



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Antibiotikainducerad diarré hos häst

Martina Hagerlind

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 45

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Antibiotikainducerad diarré hos häst

Antibiotic-associated diarrhoea in horses

Martina Hagerlind

Handledare:

Martin Wierup, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 45
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Antibiotikainducerad, diarré, häst, *C. perfringens*, *C. difficile*, *Salmonella*.

Key words: Antibiotic-associated, diarrhoea, horse, *C. perfringens*, *C. difficile*, *Salmonella*.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|----|
| Sammanfattning | 1 |
| Summary | 2 |
| Inledning..... | 3 |
| Material och metoder | 3 |
| Antibiotika..... | 4 |
| Användning av antibiotika på häst | 5 |
| Antibiotikainducerad diarré hos häst..... | 5 |
| Kliniska symptom | 6 |
| Diagnos..... | 6 |
| Behandling | 6 |
| Epidemiologi | 7 |
| Förekomst..... | 7 |
| Predisponerande faktorer..... | 7 |
| Profylax | 7 |
| Etiologi | 8 |
| Intestinal clostridios | 8 |
| C. perfringens | 8 |
| C. difficile..... | 9 |
| Salmonellos | 9 |
| Diskussion | 10 |
| Litteraturförteckning | 11 |

SAMMANFATTNING

Antibiotika används inom både human- och veterinärmedicinen världen över för att bota och förebygga infektiösa sjukdomar. Idag finns ett tiotal olika antibiotikagrupper med olika verkningsmekanismer och antimikrobiella spektra. Sulfonamid och trimetoprim, β -laktamantibiotika, tetracykliner, aminoglykosider, makrolider och fluorokinoloner är de vanligaste. Hos häst används antibiotika för att behandla olika bakteriella infektioner orsakade av patogener som *Streptococcus* spp., *Stafylococcus* spp., *Rhodococcus equi*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus* spp. och *Pasteurella* spp. samt *C. difficile* och *C. perfringens*. Förutom resistensutveckling kan antibiotika även ha andra negativa effekter och hos häst kan behandling med antibiotika leda till en ofta allvarlig diarre, antibiotikainducerad diarré, som en allvarlig biverkan.

Antibiotikainducerad diarré är oftast mild och övergående men den kan också vara kraftig och utvecklas till en akut, potentiellt dödlig, kolit. Diarrén inträder vanligen de första dagarna efter påbörjad behandling. Alla vanligen använda antibiotikagrupper har visats kunna ge upphov till antibiotikainducerad diarré, men risken anses större för vissa antibiotikagrupper, däribland tetracykliner och makrolider. Den bakomliggande orsaken är att antibiotikabehandling kan leda till en drastisk störning av tarmens normalflora som möjliggör att potentiella patogener kan växa till och orsaka diarré. De etiologiska agens som idag förknippas med antibiotikainducerad diarré är *C. difficile*, *C. perfringens* och *Salmonella*, men många fall är också odiagnosticerade och möjligheten att fler etiologiska agens kan ligga bakom sjukdomen kan inte uteslutas.

Förekomsten av antibiotikainducerad diarré är relativt liten i relation till den stora mängd behandlingar med antibiotika som utförs. Risken att utveckla sjukdomen varierar dock med olika preparat. Tetracykliner är exempel på en grupp högriskantibiotika och används numera därför mycket restriktivt på häst i Sverige. Andra antibiotikagrupper med större risk för att utveckla diarré är β -laktamantibiotika, makrolider och trimetoprim-sulfonamid, bland annat på grund av dess antimikrobiella spektra och koncentration i grovtarmen. Att kombinera olika preparat leder till en större risk att utveckla diarré. Likaså är hospitalisering, transporter, svält och operation predisponerande faktorer. Naturligtvis är dock användningen av antibiotika den viktigaste predisponerade faktorn och att hålla hästarna friska med förebyggande åtgärder är det bästa sättet att förebygga antibiotikainducerad diarré, eftersom behovet för användning av antibiotika då minskar.

SUMMARY

Antibiotics is used worldwide to cure and prevent infectious diseases in both human and animals. There are a tenfold of different classes of antibiotics, each with different mechanisms of action and antimicrobial spectra. The classes of antibiotics most commonly used are sulphonamide and trimethoprim, β -lactam antibiotics, tetracycline, aminoglycoside, macrolides and fluoroquinolones. In horses antibiotics is used to treat bacterial infections caused by pathogens like *Streptococcus* spp., *Stafylococcus* spp., *Rhodococcus equi*, *Klebsiella* spp., *Actinobacillus* spp. and *Pasteurella* spp., but also *C. difficile* and *C. perfringens*. Besides the increasing problem of antibiotic resistance in bacteria, the use of antibiotics also have other negative effects. In horses, one of these negative effects is that antibiotic treatment can lead to an often severe diarrhoea, antibiotic-induced diarrhoea.

Antibiotic-induced diarrhoea is generally mild and of short duration but can occasionally emerge as a severe and acute, potentially life-threatening colitis. The symptoms usually appear within the first few days after initiating treatment. All classes of antibiotics have been shown to give rise to antibiotic-induced diarrhoea although some classes are associated with a greater risk of causing the syndrome, among them are tetracycline and macrolide. The underlying cause of the syndrome is that antibiotic treatment can lead to a drastic alteration of the colonic microbial flora which enables potential pathogens to proliferate and cause diarrhoea. The aetiologies associated with antibiotic-induced diarrhoea that are known today are *C. difficile*, *C. perfringens* and *Salmonella*, though many cases remain undiagnosed and the possibility of additionally aetiologies causing the diarrhoea is not to be outruled.

The occurrence of antibiotic-induced diarrhoea is relatively small considering the great use of antibiotics. The risk of developing the syndrome varies between different antibiotic drugs, partly because of their different antimicrobial spectra and mechanisms of action. One of the antibiotics associated with greater risks of developing diarrhoea is tetracycline which is therefore used restrictively in Sweden. Others are β -lactam antibiotics, macrolides and trimethoprim-sulphonamide. Combining different antibiotics leads to a greater risk of developing diarrhoea, likewise hospitalization, transportation, starvation and surgery. Naturally the greatest risk factor of all is the use of antibiotics, wherefore the best way of preventing the syndrome is to keep horses healthy by preventive action, then the need for using antibiotics diminishes.

INLEDNING

Antibiotika har en mycket viktig roll inom både veterinär- och humanmedicin. Idag finns ett tiotal olika grupper av antibiotika som används världen över för att bota och förebygga bakteriella infektioner, däribland diarréer (Prescott et al., 2000). Ursprungligen är antibiotika substanser som produceras av mikroorganismer och som i låga koncentrationer kan hämma eller döda andra mikroorganismer. Begreppet antimikrobiella substanser, till skillnad från antibiotika innefattar inte bara naturliga substanser utan även semisyntetiska och syntetiska substanser som kan hämma eller döda mikroorganismer. Idag används ofta ordet antimikrobiell synonymt med antibiotika (Prescott et al., 2000). Hos häst används antibiotika bland annat vid respirationssjukdomar, sepsis, gastrointestinala sjukdomar, septisk artrit samt perioperativt (Guardabassi et al., 2008).

Tyvär leder antibiotikabehandling ofta till resistensutveckling och spridning av resistenta bakterier. En mer omedelbar och den kanske kliniskt mest betydelsefulla biverkan hos häst är antibiotikainducerad diarré, som generellt sett kan orsakas av alla antibiotika (Barr et al., 2013; Gustafsson, 2002). Diarrén kan variera från mild och övergående till kraftig med enterokolit och sepsis samt en fatal utgång (Reed et al., 2004; Barr et al., 2013). I en studie av Båverud et al. (1997) dog eller avlivades så många som 40 % (10/25) av hästarna som utvecklat akut kolit efter behandling med β -laktamantibiotika. Risken för en dödlig utgång hos hästar som utvecklat diarré efter antibiotikabehandling har visats vara 4,5 gånger högre än för hästar som utvecklat diarré utan föregående antibiotikabehandling (Cohen och Woods, 1999).

Orsaken till utveckling av antibiotikainducerad diarré är att antibiotika stör den gastrointestinala normalfloras sammansättning, vilket kan leda till att patogener som *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* och *Salmonella* växer till och orsakar enterokolit. Val av antibiotika, dosering och administreringsform samt foder och normalfloras sammansättning är några av de faktorer som påverkar risken för utveckling av diarré och dess utgång (Gustafsson, 2002). Syftet med detta arbete är att beskriva vad antibiotikainducerad diarré är, hur och varför syndromet uppstår och vad som kan göras för att undvika det.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning via databaserna Web of Science och PubMed samt referenser från artiklar funna i databaserna. För allmän fakta om antibiotika och antibiotikainducerad diarré användes *Rang and Dale's pharmacology* (Rang et al., 2012), *Equine Internal Medicine* (Reed et al., 2004), *Guide to Antimicrobial Use in Animals* (Guardabassi et al., 2008) och *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (Prescott et al., 2000).

Sökord Web of Science, ämne: (((antibiotic induced OR antibiotic associated OR antimicrobial induced OR antimicrobial associated)) AND (equine OR horse*)) AND (diarrhea OR diarrhea OR colit*), 146 träffar.

Sökord PubMed, ämne: (((antibiotic induced OR antibiotic associated OR antimicrobial associated OR antimicrobial induced)) AND (diarrhea OR diarrhoea OR colit*)) AND (horse* OR equine), begränsning species: "other animals", 91 träffar.

ANTIBIOTIKA

År 1929 upptäckte Alexander Fleming penicillinet som tack vare Florey och Chain drygt tio år senare, kunde användas kliniskt för att behandla sjuka personer. Detta blev starten på den revolutionerande användningen av antibiotika. Många nya antibiotikagrupper togs fram under kort tid och idag finns ett tiotal grupper som används världen över för att bota och förebygga bakteriella infektioner, både inom human- och veterinärmedicinen. De vanligaste antibiotikagrupperna idag är sulfonamid och trimetoprim, β -laktamantibiotika, tetracykliner, aminoglykosider, makrolider och fluorokinoloner (Rang et al., 2012).

Sulfonamid och trimetoprim är bredspektrumantibiotika, som ofta ges tillsammans då de båda blockerar olika steg i folsyrasyntesen och på så vis potentierar varandra. Var för sig är de bakteriostatiska men tillsammans får de en baktericid effekt. De absorberas i hög grad efter peroral administrering och distribueras väl. De metaboliseras i levern och utsöndras i urinen i en inaktiv form (Rang et al., 2012).

β -laktamantibiotika är baktericida och hämmar peptidoglykansyntesen i bakteriens cellvägg. Penicillin, bredspektrumpenicillin och cefalosporiner är olika undergrupper till β -laktamantibiotika. Penicillin är aktiva mot grampositiva och gramnegativa kocker och några grampositiva bakterier, bredspektrumpenicillin är även aktiva mot gramnegativa bakterier. Graden av absorption efter peroral administrering varierar mellan preparat. De distribueras väl och utsöndras i huvudsak via njurarna. Ceftriaxon, en cefalosporin, utsöndras dock till 40 % via gallan (Rang et al., 2012).

Tetracykliner är bakteriostatiska bredspektrumantibiotika som verkar genom att hämma proteinsyntesen. Absorptionen efter peroral administrering är för de flesta tetracykliner oregelbunden och ofullständig, bland annat på grund av enterohepatisk cykling. Foder ökar absorptionen men på grund av att tetracykliner binder metaller och bildar icke-absorberbara komplex minskar absorptionen av mjölk, järnblandningar och vissa syrabindande medel. Tetracykliner orsakar gastrointestinala biverkningar, främst på grund av att de är direkt irriterande på tarmslemhinnan men även på grund av att de ändrar tarmens normalflora (Rang et al., 2012).

Aminoglykosider är baktericida och verkar genom att hämma bakteriens proteinsyntes, de tar sig in i bakterien via en syreberoende aktiv transport genom cellmembranet och har således mycket dålig aktivitet mot anaeroba bakterier. Aminoglykosider är aktiva mot många aeroba gramnegativa och vissa grampositiva bakterier, de används främst mot gramnegativa enteriska organismer och vid sepsis. Aminoglykosider absorberas inte från gastrointestinalkanalen och ges därför intramuskulärt eller intravenöst, de utsöndras via njurarna (Rang et al., 2012).

Makrolider är bakteristatiska och hämmar proteinsyntesen, de är aktiva mot grampositiva bakterier och ges peroralt eller parenteralt. Utsöndring sker framför allt via gallan vilket ger gastrointestinala biverkningar och resistensutveckling (Rang et al., 2012).

Fluorokinoloner är baktericida bredspektrumantibiotika med otillräcklig aktivitet mot anaerober, de hämmar bakteriellt DNA-gyras och således replikationen. Fluorokinoloner absorberas väl efter peroral administrering och elimineras via levermetabolism och renal utsöndring (Rang et al., 2012).

ANVÄNDNING AV ANTIBIOTIKA PÅ HÄST

En av de vanligaste indikationerna för antibiotika på häst är respirationssjukdomar som ofta orsakas av till exempel *Streptococcus* spp., *Stafylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Actinobacillus* spp., *Pasteurella* spp. eller *Rhodococcus equi* hos föl. Även metriter på grund av *Streptococcus zooepidemicus* eller *Escherichia coli* är andra vanliga indikationer, samt neonatal septikemi på grund av *E. coli*, *Klebsiella*, *Actinobacillus equii*, *Streptococcus* spp. eller *Stafylococcus* spp. Ytterligare indikationer för antibiotika är abdominala abscesser och peritoniter orsakade av *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Stafylococcus* spp. eller *Rhodococcus*. Antibiotika används också vid sårinfektioner, fästingburna bakteriella infektioner, septisk artrit, perioperativt etc.. Infektiösa gastrointestinala sjukdomar som koliter orsakade av *C. difficile* eller *C. perfringens* behandlas paradoxalt nog också med antibiotika trots att många gastrointestinala sjukdomar har sitt ursprung eller är orsakade av störningar i den normala grovtarmsfloran och att behandling med antibiotika då snarare än att göra nytta istället kan förvärra situationen (Guardabassi et al., 2008).

ANTIBIOTIKAINDUCERAD DIARRÉ HOS HÄST

Den normala grovtarmsfloran hos häst, som till största delen består av obligata anaerober och streptokocker, skyddar värdjuret från tillväxt i tarmen av patogener. Detta sker bland annat genom att konkurrera om plats och näring samt produktion av bakteriociner som hämmar dess tillväxt. Anaeroba bakterier i grovtarmen producerar även fria fettsyror och andra metaboliter som är toxiska för fakultativt anaeroba bakterier. Vid antibiotikabehandling, som kan medföra en drastisk påverkan på tarmens bakterieflora, rubbas den normala balansen mellan olika bakterier och en dysbakterios uppstår. Detta leder till att koloniseringsmotståndet minskar och att potentiella patogener kan proliferera och orsaka diarré. En bidragande faktor till utveckling av diarré är att fermentering av kolhydrater och produktionen fria fettsyror minskar när grovtarmens normalflora störs. Detta leder till en minskad absorption av natrium och vatten i kolonmukosan eftersom absorptionen normalt stimuleras av fria fettsyror. Erytromycin, som är en makrolid, har även visats interagera med de glatta muskelcellerna och öka den gastrointestinala motiliteten. Bredspektrumantibiotika och oralt administrerade antibiotika, särskilt sådana som absorberas dåligt, har större risk att orsaka diarré (Reed et al., 2004).

Kliniska symptom

Antibiotikainducerad diarré är vanligen mild och övergående samt inträder de första dagarna efter påbörjad behandling (Reed et al., 2004; MacGorum och Pirie, 2009). I en studie av Barr et al. (2013) upphörde diarreén i 81 % av fallen inom en dag. Ibland kan diarrén dock vara kraftig och en akut, potentiellt dödlig kolit kan uppstå (Reed et al., 2004; MacGorum och Pirie, 2009). Båverud et al. (1997) beskriver diarrén som riklig, vattnig och illaluktande med akut uppkomst efter antibiotikabehandling. Ytterligare symptom Båverud beskriver är bleka mukosmembran, pyrexia, apati, anorexi, takykardi och depression.

Diagnos

Antibiotikainducerad diarré är ett ospecifikt tillstånd med många olika etiologier. Någon klar definition av sjukdomen finns inte, varför definitionen kan skilja från fall till fall. Vanligen ställs en förmodad diagnos baserad på utvecklande av diarré i samband med antibiotikabehandling, som inte kan förklaras på något annat sätt (MacGorum och Pirie, 2009; Barr et al., 2013). Det är viktigt att prova för de vanliga patogenerna förknippade med antibiotikainducerad diarré, *Salmonella*, *C. perfringens* och *C. difficile*, för att kunna ställa en korrekt diagnos och behandla därefter. Ofta behövs mer än ett feacesprov för att erhålla en positiv bakteriekultur eftersom detekterbara halter bakterier (eventuellt även toxiner) i feaces kan finnas intermittent (Gustafsson, 2002).

Behandling

Behandling är symptomatisk och innefattar vanligtvis avslutande av pågående antibiotikabehandling och sedan antipyretisk, analgetisk och rehydrerande behandling med NSAID:s och elektrolytlösningar (Gustafsson et al., 1997). Behandling med antibiotika är kontroversiellt men förekommer, bland annat kan metronidazol användas vid kolit konfirmerat associerad till *C. difficile*- eller *C. perfringens*-toxin. Salmonellos kan behandlas med kombinerat penicillin och gentamicin, ceftiofur och gentamicin eller enbart fluorokinoloner. Detta ska man dock vara försiktig med då det kan leda till ytterligare störning i grovtarmsfloran, förlängd utsöndring av *Salmonella* i feaces och utvecklande av antibiotikaresistens (Oliver och Stämpfli, 2006).

Andra behandlingsmetoder är probiotika, yoghurt med levande bakteriekultur och fekalsuspensioner från en frisk donator. Detta område är dock lite utforskat och dess effekt vid behandling av diarré hos häst är inte fastställt. En behandling som däremot visats ha effekt är *Saccharomyces boulardii*, en jästsvamp som bland annat verkar genom att frisätta proteaser som kan bryta ned *C. difficile*-toxin A och B. *S. boulardii* ökar också frisättningen av sekretoriska immunoglobuliner i tarmen och aktiverar det retikuloendoteliala systemet samt komplementsystemet, varför den även kan vara effektiv vid koliter orsakade av andra agens än *C. difficile* (Desrochers et al., 2005).

Epidemiologi

Förekomst

I en studie av tre referensdjursjukhus i USA utvecklade 32 av 5251 hästar behandlade med antibiotika för icke-gastrointestinala syndrom diarré, vilket ger en förekomst på 0,6 %. I denna studie var hästarna inte inskrivna på djursjukhus och antibiotika från alla olika grupper användes (Barr et al., 2013). I en annan studie som gjordes på 250 hospitaliserade hästar utvecklade istället 7 av 100 (7 %) hästar som behandlades med trimetoprim-sulfadiazin diarré (Ensink et al., 1996). I samma studie utvecklade även 3 av de 100 (3 %) hästar som behandlades med pivampicillin diarré, men ingen av de 50 obehandlade hästarna. Båverud et al. (1997) rapporterade en förekomst så hög som 54 % när 25 av 46 hästar behandlade med β -laktamantibiotika enbart eller i kombination med en aminoglykosid, utvecklade diarré. Viktigt att notera är att av de 25 hästar som utvecklade diarré var 22 uppstallade eller hade nyligen varit uppstallade på djursjukhus.

Predisponerande faktorer

Den viktigaste predisponerande faktorn är naturligtvis användningen av antibiotika. Risken för utveckling av diarré påverkas av det antimikrobiella spektrat hos preparatet och koncentrationen av antibiotika i grovtarmen (Gustafsson, 2002). Överlag ger bredspektrumantibiotika och oralt administrerade antibiotika, särskilt sådana som absorberas dåligt, större risk för utveckling av diarré än smalspektrumantibiotika som administreras parenteral (Reed et al., 2004). Att kombinera olika antibiotika kan leda till en bredare störning i grovtarmens normalflora, vilket i sin tur ger en ökad risk för tillväxt av gramnegativa organismer och utveckling av diarré. Till exempel hade antibiotikainducerad diarré en förekomst på 0 % (0/628) vid behandling enbart med penicillin och 0,24 % (2/828) då enbart gentamicin användes, medan penicillin och gentamicin i kombination gav en mycket högre förekomst på 3,2 % (7/222). Potentierade sulfonamider (sulfonamid i kombination med trimetoprim) som monoterapi gav också bara en förekomst på 0,11 % (1/898) medan det tillsammans med gentamicin ökade till 2,6 % (2/78) (Barr et al., 2013).

Normalfloras komposition spelar också roll för risken att utveckla antibiotikainducerad diarré, till exempel är närvaro av potentiella patogener i tarmen en predisponerande faktor, likaså närvaro av antibiotikaresistenta bakteriestammar på djursjukhus (Gustafsson, 2002). Hospitalisering är också en viktig faktor, av 25 hästar som utvecklade akut kolit i samband med antibiotikabehandling var eller hade nyligen 22 (88%) av dessa varit hospitaliserade (Båverud et al., 1997). Stress under transport, foderbyte, svält och operation är ytterligare exempel på predisponerande faktorer (Barr et al., 2013; Båverud et al., 1997).

Profylax

Korrekt användning av antibiotika är viktigt för att förhindra utvecklande av sjukdomen, val av antibiotika, administreringsform, dos och behandlingstid är exempel på viktiga aspekter (Barr et al., 2013).

En studie av Ensink et al. (1996) visade att 31 % (5/16) av hästar som saknade aptit utvecklade diarré i samband med antibiotikabehandling jämfört med endast 2 % (5/234) av hästar med bibehållen god

eller minskad aptit. Därför skulle om möjligt avbrytande av antibiotikabehandling hos hästar som tappar sin aptit i samband med behandling även kunna vara ett sätt att förhindra uppkomsten av antibiotikainducerad diarré.

Generellt skulle man dock kunna säga att den viktigaste förebyggande åtgärden är att hålla hästarna friska med förebyggande åtgärder- då minskar behovet för användning av antibiotika.

Etiologi

Andersson et al. (1971) var först med att upptäcka clostridier i samband med antibiotikainducerad diarré. De framkallade i experimentella studier med administrering av tetracyklin till friska hästar det sjukdomssyndrom med bland annat diarré som karakteriserades av en riklig intestinal förekomst av *C. perfringens*. Detta gavs sedan av Wierup (1977) namnet Eqvin intestinal clostridiosis, som nu är det vedertagna namnet för de ofta akuta tillstånd med diarré då *C. perfringens* och *C. difficile* växer till i tarmen.

Idag är *C. perfringens*, *C. difficile* och *Salmonella spp.* de vanligaste etiologiska agens som man vet om ger upphov till antibiotikainducerad diarré (Reed et al., 2004). Dock kan sjukdomen även uppstå utan onormal förekomst av dessa tre patogener. Till exempel utvecklade en frisk häst i en studie av Gustafsson et al. (1997) fatal akut kolit efter behandling med låga doser erytromycin, utan att några förändringar i fekalfloran andra än förhöjt pH och förhöjt totalantal koliforma bakterier kunde påvisas.

Intestinal clostridiosis

Som nämnt ovan kan antibiotikabehandling framkalla intestinal clostridiosis som orsakas av två patogena clostridier, *C. perfringens* och *C. difficile*. *Clostridium spp.* är sporbildande, grampositiva stavar. De är obligat anaeroba till aerotoleranta och kan finnas i normalfloran i hästens grovtarm. Clostridier kan framkalla allvarliga sjukdomssymptom, bland annat enterokolit, som ett resultat av deras produktion av toxiner (Reed et al., 2004).

C. perfringens

C. perfringens är ett av de tre vanligaste etiologiska agens vid antibiotikainducerad diarré (Reed et al., 2004). Även om det enligt MacGorum och Pirie (2010) vanligen är *C. perfringens* typ C som associeras till antibiotikainducerad diarré menar Herjolz et al. (2013) att β 2-toxogena *C. perfringens* är starkt korrelerade till en fatal utveckling av sjukdomen. Av 8 hästar behandlade med penicillin och gentamicin som utvecklade antibiotikainducerad diarré och även var positiva för β 2-toxogena *C. perfringens* dog samtliga (Herholz et al., 1999). *C. perfringens* finns ofta även i feaces från friska hästar vilket gör att ett feacesprov med en positiv bakteriekultur kan vara svårt att bedöma (Gustafsson, 2002). I en studie av Harlow et al. (2013) påvisades *C. perfringens* i feaces både före och under antibiotikabehandling, och inget samband mellan behandling och mängd bakterier kunde ses, ingen av hästarna utvecklade heller

antibiotikainducerad diarré. Barr et al. (2013) kunde i sin studie inte påvisa *C. perfringens* enterotoxin hos någon av de 32 hästar med antibiotikainducerad diarré.

C. difficile

C. difficile uppmärksammades först när man på humansidan introducerade clindamycin och vancomycin, behandlingen kunde leda till antibiotikainducerad diarré och från dessa fall isolerades *C. difficile* som tidigare var en okänd patogen (Andrejak et al., 1991). Harlow et al. (2003) rapporterade att hästar som visade negativt för *C. difficile* innan antibiotikabehandling istället visade positivt för *C. difficile* efter behandling med trimetoprim-sulfonamid eller ceftiofur. Hästarna hade även ett lägre antal cellulosanedbrytande bakterier och *Lactobacillus* i feaces än obehandlade hästar, men de utvecklade aldrig antibiotikainducerad diarré. I en studie av Gustafsson et al. (1997) visades två av sex hästar positiva för *C. difficile* i feaces och/eller dess cytotoxin B, efter att de behandlats med erytromycin enbart eller i kombination med rifampicin. En av dessa två utvecklade diarré och den isolerade stammen av *C. difficile* visades även vara resistent mot både erytromycin och rifampicin. Båverud et al. (1997) påvisade *C. difficile* och/eller dess cytotoxin B hos 10 av 25 hästar som utvecklat akut kolit efter behandling med β -laktamantibiotika, men inte hos någon av de 140 hästar utan intestinala besvär, 21 hästar som behandlats med antibiotika utan att utveckla intestinala besvär eller de 22 hästar med kolit utan föregående antibiotikabehandling. Liknande resultat visade Båverud även i en senare studie där *C. difficile* och/eller dess cytotoxin B påvisades hos 42 % av hästar med antibiotikainducerad diarré, men inte hos någon obehandlad häst utan enteriska syndrom eller med kolik (Båverud et al., 2003).

C. difficile har däremot visats förekomma hos 30 % av 0-13 dagar gamla, friska föl och hos 44 % av 1-3 månader gamla antibiotikabehandlade föl utan diarré. Hos de 1-6 månader gamla, friska fölen i samma studie kunde *C. difficile* inte påvisas hos någon. Vidare var 11 % av jordprover från paddockar och gräshagar på stuterier positiva för *C. difficile*, jämfört med endast 1 % av jordprover från stall med adulta hästar. Allt detta talar för att många neonatala föl och föl som står under antibiotikabehandling utan diarré kan vara bärare av *C. difficile* (Båverud et al., 2003).

Salmonellos

Salmonella är en gramnegativ, fakultativ anaerob bakterie som hos hästar kan infektera cecum och proximala colon och orsaka enterokolit. Bakterien har ett flertal virulensegenskaper och producerar exempelvis enterotoxin (Reed et al., 2004). *Salmonella* kan förekomma i tarmkanalen hos friska hästar i stora delar av världen däribland USA. *Salmonella* är dock ovanlig i Sverige och i resten av Norden (SVA, 2012). Detta återspeglas i förekomsten av *Salmonella* vid antibiotikainducerad diarre i Sverige. Hos 25 hästar i Sverige som utvecklade akut kolit efter behandling med β -laktamantibiotika kunde således inte *Salmonella* påvisas hos någon (Båverud et al., 1997). Inte heller hos tre hästar som utvecklade diarré efter behandling med erytromycin enbart eller i kombination med rifampicin kunde *Salmonella* påvisas, också den studien gjordes i Sverige (Gustafsson et al., 1997). Däremot återfanns i en amerikans studie *Salmonella* både i kontrollgruppen och hos de antibiotikabehandlade hästarna, antalet

Salmonella i feaces ökade också efter antibiotikabehandling hos samtliga behandlade hästar, jämfört med kontrollgruppen (Harlow et al., 2013).

DISKUSSION

Antibiotika är kanske det viktigaste läkemedlet vi idag har. Användningen hos häst är precis som på humansidan stor. Tyvärr rubbar antibiotika balansen i den normala tarmfloran på ett drastiskt sätt, vilket leder till att patogena bakterier som normalt finns i låg numerär kan växa till och orsaka sjukdom. De tre agens som till idag har förknippats med antibiotikainducerad diarré är *C. perfringens*, *C. difficile* och *Salmonella*. Vad man ännu inte säkert vet är om dessa bakterier finns i tarmen redan innan antibiotikabehandling inleds men i för liten mängd för att framkalla sjukdom, eller om hästen smittas med bakterien i samband med antibiotikabehandlingen, till exempel vid hospitalisering. I många studier kan inte *C. difficile* och *C. perfringens* påvisas hos friska obehandlade hästar. Vid påvisande av tarmbakterier som *C. perfringens* och *C. difficile* odlar man från olika spädningar av feaces eller tarminnehållet. Om dessa odlingar utfaller negativt kan endast konstateras att föremomsten är mindre än lagsta spädningen, vilken vanligen är $< 10^1$ bakterier/gram feaces. Dock kan *C. difficile* påvisas hos hästar behandlade med antibiotika, även de som inte utvecklade diarré. *Salmonella* anses finnas i normalfloran, undantaget Norden där *Salmonella* är ovanligt och således inte heller en trolig etiologi till antibiotikainducerad diarré.

Ibland uppträder antibiotikainducerad diarré utan att man kan påvisa varken *C. difficile*, *C. perfringens* eller *Salmonella* i fekalfloren. Det skulle kunna betyda att diarrén enbart uppkommit av den osmotiska diarré som uppstår exempelvis när produktionen fria fettsyror och fermentering av kolhydrater minskar. En mer trolig anledning är kanske istället falska negativa prover för *C. difficile*, *C. perfringens* eller *Salmonella*, varför upprepade provtagningar och korrekt odling är viktigt. Ett tredje alternativ skulle kunna vara ett ännu okänt agens man därför inte odlat för, eller kanske till och med flera agens som samverkar. Mer forskning krävs på denna front.

Risken att utveckla antibiotikainducerad diarré är generellt sett liten, förutsatt att hästen inte utsätts för några andra stressfaktorer än själva antibiotikabehandlingen, Barr et al. (2013) visade en förekomst på enbart 0,6 %. Om hästen däremot utsätts för ytterligare stressfaktorer såsom hospitalisering med allt vad det innebär; miljöombyte, foderbyte, transport, eventuell operation, svält etc. ökar risken för antibiotikainducerad diarré markant. En ytterligare riskfaktor är kombinerad av olika antibiotikagrupper, troligen på grund av det ger en större påverkan på tarmens normalflora.

Även om djursjukhus av flera anledningar verkar vara den största riskmiljön för utvecklandet av antibiotikainducerad diarré är det även troligt att stuterier och andra föltäta miljöer kan vara predisponerande för utveckling av antibiotikainducerad diarré med *C. difficile* som etiologiskt agens. Detta med tanke på att många neonatala föl och föl som står under antibiotikabehandling utan diarré kan vara bärare av *C. difficile*, och att bakterien även har påvisats i högre grad i

stuterimiljöer än i miljöer kring vuxna hästar. Det kan vara en god idé att i möjligaste mån hålla föl och adulta hästar avskilda för att undvika smittspridning.

Vissa antibiotikagrupper är förknippade med större risk att utveckla antibiotikainducerad diarré, makrolider och tetracykliner är två av dessa. Vad gäller makrolider beror detta troligen på att de utsöndras i höga koncentrationer i tarmen via gallan. Väl i tarmen är de aktiva mot anaeroba och grampositiva bakterier och eftersom hästens normala grovtarmsflora till största delen består av anaerober och streptokocker (vilka är grampositiva) borde detta leda till en drastisk störning av normalfloran. Även tetracykliner stör den normala tarmfloran på grund av att de är bredspektrumantibiotika som är aktiva mot både grampositiva och gramnegativa bakterier, inklusive anaerober. Att tetracykliner dessutom genomgår enterohepatisk cykling och att absorptionen från tarmen är ofullständig, gör att större andel antibiotika stannar kvar i tarmen. Eftersom foder ökar absorptionen kan också tänkas att behandling med tetracykliner är särskilt predisponerande för utvecklande av diarré i sådana fall de ges under svält, varför detta ej är att rekommendera. Tetracykliner är också direkt irriterande på tarmslemhinnan vilket kan vara ytterligare än bidragande faktor till utvecklingen av diarrén. Tetracykliner används numera mycket restriktivt till häst sedan Andersson et al. (1997) rapporterade att behandling med oxytetracyklin kunde ge upphov till intestinal clostridios, ibland med dödlig utgång.

Behandling av diarré med antibiotika är kontroversiellt eftersom det snarare än att göra nytta istället kan orsaka ytterligare störningar i grovtarmsfloran och dessutom kan leda till utvecklande av antibiotikaresistens. Probiotika, yuoghurt med levande bakteriekultur, fekalsuspensioner från en frisk donator och *S. Boulardii* är exempel på andra behandlingsmetoder som skulle kunna ta över en stor del av behandlingen av diarréer, men mer forskning krävs inom detta område.

Sammanfattningsvis kan sägas att det allra viktigaste sättet att förebygga antibiotikainducerad diarré att hålla hästarna friska med förebyggande åtgärder och på så sätt minska behovet för användning av antibiotika, då minskar även risken för utveckling av resistens.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Andersson, G., Ekman, L., Månsson, I., Persson, S., Rubarth, S., Tufvesson, G. (1971). Lethal complications following administration of oxytetracycline in the horse. *Nord. Vet. Med.* 23, 9-22.
- Andrejak, M., Schmit, J.L., Tondriaux, A. (1991). The clinical-significance of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in the 1990s. *Drug Safety* 6(5), 339-349.
- Barr, B.S., Waldridge, B.M., Morrese, P.R., Reed, S.M., Clark, C., Belgrave, R., Donecker, J.M., Weigel, D.J. (2013). Antimicrobial-associated diarrhoea in three equine referral practices. *Equine Veterinary Journal* 45(2), 154-158.
- Båverud, V., Gustafsson, A., Franklin, A., Aspan, A., Gunnarsson, A. (2003). Clostridium difficile: prevalence in horses and environment, and antimicrobial susceptibility. *Equine Veterinary Journal* 35(5), 465-471.
- Båverud, V., Gustafsson, A., Franklin, A., Lindholm, A., Gunnarsson, A. (1997). Clostridium difficile associated with acute colitis in mature horses treated with antibiotics. *Equine Veterinary Journal* 29(4), 279-84.

- Cohen, N.D., Woods, A.M. (1999). Characteristics and risk factors for failure of horses with acute diarrhea to survive: 122 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214(3), 382-90.
- Desrochers, A. M., Dolente, B. A., Roy, M., Boston, R. & Carlisle, S. (2005). Efficacy of *Saccharomyces boulardii* for treatment of horses with acute enterocolitis. *Journal of American Veterinary Medical Association* 227, 954-959.
- Ensink, J.M., Klein, W.R., Barneveld, A., van Miert, A.S., Vulto, A.G. (1996). Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: a comparison of pivampicillin and trimethoprim/sulphadiazine. *Veterinary Record* 138(11), 253-6.
- Guardabassi, L., Jensen, L. B., Kruse, H. (2008). *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- Gustafsson, A. (2002). Antibiotic-associated diarrhoea in horses. *Equine Veterinary Education* 14(4), 186-187.
- Gustafsson, A., Båverud, V., Gunnarsson, A., Rantzien, M.H., Lindholm, A., Franklin, A. (1997). The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden. *Equine Veterinary Journal* 29(4), 314-8.
- Harlow, B.E., Lawrence, L.M. & Flythe, M.D. (2013). Diarrhea-associated pathogens, lactobacilli and cellulolytic bacteria in equine feces: Responses to antibiotic challenge. *Veterinary Microbiology* 166(1-2), 225-232.
- Herholz, C., Miserez, R., Nicolet, J., Frey, J., Popoff, M., Gibert, M., Gerber, H., Straub, R. (1999). Prevalence of beta 2-toxigenic *Clostridium perfringens* in horses with intestinal disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 37(2), 358-361.
- McGorum, B.C., Pirie, R.S. (2009). Antimicrobial associated diarrhoea in the horse. Part 1: Overview, pathogenesis and risk factors. *Equine Veterinary Education* 21(11), 610-616.
- Oliver, O.E., Stampfli, H. (2006). Acute diarrhea in the adult horse: case example and review. *Veterinary Clinics of North American Equine Practice* 22(1), 73-84.
- Prescott, J. F., Baggot, J. D., Walker R. D. (2000). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 3 ed. Ames: Iowa State University Press.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's pharmacology*. 7. Ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Churchill Livingstone.
- Reed, M. R., Bayly, W. M., Sellon, D. C. (2004). *Equine Internal Medicine*. 2. ed. St. Louis. Saunders.
- SVA (2012-11-14). *Salmonella hos häst*.
<http://www.sva.se/sv/Djurhalsa1/Hast/Infektionssjukdomar/Salmonella/> [2014-03-15]
- Wierup, M. (1977). *Equine Intestinal Clostridiosis*. Acta Veterinaria Scandinavica, supplementum 62, ss.1-182.