

Beetalaktaamien ja fluorokinolonien käyttö koiralla ja kissalla

Kirjallisuuskatsaus

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

ELK Tanja Puumalainen

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Farmakologia ja toksikologia

Helsinki 2014



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Tanja Puumalainen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Beetalaktaamien ja fluorokinolonien käyttö koiralla ja kissalla, kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne - Subject Farmakologia ja toksikologia			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year Toukokuu 2014	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 57
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Beetalaktaamiantibiootteja käytetään paljon koirilla ja kissoilla Suomessa. Beetalaktaameihin kuuluvia aminopenisilliinejä ja ensimmäisen polven kefalosporiineja suositellaan moneen infektiosairauteen elintarviketurvallisuusvirasto Eviran mikrobilääkesuosituksissa. Beetalaktaameilla on vähän sivuvaikutuksia ja niiden turvallisuusmarginaali on leveä. Suomessa koirilla ja kissoilla käytetään etenkin aminopenisilliinejä, amoksisilliini-klavulaanin yhdistelmää ja kefaleksiiniä. Saatavilla on myös kolmannen polven kefalosporiineihin kuuluva kefovesiini, jota saa käyttää vain valmisteyhteenvedossa mainittuihin käyttöaiheisiin.</p> <p>Beetalaktamaasit estävät bakteerien soluseinän rakentumisen. Vaikutus on bakterisidinen. Beetalaktaamit ovat aikariippuvaisia eli parhaimman tehon saamiseksi niiden pitoisuuden tulee pysyä riittävän korkealla koko annostelu ajan. Beetalaktaameihin kuuluvat myös beetalaktamaasin estäjät.</p> <p>Beetalaktamaasit ovat bakteerien tuottamia beetalaktaamiantibiootteja hajottavia entsyymejä. Uusien beetalaktamaasien ilmeneminen ja beetalaktamaasigeenien leviäminen bakteerien joukossa on johtanut beetalaktaamiresistenssin leviämiseen. Metisilliiniresistentteillä stafylokokkeilla beetalaktaamien sitoutuminen vaikutuskohteeseen on vähentynyt ja ne ovat resistenttejä kaikille beetalaktaameille.</p> <p>Fluorokinolonit häiritsevät bakteerien solun jakautumista, proteiinisynteesiä ja DNA:n virheiden korjaamista sitoutumalla DNA-gyraasi ja topoisomeraasi IV entsyymeihin. Niiden vaikutus on bakterisidinen. Fluorokinolonit ovat konsentraatiiriippuvaisia eli niitä annosteltaessa pyritään saavuttamaan suuri pitoisuus mutta annosten välillä pitoisuus voi laskea pieneksi. Suomessa koirilla ja kissoilla käytetään fluorokinoloneista enrofloksasiiniä, marbofloksasiiniä ja pradofloksasiiniä.</p> <p>Fluorokinolonit ovat laajakirjoisia mikrobilääkkeitä ja niitä käytetään etenkin gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Fluorokinoloneja tulisi käyttää vain bakteeriväljelyn ja herkkyysemäärityksen perusteella. Uusilla fluorokinoloneilla, kuten pradofloksasiinilla, on hyvä teho myös grampositiivisia ja anaerobeja bakteereita vastaan.</p> <p>Myös fluorokinoloneja pidetään turvallisina mikrobilääkkeinä. Niiden käyttöön on kuitenkin todettu liittyvän rustovaurioita kasvavilla koirilla, ja enrofloksasiinin käyttö korkeilla annoksilla on aiheuttanut kissoilla sokeutumiseen johtavaa verkkokalvon rappeumaa.</p> <p>Resistenssi fluorokinoloneita vastaan voi kehittyä nopeasti. Bakteerien resistenssimekanismeja on muun muassa DNA-gyraasin tai topoisomeraasin IV:n muuntelu, jolloin fluorokinolonien sitoutuminen niihin heikkenee. Resistenssin kehittyminen yhdelle fluorokinolonille voi johtaa resistenssiin kaikkia fluorokinoloneita vastaan.</p> <p>Tässä tutkielmassa on keskitytty siihen mitä patogeenejä on yleisimmässä infektiosairauksissa, joihin beetalaktaameja ja fluorokinoloneita suositellaan tai käytetään, sekä mitä kliinisiä tutkimuksia näiden mikrobilääkkeiden käytöstä on. Kirjallisuudessa yleisesti suositeltuja hoitoaikoja ja annoksia on myös mainittu. Kliiniset tutkimukset beetalaktaamien ja fluorokinolonien käytössä ovat yleensä tutkimuksia, joissa verrataan kahden tai useamman mikrobilääkkeen tehoa jonkin infektiosairauden hoidossa. Usein mikrobilääkkeiden tehoa verrataan amoksisilliini-klavulaanin tehoon, sillä se on hyvin yleisesti käytetty mikrobilääke koirien ja kissojen infektioidissa.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords koira, kissa, mikrobilääke, beetalaktaami, fluorokinoloni, aminopenisilliini, ampisilliini, amoksisilliini, amoksisilliini-klavulaanin yhdistelmä, kefaleksiini, kefovesiini, enrofloksasiini, marbofloksasiini, pradofloksasiini, infektio, mikrobilääkeresistenssi			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Eläinlääke- ja elintarviketieteiden talon (EE-talo) Oppimiskeskus			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor Marja Raekallio, Outi Vainio			

Sisällysluettelo

KÄYTETYT LYHENTEET.....	1
1 JOHDANTO.....	2
2 MIKROBILÄÄKKEIDEN FARMAKOKINETIIKKA JA FARMAKODYNAMIIKKA.....	3
3 MIKROBILÄÄKERESISTENSSI JA HERKKYYSMÄÄRITYS.....	5
3.1 Resistenssin kehittymen ja mikrobilääkkeiden käyttö.....	5
3.2 Herkkyysmäärittäminen.....	6
4 BEETALAKTAAMIT.....	7
4.1 Resistenssi beetalaktaameja vastaan.....	8
4.2 Beetalaktaamien teho bakteereita vastaan.....	10
4.2.1 Luonnolliset penisilliinit.....	10
4.2.2 Aminopenisilliinit.....	10
4.2.3 Beetalaktamaasin estäjät.....	11
4.2.4 Kefalosporiinit.....	11
4.2.5 Muut beetalaktaamit.....	13
4.3 Beetalaktaamien haittavaikutukset.....	14
4.4 Beetalaktaamien yhteisvaikutuksen muiden lääkkeiden kanssa.....	15
5 FLUOROKINOLONIT.....	15
5.1 Resistenssi fluorokinoloneita vastaan.....	16
5.2 Fluorokinolonien teho bakteereita vastaan.....	17
5.3 Fluorokinolonien haittavaikutukset.....	18
5.4 Fluorokinolonien yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa.....	19
6 BEETALAKTAAMIEN JA FLUOROKINOLONIEN KÄYTTÖ.....	19
6.1 Yleisimmät käyttöaiheet.....	19
6.1.1 Ampisilliini, amoksisilliini ja amoksisilliini-klavulaanihappo.....	20
6.1.2 Bentsyylipenisilliini.....	20
6.1.3 Ensimmäisen polven kefalosporiinit.....	21
6.1.4 Kefovesiini.....	21
6.1.5 Fluorokinolonit.....	22
6.2 Beetalaktaamien ja fluorokinolonien käyttö koirien ja kissojen infektioissa.....	24
6.2.1 Ihon ja pehmytkudosten infektiot.....	24
6.2.2 Korvan infektiot.....	26
6.2.3 Virtsateiden ja sukupuolielinten infektiot.....	28
6.2.4 Ruuansulatuskanavan infektiot.....	30

6.2.5 Hengitysteiden infektiot.....	32
6.2.6 Peritoniitti.....	35
6.2.7 Osteomyeliitti, diskospondyliitti ja infektiivinen artriitti.....	35
6.2.8 Borrelioosi	36
6.2.9 Muita indikaatioita.....	36
6.3 Aminopenisilliinien ja kefalosporiinien käyttö kirurgisessa profylaksiassa.....	37
7 POHDINTA.....	38
7.1 Miten koirille ja kissoille käytössä olevat beetalaktaamit eroavat toisistaan?.....	38
7.2 Mitkä ovat fluorokinolonien edut ja huonot puolet?.....	39
7.3 Mikrobilääkkeen valinnasta: viljely ja herkkyysmäärittäminen.....	40
7.4 Mikrobilääkkeen valinnasta: infektiopaikan sijainti.....	41
7.5 Mikrobilääkkeiden käyttö ja mikrobilääkeresistenssi	42
KIRJALLISUUSLUETTELO.....	43

KÄYTETYT LYHENTEET

Evira	Elintarviketurvallisuusvirasto
C _{max}	maksimipitoisuus
AUC	käyrän alainen pinta-ala pitoisuus-aikakuvaajassa
MIC	minimum inhibitory concentration, pienin bakteerien kasvua estävä pitoisuus
MBC	minimum bactericidal concentration, pienin bakteereita tappava konsentraatio
MPC	mutant prevention concentration, tappaa vähintään 10 ¹⁰ bakteerin populaatiosta myös kaikki mutatoituneet bakteerit
MSW	mutant selection window, mikrobilääkkeen pitoisuusalue, joka tappaa lääkkeelle herkät bakteerit mutta jättää henkiin mutatoituneet
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
PBP	penicillin binding protein, penisilliiniä sitovat proteiinit bakteerin soluseinämässä
MRSP	Metisilliiniresistenssi <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
ESBL	extended spectrum betalactamases, gramnegatiivisten bakteerien tuottamat laajakirjoiset kefalosporiineja inaktivoivat beetalaktamaasit
tris-EDTA	trishydroksimetyyliaminometaanietyleenidiamiinitetra-etikkahappo

1 JOHDANTO

Mikrobilääkkeillä on ratkaiseva merkitys nykyajan lääketieteelle sekä ihmisten ja eläinten hyvinvoinnille. Mikrobilääkeresistenssin levitessä on syntynyt huoli siitä, pystymmekö tulevaisuudessa tehokkaasti ja turvallisesti hoitamaan infektioitauteja. Lemmikeilläkin todettujen monilääkeresistenttien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon on vähän vaihtoehtoja.

Onnistunut mikrobilääkehoito hoitaa infektion mahdollisimman vähillä sivuvaikutuksilla ja kehittää mahdollisimman vähän resistenssiä. Mikrobilääkehoidon onnistuminen edellyttää, että infektiopaikalle saadaan patogeeniin tehoavaa mikrobilääkeainetta tarpeeksi korkea pitoisuus riittävän pitkäksi aikaa (Giguère 2013c). Mahdollisimman kapeakirjoinen mikrobilääkeaine valitsee vähiten resistenssiä patogeenien ja kommensaalien bakteerien joukossa. Eviran mikrobilääkesuosituksissa (2009) huomioidaan Suomen resistenssitilanne ja suositeltu mikrobilääke on kapeakirjoisin vaihtoehto infektiosairauden yleisimpiin patogeeneihin.

Mikrobilääkkeen valinnan olisi hyvä perustua bakteriologisiin tutkimuksiin. Jos mikrobilääke valitaan empiirisesti, tulee tietää infektiosairauden yleisimmät patogeenit ja niiden herkkydet mikrobilääkkeille (Carlson & Koskela 2011).

Beetalaktaamiantibiootit ovat Suomessa eniten käytetty mikrobilääkeryhmä koirille ja kissoille (Thomson 2010). Niillä on hyvä vaikutuskirjo koirien ja kissojen yleisimpien infektioiden aiheuttajia vastaan, vähän sivuvaikutuksia ja niiden turvallisuusmarginaali on leveä (Prescott 2013a).

Fluorokinoloneja käytetään pieniä määriä koirille ja kissoille (Thomson 2010). Uusimmat Suomen markkinoille tulleet koirille ja kissoille tarkoitetut mikrobilääkeaineet kuuluvat fluorokinoloneihin.

Tämä kirjallisuuskatsaus esittelee beetalaktaamien ja fluorokinolonien toimintamekanismit, vaikutuskirjot, bakteerien resistenssimekanismit niitä vastaan, niiden yleisimmät ja vakavimmat haittavaikutukset ja yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa. Lisäksi tarkastellaan koirien ja kissojen yleisimpiä infektiosairauksia, joihin näitä mikrobilääkkeitä voidaan käyttää: mitä bakteereita näissä infektioissa yleisimmin esiintyy ja millaisia kliinisiä tutkimuksia näiden infektiosairauksien hoidosta beetalaktaameilla tai fluorokinoloneilla on olemassa.

2 MIKROBILÄÄKKEIDEN FARMAKOKINETIIKKA JA FARMAKODYNAMIIKKA

Mikrobilääkkeen farmakokinetiikka määrää millä annoksella ja miten usein lääkettä tulee annostella, jotta infektiopaikalla on lääkeainetta riittävä pitoisuus riittävän kauan (Baggot & Giguère 2013). Lääkeaineen lipidiliukoisuus ja ionittumisaste vaikuttavat lääkkeen imeytymiseen, jakautumiseen sekä eliminaatioon. Lipidiliukoiset lääkeaineet ylittävät solukalvoja helposti, jonka vuoksi ne imeytyvät hyvin ruuansulatuskanavasta ja jakautuvat laajasti (Baggot & Giguère 2013).

Suonensisäisen annostelun jälkeen lääkeaineen pitoisuus plasmassa alkaa laskea lääkeaineen jakautuessa kudoksiin ja eliminoituessa. Kun lääke annostellaan ekstravaskulaarisesti, esimerkiksi nahanalaisesti tai suun kautta, jakautumisen ja eliminaation lisäksi imeytyminen vaikuttaa plasmassa saavutettavaan maksimipitoisuuteen (C_{max}) sekä siihen milloin maksimipitoisuus saavutetaan (Baggot & Giguère 2013).

Verenkierrossa käyneen lääkeaineen kokonaismäärää kuvaa parametri AUC eli käyrän alainen pinta-ala pitoisuus-aikakuvaajassa. Ekstravaskulaarisen annostelun jälkeen mitattua AUC:tä verrataan suonensisäisen annostelun AUC:hen, jolloin saadaan selville lääkkeen hyötyosuus. Hyötyosuutta pienentää esimerkiksi lääkeaineen epätäydellinen imeytyminen (Baggot & Giguère 2013).

Näennäinen jakautumistilavuus kuvaa kuinka laajalti lääke jakautuu elimistöön (Baggot & Giguère 2013). Pieni jakautumistilavuus viittaa siihen, että lääke jakautuu heikosti. Beetalaktaameihin kuuluvan kefovesiinin jakautumista rajoittaa voimakas plasman proteiineihin sitoutuminen ja sen jakautumistilavuus koiralla on 0,1 l/kg (Trepanier 2014). Penisilliinit ovat plasman pH:ssa ionisoituneessa muodossa ja siksi huonosti lipidiliukoisia. Ne jakautuvat hyvin solunulkoiseen nesteeseen mutta eivät ylitä solukalvoja helposti. Penisilliinien jakautumistilavuus on 0,2-0,3 l/kg (Prescott 2013a). Fluorokinolonit ovat lipidiliukoisia, jakautuvat elimistössä laajalti ja kulkeutuvat solujen sisään (McKellar 2004). Fluorokinoloneihin kuuluvan enrofloksasiinin jakautumistilavuus kissalla on 4,0 l/kg (Albarellos & Landoni 2009).

Beetalaktaamit ja fluorokinolonit erittyvät pääasiassa muuttumattomina virtsaan glomerulusfiltraation ja munuaistubulusten aktiivisen erityksen kautta (Prescott 2013a, Giguère & Dowling 2013). Fluorokinoloni enrofloksasiini erittyy virtsaan sekä

muuttumattomana lääkeaineena, että aktiivisena metaboliittina, siprofloksasiinina (Giguère & Dowling 2013).

Mikrobilääkkeen farmakodynamiikka kuvaa lääkeaineen vaikutusta patogeeniin (Martinez ym. 2013). Yksi tärkeimpiä mikrobilääkkeiden farmakodynamiikan parametrejä on MIC eli pienin bakteerin kasvua estävä pitoisuus (McKellar 2004). Mitä pienempi MIC on, sitä herkempi eristetty bakteerikanta on mikrobilääkkeelle (Papich 2013a). MIC vaihtee bakteerilajin eri kantojen välillä ja bakteerilajille voidaan määrittää MIC₅₀ ja MIC₉₀. MIC₅₀ on mikrobilääkkeen pitoisuus, joka pysäyttää jakaantumisen 50 prosentilla tutkituista kannoista (Lees ym. 2008).

MBC on lääkeaineen pitoisuus, joka vähentää bakteerien lukumäärää 99,9 prosenttia. MPC:llä tarkoitetaan lääkeaineen konsentraatiota, joka on riittävän suuri tappamaan myös kaikki mahdollisesti mutatoituneet bakteerit vähintään 10¹⁰ bakteerin populaatiosta (Lees ym. 2008).

Matalilla pitoisuuksilla kaikki mikrobilääkkeet ovat bakteristaattisia, eli mikrobien jakaantumista estäviä. Bakterisidillä mikrobilääkkeillä on mahdollista saavuttaa bakteereita tappava pitoisuus infektiopaikalla ilman merkittäviä toksisia vaikutuksia potilaalle (Lees ym. 2008). Esimerkiksi G-penisilliiniä annostellaan yleensä niin, että infektiopaikalle saadaan bakteriosidinen pitoisuus mutta pitoisuuden laskiessa G-penisilliini vaikuttaa bakteristaattisesti (Giguère 2013a).

Mikrobilääkkeen vaikutukset patogeeniin riippuvat paitsi lääkkeen pitoisuudesta infektiopaikalla myös pitoisuuden vaihtelusta ajan kuluessa. Esimerkiksi korkealla pitoisuudella bakterisidisen mikrobilääkkeen bakteereita tappava vaikutus voi olla tehokkaampi kuin matalalla. Usein mikrobilääkkeillä on vaikutus bakteereihin myös MIC:iä alemmilla pitoisuuksilla. Kun tähdätään johonkin tiettyyn vaikutukseen, voidaan käyttää farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan tunnuslukuja (PK/PD-mallit) määrittelemään mikrobilääkkeen annos, annostelutiheys ja hoitojakson pituus. Esimerkiksi immuunipuutteisella potilaalla halutaan tappaa bakteerit mahdollisimman nopeasti, kun taas terveellä potilaalla riittää mikrobilääkkeen bakteristaattinen vaikutus (Martinez ym. 2013). Käytetyimmät PK/PD-tunnusluvut ovat aikariippuvaisilla mikrobilääkkeillä $T > MIC$, eli sen ajan osuus annosteluvälistä, jolloin konsentraatio ylittää patogeenin MIC:n ja konsentraatioriippuvaisilla AUC/MIC tai C_{max}/MIC (McKellar 2004). Fluorokinolonit ovat konsentraatioriippuvaisia ja beetalaktaamit yleensä aikariippuvaisia (McKellar 2004).

3 MIKROBILÄÄKERESISTENSSI JA HERKKYYSMÄÄRITYS

3.1 Resistenssin kehittymen ja mikrobilääkkeiden käyttö

Mikrobilääkeresistenssi voi olla luontaista tai hankittua. Luontainen resistenssi on bakteerin rakenteesta tai toiminnasta johtuva ominaisuus, joka on kaikilla tai lähes kaikilla saman lajin tai saman suvun bakteereilla (Guardabassi & Kruse 2008, Leclercq 2013). Esimerkiksi ampisilliinille luontaisesti resistenttejä ovat muun muassa *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* spp. ja *Pseudomonas aeruginosa* (Boerling & White 2013). Hankittu resistenssi johtuu muutoksesta bakteerin genomissa ja se on bakteerikannan ominaisuus (Guardabassi & Courvalin 2006). Muutos voi olla satunnainen mutaatio tai bakteeri voi hankkia resistenssin sisältävää geneettistä materiaalia ulkopuoleltaan (Guardabassi & Kruse 2008). Mikrobilääkeaineiden käyttö aiheuttaa resistenssiä luomalla valintapaineen, joka tuhoaa lääkkeelle herkät bakteerikloonit ja jättää lisääntymään resistentit (Blázquez ym. 2012). Resistenssigeenit voivat siirtyä resistentin ja herkän bakteerikannan välillä, kun bakteerit altistetaan mikrobilääkkeen bakteereita tappavalle pitoisuudelle (Ojala ym. 2014). Myös matala, subinhibitorinen mikrobilääkekonsentraatio voi tehostaa resistenssiä välittävän geneettisen materiaalin siirtymistä bakteerien välillä (Guardabassi & Courvalin 2006). Bakterisidisten mikrobilääkkeiden subletaalit konsentraatiot voivat aiheuttaa bakteerin genomissa mutaatiofrekvenssin kasvua ja siten resistenttien bakteerien kehittymistä. Tällä tavalla resistenssi voi kehittyä myös muille antibiooteille kuin sille, jolle bakteerikanta altistettiin hoidon aikana (Kohanski ym. 2010).

Kliinisesti merkittävien bakteerien tärkeä tapa hankkia resistenssigeenejä on plasmidien siirtyminen konjugaatiolla. Plasmidit ovat ekstrakromosomaalista DNA:ta, joka ei ole välttämätöntä bakteerin selviämiselle mutta antaa bakteerille jotain etua esimerkiksi mikrobilääkkeen luomassa valintapaineessa. Jotkin plasmidit voivat siirtyä myös kommensaalien bakteerien ja patogeenien välillä (Boerling & White 2013).

Ristiresistenssi tarkoittaa resistenssiä useammalle mikrobilääkeaineelle tai mikrobilääkeaineryhmälle saman resistenssimekanismin kautta. Esimerkiksi *Pseudomonas aeruginosa* voi olla ristiresistenssiä monille mikrobilääkkeille epäspesifisten effluksipumppujen, eli bakteerisolusta aineita ulos siirtävien rakenteiden vuoksi (Guardabassi & Courvalin 2006). Bakteerikannalla voi olla resistenssiä useita

mikrobilääkkeitä vastaan myös eri resistenssimekanismien kautta. Näitä mekanismeja koodaavat geenit voivat olla yhdessä plasmidissa, jonka siirtyminen bakteerilta toiselle levittää resistenssiä useita lääkkeitä vastaan (Järvinen ym. 2011). Esimerkiksi useat metisilliiniresistentit stafylokokkikannat ovat resistenttejä myös fluorokinoloneille (Cain 2013).

Mikrobilääkkeen vaikutuksesta voivat selvitä resistenssien kloonien lisäksi niin sanotut persistoivat kloonit. Ne ovat bakteereita, jotka muuttavat fysiologista toimintaansa mikrobilääkkeen vaikutuksesta niin, että mikrobilääke ei tapa niitä. Persistoivia bakteereita on etenkin biofilmeissä. Persistenssi ei ole muutos bakteerin genomissa, kuten resistenssi, vaan se on ohimenevä muutos bakteerin toiminnassa (Dörr ym. 2009).

Bakteeripopulaatioissa on alipopulaatioita, joiden herkkyys antibiootille eli MIC vaihtelee (Lees ym. 2008). Resistenssiä kantavilla mutaatioilla MIC on herkkää alipopulaatiota korkeampi. MPC on kaikkein resistentimmän alipopulaation MIC (Gebru ym. 2012). Kun mikrobilääkeaineen pitoisuus riittää tappamaan suurimman osan bakteereista ja johtaa todennäköisesti kliiniseen paranemiseen mutta on alle MPC:n, valitsee lääkeaineen käyttö resistenttejä bakteereita (Lees ym. 2008). Tätä pitoisuusaluetta sanotaan mutanteja valitsevaksi ikkunaksi (Canton & Morosini 2011).

3.2 Herkkyysmäärittäminen

Mikrobilääkeherkkyystestauksen perusteella infektiopaikalta eristetty bakteeri luokitellaan herkäksi, herkkydeltään alentuneeksi tai resistentiksi. Kun bakteeri on herkkä mikrobilääkkeelle, mikrobilääkkeen odotetaan saavuttavan riittävä pitoisuus infektiopaikalla, kun mikrobilääke on oikein annosteltu. Kun bakteeri on resistentti mikrobilääkkeelle, ei voida odottaa lääkeaineen saavuttavan infektiopaikalla bakteerin kasvua estävää pitoisuutta (Rubin 2013).

Yleisimmät herkkyysmäärittämenetelmät ovat kiekkodiffuusio-, eli agardiffuusio- tai Kirby-Bauer-menetelmä, laimennus- ja konsentraatiogradienttimenetelmä. Kiekkodiffuusioimenetelmässä agarlevylle asetetusta mikrobilääkekiekosta diffundoituu mikrobilääkettä agariin. Mikäli bakteeri ei ole täysin resistenssi mikrobilääkkeelle, kiekon ympärille muodostuu estorengas, jossa bakteeria ei kasva. Renkaan läpimitan perusteella bakteeri luokitellaan herkäksi, kohtalaisen herkäksi tai resistentiksi. Testin

avulla ei voi vertailla eri mikrobilääkkeiden tehokkuutta eristettyä bakteeria vastaan (Rubin 2013).

Laimennusmenetelmän avulla määritetään bakteerin MIC. Jotta MIC:n perusteella bakteeri voitaisiin luokitella herkäksi tai resistentiksi, tulee tietää kliinisen resistenssin raja-arvot (Papich 2013). Niihin vaikuttaa moni tekijä, kuten kyseessä oleva patogeeni, mikrobilääkkeen farmakokinetiikka ja infektiopaikan sijainti elimistössä (Guardabassi & Courvalin 2006). CLSI on määrittänyt joillekin mikrobilääke ja bakteeri yhdistelmille eläinlajikohtaiset raja-arvot (Papich 2013a). Useat raja-arvot kuitenkin perustuvat ihmisten infektioille määriteltyihin raja-arvoihin (Rubin 2013), mikä voi johtaa vääriin tulkintoihin, etenkin jos mikrobilääkkeen farmakokinetiikka kohde-eläinlajilla poikkeaa suuresti farmakokinetiikasta ihmisessä (Boothe ym. 2006).

4 BEETALAKTAAMIT

Beetalaktaamit sitoutuvat pysyvästi bakteerin soluseinämää rakentaviin entsyymeihin eli penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP) ja siten estävät soluseinämän synteessin (Guardabassi & Courvalin 2006, Prescott 2013a). Vaikutus on bakterisidinen ja se kohdistuu vain kasvaviin bakteereihin (Prescott 2013a).

Beetalaktaamien antimikrobinen teho on aikariippuvainen (Turnidge 1998). On suositeltavaa, että mikrobilääkkeen pitoisuus plasmassa ylittää MIC-arvon 1-5 kertaisesti vähintään 40 prosenttia annostelun välisestä ajasta grampositiivisten bakteerien kohdalla (McKellar ym. 2004). Gramnegatiivisten kohdalla plasman proteiinin sitoutumattoman mikrobilääkkeen pitoisuuden tulisi ylittää MIC 80 prosenttia annostelun välisestä ajasta (Giguere 2013a). Neutropeenisten potilaiden kohdalla voi olla hyödyllistä, että pitoisuus ylittää MIC 90-100 prosenttia annostelun välisestä ajasta (Turnidge 1998).

Klassisia beetalaktaamiantibiootteja ovat penaaipenisilliinit eli penisilliinit ja kefalosporiinit (Prescott 2013a). Niille yhteistä on molekyyliarakenteessa oleva beetalaktaamirengas (Männistö & Tuominen 2007). Penaaipenisilliinejä eli penisilliinejä ovat luonnolliset penisilliinit, laajakirjoiset penisilliinit, joihin kuuluvat aminopenisilliinit, stafylokokkipenisilliinit, pseudomonaspenisilliinit ja

beetalaktamaasin kestävät penisilliinit (temosilliini) (Prescott 2013a). Beetalaktaamiantibiootteihin kuuluvat myös karbapeneemit, monobaktaamit ja beetalaktamaasin estäjät (Prescott 2013c).

Beetalaktaamasin estäjät ovat rakenteeltaan samankaltaisia beetalaktaamien kanssa (Prescott 2013c). Ne sitoutuvat bakteerien beetalaktamaasientsyymeihin beetalaktaameja voimakkaammin ja irreversiibelisti, jolloin beetalaktamaasin beetalaktaamiantibiootteja hajottava toiminta estyy (Mealey 2001). Beetalaktamaasin estäjiä käytetään ainoastaan muiden, antimikrobisesti aktiivisten, beetalaktaamien kanssa (Papich & Riviere 2009a).

4.1 Resistenssi beetalaktaameja vastaan

Bakteerit voivat vastustaa beetalaktaamiantibioottien vaikutusta monilla mekanismeilla (Guardabassi & Courvalin 2006). Soluseinämän PBP:t voivat muuntua, jolloin beetalaktaamin sitoutuvuus niihin vähenee (Männistö & Tuominen 2007). MRSP:n metisilliiniresistenssiä välittää mecA-geeni, joka koodaa muuntunutta PBP:tä PBP2a:ta (Cain 2013). Metisilliiniresistentit stafylokokit ovat resistenttejä kaikille beetalaktaamiantibiooteille, lukuunottamatta beetalaktaameja, jotka on kehitetty metisilliiniresistenttien stafylokokkien aiheuttamien infektioiden hoitoon (Leclercq ym. 2013). Lisäksi metisilliiniresistentit stafylokokit, kuten MRSP, ovat usein resistenttejä myös monille muille mikrobilääkkeille kuten fluorokinoloneille, trimetopriimi-sulfonamideille, makrolideille ja klindamysiinille (Papich 2012).

Gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvossa olevien poriinien määrä voi vähentyä tai poriinit voivat muuntua, jolloin hydrofiilisten molekyylien, kuten beetalaktaamien, pääsy bakteerisolun vaikeutuu. Bakteereilla on solukalvossaan effluksipumppuja, jotka aktiivisesti poistavat vieraita aineita solusta (Guardabassi & Courvalin 2006). Gramnegatiivisilla bakteereilla effluksipumppujen lisääntynyt määrä ja ulkokalvon poriinien muutokset lisäävät resistenssiä beetalaktaameille (Leclercq 2013).

Tärkein resistenssimekanismi on beetalaktaamien inaktivaatio bakteerien tuottamilla beetalaktamaasientsyymeillä (Guardabassi & Courvalin 2006). Beetalaktamaasit kuten penisillinaasit, kefalosporinaasit (Papich & Riviere 2009a) ja karbapenemaasit (Patel & Bonomo 2011), hajottavat beetalaktaamirenkaan, jolloin antibiootin antimikrobinen teho

häviää (Männistö & Tuominen 2007). Beetalaktaamiantibioottien käytön oletetaan johtaneen uusien beetalaktamaasien ilmenemiseen ja beetalaktamaasigeenien leviämiseen gramnegatiivisten bakteerien joukossa (Prescott 2013c). Beetalaktamaaseja tunnetaan satoja (Schwarz ym. 2006) ja ne eroavat muun muassa sen mukaan mitkä bakteerit niitä tuottavat ja mitä beetalaktaameja ne inaktivoivat (Mealey 2001). Stafylokokkien tuottamat penisillinaasit eivät inaktivoi kefalosporiineja eivätkä stafylokokkipenisilliinejä (Papich & Riviere 2009a). Suomessa koirista eristetyistä *Staphylococcus pseudintermedius* kannoista noin 80 prosenttia tuotti penisillinaasia (Finres-vet 2007-2009).

Useimmat gramnegatiiviset bakteerit tuottavat luonnostaan pieniä määriä kromosomivälitteisiä beetalaktamaaseja etenkin kefalosporiineja ja G-penisilliiniä vastaan (Prescott 2013a).

Gramnegatiivisten bakteerien tuottamat beetalaktamaasit TEM-1, TEM-2 ja SHV-1 inaktivoivat penisilliinejä, myös aminopenisilliinejä, ja ensimmäisen polven kefalosporiineja (Dierikx ym. 2012). Laajakirjoiset beetalaktamaasit eli ESBL:t inaktivoivat kaikkia beetalaktaameja paitsi karbapeneemeja ja kefalosporiineihin kuuluvia kefamysiineja (Coque 2008). Osa ESBL:stä on herkkiä beetalaktamaasin estäjille (Patel & Bonomo 2011). Herkkä on esimerkiksi CTX-M, joka on yleisin eläimiltä eristettyjen bakteerikantojen tuottama ESBL (Dierikx ym. 2012, Ewers ym. 2012)

AmpC-beetalaktamaasit inaktivoivat myös kefamysiineja eikä niiden toiminta ole estettävissä beetalaktamaasinestäjillä (Dierikx 2012). Muun muassa useat *Enterobacter*-sukuun kuuluvat bakteerit ja *Pseudomonas aeruginosa* tuottavat luonnostaan pieniä määriä AmpC:tä. Näiden bakteerien altistuminen beetalaktaamiantibiooteille voi indusoida AmpC:n hypertuotantoa tai valita bakteereita, joilla AmpC:n tuottoa kontrolloivat geenit ovat mutatoituneet (Patel & Bonomo 2011).

Beetalaktaamiresistenssiin voi liittyä myös fluorokinoloniresistenssi. Useat ESBL:ää tuottavat *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvat bakteerikannat ovat myös fluorokinoloniresistenttejä (Dalhoff 2012). ESBL-resistenssiin voi liittyä resistenssiä myös useille muille mikrobilääkeryhmille (Finres 1997-2010).

4.2 Beetalaktaamien teho bakteereita vastaan

4.2.1 Luonnolliset penisilliinit

Bentsyylipenisilliini eli G-penisilliini sekä sen suun kautta annettava muoto, V-penisilliini, ovat kapeakirjoisia mikrobilääkkeitä. Ne tehoavat hyvin grampositiivisiin aerobeihin kokkeihin, paitsi niiden penisillinaaseja tuottaviin kantoihin. Niillä on hyvä teho joitakin grampositiivisia sauvabakteereita, kuten *Bacillus anthracista*, *Listeria monocytogenestä* ja klostrideita vastaan. Kohtalaisen herkkiä ovat spirokeetat *Borrelia*, *Leptospira* ja *Brachyspira* sekä gramnegatiiviset *Brucella* ja *Pasteurella*. Näiden joukossa kuitenkin esiintyy hankittua resistenssiä. Resistenttejä ovat gramnegatiiviset *Bordetella* ja *Campylobacter* spp. ja grampositiivinen *Nocardia* (Prescott 2013a). Luonnostaan resistenttejä ovat *Enterobacteriaceae*-heimon bakteerit, kuten *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Yersinia* spp. ja *Salmonella*, sekä *Pseudomonas aeruginosa* (Leclercq ym 2013, Prescott 2013a).

Useimmat anaerobibakteerit ovat herkkiä lukuunottamatta *Bacteroides fragilista*. Myös muut *Bacteroides* spp. sekä *Prevotella* spp. voivat tuottaa beetalaktamaaseja, jolloin ne eivät ole penisilliinille herkkiä (Giguère 2013b).

4.2.2 Aminopenisilliinit

Aminopenisilliinit kuuluvat laajakirjoisiin penisilliineihin ja niillä on luonnollisia penisilliinejä parempi kyky tunkeutua gramnegatiivisiin bakteereihin. Sen vuoksi niillä on luonnollisia penisilliinejä parempi teho gramnegatiivisia bakteereita, kuten *E. coli*, *Proteus mirabilis* ja *Salmonella*, vastaan (Papich & Riviere 2009a). Aminopenisilliinit ovat herkkiä gramnegatiivisten ja grampositiivisten bakteerien tuottamille beetalaktamaaseille. Teho on hyvä borrelioita ja leptospiroja vastaan. *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* sekä *Proteus* spp., *Proteus mirabilista* lukuunottamatta, ovat resistenttejä (Prescott 2013a). *Bordetella bronchiseptica* on usein resistentti (Sykes 2014d). Esimerkiksi Iso-Britanniassa 90-luvulla koirista eristetyistä bordetelloista 19 prosenttia oli resistenttejä ampisilliinille (Speakman ym. 2000) ja kissoista eristetyistä 90 prosenttia (Speakman ym. 1997). Saksassa 2000-luvulla koirista eristetyistä

bordetelloista noin 30 prosenttia oli resistenttejä ampisilliinille (Steinfeld ym. 2012).

Enterokokit (*Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium*) ovat luonnostaan herkkiä aminopenisilliineille (Papich 2013b) mutta esimerkiksi Tanskassa koirilta on eristetty aminopenisilliineille resistenttejä *Enterococcus faecium* -kantoja (Damborg ym. 2008).

Aminopenisilliinien kirjoa laajentaa niiden yhdistäminen beetalaktamaasin estäjien kanssa (Papich & Riviere 2009a).

4.2.3 Beetalaktamaasin estäjät

Beetalaktaamasin estäjien teho eri beetalaktamaaseja vastaan vaihtelee. Bakteri voi tuottaa niin paljon beetalaktaamaasia, että beetalaktamaasin estäjän teho ei riitä (Prescott 2013c). Esimerkiksi osa ESBL:stä on herkkiä klavulaanilaholle mutta ESBL:n hypertuotannon vuoksi ESBL:ää tuottavat bakteerit voivat olla resistenttejä myös beetalaktaami-beetalaktamaasin estäjä yhdistelmälle (Fernandes ym 2013).

Klavulaanihappo yhdistetään yleensä amoksisilliiniin tai tikarsilliiniin (Prescott 2013c). Herkkiä ovat beetalaktaamaasia tuottava stafylokokit, bordetellat ja pasteurat. *Enterobacteriaceae*-heimon bakteerit ovat yleensä herkkiä mutta etenkin *E. colin* ja *Klebsiellan* herkkyys vaihtelee. *Enterobacter* spp. ja *Pseudomonas aeruginosa* ovat resistenttejä (Prescott 2013c). Useimmat anaerobit ovat herkkiä, myös *Bacteroides fragilis*. Myös muut *Bacteroides* ja *Prevotella* spp. voivat tuottaa beetalaktamaaseja, jotka kuitenkin ovat herkkiä beetalaktamaasin estäjille (Giguère 2013b).

4.2.4 Kefalosporiinit

Kefalosporiinit ovat aktiivisia beetalaktamaasia tuottavia stafylokokkeja vastaan mutta uusimpia kefalosporiineja lukuunottamatta tehottomia metisilliiniresistenssiä stafylokokkia vastaan (Prescott 2013b, Fernandes ym. 2013). Kaikki kefalosporiinit ovat tehottomia enterokokkeja, kuten *Enterococcus faecalis* ja *Enterococcus faecium*, vastaan (Papich 2013b). *Bordetella bronchiseptica* on yleensä todettu resistentiksi kefalosporiineille (Johnson ym. 2013, Foley ym. 2002, Litster ym. 2012, Steinfeld ym. 2012).

Kefalosporiinit voidaan karkeasti jakaa tehonsa perusteella sukupolviin (Papich &

Riviere 2009a).

Ensimmäisen polven kefalosporiinit ovat aktiivisia beetalaktamaasia tuottavia stafylokokkeja vastaan (Prescott 2013b). Niillä on hyvä teho muitakin grampositiivisia kokkeja, paitsi enterokokkeja, vastaan (Fernandes ym. 2013). *Pasteurella* spp. on herkkä. *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereista *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ja *Salmonella* ja osa *Proteus* suvuista on herkkiä, mutta teho ei ole niin hyvä kuin herkkiä grampositiivisia bakteereita vastaan. *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereilla, myös *E. colilla*, voi olla hankittua resistenssiä ja herkkyysmäärittämisen tekemistä ennen hoitoa suositellaan (Prescott 2013b). Kefatsoliinilla on muita ensimmäisen polven kefalosporiineja parempi teho gramnegatiivisia vastaan (Papich & Riviere 2009a). Anaerobit bakteerit ovat yleensä herkkiä lukuunottamatta *Bacteroides fragilista* (Fernandes ym. 2013) mutta teho anaerobeita vastaan ei ole niin hyvä, kuin penisilliineillä tai beetalaktaamin ja beetalaktamaasin estäjän yhdistelmällä (Giguère 2013b).

Toisen polven kefalosporiineilla on ensimmäisen polven kefalosporiineihin verrattuna parempi teho gramnegatiivisia bakteereita vastaan. Toisen polven kefalosporiineihin lasketaan myös kefamysiinit, joilla on hyvä teho *Bacteroides fragilista* ja muita anaerobeja bakteereita vastaan (Papich & Riviere 2009a).

Kolmannen polven kefalosporiinien teho gramnegatiivisia vastaan on parempi kuin aiempien sukupolvien (Papich & Riviere 2009a) mutta grampositiivisia vastaan teho on heikentynyt (Prescott 2013b). Kolmannen polven kefalosporiineja, joilla on tehoa *Pseudomonas aeruginosaa* vastaan, esimerkiksi keftatsidiimi (Prescott 2013b). Kolmannen polven kefalosporiineihin kuuluva kefovesiini vastaa vaikutuskirjoltaan amoksisilliini-klavulaanihappoa (Prescott 2013b). Kefovesiinillä ei ole tehoa *Pseudomonas aeruginosaa* vastaan (Stegemann ym. 2007a).

Neljännän polven kefalosporiinit ovat laajakirjoisimpia kuin aiemmat sukupolvet ja niillä on tehoa grampositiivisia ja gramnegatiivisia bakteereita vastaan sekä *Pseudomonas aeruginosaa* vastaan (Papich & Riviere 2009a).

Uudet, niin sanotut viidennen polven kefalosporiinit on kehitetty etenkin tiettyjen bakteerien resistenttejä kantoja, kuten metisilliiniresistenssiä *Staphylococcus aureusta*, vastaan (Fernandes ym. 2013).

Maa- ja metsätalousministeriön asetuksella kolmannen ja neljännän polven

kefalosporiinien käyttö eläimille on kielletty. Poikkeuksena ovat valmisteet, joilla on eläinlääkkeenä myyntilupa tai muu kulutukseen luovuttamista koskeva lupa Suomessa. Näitä valmisteita tulee käyttää ainoastaan valmisteessa mainitulle kohde-eläinlajille ja mainittuihin käyttöindikaatioihin (MMMä eräiden lääkeaineiden käytön kieltämisestä tai rajoittamisesta eläimille 847/2008, 11§).

4.2.5 Muut beetalaktaamit

Stafylokokkipenisilliinien, kuten kloksasilliinin, tehokirjo vastaa luonnollisten pensilliinien tehoa muulta osin mutta stafylokokkipenisilliinit eivät ole herkkiä stafylokokkien tuottamalle penisillinaasille (Prescott 2013a).

Laajakirjoiisiin penisilliineihin kuuluvalla mesillinaamilla on aminopenisilliinejä laajempi tehokirjo *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereita vastaan. Se on kuitenkin herkkä osalle gramnegatiivisten tuottamista beetalaktamaaseista (Prescott 2013a).

Pseudomonaspenisilliinit ovat laajakirjoisia (Papich & Riviere 2009a). Niihin kuuluvat karboksypenisilliinit karbenisilliini ja tikarsilliini sekä uredopenisilliinit, kuten piperasilliini. Pseudomonaspenisilliinit annostellaan parenteraalisesti (Prescott 2013a). Ne ovat ainoita penisilliinejä, joilla on tehoa *Pseudomonas aeruginosaa* vastaan. Niillä on tehoa sekä grampositiivisia että gramnegatiivisia vastaan mutta ne ovat herkkiä beetalaktamaaseille (Papich & Riviere 2009a). Pseudomonaksella voi olla hankittua resistenssiä pseudomonaspenisilliinejä vastaan (Strateva & Yordanov 2009).

Temosilliini on hyvin tehokas *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereita vastaan, myös niiden beetalaktamaaseja tuottavia kantoja vastaan. Grampositiiviset bakteerit, *Pseudomonas* ja *Bacteroides fragilis* ovat resistenttejä (Prescott 2013a).

Karbapeneemit, kuten imipeneemi ja meropeneemi, kuuluvat vaikutuskirjoltaan laajakirjoisimpiin olemassa oleviin mikrobilääkkeisiin (Prescott 2013c). Niitä käytetään etenkin kefalosporiineille resistenttien bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. *Pseudomonas aeruginosalla*, *Acinetobacter baumannilla* ja joillakin *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereilla esiintyy karbapeneemiresistenssiä (Patel & Bonomo 2011). Karbapeneemien käyttö eläimille on Suomessa kielletty maa- ja metsätalousministeriön asetuksella (MMMä eräiden lääkeaineiden käytön kieltämisestä tai rajoittamisesta eläimille 847/2008, 11§).

Atstreonaami kuuluu monobaktaameihin. Sen vaikutuskirjoon kuuluvat gramnegatiiviset aerobiset bakteeri ja *Enterobacteriaceae*-heimon bakteerit. Teho pseudomonasta vastaan vaihtelee. Grampositiiviset ja aerobiset bakteerit ovat resistenttejä (Prescott 2013c). Se on herkkä joillekin beetalaktamaaseille mutta ei joidenkin gramnegatiivisten bakteerien tuottamille metallobeetalaktamaaseille, jotka inaktivoivat kaikkia muita beetalaktaamiantibiootteja (Patel & Bonomo 2011). Monobaktaamien käyttö eläimille on Suomessa kielletty maa- ja metsätalousministeriön asetuksella (MMM:n eräiden lääkeaineiden käytön kieltämisestä tai rajoittamisesta eläimille 847/2008, 11§).

4.3 Beetalaktaamien haittavaikutukset

Beetalaktaamien toksisuus on vähäistä ja suositeltuja annoksia huomattavasti suuremmat annokset ovat yleensä turvallisia (Prescott 2013a). Beetalaktaamien aiheuttamat allergiset reaktiot ovat yleisiä eikä reaktio riipu annoksesta (Männistö & Tuominen 2007). Akuutti anafylaktinen reaktio on mahdollinen etenkin parenteraalisen annostelun yhteydessä. Muita yliherkkyysoireita ovat erilaiset ihoreaktiot, kuten urtikaria, sekä kuume ja angioedeema (Männistö & Tuominen 2007, Prescott 2013a). Kefalosporiinien käyttöön koirilla on raportoitu liittyvän myelopoieesin häiriötä, joka voi johtaa nonregeneratiiviseen anemiaan, trombositopeniaan tai leukopeniaan (Weiss 2005). Beetalaktaamiantibiootit voivat aiheuttaa immunoheimo-lyyttisen anemian (Scott-Moncrieff 2009). Kefaleksiini on yhdistetty kutaaniseen vaskuliittiin (Innerå 2013).

Penisilliineillä on ristiallergiaa eli allergia yhdelle penisilliinille tarkoittaa allergiaa kaikille penisilliineille (Männistö & Tuominen 2007). Ristireagointi penisilliinien ja kefalosporiinien välillä on harvinaisempaa (Dickson & Salazar 2013).

Amoksisilliini-klavulaanihapon yhdistelmä voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja ripulia (Prescott 2013a). Laajakirjoisten penisilliinien ja kefalosporiinien käyttö voi aiheuttaa suolistomikrobiston häiriötä ja niille resistenttien bakteerien, esimerkiksi *Clostridium difficile*n, ylikasvua suolistossa (Prescott 2013a, Prescott 2013b). Kefalosporiinien käyttö koirilla ja kissoilla voi aiheuttaa ripulia, ruokahaluttomuutta ja oksentelua (Passmore ym. 2007, Passmore ym. 2008).

4.4 Beetalaktaamien yhteisvaikutuksen muiden lääkkeiden kanssa

Penisilliinit ja kefalosporiinit ovat synergistisiä aminoglykosidien kanssa, kun yhdistelmää käytetään infektiin, jonka aiheuttaja on herkkä molemmille antibiooteille (Prescott 2013a).

Beetalaktaamit ovat bakterisidisiä ja niiden yhdistäminen bakteristaattiseen mikrobilääkkeeseen voi johtaa hoidon epäonnistumiseen etenkin vakavissa infektoissa (Giguère 2013a).

Kefovesiini on voimakkaasti proteiineihin sitoutuva. Sen yhtäaikainen käyttö muiden voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden kanssa saattaa aiheuttaa kilpailua sitoutumisesta ja siten haittavaikutuksia (Lääketietokeskus 2014).

5 FLUOROKINOLONIT

Fluorokinolonit häiritsevät bakteerien kromosomaalisen DNA:n kierteisyyden muokkaamisessa tarvittavien entsyymien, DNA-gyraasin eli topoisomeraasi II:n ja topoisomeraasi IV:n, toimintaa (Giguère & Dowling 2013). DNA-gyraasi ja topoisomeraasi IV entsyymejä tarvitaan bakterisolun jakautuessa, proteiiniisynteesissä ja DNA:n virheiden korjaamisessa. Fluorokinolonit sitoutuvat topoisomeraasiin ja DNA-molekyylin muodostamaan kompleksiin, jolloin entsyymin virheellinen toiminta johtaa DNA-juosteiden pilkkoutumiseen, DNA:n kopioitumisen pysähtymiseen ja lopulta bakterisolun kuolemaan (Bolon 2009). Fluorokinolonit ovat siten bakterisidisiä (Bolon 2009). DNA-gyraasi on ensijainen vaikutuskohde gramnegatiivisilla bakteereilla ja topoisomeraasi IV grampositiivisilla (Lees 2013).

Fluorokinolonit ovat konsentraatioriippuvaisia eli mitä korkeampi pitoisuus on verrattuna bakteerin MIC:hen sitä tehokkaammin ne tappavat bakteereita. Pitoisuuden ei tarvitse ylittää bakteerin MIC:tä koko ajan. Fluorokinoloneja annostellaan siten suurilla annoksilla ja pitkillä annosväleillä (Giguère 2013a). Tutkimukset viittavat siihen, että C_{\max} tulisi olla vähintään 10-kertainen bakteerin MIC:hen verrattuna ja AUC tulisi olla vähintään 125-kertainen MIC:hen verrattuna (Boothe 2006). Kuitenkin etenkin

grampositiivisilla bakteereilla pienempikin suhde voi olla riittävä (Körber-Irrgang ym. 2012).

5.1 Resistenssi fluorokinoloneita vastaan

Tärkeä bakteerien fluorokinoloniresistenssimekanismi on mikrobilääkeaineen kohteen eli tässä tapauksessa topoisomeraasien muuntelu. Muuntelua välittävät mutaatiot DNA-gyraasia ja topoisomeraasia koodaavissa geeneissä (Guan ym. 2013). Muuntelu vähentää fluorokinolonien sitoutumista entsyymi-DNA-kompleksiin (Giguère & Dowling 2013). Fluorokinoloniresistenssi kehittyy asteittain, mutaatioiden kertyminen kasvattaa resistenssiä matalan tason resistenssistä, jolloin bakteerin MIC kohoaa hieman, korkean tason resistenssiin (Bolon 2009). Ensimmäisen asteen mutaation aiheuttamaa resistenssiä ei yleensä havaita perinteisillä herkkyysmäärittäyksillä. Ensimmäisen asteen mutaatiota kantava bakteeri voi nopeasti kehittää fluorokinoloniresistenssiä altistuessaan fluorokinoloneille. Tämä voi johtaa fluorokinolonihoidon epäonnistumiseen vaikka bakteeri olisi herkkyysmäärittäyksellä todettu fluorokinoloniherkäksi (Bolon 2009). *Pseudomonas aeruginosa* jo yksi mutaatio DNA-gyraasia koodaavissa geeneissä voi johtaa kliiniseen resistenssiin, sillä pseudomonaksella on luonnostaan mekanismeja, kuten ulkokalvon huono läpäisevyys, jotka tekevät siitä vähemmän herkän fluorokinoloneille (Fábrega ym. 2009).

Toinen resistenssimekanismi on gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvossa olevien poriinien määrän vähentyminen niin, että fluorokinolonien pääsy solun sisään vaikeutuu (Fábrega ym. 2009). Lisäksi bakteerit voivat tehostaa fluorokinolonien poistamista solusta effluksipumppujen välityksellä (Guan ym. 2013).

Entsyymien muuntelu johtaa yleensä resistenssiin kaikkia fluorokinoloneita vastaan. Ulkokalvon läpäisevyyden väheneminen ja effluksipumppujen toiminta voi lisätä resistenssiä myös muita mikrobilääkkeitä, kuten kefalosporiineja, vastaan (Giguère & Dowling 2013).

Edellä olevia resistenssimekanismeja välittävät mutaatiot kromosomaalisessa DNA:ssa (Fábrega ym. 2009). Fluorokinoloneilla on todettu myös plasmidivälitteistä resistenssiä. Plasmidivälitteinen *gmr*-geeni koodaa proteiinia, joka suojelee DNA-gyraasia fluorokinoloneilta. Lisäksi on todettu plasmidivälitteinen kinoloneja muokkaava

entsyymi, joka toimii ainoastaan siprofloksasiinia ja norfloksasiinia vastaan (Guan ym. 2013). Nämä resistenssimekanismit aiheuttavat matalan tason resistenssiä, joten niitä kantavat bakteerikannat ovat kliinisesti herkkiä fluorokinoloneille (Fábrega ym. 2009). Sen kuitenkin ajatellaan helpottavan korkeamman tason resistenssiä välittävien mutaatioiden valikoitumista (Guan ym. 2013).

Jatkuvasti lisääntyvän fluorokinoloniresistenssin vuoksi (Dalhoff 2012) pyritään kehittämään resistenssin muodostumista estäviä annostelustrategioita, kuten MSW-hypoteesiin perustuva annostelu. Tällöin annostelu ei tähtää kannan MIC:n vaan MPC:n ylittämiseen eli pyritään siihen, että myös resistenssiä kantavat mutantit kuolevat (Gebru ym. 2012b).

5.2 Fluorokinolonien teho bakteereita vastaan

Fluorokinolonien teho monia gramnegatiivisia bakteereita vastaan on erinomainen. *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella* spp., *Chlamydia* spp. ja *Mycoplasma* spp. ovat herkkiä. Teho *Pseudomonas aeruginosa* vastaan vaihtelee ja riippuu fluorokinolonista (Giguère & Dowling 2013). Euroopassa koirien korvatulehdusnäytteistä eristetyistä *Pseudomonas aeruginosa* -kannoista vain 17 prosenttia oli herkkiä enrofloksasiinille, kun taas marbofloksasiinille herkkiä oli 74 prosenttia (Kroemer ym. 2014). Vanhempien fluorokinolonien teho grampositiivisia bakteereita vastaan ei ole niin hyvä kuin gramnegatiivisia vastaan ja teho anaerobeja vastaan on huono (Giguère & Dowling 2013). Eläimille hyväksytyistä fluorokinoloneista pradofloksasiini kuuluu uudempien fluorokinolonien joukkoon ja sen teho grampositiivisia ja anaerobeja vastaan on parempi kuin vanhempien fluorokinolonien (Sykes & Papich 2014).

Suomessa vuonna 2009 koirilta eristetyistä 70:stä *Staphylococcus pseudintermedius* kannasta 22 prosenttia oli resistenttejä enrofloksasiinille, vuosina 2007 ja 2008 6 prosenttia ja 8 prosenttia (Finres-vet 2007-2009). Ruotsissa vuonna 2012 407:stä koirien ja 310:stä kissojen virtsatieinfektioista eristetyistä *E. coli* -kannasta 6 prosenttia oli resistenttejä enrofloksasiinille ja koirilta ihon bakteriologisista näytteistä eristetyistä 229:stä *Staphylococcus pseudintermedius* -kannasta 5 prosenttia oli enrofloksasiiniresistenttejä (Swedres-Swarm 2012).

5.3 Fluorokinolonien haittavaikutukset

Fluorokinolonien yleisimmät haittavaikutukset terapeuttisilla annoksilla ovat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (Giguère & Dowling 2013).

Fluorokinolonit aiheuttavat muutoksia nuorten, kasvavien eläinten nivelrustoissa. Koirat ovat erityisen herkkiä (Burkhardt ym. 1992). Myös jänteiden vaurioituminen on mahdollista (Lim ym. 2008). Nivelrustomuutosten kehittyminen riippuu hoitoajan pituudesta ja käytetyn annoksen suuruudesta (Von Keutz ym. 2004, Veraflox symposium 2012). Korkeilla annoksilla histologisesti erottuvat muutokset voivat tulla jo yhden antokerran jälkeen (Burkhardt ym. 1992). Fluorokinolonien käyttöä ei suositella kasvavilla eläimillä (Pallo-Zimmermann ym. 2010).

Kissoilla fluorokinolonit voivat korkeilla annoksilla aiheuttaa sokeutumiseen johtavaa retinan rappeumaa (Ramirez ym. 2011). Enrofloksasiinin annokset, joilla retinan rappeumaa on havaittu, ovat olleet suositeltua annosta korkeampia eli yli 5 mg/kg kerran päivässä (Wiebe & Hamilton 2002). Nuorilla, terveillä kissoilla 20 mg/kg kerran päivässä voi aiheuttaa rappeumaa (Gelatt ym. 2001). Vanhat kissat vaikuttaisivat olevan alttiimpia ja niillä keskimäärin 10 mg/kg kerran päivässä on aiheuttanut rappeumaa hoitajakson pituuden ollessa lyhimmillään 4 päivää. Yhdessä tapauksessa annos 4,6 mg/kg kerran päivässä 8 päivän ajan aiheutti sokeutumisen 15-vuotiaalla kissalla (Gelatt ym. 2001). Vanhempien kissojen alttius enrofloksasiinin aiheuttamalle retinan rappeumalle voi liittyä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan aiheuttamiin muutoksiin lääkeaineen eliminaatiossa. Hetkellisesti korkea enrofloksasiinipitoisuus plasmassa voi aiheuttaa rappeumaa, joten nopeaa suonensisäistä annostelua tulisi välttää (Wiebe & Hamilton 2002). Koe-eläinkissoille tehdyssä tutkimuksessa pradofloksasiini 30 mg/kg ja 50 mg/kg kerran päivässä suun kautta 23 päivän ajan ei aiheuttanut elektoretinografisesti eikä histologisesti havaittavia retinan muutoksia (Messias ym. 2007). Marbofloksasiini 27,5 mg/kg kerran päivässä 6 viikon ajan ja 55 mg/kg kerran päivässä 2 viikon ajan ei aiheuttanut histologisesti havaittavia retinan muutoksia (Wiebe & Hamilton 2002).

Fluorokinolonit ovat fototoksisia: altistuessaan valolle ne muodostavat happiradikaaleja, jotka vahingoittavat kudoksia (Ramirez ym. 2011). Fotoksiinien pääsyn verkkokalvolle estää veri-retina-esteen kuljetinproteiini ABCG2, joka siirtää aineita retinan kapillaarien endoteelisoluista takaisin verisuonen lumeniin (Mealey 2011). ABCG2:n on todettu siirtävän fluorokinoloneita. Kissojen ABCG2 poikkeaa muiden eläinlajien ABCG2:sta

ja sen arvellaan olevan syy kissoilla todettuun fluorokinolonien aiheuttamaan retinan rappeumaan (Ramirez ym. 2011).

Fluorokinolonien korkeat annokset tai nopea suonensisäinen annostelu voivat aiheuttaa keskushermosto-oireita (Papich & Riviere 2009b). Fluorokinolonit voivat lisätä ja vahvistaa epileptisia kohtauksia niille alttiilla eläimillä (Giguère & Dowling 2013). Fluorokinolonien käyttö on yhdistetty streptokokkien aiheuttamaan koiran toksiseen shokkioireyhtymään ja nekrotisoivaan faskiittiin. Enrofloksasiini voi aiheuttaa *Streptococcus caniksen* bakteriofaagivälitteisin hajoamisen ja superantigeenien vapautumisen. Superantigeenit stimuloivat T-soluja aiheuttaen massiivista sytokiinin vapautumista (Ingrey ym. 2003).

5.4 Fluorokinolonien yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Valmisteet, jotka sisältävät kaksi- tai kolmiarvoisia kationeja (esimerkiksi Ca^{+2} , Mg^{+2} , Al^{+3} , Fe^{+3}), voivat häiritä suun kautta annosteltavien fluorokinolonien imeytymistä. Tällaisia valmisteita on esimerkiksi jotkin lisäravinteet, antasidit ja sukralfaatti (Papich & Riviere 2009b)

Fluorokinolonit voivat häiritä joidenkin lääkkeiden metaboliaa maksassa (Papich & Riviere 2009b). Esimerkiksi teofylliinin ja enrofloksasiinin yhtäaikainen käyttö voi aiheuttaa teofylliinin pitoisuuden nousun toksiselle tasolle (Hirt ym. 2003).

Bakteristaattisia antibiootteja voi käyttää yhtäaikaa fluorokinolonien kanssa, sillä fluorokinolonit ovat bakterisidisia vaikka bakteerit eivät jakautuisi (Papich & Riviere 2009b).

6 BEETALAKTAAMIEN JA FLUOROKINOLONIEN KÄYTTÖ

6.1 Yleisimmät käyttöaiheet

Eviran mikrobilääkesuosituksissa beetalaktaamiantibiootteja suositellaan moniin infektiosairauksiin ensisijaisena valintana. Fluorokinoloneja suositellaan muutamien infektiosairauksiin toissijaisena vaihtoehtona. Suositukset koskevat erityisesti koiraa

mutta niitä voidaan osin soveltaa kissalle (Evira 2009).

6.1.1 Ampisilliini, amoksisilliini ja amoksisilliini-klavulaanihappo

Aminopenisilliinejä suositellaan ensisijaisena vaihtoehtona puremien, paiseiden ja virtsatietulehduksen hoitoon, kirurgiseen profylaksiaan sekä peritoniitin hoitoon, jolloin siihen yhdistetään aminoglykosidi tai fluorokinoloni. Toissijaisena vaihtoehtona aminopenisilliinejä suositellaan parodontiitin, gingiviitin ja juuriabskessin hoitoon muun hammashoidon yhteydessä, akuutin enteriitin, anaalirauhastulehduksen ja borrelioosin hoitoon (Evira 2009).

Amoksisilliini-klavulaanihapon yhdistelmää suositellaan ensisijaisena vaihtoehtona puremien, paiseiden, väli- ja sisäkorvantulehduksen sekä kissan pneumonian hoitoon. Toissijaisena vaihtoehtona sitä suositellaan parodontiitin, gingiviitin ja juuriabskessin hoitoon muun hammashoidon yhteydessä, pinnallisen ja syvän ihotulehduksen, koiran trakeobronkiitin, metriitin ja virtsatietulehduksen hoitoon (Evira 2009).

Amoksisilliinista ja amoksisilliini-klavulaanihaposta on useita koirille ja kissoille tarkoitettuja myyntiluvallisia valmisteita. Niitä on saatavana tabletteina, oraalisuspensioina ja parenteraalisesti annosteltavina (Lääketietokeskus 2014). Koirille ja kissoille tarkoitetuissa parenteraalisissa aminopenisilliinivalmisteissa amoksisilliini on trihydraattimuodossa ja niitä voidaan annostella nahan alle tai lihaksensisäisesti (Papich & Riviere 2009a). Ampisilliinatriumia voidaan annostella myös suonensisäisesti (Prescott 2013a). Valmiste on ihmisille tarkoitettu (Pharmaca Fennica 2014).

6.1.2 Bentsyylipenisilliini

Bentsyylipenisilliiniä suositellaan ensisijaisena vaihtoehtona leptospiroosin hoitoon (Evira 2009). Bentsyylipenisilliiniä natrium- tai kaliumsuolana annostellaan suonensisäisesti, lihaksensisäisesti tai nahan alle 20000-40000 yksikköä/kg 4-6 tunnin välein (Sykes 2013). Bentsyylipenisilliini imeytyy ja eliminoituu nopeasti. Vaikutusajan pidentämiseksi bentsyylipenisilliiniä käytetään yhdisteinä, jotka imeytyvät hitaasti lihaksensisäisen tai nahanalaisen annostelun jälkeen (Papich & Riviere 2009a).

Bentsyylipenisilliiniprokaiinia annostellaan 24 tunnin välein lihakseen tai nahan alle. Bentsyylipenisilliinibentsatiini imeytyy prokaiinipenisilliiniä hitaammin ja sitä annostellaan 72 tunnin välein. Hitaan imeytymisen vuoksi lääkeaineen maksimipitoisuus plasmassa on matala ja sitä tulisi käyttää vain erittäin penssiilliiniherkkien bakteerien aiheuttamiin infektioihin (Prescott 2013a). Fenoksimetyylipenisilliinin eli suun kautta annettavan V-penisilliinin käyttöä ei suositella koirilla ja kissoilla, koska sen imeytyminen on heikkoa (Guardabassi ym. 2008). Suomessa on myyntiluvallisena koirille ja kissoille tarkoitettuja bentsyylipenisilliiniprokaiinivalmisteita sekä valmiste, joka sisältää prokaiinipenisilliinin lisäksi bentsatiinipenisilliiniä (Lääketietokeskus 2014).

6.1.3 Ensimmäisen polven kefalosporiinit

Ensimmäisen polven kefalosporiineita suositellaan ensisijaisena vaihtoehtona pinnalliseen ja syvään ihotulehdukseen, väli- ja sisäkorvantulehdukseen, kissan pneumoniaan, peritoniittiin, osteomyeliittiin sekä kirurgiseen profylaksiaan. Toissijaisesti niitä suositellaan bakteriellin niveltulehduksen hoitoon ja kirurgiseen profylaksiaan puhtaissa toimenpiteissä (Evira 2009). Ensimmäisen polven kefalosporiineihin kuuluvaa kefaleksiinia on Suomessa myyntiluvallisena useita koirille ja kissoille tarkoitettuja tablettimuotoisia valmisteita sekä oraalisuspensiovalmiste (Lääketietokeskus 2014). Ensimmäisen polven kefalosporiineihin kuuluvaa parenteraalisesti annosteltavaa kefatsoliinia (Prescott 2013a) on Suomessa saatavana koiralle ja kissalle erityisluvallisena (Fimea 2014).

6.1.4 Kefovesiini

Kefovesiini on laajakirjoinen kolmannen polven parenteraalisesti annosteltava kefalosporiini (Prescott 2013b). Kefovesiinin puoliintumisaika on erittäin pitkä, koiralla 133 tuntia (Stegemann ym. 2006), minkä vuoksi plasmapitoisuudet 14 vuorokauden kuluttua koiralla on 5,6 µg/ml ja kissalla 0,7 µ/ml (Lääketietokeskus 2014). Esimerkiksi koirista Yhdysvalloissa eristetyn 75 metisilliiniherkän *Staphylococcus pseudintermediuksen* MIC₉₀ kefovesiinille oli 0,12 µ/ml (Westermeyer ym. 2010).

Maa- ja metsätalousministeriön asetuksella kolmannen ja neljännen polven kefalosporiinien käyttö eläimille on kielletty. Poikkeuksena ovat niitä sisältävät valmisteet, joilla on eläinlääkkeenä myyntilupa tai muu kulutukseen luovuttamista koskeva lupa Suomessa. Tällaista valmistetta saa käyttää ainoastaan myyntiluvassa määritellylle kohde-eläinlajille ja ainoastaan luvassa määriteltyyn käyttöaiheeseen (MMMä eräiden lääkeaineiden käytön kieltämisestä tai rajoittamisesta eläimille 847/2008, 11§).

Kefovesiini on Suomessa myyntiluvallinen koiran ihon ja pehmytkudosten infektioiden ja haavojen hoitoon, kun aiheuttaja on *S. pseudintermedius*, streptokokki, *E. coli* tai *P. multocida*, koiran virtsatieinfektioiden hoitoon, kun aiheuttajana on *E. coli* tai *Proteus* spp. sekä koiran ien- ja parodontaalikudosten infektioiden hoitoon muun hoidon lisänä, kun aiheuttaja on *Porphyromonas* spp. tai *Prevotella* spp. Kissalle valmiste on tarkoitettu ihon ja pehmytkudosten paiseiden ja haavojen hoitoon kun aiheuttajina on *P. multocida*, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *P. oralis*, streptokokit tai *S. pseudintermedius* sekä virtsatieinfektion hoitoon, kun aiheuttaja on *E. coli*. Valmisteen käytön tulisi perustua herkkyymäärittelyyn. Kefovesiinin annos on 8 mg/kg nahan alle kerta-annoksena. Hoito voidaan toistaa kolme kertaa 14 vuorokauden välein (Lääketietokeskus 2014).

Kolmannen polven kefalosporiinien käyttö valitsee ESBL:ää kantavia bakteerikantoja (Järvinen ym. 2011). Pitkävaikutteisten mikrobilääkkeiden käyttöön voi liittyä joitain ongelmia, joista yksi on mahdollisen resistenssin kehittyminen (Sun ym. 2004). Niiden arvellaan säilyvän elimistössä matalina, subterapeuttisina pitoisuuksina kauan aikaa. Tämän pelätään aiheuttavan resistenssien bakteerien valintaa (Sykes 2013).

6.1.5 Fluorokinolonit

Fluorokinoloneja voi käyttää tapauksissa, joissa kapeakirjoisempien lääkkeiden ei odoteta tehoavan (Guardabassi ym. 2008, Sykes 2013). Fluorokinoloni voi olla ensisijainen empiirinen valinta, kun eläimellä on henkeä uhkaava gramnegatiivisten bakteerien aiheuttama infektio (Guardabassi ym. 2008). Muissa tapauksissa niiden käytön tulisi perustua bakteeriviljelyyn ja herkkyymäärittelyyn (Sykes 2013). Fluorokinoloneja suositellaan toissijaisena vaihtoehtona syvän ihotulehduksen, väli- ja sisäkorvatulehduksen, koiran pneumonian, peritoniitin ja prostatiitin hoitoon (Evira

2009).

Suomessa koirille tai kissoille hyväksytyjen enrofloksasiinivalmisteiden käyttöaiheet valmistajien mukaan ovat muun muassa hengitystietulehdukset, ylempien ja alempien virtsateiden infektiot, pyometra, prostatiitti, haavatulehdukset, pyoderma ja suolistotulehdukset. Osa enrofloksasiinivalmisteista on indikoitu tiettyjen bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon, kuten *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp. ja *Staphylococcus* spp. Valmisteyhteenvedoissa suositellaan herkkyymäärityksen tekemistä aina kun se on mahdollista. Enrofloksasiinia on tablettimuotoisena ja parenteraalisesti annettavana valmisteena (Lääketietokeskus 2014).

Suomessa on kissoille ja koirille hyväksytty yksi systeemisiin käyttöön tarkoitettu tablettimuotoinen marbofloksasiinivalmiste. Sen käyttöaiheet ovat hengitystieinfektiot, iho- ja pehmytkudosinfektiot koiralla ja kissalla sekä virtsatieinfektiot, prostatiitti ja epididymiitti koiralla. Lisäksi marbofloksasiinia on koiran ulkokorvatulehduksen paikallishoitoon tarkoitettussa lääkevalmisteessa (Lääketietokeskus 2014).

Pradofloksasiinista on Suomessa kissoille ja koirille hyväksytty tablettimuotoinen ja kissoille oraalisuspensiovalmiste. Koiralla sen käyttöaiheet ovat *S. pseudintermediuksen* aiheuttamat haavatulehdukset, ihotulehdukset ja virtsatieinfektiot, *E. colin* aiheuttamat virtsatieinfektiot sekä vaikean parodontiitin ja gingiviitin hoito muun hammashoidon yhteydessä. Kissalla sen käyttöaiheet ovat *P. multocidan*, *E. colin* ja *S. pseudintermediuksen* aiheuttamat ylempien hengitysteiden tulehdukset. Myös marbofloksasiini- ja pradofloksasiinivalmisteiden yhteenvedoissa kehoitetaan tekemään herkkyysmääritys aina kun se on mahdollista (Lääketietokeskus 2014).

Muualla pieneläimille hyväksytyjä fluorokinoloneja ovat difloksasiini, ibafloksasiini ja orbifloksasiini. Siprofloksasiinista ei ole eläimille hyväksyttyä lääkevalmistetta mutta sitä käytetään pieneläimille (Giguère & Dowling). Suomessa maa- ja metsätalousministeriön asetus kieltää moksifloksasiinin, ofloksasiinin, levofloksasiinin ja gatifloksasiinin käytön eläimille paitsi, jos niitä käytetään hevosten ja seuraeläinten silmätulehdusten paikallishoitoon (MMM:n eräiden lääkeaineiden käytön kieltämisestä tai rajoittamisesta eläimille 847/2008, 11§).

6.2 Beetalaktaamien ja fluorokinolonien käyttö koirien ja kissojen infektioidissa

6.2.1 Ihon ja pehmytkudosten infektiot

Ensimmäisen polven kefalosporiinia suositellaan ensisijaisena hoitona pinnalliseen ja syvään ihotulehdukseen. Amoksisilliini-klavulaanihappoa suositellaan toissijaisena vaihtoehtona. Fluorokinoloneja suositellaan toissijaisena vaihtoehtona syvään ihotulehdukseen etenkin, jos ihossa on voimakasta arpikudosmuodostusta (Evira 2009).

Suurimmassa osassa ihon infektiota aiheuttajamikrobi on koagulaasipositiivinen stafylokokki ja yleisin laji on *Staphylococcus pseudintermedius* (Beco ym. 2013, Mueller & Stephan 2007) ja harvinaisempia *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus schleiferi* spp. *coagulans* (Beck ym. 2012). Myös gramnegatiivisia sauvabakteereita on ihon infektioidissa, esimerkiksi *Pseudomonas aeruginosa* (Hillier ym 2006), *E. coli* ja *Pasteurella multocida* (Stegemann ym. 2007). Mikäli ihon sytologisissa tutkimuksissa havaitaan sauvabakteereita, tulisi mikrobilääke valita viljelyn ja herkkyysmäärityksen perusteella (Beco ym. 2013). Aikaisempi mikrobilääkehoito voi olla riskitekijä metisilliiniresistentin stafylokokin kantajuudelle (van Duijkeren ym. 2011), joten viljely ja herkkyysmääritys on suositeltavaa, jos eläin on aiemmin saanut laajakirjoista mikrobilääkettä (Beco ym. 2013).

Verenkierto ihossa on verrattain huono, joten yleensä suositellaan, että mikrobilääkkeen annos valitaan annosvälin korkeammasta päästä (Beco ym. 2013). Kefaleksiinin suositeltu annos on 30 mg/kg kahdesti päivässä (Sykes 2013). Hoidon pituus riippuu ihotulehduksen syvyydestä. Pinnallinen pyoderma paranee yleensä kahden tai kolmen viikon hoidolla, syvän pyoderman hoitoon tarvitaan neljästä kuuteen viikkoa tai pidempäänkin. Nämä hoitoajat ovat yleisimmin käytettyjä mutta hoitoajan pituudesta ei ole riittävästi kliinisiä tutkimuksia (Beco ym. 2013).

Kefaleksiinin annostelua kahdesti päivässä on verrattu kerran päivässä annosteluun koiran pinnallisessa pyodermassa. Kerran päivässä annettiin annos oli 30-40 mg/kg ja kahdesti päivässä 15-30 mg/kg. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei ryhmien välillä ollut, kun tarkasteltiin parantuneiden määrää tai kliinisten oireiden vakavuutta. Muutkin tutkimukset viittavat siihen, että kerran päivässä annostelu voi olla riittävän tehokas (Toma ym. 2008).

Amoksisilliini-klavulaanihapon annos 12.5 mg/kg kaksi kertaa päivässä oli yhtä tehokas kuin annos 24 mg/kg kaksi kertaa päivässä koiran pinnallisen ja syvän pyoderman hoidossa. Pinnallisen pyoderman hoito kesti keskimäärin 25 päivää ja 90 prosenttia tapauksista parantui. Syvän pyoderman hoito kesti keskimäärin 38 päivää ja 88 prosenttia tapauksista parantui (Lloyd ym. 1997).

Kefovesiini (8mg/kg nahan alle 14 vuorokauden välein) todettiin vähintään yhtä tehokkaaksi kuin amoksisilliini-klavulaanihappo (12,5 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta) koiran pinnallisen ja syvän pyoderman sekä haavojen ja ihon paiseiden hoidossa. Pinnallisen ja syvän pyoderman hoitoaika oli molemmilla lääkkeillä usein 14 päivää (kefovesiinillä yksi hoitokerta). Kuitenkin molemmilla lääkkeillä sekä pinnallinen että syvä pyoderma vaati osassa tapauksista jopa 56 päivän hoidon (kefovesiinillä 4 hoitokertaa). Haavojen ja paiseiden hoidossa hoitoaika oli yleensä 14 päivää (kefovesiinillä 1 hoitokerta) (Stegemann ym. 2007a).

Pradofloksasiini (3 mg/kg suun kautta kerran päivässä) on todettu yhtä tehokkaaksi koiran syvän pyoderman hoidossa kuin amoksisilliini-klavulaanihappo (12,5 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä). Pradofloksasiinilla hoidetuista koirista 86 prosentilla oireet hävisivät ja keskimääräinen hoidon pituus oli 34 päivää (Mueller & Stephan 2007). Pradofloksasiini on todettu muissakin kliinisissä tutkimuksissa tehokkaaksi koiran pyoderman ja infektoituneiden haavojen hoidossa (Stephan ym. 2003, Restrepo ym. 2010). Enrofloksasiini (5 mg/kg kerran päivässä) ja marbofloksasiini (2,75 mg/kg ja 2 mg/kg kerran päivässä) on todettu verrokittomissa tutkimuksissa tehokkaiksi pyoderman hoidossa (DeManuelle ym. 1998, Carlotti ym. 1999, Paradis ym. 2001, Horspool ym. 2004).

Aminopenisilliinejä suositellaan ensisijaisena hoitona puremiin ja paiseisiin. Tarvittaessa aminopenisilliiniin yhdistetään klavulaanihappo (Evira 2009).

Suurin osa koirien aiheuttamista puremahaavoista on kontaminoituneita. Bakteeri- ja herkkyysmäärittelykseen kannattaa valita vain kliinisesti infektoituneita haavoja. Haavainfektion todennäköisyys kasvaa mitä kauemmin puremasta hoidon aloittamiseen on. Infektoituneissa puremissa yleisimmät aerobiset bakteerit ovat grampositiivisista *Streptococcus canis*, muut streptokokit ja *Staphylococcus pseudintermedius* sekä gramnegatiivisista *Pasteurella multocida* ja muut pasteurellat (Meyers ym. 2008, Mouro ym. 2010). Anerobisista bakteereista yleisimmät ovat *Clostridium perfringens* (Mouro ym. 2010), muut klostridit ja *Prevotella melaninogenica* (Meyers ym. 2008).

Anaerobeja on etenkin puremahaavoissa, joissa kudoksiin on muodostunut ontelo (Meyers ym. 2008).

Kissalla paiseet ja infektoituneet haavat ovat usein seurausta tappelusta. Aerobisista bakteereista yleisimmät ovat *Pasteurella multocida*, *Streptococcus canis* ja muut streptokokit sekä *Staphylococcus intermedius* ja muut stafylokokit (Roy ym. 2007, Stegemann ym. 2007b). Anaerobeista yleisimmät ovat *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* sp. ja *Peptostreptococcus* spp. (Jang ym. 1997, Roy ym. 2007).

Kissan tai koiran infektoituneen puremahaavan hoitoon voidaan valita aminopenisilliini tai kefaleksiini mikäli purema ei ole vakava (Meyers ym. 2008). *Prevotella* spp. ja osa klostrideista voivat tuottaa beetalaktamaaseja (Brook ym. 2013). Vakavissa, potilaan terveyttä uhkaavissa purematapauksissa, infektion hoitoon suositellaan amoksisilliini-klavulaanihappoa (Meyers ym. 2008).

Amoksisilliinin on todettu olevan hyvä empiirinen valinta kissojen infektoituneiden haavojen ja paiseiden hoitoon (Roy ym. 2007). 95 prosentissa tapauksista hoito oli menestyksenkäs vaikka osa eristetyistä bakteereista oli *in vitro* resistenttejä amoksisilliinille. Amoksisilliinia annos oli 11-22 mg/kg, keskimääräinen annos 13,8 mg/kg, kahdesti päivässä suun kautta 7-10 päivän ajan (Roy ym. 2007).

Kefovesiini (8 mg/kg nahan alle) oli yhtä tehokas kuin amoksisilliini-klavulaanihappo (12,5 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta) kissojen paiseiden ja infektoituneiden haavojen hoidossa. Useimmissa tapauksissa 14 päivän hoitoaika (kefovesiinillä yksi hoitokerta) oli riittävä (Stegemann ym. 2007b)

Pradofloksasiinin (oraalisuspensio 5 mg/kg kerran päivässä) tehoa kissojen infektoituneiden haavojen ja paiseiden hoidossa on verrattu amoksisilliini-klavulaanihapon (oraalisuspensio 12,5 mg/kg kaksi kertaa päivässä) tehoon. Hoitoaika molemmilla ryhmillä oli 7 päivää. Kliininen parantuminen arvioitiin 7 päivän kuluttua hoidon lopusta ja oli molemmilla ryhmillä lähes sata prosenttia (Stephan ym. 2006a).

6.2.2 Korvan infektiot

Fluorokinoloneita voidaan käyttää toissijaisena vaihtoehtona ulkokorvan tulehdukseen paikallisesti. Herkkyysmääritys tulee tehdä (Evira 2009). Fluorokinolonit eivät ole ototoksisia, joten niitä voidaan käyttää paikallisesti vaikka tärykalvo olisi rikki (Gotthelf

2004).

Stafylokokit ja pseudomonakset ovat yleisimpiä bakteereja koiran ulkokorvatulehduksessa (Bouassiba ym. 2013, Budgen 2013). Muita yleisesti eristettyjä bakteereita ovat *E. coli*, proteukset ja streptokokit (Petrov ym. 2013). Ulkokorvatulehdus hoidetaan yleensä paikallisesti. Systemisillä lääkkeillä voi olla vaikeaa saavuttaa terapeuttisia pitoisuuksia korvakäytävässä, kun taas paikallisesti annosteltuna voidaan saavuttaa hyvin suuret pitoisuudet. Systemistä lääkitystä voi harkita etenkin, jos korvakäytävässä on voimakasta turvotusta tai haavaumia. Mikrobilääke valitaan sytologian perusteella (Morris 2004). Mikäli sytologiassa havaitaan sauvabakteereita, infektio toistuu tai ei ole vastannut aikaisempaan hoitoon, suositellaan bakteeriviljelyn ja herkkyysmäärittämisen tekemistä (Sykes ym. 2014). Herkkyysmäärittämistä tulkittaessa on hyvä muistaa aiemmin mainittu systeemisen ja paikallisen lääkityksen saavuttamien pitoisuuksien ero infektiopaikalla (Morris 2004).

Pseudomonaksen aiheuttaman korvatulehduksen hoito voi olla hankalaa, sillä se on luontaisesti resistentti monille mikrobilääkkeille ja kehittää helposti hankittua resistenssiä (Nuttal & Cole 2007). Ruotsissa vuonna 2012 koiran korvatulehdusnäytteistä eristetyistä 178:sta *Pseudomonas aeruginosa* kannasta 15 prosenttia oli resistenttejä enrofloksasiinille (Swedres-Svarm 2012). Joissakin korvanpuhdistusaineissa (Lääketietokeskus 2014) käytetty tris-EDTA alentaa monilääkeresistentin pseudomonaksen MBC:tä ja MIC:tä muun muassa marbofloksasiinille ja enrofloksasiinille (Buckley ym. 2013, Gbadamosis & Gotthelf 2003).

Marbofloksasiinin tehoa koiran ulkokorvatulehduksen hoidossa on verrattu polymyksiini B:tä sisältävään valmisteeseen (Rougier ym. 2005). Paikallisesti käytettävä valmiste sisälsi marbofloksasiinin (3 mg/ml) lisäksi klotrimatsolia ja deksametasoniasetaattia. Valmistetta annosteltiin 10 tippaa korvakäytävään kerran päivässä. Polymyksiini b:tä (5,5 IU/ml) sisältävässä paikallisvalmisteessa oli myös mikonatsolia ja prednisoloniasetaattia, ja sitä annosteltiin 5 tippaa korvakäytävään kahdesti päivässä. Hoitoaika oli 7 päivää tai eläinlääkäriin klinisen tutkimuksen perusteella tarvittaessa 14 päivää. Useimmat tapaukset vaativat 14 päivän hoidon. 58 prosenttia marbofloksasiinia saaneista ja 41 prosenttia polymyksiini B:ta saaneista parantui oireettomaksi. Hyvä kliininen vaste tai parantuminen saavutettiin vastaavasti 96 prosentilla ja 84 prosentilla (Rougier ym. 2005).

Amoksisilliini-klavulaanihappoa tai ensimmäisen polven kefalosporiinia suositellaan ensisijaisena sisä- ja välikorvatulehdukseen. Fluorokinoloneita voidaan käyttää toissijaisesti ja vain herkkyymäärityksen perusteella (Evira 2009).

Yleisimmät välikorvasta eristetyt bakteerit koiralla ovat *S. intermedius* ja *P. aeruginosa* (Cole ym. 1998, Colombini ym. 2000). Myös hiivat voivat aiheuttaa välikorvatulehdusta (Cole ym. 1998). Kissan välikorvatulehduksen yleisin bakteeri on *S. intermedius* (Gotthelf 2004). Kroonista ulkokorvatulehdusta sairastavista koirista 50-80 prosentilla on välikorvatulehdus (Cole ym. 1998). Välikorvatulehduksen aiheuttaja voi olla eri kuin ulkokorvatulehduksen ja bakteriologisen näytteen ottaminen välikorvasta on suositeltavaa (Cole ym. 1998). Systemistä antibioottihoitoa pidetään välttämättömänä ja sen pituus on vähintään 6-8 viikkoa. Kun sytologiassa havaitaan grampositiivisia kokkeja, voidaan valita amoksisilliini-klavulaanihappo tai kefaleksiini (Bouassiba ym. 2013). Gramnegatiivisten sauvojen kohdalla herkkyymääritys on erittäin suositeltavaa (Bouassiba ym. 2013). Mikäli välikorvatulehdukseen liittyy krooninen ulkokorvatulehdus, hoidetaan ulkokorvatulehdusta paikallisesti (Morris 2004).

6.2.3 Virtsateiden ja sukupuolielinten infektiot

Aminopenisilliinia voidaan käyttää virtsatieinfektion hoitoon ensisijaisena vaihtoehtona (Evira 2009). Amoksisilliinia voidaan käyttää etenkin, jos virtsan sedimentissä nähdään gramnegatiivinen basilli (Smee ym. 2013) tai grampositiivinen kokki (Smee ym. 2013, Litster ym 2011). Amoksisilliini-klavulaanihappoa voidaan käyttää toissijaisesti (Evira 2009) ja etenkin, jos sedimentissä nähdään gramnegatiivisia sauvabakteereita (Litster ym 2011).

Aminopenisilliinit eliminoituvat munuaisten kautta muuttumattomina ja virtsassa niiden pitoisuudet ovat korkeat (Prescott 2013a). Tämän vuoksi aminopenisilliini voi olla tehokas virtsatieinfektion hoidossa vaikka bakteerin herkkyys olisi alentunut (Guardabassi 2008). Infektio voi kuitenkin olla myös syvällä virtsarakon seinämässä tai munuaiskudoksessa, jossa aminopenisilliinin pitoisuus ei nouse niin korkeaksi kuin virtsassa (Sykes 2013).

Koirien virtsanäytteissä Iso-Britanniassa yleisin patogeeni oli *E. coli* (53,9%) ja toiseksi yleisin *Enterococcus faecalis* (11,3 %) (Hall ym. 2013). Kanadassa koirien positiivisissa

virtsanäytteissä yleisin patogeeni oli *E. coli* (51,1%), toiseksi yleisin *S. intermedius* (16,5%) ja *E. faecalis* oli kolmanneksi yleisin (10,2%) (Ball ym. 2008). Saksassa, Ranskassa ja Iso-Britanniassa yleisin oli *E. coli* (77%) ja seuraavaksi yleisimmät olivat *Proteus mirabilis* (16%) ja *S. intermedius* (16%) (Passmore ym. 2007). Ruotsissa vuonna 2012 koirien virtsanäytteistä eristetyistä 407:stä *E. coli* kannasta 15 prosenttia oli resistenttejä ampisilliinille (MIC > 16 mg/l) ja kissojen 310:stä kannasta 16 prosenttia (Swedres-Svarm 2012). Kissoilla virtsatieinfektion yleisin patogeeni on *E. coli* (Litster ym. 2007, Passmore ym. 2008) ja seuraavaksi yleisimmät *E. faecalis* ja *Staphylococcus felis* (Litster ym. 2007).

Virtsatieinfektiossa amoksisilliinin suositeltu annos on 11-15 mg/kg 8 tunnin välein ja amoksisilliini-klavulaanihapon 12,5-25 mg/kg 8 tunnin välein (Weese ym. 2011). Hoidon pituus on yleensä 7-14 vuorokautta. Weese ym. (2013) mainitsevat, että todennäköisesti lyhyempi hoitoaika on riittävä mutta lyhyen hoitoajan todentavat kliiniset kokeet puuttuvat.

Kefaleksiinin ja kefovesiinin käyttöä on vertailtu sekä koiran että kissan virtsatieinfektion hoidossa. Kefaleksiinia annettiin 15 mg/kg kahdesti päivässä 14 päivän ajan ja kefovesiiniä 8 mg/kg nahan alle kerran. Bakteriologisen tutkimuksen perusteella kefaleksiinilla hoidetuista koirista parantui 57 prosenttia ja kefovesiinillä hoidetuista 88 prosenttia (Passmore ym. 2007). Kefaleksiinillä hoidetuista kissoista parantui 75 prosenttia ja kefovesiinillä hoidetuista 76 prosenttia (Passmore ym. 2008).

Enrofloksasiinin tehokkuutta koiran virtsatieinfektion hoidossa lyhyellä hoitoajalla ja korkealla annoksella (18-20 mg/kg suun kautta kerran päivässä kolmen päivän ajan) verrattiin amoksisilliini-klavulaanihappoon (13,75-25 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä 14 päivää). Hoidot todettiin yhtä tehokkaiksi mikrobiologisen ja kliinisen parantumisen perusteella. Molemmissa ryhmissä todettiin lääkitykseen todennäköisesti liittyviä haittavaikutuksia, kuten oksentelua ja ruokahaluttomuutta. Yhdellä enrofloksasiinia saaneista koirista sivuvaikutukset olivat sellaiset, että omistaja halusi lopettaa hoidon (Westropp ym. 2012).

Marbofloksasiini (2 mg/kg kerran päivässä tai 4 mg/kg nahan alle neljän päivän välein) ja pradofloksasiini (3 mg/kg kerran päivässä) olivat kliinisten ja bakteriologisten tulosten perusteella olevan yhtä tehokkaita koiran virtsatieinfektion hoidossa kuin amoksisilliini-klavulaanihappo (Cotard ym. 1995, Stephan ym. 2006).

Fluorokinoloneita suositellaan toissijaisena vaihtoehtona koiran prostatiitin hoitoon (Evira 2009). Fluorokinolonit tunkeutuvat prostataa myös kroonisessa prostatiitissa (Smith 2008).

Yleisin koiran prostatiitin aiheuttaja on *E. coli*. Bakteriviljelyyn voidaan ottaa virtsanäyte kystosenteesillä mutta aina bakteeri ei kulkeudu virtsaan ja näyte otetaan prostatasta. Kroonisen prostatiitin hoidossa ongelmana voi olla antibiootin pääsy infektiopaikalle. Hoitoaika on vähintään kuusi viikkoa. Akuutissa prostatiitissa tulehduksen vuoksi veri-prostataesteiden läpäisevyys kasvaa. Hoitoaika on yleensä neljä viikkoa. Vakavaan akuuttiin prostatiittiin voi liittyä sepsis, jolloin mikrobilääke tulee aloittaa parenteraalisesti (Sykes & Westropp 2014).

Amoksisilliini-klavulaanihappoa suositellaan toissijaisena vaihtoehtona kohtutulehdukseen ja metriittiin (Evira 2009). Pyometra yleistymään eristetty bakteeri koirilla ja kissoilla on *E. coli* ja muita tavallisia bakteereita ovat *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp. ja *Proteus* spp. (Verstegen ym. 2008). Pyometran hoito vaatii kirurgiaa tai kohdun lääkkeellistä tyhjennystä mikrobilääkehoidon lisäksi (Sykes & Westropp 2014). Bakteriviljelyn ja herkkyysmäärittämisen tekemistä suositellaan (Hagman & Greko 2005). Näyte voidaan ottaa vaginan eritteistä tai kohdusta kirurgian yhteydessä (Verstegen ym. 2008, Sykes & Westropp 2014). Vaginassa on runsaasti normaalimikrobistoa, joten sieltä eristetty bakteeri ei välttämättä ole pyometran aiheuttaja (Sykes & Westropp 2014).

Metriitin yleisimmät aiheuttajabakteerit ovat *E. coli* ja *Proteus* spp. (Ortega-Pacheco ym. 2012).

6.2.4 Ruuansulatuskanavan infektiot

Toissijaisena hoitona aminopenisilliinejä tai amoksisilliini-klavulaanihappoa suositellaan parodontiitin, gingiviitin ja juuriabskessin hoitoon muun hammashoidon lisänä. Ensijaisesti mikrobilääkitystä ei suositella (Evira 2009). Pradofloksasiinin käyttöaiheita ovat vakava gingiviitti ja parodontiitti (Lääketietokeskus 2014)

Gingiviitti ja parodontiitti ovat plakin bakteereiden aiheuttamia tulehduksia (Niemi 2013). Plakki suojaa bakteereita antibiooteilta ja antiseptisiltä aineilta (Niemi 2013) ja muodostaa sopivat olosuhteet anaerobisille ja mikroaerofiilisille bakteereille (Harvey

2013). Plakki sisältää useita eri lajeja bakteereita, myös aerobisia ja grampositiivisia, mutta yleisimmin esiintyvinä patogeeneinä pidetään *Bacteroides*-ryhmään kuuluvia gramnegatiivisia anaerobeja (Harvey 2013), kuten esimerkiksi *Porphyromonas* spp. ja *Bacteroides* spp. (Dahlén ym. 2012, Hardham ym. 2005). Lisäksi parodontiittia sairastavilta koirilta on eristetty suuria määriä spirokeettoja mutta niiden merkitys sairauden kulussa on kuitenkin epäselvä (Harvey 2013). Parodontiitin ja gingiviitin hoidossa tärkeintä on plakin mekaaninen poisto. Mikrobilääkkeitä voidaan käyttää parodontiitin hoidossa potilailla, joilla on paha infektiio ja lääkitys tulisi aloittaa 24-48 tuntia ennen hammashoitoa (Peak 2013). Antibiootin valinnan perustaminen viljelyyn on hankalaa, sillä periodontopatogeenit ovat vaikeita ja aikaa vieviä viljellä (Harvey 2013, Lawhon ym. 2013). Parodontiitin hoitoon voidaan käyttää amoksisilliini-klavulaanihappoa annoksella 11-22 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä (Peak 2013). Pradofloksasiini oli tehokas parodontiittia sairastavien koirien ientaskuista kerättyjä *Prevotella* ja *Porphyromonas* anaerobibakteereita vastaan (Stephan ym. 2008).

Hammashoito aiheuttaa bakteremian potilaalla (Nieves ym 1997, Gauthier ym. 2004). Hammashoidon yhteydessä profylaktinen mikrobilääke voi olla tarpeen mikäli potilaalla on vakava parodontiitti tai se on immuunipuutteinen (Guardabassi ym. 2008).

Ampisilliini on yksi mahdollisista mikrobilääkkeistä akuutin suolistotulehduksen hoidossa, silloin kun antibioottihoito nähdään tarpeelliseksi (Evara 2009). Mikrobilääke voi olla indikoitu gastroenteriitin hoidossa, jos eläimellä on kuumetta, sepsis, neutropenia, veristä oksennusta tai veriripuli (Willard 2009a).

Koiran ja kissan enteropatogeenisiä bakteereita ovat kampylobakteerit, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* ja *E. coli*. Näitä bakteereita on eristetty myös terveiden eläinten ulostenäytteistä. Enteropatogeenisten bakteerien aiheuttamat ripulit paranevat yleensä ilman mikrobilääkehoitoa mutta vakavissa tapauksissa mikrobilääke voi olla tarpeen (Marks ym. 2011). Aminopenisilliinia voidaan käyttää *C. perfringensin* aiheuttaman ripulin hoitoon, kun eläimellä on yleisoireita tai veriripuli. Amoksisilliinin suositeltu annos on 22 mg/kg kahdesti päivässä 5-7 päivän ajan (Sykes & Marks 2014).

Yksi akuutin gastroenteriitin ja veriripulin aiheuttajista koiralla on parvovirus. Parvovirusinfektio voi aiheuttaa suoliston limakalvon vaurioita ja johtaa bakteremiaan tai endotoksemiaan. Mikäli potilas on neutropeninen, voidaan antaa suonensisäisesti laajakirjainen gramnegatiivisia ja anaerobeita vastaan suunnattu yhdistelmä

ampisilliinia (22 mg/kg 6 tunnin välein suonensisäisesti) ja aminoglykosidia (gentamisiini 6 mg/kg kerran päivässä suonensisäisesti) tai ampisilliinia ja fluorokinolonia, esimerkiksi enrofloksasiinia 5 mg/kg kerran päivässä (Prittie 2004).

Jos potilaalla on veriripulia, mikrobilääkettä suolistotulehduksen hoidossa yleensä suositellaan (Marks ym. 2012, Unterer ym. 2011, Willard 2009a). Veriripulille on monia aiheuttajia mutta sitä esiintyy myös idiopaattisena. Hemorraaginen gastroenteriitti on yhdistetty klostridien ylikasvuun. Ei ole voitu osoittaa johtuuko veriripuli klostridien ylikasvusta vai klostridien ylikasvu veriripuliin johtaneista muista, selvittämättömistä syistä (Unterer ym. 2014). Amoksilliini-klavulaanihappo ei ollut plaseboa tehokkaampi hemorraagista gastroenteriittiä sairastavilla koirilla, joilla ei ollut sepsikseen viittäviä oireita (Unterer ym. 2011).

Enrofloksasiinia voidaan käyttää bokserin granulomatoottisen koliitin hoitoon (Craven ym. 2011). Invasiivinen *E. coli*, joka infektoi makrofagit, on yhdistetty tähän rotuspesifiseen suolistosairauteen. Hoitoon käytetyn mikrobilääkkeen täytyy tunkeutua makrofageihin. Vaste enrofloksasiinin (5-10 mg/kg kerran päivässä vähintään kuuden viikon ajan) oli hyvä eikä sairaus uusiutunut. Tauti vastaa lyhyempäänkin hoitoon mutta uusiutuu helposti. Lisäksi lyhyet kuurit voivat vaikeuttaa uusintahaitoja, sillä *E. coli* voi hoidon aikana kehittyä fluorokinoloniresistentiksi (Craven ym. 2011). Ranskanbulldogilla on vastaavanlainen sairaus, johon fluorokinolonit näyttäisivät tehoavan (Manchester ym. 2013).

6.2.5 Hengitysteiden infektiot

Amoksilliini-klavulaanihappo, ensimmäisen polven kefalosporiini tai fluorokinoloni on toissijainen vaihtoehto koiran pneumoniaan. Amoksilliini-klavulaanihappo on toissijainen vaihtoehto koiran infektiiviseen trakeobronkiittiin. Ensisijaisesti infektiiviseen trakeobronkiittiin ei suositella mikrobilääkkeen käyttöä. Amoksilliini-klavulaanihappo tai kefaleksiini on ensisijainen vaihtoehto kissan pneumoniaan (Evira 2009)

Penisilliinit eivät penetroidu hyvin hengitysteiden eritteisiin. Mikäli niitä käytetään trakeobronkiitin tai bronkopneumonian hoidossa, annoksen tulisi olla annosvälin korkeammasta päästä kolme kertaa päivässä (Hawkings 2009a). Koiran bakteriellin

trakeobronkiitin, bronkopneumonian tai pneumonian hoidossa amoksisilliini-klavulaanihapon annos on 20-25 mg/kg kolme kertaa päivässä (Hawkings 2009b) tai kaksi kertaa päivässä (Sykes 2014) ja kefaleksiinin 20-40 mg/kg kolmesti päivässä (Hawkings 2009b).

Fluorokinolonin pitoisuus hengitysteissä voi olla 2-3ertainen plasmapitoisuuteen verrattuna (Giguère & Dowling 2013). Lisäksi fluorokinolonit kertyvät alveolaarisiin makrofageihin ja kykenevät solun sisällä tappamaan solunsisäisiä patogeenejä (Boothe ym. 2005, Giguère & Dowling 2013).

Pneumonian hoidossa käytetään yleensä vähintään neljän viikon antibioottikuuria tai kuuria jatketaan yksi viikko radiologisten muutosten häviämisen jälkeen (Sykes 2014a).

Kissalla kissan herpesvirus ja kalikivirus aiheuttavat suurimman osan ylempien hengitysteiden infektiosta. Bakteerit aiheuttavat yleensä sekundaarisia infektiota. *Chlamydomphila felis* ja *Bordetella* spp. voivat olla primaareja patogeenejä (Dossin ym. 1998). Kissan alempien hengitysteiden infektiossa ja pneumoniassa yleisimmin eristetyt bakteerit ovat *Mycoplasma* spp., *Pasteurella* spp., *Streptococcus canis*, *Bordetella bronchiseptica* ja *E. coli*. Harvemmin eristettyjä bakteereita ovat muun muassa anaerobit, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas* ja *Streptococcus zooepidemicus* (Bart ym. 2000, Macdonald ym. 2003, Foster ym. 2004, Blum ym. 2010).

Kissojen ylempien hengitysteiden infektioiden todettuja patogeenejä ovat kissan herpes- ja kalikivirus sekä bakteerit *B. bronchiseptica*, *C. felis* ja mykoplasmat (Litster ym. 2012). *B. bronchiseptica* esiintyy ylähengitystieinfektioissa etenkin kissaloiden ja löytöeläintalojen kissoilla. Kotikissoilla se saattaa olla harvinaisempi taudinaiheuttaja (Schulz ym. 2006, Holst ym. 2010). Sekundaaristen bakteeritulehdusten aiheuttajia ovat esimerkiksi pasteurellat, streptokokit, stafylokokit ja *E. coli* (Schulz ym. 2006) sekä anaerobit (Ruch-Gallie ym. 2008).

Mykoplasmat ovat herkkiä fluorokinoloneille (Hartmann ym. 2008) mutta eivät beetalaktaameille (Sykes 2014c). Yhdysvalloissa kissoilta eristetyistä *B. bronchiseptica* kannoista osa on resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapon yhdistelmälle (Foley ym. 2002). *B. bronchiseptica* on yleensä resistentti kefalosporiineille (Foley ym. 2002, Litster ym. 2012). Mykoplasma tai bordetella on mahdollista eristää kliinisesti oireettomalta kissalta antibioottikuurin jälkeenkin vaikka olisi käytetty asianmukaista mikrobilääkettä (Spindel ym. 2008). Mykoplasman tehokas hoito vaatii pitkän

hoitojakson, jopa 42 päivää (Hartmann ym. 2008)

Chlamydophila felis aiheuttaa etenkin konjunktiviittia (Gerhardt ym. 2006, Cohn 2011). Amoksisilliini-klavulaanihappo (12,5 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta) oli tehokas kokeellisesti tartutetun *Chlamydia psittacin* aiheuttaman konjunktiviitin hoidossa. Joissakin tapauksissa vaadittiin neljän viikon hoitoaika (Sturgess ym. 2001).

Fluorokinolonit (enrofloksasiini 5 mg/kg kerran päivässä, pradofloksasiini tabletti 5 mg/kg kerran päivässä) todettiin tehokkaiksi klamydian aiheuttaman konjunktiviitin hoidossa (Gerhardt ym. 2006, Hartmann ym. 2008). Myös fluorokinoloneja käytettäessä hoitoajan tulee olla neljästä kuuteen viikkoon (Hartmann ym. 2008).

Kissojen ylähengitystieinfektion ja konjunktiviitin hoidossa käytettäviä mikrobilääkkeitä on vertailtu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Osa kissoista vastasi empiriisesti valittuun mikrobilääkehoitoon, kun käytettiin amoksisilliini-klavulaanihappoa (12,5 mg/kg kahdesti päivässä), amoksisilliinia (22 mg/kg kahdesti päivässä), pradofloksasiinia (5 mg/kg ja 10 mg/kg kerran päivässä), marbofloksasiinia (2 mg/kg kerran päivässä) tai kefovesiinia (8 mg/kg nahan alle kerran). Mikään näistä mikrobilääkkeistä ei ollut tehokas kaikissa tapauksissa. Tutkimuksissa hoitoajat vaihtelivat viidestä päivästä 14 päivään (Dossin ym. 1998, Ruch-Gallie ym. 2008, Spindel ym. 2008, Litster ym. 2012). Kefovesiiniä ei pidetty hyvänä empirisenä valintana kliinisten kokeiden perusteella (Litster ym. 2012).

Koiran bakteriellissä pneumoniassa tai alempien hengitysteiden infektioiden yleisimmistä eristettyjä bakteereita ovat *B. bronchiseptica*, etenkin pneumonioissa, joissa epäillään tartuntaan toisista koirista (Radhakrishnan ym. 2007, Proulx ym. 2014), *E. coli*, pasteurellat, mykoplasmat ja anaerobit. Harvinaisempia ovat klebsiellat ja pseudomonakset (Proulx ym. 2014, Johnson ym. 2013, Steinfeld ym. 2012). Anaerobit liittyvät etenkin hengitysteiden vierasesineeseen (Johnson ym. 2013). Usein eristetään monia bakteerilajeja (Johnson ym. 2013, Tart ym. 2010).

Kissojen pneumonian hoitoon ei suositella empiristä mikrobilääkehoitoa vaan mikrobilääkkeen valinnan tulisi perustua bakteriologisiin näytteisiin (Foster & Martin 2011).

6.2.6 Peritoniitti

Aminopenisilliiniä suositellaan peritoniittiin. Se yhdistetään gentamisiiniin tai toissijaisesti fluorokinoloniin (Evira 2009). Hoito aloitetaan parenteraalisesti (Sykes 2014b).

Mahasuolikanavan perforaatio tai vuoto heikentyneestä suolen tai mahan seinämästä on yleisin syy septiseen peritoniittiin. Peritoniittipotilaalla on usein vatsaontelossa vapaata nestettä, josta on suositeltavaa ottaa vatsaontelopunktiolla näyte sytologista ja mikrobiologista tutkimusta varten (Willard 2009b). Peritoniitti on usein aerobien ja anaerobien bakteerien sekainfektio (Sykes 2014c). Koirien peritoniitissä eristetään yleisimmin gramnegatiivisia bakteereita, yleisimmät ovat *E. coli*, klebsiellat, *Bacteroides* spp., *Pasteurella mirabili* ja *Actinobacter baumannii*. Yleisin grampositiivinen bakteeri on *Enterococcus* spp. (Swayne ym. 2012, Lanz ym. 2001). Kissoilla yleisimmät peritoneaalineesteestä eristetyt bakteerit ovat *E. coli*, enterokokit ja anaerobit klostridit (Costello ym. 2004).

6.2.7 Osteomyeliitti, diskospondyliitti ja infektiivinen artriitti

Ensimmäisen polven kefalosporiini suositellaan ensimmäisenä vaihtoehtona infektiivisen artriitin ja osteomyeliitin hoitoon (Evira 2009). Korkeaa annosta suositellaan, esimerkiksi kefaleksiinia 20-30 mg/kg kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa (Sykes & Kapatkin 2014).

Diskospondyliitti on nikaman rustoisen päätelevyn ja nikamavälilevyn tulehdus. Osteomyeliitin, infektiivisen artriitin ja diskospondyliitin taustalla on yleensä traumaattinen haava, esimerkiksi puremahaava, kirurgia tai bakteerin hematogeeninen leviäminen. Bakteerien lisäksi sienet ja hiivat voivat olla aiheuttajia (Sykes & Kapatkin 2014). *Staphylococcus pseudintermedius* on yleisimmin eristetty bakteeri mutta muita grampositiivisia bakteereita sekä gramnegatiivisia ja anaerobeja eristetään (Clements ym. 2005, Harris ym. 2013, Sykes & Kapatkin 2014). Puremahaavoihin, hammasjuuriabskesseihin ja penetroiviin vierasesineisiin liittyy anaerobien ja grampositiivisten tai gramnegatiivisten sekainfektio luussa (Sykes & Kapatkin 2014). Hematogeeninen osteomyeliitti on koiralla harvinainen ja esiintyy yleensä nuorilla eläimillä (Rabillard ym. 2011). Diskospondyliitin taustalla on usein infektio muualla

elimistössä ja bakteerin hematogeeninen leviäminen (Burkert ym. 2005).

Näyte bakteeriviljelyyn voidaan aspiroida nivelestä, luusta tai välilevystä tai näytteeksi voidaan ottaa selkäydinnestettä. Aerobiviljelyn lisäksi tulisi tehdä anaerobiviljely (Sykes & Kapatkin 2014). Infektiivisessä artriitissa näyte saattaa olla bakteeriviljelyssä negatiivinen vaikka sytologiassa olisi nähty bakteereita (Clements ym. 2005). Biopsianäyte, esimerkiksi pala luuta tai nivelkalvoa, voidaan viljellä, etenkin jos hoitoon yhdistetään kirurgia (Sykes & Kapatkin 2014). Jos luukirurgiassa käytetyt implantantit joudutaan infektion seuraksena poistamaan, voidaan implanteista ottaa näyte viljelyyn (Thompson ym. 2011). Kun epäillään hematogeenistä leviämistä, voidaan bakteerin tunnistamiseksi tehdä viljely verestä ja muusta mahdollisesta infektiopaikasta, esimerkiksi virtsasta (Rabillard ym. 2011, Harris ym. 2013).

Kefaleksiinia on käytetty infektiivisen artriitin hoidossa ainoa mikrobilääkkeenä sekä yhdistettynä metronidatsoliin. Myös amoksisilliini-klavulaanihappoa on käytetty ja sekin joskus yhdistetään metronidatsoliin (Clements ym. 2005, Benzioni ym. 2008).

Osteomyeliitin hoidossa suositellaan 4-6 viikon hoitojaksoa (Sykes & Kapatkin 2014), diskospondyliitin hoidossa 6-8 viikon (Burkert ym. 2005) ja infektiivisen artriitin hoitoon kuuluu keskimäärin 4 viikkoa (Clements ym. 2005). Kuitenkin infektio voi joskus vaatia huomattavasti pidemmän hoitoajan, diskospondyliitissä jopa yli vuoden verran (Burkert ym. 2005).

6.2.8 Borrelioosi

Koiran borreliosin hoitoon aminopenisilliini on vaihtoehto mikäli potilas on herkkä ensisijaisesti suositellulle doksisykliinille tai kyseessä on kasvava eläin (Evira 2009, Krupka & Straubinger 2010). Amoksisilliinin suositeltu annostelu borrelioosiin on 20 mg/kg kolmesti päivässä 30 päivän ajan suun kautta. Kissoilla luonnollisesti tarttunutta kliinistä borrelioosia ei ole raportoitu (Krupka & Straubinger 2010).

6.2.9 Muita indikaatioita

Amoksisilliini-klavulaanihappo tai fluorokinolonit sopivat bakteeriperäisen kolangiitin ja kolangiohepatiitin hoitoon, sillä ne erittyvät sappeen ja ovat tehokkaita

gramnegatiivisia suolistobakteereita vastaan. Myös anaerobeja esiintyy kolangiitissa ja kolangiohepatiitissa, joten fluorokinoloniin tulee lisätä esimerkiksi metronidatsoli (Sykes 2014b). Hoitoaika on yleensä 4-6 viikkoa (Brain ym. 2006). Bakteriperäistä kolangiittia tai kolangiohepatiittia esiintyy kissoilla ja harvoin koirilla (Sykes 2014b). Yleisimmin sapesta tai maksabiopsiasta eristetyt bakteerit ovat *E. coli*, *Enterococcus* ja anaerobit (Wagner ym. 2007).

Marbofloksasiinia (2 mg/kg kerran päivässä 28 päivän ajan) on tutkittu koiran leishmanioosin kliinisten oireiden hoidossa. Kolmen kuukauden kuluttua hoidon alusta 69 prosentilla koirista oireet olivat helpottaneet, eli potilas oli oireeton tai sillä oli vähemmän oireita, ja parasiittien määrä veressä laskenut. Näistä noin puolella oireet palasivat ennalleen vuoden kuluessa (Rougier ym. 2012).

6.3 Aminopenisilliinien ja kefalosporiinien käyttö kirurgisessa profylaksiassa

Aminopenisilliinejä ja ensimmäisen polven kefalosporiineja suositellaan kirurgiseen profylaksiaan (Evira 2009).

Kirurgiset toimenpiteet voidaan jaotella puhtausluokkiin. Puhdas toimenpide on kyseessä, kun leikkausalueella ei ole infektiota, eikä leikkausviiltoa tehdä mikrobeja mahdollisesti sisältävään elimeen, kuten suolistoon tai virtsateihin. Puhdas, kontaminoitunut toimenpide ulottuu alueelle, jossa mikrobeja voi olla. Kun kyseessä on kontaminoitunut tai likainen toimenpide, on leikkaualueella tai potilaalla infektio, jolloin mikrobilääkkeitä käytetään infektion hoitoon eikä kirurgiseen profylaksiaan (Anttila 2013).

Koirilla ja kissoilla on todettu pitkän anestesian altistavan haavainfektioille puhtaissa leikkauksissa (Beal ym. 2000). Puhdas-kontaminoitunut toimenpiteissä todettiin pitkän toimenpiteen altistavan leikkausinfektioille (Nicholson ym. 2002). Aina ei ole todettu profylaktisen mikrobilääkkeen käytöllä olevan vaikutusta haavainfektion kehittymiselle (Nicholson ym. 2002, Vasseur ym. 1985, Daude-Lagrave ym. 2001). Mikrobilääkkeen on todettu suojaavan haavainfektioilta yli 90 minuuttia kestävässä puhtaissa toimenpiteissä (Vasseur ym. 1988) ja ortopedisissä toimenpiteissä (Whittem ym. 1999). Suositus on, että profylaktisen mikrobilääkkeen käyttö lopetaan viimeistään 24 tuntia operaation jälkeen (Nelson 2011). Kuitenkin koirien ristisideleikkauksissa

mikrobilääkehoidon jatkaminen kotiutuksen jälkeen vähentää leikkausalueella esiintyviä tulehduksia ja infektoita (Frey ym. 2010). Suositukset profylaktisen mikrobilääkkeen käytöstä kirurgiassa perustuvat osittain ihmisten suosituksiin ja lisää eläinlääketieteellisiä tutkimuksia tarvittaisiin (Nelson 2011).

Eviran mikrobilääkesuosituksissa suositellaan profylaktisen mikrobilääkkeen käyttöä puhtaissa toimenpiteissä, jos toimenpide kestää yli 60 minuuttia. Tällöin ensisijainen vaihtoehto on aminopenisilliini ja toissijainen ensimmäisen polven kefalosporiini. Puhdas-kontaminoitunut toimenpiteissä Evira suosittelee aminopenisilliinin tai ensimmäisen polven kefalosporiinin käyttöä. Antibiootti annetaan suonensisäisesti noin 30 minuuttia ennen toimenpidettä (Evira 2009).

7 POHDINTA

7.1 Miten koirille ja kissoille käytössä olevat beetalaktaamit eroavat toisistaan?

Luonnollisilla penisilliineillä on erittäin hyvä teho grampositiivisiin bakteereihin kuuluvia streptokokkeja ja klostrideita sekä useita anaerobeita vastaan. Stafylokokkeilla penisillinaasin tuotto on yleistä, joten ne usein ovat resistenttejä (Prescott 2013a). Luonnollisten penisilliinien käyttöä koirilla ja kissoilla rajoittaa suun kautta annosteltavan valmisteen puuttuminen. Pitkävaikutteisia parenteraalisesti annosteltavia valmisteita käytettäessä on huomioitava hidas imeytyminen ja siitä johtuva matala maksimikonsentraatio: kohdepatogeenin tulee olla hyvin herkkä, jotta riittävät pitoisuudet infektiopaikalla saavutetaan (Prescott 2013a).

Koirilla ja kissoilla valitaan usein aminopenisilliini luonnollisen penisilliinin sijaan. Amoksisilliini imeytyy hyvin suun kauttakkin annosteltuna ja jakautuu laajemmin kuin luonnolliset penisilliinit. Lisäksi aminopenisilliinit ovat luonnollisiin penisilliineihin verrattuna on tehokkaampia gramnegatiivisia bakteereita vastaan (Papich & Riviere 2009a). Gramnegatiivisilla on kuitenkin hankittua resistenssiä. Aminopenisilliinit ovat herkkiä stafylokokkien penisillinaasille. Aminopenisilliinit, niin kuin muutkin beetalaktaamit, erittyvät virtsaan ja pitoisuudet virtsassa ovat korkeat (Prescott 2013a).

Tämän vuoksi herkkyydeltään alentuneiden bakteerien aiheuttamat virtsatieinfektiot voivat parantua aminopenisilliineillä (Guardabassi 2008).

Klavulaanihapon yhdistäminen amoksisilliiniin lisää tehoa ja vaikutuskirjoa gramnegatiivisia bakteereita sekä anaeroabeita vastaan. Pensillinaasia tuottavat stafylokokit ja *Bordetella bronchiseptica* kuuluvat yhdistelmälle herkkiin bakteereihin (Prescott 2013c). Yhdistelmä on kuitenkin laajakirjoinen ja aiheuttaa oletetusti enemmän sivuvaikutuksia, etenkin ruuansulatuskanavaoireita, kuin kapeakirjoisemmat penisilliinit (Prescott 2013a).

Ensimmäisen polven kefalosporiiniinien etu on aktiivisuus pensillinaasia tuottavia stafylokokkeja vastaan. Niiden teho gramnegatiivisia ja anaeroabeita vastaan on samankaltainen kuin aminopenisilliineillä. Kefatsoliinilla on muita ryhmään kuuluvia kefalosporiineja parempi teho gramnegatiivisia vastaan. Gramnegatiivisilla on hankittua resistenssiä (Prescott 2013b).

Kolmannen polven kefalosporiineilla, kuten kefovesiini, on ensimmäisen polven kefalosporiineihin verrattuna parempi kesto joitakin gramnegatiivisten tuottamia beetalaktamaaseja vastaan. Niillä on myös melko hyvä teho grampositiivisia kokkeja, myös penisillinaaseja tuottavia, vastaan (Prescott 2013b). Kefovesiini on ainoa kolmannen polven kefalosporiini, jonka käyttö Suomessa on sallittu koirille ja kissoille (MMM:n eräiden lääkeaineiden käytön kieltämisestä tai rajoittamisesta eläimille 847/2008, 11§). Kolmannen polven kefalosporiiniinien käyttö valitsee ESBL-beetalaktamaaseja kantavia bakteerikantoja (Järvinen ym. 2011), mikä lienee merkittävin syy niiden käytön rajoittamiseen eläimille. Kefovesiini on laajakirjoinen, kuten amoksisilliini-klavulaanihapon yhdistelmä, ja aiheuttaa oletetusti enemmän sivuvaikutuksia, etenkin ruuansulatuskanavaoireita, kuin kapeakirjoisemmat antibiootit (Prescott 2013b).

7.2 Mitkä ovat fluorokinolonien edut ja huonot puolet?

Fluorokinolonit imeytyvät hyvin, jakautuvat elimistössä laajalti ja kulkeutuvat hyvin myös solujen sisään. Puoliintumisaika on pitkä ja kerran päivässä annostelu on riittävä. Niiden teho on hyvä monia gramnegatiivisia vastaan (Giguère & Dowling 2013). *Pseudomonas aeruginosan* herkkyys fluorokinoloneille vaihtelee (Kroemer ym. 2014).

Anaeroobeita vastaan teho on huono, paitsi uusilla fluorokinoloneilla, kuten pradofloksasiinilla (Lees 2013).

Fluorokinolonit ovat melko turvallisia. Kuitenkin etenkin pitkäkestoissa hoidoissa nuorilla koirilla on artropatioiden vaara (Burkhardt ym. 1992). Kissoilla enrofloksasiinin käyttö etenkin suuremmilla annoksilla on aiheuttanut retinan rappeumaa ja sokeutumista (Wiebe & Hamilton 2002).

Fluorokinolonien ehkä merkittävin haitta on, että ne valitsevat nopeasti resistenttejä bakteereita. Yhden fluorokinolonin käyttö valitsee resistenssiä kaikkia fluorokinoloneita vastaan. Fluorokinoloniresistentit bakteerit voivat olla monilääkeresistenttejä, ne ovat resistenttejä esimerkiksi beetalaktaameita vastaan (Dalhoff 2012).

7.3 Mikrobilääkkeen valinnasta: viljely ja herkkyysmäärittäminen

Antibiootin valinnan tulisi mahdollisimman usein perustua bakteeriviljelyyn ja herkkyysmäärittämiseen. Tällöin voidaan turvallisesti ja tehokkaasti käyttää kapeakirjoisia antibiootteja tai tarvittaessa pystytään perustelemaan laajakirjoisemman antibiootin käyttö. Mikäli infektiosairaus paranee huonosti, kroonistuu tai toistuu, on bakteeriviljely ja herkkyysmäärittäminen erityisen suositeltavaa.

Aina bakteeriviljelyn ja herkkyysmäärittämisen tekeminen ei ole tarpeen. Pinnallisessa ihotulehduksessa bakteeriviljelyä ei yleensä tehdä sillä aiheuttajamikrobi on lähes aina *Staphylococcus pseudintermedius*, joka yleensä on herkkä kefaleksiinille (Beco ym. 2013). Tilanne voi muuttua, jos MRSP yleistyy. Vuonna 2009 Suomessa koirien infektioista eristetyistä 72 *S. pseudintermedius* -kannasta 26 prosenttia oli metisilliiniresistenttejä, kun kahtena aiempina vuonna MRSP-kantoja eristettiin merkitsevästi vähemmän (FINRES-vet 2007-2009). Joskus sytologia voi ohjata empiirisen antibiootin valintaa sekä päätöstä siitä, tehdäänkö bakteeriviljely. Näin on esimerkiksi ulkokorvatulehduksessa, jossa viljelyä suositellaan etenkin, jos sytologiassa nähdään gramnegatiivisia kokkeja (Sykes ym. 2014).

Joidenkin bakteerien, esimerkiksi streptokokkien (Sykes 2013), herkkyys mikrobilääkkeille on hyvin ennustettavissa eikä herkkyysmäärittäminen ole tarpeellinen bakteerin tunnistamisen jälkeen. Joidenkin bakteerien, esimerkiksi mykoplasmojen ja klamydioiden (Hartmann ym. 2008), tunnistamiseen käytetään usein PCR-tekniikka.

Tulevaisuudessa ehkä yleistyy resistenssigeenien määrittäminen PCR-tekniikalla.

Jossain infektioiden esiintyminen usein anaerobibakteereita joko yksin tai sekainfektiona aerobien kanssa, esimerkiksi mahasuolikanavan perforaation aiheuttamassa peritoniitissa (Sykes 2014c). Anaerobiviljely ei kaikkialla ole mahdollista tai viljelytulosten valmistuminen kestää kauan. Jos peritoniitista otetaan näyte vain aerobiviljelyyn, bakteriologian perusteella mikrobilääkevalintaa tehdessä tulee muistaa anaerobien mahdollisuus. Anaerobeihin suunnattua mikrobilääkettä ei aina tarvita, sillä anaerobi-infektio voi parantua ”itsestään” aerobi-infektion hoiduttua, sillä aerobisten bakteerien toiminta ylläpitää anaerobiosuhteita (Giguère 2013b). Toisaalta mikäli seurataan Eviran mikrobilääkesuosituksia (2009), on infektioiden, joissa tyypillisesti voi olla anaerobeita, suositeltu anaerobeihin tehoavaa mikrobilääkettä. Beetalaktaamiantibiootit tehoavat anaerobeihin muutamia resistenttejä poikkeuksia lukuunottamatta. Fluorokinoloneista pradofloksasiini tehoaa anaerobeihin mutta muiden fluorokinolonien teho on huono (Sykes 2014b).

Bakteeriviljelyn tulosten tulkintaa voi hankaloittaa infektiopaikan normaalimikrobisto. Esimerkiksi hengitystiet eivät ole steriilit. Monet hengitystieinfektioita ja pneumoniaa aiheuttavat bakteerit kuuluvat hengitysteiden normaalimikrobistoon (Hawkings 2009b).

7.4 Mikrobilääkkeen valinnasta: infektiopaikan sijainti

Beetalaktaamiantibiootit jakaantuvat hyvin solunulkoiseen nesteeseen ja siten ne saavuttavat tehokkaat pitoisuudet monilla infektiopaikoilla. Kuitenkin joidenkin infektiosairauksien kohdalla käytetään beetalaktaameista korkeaa annosta, jotta varmistettaisiin tehokas pitoisuus infektiopaikalla (Prescott 2013a). Fluorokinolonit jakaantuvat laajemmin ja tunkeutuvat myös solujen sisään (Giguère & Dowling 2013) eikä niillä annoksen nosto yleensä ole tarpeen.

Virtsatieinfektiossa saavutetaan infektiopaikalla korkeat pitoisuudet beetalaktaamiantibiooteilla (Guardabassi 2008) ja fluorokinoloneilla (Giguère & Dowling 2013), sillä ne erittyvät virtsaan. Infektiopaikka voi olla elimistön suojaama. Esimerkiksi krooninen prostatiitti voi olla hankala hoitaa veri-prostata esteen vuoksi (Sykes & Westropp 2004). Fluorokinolonit läpäisevät veri-prostata esteen beetalaktaameja paremmin (Sykes & Westropp 2004).

KIRJALLISUUSLUETTELO

Albarellos GA, Landoni MF. Current concepts on the use of antimicrobials in cats. *Vet J* 2009, 180(3): 304-316.

Anttila V. Mikrobilääkeprofylaksia leikkauksissa. *Suomen lääkärilehti* 2013, 48: 3149-3153.

Baggot JD, Giguère S. Principles of antimicrobial drug bioavailability and disposition. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5.p. Wiley 2013:41-77.

Ball KR, Rubin JE, Chirino-Trejo M, Dowling PM. Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002-2007. *Can Vet J* 2008, 49(10): 985-990.

Bart M, Guscetti F, Zurbriggen A, Pospischil A, Schiller I. Feline Infectious Pneumonia: A Short Literature Review and a Retrospective Immunohistological Study on the Involvement of *Chlamydia* spp. and Distemper Virus. *Vet J* 2000, 159(3): 220-230.

Beal MW, Brown DC, Shofer FS. The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: A retrospective study. *Vet Surg* 2000, 29(2): 123-127.

Beck KM, Waisglass SE, Dick HLN, Weese JS. Prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their meticillin-resistant or meticillin-sensitive staphylococcal pyoderma. *Vet Dermatol* 2012, 23(4): 369-377.

Beco L, Guaguère E, Lorente Méndez C, Noli C, Nuttall T, Vroom M. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (2): Antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Rec* 2013, 172(6): 156-160.

Benzioni H, Shahar R, Yudelevitch S, Milgram J. Bacterial infective arthritis of the coxofemoral joint in dogs with hip dysplasia. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008, 21(3): 262-266.

Blázquez J, Couce A, Rodríguez-Beltrán J, Rodríguez-Rojas A. Antimicrobials as promoters of genetic variation. *Curr Opin Microbiol* 2012; 15(5): 561-569.

Blum S, Elad D, Zukin N, Lysnyansky I, Weisblith L, Perl S ym. Outbreak of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infections in cats. *Vet Microbiol* 2010, 144(1-2): 236-239.

Boerlin P, White DG. Antimicrobail resistance and its epidemiology. Teoksessa: Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5.p. Wiley 2013: 21-40.

Bolon MK. The Newer Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am* 2009, 23(4): 1027-1051.

Boothe DM, Boeckh A, Simpson RB, Dubose K. Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2006, 20(6): 1297-1306.

Boothe HW, Jones SA, Wilkie WS, Boeckh A, Stenstrom KK, Boothe DM. Evaluation of the concentration of marbofloxacin in alveolar macrophages and pulmonary epithelial lining fluid after administration in dogs. *Am J Vet Res* 2005, 66(10): 1770-1774.

Bouassiba C, Osthold W, Mueller RS. Resistance patterns of bacteria derived from canine otitis externa in North Rhine-Westfalia, Germany (2009-2010). *Prakt Tierarzt* 2013, 94(6): 486-494.

Brain PH, Barrs VR, Martin P, Baral R, White JD, Beatty JA. Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: Clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *J Feline Med Surg* 2006, 8(2): 91-103.

Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic antimicrobials: Spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2013, 26(3): 526-546.

Buckley LM, Mcewan NA, Nuttall T. Tris-EDTA significantly enhances antibiotic efficacy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Vet Dermatol* 2013, 24(5): 519-e122.

Bugden DL. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia. *Aust Vet J* 2013, 91(1-2): 43-46.

Burkert BA, Kerwin SC, Hosgood GL, Pechman RD, Ponti Fontenelle J. Signalment and clinical features of diskospondylitis in dogs: 513 Cases (1980-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2005, 227(2): 268-275.

Burkhardt JE, Hill MA, Turek JJ, Carlton WW. Ultrastructural changes in articular cartilages of immature Beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet Pathol* 1992, 29(3): 230-238.

Cantón R, Morosini M. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2011, 35(5): 977-991.

Cain CL. Antimicrobial Resistance in Staphylococci in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43(1): 19-40.

Carlotti DN, Guaguere E, Pin D, Jasmin P, Thomas E, Guiral V. Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: A report of 39 dogs. *J Small Anim Pract* 1999, 40(6): 265-270.

Carlson P, Koskela M. Bakteriologiset tutkimukset. Teoksessa: Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Kirja 3, Infektiosairaudet. Duodecim, Helsinki 2011: 37-53.

Clements DN, Owen MR, Mosley JR, Carmichael S, Taylor DJ, Bennett D. Retrospective study of bacterial infective arthritis in 31 dogs. *J Small Anim Pract* 2005, 46(4): 171-176.

- Cohn LA. Feline Respiratory Disease Complex. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011, 41(6): 1273-1289.
- Cole LK, Kwochka KW, Kowalski JJ, Hillier A. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from the horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media. *J Am Vet Med Assoc* 1998, 212(4): 534-538.
- Collignon P, Aarestrup FM. Extended-spectrum β -lactamases, food, and cephalosporin use in food animals. *Clin Infect Dis* 2007, 44(10): 1391-1392.
- Colombini S, Merchant SR, Hosgood G. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns from dogs with otitis media. *Vet Dermatol* 2000, 11(4): 235-239.
- Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008, 13(47).
- Costello MF, Drobatz KJ, Aronson LR, King LG. Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2004, 225(6): 897-902.
- Cotard JP, Gruet P, Pechereau D, Moreau P, Pages JP, Thomas E ym. Comparative study of marbofloxacin and amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of urinary tract infections in dogs. *J Small Anim Pract* 1995, 36(8): 349-353.
- Craven M, Mansfield CS, Simpson KW. Granulomatous Colitis of Boxer Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011, 41(2): 433-445.
- Dahlén G, Charalampakis G, Abrahamsson I, Bengtsson L, Falsen E. Predominant bacterial species in subgingival plaque in dogs. *J Periodont Res* 2012, 47(3): 354-364.
- Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012, 2012: 1-37.
- Damborg P, Sørensen AH, Guardabassi L. Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: First report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17. *Vet Microbiol* 2008, 132(1-2): 190-6.
- Daude-Lagrave A, Carozzo C, Fayolle P, Viguier E, Viateau V, Moissonnier P. Infection rates in surgical procedures: A comparison of cefalexin vs. a placebo. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2001, 14(3): 146-150.
- DeManuelle TC, Ihrke PJ, Brandt CM, Kass PH, Vulliet PR. Determination of skin concentrations of enrofloxacin in dogs with pyoderma. *Am J Vet Res* 1998, 59(12): 1599-1604.
- Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013, 45(1): 131-142.
- Dierikx CM, van Duijkeren E, Schoormans AHW, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Kant A ym. Occurrence and characteristics of extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67(6): 1368-1374.
- Dossin O, Gruet P, Thomas E. Comparative field evaluation of marbofloxacin tablets in the treatment of feline upper respiratory infections. *J Small Anim Pract* 1998, 39(6):

286-289.

Dörr T, Lewis K, Vulic M. SOS response induces persistence to fluoroquinolones in *Escherichia coli*. *PLoS Genetics* 2009; 5(12).

Evira. Mikrobilääkkeiden käyttösuosituksen eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira. 2009.
<http://www.evira.fi/portal/fi/tietoa+evirasta/julkaisut/?a=view&productId=135>, haettu 16.4.2014.

Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: A global perspective. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18(7): 646-655.

Fábrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol* 2009, 2(1): 40-61.

Fernandes R, Amador P, Prudêncio C. β -Lactams: Chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Med Microbiol* 2013, 24(1): 7-17.

Fimea. Erityislupavalmisteet eläinlajittain.
http://www.fimea.fi/elainlaakkeet/erityisluvut/luettelot_valmisteista_elaimille/erityislupavalmisteet_elaimille, haettu 16.4.2014.

FINRES 1997-2010. Mikrobilääkeresistenssi Suomessa. Terveystieteiden tutkimuskeskus THL. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-767-7>, haettu 16.4.2014.

FINRES-vet 2007-2009. Finnish veterinary antimicrobial resistance monitoring and consumption of antimicrobial agents. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira.
<http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten+terveys+ja+elaintaudit/laakitseminen/antibiotiireistenssin+seuranta/>, haettu 16.4.2014.

Foley JE, Rand C, Bannasch MJ, Norris CR, Milan J. Molecular epidemiology of feline bordetellosis in two animal shelters in California, USA. *Prev Vet Med* 2002, 54(2): 141-156.

Foster SF, Martin P, Braddock JA, Malik R. A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995-2000). *J Feline Med Surg* 2004, 6(3): 189-198.

Foster SF, Martin P. Lower respiratory tract infections in cats. Reaching beyond empirical therapy. *J Feline Med Surg* 2011, 13: 313-332.

Frey TN, Hoelzler MG, Scavelli TD, Fulcher RP, Bastian RP. Risk factors for surgical site infection-inflammation in dogs undergoing surgery for rupture of the cranial cruciate ligament: 902 cases (2005-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2010, 236(1): 88-94.

Gauthier O, Barot A, Navarro A, Pellerin J-. Bacteriemia during dental care: A clinical study in dogs. *Pratique Medicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 2004, 39(1): 29-38.

Gbadamosis S, Gotthelf LN. Evaluation of the in vitro effect of Tris-EDTA on the minimum inhibitory concentration of enrofloxacin against ciprofloxacin resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Vet Dermatol* 2003, 14: 222 (Abstract).

Gebbru E, Tassew DD, Lee J, Lee S, Choi M, Reza MA ym. Comparative mutant prevention concentration and mechanism of resistance to veterinary fluoroquinolones in *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Dermatol*.2012a, 23(4): 376-369.

- Gebru E, Damte D, Choi M, Lee S, Kim Y, Park SC. Mutant prevention concentration and phenotypic and molecular basis of fluoroquinolone resistance in clinical isolates and in vitro-selected mutants of *Escherichia coli* from dogs. *Vet Microbiol* 2012b, 154(3-4): 384-394.
- Gelatt KN, Van Der Woerd A, Ketring KL, Andrew SE, Brooks DE, Biro DJ ym. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol* 2001; 4(2): 99-106.
- Gerhardt N, Schulz BS, Werckenthin C, Hartmann K. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its efficacy in comparison with doxycycline in the treatment of *Chlamydia felis* infection in cats with conjunctivitis. *Vet Rec* 2006, 159(18): 591-594.
- Giguère S. Antimicrobial drug action and interaction: an introduction. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5.p. Wiley 2013a: 3-10.
- Giguère S. Antimicrobial therapy of selected bacterial infections. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5.p. Wiley 2013b: 421-430.
- Giguère S. Principles of antimicrobial drug selection and use. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5.p. Wiley 2013c: 105-115.
- Giguère S, Dowling PM. Fluoroquinolones. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5.p. Wiley 2013: 295-314.
- Gotthelf LN. Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004, 34(2): 469-487.
- Guan X, Xue X, Liu Y, Wang J, Wang Y, Wang J ym. Plasmid-mediated quinolone resistance - Current knowledge and future perspectives. *J Int Med Res* 2013, 41(1): 20-30.
- Guardabassi L, Courvalin P. Modes of antimicrobial action and bacterial resistance. Teoksessa: Aarestrup FM (toim.). *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. 1.p. ASM Press, Washington 2006: 1-18.
- Guardabassi L, Houser GA, Frank LA, Papich MG. Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. Teoksessa: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H. *Guide to antimicrobial use in animals*. 1.p. Blackwell Publishing Ltd, 2008: 183-205.
- Guardabassi L, Kruse H. Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. Teoksessa: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H. *Guide to antimicrobial use in animals*. 1.p. Blackwell Publishing Ltd, 2008: 1-11.
- Hagman R, Greko C. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs. *Vet Rec* 2005, 157(7): 193-197.
- Hall JL, Holmes MA, Baines SJ. Prevalence and antimicrobial resistance of canine urinary tract pathogens. *Vet Rec* 2013, 173(22): 549-.
- Hardham J, Dreier K, Wong J, Sfantescu C, Evans RT. Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis. *Vet Microbiol* 2005, 106(1-2): 119-128.
- Harris JM, Chen AV, Tucker RL, Mattoon JS. Clinical features and magnetic resonance imaging characteristics of diskospondylitis in dogs: 23 cases (1997-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013, 242(3): 359-365.

- Hartmann AD, Helps CR, Lappin MR, Werckenthin C, Hartmann K. Efficacy of pradofloxacin in cats with feline upper respiratory tract disease due to *Chlamydophila felis* or *Mycoplasma* infections. *J Vete Intern Med* 2008, 22(1): 44-52.
- Harvey CE. Bacteriology of periodontal disease. Teoksessa: Niemiec BA. *Veterinary periodontology*. 1.p. Wiley-Blackwell 2013: 35-77.
- Hawkings EC. Disorders of the trachea and bronchi. Teoksessa: Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine*. 4.p. Mosby, St Louis 2009a: 285-301.
- Hawkins EC. Disorders of the pulmonary parenchyma and vasculature. Teoksessa: Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine*. 4.p. Mosby, St Louis 2009b: 302-322.
- Hillier A, Alcorn JR, Cole LK, Kowalski JJ. Pyoderma caused by *Pseudomonas aeruginosa* infection in dogs: 20 Cases. *Vet Dermatol* 2006, 17(6): 432-439.
- Hirt RA, Teinfalt M, Dederichs D, Van Den Hoven R. The effect of orally administered marbofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*. 2003, 50(5): 246-250.
- Holst BS, Hanås S, Berndtsson LT, Hansson I, Söderlund R, Aspán A ym. Infectious causes for feline upper respiratory tract disease - a case-control study. *J Feline Med Surg* 2010, 12(10): 783-789.
- Horspool LJI, Van Laar P, Van Den Bos R, Mawhinney I. Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin - fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles. *J Vet Pharmacol Ther* 2004, 27(3): 147-153.
- Innerå M. Cutaneous Vasculitis in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013, 43(1): 113-134.
- Ingrey KT, Ren J, Prescott JF. A fluoroquinolone induces a novel mitogen-encoding bacteriophage in *Streptococcus canis*. *Infect Immun* 2003, 71(6): 3028-3033.
- Jang SS, Breher JE, Dabaco LA, Hirsh DC. Organisms isolated from dogs and cats with anaerobic infections and susceptibility to selected antimicrobial agents. *J Am Vet Med Assoc* 1997, 210(11): 1610-1614.
- Johnson LR, Queen EV, Vernau W, Sykes JE, Byrne BA. Microbiologic and cytologic assessment of bronchoalveolar lavage fluid from dogs with lower respiratory tract infection: 105 cases (2001-2011). *J Vet Intern Med* 2013, 27(2): 259-267.
- Järvinen A, Vaara M, Huovinen P, Liippo K, Vasankari T. Bakteerilääkkeet. Teoksessa: *Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Kirja 3, Infektiosairaudet. Duodecim, Helsinki* 2011: 112-187.
- Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ. Sublethal Antibiotic Treatment Leads to Multidrug Resistance via Radical-Induced Mutagenesis. *Mol Cell* 2010; 37(3): 311-20.
- Kroemer S, El Garch F, Galland D, Petit J-, Woehrle F, Boulouis H-. Antibiotic susceptibility of bacteria isolated from infections in cats and dogs throughout Europe (2002-2009). *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2014, 37(2): 97-108.
- Krupka I, Straubinger RK. Lyme Borreliosis in Dogs and Cats: Background, Diagnosis, Treatment and Prevention of Infections with *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 2010, 40(6): 1103-1119.

Körber-Irrgang B, Wetzstein H, Bagel-Trah S, Hafner D, Kresken M. Comparative activity of pradofloxacin and marbofloxacin against coagulase-positive staphylococci in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model based on canine pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther* 2012, 35: 571-579.

Lanz OI, Ellison GW, Bellah JR, Weichman G, VanGilder J. Surgical treatment of septic peritonitis Without abdominal drainage in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001, 37(1): 87-92.

Lawhon SD, Taylor A, Fajt VR. Frequency of resistance in obligate anaerobic bacteria isolated from dogs, cats, and horses to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2013, 51(11): 3804-3810.

Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, Macgowan AP ym. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19(2): 141-60.

Lees P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutics of pradofloxacin in the dog and cat. *J Vet Pharmacol Ther* 2013; 36(3): 209-21.

Lees P, Svendsen O, Wiuff C. Strategies to minimize the impact of antimicrobial treatment on the selection of resistant bacteria. Teoksessa: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H. Guide to antimicrobial use in animals. 1.p. Blackwell Publishing Ltd 2008: 77-101.

Lim S, Hossain MA, Park J, Choi SH, Kim G. The effects of enrofloxacin on canine tendon cells and chondrocytes proliferation in vitro. *Vet Res Commun* 2008, 32(3): 243-253.

Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: Recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Vet Microbiol* 2007, 121(1-2): 182-188.

Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D. Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *Vet J* 2011, 187(1): 18-22.

Litster AL, Wu CC, Constable PD. Comparison of the efficacy of amoxicillin-clavulanic acid, cefovecin, and doxycycline in the treatment of upper respiratory tract disease in cats housed in an animal shelter. *J Am Vet Med Assoc* 2012, 241(2): 218-226.

Lloyd DH, Carlotti DN, Koch HJ, Van Den Broek AH. Treatment of canine pyoderma with co-amoxyclav: A comparison of two dose rates. *Vet Rec* 1997, 141(17): 439-441.

Lääketietokeskus. *Pharmaca fennica veterinaria*. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2014.

Macdonald ES, Norris CR, Berghaus RB, Griffey SM. Clinicopathologic and radiographic features and etiologic agents in cats with histologically confirmed infectious pneumomonia: 39 Cases (1991-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2003, 223(8): 1142-1150.

Manchester AC, Hill S, Sabatino B, Armentano R, Carroll M, Kessler B ym. Association between Granulomatous Colitis in French Bulldogs and Invasive

- Escherichia coli and Response to Fluoroquinolone Antimicrobials. *J Vet Intern Med* 2013, 27(1): 56-61.
- Marks SL, Rankin SC, Byrne BA, Weese JS. Enteropathogenic Bacteria in Dogs and Cats: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Control. *J Vet Intern Med* 2011, 25(6): 1195-1208.
- Martinez MN, Toutain P-L, Turnidge J. The pharmacodynamics of antimicrobial agents. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5.p. Wiley 2013: 79-103.
- McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap* 2004, 27: 503-514.
- Mealey KL. Topics in drug therapy: Penicillins and β -lactamase inhibitor combinations. *J Am Vet Med Assoc* 2001, 218(12): 1893-1906.
- Mealey KL. ABCG2 transporter: therapeutic and physiologic implications in veterinary species. *J Vet Pharmacol Therap* 2011, 35:105-112.
- Messias A, Gekeler F, Wegener A, Dietz K, Kohler K, Zrenner E. Retinal safety of a new fluoroquinolone, pradofloxacin, in cats: Assessment with electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2008, 116(3): 177-191.
- Meyers B, Schoeman JP, Goddard A, Picard J. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: Fifty cases. *Vet Microbiol* 2008, 127(3-4): 360-368.
- Morris DO. Medical therapy of otitis externa and otitis media. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004, 34(2): 541-555.
- Mouro S, Vilela CL, Niza MMRE. Clinical and bacteriological assessment of dog-to-dog bite wounds. *Vet Microbiol* 2010, 144(1-2): 127-132.
- Mueller RS, Stephan B. Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: A multicentred, blinded, randomized parallel trial. *Vet Dermatol* 2007, 18(3): 144-151.
- Männistö PT, Tuominen RK. Soluseinämää heikentävät bakteerilääkkeet. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.). Farmakologia ja toksikologia. 7.p. Kustannus Medicina Oy, 2007.
- Nelson LL. Surgical site infections in small animal surgery. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 2011, 41(5): 1041-1056.
- Nicholson M, Beal M, Shofer F, Brown DC. Epidemiologic Evaluation of Postoperative Wound Infection in Clean-Contaminated Wounds: A Retrospective Study of 239 Dogs and Cats. *Vet Surg* 2002, 31(6): 577-581.
- Niemiec BA. Etiology and pathogenesis of periodontal disease. Teoksessa: Niemiec BA.

Veterinary periodontology. 1.p. Wiley-Blackwell 2013: 18-34.

Nieves MA, Hartwig P, Kinyon JM, Riedesel DH. Bacterial isolates from plaque and from blood during and after routine dental procedures in dogs. *Veterinary Surgery* 1997, 26(1): 26-32.

Nuttall T, Cole LK. Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of interventions for treatment of *Pseudomonas* otitis in dogs. *Vet Dermatol*. 2007, 18(2): 69-77.

Ojala V, Mattila S, Hoikkala V, Bamford JKH, Jalasvuori M. Evolutionary rescue of bacteria via horizontal gene transfer under a lethal β -lactam concentration. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. DOI: 10.1016/j.jgar.2014.02.005. 2014.

Ortega-Pacheco A, Gutiérrez-Blanco E, Jiménez-Coello M. Common Lesions in the Female Reproductive Tract of Dogs and Cats. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 2012, 42(3): 547-559.

Pallo-Zimmerman LM, Byron JK, Graves TK. Fluoroquinolones: Then and now. *Compendium: Compend Contin Educ Vet* 2010, 32(7).

Papich MG. Antimicrobials, Susceptibility Testing, and Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) in Veterinary Infection Treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013a, 43(5): 1079-89.

Papich MG. Antibiotic Treatment of Resistant Infections in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013b, 43(5): 1091-107.

Papich MG. Selection of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: Time to revisit some old drugs. *Vet Dermatol*. 2012, 23(4): 352-364.

Papich MG, Riviere JE. Betalactam antibiotics: penicillins, cephalosporins, and related drugs. Teoksessa: Riviere JE, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9.p. Wiley-Blackwell, Iowa 2009a: 865-893.

Papich MG, Riviere JE. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. Teoksessa: Riviere JE, Papich MG. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9.p. Wiley-Blackwell, Iowa 2009b: 983-1011.

Paradis M, Abbey L, Baker B, Coyne M, Hannigan M, Joffe D ym. Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: An open clinical trial. *Vet Dermatol* 2001, 12(3): 163-169.

Passmore CA, Sherington J, Stegemann MR. Efficacy and safety of cefovecin for the treatment of urinary tract infections in cats. *J Small Anim Pract* 2008, 49(6): 295-301.

Passmore CA, Sherington J, Stegemann MR. Efficacy and safety of cefovecin (Convenia™) for the treatment of urinary tract infections in dogs: Paper. *J Small Anim Pract* 2007, 48(3): 139-144.

Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: Challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9(5): 555-70.

- Peak RM. Antibiotics in periodontal disease. Teoksessa: Niemiec BA. Veterinary periodontology. 1.p. Wiley-Blackwell 2013: 186-189.
- Petrov V, Mihaylov G, Tsachev I, Zhelev G, Marutsov P, Koev K. Otitis externa in dogs: Microbiology and antimicrobial susceptibility. Rev Med Vet 2013, 164(1): 18-22.
- Pharmaca Fennica 2014 II. Tuoteselosteet A-D. Lääketietokeskus Oy, Helsinki 2014: 209-210.
- Prescott JF. Beta-lactam antibiotics: penam penicillins. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5.p. Wiley 2013a: 135-152.
- Prescott JF. Beta-lactam antibiotics: cephalosporins. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5.p. Wiley 2013b: 153-173.
- Prescott JF. Other beta-lactam antibiotics: beta-lactamase inhibitors, carbapenems, and monobactams. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5.p. Wiley 2013c: 175-187.
- Prittie J. Canine parvoviral enteritis: A review of diagnosis, management, and prevention. J Vet Emerg Crit Care 2004, 14(3): 167-176.
- Proulx A, Reineke EL, Hume DZ, Drobatz KJ. In vitro bacterial isolate susceptibility to empirically selected antimicrobials in 111 dogs with bacterial pneumonia. J Vet Emerg Crit Care 2014, DOI: 10.1111/vec.12128.
- Rabillard M, Souchu L, Niebauer GW, Gauthier O. Haematogenous osteomyelitis: Clinical presentation and outcome in three dogs. Vet Comp Orthop Traumatol 2011, 24(2): 146-150.
- Radhakrishnan A, Drobatz KJ, Culp WTN, King LG. Community-acquired infectious pneumonia in puppies: 65 Cases (1993-2002). J Am Vet Med Assoc 2007, 230(10): 1493-1497.
- Ramirez CJ, Minch JD, Gay JM, Lahmers SM, Guerra DJ, Haldorson GJ ym. Molecular genetic basis for fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. Pharmacogenet Genomics 2011, 21(2): 66-75.
- Restrepo C, Ihrke PJ, White SD, Piegel IB, Affolter VK. Evaluation of the clinical efficacy of pradofloxacin tablets for the treatment of canine pyoderma. J Am Anim Hosp Assoc 2010, 46: 301-311.
- Rougier S, Housseine L, Delaunay P, Michel G, Marty P. One-year clinical and parasitological follow-up of dogs treated with marbofloxacin for canine leishmaniosis. Vet Parasitol 2012, 186(3-4): 245-253.
- Rougier S, Borell D, Pheulpin S, Woehrlé F, Boisramé B. A comparative study of two antimicrobial/anti-inflammatory formulations in the treatment of canine otitis externa. Vet Dermatol 2005, 16(5): 299-307.
- Roy J, Messier S, Labrecque O, Cox WR. Clinical and in vitro efficacy of amoxicillin

- against bacteria associated with feline skin wounds and abscesses. *Can Vet J* 2007, 48(6): 607-611.
- Rubin JE. Antimicrobial susceptibility testin methods and interpretation of results. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5.p. Wiley 2013: 11-20.
- Ruch-Gallie RA, Veir JK, Spindel ME, Lappin MR. Efficacy of amoxycillin and azithromycin for the empirical treatment of shelter cats with suspected bacterial upper respiratory infections. *J Feline Med Surg* 2008, 10(6): 542-550.
- Schulz BS, Wolf G, Hartmann K. Bacteriological and antibiotic sensitivity test results in 271 cats with respiratory tract infections. *Vet Rec* 2006, 158(8): 269-270.
- Schwarz S, Cloeckaert A, Roberts MC. Mechanisms and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents. Teoksessa: Aarestrup FM (toim.). Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. 1.p. ASM Press, Washington 2006: 73-98.
- Scott-Moncrieff JC. Common immune-mediated diseases. Teoksessa: Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 4.p. Mosby, St Louis 2009: 1407-1428.
- Smee N, Loyd K, Grauer GF. UTIs in small animal patients: Part 2: Diagnosis, treatment, and complications. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013, 49(2): 83-94.
- Smith J. Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology* 2008, 70(3): 375-383.
- Speakman AJ, Binns SH, Dawson S, Hart CA, Gaskell RM. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from cats and a comparison of the agar dilution and E-test methods. *Vet Microbiol* 1997, 54(1): 63-72.
- Speakman AJ, Dawson S, Corkill JE, Binns SH, Hart CA, Gaskell RM. Antibiotic susceptibility of canine *Bordetella bronchiseptica* isolates. *Vet Microbiol* 2000, 71(3-4): 193-200.
- Spindel ME, Veir JK, Radecki SV, Lappin MR. Evaluation of pradofloxacin for the treatment of feline rhinitis. *J Feline Med Surg* 2008, 10(5): 472-479.
- Stegemann MR, Sherington J, Blanchflower S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2006, 29(6): 501-511.
- Stegemann MR, Coati N, Passmore CA, Sherington J. Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infections: Paper. *J Small Anim Pract* 2007a, 48(7): 378-386.
- Stegemann MR, Sherington J, Passmore C. The efficacy and safety of cefovecin in the treatment of feline abscesses and infected wounds. *J Small Anim Pract* 2007b, 48(12): 683-689.
- Steinfeld A, Prenger-Berninghoff E, Bauer N, Weiß R, Moritz A. Bacterial susceptibility testings of the lower airways of diseased dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2012, 40(5): 309-311

Stephan B, Hellmann K, Liege P, Granier S, Knoppe TN, Heinen E, Greife HA. Clinical efficacy and safety of pradofloxacin in the treatment of canine pyoderma and wound infections under field conditions. *J Vet Pharmacol Ther* 2003, 26, Suppl. 1: 217-218.

Stephan B, Friederichs S, Pridmore A, Hellmann K, Adler K, Edingloh M, Greife HA. Novel fluoroquinolone pradofloxacin: clinical efficacy and safety in the treatment of feline wound infections and abscesses. *J Vet Pharmacol Ther* 2006a, 29, Suppl. 1: 77-78.

Stephan B, Friederichs S, Pridmore A, Roy O, Edingloh M, Greife HA. Treatment of canine cystitis and prostatitis with pradofloxacin: clinical and microbiological results. *J Vet Pharmacol Ther* 2006b, 29, Suppl. 1: 75-76.

Stephan B, Greife HA, Pridmore A, Silley P. Activity of pradofloxacin against *Porphyromonas* and *Prevotella* spp. implicated in periodontal disease in dogs: Susceptibility test data from a European Multicenter Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52(6): 2149-2155.

Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - A phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol* 2009, 58(9): 1133-1148.

Sturgess CP, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA, Jones RL. Controlled study of the efficacy of clavulanic acid-potentiased amoxicillin in the treatment of *Chlamydia psittaci* in cats. *Vet Rec* 2001, 149(3): 73-76.

Sun Y, Scruggs DW, Peng Y, Johnson JR, Shukla AJ. Issues and challenges in developing long-acting veterinary antibiotic formulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004, 56(10): 1481-1496.

Sveriges veterinärförbund. Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats. 2009, <http://svf.se/en/English/The-Swedish-Veterinary-Association/>, haettu 7.3.2014.

Swayne SL, Brisson B, Weese JS, Sears W. Evaluating the effect of intraoperative peritoneal lavage on bacterial culture in dogs with suspected septic peritonitis. *Can Vet J* 2012, 53(9): 971-977.

Swedres-Swarm 2012. Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden. Solna/Uppsala. <http://www.sva.se/en/Antibiotika/SVARM-reports/2013/>, haettu 16.4.2014.

Sykes JE. Antimicrobial use in dogs and cats. Teoksessa: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5.p. Wiley 2013: 473-494.

Sykes JE. Bacterial Bronchopneumonia and Pyothorax. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014a: 847-858.

Sykes JE. Intra-abdominal infections. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014b: 859-870.

Sykes JE. Mycoplasma infections. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014c: 382-389.

- Sykes JE. Bordetellosis. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014d: 372-379.
- Sykes JE, Kapatkin AS. Osteomyelitis, discospondylitis, and infectious arthritis. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014:814-829.
- Sykes JE, Marks SL. Enteric clostridial infections. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014: 458-464.
- Sykes JE, Nagle TM, White SD. Pyoderma, Otitis Externa, and Otitis Media. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014:800-813.
- Sykes JE, Papich MG. Antibacterial drugs. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014:66-86.
- Sykes JE, Westropp JL. Bacterial Infections of the Genitourinary Tract. Teoksessa: Sykes JE. Canine and feline infectious diseases. 1.p. Elsevier Saunders, St Louis 2014: 871-885.
- Tart KM, Babski DM, Lee JA. Potential risks, prognostic indicators, and diagnostic and treatment modalities affecting survival in dogs with presumptive aspiration pneumonia: 125 cases (2005-2008). *J Vet Emerg Crit Care* 2010, 20(3): 319-329.
- Thompson AM, Bergh MS, Wang C, Wells K. Tibial plateau levelling osteotomy implant removal: A retrospective analysis of 129 cases. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2011, 24(6): 450-456.
- Thomson K. Species-specific and indication-based use of antimicrobials in dogs, cats, cattle and horses in Finland. Helsinki 2010. <http://hdl.handle.net/10138/23652>, haettu 16.4.2014.
- Toma S, Colombo S, Corneigliani L, Persico P, Galzerano M, Gianino MM ym. Efficacy and tolerability of once-daily cephalexin in canine superficial pyoderma: An open controlled study. *J Small Anim Pract* 2008, 49(8): 384-391.
- Trepanier LA. Applying Pharmacokinetics to Veterinary Clinical Practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013, 43(5): 1013-1026.
- Turnidge JD. The pharmacodynamics of betalactams. *Clin Infect Dis* 1998, 27: 10-22.
- Unterer S, Busch K, Leipzig M, Hermanns W, Wolf G, Straubinger RK ym. Endoscopically visualized lesions, histologic findings, and bacterial invasion in the gastrointestinal mucosa of dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *J Vet Intern Med* 2014, 28(1): 52-58.
- Unterer S, Strohmeier K, Kruse BD, Sauter-Louis C, Hartmann K. Treatment of Aseptic Dogs with Hemorrhagic Gastroenteritis with Amoxicillin/Clavulanic Acid: A Prospective Blinded Study. *J Vet Intern Med* 2011, 25(5): 973-979.
- van Duijkeren E, Catry B, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Pyörälä S ym. Review on

methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66(12): 2705-2714.

Vasseur PB, Levy J, Dowd E, Eliot J. Surgical wound infection rates in dogs and cats. Data from a teaching hospital. *Veterinary surgery : the official journal of the American College of Veterinary Surgeons* 1988, 17(2): 60-64.

Vasseur PB, Paul HA, Enos LR, Hirsh DC. Infection rates in clean surgical procedures: a comparison of ampicillin prophylaxis vs a placebo. *J Am Vet Med Assoc* 1985, 187(8): 825-827.

Veraflox symposium 2012. 2nd international Veraflox symposium.
<http://www.veraflox.com/en/events/2nd-international-veraflox-symposium/index.php>,
haettu 16.4.2014.

Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K. Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology* 2008, 70(3): 364-374.

Von Keutz E, Rühl-Fehlert C, Drommer W, Rosenbruch M. Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004, 78(7): 418-424.

Wagner KA, Hartmann PA, Trepanier LA. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *J Vet Intern Med* 2007, 21(3): 417-424.

Weiss DJ. Recognition and classification of dysmyelopoiesis in the dog: A review. *J Vet Intern Med* 2005, 19(2): 147-154.

Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Hillier A ym. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: Antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Veterinary Medicine International* 2011.

Westermeyer RR, Roy AF, Mitchell MS, Merchant SR. In vitro comparison of *staphylococcus pseudintermedius* susceptibility to common cephalosporins used in dogs. *Veterinary Therapeutics* 2010, 11(3).

Westropp JL, Sykes JE, Irom S, Daniels JB, Smith A, Keil D ym. Evaluation of the Efficacy and Safety of High Dose Short Duration Enrofloxacin Treatment Regimen for Uncomplicated Urinary Tract Infections in Dogs. *J Vet Intern Med* 2012, 26(3): 506-512.

Whittem TL, Johnson AL, Smith CW, Schaeffer DJ, Coolman BR, Averill SM ym. Effect of perioperative prophylactic antimicrobial treatment in dogs undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 1999, 215(2): 212-216.

Wiebe V, Hamilton P. Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 221(11): 1568-1571.

Willard MD. Digestive system disorders: general therapeutic principles. *Teoksessa*:

Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 4.p. Mosby, St Louis 2009a: 395-413.

Willard MD. Digestive system disorders: disorders of the peritoneum. Teoksessa:
Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 4.p. Mosby, St Louis 2009b: 476-484.