

Vurdering af forskellen på den kliniske effekt af systemisk
behandling med penicillinprokain og sulfadiazin/trimethoprim
ved bakteriel muk hos hest.



Jesper Burgaard
Årslev Dyreklinik

Hovedopgave
Fagdyrlægeuddannelsen
Vedr. sygdomme hos heste
Februar 2010

Summary

Pastern dermatitis is a common disease in horses, but there is no documentation of the use of systemic antibiotic treatment. In this study the clinical efficacy of penicillinprokain and sulfadiazin/trimethoprim was assessed on 18 horses with pastern dermatitis, and the pastern dermatitis was investigated for pathogens. In 50 % of the horses pathogenic bacteria was identified, in 16 % *Chorioptes equi* was found, and in 11 % *Trichophyton equinum* was found. There was improvement of the clinical symptoms in the majority of the horses, but no significant difference between the 2 treatments was found.

Sammendrag

Muk er en udbredt lidelse hos hest, men der foreligger ingen dokumentation om anvendelse af antibiotika til systemisk behandling. I denne undersøgelse blev den kliniske effekt af penicillinprokain og sulfadiazin/trimethoprim undersøgt på 18 heste med muk, og mukken blev undersøgt for patogener. Hos 50 % af hestene kunne påvises patogene bakterier, hos 16 % påvises *Chorioptes equi*, og hos 11 % fandtes *Trichophyton equinum*. Der var forbedring på de kliniske symptomer på de fleste af hestene, men der fandtes ikke signifikant forskel på effekten af de 2 behandlinger.

Indledning

Betegnelsen muk hos hest dækker over dermatitis i kodebøjningen eller på distale ben, og er en almindelig forekommende lidelse hos heste (1).

Muk er en fællesbetegnelse for en inflammatorisk tilstand kendetegnet ved crusta, ulcerationer, ekssudation og alopeci, men er ikke en diagnose, idet lidelsen kan have forskellig ætiologi. Bakterier er de hyppigste patogener (2)(3), men mukken kan også forårsages af mider, dermatofytose, fotosensibilisering, vasculitis og pemphigus foliaceus (4)(5).

På trods af lidelsens udbredelse er der publiceret meget få artikler om lidelsen, og der er ingen større undersøgelser om patogenese, agens og behandling.

Der foreligger i litteraturen ingen undersøgelser der belyser brugen af antibiotika til systemisk anvendelse, og der er kun publiceret en artikel om undersøgelser om topikal behandling af muk hos

hest (3). Det betyder, at viden om muk forekommer på empirisk grundlag, og at der er meget lidt evidens for, hvad der står i artikler og lærebøger.

Formålet med denne undersøgelse var, at vurdere forskellen på den kliniske effekt af 2 antibiotika til systemisk behandling, og prøve at udrede årsagen til muk hos de heste, der indgik i forsøget.

Baggrund

Miljø

Incidensen af muk er højere i vinterhalvåret end i sommerhalvåret, hvilket skyldes, at miljøet er mere fugtigt. Mudder og vand på folde, og et ofte fugtigere indeklima i stald og boksen medfører, at hestens hov og distale ben kan være fugtige i mange timer af døgnet. Fugtigheden kombineret med skidt og patogener fra miljøet gennembryder hudens immunforsvar og kan føre til udviklingen af muk (6).

Genetik

Udover miljøfaktoren er der flere endnu ikke klarlagte genetiske faktorer, idet mukken overvejende rammer hvide ben, oftere bagben end forben, og at lidelsen oftere ses hos heste end hos ponyer (7)(8). Hos koldblodsheste er der ingen forskel på benenes pigmentering (9).

Hvor varmblodsheste oftest får bakteriel muk startende i kodebøjningen og med god prognose, udvikler koldblodsheste ofte epidermal hypertrofi med kronisk betændte foci, hvilket medfører en reserveret prognose (kilde).

Ætiologi

Ved præsentation af en hest med muk afhænger de kliniske symptomer af lidelsens varighed, eventuel forudgående behandling af mukken, og som det ses i tabel 1 af de forskellige ætiologiske årsager.

Tabel 1: Primære og sekundære faktorer ved muk.

Infektiøse:	Ikke infektiøse:	Genetiske:	Disponerende faktorer
Bakterier Dermatofytose Chorieoptes equi Vaskulitis*	Fotosensibilisering Pemphigus foliacus Kontakt allergi Sarcoid Idiopatisk muk*	Ikke pigmenteret hud Shire, Clydesdales mm. Hovskæg	Klima/fugtighed Hygiejne Underlag i boksen

* : ætiopatologi ikke klarlagt.

Bakteriel muk

De klassiske muk forandringer er ofte forårsaget af bakterieinfektion, starter oftest i kodebøjningen og spredes herfra dorsalt og lateralt. Hvis bakterieinfektion ikke er til stede ved de initiale symptomer, støder der ofte bakterieinfektion til. Initialt kan ses papeldannelse og erythem. Dette opdages sjældent, da det hurtigt afløses af ekssudation, ulceration og begyndende crusta. Der kan udvikles lymfangitis og vaskulitis medførende halthed.

I litteraturen angives *Dermatophilus congulensis*, *Stafylokokkus* spp. og *Streptokokkus* spp. at være de primære bakterier som årsag til bakteriel muk hos hest (7)(10). Under danske forhold tyder det på, at *Dermatophilus* ikke er en almindeligt forekommende årsag til muk, men at de primære patogener er stafylokokker og streptokokker (11). Blandingsinfektioner er hyppige (12).

Stafylokokker er potentielle patogener som kan forårsage dermatitis, arthritis, bakteriæmi og infektion i sår hos heste, og kan påvises i tonsiller og nasopharynx og i gødningen af raske heste (13)(14). Chiers et al. undersøgte prøver fra 516 heste med dermatitis, og fandt *S. aureus* i 18 %, *S. intermedius* i 8 %, og *S. hyicus* i 5 %, ofte i blandingsinfektion (2). Som årsag til muk er *S. Aureus* den hyppigste (7)(15).

Streptokokker isoleret fra hudlæsioner hos hest er oftest β -hæmolytiske streptokokker. Shimozawa et al. fandt streptokokker i 16 % af 58 heste (15), og Chiers et al fandt streptokokker i 2 % af 516 heste med dermatitis (2).

Dermatophilus congulensis angives i litteraturen at være en hyppig årsag til muk. *D. congulensis* er en opportunistisk patogen der findes på hesten, ikke i omgivelserne (16). *D. congulensis* er en gram positiv filamentøs actinomyces, der i fugtige omgivelser kan danne motile zoospore (17). Intakt

hud er meget resistent overfor *D. congulensis*, men bliver huden våd og beskadiget, har *D. congulensis* mulighed for at etablere infektion. Infektion med *D. congulensis* manifesterer sig på 2 forskellige måder. Den ses som dermatitis på kroppen som følge af fugtig pels, hvor symptombilledet er præget af ekssudativ ikke særlig smertefuld eller kløende dermatitis, hvor hårene ofte kan pille af i ”pensler” *D. congulensis* findes også distalt på benene og i kodebøjningen som følge af, at hesten går i et fugtigt miljø. Her manifesterer infektionen sig som en fugtig ekssudativ dermatitis, muk, ofte med kraftig skorpedannelse (18).

Dermatofytose

Dermatofytoser hos hest er primært forårsaget af *Trichophyton* spp. specielt *Trichophyton equinum*, og *Microsporum equinum* (15)(19). Shimozawa et al. undersøgte 87 heste med dermatose i Japan, og fandt, at 30 % var positive for *T. equinum* og 3,4 % positive for *M. equinum* (15). Chiers et al. fandt på 516 belgiske heste kun en incidens på henholdsvis 7 % og 1 % (2). Som årsag til muk er dermatofytose sandsynligvis overdiagnosticeret, men da der ikke kan skelnes mellem bakteriel muk og muk forårsaget af dermatofytter, er det vigtigt af foretage dyrkning på Dermatofyt Test Medium. Der skal tilsættest 1-2 dråber B-vitamin til mediet da *T. equinum* var. *equinum* har behov for niacin (19).

De kliniske forandringer ligner bakteriel muk, med skorpedannelse og lichenifikation. Efterhånden som infektionen spreder sig ud, kan der være delvis vækst af hår igen centralt (19). Ubehandlet udvikler normale immunkompetente heste resistens overfor infektionen i løbet af 3-4 måneder (19), men ofte kompliceres mukken af sekundær bakterieinfektion.

Fotosensibilisering

Fotosensibilisering kan være årsag til muk. Reaktionen i huden opstår, når fotodynamiske stoffer udsættes for ultraviolet lys (20) Denne aktivering udløser frie radikaler der medfører celledskade (21)(22).

Lidelsen ses kun på ikke pigmenterede ben, og ofte kan der findes forandringer på både ben og mule hvis denne også er hvid. Fotosensibilisering kan være svær at skelne fra solskoldning, men her er det oftest mulen der er værst angrebet (20).

Fotosensibilisering kan være primær, hvor hesten spiser planter der indeholder fotodynamiske stoffer, der optages direkte i blodet eller sekundær, hvor leveren på grund af nedsat funktion ikke får deaktiveret phylloerythrin, der er et biprodukt af klorofyl, der findes i grønne planter (21).

Dermatitis forårsaget af fotosensibilisering starter med erythem, ødem og smerte, og manifesterer sig som en eksudativ dermatitis med crusta (23). Sekundær bakterie infektion kan støde til, og mukken bliver kronisk.

Pastern leucocytoclastic vasculitis

Pastern leucocytoclastic vasculitis (PLV) er en lidelse, der medfører dermatitis med erosioner og ulcerationer næsten udelukkende på den laterale side af ikke pigmenterede bagben (24). Der er ingen undersøgelser af prævalens, men PLV er sandsynligvis underdiagnosticeret (25). Lidelsens ætiopatogenese er ukendt, men sammenhængen mellem at den ses om sommeren, og på ikke pigmenterede ben tyder på, at udsættelsen for ultraviolet stråling spiller en rolle (26). Desuden kan der påvises indlejring af IgG (25)(26), og at lidelsen respondere på binyrebarkhormon tyder på et immunmedieret komponent.

Den initiale dermatitis er en mikroskopisk vaskulitis med nekrose og trombose af karvæggene. Makroskopisk er området, der ofte er afrundet, præget af en smertefuld erythematiøs eksudativ inflammation. Det kliniske billede forværres ofte hurtigt af sekundær bakterie infektion af stafylokokker, streptokokker, og eventuelt dermatophilus, hvorved lidelsen får et kronisk forløb (25). Diagnosen stilles ved biopsi i det tidlige stadie, hvor der kan påvises vaskulitis. Sekundær bakterieinfektion kan vanskeliggøre det histologiske billede.

Chronic progressive lymphoedema

Heste af koldblodsracer er disponerede for Chronic progressive lymphoedema (CPL), men også varmlods heste kan afficeres (27). Prævalensen i de forskellige koldblodsracer er ukendt, men Momke fandt en prævalens på mellem 60 og 96 % i tyske koldblodsheste, og en arvelighedsprocent på 0,14-0,20 (28). Der er ved CPL ingen prædisponering for bagben eller ikke pigmenterede ben, idet risikoen for at udvikle CPL er lige stor for alle fire ben (28)(29). Forandringerne på benene forværres med alderen, og der er signifikant korrelation mellem forandringer på benene og stigende alder (29)(30). Heste ned til 2½ års alderen kan dog have udviklet CPL (28).

CPL er en kronisk progressiv dermatitis, der er en følge af stase i det lymfatiske system medførende forandringer i proliferation og differentiation af hudens keratinocytter. Dette fører til progressiv epidermal hyperplasi og perivaskulær dermatitis domineret af T-lymfocytter (29)(31). Makroskopisk medfører det udvikling af en dermatitis præget af lichenifikation og crusta, og

efterhånden som forandringerne bliver kroniske, udvikles hyperplasi i huden, som kan strække sig fra kodebøjningen og op til knæ og hasen. Sekundær bakteriel infektion er udbredt, og medfører ofte kronisk betændte foci. Der kan være episoder med akut infektiøs lymfangitis, der er behandlingskrævende. Disse episoder er ofte tiltagende med alderen (30)(31). Geburek et al. fandt, at 73 % af heste med CPL havde pruitus (29). Dette ses også hyppigt under danske forhold hvor mange heste med CPL stamper og klør sig.

Chorioptes equi nævnes ofte som, men er ikke påvist at være årsag til CPL. Chorioptes miderne kan sammen med sekundær bakteriel infektion være medvirkende til, den til tider intense pruitus heste med CPL ofte udviser. Geburek et al. påviste i deres undersøgelse Chorioptes mider i 60 % af hestene med CPL, men fandt ingen korrelation mellem forekomsten af mider og graden af CPL (29). Diagnosen på CPL kan i de fleste tilfælde stilles på grundlag af de makroskopiske forandringer. I tvivltilfælde stilles diagnosen ved biopsi.

God pleje af hov, ben og motion har en hæmmende effekt på udviklingen af CPL (31).

Materiale og metode:

Studiedesign:

Undersøgelsen fandt sted fra medio oktober 2009 til primo februar 2010. Studiet blev gennemført som et prospektivt ikke blændet studie, hvor patienterne uafhængigt af de kliniske symptomer på mukken blev opdelt i 2 cirka lige store grupper. Den ene gruppe fik sulfadiazin/trimethoprim per os, og den anden gruppe fik penicillinprokain intramuskulært, begge i 10 dage. Var hesten i behandling med salve, blev denne behandling seponeret, og benet fik ro i 5 dage før første undersøgelse.

Inklusionskriteriet var heste og ponyer med bakteriel muk i eller omkring kodebøjningen, som var alvorlig nok til at systemisk antibiose kunne anbefales. Det vil sige med profund dermatitis med ulceration, ekssudat, crusta og erythem, eventuelt alopci, ødem og halthed. Et ben per hest indgik i undersøgelsen. Heste hvor patogene bakterier ikke kunne påvises ved bakteriologisk undersøgelse, indgik i undersøgelsen såfremt der ikke kunne påvises skabsmider eller dermatofytose.

Eksklusionskriterier var heste, hvor der ikke kunne påvises bakterier ved bakteriologisk undersøgelse, men hvor der kunne påvises skabsmider eller dermatofytose, og anden betydende sygdom hos hesten, der ikke var relateret til mukken.

Heste:

Der indgik 18 heste i forsøget fordelt med 10 hopper og 8 vallakker. Hestene var fordelt med 11 Dansk Varmblod, 1 Hollansk Varmblod, 2 Oldenburger, 1 Traver, 2 Irish Cob og 1 Friser.

Hestene var mellem 3 og 21 år gamle med en gennemsnitsalder på 9,1 år. 13 havde muk på ikke pigmenterede ben, og 5 havde muk på pigmenterede ben. Tre havde kronisk muk over flere år. Fem havde haft muk mere end 3 måneder, og 10 havde haft muk under 3 uger.

En hest havde ved første undersøgelse let dermatitis ved basis af ørene bilateralt, ellers havde ingen af hestene andre lidelser.

Klinisk undersøgelse:

Hver hest gennemgik en klinisk undersøgelse på dag 1 og på dag 10. Om nødvendigt benyttedes sedation, området blev barberet og crusta renses af med behandlet hånd.

Seks parametre blev bedømt i 4 grader, som var: ingen = 0, let =1, middel =2, og svær = 3. De seks målte parametre var halthed, ødem, ekssudat, crusta, alopeci og erythem.

Der blev taget 2 tape test for *Chorioptes equi* fra det barberede område, og der blev taget svaber på objektglas af crusta, der farvedes med Hæmacolor på klinikken for identifikation af *Dermatophilus congolensis*. Begge dele blev undersøgt ved mikroskopi på klinikken. Der blev taget materiale fra læsionens margin til dyrkning på Dermafyt test (Kruuse, Langeskov) for undersøgelse for *Trichophyton* og *Microsporum*. Der tilsattes 2 dråber Becoplex til vækemediet. Prøven blev tilset daglig for vækst og farveskift. Der blev taget steril svaber til bakteriologi som blev inkuberet et døgn på blodagar i varmeskab ved 38 grader, og bakterier herfra blev sendt til Institut for Veterinær Patologi KU Life til bakteriologisk dyrkning og resistensbestemmelse. Der blev taget farve fotografier af det valgte ben på dag 1.

På 10. dagen blev forandringerne igen vurderet på de seks parametre, og der blev taget farvefotografi igen. Den kliniske score blev målt som klinisk score dag 10 subtraheret klinisk score dag 1.

Behandling:

Ejeren blev informeret om, at hesten skulle stå tørt i behandlingsperioden. Systemisk behandling med antibiotika blev påbegyndt med Norodine Vet fra Scanvet indeholdende sulfadiazin/trimethoprim i forholdet 5:1, dosis 30 mg aktivt stof pr. kg hest 2 gange daglig i 10

dage, eller Penovet Vet fra Boehringer Ingelheim indeholdende Benzylpenicillinprokain 300.000 IE/ml, dosis 20.000 ie pr. kg hest 1 gang daglig i 10 dage.

Desuden fik hestene Equipalazone Vet fra Scanvet indeholdende Fenylbutazon 1 g pr. brev. Første dag 1 g pr.100 kg hest dog maksimum 4 g og på 2. dagen med ½ g pr.100 kg. hest.

Der blev ikke givet lokal behandling i forsøgsperioden, men området måtte skylles med vand, og derefter tørres godt op.

Resultater:

Ingen af hestene havde forværring af symptomerne i behandlingsperioden. Tabel 2 og 3 viser den kliniske score på de 6 symptomer, dvs. score dag 10 subtraheret score dag 1:

Tabel 2. Klinisk score på penicillinprokain på den enkelte hest

Symptom/hest	A	B	C	D	E	F	G	H	I	Sum
Halthed	0	0	1	1	1	0	0	0	0	3
Ødem	1	1	2	1	1	0	0	0	1	7
Ekssudat	2	2	2	1	1	1	1	1	1	12
Crusta	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Alopeci	3	1	0	0	0	0	1	1	1	7
Erythem	2	2	2	1	0	1	0	1	1	10

Tabel 3. Klinisk score på sulfadiazin/trimethoprim på den enkelte hest

Symptom/hest	A	B	C	D	E	F	G	H	I	Sum
Halthed	2	2	2	0	0	0	0	0	0	6
Ødem	1	3	2	1	0	0	1	0	0	8
Ekssudat	1	2	2	0	2	1	2	1	0	11
Crusta	0	0	1	0	1	1	1	0	0	4
Alopeci	0	1	1	0	1	1	1	0	0	5
Erythem	1	2	1	0	2	1	1	1	0	9

Indenfor hver af de to behandlingsgruppe blev Wilcoxon matched-pairs signed-ranks testen anvendt til at teste for ændring i graden af de enkelte symptomer fra dag 1 til dag 10. Resultaterne fremgår af tabel 4 og 5. Da der testes 6 gange for hver behandling justeres P-værdien med Standard Bonferroni Korrektur. Der testes med et signifikansniveau på 95 %.

Tabel 4. Forbedring af de enkelte parametre på gruppen på penicillinprokain.

Penicillin	Forbedring	Rang-sum	Stabil	Rang-sum	Just. var.	p-værdi
Halthed	3	24	6	21	48,00	0,4998
Ødem	6	39	3	6	65,25	0,0948
Ekssudat	9	45	0	0	66,38	0,0342
Crusta	8	44	1	1	60,50	0,0282
Alopeci	5	35	4	10	63,25	0,1668
Erythem	7	42	2	3	68,25	0,0666

Tabel 5. Forbedring af de enkelte parametre på gruppen med sulfadiazin/trimethroprim.

Sulfa	Forbedring	Rang-sum	Stabil	Rang-sum	Just. var.	p-værdi
Halthed	3	24	6	21	48,00	0,4998
Ødem	4	30	5	15	57,00	0,2814
Ekssudat	7	42	2	3	68,25	0,0666
Crusta	4	30	5	15	56,25	0,2730
Alopeci	6	39	3	6	63,38	0,0858
Erythem	8	44	1	1	68,00	0,0456

Gruppen med penicillinprokain har signifikant forbedring på parametrene ekssudat og crusta.

Gruppen med sulfadiazin/trimethroprim har signifikant forbedring på parametret erythem.

De to behandlingsgrupper sammenlignes med Mann-Whitney testen, der tester forskellen af forbedringer de to behandlinger imellem. Resultatet fremgår af tabel 6.

Tabel 6. Forskel på behandling med penicillinprokain og sulfadiazin/trimethroprim.

	Sulfa(rank-sum)	Penicillin(rank-sum)	Just. var.	p-værdi
Halthed	90	81	89,34	0,634
Ødem	78	93	106,01	0,466
Ekssudat	84	87	104,82	0,884
Crusta	67,5	103,5	85,76	0,052
Alopeci	84	87	104,96	0,884
Erythem	88,5	82,5	107,21	0,772

Justering af P-værdien med Standard Bonferroni Korrektur viser, at der for ingen af symptomerne kan detekteres en signifikant forskel mellem penicillinprokain og sulfadiazin/trimethroprim.

Procentvis forbedring af de kliniske symptomer fremgår af tabel 7.

Tabel 7: Kliniske forandringer og forbedring i antal:

Parameter	% af heste	% forbedring i antal
Halthed	39 %	86 %
Ødem	67 %	92 %
Ekssudat	94 %	94 %
Crust	100 %	67 %
Alopeci	89 %	87 %
Erythem	77 %	93 %

Bakteriologi

Hos 50 % af de 18 heste kunne der påvises renkultur af patogene bakterier. De fordelte sig med 5 Stafylokokkus aureus hvoraf 2 i blandingskultur med Stafylokokkus intermedius. Tre med koagulase negativ stafylokok og 1 havde Escherichia coli infektion.

Hos 4 blev der påvist Bacillus species., 3 havde uspecifik blandingskultur og 2 var sterile.

Dermatophilus congulensis blev ikke påvist blandt de 18 heste.

Ved resistensundersøgelse var 2 af 11 bakterier følsomme for penicillin, og 11 af 11 var følsomme for sulfadiazin/trimethoprim som det kan ses i tabel 8:

Tabel 8. Bakteriologiske fund og resistensbestemmelse.

Hest	Bakterie ved bakteriologisk undersøgelse	Penicillin	Sulfa/TMP
1	Bacillus	-	-
2	Blandingsflora	-	-
3	Stafylokokkus aureus	R	S
4	Blandingsflora	-	-
5	Steril	-	-
6	Stafylokokkus aureus	R	S
7	Koagulase negativ stafylokok	R	S
8	Steril	-	-
9	Blandingsflora	-	-
10	Bacillus	-	-
11	Stafylokokkus aureus	R	S
12	Koagulase negativ stafylokok	R	S
13	Bacillus	-	-
14	Bacillus	-	-
15	Escherichia coli	R	S
16	Koagulase negativ stafylokok	R	S
17	Stafylokokkus aureus / Stafylokokkus intermedius	R / S	S / S
18	Stafylokokkus aureus / Stafylokokkus intermedius	R / S	S / S

Dermafyt test:

To heste var positive for Trichophyton.

Chorioptes mider:

Der blev fundet Chorioptes equi mider på 3 heste.

Mulige bivirkninger:

I gruppen med sulfadiazin/trimethoprim havde 2 heste lettere diarre af 2 dages varighed. I gruppen med penicillin var 5 heste ømme i halsregionen på 10. dagen. To af de 5 havde hævelser på halsen, og var betydelig ømme.

Diskussion:

I denne undersøgelse blev 18 heste med muk undersøgt med henblik på vurdering af effekten af systemisk antibiotika behandling i 10 dage, og det blev forsøgt at påvise patogener som årsag til, eller som vedligeholdte denne.

Der kunne ikke påvises statistisk signifikant forskel på effekten af de 2 behandlinger. Dette kan skyldes, at der kun er mindre forskel på effekten af de 2 antibiotika, eller at prøvestørrelsen var for lille.

Syvoghalvfjerds % af hestene havde rimelig til god effekt af antibiotika behandlingen, uanset om det var penicillinprokain eller sulfadiazin/trimethoprim.

Dette er i modstrid med, at der kunne påvises patogene bakterier i 50 % af de undersøgte mukpatienter, og at 82 % af disse ved resistensundersøgelse var resistente overfor penicillin og følsomme overfor sulfadiazin/trimethoprim.

Årsagen til dette kunne være, at det er tvivlsomt om de patogene bakterier der kunne påvises ved bakteriologi, også er de primære patogener, der forårsager mukken, eller at de er en del af den bakterielle flora af bakterier, der er til stede i mukken. Bacillus species og blandingsflora forekom ved 39 % af dyrkningerne. Disse bakterier tillægges ikke betydning for mukken, men der er ingen undersøgelser der beviser, at de ikke har en effekt på vedligeholdelsen af det inflammatoriske

respons, der præger en kronisk muk. Endvidere kan der være forskel på bakteriers vækst og følsomhed in vivo og ved in vitro. Fordelingen af bakterier var sammenlignelig i de 2 grupper.

Alle hestene fik Equipalazone (Scanvet) indeholdende phenylbutazon per os de 2 første dage af undersøgelsen. Årsagen til dette var at dæmpe smerte og mindske ødem, men behandlingen med phenylbutazon kan have påvirket den kliniske score på dag 10 idet behandlingen kan mindske de inflammatoriske symptomer.

For majoriteten af hestene blev benet med muk holdt mere tørt i behandlingsperioden end i den forudgående periode før behandling. Effekten af at få benet tørret op, havde sandsynligvis en positiv effekt på den kliniske score på dag 10.

Hos de heste hvor der påvistes stafylokok infektion, var ulcerationerne præget af smerte ved palpation, hvilket er karakteristisk for dermatitis forårsaget af stafylokokker (7). Disse heste burde ikke være blevet bedre på penicillinbehandlingen ifølge resistensundersøgelsen. Ved resistensundersøgelsen vurderes bakteriernes MIC (Minimal Inhibitory Concentration) værdi for det pågældende antibiotikum. Det betyder, at hvis der er højere koncentration af penicillin i dermis end ved resistensbestemmelsen, kan penicillin alligevel have en baktericid effekt. Derimod ses der ikke en forstærket effekt af at give højere koncentration af penicillin og sulfadiazin/trimethoprim end den anbefalede, da det er længden af tid hvor koncentrationen er over bakteriens MIC, og ikke en højere plasmakoncentration, der har betydning (32).

MIC værdierne for penicillin og sulfadiazin/trimethoprim kendes ikke for cutis og subcutis hos heste, men da dermis kun modtager cirka 5 % af hjertets output (33), vil den forventede koncentration af penicillin sandsynligvis være mindre end i muskelvæv med mere, hvor blodgennemstrømningen er større. Det er derfor en mulighed, at koncentrationen af penicillin vil være under MIC værdien, når doseringsanbefalingen for penicillin følges.

Ved brug af sulfadiazin/trimethoprim anbefales det ifølge producenten af Norodine pasta (Scanvet), at bruge en dosis på 60 mg aktivt stof per kg hest ved dermatitis, hvilket sandsynligvis hæver koncentrationen af antibiotika i dermis.

I denne undersøgelse kunne der identificeres patogene bakterier i 50 % af prøverne. I et speciale gennemført i sensommeren 2009 på KU-life, blev der påvist patogene bakterier i 71 % procent af 21 prøver fra muk (11), og Thomas et al. fandt patogene bakterier i 76 % af prøverne i deres forsøg med 21 heste med muk (3). Fordelingen af bakterierne ses i tabel 9.

Tabel 9. Patogene bakterier påvist hos heste med muk.

Bakterie i % af antal prøver:	Thomas et al. n = 21	Baunbæk & Hed n = 21	Burgaard n = 18
Stafylokokkus aureus	71 %	24 %	28 %
Stafylokokkus intermedius	0 %	5 %	11 %
Koagulase negativ stafylokok	14 %	0 %	17 %
Streptococcus Dysgalactiae ssp. Equisimilis	0 %	43 %	0 %
Escherichia coli	0 %	0 %	6 %
Dermatophilus congulensis	0 %	0 %	0 %

Som det ses af tabel 9 er *S. aureus* ofte involveret i kronisk muk, og er sandsynligvis den hyppigste patogen (3)(7). I denne undersøgelse var 81 % af påviste stafylokokker resistente overfor penicillin. Shimizu et al. fandt i en undersøgelse af 76 tilfælde af *Stafylokokkus aureus* isoleret fra heste inklusiv muk, at 56 % var resistente overfor penicillin (34). Chiers et al. fandt, at 30 % af 128 stafylokokker isoleret fra dermis hos hest var resistente overfor penicillin og under 1 % resistente overfor sulfa/tmp (2).

I denne undersøgelse var alle isolerede stafylokokker følsomme for sulfadiazin/trimethoprim. Der er udbredt resistens overfor sulfonamider, men i kombination med trimethoprim er de fleste stafylokokker følsomme (32).

Om der skal vælges topikal eller systemisk behandling af en hest med muk afhænger af de kliniske symptomer, gener og varighed af mukken. Ved lettere inflammation anbefaler LIFE Equine Antibiotic/Antimicrobial Policy (KU) vask med klorhexidin eller povidon/iod shampoo som første valg. Som andet valg anbefales at bruge mupirocin eller eniconazol topikalt, og som tredje valg trimethoprim eller penicillin.

Er mukken ikke væk efter få dages vask med klorhexidin eller povidon/iod shampoo, bør behandlingen suppleres. Mupirocin kan ikke fås i Danmark, men angives i litteraturen at have god effekt (10)(35). Eniconazol er et svampemiddel, og da incidensen af dermatofytose i muk er lav (2)(10), må effekten af eniconazol forventes at være lav.

Er hesten halt, er der ødem eller vaskulitis, eller er inflammationen kronisk og responderer ikke på topikal behandling er systemisk antibiotikose indiceret (5).

Tredje valg ifølge vejledningen er trimethoprim eller penicillin. I denne undersøgelse, der er den eneste af systemisk behandling af muk, er der ikke forskel på effekten af behandlingen mellem sulfadiazin/trimethoprim og penicillinprokain, og det kan derfor ikke konkluderes, at det ene præparat bør vælges frem for det andet, og valg af antibiotika bør vælges efter bakteriologisk dyrkning og resistensbestemmelse.

De kliniske forandringer blev i denne undersøgelse vurderet på 6 parametre. Parametrene ekssudat, ødem, alopeci og halthed havde forbedring i mellem 86-94 % af tilfældene. Dog kunne der kun vises signifikant forbedring på ekssudat og crusta for penicillinprokain og kun erythem for sulfadiazin/trimethoprim. Ved første undersøgelse havde 100 % af hestene crusta og erythem. Disse 2 parametre var også de parametre med den laveste procentvise forbedring, idet kun mellem 67- 72 % blev bedre. Crusta er en gennemgående klinisk forandring ved muk (3)(10), og selv om crusta blev rensat af ved 1. undersøgelse, var der crusta igen ved 2. undersøgelse.

Dermatophilus congulensis angives at være en hyppig årsag til muk (10). I denne undersøgelse blev de 18 heste undersøgt for *Dermatophilus congulensis* ved mikroskopi på klinikken, hvor *Dermatophilus congulensis* kan påvises, idet den under vækst deler sig i parallelle kæder (rail track), der er karakteristisk for *Dermatophilus* (16)(36). I et nyligt afleveret dansk speciale blev der

ikke påvist *Dermatophilus congulensis* i 21 bakteriologiske prøver fra muk heste (11). Thomas et al. kunne heller ikke påvise *Dermatophilus congulensis* i deres undersøgelse af 21 heste med muk i 2009 (3).

Dermatophilus congulensis blev ikke fundet i denne undersøgelse. En hest havde dog ”klassiske” symptomer på infektion med *Dermatophilus*, med mange mindre foci med ekssudativ dermatitis hvor hårene kunne trækkes af i ”pensler”. Denne hest havde *Stafylokokkus aureus* i renkultur.

Ud fra ovenstående er den kliniske relevans af *Dermatophilus congulensis* i forbindelse med muk sandsynligvis overvurderet.

I litteraturen angives dermatofytose ikke at være en almindelig forekommende årsag til muk men med stor differentialdiagnostisk betydning (2)(10)(36). Normalt vil der være en normalflora af bakterier og svampe i området omkring kodebøjningen, så omhyggelig forberedelse og prøveudtagning er vigtigt. *Trichophyton* og *Microsporum* er påvist ved muk (6), hvorimod *Malassezia* spp. ikke er relevante i denne sammenhæng (36). Hos 11 % af hestene i denne undersøgelse kunne der påvises vækst af *Trichophyton* ved dyrkning, men den kliniske betydning af infektionen i disse tilfælde var tvivlsom.

Chorioptes Equi mider blev påvist ved 16 % af hestene. Fundet af 1 mide på 1 dansk varmblod indikerede en rask smittebærer uden kliniske symptomer eller gener af infektionen.

De 2 andre heste hvor der påvist *Chorioptes* mider var en friser og en dansk varmblod. Begge havde kronisk muk med lichenifikation og fissurdannelse på alle 4 ben. Hos begge heste blev der påvist *S. aureus* i blandingskultur med *S. intermedius*. *Chorioptes* miderne spiller en rolle som primær patogen, og ses ofte med sekundær bakterieinfektion (37).

I denne undersøgelse blev der taget 2 x 6 cm tape test. Dette er sandsynligvis for lidt til med rimelig sikkerhed, at kunne fastslå, om hesten er inficeret med *Chorioptes* mider. En hest havde 28 mider på den ene tape test, og 8 på den anden, hvilket indikere at det kan være et problem at påvise *Chorioptes* mider hvis hesten kun er lavgradig inficeret. Testen bør tages det dybeste sted i kodebøjningen eller imellem hudfolder, hvis de er til stede (37).

Konklusion

I denne undersøgelse kunne der ikke påvises signifikant forskel på den kliniske effekt af behandling af heste med muk med penicillinprokain og med sulfadiazin/trimethoprim. Både i gruppen der blev behandlet med penicillinprokain og i gruppen med sulfadiazin/trimethoprim, var der positiv effekt af behandling. Forbedringen var dog kun signifikant på parametrene crusta og ekssudat i gruppen med penicillinprokain og på erythem i gruppen med sulfadiazin/trimethoprim.

Bakterieinfektion er oftest sekundær, og hestens tilstand bedres på behandling med systemisk antibiotika, men at holde benene tørre og rene er vigtigt for at undgå recidiv.

Perspektivering

Idet muk er en multifaktionel lidelse som for nuværende behandles på empirisk grundlag, er der behov for yderligere undersøgelser for at klarlægge patogenese af og behandling af muk.

Et hjælpemiddel til behandling af muk kan være en protokol med et score system for at klassificere mukken. Et sådant score system skal være simpelt og med få parametre for at kunne bruges i praksis.

Taksigelser

Tak til Scanvet og Boehringer Ingelheim for økonomisk bistand til projektet.

Litteraturliste:

- 1) Knottenbelt, D.C., (2009) Pascoe's Principles and Practice of Equine Dermatology. Saunders Elsevier, pp 273-275.
- 2) Chiers, K., et al. (2003) Bacteriological and mycological findings, and in vitro antibiotic sensitivity of pathogenic staphylococci in equine skin infections. The Veterinary Record 152, pp 138-141.
- 3) Thomas, J., et al. (2009) Randomised controlled trial of the treatment of pastern dermatitis with a formulation containing kunzea oil. The Veterinary Record 164, pp 619-623.
- 4) Scott, D. W., Miller, W. H., (2003) Miscellaneous skin diseases. In Equine Dermatology. W. B. Saunders. Pp 647-697.
- 5) Risberg, Å.I., Webb, C.B., Cooley, A.J., Peek, S.F., Dariem, B.J., (2005) Leucocytoclastic vasculitis associated with Staphylococcus intermedius in the pastern of a horse. The Veterinary Record 156, pp 740-743.
- 6) Pilsworth, R. C., Knottenbelt, D. C., (2006) Skin Diseases Refresher. Pastern and heel dermatitis. Equine Veterinary Education 18, pp 93-95.
- 7) Knottenbelt, D.C., (2009) Pascoe's Principles and Practice of Equine Dermatology. Saunders Elsevier, p 473.
- 8) Mills, N., Knottenbelt, D., (2004) Mud fever: the role of silver therapy. Veterinary times. 13th September 2004.
- 9) Geburek, F., et al., (2005) Alterations of epidermal proliferation and cytokeratin expression in skin biopsies from heavy draught horses with chronic pastern dermatitis. Veterinary Dermatology 16, pp 373-384.
- 10) Akucewich, L. H., Yu, A. A., (2007) Equine Pastern Dermatitis. Compendium: Equine edition July/August 2007, pp 214-227.
- 11) Baunbæk, G, M, F., Hed, J. M., (2009) Non publish Master's thesis: The clinical efficacy of a paste containing Ricinus communis for treatment of equine pastern dermatitis. Department of Large Animal Science, University of Copenhagen.
- 12) Devriese, L.A., Vlaminck, K., Keersmaecker, D. (1983) Staphylococcus hyicus in skin lesions of horses. Equine Veterinary Journal 15, pp 263-265.
- 13) Hajek, V., et al. (1974). A study of staphylococci from upper respiratory tract of different animal species. Physiological properties of staphylococcus aureus strains from horses. Zentralbl. Bakteriell. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg., 1 Orig. A 229, pp 429-435.

- 14) Shimizu, A., Kato, E., (1979) Bacteriophage typing of *Stafylococcus aureus* from horses in Japan. *Japanese Journal of Veterinary Science* 41, pp 409-412.
- 15) Shimozawa, K., et al. (1997) Fungal and Bacterial Isolation from Racehorses with Infectious Dermatitis. *Journal of Equine Science*. Vol 8, No 4, pp 89-93.
- 16) Pilsworth, R.C., Knottenbelt, D., (2007) Skin Diseases Refresher, Dermatophilosis (rain scald). *Equine veterinary Education* 19 (4), pp 212-214.
- 17) Burd, E. M., et al. (2007) Pustulær Dermatitis caused by *Dermatophilus congulensis*. *Journal of Clinical Microbiology*, May 2007, pp 1655-1658.
- 18) Knottenbelt, D.C., (2009) Pascoe's Principles and Practice of Equine Dermatology. Saunders Elsevier, p 158.
- 19) Marsella, R., (2009) Fungal Skin Diseases. In: Robinson, N.E., *Current Therapy in Equine Medicine* 6. Saunders Elsevier, p 687.
- 20) Boord, M., (2002) Photosensitivity. In: Robinson, N.E. (Ed.) *Current Therapy in Equine Medicine*. Saunders, pp 174-176.
- 21) Woods, P., (1995) Internal diseases that have skin lesions. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 11, pp 111-126.
- 22) Petersen, A. D., Schott, H. C., (2005) Cutaneous Markers of Disorders Affecting Adoult Horses. *Clinical Techniques in Equine Practice* 4, pp 324-338.
- 23) Pilsworth, R.C., Knottenbelt, D.C., (2007) Skin Diseases Refresher- photosensitiation and sunborn. *Equine Veterinary Education* 19, p 32.
- 24) Logas, D. B., Barbet, J. C., (1999) Diseases charactized by ulceration, exudation and crusting of the distal extremities. *Equine Medicine and Surgery*. Mosby, St. Louis, pp 1929-1931.
- 25) Knottenbelt, D.C., (2009) Pascoe's Principles and Practice of Equine Dermatology. Saunders Elsevier, pp 273-275.
- 26) Stannard, A., (2000) Micellaneous. *Veterinary Dermatology* 11, pp 217-223.
- 27) Akucewich, L., (2005) Equine pastern dermatitis. *The north American Veterinary Conference – 2005 Proceedings*, pp 85-88.
- 28) Momke, S., Distl, Ottmar., (2007) Molecular Genetic Analysis of the ATP2A2 Gene as Candidate for Chronic Pastern Dermatitis in German Draft Horses. *Journal of Heredity* 98(3), pp 267-271.
- 29) Geburek, F., et al. (2005) Alterations of epidermal proliferation and cytokeratin expression in skin biopsies from heavy horses with chronic pastern dermatitis. *Veterinary Dermatology* 16, pp 373-384.

- 30) Wallraf, A., et al. (2004) Untersuchung zur Prävalenz von Mauke bei deutschen Kaltblutpferderassen. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 117, pp 148-152.
- 31) DeCock, H., Ferraro, G.L., (2009) Chronic progressive Lymphedema in Draft horses. In: Robinson, N.E., Sprayberry, K.A., (Eds.), *Current Therapy in Equine Medicine*. Saunders Elsevier, pp 703-706.
- 32) Winther, L., (2008) Systemisk anvendelse af antibiotika til heste – en oversigtsartikel for hestepraktiserende dyrlæger. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 6, pp 22-29.
- 33) Bloom, P. B., (2009) Topical Treatments for Skin Disease. In: Robinson, N. E., Sprayberry, K. A. (Eds.), *Current Therapy in Equine Medicine*. Saunders Elsevier, p 672.
- 34) Shimizu, A., Kato, E., (1979) Bacteriophage typing of *Stafylococcus aureus* from horses in Japan. *Japanese Journal of Veterinary Science* 41, pp 409-412.
- 35) Yu, A.A., (2003) Pastern dermatitis, in *Current therapy in Equine Medicine*, ed 4. Philadelphia, WB Saunders, pp 201-203.
- 36) White, S., (2005) Equine Bacterial and Fungal Diseases: A Diagnostic and Therapeutic Update. *Clinical Techniques in Equine Practice* 4, pp 302-310.
- 37) Knottenbelt, D.C., (2009) *Pascoe's Principles and Practice of Equine Dermatology*. Saunders Elsevier, pp 191-193.