

Dosering av antibiotika till gris

– ny rekommendation

Inledning

Läkemedelsverket gav år 1998 ut en behandlingsrekommendation avseende profylax och behandling av infektioner hos olika produktionsdjur, bland annat gris. Husdjurssektionen inom Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (SVS) antog i mars 2011 en riktlinje för användning av antibiotika till nötkreatur och gris. I dessa dokument anges grunderna för en ansvarsfull användning av antibiotika. Betydelsen av förebyggande arbete betonas och rekommendationer ges avseende val av substans och prioritering mellan substanser vid behandling av olika infektionssjukdomar. Denna behandlingsrekommendation kompletterar tidigare utgivna riktlinjer genom att fokusera på doseringsfrågor till gris.

Antibiotikabehandling av enskilda grisar eller grupper av djur är ibland nödvändig för att bota sjukdom, minska eller förebygga lidande och förhindra sjukdomsspridning. All antibiotikaanvändning är förknippad med risk för utveckling och spridning av resistens. Då behandling med antibiotika

bedöms vara nödvändig är det därför viktigt att användningen är väl avvägd vad gäller dos, doseringsintervall och behandlingstidens längd, för att uppnå tillfredsställande effekt utan att onödigtvis exponera individen för antibiotika. Valet av antibiotikaklass är också betydelsefullt för att på sikt bibehålla effektiva behandlingsalternativ för olika typer av infektionssjukdomar hos gris, och för att reducera riskerna för resistensöverföring till människa.

I produktresuméerna, som finns i Fass vet. för veterinärmedicinska läkemedel anges en rekommenderad dosering. På denna dosering baseras den karenstid som anges. Klinisk erfarenhet och ny vetenskaplig kunskap antyder dock att för vissa antibiotika och indikationer är de doseringsanvisningar för gris som anges i produktresumén inte optimala. Detta kan bero på att en del av de antibiotika som används idag godkändes för många år sedan. Ett förändrat känslighetsmönster för de aktuella bakterierna kan göra att rekommendationerna avseende dos och doseringsintervall som anges i

Faktaruta 1. Karenstider.

I denna behandlingsrekommendation anges i några fall en annan dosering än den som är godkänd för läkemedlet i fråga. Vid avsteg från rekommenderad dosering ska karenstiden justeras. I Livsmedelsverkets föreskrift om karenstider LIVSFS 2009:3 (H65) anges i 3§: ”Används en högre dosering av ett läkemedel än vad som anges i de av Läkemedelsverket godkända produktresuméerna tillämpas en karenstid som förlängs i proportion till höjningen av doseringen”.

För bensylpenicillinprokain injektionslösning är den godkända doseringen 20 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen och karenstiden för slakt av svin är 14 dygn. I detta dokument rekommenderas för vissa indikationer en högre dos bensylpenicillinprokain, antingen 30 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen eller 20 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen. Läkemedelsverkets bedömning är att med beaktande av H65 så kan då karenstiden minst 21 dygn (30 mg/kg × 1) respektive minst 28 dygn (20 mg/kg × 2) tillämpas. Förskrivaren ansvarar för att den åsatta karenstiden är tillräcklig vid annan dosering än den godkända.

Vid licensförskrivning fattar Läkemedelsverket beslut om karenstidens längd. I samband med godkännande av en licens sänds ett beslut till förskrivande veterinär om den karenstid som ska tillämpas.

Faktaruta 2. Licensförskrivning.

I rekommendationen anges att licensläkemedel i vissa fall kan utgöra behandlingsalternativ. Generellt gäller att licensförskrivning av icke godkända läkemedel kan medges om behovet av läkemedel inte kan tillgodoses genom i Sverige godkänt läkemedel. Finns ett godkänt alternativ ska det i normalfallet användas. Avsaknad av ett i Sverige godkänt antibiotikum som enligt etablerad behandlingspraxis är förstahandsval kan vara ett godtagbart skäl att bevilja licens för ett sådant. Den veterinär som vill förskriva ett licensläkemedel skriver ett recept och en motivering för förskrivningen som lämnas till apoteket. Apoteket skickar därefter en formell ansökan med motiveringen bifogad till Läkemedelsverket för bedömning. Ansökningsblankett finns tillgänglig på Läkemedelsverkets webbplats (www.lakemedelsverket.se).

För att göra en så riktig bedömning som möjligt av en licensansökan är det viktigt att den sökande veterinären lämnar en utförlig motivering till varför ett godkänt veterinärläkemedel inte kan användas. Notera att användning av licensläkemedel i mycket högre grad sker på den förskrivande veterinärens ansvar eftersom dessa inte granskats avseende effekt och säkerhet på samma sätt som ett av Läkemedelsverket godkänt läkemedel.

produktresumén inte längre är de mest ändamålsenliga. Dessutom poängteras numera vikten av en kort behandlingstid för att minska risken för resistensutveckling, vilket inte alltid avspeglas i äldre godkännanden. Mot bakgrund av detta rekommenderas i vissa fall avsteg från den dosering som anges i produktresumén. Det är viktigt att i sådana fall anpassa karenstiden enligt de principer som anges i Livsmedelsverkets föreskrift LIVSFS 2009:3 (H65), se Faktaruta 1.

I vissa fall rekommenderas användning av licensläkemedel. Förutsättningarna för licensföreskrivning anges i Faktaruta 2.

Rekommendationerna som ges här har utformats av en expertgrupp bestående av farmakologer, forskare och kliniker med specialistkompetens inom grissjukdomar. Rekommendationerna baseras dels på aktuell vetenskaplig dokumentation, dels på gruppens kliniska erfarenheter. Behandlingsrekommendationen som expertgruppen står bakom återfinns först i detta dokument. Därefter följer de litteraturöversikter för respektive terapiområde som utgjort underlaget för rekommendationerna. Dessa har sammanställts av enskilda deltagare i expertgruppen.

Behandlingsrekommendationer

Behandling via foder eller vatten

Nedan anges rekommendationer för individuell behandling respektive gruppbehandling vid olika infektionssjukdomar. Vad gäller gruppbehandling ska det noteras att för läkemedel som godkänts för medicinering via foder eller vatten så har den kliniska effekten och säkerhetsprofilen vanligen endast undersökts vid inblandning i torrfoder eller dricksvatten. Vid inblandning i till exempel blötfoder kan substansernas aktivitet eller biotillgänglighet förändras. Vid inblandning av läkemedel i blötfoder kan det dessutom vara svårt att ange karenstidens längd på grund av att ledningssystemen kan innehålla rester av läkemedlet under en längre tid efter att behandlingen avslutats. För all gruppbehandling gäller att kompletterande individuell injektionsbehandling är nödvändig av akut sjuka djur med nedsatt foderkonsumtion.

Luftvägssjukdomar

Luftvägssjukdomar hos gris är oftast bakteriellt orsakade men kan föregås eller kompliceras av virussjukdomar. Blandinfektioner med olika bakterier förekommer också. Sjukdomskomplexet förebyggs i första hand genom goda skötselrutiner och vid behov vaccination. De bakterier som oftast är föremål för riktad antibiotikabehandling är *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* och *Pasteurella multocida*.

Actinobacillus pleuropneumoniae-infektioner

De kliniska symtomen vid infektion med *A. pleuropneumoniae* varierar kraftigt. Den allvarligaste formen (elakartad lungsjuka) har ofta ett dödligt förlopp. Den kliniska manifestationen av sjukdomen är avgörande för val av behandlingsstrategi. Antibiotikabehandling är endast aktuell när kliniska symtom föreligger. Injektionsbehandling av kliniskt sjuka grisar med lämpligt antibiotikum bör påbörjas när

grisarna uppvisar feber, inappetens och forcerad andning. När individbehandling påbörjas bör behandlade grisar märkas och samtliga grisar i den aktuella avdelningen observeras vid kommande utfodringstillfällen. Om 10 % eller fler av grisarna i avdelningen har insjuknat inom en kort tidsperiod bör en behandling via foder, vatten eller genom injektion av alla grisar i avdelningen övervägas.

Förstahandsval enligt SVS riktlinje (mars 2011) är penicillin och andrahandsval är tetracyklin.

Individbehandling

Penicillinprokain

Den vetenskapliga dokumentationen avseende penicillinprokainets farmakokinetiska profil hos gris är mycket knapphändig. Erfarenhetsmässigt är behandling med den dos som rekommenderas i produktresumén (20 mg/kg kroppsvikt dagligen) inte effektiv vid behandling av akut infektion med *A. pleuropneumoniae*. Substansens MIC-värde avseende målbakterien är förhållandevis högt (0,25–0,5 µg/mL) (SVARM 2010). Baserat på tillgängliga data är det expertgruppens bedömning att penicillinprokain bör doseras 20 mg/kg **två gånger dagligen** för att uppnå koncentrationer över MIC under tillräckligt lång tid. Om detta inte är möjligt bör minst den i SVS riktlinje nämnda dosen om 30 mg/kg kroppsvikt en gång per dygn användas. I flera referensverk anges dosering upp till 40–45 mg/kg kroppsvikt och dag och detta är också den dos som är godkänd i Norge för det relevanta viktintervallet. Behandlingen bör pågå i minst tre dagar. Vid användning av en högre dos än den som anges i produktresumén ska karenstiden förlängas i proportion till dosökningen (se Faktaruta 1).

I syfte att reducera antalet injektioner och därmed öka följsamheten vid behandling används på licens en penicillinprokainberedning med förlängd effektduration som är godkänd i andra EU-länder. Enligt den utländska produktresumén rekommenderas ett doseringsintervall på 72 timmar. Mot bakgrund av den information som finns tillgänglig i produktresumén, och om man förutsätter linjär kinetik, anser gruppen att doseringsintervallet för detta preparat sannolikt inte bör överstiga 24 eller möjligen 36 timmar för att erhålla tillräckligt lång tid över MIC vid behandling av *A. pleuropneumoniae*-infektioner.

Tetracyklin

Daglig behandling med oxytetracyklin 10 mg/kg kroppsvikt i minst tre dagar eller behandling genom injektion av oxytetracyklin 20 mg/kg varannan dag minst två gånger har god klinisk effekt vid behandling av *A. pleuropneumoniae*-infektion. Tetracyklin är dock andrahandsval eftersom verkningspektrum är brett och risken för selektion av resistent bakterier därmed är större än för penicillin.

Amoxicillin

Amoxicillin har också god effekt mot *A. pleuropneumoniae* (MIC 0,12–0,5 mg/L) (SVARM 2010). Dosering enligt produktresumén, 15 mg/kg kroppsvikt, en gång per dygn i tre dagar är tillräcklig för att upprätthålla koncentrationer

över MIC under tillräckligt lång tid. Även amoxicillin har ett bredare spektrum än penicillin och är därför ett andrahandsval.

Kinoloner – sistahandsval

I exceptionella fall där sjukdomsförloppet är perakut med förekomst av flera plötsliga dödsfall under mycket kort tid eller med ett mycket stort antal dödsfall under något längre tidsrymd kan behandling med enrofloxacin övervägas. Behandlingen ska alltid kombineras med fastställande av etiologisk diagnos inklusive resistensbestämning (se Faktaruta 3). Dosering enligt produktresumén, 2,5 mg/kg, en gång dagligen i tre dagar är tillräcklig för att uppnå god effekt.

Gruppbehandling

Tetracyklin

Bäst biotillgänglighet av tetracyklinerna har doxycyklin följt av klortetracyklin. För närvarande används båda substanserna på licens i Sverige. Dygnsdosen för doxycyklin är minst 10 mg/kg kroppsvikt givet i vatten. Dygnsdosen för klortetracyklin är 20 mg/kg givet i vatten. Expertgruppens erfarenhet är att en behandlingstid om fem dagar vanligen är tillräcklig.

Gruppen avråder från peroral medicinering med oxytetracyklin på grund av dålig absorption.

Amoxicillin

Amoxicillin för vatteninblandning används för närvarande på licens. Doseringen enligt utländsk produktresumé är 16 mg/kg amoxicillintrihydrat per dygn. En behandlingstid om fem dagar anses i de flesta fall vara tillräcklig.

Andra substanser

Förutom de substanser som nämns ovan finns ytterligare några läkemedel innehållande andra verksamma substanser (t.ex. florfenikol samt makroliderna tulatromycin och tildipirosin) godkända för behandling av luftvägsinfektion hos gris orsakad av *A. pleuropneumoniae*. Expertgruppens erfarenheter av dessa substanser är för närvarande begränsade vilket gör att några specifika rekommendationer avseende användning inte lämnas. De skulle dock kunna utgöra alternativ framför allt till substanser som ska väljas i sista hand (fluorokinoloner)

***Mycoplasma hyopneumoniae*-infektioner**

Infektion orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae* har vanligen ett kroniskt förlopp och behöver endast undantagsvis behandlas med antibiotika. Akut förlopp av mykoplasmainfektion kan ses vid introduktion av bakterien i tidigare smittfria besättningar. Vid sådana tillfällen drabbas djur i alla åldrar. Vid akut förlopp kan antibiotikabehandling vara indicerad. Vid terapivikt bör sannolikheten för sekundärinfektion, t.ex. med *P. multocida*, beaktas vid val av terapi. Om 10 % eller mer av grisarna i avdelningen har insjuknat inom en kort tidsperiod bör en behandling via foder, vatten eller genom injektion av alla grisar i avdelningen övervägas.

Förstahandsval enligt SVS riktlinje är tetracyklin.

Individbehandling

Tetracyklin

Daglig behandling med oxytetracyklin 10 mg/kg kroppsvikt i minst tre dagar eller behandling genom injektion av oxytetracyklin 20 mg/kg varannan dag minst två gånger har god klinisk effekt vid behandling av mykoplasmos.

Tiamulin

Vid allvarlig nyinfektion som inte kompliceras av sekundärinfektion kan behandling med tiamulin övervägas. Dosering enligt produktresumé är 15 mg/kg och tre dagars behandlingstid anses vara tillräcklig.

Gruppbehandling

Tetracyklin

Bäst biotillgänglighet av tetracyklinerna har doxycyklin följt av klortetracyklin. Båda substanserna används i Sverige på licens. Dygnsdosen för doxycyklin är minst 10 mg/kg kroppsvikt givet i vatten. Dygnsdosen för klortetracyklin är 20 mg/kg givet i vatten. Gruppens erfarenhet är att en behandlingstid om fem dagar vanligen är tillräckligt. Gruppen avråder från peroral medicinering med oxytetracyklin på grund av dålig absorption.

Faktaruta 3. Fluorokinoloner och högre generationers cefalosporiner

Fluorokinoloner och högre generationers cefalosporiner har av WHO bedömts som kritiskt viktiga för humanhälsan. Man bedömer också att användning till djur kan påverka möjligheten att effektivt behandla sjuka människor negativt.

För att begränsa risken för resistens hos bakterier från djur och vidare spridning till människa är det viktigt att användningen till djur begränsas till situationer där annan behandling inte kan förväntas vara effektiv. Detta innebär att förskrivning av fluorokinoloner och högre generationers cefalosporiner till lantbrukets djur endast bör ske när diagnostik och antibiotikakänslighetsbestämning talar för att alternativa antibiotika inte kan väntas vara effektiva eller i mycket akuta situationer där snabbt, korrekt antibiotikaval är direkt livräddande. Detta synsätt återspeglas i produktresuméer för aktuella produkter.

För närvarande (2012) pågår en revision av Jordbruksverkets föreskrift om veterinär läkemedelsförskrivning (SJVFS 2009:84) med syfte att reglera veterinär förskrivning av fluorokinoloner och högre generationers cefalosporiner enligt vad som beskrivs ovan.

Tiamulin

Vid allvarlig nyinfektion som inte kompliceras av sekundärinfektion kan behandling med tiamulin övervägas. Dosering enligt produktresumén är 8 mg/kg givet i vatten och fem dagars behandlingstid anses vara tillräcklig. Som alternativ kan alla grisar i gruppen istället behandlas med individuella injektioner med 15 mg/kg som dygnsdos i tre dagar.

Övrigt

Enstaka *in vitro*- och *in vivo*-studier antyder att det för makrolider och fluorokinoloner kan finnas risk för att känsligheten hos bakterien minskar under pågående behandling. Dessa antibiotikaklasser bör därför undvikas vid behandling av mykoplasma.

Pasteurella multocida

Pasteurella multocida är en vanlig sekundärpatogen. Bakteriens känslighet för antibiotika är snarlik den för *A. pleuropneumoniae* varför behandlingsrekommendationer för denna bakterie kan tillämpas även för *P. multocida*.

Empirisk terapi

I många situationer är den etiologiska diagnosen inte känd när behandling av akut sjuka djur inleds. Akut mykoplasmos och infektion med *A. pleuropneumoniae* kan vara kliniskt snarlika. Blandinfektioner med olika bakteriella agens förekommer också. I sådana situationer kan behandling inledas med penicillinprokain injektionsberedning enligt de doseringsrekommendationer som tidigare angivits. Valet av behandling bör omprövas senast efter 24 timmar eller om symtomen förvärras innan dess. Vid misstanke om terapivikt eller då epidemiologiska eller kliniska fynd redan initialt talar för blandinfektion med mykoplasma, rekommenderas behandling med tetracyklin.

Mag-tarmsjukdomar

Spädgrisdarré

Spädgrisdarré är ett samlingsnamn för diarré hos grisar yngre än en vecka. I Sverige förknippas sjukdomen vanligen med specifika stammar av bakterien *Escherichia coli*, så kallade ETEC (Enterotoxin-producerande *E. coli*). I vissa delar av landet är även smittsam tarmbrand, orsakad av bakterien *Clostridium perfringens* typ C, en känd orsak. Vidare har en ny form av spädgrisdarré, vilken går under benämningen New Neonatal Porcine Diarrhoea (NNPD), blivit ett allt vanligare problem. Orsaken till denna är okänd men ibland anses *C. perfringens* typ A vara associerad med kliniska symtom.

Individuell behandling

Sjuka grisar behandlas vid första tecken på diarré, och om fler än 25 % av grisarna i kullen är drabbade bör hela kullen behandlas. Spädgrisar behandlas alltid individuellt peroralt eller parenteralt. Vid spädgrisdarré utan laboratediagnos ska i första hand ETEC misstänkas, varför förstahandsval är

injektionsberedningar av kombinationspreparat innehållande trimetoprim och sulfonamider.

ETEC

Trimetoprim/sulfonamid

Enligt produktresumén för de idag godkända trimetoprim/sulfonamidkombinationerna rekommenderas dosen 15–22,5 mg/kg kroppsvikt given en till två gånger om dagen. På grund av den korta halveringstiden rekommenderar expertgruppen att behandlingen ges två gånger per dag (dygnsdos 30–45 mg/kg).

Neomycin

Om terapivikt ses vid behandling av ETEC med trimetoprim/sulfonamid, kan på grundval av utförd resistensundersökning peroral behandling med neomycin övervägas, i dosen 35–50 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen i tre dagar. Neomycin finns för närvarande inte godkänt för behandling av gris i Sverige vilket medför att eventuell användning sker genom licensförskrivning.

Enrofloxacin

I sista hand kan, efter odling och resistensundersökning, behandling med enrofloxacin övervägas vid terapivikt. Rekommenderad dos är 2,5 mg/kg kroppsvikt och dygn i enlighet med produktresumén.

Smittsam tarmbrand

Behandling av grisar som insjuknat i smittsam tarmbrand är oftast utsiktslös. Vid smittsam tarmbrand ska alla nyfödda avkomor till ovaccinerade djur behandlas. Vid misstänkt infektion med *C. perfringens* typ A behandlas sjuka grisar individuellt, men om fler än 25 % av grisarna i kullen är drabbade bör hela kullen behandlas.

Lämplig behandling vid klostridieinfektioner är bensylpenicillinprokain i dosen 20 mg/kg kroppsvikt intramuskulärt en gång per dygn eller amoxicillin 15 mg/kg intramuskulärt en gång per dygn, i enlighet med respektive produktresumé. Ampicillintabletter kan lösas i vatten och ges i dosen 15 mg/kg kroppsvikt två gånger per dygn, i enlighet med produktresumén.

Avvänjningsdiarré

Sjukdomen orsakas av rubbningar i mag-tarmfunktionen av olika svårighetsgrad vilket avspeglas i den kliniska bilden som varierar från ett subkliniskt till ett perakut förlopp med fatal utgång. Symtomen uppkommer inom de första tio dygnen efter avvänjningen. Detta är ett syndrom med en påtagligt multifaktoriell bakgrund där bidragande orsak är att grisarna abrupt utsätts för en hel rad stressfaktorer gällande foder, immunskydd, miljö, sociala kontakter med mera. Sjukdomssyndromet är associerat med överväxt av i tarmfloran förekommande *E. coli* (ETEC), snarare än orsakat av en infektion med bakterien.

När profylaktiska åtgärder inte fungerar behandlas enstaka grisar parenteralt med antibiotika. Om en större andel

grisar i en avdelning drabbats kan det bli nödvändigt att behandla hela gruppen via vatten eller foder.

Individuell behandling

Trimetoprim/sulfonamid

Enligt SVS riktlinje behandlas enstaka grisar i första hand med trimetoprim/sulfonamid parenteralt. Trimetoprim/sulfonamid doseras enligt produktresumén för respektive preparat (15–22,5 mg/kg kroppsvikt). I produktresumén anges dosering (i.m.) en till två gånger per dag, men på grund av den korta halveringstiden rekommenderar expertgruppen dosering två gånger per dygn, till och med två dagar efter det att symtomen upphört eller högst i fem dagar.

Enrofloxacin

Ett tänkbart alternativ för parenteral behandling är enrofloxacin som doseras i enlighet med produktresumén, 2,5 mg/kg en gång per dag i tre dagar. Detta är dock ett sistahandsalternativ och ska därmed inte användas utan en föregående resistensundersökning som visar att det saknas andra verksamma substanser.

Gruppbehandling

Det finns för närvarande inget godkänt läkemedel i Sverige med indikationen behandling av avvänjningsdiarré, avsett för gruppbehandling via foder eller vatten.

Neomycin

Tidigare har neomycin använts vid gruppbehandling av avvänjningsdiarré. Eftersom neomycin inte är godkänt för behandling av gris i Sverige sker eventuell användning genom licensförskrivning.

Colistin

Colistin används på licens för tillförsel via vatten. Sjuka grisar kan behandlas med colistin (12 % lösning) 1 mL/24 kg kroppsvikt i dricksvattnet. Baserat på klinisk erfarenhet är vanligen tre dagars behandling tillräcklig. Det ska dock noteras att colistin på senare år har använts inom humanmedicinen vid behandling av infektioner med multiresistenta bakterier där andra verksamma alternativ saknats. Substansen är alltså kritiskt viktig inom humanmedicinen varför dess användning inom veterinärmedicinen kan komma att omprövas.

Zinkoxid

I besättningar med problem som inte kan lösas med andra profylaktiska åtgärder kan som en tillfällig åtgärd användning av zinkoxid i fodret (2 500 ppm) under de första två veckorna efter avvänjning övervägas. Trots att denna behandling inleds ska likväl arbetet med att finna andra profylaktiska åtgärder fortsätta så att användningen av zinkoxid kan fasas ut.

Lawsonia-infektioner

Proliferativ enteropati är en endemisk sjukdom hos gris och orsakas av bakterien *Lawsonia intracellularis*. Den vanliga, kroniska formen har låg mortalitet med symtom i form av gråbrun diarré och försämrad tillväxt. Den akuta formen uppträder vanligen som sporadiska fall men orsakar hög mortalitet bland drabbade djur och symtom i form av per-akuta dödsfall, tarmlödningar och blodig diarré.

Vid enstaka och/eller akuta sjukdomsfall rekommenderas individuell antibiotikaterapi med injektionsberedning. Om flera grisar skall behandlas samtidigt kan dessa flyttas till en gemensam sjukbox och medicineras via foder eller vatten. Vid omfattande kliniska problem kan behandling via foder eller vatten i en hel stallavdelning övervägas. En sådan åtgärd bör alltid kombineras med en genomgång av hygien- och skötselrutiner.

Individuell behandling

Tylosin

För parenteral behandling rekommenderas i enlighet med SVS riktlinje som förstahandsval tylosin, 10 mg/kg kroppsvikt intramuskulärt två gånger per dag i tre dagar. Vid behov kan tiden utsträckas till fem dagar.

Tiamulin

Lawsonia intracellularis är känslig för tiamulin men då användningen av denna substans bör begränsas till behandling av *Brachyspira* spp. är behandling med tiamulin endast aktuell då andra verksamma alternativ saknas (se även de alternativ som anges för gruppbehandling). Okritisk användning av tiamulin ökar risken för resistensutveckling. Tiamulin doseras enligt produktresumén, 10 mg/kg kroppsvikt intramuskulärt en gång dagligen. Behandlingstiden är tre dagar men kan vid behov utsträckas till fem dagar.

Gruppbehandling

Tylosin

För medicinering via foder eller via vatten ges som förstahandsval tylosin, 5–10 mg/kg kroppsvikt/dygn vid vattenmedicinering, 5 kg 2 % premix/ton foder.

Klortetracyklin

Som andrahandsval vid behandling av proliferativ enteropati rekommenderas i enlighet med SVS riktlinje fodermedicinering med klortetracyklin (20 mg/kg kroppsvikt/dygn). Användning av klortetracyklin till gris är dock inte godkänd i Sverige vilket medför att detta sker genom licensförskrivning.

Doxycyklin

Doxycyklin (12,5 mg/kg kroppsvikt/dygn) kan också utgöra ett andrahandsalternativ för foderbehandling. Behandling sker för närvarande genom licensförskrivning.

Tiamulin

För gruppbehandling finns även tiamulin att tillgå (60 ppm vid vattenmedicinering, 100 ppm vid fodermedicinering) men enligt vad som tidigare nämnts ska användningen av tiamulin begränsas till behandling av *Brachyspira* spp. och behandling är endast aktuell då andra verksamma behandlingsalternativ saknas.

Vad gäller tylosin, klortetracyklin och pleuromutiliner ska behandling fortgå i fem dagar, och kan vid behov förlängas till två dagar efter symtomfrihet. De angivna doseringarna för dessa substanser är i enlighet med respektive produktresumé. Generellt rekommenderas dock en kortare behandlingstid än den som anges i produktresumén för tylosin och tiamulin. Uppföljande behandling via foder med en lägre dos antibiotika (s.k. underhållsdos) rekommenderas inte.

Andra substanser

Vid fodermedicinering finns även valnemulin (3–4 mg aktiv substans/kg kroppsvikt/dag) att tillgå. Risken för biverkningar (feber, aptitlöshet, koordinationsrubbnings) kopplade till behandling av renrasiga grisar och korsningar av dansk och/eller svensk lantras ska beaktas vid behandling med valnemulin. Tylvalosin är också godkänt för behandling av proliferativ enteropati i Sverige men tillhandahålls för närvarande inte.

Brachyspira-infektioner (svindysenteri och spiroketal diarré)

Infektion med *Brachyspira* spp. är en vanlig orsak till diarrésjukdom hos gris och uppträder i två olika former: svindysenteri (*Brachyspira hyodysenteriae*) och spiroketal diarré (*Brachyspira pilosicoli*).

Svindysenteri

Vid utbrott av svindysenteri ska alltid hela stallavdelningen antibiotikabehandlas.

Individuell behandling och gruppbehandling

Pleuromutiliner

Som förstahandsval rekommenderas tiamulin. Sanering med pleuromutiliner (tiamulin och valnemulin) ska föregås av diagnostisering genom bakteriologisk odling och resistensundersökning. Risken för biverkningar (feber, aptitlöshet, koordinationsrubbnings) kopplade till behandling av renrasiga grisar och korsningar av dansk och/eller svensk lantras ska beaktas vid behandling med valnemulin.

Tylosin

Tylosin är godkänt för behandling av svindysenteri men användning av denna substans bör undvikas eftersom resistens är vanligt förekommande och utvecklas snabbt hos *B. hyodysenteriae*.

Tylvalosin

Tylvalosin är godkänt för behandling av svindysenteri i Sverige men tillhandahålls för närvarande inte.

Behandling av akut svindysenteri innefattar

- I) akut parenteral behandling med tiamulin i en dosering av 10 mg/kg kroppsvikt per dag intramuskulärt under 1–3 dagar av djur som är gravt påverkade av sjukdomen. En dags behandling förutsätter fortsatt behandling enligt II) nedan.
- II) peroral behandling av hela stallavdelningen eller besättningen via dricksvattnet med tiamulin i en dosering av 8 mg/kg kroppsvikt per dag under 5–7 dagar, alternativt som inblandning i allt dricksvatten i koncentrationen 0,006 % (60 ppm), enligt produktresumé.

Behandlingen via dricksvattnet kan ersättas eller kompletteras med behandling via fodret med tiamulin i doseringen 5–10 mg/kg kroppsvikt, alternativt 5 kg pulver/ton foder (100–200 ppm) i 7–10 dagar. Den högre angivna dosen för foder (10 mg/kg alternativt 200 ppm) av tiamulin bör väljas om resistensbestämningen visar ett förhöjt MIC ($\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$). Tiamulin för injektion får inte ges till dräktiga saggor med undantag för de sista fyra dräktighetsveckorna. Som alternativ till den perorala behandlingen med tiamulin via dricksvattnet eller fodret (I och II ovan) kan valnemulin användas i doseringen 3–4 mg aktivt innehållsämne/kg kroppsvikt/dag under minst sju dagar.

Expertgruppen rekommenderar inte uppföljande lågdosbehandling med pleuromutiliner enligt vad som anges i produktresumén.

Vid svindysenteri ska målsättningen vara att sanera besättningen. Vid sanering används alltid pleuromutiliner, dock ska saneringen föregås av resistensundersökning.

Spiroketal diarré

Vid enstaka fall av spiroketal diarré rekommenderas individuell antibiotikaterapi med injektionsberedning. Om flera grisar ska behandlas samtidigt kan dessa flyttas till en gemensam sjukbox och medicineras via foder eller vatten. Vid omfattande kliniska problem kan behandling via foder eller vatten av en hel stallavdelning övervägas.

Individuell behandling och gruppbehandling

Tiamulin

Spiroketal diarré behandlas i första hand med tiamulin som vid svindysenteri enligt ovan. Expertgruppen rekommenderar inte uppföljande lågdosbehandlingar med pleuromutiliner enligt vad som anges i produktresumén.

Tylosin

Om resistensundersökning visat att det aktuella isolatet av *B. pilosicoli* är känsligt för tylosin kan denna substans utgöra ett behandlingsalternativ. Argumenten för att överväga användning av tylosin vid spiroketal diarré men inte vid svindysenteri är att: spiroketal diarré har ett betydligt mildare förlopp, en högre andel av *B. pilosicoli* är känslig i

jämförelse med *B. hyodysenteriae*, infektionen ofta är komplicerad med till exempel *Lawsonia intracellularis* och att det inte är aktuellt med saneringar. Resistens mot tylosin utvecklas dock snabbt hos både *B. hyodysenteriae* och *B. pilosicoli*. Vid individuell behandling ges 10 mg/kg intramuskulärt två gånger per dygn i tre dagar. Vid gruppbehandling i dricksvatten ges 5–10 mg tylosin/kg/dygn i 5 dagar som vid behov kan förlängas till två dagar efter symtomfrihet. Vid gruppbehandling i foder ges 100 ppm tylosin i fem dagar vilket vid behov kan förlängas till två dagar efter symtomfrihet.

Expertgruppen rekommenderar inte uppföljande lågdosbehandling med tylosin i dricksvattnet enligt vad som anges i produktresumén.

Infektiös artrit

Hälta och ledinflammation utgör ett djurvälstånd inom grisproduktionen i Sverige. Vanligt förekommande bakterier hos smågrisar är streptokocker, stafylokocker och *E. coli*. Ledinfektioner efter avvänjningsåldern associeras även till andra mikroorganismer såsom *E. rhusiopathie*, *H. parasuis*, *M. hyorhinis* eller *M. hyosynoviae*.

För ett gott behandlingsresultat skall behandling sättas in i ett så tidigt skede som möjligt. Vid terapivikt väljs preparat efter fastställande av etiologisk diagnos baserat på obduktion med bakteriologisk diagnos och resistensundersökning.

Individuell behandling

Bensylpenicillin

Bensylpenicillin är förstahandsvalet vid behandling av ledinfektion hos smågrisar och äldre grisar som infekterats med streptokocker, stafylokocker, *E. rhusiopathiae* eller *H. parasuis*. Baserat på tillgängliga data är det expertgruppens bedömning att vid infektion med stafylokocker eller *H. parasuis* som har förhållandevis höga MIC-värden (0,06–0,12 µg/ml respektive 0,25–0,5 µg/mL) bör bensylpenicillinprokain doseras 20 mg/kg kroppsvikt **två gånger** dagligen för att uppnå koncentrationer över MIC under tillräckligt lång tid. Om detta inte är möjligt bör minst den i SVS riktlinje nämnda dosen om 30 mg/kg kroppsvikt en gång per dygn användas. I flera referensverk anges dosering upp till 40–45 mg/kg kroppsvikt och dag, och detta är också den dos som är godkänd i Norge för det relevanta viktintervall. Vid en ökad dosering ska karenstiden förlängas i proportion till dosökningen enligt LIVSFS 2009:3 (H 65).

I syfte att reducera antalet injektioner och därmed öka följsamheten vid behandling används på licens en penicillinprokainprodukt som är godkänd i andra EU-länder. Enligt den utländska produktresumén är doseringsintervallet 72 timmar. Med de uppgifter som finns i produktresumén, och om man förutsätter linjär kinetik, anser gruppen att doseringsintervallet sannolikt inte bör överstiga 24 eller möjligen 36 timmar för att erhålla tillräckligt lång tid över MIC, framför allt vid misstanke om infektion med *H. parasuis*.

För akuta infektioner är behandlingseffekten oftast uppenbar inom två dagar. Om inget svar ses inom tre dygn bör både diagnos och behandling omprövas. Behandling av akuta infektioner bör fortsätta i minst två dagar efter att kliniska tecken på infektion upphört. Vid kroniska infektioner är behandling ofta utsiktslös och djuret bör då i stället avlivas.

Trimetoprim/sulfonamid

Andrahandsvalet vid behandling av ledinfektion hos smågrisar är trimetoprim/sulfonamid som doseras enligt produktresumén för respektive preparat (15–22,5 mg/kg kroppsvikt). På grund av den korta halveringstiden för trimetoprim/sulfonamid rekommenderar expertgruppen – i enlighet med SVS riktlinje – att dosen ges **två gånger per dygn**. Samma behandlingstid som anges för bensylpenicillin rekommenderas.

Tylosin

I besättningar där ledinfektioner orsakade av penicillinproducerande stafylokocker förekommer rekommenderas behandling med tylosin med dosering enligt produktresumén.

Tetracyklin/tiamulin

Vid påvisad förekomst av *M. hyosynoviae* som orsak till ledinfektion hos slaktgrisar rekommenderas behandling med tetracyklin enligt produktresumén (10 mg/kg kroppsvikt dagligen i minst tre dagar). Vid terapivikt kan behandling med tiamulin övervägas som andrahandsalternativ.

PPDS

Grisningsfeber (PPDS, MMA) är ett sjukdomstillstånd som kan drabba sugor inom 24–48 timmar efter förlösningen. Då sjukdomen anses ha en mångfacetterad etiologisk bakgrund har detta resulterat i att man betraktat grisionsfeber som ett sjukdomssyndrom. Tidigt insatt behandling är av stor betydelse för smågrisarnas hälsa och tillväxt genom att eventuellt sviktande råmjölkproduktion återställs då sugan tillfrisknar. Fördröjd behandling ökar risken för dödlighet bland smågrisarna. Behandlingen kan anpassas efter hur allvarliga symtom sugan uppvisar.

Behandling

Lindriga fall av grisionsfeber behandlas med oxytocin som kan kompletteras med något NSAID-preparat.

Vid grisionsfeber med en rektaltemperatur > 40 °C ska ovanstående behandling kompletteras med lämpligt antibiotikum. Vid stark misstanke om juverinflammation förorsakad av **gramnegativa bakterier** rekommenderas behandling med trimetoprim/sulfonamid som doseras enligt produktresumén för respektive preparat (15–22,5 mg/kg kroppsvikt). På grund av den korta halveringstiden för trimetoprim/sulfonamid rekommenderar expertgruppen – i enlighet med SVS riktlinje – att dosen ges **två gånger per dygn**. Behandlingen bör pågå i upp till 3 dygn. Vid upprepade terapivikt i besättningen bör provtagning av mjölksekret göras. Vid bakteriologisk växt av **grampositiva bakterier** bör behandling med bensylpenicillinprokain påbörjas och utsträckas under samma tidsrymd som föreslagits ovan (upp till tre dygn) och dosering ska ske enligt produktresumén (20 mg/kg en gång dagligen).

Enrofloxacin bör endast användas då resistensundersökning visar att det saknas annat verksamt alternativ och doseras enligt produktresumén.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Laborator Björn Bengtsson Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala	Veterinär Agneta Johnsson Veterinärer i Sverige Flackarps skolväg 11 245 61 Staffanstorp
Djurhälsoveterinär Carl-Johan Ehlorsson Svenska Djurhälsovården Valhall Park Byggnad 54 262 74 Ängelholm	Veterinär Erik Lindahl Lundens Djurhälsa AB Lundens Gård 311 93 Långås
Professor Claes Fellström Sveriges lantbruksuniversitet, SLU Box 7054 750 07 Uppsala	Djurhälsoveterinär Maria Lindberg Svenska Djurhälsovården Kungsängens Gård Hus 6b 753 23 Uppsala
Veterinär Johanna Fjelkner Distriktsveterinärerna Estrids väg 3 291 65 Kristianstad	VMD, Statsveterinär Lennart Melin Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala
Laborator Christina Greko Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala	Klinikveterinär Arne Persson Ambulatoriska kliniken Universitetsdjursjukhuset, SLU Box 7040 750 07 Uppsala
Assistent Malika Hadrati Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Laborativveterinär Märit Pringle Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala
Veterinär Henrik Holst Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	VMD, Biträdande statsveterinär Marie Sjölund Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala
Veterinär Fredrik Hultén Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Veterinär Michael Stampe Svenska Djurhälsovården AB Box 814 391 28 Kalmar
Universitetslektor Carina Ingvast-Larsson Sveriges lantbruksuniversitet, SLU Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap Avdelningen för farmakologi och toxikologi Box 7028 750 07 Uppsala	Veterinär Karolina Törneke Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Veterinär Magdalena Jacobson Sveriges lantbruksuniversitet, SLU Box 7021 750 07 Uppsala	Statsveterinär Per Wallgren Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala
	Biträdande statsveterinär Mate Zoric Statens veterinärmedicinska anstalt 751 89 Uppsala