



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Utvärdering av effekten av Cortavance[®] vid behandling av otitis externa hos hund

En jämförelse med en referensbehandling (Surolan[®])

Harriet Noring

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:53*

Utvärdering av effekten av Cortavance® vid behandling av otitis externa hos hund: En jämförelse med en referensbehandling (Surolan®)

Evaluation of the efficacy of Cortavance® formulation for the treatment of otitis externa: Comparison with a reference treatment (Surolan®)

Harriet Noring

Handledare: Kerstin Bergvall, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Helene Hamlin, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0830

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Delnummer i serie: Examensarbete 2018:53

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: otitis externa, antibiotikaresistens, Cortavance

Key words: otitis externa, antibiotic resistance, Cortavance

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Inflammation affekterande öronens strukturer (otit) är idag ett vanligt förekommande problem hos hund och utgör orsaken till upp till 20 % av veterinärbesöken. Beroende på var inflammationen är lokaliserad benämns tillståndet för otitis externa, media eller interna. Av dessa är otitis externa, en inflammation i huden i den yttre hörselgången, vanligast förekommande.

Nästan samtliga, med ett undantag, idag tillgängliga registrerade produkter för behandling av extern otit hos hund innehåller tre olika aktiva komponenter: glukokortikoider och olika kombinationer av antibiotika och antimykotika. Användning av antibiotika och antimykotika selekterar för resistensutveckling hos mikroorganismer och resistenta stammar är ett problem som ökar och påverkar både veterinär- och humanvården. Cortavance® är en kutan lösning med hydrokortisonaceponat som enda aktiva ingrediens, en topikal glukokortikoid med antiinflammatorisk och klådstillande egenskaper vid inflammationer i huden. Preparatet har en minskad risk för de bieffekter som andra topikala glukokortikoider kan medföra och har i studier visat sig säkert att använda vid daglig eller intermittent behandling i upp till 70 dagar hos hundar med symptom på atopisk dermatit. Hypotesen är att adekvat inflammationskontroll även kan medföra avläkning av infektiös extern otit.

Denna prospektiva, randomiserade och enkelblindade studie fullföljdes av nio stycken privatägda hundar med spontant uppkommen extern otit. Vid fyra tillfällen i studien (dag 0, dag 7, dag 14 och dag 28) utfördes klinisk undersökning och cytologisk utvärdering av hundarna. Hundarna blev randomiserat tilldelade en behandlingsgrupp och behandlades av sina djurägare en respektive två gånger dagligen i 7-14 dagar. Syftet var att utvärdera effekten av hydrokortisonaceponat (Cortavance®) och bedöma preparatets lämplighet för behandling av otitis externa hos hund. Som referensbehandling valdes det vid extern otit vanligt använda preparatet Surolan®.

Studien visade att preparatet har lika god effekt vid behandling av en jästsvampsotit som Surolan® och är ett lämpligt alternativ för behandling av sådan otit, men att det kan vara nödvändigt att överväga behandling med antibiotika vid en bakteriell infektion. Vidare studier med större urvalsgrupp och fler bakteriellt infekterade öron bör göras för att utröna preparatets effekt vid behandling av bakteriella infektioner i samband med otitis externa. Studien indikerar att behandlingstiden för Cortavance® bör vara längre än 7 dagar för att fullständig avläkning ska erhållas.

SUMMARY

Inflammation affecting the ears (otitis) is a common problem in dogs and represents the reason for up to 20% of veterinary visits. Depending on where the inflammation is located in the ear the condition is called otitis externa, media or interna. Of these, otitis externa, an inflammation of the skin in the outer ear canal, is most common.

Almost all, with one exception, currently available products registered for the treatment of otitis in dogs contain three different active components: glucocorticoids and various combinations of antibiotics and antimycotics. Such antimicrobial treatment selects for development of resistance in bacteria and yeast, an increasing problem that affecting both veterinary and human medicine. Cortavance® is a cutaneous solution of hydrocortisone aceponate as the single active ingredient, a topical glucocorticoid with anti-inflammatory and anti-pruritic properties used to treat skin inflammation. The substance has a reduced risk of inducing side effects associated with other topical glucocorticoids and has been shown to be safe for use daily or intermittently for up to 70 days in dogs with clinical signs of atopic dermatitis. The hypothesis is that adequate control of inflammation can also lead to control of infectious external otitis.

This prospective, randomized and single blinded study was completed by nine privately owned dogs with spontaneous, acute otitis externa. On four occasions in the study (day 0, day 7, day 14 and day 28), clinical examination and cytological evaluation of the dogs were conducted. The dogs were randomized assigned a treatment group and were treated by their owners either once or twice daily for 7-14 days. The aim was to evaluate the effect of hydrocortisone aceponate (Cortavance®) and assess the suitability of the preparation for the treatment of otitis externa in dogs. As a reference treatment, the commonly used and licenced ear drop Surolan® was chosen.

The study demonstrated that Cortavance® was equally efficient as Surolan® in the treatment of yeast infected otitis externa and is a suitable alternative for treating such otitis. The use of antibiotics might though need to be considered if a bacterial infection is present. Further studies with a larger group of bacterially infected ears is warranted to determine the effect of the preparation in the treatment of bacterial infections associated with otitis externa. The study indicates that the treatment period for Cortavance® should be longer than 7 days for a complete cure.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Syfte.....	3
Litteratursökning.....	3
Litteraturöversikt	4
Örats anatomi.....	4
Öroninflammation.....	5
Etiologi och kliniska tecken.....	5
Diagnostik vid extern otit.....	7
Behandling.....	10
Komplikationer.....	11
Antibiotikaresistens.....	11
Antimykotikaresistens.....	13
Surolan®.....	14
Cortavance®.....	15
Syfte.....	15
Material och metoder.....	16
Studiedesign	16
Inklusions- och exklusionskriterier.....	16
Utförande.....	17
Statistisk analys.....	19
Resultat.....	20
Djurägarutvärdering.....	24
Biverkningar.....	24
Diskussion.....	25
Felkällor.....	28
Slutsats.....	29
Tack.....	30

Referenser.....31

Bilaga.....36

INLEDNING

Inflammation affekterande öronens strukturer (otit) är idag ett vanligt förekommande problem hos hund och utgör mellan 10-20 % av veterinärbesöken (Angus, 2004). Öronen är viktiga sinnesorgan och en inflammation i örat kan orsaka stort obehag hos den drabbade hunden och leda till problem med hörsel och balans. Beroende på var inflammationen är lokaliserad benämns tillståndet otitis externa, media eller interna. Av dessa är otitis externa, en inflammation i huden i den yttre hörselgången, vanligast förekommande (Bolinder *et al.*, 2006). Återkommande eller kroniska inflammationer kan leda till irreversibla vävnadsförändringar som motiverar kirurgiskt avlägsnande av delar av, eller hela hörselgången och även mellanöra (Lanz & Wood, 2004).

Otitis externa kan ge symptom som exempelvis klåda, huvudskakningar (Rosser, 2004), rodnad, svullnad, ökad mängd öronsekret och smärta från öronområdet (Kale & Aher, 2004). Den primära orsaken kan vara tillfällig i form av främmande kropp (corp al) eller ektoparasitos (Rosser, 2004). Den kan också utgöras av en kronisk sjukdom med hudaffektion (allergi, keratiniseringsdefekt eller endokrinopati) eller bestå av neoplastiska förändringar i hörselgången. Predisponerande faktorer så som hängande öron eller mycket hår i örongången utgör riskfaktorer för inflammation, medan sekundära och underhållande faktorer kan förvärra och hindra avläkning av otiten. För en god prognos vid behandling av otit är det viktigt att identifiera denna typ av komplicerande faktorer (Rosser, 2004).

En extern otit kan vara inflammatorisk utan infektion, eller vara bakteriellt och/eller fungalt infekterad (Boyen *et al.*, 2012). Behandlingen av extern otit inkluderar som regel topikal behandling ämnad att reducera den inflammatoriska reaktionen och i händelse av infektion även kontrollera densamma. En topikal behandling är att föredra framför systemisk av flera skäl. Dels utgörs otitis externa främst av en yttlig hudinflammation i hörselgången, där infektiösa organismer ofta koloniserar huden och finns i det exsudat som överproduceras. Därmed är processen relativt enkelt åtkomlig för lokal behandling. Den lokala behandlingen medger dessutom högre koncentration av läkemedel i epitel och lumen jämfört med vid systemisk behandling. Utöver detta är topikal behandling ofta mindre kostsam och orsakar minimalt antimikrobiellt selektionstryck på platser utanför det behandlade området (Boyen *et al.*, 2012). Systemisk behandling är reserverad för fall onåbara med topikal medicinering, i form av ockluderad hörselgång och/eller otit involverande mellan- eller inneröra (Baugh & Schaefer, 2012).

Nästan samtliga, med ett undantag, idag tillgängliga registrerade produkter för behandling av otit hos hund, innehåller tre olika aktiva komponenter: glukokortikoider och olika kombinationer av antibiotika och antimykotika (Fass 2017). Resistensutvecklingen har under de två senaste decennierna ökat och med anledning av det ökande globala problemet med antibiotikaresistens är en restriktiv användning av antibiotika essentiell, både inom veterinär- och humanvården (SVARM 2016). Antibiotikaresistens innebär att bakterier på olika sätt utvecklar en motståndskraft mot antibiotika, en process som visats korrelera med frekvent

användning av antibakteriella läkemedel (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009). Särskilt bredspektrumantibiotika selekterar för resistensutveckling hos bakterier. Därför är det viktigt att försöka finna alternativ till antibiotikaanvändning och i fall då behandlingsalternativ saknas göra en resistensbestämning före antibiotika sätts in.

Många organisationer arbetar för en minskad antibiotikaresistens och en av dessa är Världshälsoorganisationen (WHO, 2017). Som en del i deras arbete har organisationen delat in antibiotika i tre kategorier: *används*, *används med försiktighet* och *sparas på*. Vid ett sammanträde i maj 2015 godkändes en global handlingsplan för att säkerställa att infektionssjukdomar förebyggs och behandlas med säkra och effektiva läkemedel, med syftet att bland annat minska antibiotikaresistensen. Handlingsplanen har som mål att förbättra förståelsen för antibiotikaresistens, stärka forskning och övervakning, minska utbredningen av infektioner, optimera antibiotikaanvändningen samt säkerställa att satsningar för att motverka antibiotikaresistens är hållbara (WHO, 2017).

Vid infektioner i samband med hundens otitis externa är det främst resistensutveckling hos *Staphylococcus pseudintermedius* som utgör ett problem (SVARM, 2016). Meticillinresistenta *S. pseudintermedius* (MRSP), men även meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), har isolerats från hundar med otit. Dessa typer av bakterier är opportunister med zoonotisk potential och går att finna i öronen även hos friska hundar (Boyen *et al.*, 2012). Vid öroninflammation bildas gynnsamma förutsättningar för dem att föröka. Många isolat visar även resistens mot andra klasser av antibiotika. Statens veterinärmedicinska anstalt tillsammans med Folkhälsomyndigheten har tagit fram en rapport, SWEDRES-SVARM, för att monitorera antibiotikaresistens och antibiotikaanvändning i Sverige (SVARM, 2016). Denna rapport ges ut årligen och 2016 rapporterades 55 fall av MRSP i Sverige. Av dessa var 53 stycken från hund och detta antal utgör en ökning jämfört med hur det såg ut för bara två- tre år sedan. För 45 av isolaten var provtagningsplatsen känd och av dessa var 14 från hud, den externa hörselgången inräknad. Multiresistens förekom hos 28 % av de *S. pseudintermedius* som SVA typade och 34 % av dem var resistenta mot fem eller fler antibiotika. För att hejda utvecklingen från att eskalera ytterligare är det viktigt att både inom veterinär- och humanvården försöka minimera antibiotikaanvändningen och hitta alternativa möjligheter till behandling (SVARM, 2016). I enlighet med den nationella veterinära antibiotikapolicyn ska antibiotika endast användas om bakteriell infektion föreligger och denna inte kan läka ut utan antibiotika (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009).

Topikal behandling med kortikosteroider ensamt har visat sig vara lika effektivt som utvärtes antibiotika och kortikosteroid i kombination för att reducera hudkolonisation med *S. aureus* hos människa med allergiska eksem (Bi *et al.*, 2006). Kortison har även visats kunna reducera *S. aureus* biofilm (Goggin *et al.*, 2014). Vid en studie avseende effekten av topikal behandling vid jästsvampsotiter jämfördes antimykotika (ekonazol) med en kortikosteroid (betametason)

(Eriksson, 2007). Öron behandlade med betametason resulterade i klinisk och mikrobiell avläkning i 86 % av fallen, vilket var betydligt mer jämfört med ekonazol-behandlade öron där 29 % avläkte mikrobiellt och 14 % både kliniskt och mikrobiellt.

Syfte

Syftet med studien var att utvärdera effekten av hydrokortison aceponat (Cortavance®) och bedöma preparatets lämplighet för behandling av otitis externa hos hund. Som referensbehandling valdes det för extern otit vanligt använda och väl dokumenterade preparatet Surolan®. Om resultatet av jämförelsen med referensbehandlingen visar på att Cortavance® är ett lämpligt alternativ kan det bidra till minskad användning av antibiotika för denna vanligt förekommande indikation. Detta skulle i så fall bidra till att minska risken för resistensutveckling mot antibiotika och antimykotika. De frågeställningar som ska besvaras i studien är om Cortavance® är effektivt vid behandling av akut uppkommen otitis externa hos hund och om Cortavance® därmed skulle kunna vara ett fullgott alternativ till behandling med örondroppar innehållande antibiotika och antimykotika.

Litteratursökning

Litteratursökning skedde genom sökningar i databaserna Google Scholar, Web of Science och PubMed. De sökord som användes vid sökningarna var otitis externa, otitis media, otitis interna, dog, canine, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius*, antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, *Otodectes cynotis*, *Demodex*, ear och cytology. Dessa användes enskilt eller i kombination. Ytterligare artiklar hittades via lästa artiklarsreferenslistor.

LITTERATURÖVERSIKT

Örats anatomi

Örat är ett viktigt sinnesorgan som används av människor och däggdjur för att uppfatta ljud och rörelse samt för balanskontroll. Öronen förekommer i par hos djur, vilket förbättrar förmågan att uppfatta ljud, underlättar positionsbestämningen och förbättrar balansen. Örats anatomi kan delas in i tre olika delar: ytterörat, mellanörat och innerörat (Huang *et al.*, 2009). Ytterörat består av öronmusslan och den yttre hörselgången, som sträcker sig ner till trumhinnan (Kennis, 2013).

Öronmusslans anatomi kan variera mycket mellan olika raser och det är det distala aurikulära brosket som avgör storleken och formen (Cole, 2004). Det aurikulära brosket är hudbeklätt på båda sidor och är i spetsen av öronmusslan tunt för att sedan bli tjockare vid den proximala änden, där det bildar formen av en tub. Medialt på väggen i hörselgångens proximala del finns en transversell ås som kallas antihelix och mitt emot den finns en oregelbunden fyrkantig broskplatta. Broskplattan benämns tragus och utgör den laterala gränsen av hörselgångens proximala del. Rostralt om denna finns en krura. Det är den mediala kruran till helixen, den båge som utgör örats yttre gräns och som skiljs åt från tragus av incisura tragohelicina. Kaudalt om tragus finns antitragus, en tunn och utdragen broskbit. Tragus och antitragus skiljs åt av incisura intertragica, en fördjupning som kan ses i örat hos däggdjur. Hos vissa hundraser kan det distalt om antitragus finnas en kutan ficka, men den förekommer inte hos samtliga hundar (Cole, 2004).

I höjd med tragus, antitragus och antihelixer börjar den vertikala hörselgången (Cole, 2004). Den löper ventralt och svagt rostralt, för att sedan vrida sig medialt och bilda den horisontella hörselgången. Den horisontella hörselgången består av aurikulärt brosk och vid dess bas finns det ett separat band med annulärt brosk. Det annulära brosket är genom fibrös bindväv förbundet med den osseösa delen av den yttre hörselgången (Cole, 2004).

Hörselgången utlinjeras av hud som innehåller hårlikliklar och två olika sekretoriska körtlar; talgkörtlar och apokrina körtlar (Huang *et al.*, 2009). Talgkörtlar producerar olika fettsyror, medan apokrina körtlar producerar mukopolysaccharider och fosfolipider. Apokrina körtlar finns i störst antal nära trumhinnan, men utbredningen av körtlar kan variera hos olika raser (Huang *et al.*, 2009).

Trumhinnan är ett konkavt semitransparent membran som är tunt i mitten och tjockare i kanterna (Cole, 2004). Det separerar den yttre hörselgången från mellanörat och kan delas in i två delar; pars flaccida och pars tensa. Pars flaccida är den övre delen av trumhinnan och innehåller små blodkärl. Pars tensa är den motsvarande nedre delen och medan pars flaccida är rosa, är pars tensa mer pärlgrå i färgen med strängar som strålar utåt. Pars tensa fäster in till omkringliggande benvävnad genom annulus fibrocartilagenous, en fibro-kartilaginös ring som fäster in till den osseösa ringen i den yttre hörselgången med hjälp av fibrös vävnad (Cole, 2004).

Proximalt om trumhinnan finns den del av örat som kallas för mellanörat (*auris media*) och som är lokaliserad mellan ytter- och innerörat (Lanz & Wood, 2004). Mellanörat formas av ett smalt och snedställt utrymme som kallas trumhålan. Trumhålan består hos hundar av en liten fördjupning dorsalt (*recessus epitympanicus*) och ventralt av en blåsa (*bulla tympanica*). I trumhålan är också tre hörselben lokaliserade, vilka benämns hammaren, städet och stigbygeln. Dorsokranialt kommunicerar trumhålan med små hålrum som finns i tinningbenet och ventrokaudalt har det kontakt med pars nasalis pharyngis i svalget genom örontrumpeten, *tuba auditiva*. Det är örontrumpeten som binder samman trumhinnan med innerörat (Lanz & Wood, 2004).

Innerörat (*auris interna*) består av en benlabyrint som är täckt av benhinna och som avgränsas från mellanörat genom det ovala fönstret, ett membran som fäster mellan stigbygeln i mellanörat och hörselsnäckan (Lanz & Wood, 2004). Hörselsnäckan är den del i benlabyrinten som stimuleras av ljud genom att sinnessceller som finns i den registrerar rörelser från det ovala fönstret. Informationen förs sedan vidare via balans- och hörselnerven (*N. vestibulocochlearis*) till hjärnan. I slutet av hörselsnäckan finns det runda fönstret, ett membran som leder ut till örontrumpeten. Förutom hörselsnäckan består benlabyrinten också av vestibulum och de tre vätskefyllda båggångarna, som ingår i balansorganet (Lanz & Wood, 2004). I samtliga delar av örat kan det uppstå komplikationer och det vanligaste öronproblemet hos hundar är inflammatoriska förändringar (otit) (McKeever & Torres, 1997).

Öroninflammation

Otit benämns i dagligt tal som öroninflammation och 10-20 % av alla hundar uppskattas vara drabbade (Cole, 2004). Beroende på vilka delar i örat som är involverade i inflammationen benämns otiten för otitis externa, media eller interna (Jacobson, 2002). Vanligast av dessa är otitis externa, som innebär en inflammation lokaliserad i huden i de yttre hörselgångarna. En inflammation i dessa delar kan uttrycka sig på olika sätt och kan delas in efter om inflammationen är unilateral eller bilateral, akut eller kronisk. Den kan också klassificeras efter den typ av exsudat som bildas och kan då vara exempelvis ceruminös eller suppurativ. Typen av exsudat kan i vissa fall ge en ledtråd till vad som orsakat otiten, precis som färgen på det cerumen som produceras i en ökad mängd vid otit (Jacobson, 2002). Studier har visat att i fall av otit där det förekommer jästsvamp och/eller kockoida bakterier är det vanligare att exsudatet är brunt än att det är klart eller gult (Fraser *et al.*, 1970; Erb *et al.*, 2003). Vid gult exsudat ökar sannolikheten att en infektion med gramnegativa bakterier föreligger (Kristensen *et al.*, 1996).

Etiologi och kliniska tecken vid extern otit

Extern otit är mer av ett syndrom än en diagnos och kan orsakas av allt från främmande kropp (corp al) i örat till allergi hos hunden (Grandmange *et al.*, 2013). Utveckling av otit är ofta multifaktoriellt och faktorer som påverkar uppkomst och utveckling av tillståndet brukar delas in i fyra olika kategorier: predisponerande, primära, sekundära och underhållande faktorer. Vissa företeelser kan tillhöra flera kategorier, till exempel infektioner som kan

vara både sekundära och underhållande faktorer (Rosser, 2004).

Predisponerande faktorer medför en ökad risk för otit, men måste inte orsaka densamma (Jacobson, 2002). Sådana faktorer kan vara den anatomiska utformningen av örat, exempelvis hängande öronlappar, mycket hår i hörselgången, medfött eller förvärvat förträngda (stenotiska) hörselgångar eller trauma. Trauma kan orsakas iatrogen genom exempelvis användning av bomullstoppar vid rengöring av öronen, borttagning av hår från hörselgången eller behandling av öronen med retande lösningar (Rosser, 2004). Även obstruktion i örat orsakat av till exempel polyper eller tumörer kan predisponera för otit, då det förhindrar eliminering av exsudat och deskvamerede epitelceller från hörselgången. Långhåriga raser drabbas i högre grad av otitis externa än korthåriga raser, troligtvis på grund av mer riklig apokrin körtelvävnad, vilket predisponerar för tillståndet (Huang, Little & McNeil, 2009).

Primära etiologiska faktorer medför konsekvent att inflammation uppstår (Rosser, 2004). Dit hör exempelvis främmande kropp i örat, allergi, ektoparasitoser, seborrhoiska tillstånd, endokrinopatier eller neoplasier. Av parasiterna står *Otodectes cynotis* för 5 till 10 % av alla fall med otitis externa hos hund och även exempelvis *Demodes canis* kan orsaka inflammation i ytterörat. Vid allergier är otitis externa så vanligt förekommande att det ingår som ett av åtta diagnostiska kriterier för atopisk dermatit hos hund (Favrot *et al.*, 2010). Återkommande extern otit är ibland det första och enda tecknet på att hunden lider av allergi. Det kan förekomma hos upp till 80 % av de hundar som har en födoämnesallergi och av dessa har 25 % inga andra tecken på allergi (Bdolah-Abram *et al.*, 2011).

Sekundära faktorer är inte direkt orsak till otiten, men förvärrar tillståndet oberoende av etiologi (Grandmange *et al.*, 2013). Exempel på sådana faktorer är infektioner, stenotiska hörselgångar, hängande öronlappar och trauma mot örat (Rosser, 2004). Ett överflöd av fukt kan också vara en sekundär faktor, då det kan leda till maceration (uppluckring) av hudens yttersta lager i hörselgången. Det skadar den barriär som normalt skyddar mot infektioner.

Den sista kategorin är underhållande faktorer. Det är faktorer som förhindrar avläkning och till denna kategori räknas till exempel progressiva patologiska vävnadsförändringar, otitis media och infektioner i örat (Jacobson, 2002). En infektion som uppstår i de yttre hörselgångarna är sällan eller aldrig den primära orsaken till en otitis externa, utan uppkommer sekundärt till följd av den förändrade mikromiljön som skapas vid inflammation och som är en gynnsam förutsättning för proliferation och kolonisation av mikroorganismer (Rosser, 2004). Mikroorganismerna är ofta opportunister som kan isoleras från örat även hos friska hundar. Bakterier som är vanliga att finna vid infektiös otitis externa är främst *Staphylococcus pseudintermedius* och vid mera kroniska eller recidiverade fall *Pseudomonas aeruginosa* (Grandmange *et al.*, 2013). Det förekommer en resistensproblematik kring båda bakterierna och den sistnämnda bakterien orsakar ofta en medicinskt svårkontrollerad otit (Davis *et al.*, 2017). Andra bakterier som kan förekomma vid en otit är *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (Cieslicki *et al.*, 2013), *Corynebacterium* spp,

Enterococcus spp, *Streptococcus* spp (Rosser, 2004) och *Klebsiella* spp (Murphy, 2001). Hos hundar som tidigare behandlats med antibiotika förekommer det att *S. schleiferi* isoleras vid infektion i örat (Davis *et al.*, 2017).

Även opportunistiska jästsvampar kan ge överväxt och infektion vid en otitis externa. Av dessa är *Malassezia pachydermatis* den mest vanligt förekommande (Lyskova *et al.*, 2007) och har rapporterats förekomma i 33-72 % av fall med otitis externa enligt olika källor (Farmaki *et al.*, 2007; Campbell *et al.*, 2010; Bdolah-Abram *et al.*, 2011; Deboer & Layne, 2016). Även andra jästsvampar från släktet *Malassezia* och jästsvampen *Candida albicans* förekommer, men är långt ifrån lika vanliga (Jacobson, 2002). I en studie gjord av Campbell *et al.* (2010) kunde en ökad mängd cerumen relateras till en ökad sannolikhet för påvisande av *Malassezia pachydermatis*. Cerumen består av deskvamerade epitelceller och sekret som utsöndras av talg- och apokrina körtlar. Det innehåller olika fettsyror med antibakteriella och mykostatiska egenskaper och cerumen kan hos en frisk hund utan inflammation främja uttransport av hudceller (epitelial migration) och skydda huden. Vid en otitis externa minskar dock volymen talgkörtlar i förhållande till apokrina körtlar, vilka ökar i storlek. Innehållet i sekretet blir mer voluminöst och lättflytande och då mängden fettsyror minskar samtidigt som mängden triglycerider ökar och pH förändras skapas en miljö som är gynnsam för proliferation av den lipofila *Malassezia pachydermatis* (Campbell *et al.*, 2010).

Öroninflammation kan vara uni- eller bilateral (Rosser, 2004). Kliniska tecken som hundar med otitis externa kan uppvisa är exempelvis klåda, huvudskakningar, ibland illaluktande och ökad mängd sekret i öronen (Rosser, 2004) samt rodnad, svullnad och smärta från öronområdet (Kale & Aher, 2004). Klådan och huvudskakningarna kan leda till blödning mellan öronbrosk och öronlappens hud, så kallat othematom (Jacobson, 2002). En hund med normalt sett upprättstående öron kan uppvisa ”slokande” öra vid inflammation (Kale & Aher, 2004). Det förekommer dock att en hund inte uppvisar några kliniska tecken över huvud taget förrän otiten är långt gånge (Cole, 2004).

Diagnostik vid extern otit

Vid misstanke om otitis externa är det lämpligt att börja med en anamnes, eftersom den kan bidra till att finna den primära orsaken till otiten (Rosser, 2004). Den kan också visa på vilka predisponerande, sekundära och underhållande faktorer som kan förekomma vid den specifika patientens otit. Förutom generella frågor om patienten bör även frågor så som exempelvis hur länge hunden haft problem med öronen, om tecken på otit har förekommit vid tidigare tillfällen, hur problemen med öronen manifesterat sig och om fler djur i hushållet har några problem ställas (Rosser, 2004).

En efterföljande allmän klinisk undersökning är viktig på samma grund som anamnesen och kan bidra till att finna den primära orsaken eller ge ledtrådar till vad den primära orsaken skulle kunna vara (Rosser, 2004). Utöver denna undersökning är också en dermatologisk

undersökning betydelsefull i sökningen efter orsaken till otiten och för korrekt behandling av den. Särskild uppmärksamhet bör riktas mot bland annat tecken på hudsjukdom, framför allt allergi och seborrhoisk hudsjukdom (Rosser, 2004).

Med hjälp av direktmikroskopering av öronsekret kan parasiter som exempelvis *Otodectes cynotis* och *Demodex* spp påvisas (Angus, 2004). *Otodectes cynotis* kan vid stora angrepp visualiseras direkt med hjälp av otoskopering av infekterade öron. Vid mindre angrepp kan en bomullstops rullas mot huden som utlinjerar den yttre hörselgången. Material som fastnat på topsen placeras i några droppar mineralolja som droppats på ett objektsglas. Ett täckglas läggs ovanpå materialet och objektsglasat placeras i mikroskopet. 40x förstoring är vanligtvis tillräcklig för att kunna identifiera skabbdjuret, som är mellan 250-280 µm breda och 320-450 µm långa, beroende på om det är en hona eller en hane. Kroppsformen är rund till oval och de har 8 ledade ben. Benen har i vissa fall korta och oledade pedikler i slutet, på vilka det sitter sugmekanismer i änden. Andra stadier av *O. cynotis* som kan identifieras via mikroskopering är deutonymf, protonymf eller sexbenta larver, som alla är något mindre än de fullvuxna skabbdjuret. Äggen är 100-210 µm och kan ofta ses inbäddade i keratinöst debris. *Demodex* spp. går till skillnad från *O. cynotis* inte att se med blotta ögat. Det är dock möjligt att se de långsmala och cigarrformade kvalstren i mikroskop, och trots att de har hårfolliklar som predilektionplats kan parasiten ibland påvisas vid svabbprov ur öron (Angus, 2004).

Provtagning för cytologisk undersökning är ett viktigt och outhärligt hjälpmedel vid bedömning av otitis externa (Jacobson, 2002). Cytologiskt kan mängden jästsvampar, morfologisk typ och mängd av bakterier och inflammatoriska celler bedömas. Sensitiviteten för påvisande av mikrobiella komponenter är högre vid cytologisk undersökning jämfört med odlingsprov. I en studie av Huang *et al.* var sensitiviteten 100 % för att finna *Malassezia pachydermatis* vid en cytologisk undersökning, medan den vid odling endast var 50 % (Huang *et al.*, 1993). En cytologisk undersökning kan dessutom påvisa eventuell förekomst av svamphyfer, öronvax, keratinöst debris eller neoplastiska celler (Jacobson, 2002). Prov tas genom att en bomullstops förs ned i vardera öra och rullas mot huden som utlinjerar den yttre hörselgången. Det material som fastnat på topsen stryks sedan ut på ett objektsglas som färgas in och undersöks i ett mikroskop under 1000x förstoring.

Ett odlingsprov är relevant att ta vid misstanke om förekomst av antibiotikaresistent bakteriestam och i samtliga fall där stavformiga bakterier har påvisats vid cytologisk undersökning (Jacobson, 2002). Detta med anledning av att den vanligaste stavformiga bakterien som isoleras från hundar med otitis externa är *Pseudomonas aeruginosa*, en bakterie som uppvisar ett problematiskt resistensmönster som behöver klarläggas i det enskilda fallet. En odling har dessutom konstaterats ha högre sensitivitet jämfört med cytologiproov vid *Pseudomonas*-infektioner (Jacobson, 2002). Odlingar i samband med konstaterad eller misstänkt öroninflammation hos hund görs på nötblodplattor och bromkresollaktospurpur- plattor (blåplattor) för odling av bakterier, samt sabouraud agar (SAB) för odling av jästsvamp (Bagge/SVA, 2017). *Pseudomonas aeruginosa* odlas på en

speciell platta med pseudomonas isolation agar (PIA-platta). Denna platta odlas precis som nötblod- och blåplattorna i 37°C under först 1 dygn innan preliminär avläsning och sedan i ytterligare 1 dygn innan slutlig avläsning. SAB odlas i 30°C i 5 dagar. Typning av bakterier utförs enligt metoder beskrivna av Carter *et al.* (1994). Efter odlingen görs en resistensbestämning på en 96-håls mikrotiterplatta (VetMIC, SVA) av de bakterier som odlats fram. Mikrotiterplattan innehåller 14 olika intorkade antibiotika som får inkuberas i 37°C i 16-18 timmar. Därefter läses plattan av och lägsta koncentrationen där ingen synlig växt eller där den mest signifikanta reduktionen av växt sker fastställs (Bagge/SVA, 2017).

Därefter är det lämpligt att otoskopera öronen, vilket bör ske med autoklaverade öronkoner, en för vardera öra (Jacobson, 2002). Vid riklig sekretmängd kan hunden behöva behandlas några dagar innan det går att se hörselgångens nedre delar med otoskop. I lindriga fall räcker rengöring med kommersiellt öronrengöringsmedel för att hörselgången ska kunna visualiseras (Cole, 2004). Vid kliniskt inflammatoriska förändringar (erytem, klåda, smärta) kan behandling inledas i enlighet med fynd vid cytologisk undersökning av sekret från hörselgången tills återbesök om hunden inte uppvisar kliniska tecken indikerande mediaotit. Om hörselgången är ockluderad och stenotisk behöver systemisk kortikosteroidbehandling ges i 1-3 veckor för att minska inflammation och svullnad (Cole, 2004). I samtliga fall där kliniska tecken på mediaotit föreligger (facialis pares, Horner's syndrom, nervös konjunktivitis sicca, torr nos, nedsatt hörsel, huvudskakningar, mukos i yttre hörselgången, smärta vid palpation av bulla tympanica eller vid öppnande av mun) behöver bilddiagnostik övervägas och öronen spolade och inspekteras under narkos (Bruehschwein *et al.*, 2016).

Med otoskopering kan bland annat hörselgångens diameter bedömas, mängd och typ av exsudat, huruvida trumhinnan är hel eller inte samt eventuell ulceration eller förekomst av proliferativa förändringar (Jacobson, 2002). Dessutom kan i förekommande fall även främmande kroppar eller parasitangrepp identifieras. Otoskopering bör utföras av båda öronen, även om otiten misstänks vara unilateral (Cole, 2004). Skulle båda öronen vara påverkade ska det minst påverkade örat undersökas först och kon till otoskopet ska bytas mellan undersökningen av respektive öra. Om hunden upplever smärta vid undersökning av öronen kan sedering med smärtlindring vara nödvändig för att på ett djurskyddsmässigt korrekt sätt möjliggöra för veterinären att utföra en grundlig otoskopering. För korrekt otoskopering ska spetsen på konan som sitter på otoskopet föras in vid incisura intertragica samtidigt som den yttre hörselgången förlängs genom att med ett grepp föra öronmusslan uppåt och utåt. Hörselgångens hud är vanligtvis ljus rosa och slät. Hörselgången innehåller normalt minimalt med exsudat och beroende på ras mer eller mindre hår. Även diametern på öppningen av den vertikala hörselgången varierar med rasen på hunden, men på den plats där den vertikala hörselgången går över till att bli horisontell ska diametern vara mellan 5 och 10 mm. Genom att rotera otoskopet dorsalt och rostralt bör den genomskinliga trumhinnan och stria mallearis kunna ses (Cole, 2004).

Behandling vid extern otit

För att kunna bota otitis externa är det viktigt att först och främst försöka identifiera primär orsak (Bolinder *et al.*, 2006). Detta är ur prognostisk synpunkt kanske det allra viktigaste vid recidiverande otit, då otillräcklig hantering av primär orsak ofelbart leder till recidiv av otiten. Förutom att identifiera och behandla den eller de primära orsakerna är det också viktigt att hantera eventuella sekundära, och underhållande faktorer. Dessa kan annars försvåra behandlingen, förvärra otiten och förhindra avläkning. I de fall predisponerande faktorer föreligger, behöver även dessa adresseras för att minimera risken för recidiv (Bolinder *et al.*, 2006).

Den påvisade externa otiten behöver åtgärdas i enlighet med fynd kliniskt, cytologiskt samt eventuellt även i enlighet med resultat av odlingsprov och bilddiagnostik (Jacobson, 2002). Resultat av behandlingen behöver följas med återkontroll tills otiten är avläkt. Topikal behandling är att föredra framför systemisk behandling, eftersom risken för biverkningar och recidiv minskar (Baugh & Schaefer, 2012). Dessutom har topikal behandling minimalt antimikrobiellt selektionstryck på platser utanför det behandlade området (Boyen, 2012), vilket även minskar risken för resistensutveckling hos mikroorganismer (Baugh & Schaefer, 2012). Den topikala behandlingen resulterar dessutom i högre lokala koncentrationer av antibiotika jämfört med vid systemisk behandling (Baugh & Schaefer, 2012) och det är i många fall lättare att behandla med topikala preparat (Boyen, 2012), vilket underlättar compliance hos djurägaren (Grandmange *et al.*, 2013). Systemisk behandling är reserverad för fall där processen ger övergrepp på inre strukturer i örat eller där hörselgången är ockluderad och därmed omöjliggör topikal behandling (Baugh & Schaefer, 2012). I vissa fall av lindrigare otiter kan rengöring med något av de på marknaden förekommande öronrengöringsmedlen vara tillräcklig.

För topikal behandling finns ett antal olika registrerade läkemedel att tillgå (Dufour & Rème, 2010). Vid icke-infektiös inflammation är topikal behandling med kortikosteroid tillräckligt för att kontrollera den inflammatoriska reaktionen. Kortikosteroider minskar dessutom aktiviteten i de sekretoriska körtlarna i huden. Vid långtidsbehandling kan dock bieffekter som exempelvis alopeci och hudatrofi uppstå (Olivry & Sousa, 2001). Den för närvarande enda registrerade produkten för behandling av extern otit hos hund utan innehåll av antibiotika har kortikosteroid av typen triamcinolon, en glukokortikoid med måttlig styrka, samt salicylsyra som verksamma substanser (Paterson, 2016). Vid påvisande av mikrobiell infektion används ofta något av de på marknaden registrerade preparaten för hund innehållande antiinfektiva medel i kombination med glukokortikoid. Val av produkt bör ske utifrån vilken/vilka mikroorganismer som påvisats och vid förekomst av *Pseudomonas*-infektion alltid i enlighet med resistensbestämning. Valet styrs även av ototoxicitetsrisk samt möjlig compliance (Paterson, 2016). Behandlingen pågår till avläkning konstaterats vid återbesök med cytologisk undersökning, vilket ofta tar minst 7 dagar och ofta upp till 2-3 veckor (Grandmange *et al.*, 2013). Det finns även preparat som distribueras på klinik och sedan har effekt i en vecka, varvid ägaren själv inte behöver hantera öronen och heller

inte kommer att ha medicinrester kvar i hemmet (Blake *et al.*, 2017; Cena *et al.*, 2017). För att otiten ska kunna läka ut är det också viktigt att regelbundet rengöra öronen och därför spelar även djurägarcompliance en essentiell roll för en lyckad behandling av otitis externa (Grandmange *et al.*, 2013). Compliance underlättas av preparat som är lätta att administrera och som inte behöver ges så ofta. Vid *Pseudomonas*-infektion kan behandlingen dessutom behöva kompletteras med regelbunden spolning av infekterad hörselgång under narkos tills infektionen är utläkt (Paterson, 2016).

Komplikationer

Om en akut otitis externa blir felaktigt eller otillräckligt behandlad, eller om identifiering och åtgärd av primär faktor misslyckas kan inflammationen bli kronisk eller kroniskt recidiverande (Jacobsson, 2002). Detta riskerar att orsaka komplikationer i form av vävnadsförändringar, som över tid kan bli irreversibla i örat. Inflammationen kan ge upphov till att apokrina körtlar dilaterar, blir cystiska och ökar sin utsöndring. Ödembildning kan uppstå i huden, som över tid sedan utvecklas till fibros. Om ödem eller fibros orsakar ocklusion av hörselgången kan det sekret som produceras inte elimineras via hörselgång ut i öronmussla (Jacobson, 2002). Ackumuleringen av material kan då leda till ruptur av trumhinnan (Rosser, 2004). Därmed har inflammationen även kommit att involvera mellanörat och en otitis media utvecklas. En sådan utveckling sker ungefär i 16 % av fallen med akut otitis externa och i upp till 80 % av de kroniska fallen (Gotthelf, 2004). Det kan även bildas kolesteatom (en "hudcellsboll") i örat, som kan skada omgivande vävnader, trumhinnan, hörselbenen och omgivande benstrukturer (Jacobsson, 2002). En sådan komplikation räknas som en underhållande faktor som hindrar inflammationen från att läka av. Den hyperplasi av epidermis, dermis och hårfolliklar som uppstår vid otitis externa (Huang, Little & McNeil, 2009) kan även leda till en progressiv mineralisering av vävnader omkring den yttre hörselgången, vilket är irreversibelt och orsakar smärta och ocklusion av hörselgången (Rosser, 2004). När sådana förändringar har uppstått är medicinsk behandling inte kurativ och kirurgisk hantering är nödvändig.

Enligt en studie gjord av Angus *et al.* (2002) är vissa raser mer drabbade av förändringar vid kronisk otit, så som svår hyperplasi och utvidgning av apokrina körtlar, än andra raser. Av de som utvärderades i studien förekom dessa förändringar hos 70 % av cocker spaniel-hundarna, men endast hos 31 % av andra raser (Angus *et al.*, 2002).

Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens innebär att bakterier på olika sätt utvecklar en motståndskraft mot antibiotika. Upprepad användning av antibiotika har associerats med ökad risk för resistensutveckling (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009). Det finns ett flertal olika mekanismer som kan ge upphov till antibiotikaresistens och resistens kan vara antingen medfödd/naturlig eller förvärvad (Fanning *et al.*, 2011). Förvärvning av antibiotikaresistens sker antingen genom att det uppstår en mutation hos bakterien eller genom att bakterien tar upp antibiotikaresistensgener. Medfödd resistens mot vissa antibiotika finns hos bakterier

som saknar strukturer via vilka det specifika antibiotikumet verkar.

Generellt kan antibiotikaresistens hos bakterier uppkomma på fem olika sätt: mutationer i målenzymet, enzymatisk modifiering eller nedbrytning av antibiotika, aktivt utflöde av antibiotika från cellen, minskad permeabilitet för antibiotika och förvärvande av alternativa metaboliska vägar (Gevaert *et al.*, 2014). Bakterier kan till exempel skydda sig mot betalaktamantibiotika, en grupp antibiotika som påverkar uppbyggnad av bakteriens cellvägg (Fanning *et al.*, 2011), genom att producera betalaktamaser, enzym som bryter ned antibiotikans betalaktamasring (Gevaert *et al.*, 2014). Betalaktamresistens kan även uppkomma genom en förändring av antibiotikans målenzym via så kallade penicillinbindande proteiner (PBPs) (Dale *et al.*, 2012). Antibiotikaresistensgener kan spridas mellan bakterier vertikalt eller horisontellt. När resistens nedärvs vid bakteriedelning benämns överföringen vertikal. Icke nedärvd, horisontell spridning av resistens kan ske mellan bakterier av olika eller samma art. Sådan överföring kan ske med plasmider, via transformation eller via transduktion. Plasmider är små ringformade DNA-molekyler som finns i många bakteriers cytoplasma (Dale *et al.*, 2012). En sträng av plasmidens DNA överförs till en bakteriecell i närheten genom konjugering och fungerar som mall för återskapandet av en plasmid i mottagarcellen (Fanning *et al.*, 2011). Transformation innebär att bakterier tar upp gener från miljön, vilka sedan integreras i bakteriens DNA genom rekombination (Dale *et al.*, 2012). Vid transduktion tar bakterien upp nya gener i sitt DNA med hjälp av en bakteriofag, ett sorts virus som angriper bakterier och som kan överföra resistensgener mellan de bakterier som angrips (Fanning *et al.*, 2011).

Vissa mekanismer för antibiotikaresistens fungerar mot flera olika typer av antibiotika, vilket kan orsaka en korsresistens där behandling med en typ av antibiotika kan bidra till en ökad resistens även mot en annan typ av antibiotika (Cantón & Ruiz-Garbajosa, 2011). Det innebär med andra ord att bakterier kan förvärva resistens mot flera typer av antibiotika på grund av sammanfogade resistensgener. Att en bakteriestam är multiresistent innebär att den är resistent mot tre eller fler typer av antibiotika (Davis *et al.*, 2017). Den kan även vara omfattande multiresistent, vilket innebär att den är resistent mot alla typer av antibiotika förutom två eller färre.

Ett stort och aktuellt problem är de meticillinresistenta stafylokockerna som har påvisats i fall av otitis externa och som ha visat sig kunna uppvisa korsresistens mot alla kombinationer av antibiotika (Davis *et al.*, 2017). Meticillin är en semisyntetisk penicillinsort som togs fram för att kunna användas mot penicillinas-producerande stafylokocker. Penicillinaser är bakteriella enzym som kan deaktivera betalaktamantibiotika, så som naturliga penicilliner och aminopenicilliner, genom att ta isär kärnstrukturen hos dessa. Stafylokocker kan bära på en gen, *MecA*-genen, som förhindrar antibiotika att binda till de enzym kallade transpeptidaser som bidrar till att bygga upp cellväggen. Det beror på att genen kodar för det penicillinbindande proteinet PBP2A, en transpeptidas som har låg affinitet för betalaktamantibiotika och gör det möjligt för transpeptidaserna att utföra sin aktivitet trots behandling med betalaktamer. Antibiotikan kan då inte inhibera uppbyggnaden av bakteriens

cellvägg och bakterien kan därmed föröka sig som vanligt (Davis *et al.*, 2017). Meticillin används inte längre kliniskt, men termen ”meticillinresistent” används för att beskriva de stammar som är resistenta mot all betalaktamantibiotika. Förekomsten av sådana stammar har det senaste årtiondet ökat både hos djur och människor. Det är i nuläget endast mot den nyaste generationen av cefalosporiner, som tagits fram för att behandla MRSA, som resistens mot betalaktamer inte förekommer (Davis *et al.*, 2017). Den ökade förekomsten av meticillinresistens hos stafylokocker och bristen på fungerande antibiotika för sådana infektioner bidrar till den behandlingsproblematik som föreligger vid otit hos hund, då stafylokocker är några av de vanligast förekommande bakterierna vid otiter (Grandmange *et al.*, 2013).

Antimykotikaresistens

Antimykotikaresistens innebär en motståndskraft mot svampdödande medel. Resistensen kan antingen vara mikrobiologisk, klinisk eller en kombination av dessa två (Pfaller, 2012). Den mikrobiologiska resistensen uppstår då patogenens tillväxt inhiberas av en antimykotikakonzentration högre än den som behövs för vilda stammar. Den kliniska resistensen uppstår istället när antimykotikakonzentrationen är högre än vad som skulle kunna vara säkert med normal dosering. Förekomsten av resistens mot antimykotika har ökat och utvecklats (Pfaller, 2012), vilket kan vara problematiskt vid behandling av otitis externa då jästsvampsinfektion är vanligt förekommande vid otitis externa hos hund och många topikala öronprodukter innehåller antimykotika (Hensel *et al.*, 2009).

Vanligtvis innehåller de topikala öronprodukterna olika typer av azoler, som exempelvis klotrimazol eller mikonazol (Chiavassa, Tizzani & Peano 2013). Dessa hämmar som nämnt tidigare svampens tillväxt genom att interferera med biosyntesen av ergosterol i svampens cellmembran (Pfaller, 2012). Det finns olika mekanismer som kan leda till resistens mot azoler och den vanligaste mekanismen är genom en effluxpump, vilket gör så att lägre koncentration av antimykotikan når målenzymet i svampcellen. Det kan även ske genom en förvärvning av punktmutationer i genkodningen för målenzymet. Mutationerna resulterar i att azolerna får svårare eller inte kan binda till enzymet. En annan mekanism för resistens mot azoler är genom utvecklingen av sidovägar som förhindrar azolerna från att utföra sin aktivitet mot cellmembranet i svampen. Det är främst arter i familjen *Candida* som utvecklar resistens (Pfaller, 2012), men flera rapporter har visat på att även jästsvampar av arten *Malassezia pachydermatis* har utvecklat resistens mot olika antimykotiska medel (Chiavassa, Tizzani & Peano 2013). Frekvensen av resistens mot mikonazol har dock visat sig vara låg vid kliniska studier (Cieslicki *et al.*, 2013).

Då en behandling med mikonazol eller klotrimazol inte fungerar eller återfall inträffar förklaras ofta den misslyckade behandlingen med att svampstammen är resistent mot det medel som används (Chiavassa *et al.*, 2014). I en studie gjord av Chiavassa, Tizzani & Peano undersöktes om resistens hos *Malassezia pachydermatis* skulle kunna vara orsaken till dåligt behandlingssvar hos hundar med långvariga episoder med otitis externa. Slutsatsen blev

att det dåliga behandlingssvaret troligtvis berodde på felaktigt handhavande av underliggande tillstånd hos hunden, felaktig administrering av läkemedlet eller dålig djurägarcompliance; resistensen bedömdes inte vara orsaken till det dåliga behandlingssvaret. Studien visade också på att det är osannolikt att resistensmekanismer med klinisk relevans skulle utvecklas mot mikonazol eller klotrimazol hos *Malassezia pachydermatis* som behandlas med antimykotika över lång tid. Trots det sker ofta ett byte till ett annat medel vid dåligt behandlingssvar, baserat på att antimykotikaresistens påvisats i in vitro-studier. Tillförlitligheten för och det kliniska värdet av sådana har dock ifrågasatts, då det råder brist på standardisering i metodik och tolkning av känslighetstester för *Malassezia pachydermatis*. Nyligen utförda studier har visserligen visat att *M. pachydermatis* kan få en minskad känslighet för klotrimazol och mikonazol vid behandling med subterapeutiska koncentrationer och det tyder på att arten kan utveckla resistensmekanismer, men det är ingenting som har bekräftats in vivo (Chiavassa *et al.*, 2014).

Surolan®

Surolan® är örondroppar som innehåller prednisolonacetat, polymyxin B och mikonazol, vilket ger läkemedlet inflammationshämmande, antibakteriella och antimykotiska egenskaper (Bolinder *et al.*, 2006). Preparatet är ett av de vanligast använda för behandling av extern otit hos hund och läkemedlet kan hjälpa mot många olika patogener. Recidiv efter behandling är ovanligt. Det har även visat sig effektivt mot multiresistenta bakterier så som *Pseudomonas* spp. och enterokocker (Boyen *et al.*, 2012). Det innehåller bland annat polymyxin B, ett antibiotikum med baktericid effekt som även minskar den inflammation som orsakas av endotoxiner bildade av gramnegativa bakterier (Morris, 2004). Förutom det innehåller Surolan® det svampdödande medlet mikonazol och glukokortikoiden prednisolonacetat (Bolinder *et al.*, 2006). Polymyxin B:s effekt på bakterier sker genom att det destabiliserar lipopolysaccharidstrukturen hos främst gramnegativa bakterier, men även till viss del hos grampositiva bakterier (Boyen *et al.*, 2012). Polymyxiner är positivt laddade polypeptider som stör bakteriers cellmembran, ökar permeabilitet hos cellväggen och läckage hos cellen, samt orsakar celldöd. Det gör att polymyxin B även är effektivt mot vissa antibiotikaresistenta stammar. Polymyxin B har också en effekt på svampar, då det kombinerat med mikonazol ger upphov till synergi som underlättar antimykotikans penetration av cellmembranet, vilket gör dem mer känsliga mot antimykotika så som mikonazol (Boyen *et al.*, 2012). Mikonazol hämmar i sin tur tillväxt av svampar genom att precis som övriga azoler interferera med biosyntesen av ergosterol i svampens cellmembran (Pfaller, 2012). Det sker genom att azolen binder till och hämmar det enzym som bidrar till omvandlingen av lanosterol till ergosterol i svampen, vilket leder till brist på ergosterol i cellmembranet och tillväxten hos svampen inhiberas. Mikonazol har dessutom en effekt mot grampositiva bakterier genom att det binder till flavohemoglobin (Boyen *et al.*, 2012). Bindningen till flavohemoglobin leder till oxidativ stress och celldöd.

Cortavance®

Cortavance® är en kutan lösning med hydrokortisonaceponat som enda aktiva ingrediens, en topikal glukokortikoid som inte är halogenerad (Dufour & Rème, 2010). Detta skiljer den från många andra glukokortikoider och minskar risken för de bieffekter som andra glukokortikoider kan medföra. Den har därmed en förbättrad ratio mellan nytta och risk jämfört med många andra topikala glukokortikoider. Substansen har inflammationsdämpande och klådstillande effekt utan systemiskt upptag och med minimal atrofogen effekt (Bensignor *et al.*, 2009). Dess effekt beror på molekylens förmåga att binda till cytosoliska receptorer (Beck *et al.*, 2010). Denna bindning aktiverar en signalkaskad som påverkar cellkärnan och orsakar en hämning i gentranskriptionen, vilket påverkar proteinsyntesen. Vid höga koncentrationer kan det dessutom utöva icke-genomiska effekter genom en direkt bindning vid cellmembranet, vilket ökar stabiliteten. Eftersom hydrokortisonaceponatmolekylen inte är halogenerad är den mer lipofil än halogenerade glukokortikoider. Det ger den förbättrade penetrationsegenskaper (Beck *et al.*, 2010) och låg plasmatilgänglighet (Kerscher & Korting, 1992). Molekylen ackumuleras i huden, vilket resulterar i god effekt vid låga doser. Även aktivering sker intrakutant genom att lokala esteraster metaboliserar en diester i molekylen (Dufour & Rème, 2010). I en studie som gjorts av Bensignor *et al.*, (2009) visade sig Cortavance® vara säkert att använda vid daglig eller intermittent behandling i upp till 70 dagar hos hundar med symptom på atopisk dermatit. Det påverkar varken blodvärden eller ACTH-stimuleringar och har minimal effekt systemiskt. Vid en studie som utvärderade Cortavance® effekt på hudens tjocklek hos beaglar påvisades inga allmänna eller lokala bieffekter under de 56 dagar som studien utfördes (Dufour & Rème, 2010). Inte heller någon påverkan på beteende eller allmäntillstånd kunde ses. Andra topikala glukokortikoider som används vid öroninflammation har i ett flertal studier visat sig absorberas systemiskt och påverka funktionstester för både lever och binjurar (Moriello *et al.*, 1988; Meyer *et al.*, 1990; Ghubash *et al.*, 2004; Abraham *et al.*, 2005; Griffin, Polissar & Reeder, 2008; Gottschalk *et al.*, 2011). Hydrokortisonaceponat har i en studie även visat sig vara säkert och effektivt för att kontrollera allergisk otit och minskade risken för recidiv vid proaktiv användning (82 % utan recidiv jämfört med 50 % för placebo, 4 månaders uppföljningstid) (Bergvall *et al.*, 2017).

Syfte

Hypotesen är att adekvat inflammationskontroll kan medföra avläkning av infektiös otitis externa. Syftet med studien var att utvärdera effekten av hydrokortisonaceponat (Cortavance®) och bedöma preparatets lämplighet för behandling av otitis externa hos hund. Som referensbehandling valdes det för extern otit vanligt använda preparatet Surolan®. Om resultatet av jämförelsen med den positiva kontrollen visar på att Cortavance® är ett lämpligt alternativ kan det bidra till minskad användning av antibiotika för denna vanligt förekommande indikation. Detta skulle i så fall bidra till att minska risken för resistens-utveckling mot antibiotika och antimykotika. De frågeställningar som ska besvaras i studien är om Cortavance® är effektivt vid behandling av akut uppkommen otitis externa hos hund och om Cortavance® därmed skulle kunna vara ett fullgott alternativ till behandling med örondroppar som innehållande antibiotika och antimykotika.

MATERIAL OCH METODER

Studiedesign

Studien var en prospektiv, randomiserad, enkelblindad, kontrollerad studie med privatägda hundar med spontan akut otitis externa. Cortavance[®] användes som studieprodukt och Surolan[®] som referensprodukt.

Inklusions- och exklusionskriterier

Privatägda hundar med akut extern otit, oavsett ras och kön, men med en ålder av minst sju månader inkluderades. För att kunna inkluderas i studien behövde hundarna som skulle delta ha en OTIS3-score ≥ 4 , vilket innebar att den totala poängen vid bedömning och poängsättning av örats kliniska status uppgick i 4 poäng eller mer. Det som bedömdes var erytem, svullnad, erosioner/ulcerationer och mängd exsudat. Varje kategori poängsattes med 0-3 poäng beroende på om förekomsten var ingen alls, lindrig, måttlig eller riklig/kraftig. Dessa poäng adderades sedan för att få fram totalsumman.

Tillåten medicinering utgjordes av allergenspecifik immunoterapi, om behandlingen pågått i mer än 12 månader före inklusion i studien och dosen varit oförändrad och hunden varit stabil i sina kliniska tecken under minst de senaste 6 månaderna före studiens påbörjan. Behandling med systemiska immunosuppressiva läkemedel så som cyklosporin eller oclacitinib var tillåtet så länge det använts i över 6 månader med oförändrad dos och stabila kliniska tecken under åtminstone de 2 senaste månaderna före deltagande i studien. Ett signerat, informerat djurägarmedgivande krävdes också för inklusion.

Hundar som behandlats med aurikulär eller systemisk antimykotika, antibiotika eller kortikosteroider de senaste 15 dagarna före studiens början inkluderades inte i studien. Inte heller fick de ha behandlats med långtidsverkande kortikosteroider eller påbörjat immunosuppressiv terapi med cyclosporin eller oclacitinib under de senaste två månaderna före studiens början, eller förändrat dosering av ovannämnda under studiens gång. Hundarna fick inte heller ha suppurativ otitis externa, klinisk misstanke eller bevis på rupturerad trumhinna, associerad pyodermi, parasitär otit, otit orsakad av corp al eller långt framskriden proliferativ eller oklusiv otit. Hundar med känd överkänslighet mot topikal antibiotika, antimykotika eller kortikosteroider kunde inte inkluderas i studien. Känd och okontrollerad sjukdom någon annanstans än i hörselgången eller känd nedsatt lever- eller njurfunktion ledde också till att hunden inte fick delta. Andra orsaker till att en hund inte kunde inkluderas i studien var dräktighet eller laktation eller att hunden ägdes av studiepersonal.

Om hundarna under studiens gång behandlades med medicinering upptagen som exklusionskriterie exkluderades de. Det gällde även hundar som under studiens gång utvecklade suppurativ otitis externa, rupturerad trumhinna, associerad pyodermi, parasitär otit, otit orsakad av corp al eller framskriden proliferativ eller oklusiv otit. Om biverkningar uppstod och behandling behövde avslutas exkluderades hunden och behandlades lege artis.

Detsamma gällde om behandlingen inte gavs enligt ordination, om behandlingen inte hjälpte, om hunden blev dräktig, vid non-compliance till studieprotokollet eller om djurägaren valde att avsluta deltagande i studien. Alla exkluderade hundar dokumenterades.

Utförande

Tio stycken privatägda hundar med akut, spontant uppkommen extern otit inkluderades i studien. Potentiella deltagare eftersöktes i en blänkare som lades ut på Universitetsdjursjukhusets hemsida och djurägare som var intresserade av att låta sin hund delta fick ta en första kontakt via mail. Hundar som verkade passa in på beskrivningen i blänkaren fick komma på ett initialt besök på Universitetsdjursjukhuset i Uppsala eller på Djurakuten AB i Stockholm. Inom en tidsperiod på 4 veckor hade samtliga 10 stycken hundar som skulle delta i studien varit på ett sådant besök. Vid det initiala besöket togs först en kort anamnes avseende hundens öronproblem. Därefter undersöktes båda öronen klinisk och cytologiskt. Om tecken på inflammation sågs i minst ett öra togs cytologiprov från båda hörselgångarna. Det gjordes genom att en bomullstopps fördes ned till vinkeln i hörselgången och rullades mot väggens insida i vardera öra. Det material som fastnat på topsen ströks ut på objektsglas. Färgning av preparatet utfördes med Hemacolor (Merck, VWR). Hemacolor består av 3 komponenter: metanol och pH-buffert för fixering, xanthen, pH-buffert och natrium-azid för röd infärgning, samt thiazin och pH-buffert för blå infärgning. Preparatet undersöktes efter färgning i mikroskop (Primo star, Zeiss) i 1000x förstoring för att påvisa eventuell förekomst av bakterier, jästsvamp och inflammatoriska celler. De cytologiska fynden av bakterier, *Malassezia* och neutrofiler graderades enligt Budach och Mueller-skalan (Tabell 1), där varje kategori poängsattes med 0-4 poäng beroende på mängd.

Tabell 1. *Budach scale = semi quantitative cytologic evaluation x1000 magnification fields (Budach & Mueller, 2012)*

Classification	Description
0	No bacteria/yeast/inflammatory cells
1+	Occasional bacteria/yeast/inflammatory cells present but slide must be scanned carefully for detection
2+	Bacteria/yeast/inflammatory cells present in low numbers but detectable rapidly without difficulties
3+	Bacteria/yeast/inflammatory cells present in larger numbers and detectable rapidly without difficulties
4+	Massive amounts of bacteria/yeast/inflammatory cells present and detectable rapidly without difficulties

Efter den cytologiska poängsättningen gjordes en noggrann allmän klinisk undersökning av hunden, som även vägdes och togs en temperatur på med en rektaltermometer. Vid den kliniska undersökningen bedömdes hull, hud och päls, ögon, munhåla, hjärta och lungor, muskler och ben, bukhåla, neurologiska parametrar och urogenitalia. Eventuella avvikelser antecknades.

Båda öronen otoskoperades med ett handhållet otoskop från Welch Allyn och poängsattes enligt OTIS3-skalan, där rodnad, svullnad, erosioner och mängd sekret i örat poängsattes mellan 0-3 (avsaknad av, lindrigt, måttligt, rikligt/kraftigt). Maximal OTIS3-poäng per öra var 12. För att kunna inkluderas i studien behövde hunden förutom ha minst score 3 för mikroorganismer även ha en OTIS3-score ≥ 4 i minst ett öra, med >0 för erytem respektive sekret och inga tecken på rupturerad trumhinna.

Om hunden kunde uppfylla samtliga inklusionskriterier och inget av de listade exklusionskriterierna förelåg (se ”Inklusions- och exklusionskriterier”), inkluderades hunden i studien. Djurägaren fick då skriva på ett informerat djurägaremedgivande. Det av hundens öron som uppvisat högst OTIS3-score inkluderades i studien och ett odlingsprov togs ur detta öra genom att en e-svabb (Swevet, Sjöbo) rullades mot huden i hundens hörselgång på liknande sätt som vid cytologiprovtagningen. E-svabben sändes till Statens Veterinärmedicinska Anstalt, SVA, för en aerob mikrobiologisk odling.

Hundens öron rengjordes med Epiotic[®] (Virbac, Kolding, Danmark), ett öronrengöringsmedel innehållande salicylsyra och natriumdokusat för att lösa upp vax och monosackarider för att avlägsna döda hudceller och smuts. Hörselgången fylldes med lösningen, hörselgången masserades och överflödigt vätska samt sekret torkades ur med hjälp av bomullstussar. Uppgifter om hundens namn, ras, kön samt om den var kastrerad eller intakt samt antal hundar i hushållet registrerades. Djurägaren fick bedöma hundens grad av öronklåda på en pruritus visuell analog skala (PVAS) mellan 0-10, där 0 innebar avsaknad av klåda och 10 representerade extrem/konstant klåda. Studieutredaren lämnade därefter rummet och studiekoordinatören tilldelade hunden behandlingsgrupp och administrerade vägd behållare med respektive studie- eller referensprodukt. Djurägaren erhöll skriftliga och muntliga behandlingsinstruktioner samt behandlingsdagbok. Randomisering gjordes av Virbac (Carres, Frankrike) och hundarna inkluderades i löpnummerordning. I händelse av bilateral otitis externa behandlades båda öronen på samma sätt.

Behandlingsprotokoll som djurägarna följde hemma var för Surolan[®] 3-5 droppar av produkten i hundens öra 2 gånger dagligen och för Cortavance[®] 0,44 ml (2 pumpslag) av produkten i hundens öra en gång dagligen. Massage av öra och hörselgång utfördes efter administrering av produkt, oavsett om hunden behandlades med Surolan[®] eller Cortavance[®].

Vid besök 2, dag sju efter det initiala besöket, intervjuades ägaren hundens tillstånd. Eventuella biverkningar registrerades och ägaren fick åter markera hundens grad av öronklåda med hjälp av PVAS. Hunden vägdes och en klinisk undersökning utfördes, öroncytologi utfördes på samma sätt som vid det initiala besöket och mängden bakterier, *Malassezia* och neutrofiler graderades med hjälp av skala enligt Budach (Budach & Mueller, 2012). Örat otoskoperades på liknande sätt som vid det första besöket. Örat bedömdes enligt OTIS3-skalan. Om totalpoängen totalt uppgick till ≥ 4 förlängdes behandlingen ytterligare 7 dagar. Vid totalpoäng < 4 bedömdes örat vara avläkt och behandlingen avslutades. och Bedömning av öronen enligt OTIS3-skalan gjordes och om totalpoängen totalt uppgick till ≥ 4 bestämdes det att behandlingen av örat eller öronen skulle fortsätta i 7 dagar till. Om totalpoängen var < 4 avslutades behandlingen.

Besök 3 ägde rum 14 dagar efter initialbesöket och utfördes på samma sätt som besök 2. Öra som fortfarande inte bedömdes avläkt (global score ≥ 4) bedömdes som ej responsivt till behandling, exkluderas ur studien efter registrering och behandlades lege artis.

Besök 4, dag 28 (+/- 1 dag) efter initialbesöket utfördes på samma sätt som besök 2 och 3 och även nya odlingsprover togs på samma sätt som vid besök 1. Djurägaren fick även fylla i en enkät avseende hur ägaren uppfattade att behandlingen varit att utföra och resultat av densamma. Studieutredaren lämnade sedan rummet och studiekoordinatören samlade in och vägde resterande behandlingsprodukt. Studiekoordinatören samlade även in behandlingsdagbok. Om otiten bedömts vara avläkt dag 7 eller 14, utan recidiv vid uppföljning dag 28, bedömdes behandlingen vara effektiv. Om hunden inte blivit bra, eller blivit bra men recidiverat dag 28, bedömdes behandlingen som ej effektiv. Studien krävde inget etiskt godkännande (SJVFS 2015:38, saknr L 150, 15-16 §).

Statistisk analys

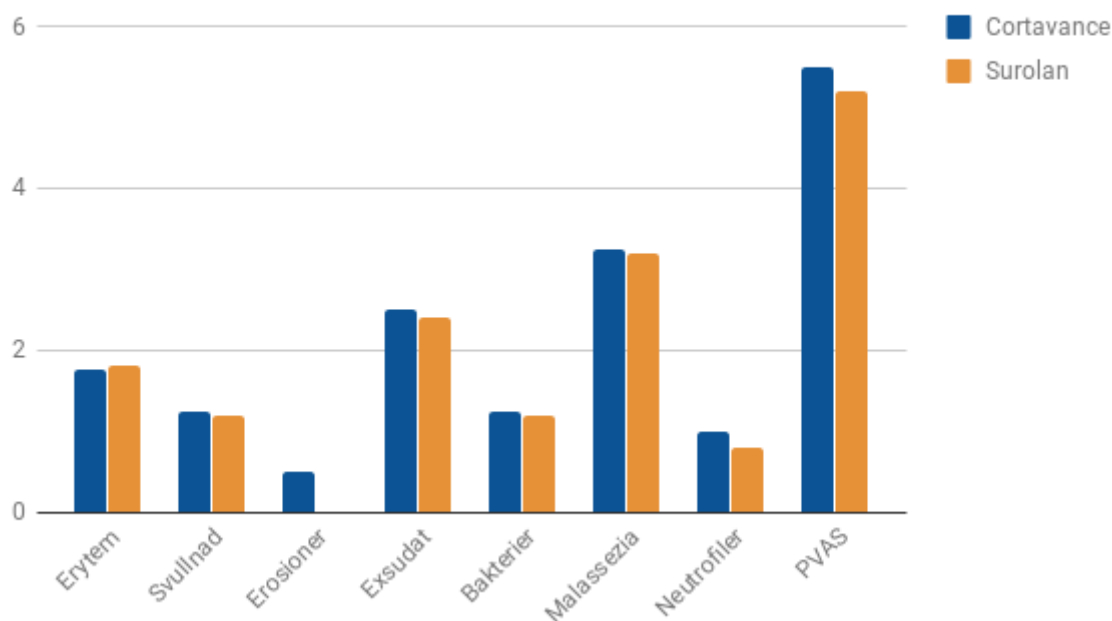
Eftersom normalfördelning förelåg mellan behandlingsgrupperna och stickprovsstorleken var mindre än 30 kunde ett parat t-test användas för att jämföra de två behandlingsgrupperna med varandra vid inklusion (dag 0). Denna metod användes även för jämförelse mellan grupperna efter avslutad behandling (dag 28) och för jämförelse av global score dag 0 respektive dag 28 i vardera behandlingsgrupp. Ett p-värde $< 0,05$ indikerade signifikans.

RESULTAT

De 10 stycken hundar som deltog i studien var blandraser (n = 2) eller av raserna schäfer (n = 1), labrador retriever (n = 1), jack russel terrier (n = 1), flat coated retriever (n = 1) och cocker spaniel (n = 3). Av hundarna som deltog var 4 stycken hanar och 6 stycken tikar. Åldern på hundarna varierade mellan 3 till 9 år. Medelåldern var 4,95 år och medianen 3,75. Av de totalt 10 inkluderade hundarna var det 9 stycken som fullföljde behandlingen i enlighet med anvisningen. En hund (nr 4) exkluderades då ägaren ej hade möjlighet att komma på återbesök enligt studieplan.

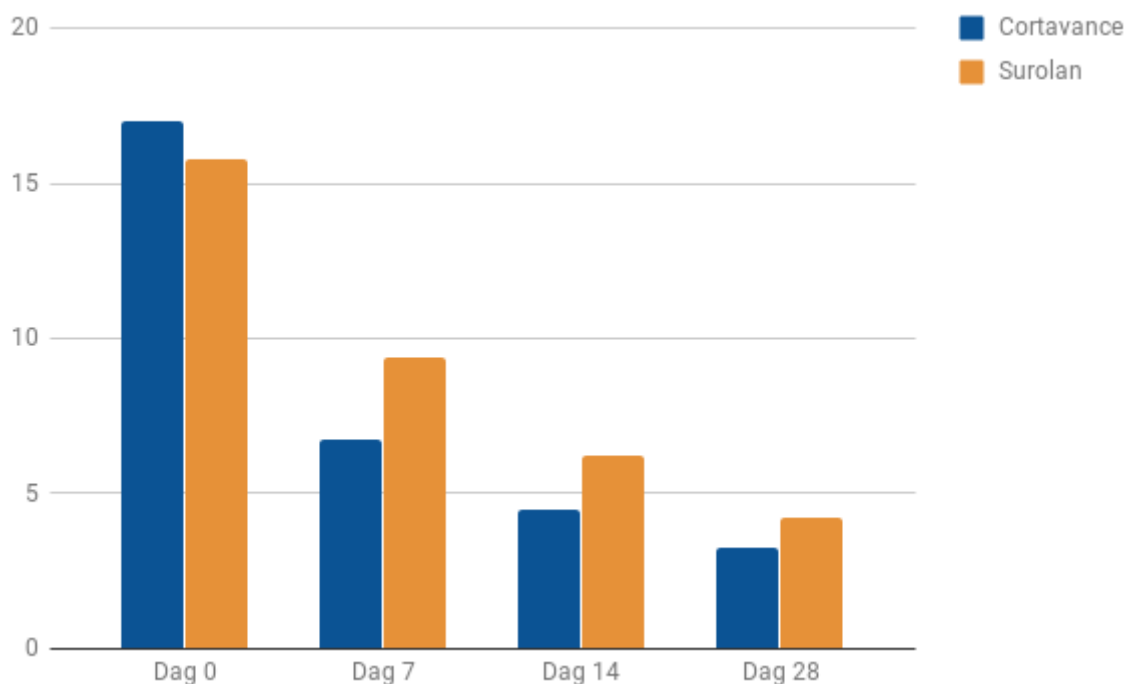
Vid inklusion i studien förelåg liten signifikant skillnad i global score mellan grupperna ($p = 0,048$). I figur 1 nedan ses att data var jämt fördelade mellan grupperna, vilket i kombination med att stickprovsstorleken var mindre än 30 gjorde det möjligt att använda ett parat t-test för att analysera data.

Inklusion dag 0



Figur 1. Medelvärde av kliniska och cytologiska scores samt PVAS (Pruritus Visual Analogue Scale) hos hundar med otitis externa före behandling med Cortavance[®] respektive Surolan[®].

Klinisk score i gruppen öron behandlade med Cortavance[®] sjönk signifikant från dag 0 till dag 14 respektive dag 28 från 6 till 1,75 respektive 1,25 ($p=0,0156$ respektive 0,0152) och för öron behandlade med Surolan[®] från 5,4 till 1,8 respektive 1,2 ($p=0,0628$ respektive 0,0614). Cytologisk score i gruppen öron behandlade med Cortavance[®] sjönk från dag 0 till dag 14 respektive dag 28 från 5,5 till 2 respektive 1,75 ($p=0,0198$ respektive 0,0377) och för öron behandlade med Surolan[®] från 5,2 till 2,8 respektive 1,6 ($p=0,0202$ respektive 0,0351). Se figur 2 nedan.



Figur 2. Global score i medelvärde för hundar behandlade med Cortavance® respektive Surolan® vid dag 0, 7, 14 och 28.

För de hundar som behandlades med Cortavance® minskade global score från 17 i medelvärde vid inklusion till 3,25 vid studieavslut ($p=0,0133$), medan global score för de hundar som behandlades med Surolan® minskade från 15,8 vid inklusion till 4,2 vid studieslut ($p=0,0069$) (se Figur 2). Ingen statistisk signifikant skillnad ($p=0,469$) kunde konstateras föreligga mellan de hundar behandlade med Cortavance® och de behandlade med Surolan® avseende på global score efter studieavslut.

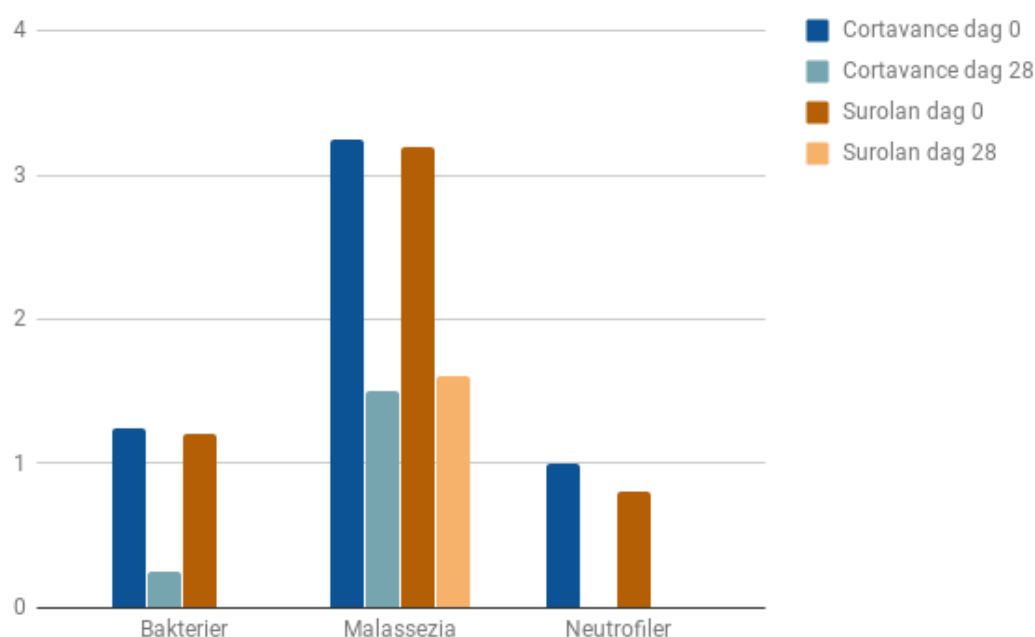
Även ägarens uppfattning om hundens grad av öronklåda minskade signifikant från dag 0 till studieslut dag 28. För hundar behandlade med Cortavance® minskade PVAS i medelvärde från 5,5 till 0,25 och för de behandlade med Surolan® från 5,2 till 1,4.

I tabell 2 nedan visas medelvärde av kliniska och cytologisk score samt av ägaren uppgiven grad av öronklåda (PVAS) för öron behandlade med Cortavance® (C) respektive öron behandlade med Surolan® (S) vid dag 0, 7, 14 och 28.

Tabell 2. Medelvärde av kliniska och cytologiska score för öron behandlade med Cortavance® (C) respektive öron behandlade med Surolan® (S) vid dag 0, 7, 14 och 28

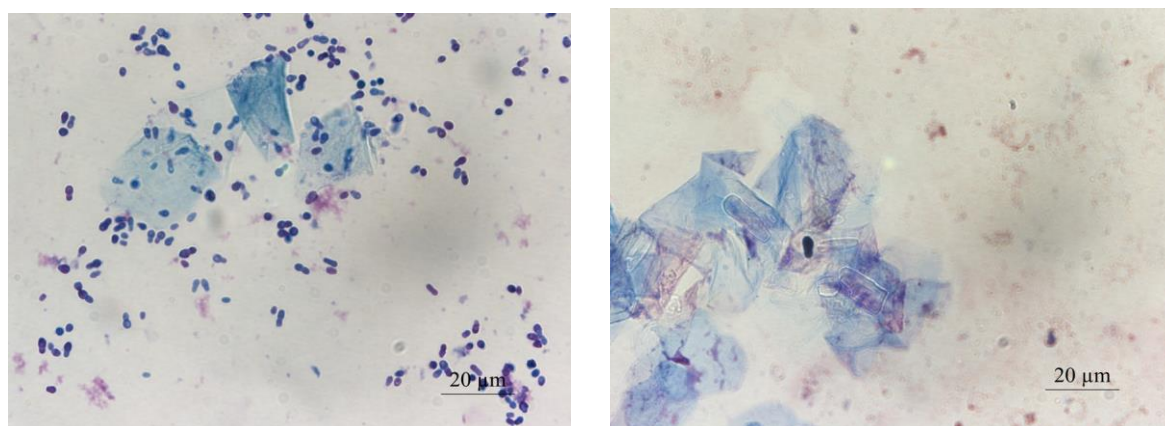
Typ av score	<u>Behandling och dag</u>							
	Dag 0		Dag 7		Dag 14		Dag 28	
	C	S	C	S	C	S	C	S
Klinisk score								
erytem	1,75	1,80	0,50	1,20	0,25	0,80	0,25	0,40
Klinisk score								
svullnad	1,25	1,20	0,50	0,80	0,25	0,00	0,00	0,00
Klinisk score								
erosioner	0,50	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Klinisk score								
exsudat	2,50	2,40	1,25	1,60	1,25	1,00	1,00	0,80
Summa								
klinisk score	6,00	5,40	2,50	3,60	1,75	1,80	1,25	1,20
Cytologisk score								
bakterier	1,25	1,20	0,75	0,40	0,25	0,20	0,25	0,00
Cytologisk score								
<i>Malassezia</i>	3,25	3,20	1,75	2,00	1,75	2,40	1,50	1,60
Cytologisk score								
neutrofiler	1,00	0,80	0,50	0,40	0,00	0,20	0,00	0,00
Summa								
cytologisk score	5,50	5,20	3,00	2,80	2,00	2,80	1,75	1,60
PVAS	5,50	5,20	1,25	3,00	0,75	1,60	0,25	1,40
Global score	17,00	15,80	6,75	9,40	4,50	6,20	3,25	4,20

I figur 3 nedan visas medelvärde av cytologisk score för vardera parameter (bakterier, *Malassezia* respektive neutrofiler) för respektive behandlingsgrupp vid inklusion (dag 0) och studieslut (dag 28).



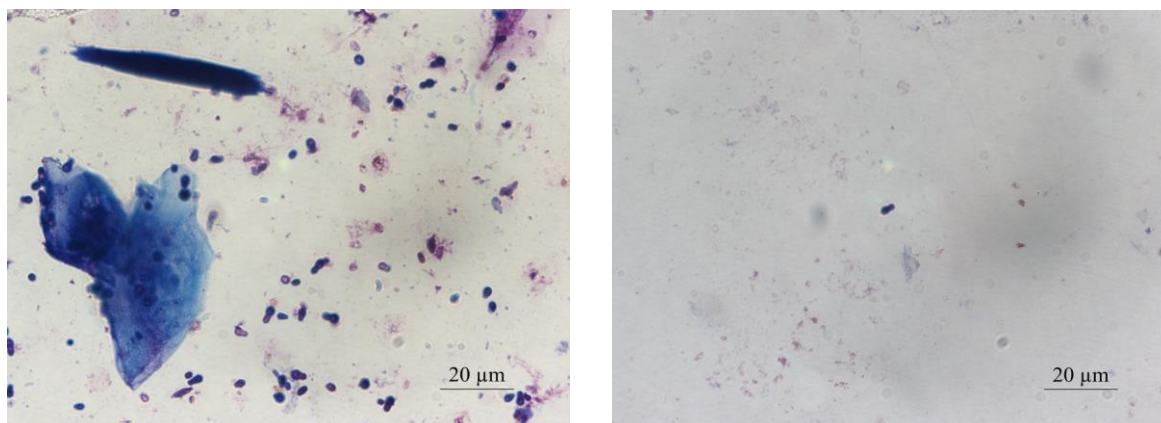
Figur 3. Medelvärde av cytologisk score för vardera parameter (bakterier, *Malassezia* respektive neutrofiler) vid inklusion (dag 0) och studieslut (dag 28) för hundar behandlade med Cortavance[®] respektive Surolan[®].

I figur 4 nedan jämförs den cytologiska bilden för ett obehandlat öra med samma öra efter behandling med Cortavance[®] i 14 dagar. Mängden *Malassezia pachydermatis* har minskat från riklig mängd till några enstaka jästsvampar.



Figur 4. Jämförelse mellan obehandlat öra (till vänster) och samma öra efter behandling med Cortavance[®] i 14 dagar (till höger).

I figur 5 nedan jämförs den cytologiska bilden för ett obehandlat öra med samma öra efter behandling med Surolan® i 14 dagar. Mängden *Malassezia pachydermatis* minskat från riklig mängd till några enstaka jästsvampar.



Figur 5. Jämförelse mellan obehandlat öra (till vänster) och samma öra efter behandling med Surolan® i 14 dagar (till höger).

Djurägarutvärdering

Efter studieavslut dag 28 (+/- 1 dag) fick djurägarna fylla i en skriftlig utvärdering där de svarade på frågor om vilket preparat de hade behandlat med, hur de tyckte att det hade varit att behandla med preparatet, om hunden verkade ha upplevt något obehag av behandlingen och om de skulle kunna tänka sig att använda preparatet igen (se bilaga 1).

Både djurägare som behandlade med Cortavance® respektive Surolan® tyckte att behandlingen var enkel att utföra och alla kunde tänka sig att använda preparatet igen. Djurägare som behandlade med Cortavance® tyckte att det underlättade att endast behöva behandla hunden en gång dagligen.

Biverkningar

Ingen av hundarna som ingick i studien uppvisade några tecken på biverkningar.

DISKUSSION

Resistens mot antibiotika är ett globalt problem som påverkar både veterinär- och humanvården och mikroorganismer resistent mot en eller flera antibiotikum ökar (SVARM, 2016). Därför är det viktigt att finna alternativa behandlingsstrategier. En infektion i örat är ofta sekundär till en inflammation (Rosser, 2004) och denna studie gick ut på att utvärdera om enbart en antiinflammatorisk behandling skulle kunna vara tillräcklig för att avläka en otit där även överväxt av mikroorganismer identifierats. Skulle denna teori stämma skulle det innebära att antibiotikaanvändning i samband med otitis externa i många fall inte är nödvändig och skulle kunna undvikas.

För att veta om, och vilken typ av infektion som förelåg i yttre örat, utfördes en cytologisk undersökning vid inklusion. Samtliga hundar i studien hade åtminstone ett infekterat öra och den mest förekommande patogenen i studien var *Malassezia pachydermatis*, vilket stämmer överens med studier som visat att *M. pachydermatis* förekommer hos upp till 83 % av hundar med otitis externa (Angus, 2004). Hos släktet är *M. pachydermatis* den mest frekvent förekommande kommensalen i hundöron och går att finna i sparsamt antal även hos 15 % till 49 % friska hundar. Eftersom *M. pachydermatis* kan finnas i friska hundöron är det viktigt att undersöka i hur stor mängd jästsvampen förekommer hos patienten och fastställa om påträffandet av den har någon klinisk relevans i det individuella fallet. Dessutom kan bakterier förekomma i örat samtidigt och vara den orsakande faktorn till infektion hos hunden. I en studie gjord av Ginel *et al.* (2002) rekommenderas användning av semikvantitativa kriterier för att fastställa om mängden jästsvamp är signifikant för otitien (Ginel *et al.*, 2002). Enligt studiens slutsats kan två eller färre jästsvampsorganismer per synfält (400x förstoring) betraktas som normalt hos en hund, medan 5 eller fler jästsvampsorganismer per synfält räknas som patologiskt. Värdet däremellan är en gråzon. Specificiteten för dessa cytologiska kriterier avseende otit associerad med mikrobiell infektion/överväxt är vid användning av dessa gränser 95 %, men sensitiviteten endast 50 % eftersom vissa infektioner vid otitis externa är uteslutande bakteriella. Det är dock viktigt att utöver cytologiska fynd även ta hänsyn till de kliniska symptomen, eventuell tidigare jästsvampsotit hos hunden och hur hunden reagerat på tidigare behandling vid bedömning om en hund med fynd av *M. pachydermatis* ska behandlas eller inte. På liknande sätt kan kockoida bakterier bedömas cytologiskt, där 5 eller färre bakterier per synfält kan betraktas som normalt och 25 eller fler bakterier anses vara patologiskt (Ginel *et al.*, 2002). I denna studie hade samtliga hundar vid inklusion riklig förekomst av (betydligt fler än fem per synfält) jästsvampsorganismer i åtminstone ett öra. Endast två hundar hade förutom rikligt med jästsvamp även fler än fem bakterier per synfält. På grund av den rikliga mängden jästsvamp och eftersom alla hundar uppvisade kliniska symptom med en OTIS3-score på > 4 vid inklusion bedömdes mängden jästsvamp vara patologisk och behandling ansågs nödvändig.

Utöver cytologin utfördes även en odling på sekret från hörselgången från vardera inkluderat fall. Två av öronen som vid den cytologiska undersökningen hade riklig förekomst av

jästsvamp, fick negativa odlingssvar för *Malassezia pachydermatis*. Orsaken till att cytologin och odlingen gav olika resultat är oklar, men sensitiviteten för att finna *M. pachydermatis* visade sig i en studie gjord av Huang *et al.* (1993) vara 100 % för cytologi, medan sensitiviteten för odling endast var 50 % (Huang *et al.*, 1993). *M. pachydermatis* är en relativt lättodlad, lipofil men inte lipidberoende, jästsvamp. En möjlig orsak till bristen på växt skulle kunna vara felaktigt tagna prov, inklusive uppsamling av för liten mängd sekret för odling, men det är inte troligt då proverna togs på samma sätt som övriga preparat (som visade växt vid odling) och det faktum att mycket exsudat fångades upp av e-svaben. En annan orsak skulle kunna vara att proverna på något vis blandades ihop med andra prover, men inte heller det är troligt då proverna märktes upp på korrekt sätt och lades i kuvert tillsammans med remiss direkt efter provtagning. Det tredje alternativet är att någonting gick fel på laboratoriet, exempelvis att proverna odlades i fel temperatur, på fel agarplatta eller att laboratoriet skrev ut fel svar. Då SVA tillfrågades om detta svarade de att det negativa svaret på odlingen stämde och att proverna odlades enligt deras rutiner. Dock odlade de endast för *M. pachydermatis* och en orsak till att ingen växt skett skulle kunna vara att det var någon annan jästsvamp med påtagligt likartad morfologi som orsakade infektionen i örat. Två andra jästsvampar ur släktet *Malassezia* som kan förekomma i hundöron är *M. furfur* och *M. obtusa*, men dessa har enligt en studie gjord av Abarca *et al.* (2002) endast påträffats hos 4,5 % av hundar med otitis externa (Abarca *et al.*, 2002). *Candida albicans* har påvisats i friska hundöron, men har sällan varit inblandad i fall med otitis externa och är dessutom mer rund i sitt framträdande vid cytologi (Delauche *et al.*, 2001).

Malassezia-otit är inte alltid lätt att behandla och vid svåra fall kan systemisk terapi med höga doser antimykotika (t.ex. ketoconazole eller itraconazole) under en längre tid vara nödvändig (Cafarchia *et al.*, 2014). I de flesta fallen är det dock tillräckligt att behandla topiskt med exempelvis någon azol eller nystatin, men användning av antimykotika bidrar till resistensutveckling och de kommersiellt tillgängliga antifungala öronpreparaten är dessutom ofta kombinerade med antibiotika som även det selekterar för resistensutveckling (Cafarchia *et al.*, 2014). Kortare behandlingstider med dessa preparat skulle precis som för antibakteriella preparat leda till minskad risk för resistensutveckling. För att minska tiden för behandling är det viktigt att använda rätt läkemedel i rätt mängd (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård, 2009). Det finns även medel som kan förstärka effekten hos antibiotika och antimykotika och i en studie gjord av Austel *et al.* (2009) utvärderades kelatorers verkan på antifungala medel vid behandling av *Malassezia*-otit in vitro och in vivo (Austel *et al.*, 2009). Kelatorer är ligander i kelatkomplex som har använts vid behandling av otitis externa för att förbättra den antimikrobiella aktiviteten mot bakterier genom att binda upp divalenta katjoner som finns i det yttre membranet i bakteriens cellvägg (Sparks *et al.*, 1994). Det leder till en förändrad permeabilitet i cellväggen, vilket ger antibiotikan en bättre effekt (Harper, 1983). Exempel på en kelator är EDTA, som finns i Tris-EDTA och som binder metalljoner så att antibiotika inte kan pumpas bort från bakterien. Kelatorer som används mot jästsvamp

misstänks fungera på liknande sätt som de mot bakterier och visade sig i studien av Austel *et al.* (2009) öka antimykotikans effekt, vilket skulle kunna leda till kortare behandlingstid vid användning av antimykotika i kombination med kelatorer. Kortare behandlingstid leder i sin tur till att risken för resistensutveckling minskar (Austel *et al.*, 2009). Om antimykotika inte behövde användas överhuvudtaget skulle risken för resistensutveckling minska än mer, men i Sverige finns det idag inget preparat som är registrerat för endast jästsvampsotit (Eriksson, 2007).

Vid infektiös otitis externa utgörs den medicinska behandlingen främst av topikala preparat (Eriksson, 2007). Topikala preparat som används vid behandling av otitis externa innehåller som regel kortikosteroider då den antiinflammatoriska effekten anses eftersträvarsvärd för att minimera den svullnad i vävnaden som kan uppstå vid inflammation i ytterörat (Baugh & Schaefer, 2012). Kortikosteroider kan dock orsaka en mängd biverkningar och systemiskt förhöjda nivåer, vilket gör kortikosteroiderna kontraindicerade i många fall (Cafarchia *et al.*, 2014). I denna studie utvärderades Cortavance® med hydrokortisonaceponat som aktiv substans, då denna kortikosteroid inte ger systemiskt upptag och har minimal atrofogen effekt (Bensignor *et al.*, 2009). Cortavance® visade sig i denna studie vara ett likvärdigt alternativ till Surolan® innehållande antimykotika vid behandling av *Malassezia*-otit. Vid dag 28 i studien uppvisade samtliga hundar behandlade med Cortavance® en signifikant minskad mängd jästsvampar och neutrofiler, likväl som klinisk avläkning. I en studie gjord av Eriksson (2007) användes betametason för behandling av jästsvampsotit och god klinisk och mikrobiell avläkning kunde ses hos 86 % av hundarna. Betametason är dock en starkt verkande glukokortikoid som kan orsaka systemiskt upptag och kutan atrofi (Eriksson, 2007), två biverkningar som det föreligger endast en liten risk för vid behandling med hydrokortisonaceponat (Olivry & Sousa, 2001).

Topikala kortikosteroider har i studier även visat sig ha effekt på bakterier. På humansidan har Alekseyenko *et al.* (2016) gjort en studie på deras effekt på barn med atopisk dermatit. I studien normaliserades bakteriekompositioner på skadad hud efter behandling med topikala kortikosteroider och blev lik den som fanns på hud som inte varit påverkad av dermatiten. Avläkning hos den grupp patienter som behandlades med topikala kortikosteroider i kombination med blekmedelsbad kunde inte skiljas från den hos patienter behandlade enbart med topikala kortikosteroider (Alekseyenko *et al.*, 2016). Kortikosteroiderna har också en effekt mot den biofilm som kan bildas av flera bakterier som visat sig förekomma i samband med otitis externa, exempelvis *Staphylococcus aureus* och *Pseudomonas aeruginosa* (Bakic *et al.*, 2017). Biofilm skapar en god miljö för överföring, vilket gör att risken för antimikrobiell resistensutveckling ökar för bakterier som bildar biofilm.

I denna studie minskade mängden bakterier i öron behandlade med Cortavance®, men en hund som vid inklusion hade måttligt med kockoida bakterier i örat hade vid studieslut fortfarande lindrigt-måttligt med bakterier i örat. En annan hund hade även den måttligt

med kockoida bakterier i örat vid inklusion, men efter behandling med Surolan® kunde inga bakterier längre påvisas, varken cytologiskt eller vid odling. Detta indikerar att effekten hos Cortavance® eventuellt inte är tillräcklig för fullständig avläkning av bakteriella infektioner vid otitis externa och att behandling med antibakteriella preparat i sådana fall kan vara nödvändig. Dock var urvalsgruppen i studien så pass liten och endast två öron hade bakterier i mer än lindrig mängd, vilket innebär att säkra slutsatser inte kan dras i detta avseende. Därför finns ett behov av fler studier med större urvalsgrupp och fler bakteriellt infekterade öron.

Två av de fyra hundarna som behandlades med Cortavance® hade vid dag 7 en OTIS3-score ≥ 4 och fick fortsätta att behandlas med preparatet i ytterligare 7 dagar för att otiten skulle läka ut fullständigt. En av de hundar som haft en OTIS3-score < 4 vid dag 7 och fått avsluta behandlingen hade vid återbesöket dag 14 fått tillbaka sina symptom och fick därför påbörja behandlingen på nytt för att fortsätta behandlas i 14 dagar. Vid det sista återbesöket vid dag 28 var otiten utläkt. Endast en av hundarna som behandlades med Cortavance® friskförklarades efter endast 7 dagars behandling. Detta tyder på att behandlingstiden med preparatet i de flesta fall behöver vara över 7 dagar lång för att otiten ska kunna läka ut fullständigt.

Cortavance® hade i denna studie en god effekt, och var lika effektiv som referensprodukten Surolan® vid otitis externa infekterad med *Malassezia pachydermatis*, vilket gör preparatet till ett intressant alternativ vid behandling av sådan otit eftersom det inte innehåller varken antibiotika eller antimykotika och därmed inte bidrar till selektion för resistensutveckling. En annan fördel med preparatet var att färre antal administreringstillfällen behövdes, vilket kan minska risken för non-compliance. I djurägarundersökningen som gjordes svarade samtliga djurägare som behandlat med Cortavance® att de behandlat enligt instruktioner, medan två av djurägarna som behandlat med Surolan® medgav att de missat att ge enstaka droppar. Djurägarna ansåg också att preparatet var enkelt att administrera och ingen utav hundarna uppvisade några biverkningar.

Felkällor

Non-compliance till studieprotokollet skulle potentiellt kunna utgöra en tänkbar felkälla i denna studie, då behandlingen utfördes av djurägare som skulle kunna ha gjort misstag i behandlingen eller valt att inte följa de behandlingsinstruktioner som givits. Dock uppnådde 9 öron avläkning vid studiens slut, vilket talar mot detta. Ytterligare en potentiell felkälla i studien är att en hund vid besök dag 7 undersöktes och utvärderades av studiekoordinatören istället för av studieutredaren, vilket skulle kunna leda till en annan bedömning än vad studieutredaren hade gjort.

SLUTSATS

Cortavance[®] är ett säkert preparat, enkelt att administrera och som i många fall kan användas som alternativ till användning av antimikrobiella preparat vid behandling av otitis externa hos hund. Denna studie visade att preparatet har god effekt vid behandling av en jästsvampsotit, men indikerade att det kan vara nödvändigt att överväga behandling med antibiotika vid en bakteriell infektion. Vidare studier med större urvalsgrupp och fler bakteriellt infekterade öron bör göras för att utröna preparatets effekt vid behandling av bakteriella infektioner i samband med otitis externa. Studien indikerar att behandlingstiden för Cortavance[®] bör vara längre än 7 dagar för att fullständig avläkning ska erhållas.

TACK

Först och främst vill jag tacka min otroligt kunniga och underbara handledare Kerstin Bergvall som på ett pedagogiskt vis har väglett mig genom detta arbete. Utan hennes stora hjälp och support hade det här arbetet inte funnits. Tack till de hundägare som har ställt upp med sina hundar i studien. Tack till Virbac som bistått med alla material och behandlingsmedel i studien. Sist, men inte minst, vill jag även tacka min goda vän Linnea Sand. Hon har varit ett stort stöd, en fantastisk hjälp i skrivandet och har dessutom låtit mig använda hennes statistikprogram.

REFERENSER

- Abarca, M.L., Cabanes, F.J. & Crespo, M.J. (2002) Occurrence of *Malassezia* spp. in the external ear canals of dogs and cats with and without otitis externa. *Medical Mycology*, 40, 115–21.
- Abraham, G., Gottschalk, J. & Ungemach, F.R. (2005). Evidence for ototopical glucocorticoid- induced decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and liver function. *Endocrinology*, 146, 3163 – 3171.
- Alekseyenko, A.V., Blaser, M.J., Gao, Z., Gonzalez, M.E., Li, H., Orlow, S.J. & Schaffer J.V. (2016). Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* (3), 75, 481-493.
- Al Thani, A.A., Ashour, H.M., El Zowalaty, A.E., El Zowalaty, Marei, H.E., Nasrallah, G.K., M.E., Schweizer, H.P. & Webster, T.J. (2015). *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiology*, 10 (10), 1683–1706.
- Angus, J.C., Lichtensteiger, C., Campbell, K.L. & Schaeffer, D.J. (2002). Breed variations in histopathologic features of chronic severe otitis externa in dogs: 80 cases (1995–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221, 1000–6.
- Angus, J.C. (2004). Otic cytology in health and disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 411-424.
- Austel, M., Hensel, P., Keys, D., Ritchie, B.W. & Wooley R.E. (2009). In vitro and in vivo evaluation of a potentiated miconazole aural solution in chronic *Malassezia* otitis externa in dogs. *Veterinary Dermatology*, 2, 429–434.
- Bakic, L., Bozic, D.D., Cirkovic, I., Jotic, A., Milovanovic, J. & Pavlovic, B. (2017). Antibiofilm effects of topical corticosteroids and intranasal saline in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps depend on bacterial species and their biofilm-forming capacity. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 274, 1897–1903.
- Baugh, R.F. & Schaefer, P. (2012). Acute otitis externa: An update. *American Academy of Family Physicians*, 86 (11), 1055-1061.
- Bdolah-Abram, T., Lifshitz, B. & Zur, G. (2011). The association between the signalment, common causes of canine otitis externa and pathogens. *Journal of Small Animal Practice*, 52, 254–258.
- Beck, G.M., Neubert, R.H.H., Sischka, U., Kreft, B. & Wohlrab, J. (2010). Hydrocortisone aceponate activity and benefit/risk ratio in relation to reference topical glucocorticoids. *Skin Dermatology and Physiology*, 23, 177-182.
- Bennett, S. & Jašarević, T. 2017. *WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer*. World Health Organisation. (Hämtad 2017-12-06)
- Bensignor, E., Mueller, R., Noli, C., Nuttall, T., Rème, C., Schmidt, V. & Verder, M. (2009). Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *The Authors Journal Compilation*, 20 (3), 191-198.
- Bergvall, K., Chala, V., Mueller, R. & Navarro, C. (2017). Can topical hydrocortisone aceponate effectively control allergic otitis externa and reduce the risk of recurrence? A double-blinded, placebo-controlled, prospective study. Abstract ESVD/ECVD Annual Congress, Lausanne
- Bi, Z.G., Gong, J.Q., Hao, F., Lin, L., Lin, T., Yi, D., Zeng, F.Q. & Zhao, B. (2006). Skin colonization by

- Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 155, 680-687.
- Blake, J., Keil, D., Kwochka, K., Palma, K. & Schofield, J. (2017). Evaluation of a single- administration ototopical treatment for canine otitis externa: a randomised trial. *Veterinary Record Open*, 4, 1-8.
- Bolinder, A., Cameron, K., Faubert, L., Wilson, J., Aramini, J. & Hare, J. (2006). In vivo efficacy study of the anti-inflammatory properties of Surolan. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 70 (3), 234-236.
- Boyen, F., De Bock, M., Duim, B., Haesebrouck, F., Schwarz, S., Verstappen K., Wagenaar, J. & Weese, J. (2012). In vitro antimicrobial activity of miconazole and polymyxin B against canine meticillin-resistant Staphylococcus aureus and meticillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius isolates. *Veterinary Dermatology*, 23, 381-e70.
- Budach, S.C. & Mueller, R.S. (2012) Reproducibility of a semiquantitative method to assess cutaneous cytology. *Veterinary Dermatology*, 2012, 23:426-e80
- Campbell, J.J., Coyner, K.S., Lewis, T.P., Rankin, S.C., Schick, A.E. & Schumaker, A.K. (2010). Evaluation of fungal flora in normal and diseased canine ears. *Veterinary Dermatology*, 21, 619-625.
- Cantón, R. & Ruiz-Garbajosa, P. (2011). Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Current Opinion in Pharmacology*, 11, 477–485.
- Cafarchia, C., Ciociola, T., Conti, S., Di Paola, G., Immediato, D., Magliani, W., Otranto, D. & Polonelli, L. (2014). In vitro and in vivo activity of a killer peptide against Malassezia pachydermatis causing otitis in dogs. *Medical Mycology*, 52, 350-355.
- Carter, G.R., Carter, M.E., Markey, B. & Quinn, P.J. (1994). *Clinical Veterinary Microbiology*, Wolfe Publ. Mosby-Year Book Europé Limited, London. s. 118-292.
- Catalanotti, P., De Martino, L., Fiorito, F., Iovane, G., Mallardo, K., Masturzo, E., Nizza, S. & Nocera, F.P. (2016). An update on microbiological causes of canine otitis externa in Campania Region, Italy. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6 (5), 384-389.
- Cena, T., Noli, C. & Sartori, R. (2017). Impact of a terbinafine–florfenicol–betamethasone acetate otic gel on the quality of life of dogs with acute otitis externa and their owners. *Veterinary Dermatology*, 28, 386-e90.
- Chiavassa, E., Tizzani, P. & Peano, A. (2014). In vitro antifungal susceptibility of Malassezia pachydermatis strains isolated from dogs with chronic and acute otitis externa. *Mycopathologia*, 178, 315–319
- Cieslicki, M., Meyer, M., Pietschmann, S. & Voget M. (2013). The joint in vitro action of polymyxin B and miconazole against pathogens associated with canine otitis externa from three European countries. *Veterinary Dermatology*, 24, 439-e97.
- Cole, L.K. (2004). Otoscopic evaluation of the ear canal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 397-410.
- Dale, M.M., Flower, R.J., Henderson, G., Rang, H.P. & Ritter, J.M. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology*. Sjunde upplagan. Elsevier Limited, 617-618.
- Davis, M.F., Guardabassi, L., Loeffler, A., Morris, D.O. & Weese, J.S. (2017). Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. *Veterinary Dermatology*, 28, 304-e69.

- Deboer, D.J. & Layne, E.A. (2016). Serum Malassezia-specific IgE in dogs with recurrent Malassezia otitis externa without concurrent skin disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 176, 1- 4.
- Dufour, P. & Rème, C-A. (2010). Effects of repeated topical application of a 0,0584% hydrocortisone aceponate spray on skin thickness in Beagle dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 8 (1), 1-6.
- Erb, H.N., Miller, W.H. Jr., Scott, D.W. & Tater, K.C. (2003). The cytology of the external ear canal in the normal dog and cat. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 50, 370–374.
- Eriksson, C. (2007). Malassezia otit hos hund: Utvärdering av lokal behandling med betametason, ekonazol respektive ättiks- och borsyrelösning. Uppsala, Institutionen för kliniska vetenskaper. (Examensarbete/Sveriges lantbruksuniversitet, 2007:62)
- Fanning, S., FitzPatrick, E.S., Hartigan P.J., Leonard, F.C., Markey, B.K. & Quinn, P.J. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, Andra upplagan, 129-164.
- Favrot, C., Picco, F., Seewald, W. & Steffan, J. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21, 23–31.
- Farmaki, R., Koutinas, A.F., Leontides, L.S. & Saridomichelakis, M.N. (2007). Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Veterinary Dermatology*, 18, 341–348.
- Feder, B. M., Fehrer-Sawyer, S.L., Maxwell, A.K., Meyer, D. J. & Moriello, K.A. (1990) Effect of otic medications containing glucocorticoids on liver function test results in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196, 743-744.
- Feder, B.M., Fehrer-Sawyer, S.L., Meyer, D. J. & Moriello, K. A. (1988). Adrenocortical suppression associated with topical otic administration of glucocorticoids in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193, 329-331.
- Frank, D.W. & Sato, H. (2004). ExoU is a potent intracellular phospholipase. *Molecular Microbiology*, 53 (5), 1279–1290.
- Fraser, G., Gregor, W.W. & MacKenzie, C.P. (1970). Canine ear disease. *Journal of Small Animal Practice*, 10, 725–754.
- Gevaert, K., Gonioultakis I., Psaroulaki, A., Sandalakis, V., Tselentis, Y., Tsiotis, G. & Vranakis, I. (2014). Proteome studies of bacterial antibiotic resistance mechanisms. *Journal of Proteomics*, 97, 88- 99.
- Ghubash, R., Marsella, R. & Kunkle, G. (2004) Evaluation of adrenal function in small-breed dogs receiving otic glucocorticoids. *Veterinary Dermatology*, 15, 363 – 368.
- Ginel, P.J., Lucena, R., Ortega, J. & Rodriguez, J.C, (2002). A semiquantitative cytological evaluation of normal and pathological samples from the external ear canal of dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, 13, 151–6.
- Goggin, R., Jardeleza, C., Vreugde, S. & Wormald, P-J. (2014). Corticosteroids directly reduce Staphylococcus aureus biofilm growth: An in vitro study. *Laryngoscope*, 124, 602-607.
- Gothelf, L.N. (2004). Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 469-487.
- Gottschalk, J., Einspanier, A. & Ungemach, F. R. (2011). Influence of topical dexamethasone applications on insulin, glucose, thyroid hormone and cortisol levels in dogs. *Research in Veterinary Science*, 90, 491-497.
- Grandmange, E., Pillet, F., Roy, O. & Woehrlé, F. (2013). Field comparison of the impact of different

- treatment durations in the treatment of acute otitis externa in the dog. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 3, 289-296.
- Griffin, C.E. (2006). Otitis techniques to improve practice. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 96-105.
- Griffin, C. E., Polissar, N. L. & Reeder, C. J. (2008). Comparative adrenocortical suppression in dogs with otitis externa following topical otic administration of four different glucocorticoid-containing medications. *Veterinary Therapeutics*, 9, 111-121.
- Harper, W.E. (1983). Simple additives to increase the activity of chlorhexidine digluconate against urinary pathogens. *Paraplegia* (2), 21, 86-93.
- Huang, H.P., Little, C.J.L. & McNeil, P.E. (2009). Histological changes in the external ear canal of dogs with otitis externa. *Veterinary Dermatology*, 20, 422-428.
- Huang, H.P. Little, C.J.L. & Taylor, D. (1993). The relationship between microbial numbers found on cytological examination and microbial growth density on culture of swabs from the external ear canals in dogs. *European Society of Veterinary Dermatology*, 10:81.
- Jacobson, L.S. (2002). Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat. *Journal of the South African Veterinary Medical Association*, 73, 162-170.
- Kale, S.D. & Aher, V.D. (2004). Studies on symptomatology and diagnosis of otitis in clinical cases of canine. *Intas Polivet*, 5, 103-107.
- Kennis, R.A. (2013). Feline otitis: Diagnosis and treatment. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43, 51-56.
- Kerscher, M.J. & Korting, H.C. (1992). Topical glucocorticoids of the non-fluorinated double-ester type. Lack of atrophogenicity in normal skin as assessed by high-frequency ultrasound. *Acta Dermato-Venereologica*, 72 (3), 214-216.
- Kristensen, F., Jacobsen, J.O.G. & Eriksen, T. (1996). Otology in cats and dogs. 1. edition, publ. LEO.
- Logas, D.B. (1994). Diseases of the ear canal. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 24, 905-919.
- Lyskova, P., Mazurova, J. & Vydrzalova, M. (2007). Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeasts isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. *Journal of Veterinary Medicine*, 54, 559-563.
- Mikamo, H., Takata, I. & Yamagishi, Y. (2017). Association of the *exoU* genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 1-8.
- Murphy, K.M. (2001). A review of techniques for the investigation of otitis externa and otitis media. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 16 (3), 236-241.
- Nuttall, T. & Cole, L.K. (2004). Ear cleaning: the UK and US perspective. *Veterinary Dermatology*, 15, 127-136.
- Olivry, T. & Sousa, C.A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: glucocorticoid pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 317-322.
- Paterson, S. (2016). Topical ear treatment – options, indications and limitations of current therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 57, 668-678.
- Rosser, E.J. (2004). Causes of otitis externa. *Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice*,

34, 459-468.

Sparks, T.A., Kemp, D.T., Wooley, R.E. & Gibbs, P.S. (1994). Antimicrobial effect of combinations of EDTA-Tris and amikacin or neomycin on the microorganisms associated with otitis externa in dogs. *Veterinary Research Communications*, 18, 241-9

Sveriges Veterinärförbund, SVF. (2009). "Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård". Uppsala.

Studentarbete Cortavance® vs Surolan®

Utvärdering

Hund:

- Har behandlingen utförts enligt instruktionerna som givits?

- Har din hund upplevt några synbara obehag eller biverkningar av behandlingen? (Om JA, ange vilka symtom samt vid vilken dag i studien dessa uppkom).

- Tycker du att behandlingen varit svår att utföra?

- Tycker du att behandlingen var tidskrävande att utföra?

- Skulle du välja att låta din hund behandlas med preparatet igen om det skulle behövas?