har de däremot behandlats för en annan diagnos och/eller med antibiotika från någon annan ATC-grupp har detta registrerats som ett nytt besök.

## RESULTAT

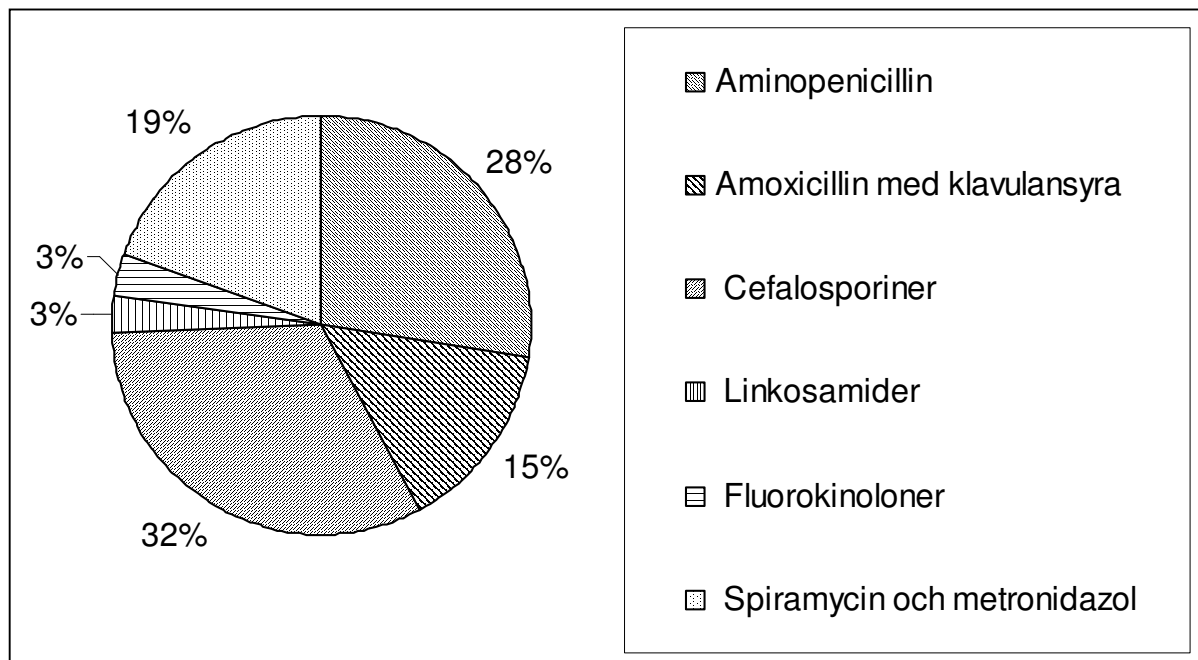
Antalet besök som resulterade i användning av systemisk antibiotika var, både under oktober 2001 och mars 2002, 146 stycken under respektive månad. Utöver dessa undantogs 19 besök (8 under oktober och 11 under mars) på grund av att diagnosen för vilken antibiotika hade förskrivits var oklar, dessa besök redovisas dock i Tabell 1. De antibiotika som förskrevs under oktober 2001 fördelar sig på sju olika substansgrupper från ATCvet systemet samt att ett kombinationspreparat med metronidazol och spiramycin redovisas oberoende av grupperingen i ATCvet systemet. Under oktober 2001 var 77 % av förskrivningarna olika former av  $\beta$ -laktamer, det vill säga penicilliner och cefalosporiner. Andelen  $\beta$ -laktamer under mars 2002 var i princip lika stor (75%) även om det under denna månad endast förskrevs antibiotika från fem olika substansgrupper, samt kombinationen av metronidazol och spiramycin. Den procentuella fördelningen mellan de olika antibiotikagrupperna kan ses i Figur 1 och Figur 2. En total sammanställning över förskrivna antibiotika och indikationer under oktober 2001 redovisas i Tabell 2 och för mars 2002 i Tabell 3.

Tabell 1: Lista över besök exkluderade på grund av diverse oklarheter.

Besöksanledning	Insatt antibiotikum
Knöl på läppen	Aminopenicillin
Försäljning	Cefalosporin
Kontroll av gammal fraktur	Cefalosporin
Dermatit samt otit	Cefalosporin
Inkontinens eller profylax	Metronidazol och Spiramycin
Försäljning	Fluorokinolon
Vaccination	Metronidazol och Spiramycin
Vaccination	Cefalosporin
Ingen diagnos	Fluorokinolon
Påkörd samt operation, frakturer	Amoxicillin med klavulansyra
Påkörd samt operation, frakturer	Cefalosporin
Avmagring samt dermatit	Cefalosporin
Dermatos samt otit	Cefalosporin
Postoperativ komplikation samt inkontinens	Aminopenicillin
Hosta samt tandproblem	Metronidazol och Spiramycin
Operation	Oklart vad som satts in
Ingen diagnos	Cefalosporin
Dermatit samt otit	Cefalosporin
Dermatos samt otit	Cefalosporin



Figur 1: Fördelning av förskrivna antibiotika för systemisk behandling till hund (n = 139) under oktober 2001 vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike.



Figur 2: Fördelning av förskrivna antibiotika för systemisk behandling till hund (n = 135) under mars 2002 vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike.



Tabell 2: Sammanställning över förskrivna antibiotika och indikationer för insättandet till hund (n = 139) under oktober 2001 vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike

		<b>Indikationer</b>									
<b>Substansgrupp</b>	<b>ATCvet kod</b>	Profylaktisk användning	Tandskrapning	Allmän infektion	Digestionsorgan	Hud och underhud	Könsorgan	Nervsystemet	Respirationsorgan	Öronen	<b>Totalt</b>
Amminopenicilliner	QJ01C A	42	1	2	0	0	0	0	0	0	45
Amoxicillin med klavulansyra	QJ01C R	3	0	0	1	3	1	0	5	0	13
Cefalosporiner	QJ01D B	28	0	0	0	8	1	1	2	1	41
Linkosamider	QJ01F F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Fluorokinoloner	QJ01M A	2	0	2	0	4	0	0	0	0	8
Metronidazol och spiramycin	----	4	8	1	0	2	0	0	0	0	15
Tetracykliner	QJ01A A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sulfonamider och diaminopyrimidiner	QJ01E W	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5
<b>Totalt</b>		81	9	5	1	22	2	1	7	1	129
<b>%</b>		63	7	4	1	17	1	1	5	1	100

Tabell 3: Sammanställning över förskrivna antibiotika och indikationer för insättandet till hund (n = 135) under mars 2002 vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike

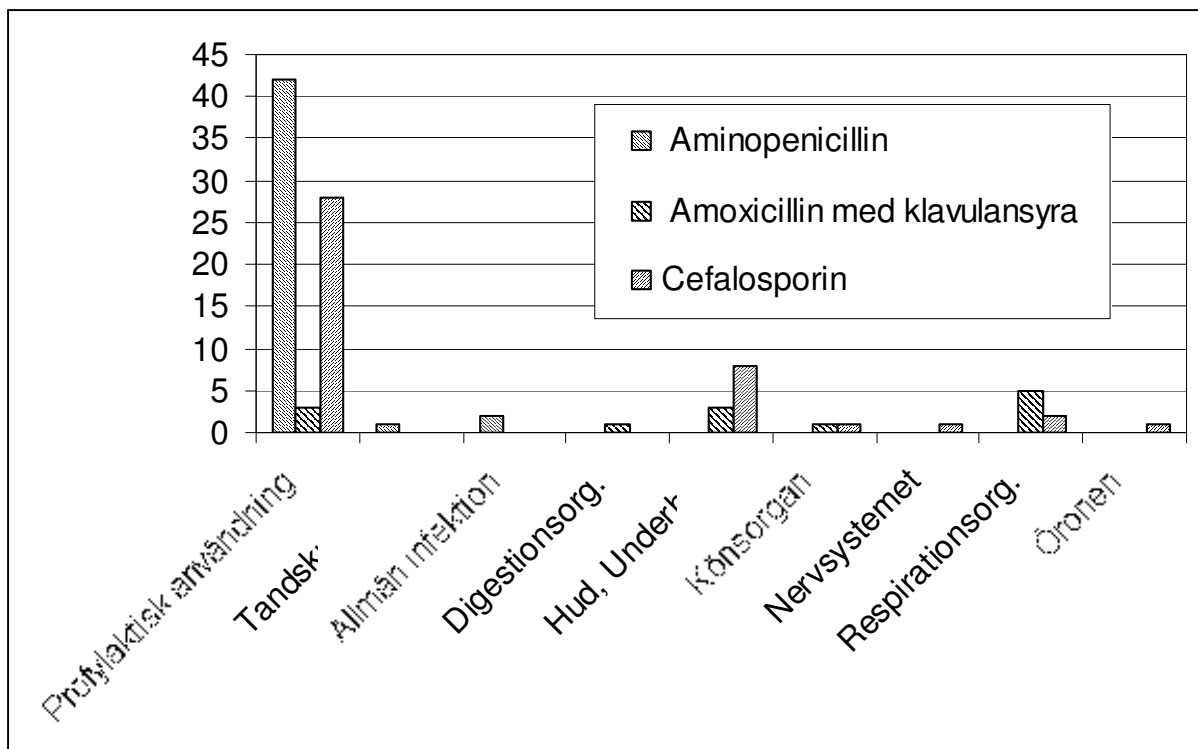
Substansgrupp	ATCvet kod	Indikationer											Totalt
		Profylaktisk användning	Tandskrapning	Allmän infektion	Digestionsorgan	Hud och underhud	Könsorgan	Nervsystemet	Respirationsorgan	Öronen	Urinorgan	Ögonen	
Amminopenicilliner	QJ01C A	34	0	1	0	2	1	2	0	0	1	0	41
Amoxicillin med klavulansyra	QJ01C R	9	0	0	0	3	2	0	2	1	4	1	22
Cefalosporiner	QJ01D B	25	0	1	0	15	2	1	2	0	2	0	48
Linkosamider	QJ01F F	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Fluorokinoloner	QJ01M A	0	0	0	0	2	2	0	1	0	0	0	5
Metronidazol och spiramycin	-----	12	14	0	2	1	0	0	0	0	0	0	29
<b>Totalt</b>		84	14	2	2	23	7	3	5	1	7	1	149
<b>%</b>		56	9	1	1	16	5	2	3	1	5	1	100

## Penicilliner

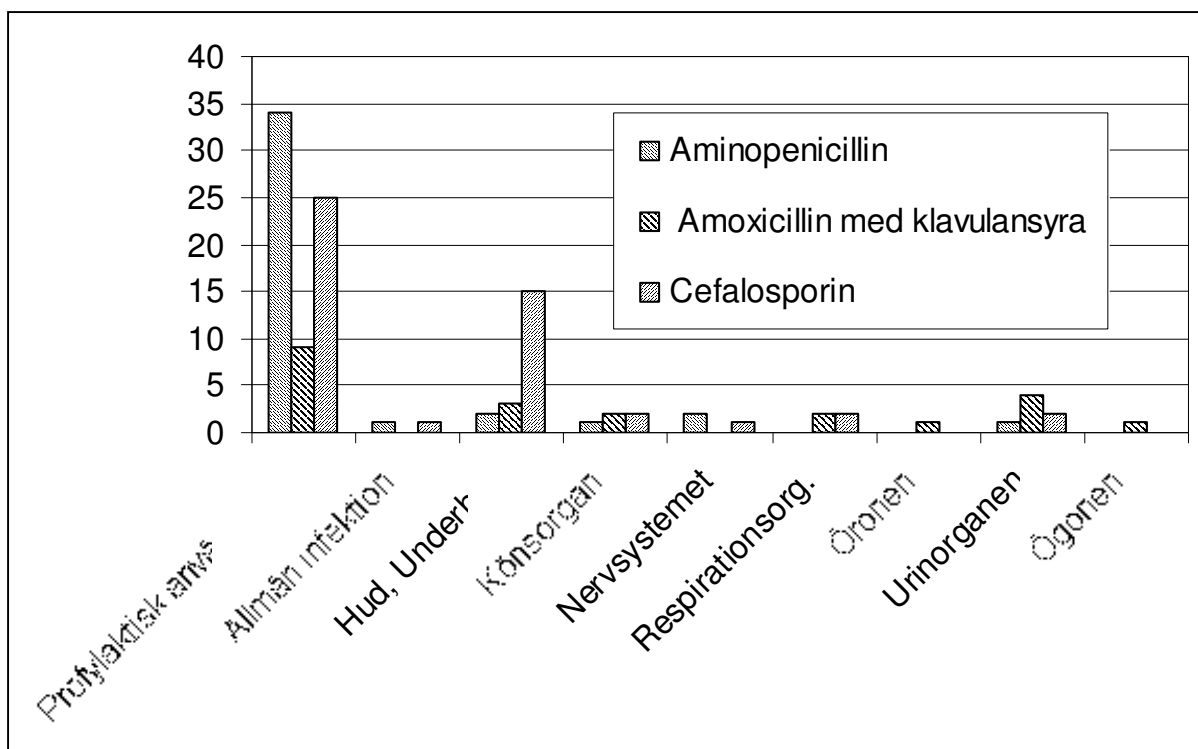
Under de studerade månaderna förskrevs endast aminopenicilliner (amoxicillin och ampicillin) samt kombinationspreparat med aminopenicilliner och  $\beta$ -laktamas inhibitor (amoxicillin och klavulansyra). Den helt dominerande indikationen för förskrivning av aminopenicilliner var som profylax vid olika operationer. Sammantaget för båda månaderna utgjorde den profylaktiska användningen i genomsnitt 88% (93 respektive 83%) av förskrivningarna. Även för kombinationen amoxicillin-klavulansyra var den profylaktiska användningen relativt hög, cirka 32 % i genomsnitt för båda månaderna. I övrigt har amoxicillin-klavulansyra till stor del använts för infektioner i respirationsorganen (20 %), hud/underhud (17 %) samt urinvägar (11%).

## Cefalosporiner

Bland olika cefalosporiner har enbart preparat från gruppen cefalexin, en första generationens cefalosporin, används. Den profylaktiska användningen av cefalosporiner är stor, nämligen 60% över båda månaderna (68 respektive 52%). Förutom detta använd cefalosporiner till stor del även för infektioner i hud/underhud som utgör ganska exakt en fjärdedel av användningen. Den totala användningen av cefalosporiner under oktober 2001 och mars 2002 redovisas i Figur 3 respektive Figur 4.



Figur 3: Fördelningen mellan olika diagnoser för användning av aminopenicilliner (n = 45), amoxicillin och klavulansyra (n = 13) samt cefalosporiner (n = 41) för systemisk behandling till hund under oktober 2001 vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike



Figur 4: Fördelningen mellan olika diagnoser för användning av aminopenicilliner (n = 41), amoxicillin och klavulansyra (n = 22) samt cefalosporiner (n = 48) för systemisk behandling till hund under mars 2002 vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike

## **Fluorokinoloner**

Generellt sett är användningen av fluorokinoloner relativt låg men det är ändå den tredje största gruppen efter olika  $\beta$ -laktamer samt kombinationen av metronidazol och spiramycin. Totalt har antibiotika från denna grupp enbart används tretton (8 respektive 5) gånger. Knappt hälften av gångerna (6 av 13) har det varit vid infektioner i hud/underhud. Hud/underhud är den enda indikationen som förekommer mer än två gånger och även den enda som förekommer både under oktober 2001 och mars 2002. Den totala användningen av fluorokinoloner under oktober 2001 och mars 2002 redovisas i Tabell 2 respektive Tabell 3.

## **Tetracykliner**

Antibiotika ur gruppen tetracykliner har enbart förskrivits vid ett tillfälle och det preparat som förskrevs var doxycyklin. Det rörde sig om profylaktisk användning till en hund som blivit påkörd och då bland annat fått blödningar i lungorna.

## **Linkosamider**

Totalt sett har linkosamider förskrivits vid fem tillfällen. Ett under oktober 2001 samt fyra under mars 2002. Alla användning var profylaktisk vid olika typer av operationer.

## **Sulfonamider och diaminopyrimidiner**

Sulfonamider och Diaminopyrimidiner användes enbart under oktober 2001 och då vid fem tillfällen. I samtliga fall var indikationen infektioner i hud/underhud.

## **Metronidazol och spiramycin**

Kombinationen av metronidazol och spiramycin används framför allt vid tandskrapning samt andra ingrepp i munhålan. För att tydliggöra den stora användningen av metronidazol och spiramycin vid tandskrapningar redovisas dessa besök för sig medan besök där tandskrapning samt något mera har angetts registreras under profylaktisk användning. Sådana ytterligare saker kan exempelvis vara tandextraktioner, men även helt skilda kirurgiska ingrepp så som kastrationer förekommer i samband med tandskrapning. Andelen rena tandskrapningar bland de besök som resulterat i behandling med metronidazol och spiramycin under både oktober 2001 och mars 2002 ligger runt 50% (53% respektive 48%). Den profylaktiska användningen var 27% under oktober 2001 medan motsvarande siffra i mars 2002 var 41%. Noterbart är den stora skillnaden i antalet förskrivningar av metronidazol och spiramycin mellan oktober 2001 och mars 2002. Under oktober 2001 resulterade 15 besök i förskrivning av metronidazol och spiramycin medan antalet under mars 2002 var nästan dubbelt så hög (29 stycken). Den totala användningen av metronidazol och spiramycin under oktober 2001 och mars 2002 redovisas i Tabell 2 respektive Tabell 3.

## DISKUSSION

Att de vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike inte hade ett datasystem för journalföringen under de aktuella månaderna kan eventuellt ha orsakat vissa fel i studien. Exempelvis medför det en ökad risk att besök har missats, även om detta i största mån har försökt undvikas. Likaså har det gjorts att det totala antalet hundar som besökt kliniken under oktober 2001 samt mars 2002 inte gått att få fram. Detta hade varit en intressant uppgift. Dels för att få en uppfattning om hur stor andel av besöken som resulterar i antibiotikaanvändning och dels som en jämförelse till den undersökning som Petersson (2002) gjorde vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala. Ytterligare ett problem med studien kommer av att tiden för insamlande av data var begränsad samt det geografiska avståndet till kliniken. Oklarheter i insamlade data har därför inte kunnat kontrolleras i efterhand. Att kontrollera vissa journaler i efterhand hade eventuellt kunnat leda till att ytterligare besök hade kunnat inkluderas i arbetet.

För att gruppera indikationerna för antibiotikaanvändning användes den Svenska djursjukhusföreningens diagnosregister som utgångspunkt. Detta fanns vara lämpligt eftersom inget dylikt register hade använts vid diagnosställandet utan dessa hade skrivits med egna ord, vilka dock naturligtvis var vetenskapligt och veterinärmedicinskt baserade. En sak som talade för att använda den Svenska djursjukhusföreningens diagnosregister, framför något annat system, som utgångspunkt var att det hade använts av Petersson (2003) och att jämförelse mellan de båda studierna därmed underlättades.

Ytterligare ett problem är att jag inte har kunnat hitta några bra uppgifter om resistensläget i Frankrike för olika viktiga patogena bakterier på hund.

Den absolut vanligaste anledningen till att antibiotika sattes in i den här studien var profylaktisk användning, främst vid olika kirurgiska ingrepp. Därefter följer problem i hud/underhud samt tandskrapning som viktiga indikationer för insättning av antibiotika. Tillsammans står dessa tre indikationer för mer än fyra femtedelar av behandlingarna (87% i oktober 2001 respektive 80% i mars 2002). Den stora profylaktiska användningen av antibiotika är anmärkningsvärd. Enligt Sveriges veterinärförbunds antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård (Bergvall et al, 2002) är indikationerna för sådan användning få. I denna studie har antibiotika dock även använts exempelvis vid normalkastrationer, både för tikar och hanhundar. Visserligen har längden av de insatta behandlingarna inte direkt studerats men av mängden antibiotika som förskrivits vid varje tillfälle får man uppfattningen att det rör sig om behandlingar över sju till tio dagar. Även detta är anmärkningsvärt eftersom profylaktisk användning av antibiotika längre än 24 timmar inte är indicerat (Bergvall et al, 2002).

En specialvariant av profylaktisk användning är insättandet av kombinationen metronidazol och spiramycin vid tandskrapningar. Om det över huvud taget behövs antibiotika vid tandskrapning är enligt Sveriges veterinärförbunds antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård (Bergvall et al, 2002) tveksamt utom som engångsbehandling till högriskpatienter. Exempel på högriskpatienter kan vara immunosupprimerade djur eller djur med hjärtinsufficiens. Vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala följer man dessa rekommendationer (Ann Pettersson, personligt meddelande). Vidare är valet av antibiotika diskutabelt. Till det fåtal patienter där antibiotika i samband med munsanering anses indicerat nöjer man sig vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala med amminopenicilliner (Ann Pettersson, personligt meddelande). Ytterligare en intressant sak att notera här är det faktum att det idag i Sverige inte ens finns några registrerade preparat med

kombinationen metronidazol och spiramycin. Metronidazol finns i ett antal preparat registrerade för humant bruk medan spiramycin finns för veterinärmedicinskt bruk som injektionsvätska till nötkreatur (FASS 2006, 2005). Även skillnaden mellan oktober 2001 och mars 2002 i förskrivning av kombinationen metronidazol och spiramycin är intressant. Under oktober 2001 utgör kombinationen 12% av alla förskrivningar medan den under mars 2002 står för hela 19%. Någon bra förklaring till denna skillnad är dock inte känd. Kanske är det en faktisk ökning i antalet hundar som munsaneras men det skulle även kunna vara en ren tillfällighet.

Det organsystem som i största grad anges i samband med terapeutiska behandlingar är hud/underhud. Antibiotika från ett flertal substansgrupper har använts men den vanligaste är cefalosporin. Att använda cefalosporiner vid infektioner i hud/underhud får anses vara ett bra val. Detta då sådana infektioner i hög grad orsakas av *Staphylococcus intermedius* vilka väldigt ofta är  $\beta$ -laktamasproducerande och därmed resistent mot exempelvis fenoxymetylpenicilliner och aminopenicilliner. Användningen av cefalosporiner till infektioner i hud/underhud är även utbredd vid djursjukhuset vid SLU, Uppsala Sverige (Pettersson, 2003).

Vissa intressanta saker ses om man jämför fördelningen av olika antibiotika förskrivna vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike i denna studie med det som Petersson (2003) såg vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala. Exempelvis är andelen  $\beta$ -laktamer (amoxicillin med klavulansyra inräknat) ungefär lika hög i båda studierna. Fördelningen inom gruppen skiljer sig dock åt rejält. I studien utförd i Sverige är användningen av amoxicillin med klavulansyra i det närmaste försumbar medan det i Frankrike står för 10% respektive 15% av användningen. Likaså används aminopenicilliner och cefalosporiner ungefär lika mycket i Frankrike medan insättande av aminopenicilliner i Sverige är dubbelt så vanligt som insättande av cefalosporiner (Pettersson, 2003). Noterbart är dock att enligt nyare statistik gällande hela Sverige så är förskrivningen av amoxicillin med klavulansyra i ungefär samma storleksordning, cirka 13 % av totala antalet förskrivningar, som i denna studie (Bengtsson et al, 2006). Vad skillnaderna i val av  $\beta$ -laktamantibiotika vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike respektive Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala beror på är omöjligt att säga. En iakttagelse är dock att vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala förskrivs amoxicillin med klavulansyra till många hundar med gastrointestinella symptom vilket inte alls ses vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike (Pettersson, 2003).

Att verkligen jämföra vilka indikationer som är vanligast i denna studie och i den gjord i Sverige av Petersson (2003) låter sig inte göras. Detta eftersom den svenska studien inte skiljer ut profylaktisk användning vilket görs i denna studie. Det man dock kan säga är att organsystemet hud/underhud är förknippat med stor antibiotikaanvändning i båda länderna. Även problem i könsorganen står för en relativt stor andel av antibiotikaanvändningen i båda studierna.

Även om det inte går att säga hur stor andel av besöken vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike under de studerade månaderna som resulterade i förskrivning av systemisk antibiotika verkar användningen ändå vara mindre restriktiv än vad som är fallet vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala. Exempel på detta anser jag vara att profylaktisk användningen i allmänhet är en så dominerande indikation samt det faktum att hundar som genomgår tandskrapning regelmässigt ordinerar systemisk

antibiotika. Även den annorlunda fördelningen av förskrivna  $\beta$ -laktamer, med en större andel amoxicillin med klavulansyra samt cefalosporiner vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike än vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala, kan ses som ett tecken på en mindre restriktiv användning av antibiotika. Det senare skulle dock även kunna vara en nödvändig anpassning till rådande resistensläge. Detta under förutsättning att resistensläget faktiskt är sämre i Frankrike än i Sverige. Ytterligare ett exempel på användning av antibiotika med bredare aktivitet vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike än vad som är fallet vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala är förstahandsvalet vid tandskrapningar. Vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike är det kombinationen metronidazol och spiramycin medan det vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala är amminopenicilliner.

## SAMMANFATTNING

Syftet med detta arbete var att studera antibiotikaförskrivningen vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike. Förhoppningen var även att kunna jämföra eventuella mönster i förskrivningen där med vad som setts i en likartad studie av Petersson (2003) vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala.

Antibiotika är en, inom veterinärmedicinen, mycket viktig sorts läkemedel och används både för att bota infektioner samt för att motverka att de uppstår. Användningen av antibiotika är dock inte helt okomplicerad med risken för resistensutveckling som kanske den största negativa faktorn. Resistens mot i alla idag kända antibiotika existerar och i princip alla patogena bakterier är potentiellt resistent mot ett eller flera antibiotika.

I denna studie har alla journaler för alla hundar som konsulterade smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike under oktober 2001 respektive mars 2002 kontrollerats för huruvida systemisk behandling med antibiotika satts in. När så var fallet noterades antibiotikasort, uppdelat efter ATCvet grupper, samt diagnos/diagnoser.

Totalt sett resulterade 292 besök (146 vardera månaden) i behandling med systemisk antibiotika. Substanser från sju olika ATCvet grupper samt ett kombinationspreparat med metronidazol och spiramycin förskrevs under oktober 2001. Under mars 2002 å andra sidan förskrevs det antibiotika endast från fem ATCvet grupper, samt kombinationen av metronidazol och spiramycin. Under både oktober 2001 och mars 2002 var andelen  $\beta$ -laktamantibiotika som förskrevs runt tre fjärdedelar, vilket är ungefär detsamma som i undersökningen gjord i Sverige (Petersson, 2003). Den inbördes fördelningen mellan aminopenicilliner och cefalosporiner var i princip helt jämn både under oktober 2001 och mars 2002. Andelen av den förskrivna  $\beta$ -laktamantibiotika som utgjordes av amoxicillin i kombination med klavulansyra var cirka en sjundedel under oktober 2001 och en femtedel under mars 2002. Största användningen av  $\beta$ -laktamantibiotika har varit profylaktisk, och då främst vid olika operationer. För cefalosporiner är även infektioner i hud och/eller underhud en vanlig indikation.

Efter  $\beta$ -laktamantibiotika är det kombinationen av metronidazol och spiramycin som stått förskrivits flest gånger. Skillnaden i förskrivning mellan oktober 2001 och mars 2002 är dock stor. Under oktober 2001 utgör kombinationen av metronidazol och spiramycin drygt tio procent av den totala förskrivningen medan den under mars 2002 utgör hela tjugo procent. Någon egentlig förklaring till denna skillnad är inte känd. Användningen av kombinationen metronidazol och spiramycin är främst profylaktisk. Antingen vid ren tandskrapning eller vid operationer, och då främst olika munhåleingrepp.

Att den profylaktiska användningen av antibiotika är så pass stor är intressant. Speciellt eftersom Sveriges veterinärförbunds antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård (Bergvall, 2002) menar att antibiotika endast ska användas profylaktiskt vid operationer där risken för efterföljande infektion är stor eller där en sådan skulle vara förödande för individen. Många av de besök där antibiotika använts profylaktiskt är dock smärre operationer exempelvis normalkastrationer.

Även om det inte är helt klarlagt tyder arbetet på att förskrivningen av systemisk antibiotika vid smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike är mindre restriktiv än vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala. Klart är dock att det vid



smådjurskliniken på Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, Frankrike generellt används antibiotika med bredare aktivitet än vid Klinikcentrum, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala.

## SUMMARY

The purpose of this retrospective study was to investigate the prescription of antibiotics to dogs at the small animal clinic at Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, France. The purpose was also to compare the possible prescription patterns in France with those seen in a similar study by Petersson (2003) at the small animal clinic at the Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.

Antibiotics are very important in veterinary medicine and are used both to treat infections and to prevent them. The use of antibiotics however is not without complications and the risk of developing antimicrobial resistance is of most concern. Resistance has been shown to exist against all currently known antibiotics and potentially all pathogenic bacteria could develop resistance to one or more antibiotics.

This study analysed the case records for all dogs presented to the small animal clinic at Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, France during October 2001 and March 2002 to identify patients which were treated with systemic antibiotics. For these cases the antibiotic used, classified according to the ATCvet system, and the indication for use was noted.

A total of 292 cases (146 per month) resulted in administration of systemic antibiotics. Substances from seven ATCvet groups and a product containing a combination of metronidazole and spiramycin were prescribed during October 2001. During March 2002 antibiotics from only five ATCvet groups and again the combination of metronidazole and spiramycin were prescribed. During both October 2001 and March 2002  $\beta$ -lactams accounted for about three quarters of all antibiotics prescribed, which is roughly the same as in the Swedish study (Peterson, 2003). The relative proportions of aminopenicillins and cephalosporins were equivocal during October 2001 and March 2002. The proportion of  $\beta$ -lactam antibiotics containing amoxicillin potentiated with clavulanic acid was one-seventh during October 2001 and one fifth during March 2002. The main reason given for administering  $\beta$ -lactam antibiotics was for prophylactic use, primarily peri- and post-operatively. Cephalosporins were also commonly used for problems in cutis or subcutis .

Apart from  $\beta$ -lactam antibiotics the combination metronidazole and spiramycin was the antibiotic prescribed most frequently. The difference in the number of prescriptions in October 2001 compared with March 2002 is, however, large. During October 2001 the combination metronidazole and spiramycin represent just over ten percent of the total prescriptions whereas during March 2002 it makes up no less than twenty percent. Any reason for this divergence in the prescription is not known. The main use of the metronidazole and spiramycin combination is prophylactic, either at a plain dental descaling or at surgical operations, mainly various dental procedures.

The predominant prophylactic use of antibiotics is notable. Especially since the Swedish Veterinary Associations antibiotic policy for dog and cat medical care (Bergvall, 2002) stress that antibiotics should only be used prophylactically peri- and post-operatively where the risk of infection is either great or could be devastating for the individual. In many of the occasions where antibiotics have been used prophylactically in this study are however, minor surgical operations such as standard castrations.

Even if it is not confirmed this work indicates that the prescription of systemic antibiotics at the small animal clinic at Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, France is less stringent than

what is the case at the small animal clinic at the Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala. Established however is the fact that at the small animal clinic at Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, France antibiotics are generally prescribed with a broader activity than at the small animal clinic at the Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.

## REFERENSER

- Adams, H.R. (eds) (2001) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8<sup>th</sup> edition. Iowa State University Press, Ames
- Alanis, A.J. (2005) Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Arch Med Res*, 36:697-705.
- Bengtsson, B., Greko, C., Grönlund-Andersson, U. (2006) Swedish veterinary antimicrobial resistance monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden
- Bergvall, K., Bohlin, H., Greko, C., Hoppe, A., Ingvast Larsson, C., Mannerfelt, T., Odensvik, K. och Wellander, M. (2002) AntibiotikapolICY för hund- och kattsjukvård, Sveriges veterinärförbund. [www.svf.se](http://www.svf.se); oktober 2006
- Blood, D.C. och Studdert, V.P. (eds) (1999) *Saunders Veterinary Dictionary*, 2<sup>nd</sup> edition. Harcourt Publishers Limited. sid. 73.
- Caprile, K.A. (1988) The cephalosporin antimicrobial agents: A comprehensive review, *J Vet Pharmacol Ther*, 11(1):1-32.
- Evans, R.S., Pestotnik, S.L., Classen, D.C., Clemmer, T.P., Weaver, L.K., Orme, J.F., Lloyd, J.F. och Burke J.P. (1998) A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J M*, 338(4):233–240.
- FASS 2006 (2005) Läkemedelsindustriföreningen. Elanders, Kungsbacka.
- FASS VET. 2006 (2005) Läkemedelsindustriföreningen. Elanders, Kungsbacka.
- Franklin, A., Greko, C., Grönlund-Andersson, U., Bengtsson, B. (2006) MRSA – nu också hos svenska hundar. *Svensk Veterinärtidning* 15:31-34
- Gerald, R.D och Gerald, L.M (1988) Drug Therapy: Beta-laktam antibiotics. *N Engl J M*, 318:419-426, 490-500.
- Gould, I.M. (1999) A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*, 43:459-465.
- Greenwood (eds) (2000) *Antimicrobial chemotherapy*. 4<sup>th</sup> edition. Oxford University Press, Oxford. sid 202.

- Hooper, D.C och Wolfson, J.S (1991) Drug Therapy: Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. *N Engl J M*, 324(6):384-394.
- Lawton, R.J., Raynor, D.K., Knapp P, Conner M.T., Lowe C.J., Closs, S.J. (2006) Promoting adherence to antibiotics: A test of implementation intentions. *Patient Educ Couns*, 61:212-218.
- Johnston J.J., Primus T.M., Buettgenbach T., Furcolow C.A., Goodall M.J., Slate D., Chipman R.B., Snow J.L., DeLiberto T.J. (2005) Evaluation and significance of tetracycline stability in rabies vaccine baits. *J Wildl Dis*, 41(3):549-58.
- Kristinsson, K.G. (1995) Multiresistant bATCeria in a Scandinavian perspective. *Nord Med*, 110(2):42-44, 54.
- Pettersson, A. VMD och universitetsadjunkt med specialistkompetens inom hundens och kattens sjukdomar. Personlig kommunikation 7 februari 2007.
- Petersson, L. (2003) Ordination av antibiotika till hund – en pilotstudie vid universitetsdjur-sjukhuset i Uppsala. *Examensarbete, Veterinärprogrammet*. SLU, Uppsala.
- Plumb, D.C. (2005) *Plumb's Veterinary drug handbook*. 5<sup>th</sup> edition. Blackwell Publishing Professional, Ames.
- Prescott, J.F., Baggot, J.D. och Walker, R.D. (eds) (2000) *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 3<sup>rd</sup> edition. Iowa State University Press, Ames.
- Rang, H.P., Dale, M.M. och Ritter, J.M. (eds) (1999) *Pharmacology*. 4<sup>th</sup> edition. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Wright, G.D. (2005) BATCerial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*, 57:1451-1470.
- Zwenson, J. (2007) Antibiotikaresistens hos bakterier isolerade från friska hundar i Sverige. *Examensarbete, Veterinärprogrammet*. SLU, Uppsala.