

En resistensbetraktelse

Bakterier, blododling och behandling av fölsepsis

SVA tycker att artikeln om sjuka föl i detta nummer av SVT är intressant och vill kommentera den. Det finns ett begränsat antal studier av sjuka nyfödda föl publicerade i internationell litteratur, varav en majoritet är från nordamerikanska högt specialiserade intensivvårdskliniker. De antibiotikarekommendationer som ges i dessa artiklar passar inte alltid svenska behandlingsrutiner.

KRITISK TOLKNING AV UTLÄNDSKA STUDIER

Varför kan vi inte använda oss rakt av av de slutsatser om antibiotika som kommer fram i utländska studier? Det finns en rad skäl (Figur 1).

1) Universitetsklinikerna som publicerar studierna är ofta sekundära eller tertiära vårdgivare vilket kan bidra till att fallen som kommer in sannolikt är sämre och svårare än de fall som utgör normalfallpopulationen i Sverige.

2) Antibiotikaanvändningen på dessa kliniker är högre än i Sverige, både i antal preparat som används per patient och per klinik, doser, intensitet och duration. Det höga antibiotiketrycket skapar en miljö där antibiotikakänsliga bakterier i normalfloran trycks ned. Det är intressant att tänka på att det inte är särskilt patogena bakterier som ger sepsis utan det är vanliga tarm-, hud-, mun- och näsbakterier. Antibiotikaresistenta bakterier gynnas och sällas fram i dessa miljöer. Problemet med resistenta bak-



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 1. Det finns en rad skäl till varför svenska veterinärer inte kan använda sig rakt av av de slutsatser om antibiotika som kommer fram i utländska studier.

terier har på många ställen lett till att man inte törs använda "smalare bredspektrumantibiotika" i inledningskedet, särskilt inte vid risk för livshotande tillstånd. Andra följder, som ofta inte framkommer, är att många kliniker har fått stänga och sanera, efter att de fått problem med resistenta bakterier som orsakar olika slags sjukhussjuka.

DIAGNOSTIK AV FÖL MED SEPSIS

Det är trickeyt att ställa diagnosen blodförgiftning. Symtomen är ospecifika och kan lätt missförstås. Att fölungen är lugn och sover mycket istället för att dia-

kanske inte verkar så alarmerande och inte många känner till att diarré hos en nyfödd fölung oftast är ett tecken på sepsis.

"Svaga föl" är egentligen ett symtom, men används ofta som diagnos. Det speglar hur svårt det är att ställa en specifik diagnos. Många "svaga föl" lider kanske av en bakteriell infektion som (ännu?) inte följts av den allvarliga systemiska reaktion med blodtrycksfall och inflammatoriska svar som vi känner igen vid fullt utvecklad sepsis. Det bästa vore att enkelt kunna ta ett prov och få svaret. Inga sådana prover finns idag. En ►

- kombination av iakttagelser får ge bästa möjliga tolkning, som också beskrivs i artikeln.

OPTIMAL BLODODLING

Det är få bakterier som finns per ml blod vid en bakteriemi och man måste ha lite tur att få med dem om bakterietillväxten inte satt fart ordentligt ännu. En strategi är att ta två till tre odlingar, med minst 15 minuters intervall. Det kan öka chansen att fånga upp bakterier som utsöndras intermittent. Ju större volym blod man odlar, desto större är chansen att få napp.

MINIMAL KONTAMINATION

Hela systemet med blododlingsmedium bygger på att starkt gynna tillväxten av någon enstaka bakterie i blod eller ledvätska. Därför får varje bakteriecell som hamnar i flaskan från hästens hårrem, luften eller provtagarens näsa samma goda chanser att föröka sig och sabotera provet.

Förutom att klippa och steriltvätta området noga finns det flera andra saker att tänka på. Patienten ska vara så lugn och fixerad att inga oväntade rörelser och sprattel sker under preparation och provtagning. Alla som är med ska därför vara duktiga på att hålla sjuka små föl på rätt sätt utan stress. Alla hjälpmedel ska vara på plats på ren yta och nära till hands liksom assistenten, så att provtagningen går snabbt. Den som sticker ska vara steriltvättad och ha sterila handskar. Det är viktigt att provtagaren är erfaren och hittar rätt direkt. Man får bara dra blod till blododlingar genom en samtidigt satt, ny kanyl. Om man använder sig av aspiration i en spruta för överföring till blododlingsmedium ska en ny steril kanyl användas för penetration av varje blododlingsflaska och varje flaskas membran ska först spritas av.

På humansidan används istället ett slutet system med en steril butterflykanyl. Det är en kanyl med en liten slang som avslutas med en gummibeklädd nål som ansluts direkt till blododlingsflaskor med lagom undertryck. För det behövs också en särskild hållare som är avpassad till blododlingsflaskan. Man bör också markera en linje på flaskan för önskad mängd blod. Det finns anledning att

utpröva om detta skulle fungera till föl för att minska kontaminationsrisken.

TOLKNING AV ODLINGSSVAR

Den generella tumregeln är att bakterier som finns i renkultur tolkas som mer sannolik infektionsorsak än en blandflora av bakterier. Arten av bakterier kan också ge en ledtråd, varför det är viktigt att varje bakterieodling tolkas av en utbildad veterinär. Vanliga föroreningsbakterier är enterokocker, koagulasnegativa stafylokocker och alfahemolyserande streptokocker. De kommer från tarm, slemhinnor och hud hos folk och få, och kan sitta t ex på händerna och på ärmarna hos folk i vården.

Fall där denna typ av bakterier verkligt orsakar sjukhusförvärvade infektioner i humanvården är inte ovanliga. Det

är då främst svaga och immunsupprimeerade patienter som drabbas, och inte som primärproblem. Föl skulle kunna utgöra en liknande riskgrupp om de t ex genomgått bukkirurgi, dock sannolikt inte de primära sepsisfallen. Men innan man ställer den diagnosen på ett föl bör man försäkra sig om att man gjort rätt tolkning av blododlingen.

ANTIBIOTIKA ELLER PLASMA TILL FRISKA?

I artikeln om svenska sjuka föl diskuteras när det är lämpligt att sätta in antibiotika till föl. Den i vårt tycke utbredda och gammalmodiga ovanan att använda detta vapen urskillningslöst till nyfödda föl i flera dagar i andra länder, så kallad "profylaktisk antibiotika", omnämns. Rutinen bygger på det gamla missför-



FIGUR 2. Inga positiva effekter av "profylaktisk" antibiotikabehandling har visats i moderna studier vad gäller utvecklingen av infektioner under första levnadsmånaden.

FOTO: BENGT EKEBERG, SVA.

ståndet att det skulle förhindra infektioner hos föl, t ex som man föreslog på 1950-talet, på den tiden antibiotikaresistens inte tillhörde de största hoten mot folkhälsan. Rosedale (6) och Platt (5) visade faktiskt att tre dagars antibiotika till nyfödda, tillsammans med ökad hygien, minskade antalet fölinfektioner, på den tiden.

Sedan dess har man upptäckt betydelsen av IgG från råmjölken (3, 4) och har utvecklat mer kunskap om skötsel av föl. De studier vi har tillgång till idag ger inget stöd för antibiotikabehandling av friska välskötta föl efter normala förlösningar. Wohlfender och medarbetare (7, 8) gjorde en studie av tre dagars antibiotikabehandling av en grupp engelska nyfödda föl från 36 gårdar. Inga positiva effekter av ”profylaktisk” antibiotikabehandling visades vad gällde utvecklingen av infektioner under första levnads månaden (Figur 2). Till skillnad från tidigare studier visade Wohlfender och medarbetare (8) även att låga IgG-halter hos tolv timmar gamla föl inte behöver vara en riskfaktor för sjukdom. I deras studie av över tusen föl hade åtta procent för lite IgG i blodet (<4 g/l), men dessa behandlades då genast med plasma intravenöst. Profylaktisk plasmabehandling gjorde att den kända riskfaktorn för infektioner eliminerades.

ADEKVATA BEHANDLINGS-ÅTGÄRDER

Vi håller med om resonemanget i den svenska fölartikeln att ett svagt nyfött föl med nedsatt allmäntillstånd löper en betydande risk att utveckla en livshotande infektion. Därför anser vi också att det är ett av de få tillfällen hos häst som det kan vara indicerat att sätta in antibiotika utan att ha den bakteriella diagnosen klar. Likväl ska man göra vad man kan för att komma fram till en diagnos.

För den veterinär som är först på plats är den kanske viktigaste och livräddande åtgärden att sätta in behandling för att häva de cirkulatoriska störningarna som dehydrering, hypovolemi och ofta acidos som brukar föreligga. Ett par liter intravenöst dropp i bolusdos är ofta indicerat till att börja med. När blodcirkulationen är någorlunda korrigerad är det viktigt att ge råmjölk eller plasma till



FOTO: ANNA JOHANSSON

FIGUR 3. Om blododlingen är negativ men fölet har ett dåligt allmäntillstånd kan empirisk antibiotikabehandling behöva fortsättas, i annat fall kan den avslutas tidigt.

fölet om det är i riskzonen för hypogammaglobulinemi.

Om man bestämmer sig för att sätta in antibiotika empiriskt (dvs på försök, med ledning av tidigare erfarenheter) och har tagit sin blododling men inte hunnit få svar, ska man välja något som i dagsläget i Sverige ger lämplig bredd för de vanligast förekommande fölsepsisbakterierna. Grundat på kännedom om vanliga infektionsorsaker och deras resistensmönster finns två lämpliga förstahandsalternativ för svenska sepsisföl idag enligt vår mening: penicillin, kombinerat med antingen trimetoprimsulfa eller gentamicin. Behandlingen med det ena av de två kan oftast avslutas så snart man får en Gramfärgning av bakterieresultatet klar, dvs oftast dagen efter påbörjad blododling. Varje dags onödig antibiotikaanvändning ökar risken för resistensutveckling. Om blododlingen är negativ men fölet har ett dåligt allmäntillstånd kan empirisk behandling behöva fortsättas, i annat fall kan den avslutas tidigt (Figur 3).

Olämpliga alternativ

Andra förslag på val av antibiotika som förekommer i litteraturen är i vår mening i vissa fall rent olämpliga i det

globala hälsoperspektivet och för en hållbar utveckling. I en nyligen publicerad artikel om antibiotikabehandling av sjuka föl i Equine Veterinary Education (1) föreslås ett antal antibiotika som helt bör reserveras som sistahandsval inom humanmedicinen. Den viktiga resistensproblematiken berörs inte alls. Det är tyvärr vanligt inom veterinärmedicinsk litteratur.

Enligt kaskadprincipen ska läkemedel godkända för djurslaget användas i första hand. Läkemedel godkända för andra djurslag kan användas vid vissa tillfällen. I många länder (även i Sverige) används ibland ceftiofur till häst. Risken med ökad användning av ceftiofur, och andra i gruppen ”tredje generationens cefalosporiner”, är att de sällar fram ESBL-bakterier, som är olika slags tarmbakterier som har resistens mot denna grupp av antibiotika. Därför rekommenderar vi att man strikt följer kaskadprincipen och överväger ceftiofur enbart till fall där trimsulfa eller gentamicin efter resistensbestämning visat sig vara överkamma. Detta är särskilt angeläget i en miljö där man kan vara tvungen att använda antibiotika ofta, som på ett stuteri eller klinik. Annars riskerar man att bygga upp resistens i miljön och att få en ➤

► ökning och spridning av svårbehandlade infektioner.

Artikeln om sjuka föl i detta nummer av SVT (2) är exempel på en värdefull sammanställning av svenska fall, bakteriefynd och utfallet av insatta behandlingar. Veterinärkåren ska basera sin verksamhet på vetenskap och beprövad erfarenhet, men den senare är idag sällan dokumenterad. Med fler redovisningar som denna tillsammans med en livaktig diskussion om resultat, principer och riktlinjer ökar vår möjlighet att utföra evidensbaserad djursjukvård.

Referenser

1. Corley KTT & Hollis AR. Antimicrobial therapy in neonatal foals. *Equine Vet J*, 2009, 21, 8, 436–448.
2. Johansson A. Svaga föl och föl med neonatal sepsis. *Svensk VetTidn*, 2010, 62, 6, 11–17.
3. McGuire TC, Poppie MJ & Banks KL. Hypogammaglobulinemia and predisposing to infections in foals. *J Am Vet Med Ass*, 1975, 166, 71–75.
4. McGuire TC, Crawford TB, Hallowell AL & Macomber LE. Failure of colostral immunoglobulin transfer as an explanation for most infections and deaths of neonatal foals. *J Am Vet Med Ass*, 1977, 170, 1302–1304.
5. Platt H. Joint-ill and other bacterial infections on thoroughbred studs. *Equine Vet J*, 1977, 9, 141–145.
6. Rosedale PD. Modern concepts of neonatal disease in foals. *Equine Vet J*, 1972, 4, 117–128.
7. Wohlfender FD, Barrelet FE et al. Diseases in neonatal foals. Part 1: The 30 day incidence of disease and the effect of prophylactic antimicrobial drug treatment during the first three days post partum. *Equine Vet J*, 2009, 41, 2, 179–185.
8. Wohlfender FD, Barrelet FE, et al. Diseases in neonatal foals. Part 2: Potential risk factors for a higher incidence of infectious diseases during the first 30 days post partum. *Equine Vet J*, 2009, 41, 2, 186–191.

***GITTAN GRÖNDAHL**, leg veterinär, VMD, tf statsveterinär i hästsjukdomar, Enhet för djurhälsa och antibiotikafrågor, Statens Veterinärmedicinska Anstalt, 751 89 Uppsala.
CHRISTINA GREKO, leg veterinär, VMD, tf laborator, Enhet för djurhälsa och antibiotikafrågor/STRAMA VL, SVA, 751 89 Uppsala.