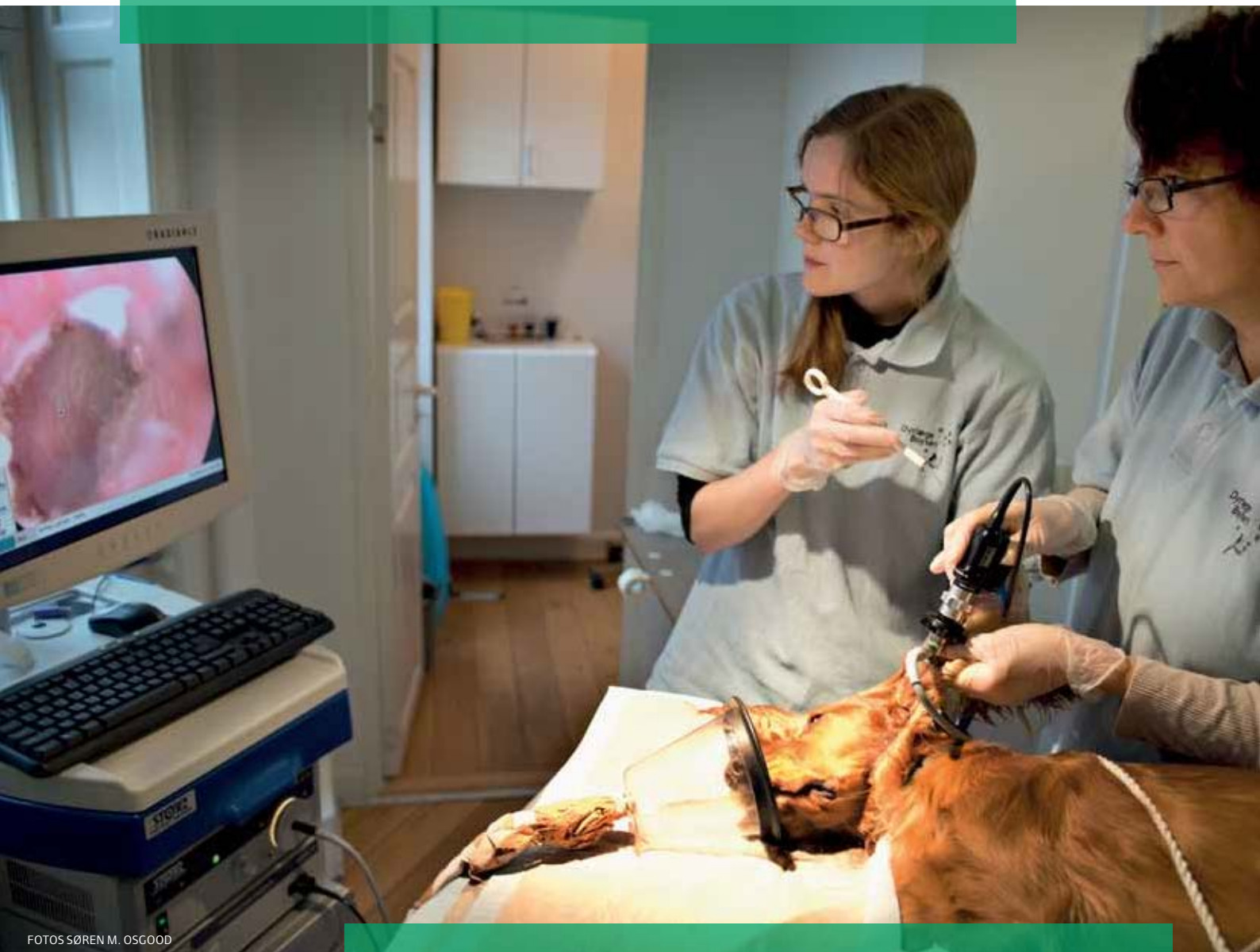


UNDERSØGELSE AF ØRERENSEMIDLER til otitis externa hos hund



FOTOS SØREN M. OSGOOD

På det danske marked findes 21 forskellige ørerensmidler, som bruges i stor udstrækning i almen praksis. Dokumentation for effekt og toksicitet mangler for de fleste, eftersom der er tale om frihandelsprodukter. Der er følgelig risiko for fejlbehandlinger, fordi dyrlægen ikke har denne væsentlige produktinformation til rådighed. Artiklens forfattere opfordrer lægemiddelindustrien til at lade produkterne registrere som lægemidler.

JUNE BERG¹ • DESIREE GROEGLER¹ •

LENE BOYSEN²

¹DYRLÆGE

²DYRLÆGE, SPECIALDYRLÆGE, PH.D.

I de senere år er der sket et paradigmeskift i behandling af otitis externa hos hund. Ørerensmidler har med sine mange terapeutiske fordele erstattet brugen af antibiotikaholdige øredråber og indgår nu som en fast del af behandlingsproceduren for otitis externa på de fleste dyreklinikker. Kan ørerensmidlerne leve op til dette ansvar? Kan dyrlægen med samvittighedsfuldhed bruge et ørerensmiddel, hvor effekt og toksicitet ikke er veldokumenteret?

I det følgende fremlægges resultaterne af en undersøgelse af indholdsstofferne i ørerensmidler på det danske marked, og produkterne diskuteres.

Problemstillingen

I en tid med fokus på rationelt brug af antibiotika og nedsættelse af risiko for resistens er behovet for topikale midler uden antibiotika taget til. Det gælder såvel antimikrobielle shampooer som ørerensmidler til øregangsbetændelse.

Fordelen ved midlerne er, at de udøver deres effekt lokalt direkte på agens, og påvirker dermed ikke den kommensale flora i resten af kroppen - i modsætning til systemiske antibiotika. Brugen af antiseptika kan i nogle tilfælde erstatte antibiotikaholdige midler og på den måde nedsætte risikoen for udvikling af antibiotikaresistens.

For dyrlægen i praksis er det et problem, at næsten alle topikale midler er frihandelsprodukter, klassificeret som plejeprodukter, der ikke skal efterleve samme skrappe registreringskrav som lægemidler. Der findes reelt set ingen krav til plejeprodukter, og en importør må sælge uden at skulle fremvise dokumentation for effekt og toksicitet til hverken myndighed eller dyrlæge.

I Danmark er kun én shampoo registreret som lægemiddel, Malaseb[®], til brug mod seborrheisk dermatitis. Intet ørerensmiddel er dags dato registreret.

Table 1. Ørerensmidler på det danske marked, hvor firma, produkt, indholdsstoffer og pH er angivet. De fleste indholdsstoffer er angivet, og koncentrationen er noteret, hvor det er blevet oplyst. Alle firmaer har givet tilladelse til offentliggørelse af data. Det er noteret om produktet er kendt ototoksisk, kendt ikke-ototoksisk eller har ukendt ototoksicitet. Vurdering af ototoksiciteten er subjektiv og baseret på koncentrationen af propylenglykol og viden om ototoksicitet af øvrige indholdsstoffer som fx carbamid peroxid. Der er målt pH med indikatorpapir (10 klinikker). Hvor denne ikke er i overensstemmelse med firmaernes oplysninger, er sat en asterisk (*).

Firma	Produkt	Indhold	pH	Ototoksicitet
Bayer	Vetriderm ørerens	Propylenglykol (>10 %), citronsyre	5	Kendt ototoksisk
Chemvet	Dermaotic	Mælkesyre, salicylsyre, propylenglykol, chitosan	5-6	Ukendt
Dechra	Triz Aural	Triz EDTA	7.8-8.2* ¹	Kendt ikke ototoksisk
Dechra	Triz Chlor Flush	Klorhexidin (0,15 %), triz EDTA	7.8-8.2	Kendt ikke ototoksisk
Dechra	Cerum aural	Squalan (22 %), isopropyl myristat	ikke oplyst* ²	Kendt ikke ototoksisk
Dechra	Clean aural	Propylenglykol (30 %), isopropyl alkohol, citronsyre, menthol, chlorothymol, thomethamin	6.3	Kendt ototoksisk
Dechra	Clean aural sensitive	Glycerin, polysorbat	6.5	Ukendt
Dechra	Malcetic aural	Borsyre (2 %), eddikesyre (2 %)	4.4-4.9	Ukendt
Diafarm	Ear cleaner	Propylenglykol (25-50%), borsyre (1-5%), isopropyl alkohol (1-5 %), ethanol (<1 %)	4-5	Kendt ototoksisk
Diafarm	Ear cleaner alkohol fri	Propylenglykol (>50%), klorhexidin (<0,1 %)	4-5	Kendt ototoksisk
ICF (Dr. Baddaky)	Cloxyderm oto	Klorhexidin (0,05 %), mælkesyre, salicylsyre	3,5	Ukendt
ICF (Dr. Baddaky)	Otodine	Klorhexidin (0,15%), triz EDTA, propylenglykol (<5 %)	8	Kendt ikke ototoksisk
ICF (Dr. Baddaky)	Otoprof	Propylenglykol, dioctyl sodium sulphosuccinat, carbamid peroxid	8	Kendt ototoksisk
ICF (Dr. Baddaky)	Cloxyderm spot gel	Klorhexidin (0,3 %)	7	Ukendt
ICF (Dr. Baddaky)	Before X	Triz EDTA	8	Kendt ikke ototoksisk
ICF (Dr. Baddaky)	Otoact	Squalan (1-5 %), Salicylsyre (1-5 %), Kamille, Garvesyre (0,1-1 %)	5,5	Ukendt
MSD	Otoclean	Mælkesyre, salicylsyre, propylenglykol, polyætylen glykol, glycerol, oliesyre	7* ³	Ukendt
Orion	Aptus Otoyyme ørerens	Mælkesyre (5-10%), propylenglykol (80-90%), lysozym	7	Kendt ototoksisk
Vetfamily	Vetpro ørerens	Propylenglykol (50 %), Klorhexidin (<1 %)	7	Kendt ototoksisk
Virbac	Epiotic	Salicylsyre (0,1%), monosaccharider, PCMX, EDTA, polysaccharider, natriumdokusat (0,5 %)	7	Ukendt
Virbac	Ørerens med anti-odeur	Glycerider, sorbitan monolaurat, EDTA, citrus ekstrakt	7	Ukendt

*¹ På indikatorpapir er målt pH 9-10., *² På indikatorpapir er målt pH 6., *³ På indikatorpapir er målt pH 4,5-5,5.

Table 2. Oversigt over studier af effekt og ototoksicitet af indholdsstoffer i ørerensmidler. Der er udvalgt en række af de hyppigst forekommende indholdsstoffer. Det har ikke været muligt at finde information om effekt og toksicitet af samtlige indholdsstoffer.

Indholdsstof	Studier ang. ototoksicitet	Opsummering	Studier ang. effekt	Opsummering
Borsyre	Öztürkcan S. et al. (2009) (marsvin)	Borsyre 4 % i 70 % alkohol -> ototoxisk Borsyre 4 % i destilleret vand = ingen forskel ift. saltvand	Bassett R. J. et al. (2004) (hund)	2 % eddikesyre/2 % borsyre effektivt til behandling af malassezia (5 min kontakt). Forebyggelse ej succesfuld ved 1 x ugentlig applikation
Carbamid peroxid	Mansfield P. D. et al. (1997) (marsvin + hund)	Toxicitet af opløsning indeholdende carbamid peroxid, dog ikke ren opløsning, indeholdt også andre agenser som f.eks. propylenglykol. Umuligt at sige hvad toxicitet skyldtes		
	Nader M-E. et al. (2007) (chinchilla)	Testet: Hydrogenperoxid. Ingen forskel ml. gruppe med 3 % hydrogenperoxid sammenlignet med saltvand. (OBS. hos begge grupper sås dog signifikant forhøjede tærskelværdier efter forsøget)		
Eddikesyre	Ikeda K. et al. (1989) (chinchilla)	Eddikesyre 2 % førte til lavere pH i væsken i det indre øre samt fald i det endocochleare potentiale. Eddikesyre 2 % + propylenglykol 3 % forværrede effekten	Bassett R. J. et al. (2004) (hund)	2 % eddikesyre/2 % borsyre effektivt til behandling af malassezia (5 min kontakt). Forebyggelse ej succesfuld ved 1 x ugentlig applikation
	Jinn T. H. et al. (2001) (på celler fra chinchilla-ører i laboratorie)	Celleforandringer og celledød ved 2 % eddikesyre + 2 % propylenglykol samt (lidt mildere) celleforandringer og celledød ved 2 % eddikesyre og 1 % hydrocortison	Torp MA et al. (1998) (in vitro)	2 % samt 3 % eddikesyre var effektivt mod bl.a. Pseudomonas aeruginosa og Staphylococcus aureus
Ethylen-diamin-tetra-eddikesyre (EDTA)			Cole L. K. et al. (2006) (in vitro)	Kombination af trizEDTA havde nogen effekt mod Pseudomonas aeruginosa. Effekten blev forstærket ved tilsætning af benzylalkohol
Eucalyptus			Salari M. H. et al. (2006) (in vitro)	Eucalyptus havde nogen antibakteriel effekt mod patogener fra respirationsveje humant
Isopropyl myristate	Mansfield P. D. et al. (1997) (marsvin + hund)	Squalan 25 % + isopropyl myristat: ingen toxisk effekt påvist		
Klorhexidin	Igarashi Y. et al. (1985) (kat)	2 % klorhexidin -> degeneration af hår-celler i Cortis organ samt tab af tilhørende sansehår. 0,05 % klorhexidin -> ingen tab af sansehår, men intracellulær degeneration (mitochondrier)	Guardabassi L. et al. (2009) (in vitro)	God antibakteriel effekt af klorhexidin/trizEDTA (Otodine®), alle isolater dræbt ved ¼ fortynding med 30 minutters kontakttid. Der sås ingen forskel MRSP/MSSP ¹
	Igarashi Y. et al. (1988) (kat)	Vestibulær toxicitet især efter 2 % klorhexidin, også toxicitet efter 0,5 % klorhexidin men mindre forandringer	Harper W. E. S. et al. (1987) (in vitro)	Kombination af trizEDTA og klorhexidin var mere effektivt antibakterielt end klorhexidin alene. Serum reducerede dog effekt lidt
	Aursnes J (1981a) (marsvin)	Markant vestibulotoxisk effekt af klorhexidin (især 0,5 %), dog også forandringer efter 0,1 %.	Noli C. et al. (2012) (hund)	Otodine reducerede kliniske tegn + cytologiske parametre signifikant ved bakteriel otitis
	Aursnes J (1981b) (marsvin)	Mikroskopiske forandringer i Cortis organ samt cochlea (mere udtalte forandringer ved 0,5 % klorhexidin end ved 0,1 % klorhexidin)		
	Perez R. et al. (2000) (rotte)	klorhexidin 0,5 %: tydelig vestibulær + cochlear toxicitet hos alle dyr i gruppen Alkohol 70 %: tydelig vestibulær + cochlear toxicitet hos nogle dyr i gruppen Iod 1 %: ingen vestibulær toxicitet, mild cochlear toxicitet		

Indholdsstof	Studier ang. ototoksicitet	Opsummering	Studier ang. effekt	Opsummering
	Merchant S. R. et al. (1993) (hund)	Ingen ototoxicitet påvist med 0,2 % klorhexidin. OBS. Relativt lille volumen administreret (7 dråber) og ikke test for mild hørselstab		
Natrium docusat	Nader M-E. (2012) (marsvin)	Kraftig ototoxicitet af natrium docusat 15%	Singer A. J. et al. (2000) (human)	Evnen til at visualisere hele trommehinden efter cerumenopløsende behandling var signifikant bedre efter anvendelse af 1 % natrium docusat end efter anvendelse af 10 % triethanolamin
	Emami N. et al. (2012) (marsvin)	Der sås ingen tegn på ototoxicitet efter intratympanisk behandling med natrium docusat (1 %), vurderet ud fra høremålinger		
pH	Ikeda K. et al. (1989) (chinchilla)	Umiddelbart ingen negativ effekt af lavt pH alene (opløsning med HCl)		
Propylen-glykol	Morizono T. et al. (1980) (marsvin)	Tydelige forandringer ved 50 % propylenglykol, men også forandringer ved lavere koncentrationer (20 % og 10 % propylenglykol), dog i varierende omfang		
	Masaki M. et al. (1989) (chinchilla)	Forsøg med opløsning indeholdende 50 % propylenglykol + neomycin-sulfat (5 mg/ml) + polymyxin B (10.000 units/ml) førte til inflammation i mellemøret og efterfølgende dannelse af cholesteatom		
	Vernon J. et al. (1978) (marsvin)	Nedsat hørelse ved 90 % propylenglykol (sandsynligvis af konduktiv natur, på grund af udtalte forandringer i mellemøret efter applikation). Ingen tab af hørelse ved 10 % propylenglykol		
Salicylsyre	Fitzgerald J. J. et al. (1993) (marsvin)	Intracochlear infusion af salicylater gav signifikant nedsættelse af hørelse (delvis reversering sås inden for 30 minutter efter forsøget)		
Squalan	Mansfield P. D. et al. (1997) (marsvin + hund)	Squalan 25 % + isopropyl myristat: ingen toksisk effekt påvist		
Tris/Triz	Mills P. C. et al. (2005) (hund)	Forsøg udført med kombination af polyhexamethylen biguanid (0,22 g/L) + EDTA (1,21 g/L) bufferet med Triz. Ingen ototoksisk effekt påvist	Harper W. E. S. et al. (1987) (in vitro)	Kombination af trizEDTA og klorhexidin var mere effektivt antibakterielt end klorhexidin alene. Serum reducerede dog effekt lidt
			Noli C. et al. (2012) (hund)	Otodine reducerede kliniske tegn + cytologiske parametre signifikant i bakteriel otitis
			Guardabassi L. et al. (2009) (in vitro)	God antibakteriel effekt af klorhexidin/trizEDTA (Otodine®), alle isolater dræbt ved ¼ fortynding med 30 minutters kontakttid. Der sås ingen forskel MRSP/MSSP ¹

¹Methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), Methicillin susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* (MSSP)

Et spørgsmål om tillid

Ved brug af ørerensmidler må dyrlægen stole på sin leverandør af plejeprodukter. Det er nødvendigt at sætte sig godt ind i de enkelte midler, som bruges i klinikken, og her er det et dilemma, at den produktinformation, som følger midlerne, kun må

indeholde meget sparsomme oplysninger. Producenten må ikke anprise en effekt, der ikke er dokumenteret, og har man dokumentation – ja, så er det i princippet et lægemiddel, som skal registreres.

Der er intet krav om, at indholdsstofferne skal oplyses på etiketten, ej heller stoffernes

koncentrationer eller ørerensmidlers pH. Eksempelvis kan nævnes propylenglykol, et ceruminolytisk middel, som findes i mange ørerensmidler. Hvis koncentrationen er over 10 %, er midlet fundet ototoksisk (Morizono et al. 1980). Det vil sige, at produktet ikke må bruges til hunde med

>

rumperet trommehinde. Procent-indhold er ikke angivet i en eneste af de 21 ørerensemidler på det danske marked. Dyrlægen må kontakte producenten for at få disse oplysninger, hvilket nok kun sjældent sker i praksis.

Den manglende information om så vigtige midler står i skærende kontrast til kravet om evidensbaseret medicin og fokus i almindelighed på anvendelse af kun veldokumenterede behandlingsprincipper. Det står i kontrast til det store behov for alternativer til antibiotikaholdige lægemidler.

Generelt om ørerensemidler

Ørerens anbefales generelt til behandling af lette øregangsinfektioner (Stafylokokker, *Malassezia pachydermatis*) og som støttebehandling ved komplicerede (*Pseudomonas aeruginosa*) (Antibiotikavejledning til familiedyr 2012). Flere af produkterne har en synergistisk effekt med antibiotika fx triz EDTA og fluorokinoloner (Farca et al. 1991). Ørerensemidler bruges i vid udstrækning profylaktisk til at forebygge sekundære infektioner hos hunde med eksempelvis allergi.

Et ørerensemiddel bør være mild mod vævet og vil i mange tilfælde have en antimikrobiel effekt. Mange ørerensemidler har endvidere en udtørrende og en ceruminolytisk effekt.

Antimikrobiel effekt

Ørerensemidler indeholdende syre fx mælkesyre, eddikesyre, borsyre og salicylsyre har antimikrobiel effekt (Bassett et al. 2004). Klorhexidin plus triz EDTA virker ligeledes antibakterielt (Guardabassi et al. 2009). Isopropylalkohol menes at have en antibakteriel effekt (Larson et al. 1991), ligesom para-chloro-meta-xelenol (PCMX) og monosaccharider (McEvans et al. 2008). Propylenglykol har i høje koncentrationer vist antimikrobielle egenskaber (Olitzky et al. 1965).

Ceruminolytica

Ved otitis externa ses meget ofte ansamling af ørevoks i øregangen. Det er som regel nødvendigt at opløse voksen for at

behandlingen skal have optimal effekt. Blandt de ceruminolytiske midler hører bl.a. squalan, carbamid peroxid og propylenglykol (Sánchez-Leal et al. 2006).

Udtørrende midler

For at undgå tilbageværende væske i øregangen efter en oprensning indeholder de fleste ørerensemidler et udtørrende middel. Blandt disse hører eddikesyre, borsyre, isopropylalkohol, salicylsyre og svovl.

Oversigt over ørerensemidler

Artiklens forfattere har det sidste 1½ år arbejdet på at kortlægge indholdet i ørerensemidler på det danske marked. Deres effekt og toksicitet er vurderet ud fra oplysninger fra danske forhandlere og litteraturen. I tabel 1 ses det endelige resultat, hvor de væsentligste indholdsstoffer og pH er angivet. Endvidere er noteret, hvorvidt produkterne er kendt ototoksiske, kendt ikke-ototoksiske og hvorvidt ototoksiciteten ikke er afklaret.

I tabel 2 er en mere detaljeret oversigt over studier, som dokumenterer effekt og toksicitet af de fleste væsentlige indholdsstoffer.

Produktvarianter og kopiprodukter

Ét er indholdsstoffer, noget andet det færdige produkt. Fordi ørerensemidler indeholder så mange forskellige komponenter, skal man være varsom ved vurdering af effekt og toksicitet ud fra disse. Studier på færdige produkter synes umiddelbart bedst. Problemet her er blot, at deres anvendelighed er begrænset til lige præcis den sammensætning, som er i flasken, og ændres produktet blot en smule, kan der sættes spørgsmålstegn ved brugen af tidligere undersøgelsesresultater.

Det er ikke ualmindeligt, at producenten justerer indholdet i ørerensemiddel. Eksempelvis kan nævnes det meget anvendte produkt Epiotic®, indeholdende bl.a. salicylsyre, natriumdocusat og PCMX. Epiotic®'s formulering er ændret over tid, og i Europa findes en ny variant, mens der i

USA forhandles såvel den nye som en gammel variant. I USA hedder den europæiske variant Epiotic Advanced®. Forskellen på produkternes indhold er markant, idet der er propylenglykol og mælkesyre i den gamle og monosaccharider i den nye. PH er ændret fra 3 til 7.

Skal man vurdere Epiotic® ud fra litteraturen, er det følgerigt væsentligt at vide, om der er tale om den ene eller den anden variant. Et sammenligningsstudie mellem de to viser, at deres antimikrobielle og kliniske egenskaber umiddelbart er lige gode (Reme et al. 2006).

Kopiprodukter kræver også et vågent øje, når det gælder sammenligning af undersøgelsesresultater. De indeholder ikke altid det eksakt samme som originalproduktet. Eksempelvis kan nævnes klorhexidin triz EDTA ørerensemiddel, Otodine®, hvor der er propylenglykol i originalen, men ikke i kopiproduktet Triz Chlor Flush®. De publicerede studier er alle udført på Otodine®.

Ørerensemidler til hunde med rumperet trommehinde

Hos hunde med rumperet trommehinde er der en risiko for, at ørerensemidler kan have en toksisk virkning på mellemøret og det indre øre. Bivirkninger kan bl.a. være døvhed og balanceproblemer.

Man kan spørge sig selv, om et enkelt toksicitetsstudie på indholdsstoffer »holder i retten« som forsvar for den dyrlæge, der gør en hund døv ved at anvende et givet ørerensemiddel. Reglen er, at dyrlægen skal kunne argumentere for sit valg.

Forfatterne til denne artikel har valgt at støtte sig til litteraturen og læne sig op af udsagn fra internationalt anerkendte dermatologer med stor viden om otologi. På grund af mangel på evidens for stort set alle produkters virkning og toksicitet, må anbefalingerne kun tages som vejledende.

På det danske marked synes følgende ørerensemidler forholdsvis sikre at bruge, hvor trommehinden ikke kan visualiseres. Det drejer sig om produkter indeholdende 1) klorhexidin/triz EDTA (Otodine®, Triz Chlor Flush), 2) triz EDTA (Triz Aural®,



BeforeX®) og 3) squalan (Cerum Aural®).

Kombinationen klorhexidin/triz EDTA har i flere studier vist god klinisk effekt på hunde med otitis externa (Ghibaudo et al. 2004, Noli et al. 2012, Bouassiba et al. 2012, Hosseini et al. 2012). In-vitro studier har vist en god antimikrobiel effekt mod Stafylokokker, *Malassezia pachydermatis* og *Pseudomonas aeruginosa* (Guarabassi et al. 2009, Steen et al. 2012). Studier på hund viser ingen ototoksisk effekt af en klorhexidinkoncentration på op til 0,2 % (Merchant et al. 1993).

Triz EDTA indgår som en komponent i bl.a. ørerensmidlet Otodine®, Triz Chlor Flush®, Triz Aural® og BeforeX®. Triz EDTA øger permeabiliteten af den ydre membran af gramnegative bakterier, og potentielt dermed effekten af flere antimikrobielle midler deriblandt antiseptika og antibiotika (Farca et al. 1997). Studier på hund viser ingen ototoksicitet i den anvendte koncentration (Mills et al. 2005).

Squalan 22 % er indeholdt i det ceruminolytiske ørerensmiddel Cerum Aural®. En undersøgelse på hund og marsvin af

ørerensmidlet Cerumene® med 25 % squalan har ikke vist ototoksicitet (Mansfield et al. 1997). Cerumene® sælges ikke i Danmark.

Andre gode ørerensmidler

Flere af de øvrige ørerensmidler på markedet har glimrende antimikrobielle egenskaber og kan bruges i situationer, hvor trommehinden er intakt. Trommehinden er ofte intakt ved infektion med *Malassezia pachydermatis* og ved ukomplicerede stafylokokinfektioner.

Epiotic® har vist en god klinisk effekt (Cole et al. 2003, Reme et al. 2006), og CleanAural® har in-vitro demonstreret en udmærket antimikrobiel effekt (Swinney et al. 2009).

Der findes ingen toksicitetsstudier på Epiotic®, og man må kigge på indholdsstofferne. Epiotic® indeholder 0,5 % af det ceruminolytiske stof, natriumdocusat. Nader og Saliba har på marsvin demonstreret, at stoffet i en koncentration på 15 % giver inflammation af øregangen, tab af hørelse og osteitis af coclea (Nader et al. 2012). En undersøgelse af ototoxi-

citeten af 1 % natriumdocusat på marsvin med perforerede trommehinder viser ingen negativ påvirkning af hørelsen. Post mortem fund er ikke oplyst (Emami et al. 2012).

Malacetic Aural® indeholder 2 % eddikesyre og 2 % borsyre. Midlet vurderes til at være forholdsvist sikkert og anbefales i kursussammenhænge til behandling af *Pseudomonas*-infektioner og otitis media (Paterson 2012). Der er set god klinisk effekt af produktet på *Malassezia* otitis hos hund (Bassett et al. 2004). Toksicitetsstudier af 2 % eddikesyre på chinchilla viser en sænkning af pH i væsken i det indre øre. Betydningen heraf er ukendt (Ikdea et al. 1989). Et toksicitetsstudie på kombinationen eddikesyre/borsyre er ikke at finde.

Af produkter med gode ceruminolytiske egenskaber kan nævnes bl.a. Otoclean®, Otoprof® og Cerum Aural® (Mansfield et al. 1997, Sanches-Leal et al. 2006). Otoprof er en meget potent ceruminolytisk indeholdende bl.a. carbamid-peroxid.

Ovenstående er eksempler på, hvad der er af undersøgelser på de forskellige produkters indholdsstoffer. Der henvises til

>



tabel 1 og 2 med mere information om deres virkning og toksicitet. Det er op til den enkelte dyrlæge at vurdere, hvilke produkter man føler sig mest tryk ved at anvende.

Svagheder ved studier

Af etiske grunde er det vanskeligt at gennemføre studier på hunde og katte for at teste potentiel ototoksicitet af ørerensmidler. Mange studier er udført på gnaver, som har en anden mellemørekonformation i forhold til hund (Sichel J.Y et al. 1999). Man skal derfor være forsigtig med direkte at ekstrapolere resultater fra gnaver til hund.

In-vitro studier fortæller ikke noget om, hvad der sker i praksis i hundens øre. Der tages ikke højde for mængden af pus, inflammationsgrad og øvrige faktorer, som kan have indflydelse på produktets effekt i øret. Ørerensmidlets antimikrobielle effekt sammenlignes ved at sammenligne effekt ved udtitrering. Det produkt, der kan fortyndes mest og stadig have en antimikrobiel effekt, scorer højest. Men hvem siger, at produktet fortyndes så meget i praksis? Måske er det nok blot at virke ved en 1:2 fortynding, og egentligt irrelevant om det virker ved en 1:64 grads fortynding?

Fordi et ørerensmiddel indeholder så mange komponenter med forskellige egenskaber, er det ikke utænkeligt at et produkt, som i laboratoriet viser overlegne antimikrobielle egenskaber, i klinikken vil virke mindre godt i forhold til et, som også har gode ceruminolytiske og adstringerende egenskaber.

Et kritikpunkt ved flere studier er, at der har været anvendt få stammer af forskellige agenser til at teste produkterne på, og eftersom der kan være stor diversitet mellem de forskellige stammers følsomhed, kan det være et problem (Swinney et al. 2009, Cole et al. 2003).

Sammenfattende kan siges, at ikke kun in-vitro, men i særlig grad in-vivo studier er nødvendige i bedømmelsen af ørerensmidlerne.

Registrering af ørerensmidler som lægemidler

Ifølge Dyrlægeloven skal dyrlæger udøve deres gerning med omhu og samvittighedsfuldhed. Det er dyrlægens ansvar, at det middel, som vælges i en given situation, virker og ikke forvolder skade. Ved at bruge lægemidler, der har været igennem en omfattende registreringsprocedure, skulle dette være sikret.

Registrering af ørerensmidler som lægemidler må være vejen frem. Det vil muligvis øge prisen på produktet, men får klienten en forklaring på, hvad der ligger til grund for netop dette præparatvalg, vil de fleste ejere nok acceptere denne merudgift.

På sigt kan anvendelsen af ørerensmidler forhåbentligt nedbringe brugen af antibiotikaholdige lægemidler. Ørerensmidler har med sine gode terapeutiske egenskaber uden tvivl en berettigelse på det danske marked. Det skal sikres, at dyrlægen i fremtiden kan bruge produkterne på en ansvarlig måde, og vi vil appellere til, at lægemiddelindustrien lader ørerensmidler registrere.

Tak til Anja Christensen (Orion Pharma), Annette Gamrath Nielsen (Bayer Animal Health), Babette Taugbøl (Dr. Baddaky), Bent Andersen (Chemvet), Hanne Friis (Vetfamily), Jepser Gjelstrup (Diafarm), Lise Mogensen (MSD Animal Health), Mette Trige (Dechra Veterinary Products) og Signe Winter (Virbac) for at have bidraget med information om produkterne. Anja Holm og kolleger fra Lægemiddelstyrelsen takkes for information omkring lovgivning, Miljøstyrelsen ligeså. ■

Referencer

- Antibiotikavejledning til familiedyr 2012, SvHKS.
- Aursnes et al. Vestibular Damage from Chlorhexidine in Guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 1981a; 92: 89-100.
- Aursnes et al. Vestibular Damage from Chlorhexidine in Guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 1981b; 92: 259-271.
- Basset R.J. et al. Efficacy of an acetic acid/boric acid ear cleaning solution for treatment and prophylaxis of *Malassezia* sp. otitis externa. *Austr Vet Pract* 2004; 34: 79-82.
- Bouassiba C. et al. In-vivo efficacy of a commercial ear antiseptic containing chlorhexidine and Tris-EDTA. A randomised, placebo-controlled, double-blinded comparative trial. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2012;40(3):161-70.
- Cole L.K. et al. Evaluation of an Ear Cleanser for the Treatment of Infectious Otitis Externa in Dogs. *Vet Ther*. 2003; 4: 12-23.
- Cole L.K. et al. In vitro activity of an ear rinse containing tromethamine, EDTA, and benzyl alcohol on bacterial pathogens from dogs with otitis. *AJVR* 2006; 67: 1040-1044.
- Emami N. et al. Assessment of the Ototoxicity of Docusate Sodium (Colace) in a Guinea Pig Animal Model. *J Otolaryng-Head Neck Surg* 2012; 41:316-319.
- Farca A.M., et al. Potentiating effect of EDTA-Tris on the activity of antibiotics against resistant bacteria associated with otitis, dermatitis and cystitis. *J Small Anim Pract* 1997; 38: 243-5.
- Fitzgerald J.J. et al. Effects of intra-cochlear perfusion of salicylates on cochlear microphonic and other auditory responses in the guinea pig. *Hearing Research* 1993, 67: 147-156.
- Ghibaudo G. et al. Evaluation of the in vivo effects of tris-edta and chlorhexidine digluconate 0.15% solution in chronic bacterial otitis externa: 11 cases. *Vet Derm* 2004; 15: 41-69.
- Guardabassi L. et al. In vitro antimicrobial activity of a commercial ear antiseptic containing chlorhexidine and Tris-EDTA. *Vet Derm* 2009; 21: 282-286.
- Harper W.E.S. et al. Effect of chlorhexidine/EDTA/Tris against bacterial isolates from clinical specimens 1987, *Microbios* 51; 107-112.
- Hosseini et al. Effect of treatment with Tris-EDTA/Chlorhexidin topical solution on canine *Pseudomonas aeruginosa* otitis externa with or without concomitant treatment with oral fluoroquinolones. *Slov Vet Res* 2012; 49 (3): 133-140.
- Igarashi Y. et al. Cochlear Ototoxicity of Chlorhexidine Gluconate in Cats. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242:167-176.
- Igarashi Y. et al. Vestibular ototoxicity following intratympanic applications of chlorhexidine gluconate in the cat. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 245:210-217.
- Ikeda I. et al. The preparation of Acetic Acid for Use in Otic Drops and Its Effect On Endocochlear Potential and pH in Inner Ear Fluid. *Am J Otolaryngol* 1989;10: 382-385.
- Jinn T.H. et al. Determination of Ototoxicity of Common Otic Drops Using Isolated Cochlear outer Hair Cells. *The Laryngoscope* 2001; 111: 2105-2108.
- Larson E.L. et al. Alcohols. In: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 4th edn. Ed S. S. Block. Lea & Febiger Philadelphia. 1991 191-203.
- Mansfield P.D. et al. The effect of four commercial ceruminolytics on the middle ear. *JAAHA* 1997;33:479-486.
- Masaki M. et al. Experimental Cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 1989; 108: 113-121.
- McEwan N.A. et al. 2005 Monosaccharide inhibition of adherence by *Pseudomonas aeruginosa* to canine corneocytes. *Vet Derm* 2008; 19: 221-225.
- Merchant S.R. et al. Ototoxicity Assessment of a Chlorhexidine Otic Preparation in Dogs. *Progress in Vet Neurol* 1993; 4: 72-77.
- Mills P.C. et al. Ototoxicity and tolerance assessment of a TrisEDTA and polyhexamethylene biguanide ear flush formulation in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2005; 28:391-397.
- Morizono T. et al. Ototoxicity of Propylene Glycol in Experimental Animals. *Am J Otolaryngol* 1980, 1: 393-399.
- Nader M.E. et al. Ototoxicity of intratympanic docusate sodium and mineral oil in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 146:455-60.
- Noli C. et al. L'uso di una soluzione detergent auricolare a base di clorexidina 0,15% e Tris-EDTA nell'otite batterica. *Veterinaria* 2012, 3; 25-29.
- Olitzky I. Antimicrobial properties of a propylene glycol based topical therapeutic agent. *J Pharmaceutical Sciences* 1965; 54: 787-8.
- Öztürkcan S. et al. The ototoxic effect of boric acid solutions applied into the middle ear of guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 663-667.
- Paterson S. *Diagnosis and Management of Ear Disease in dogs*. Kursusnoter. Dechra Seminar, København, 2012.
- Perez R. et al. Vestibular and Cochlear Ototoxicity of Topical Antiseptics Assessed by Evoked Potentials. *The Laryngoscope* 2000; 110: 1522-1527.
- Reme CA. et al. The efficacy of an antiseptic and microbial anti-adhesive ear cleanser in dogs with otitis externa. *Vet Ther* 2006; 7: 15-26.
- Sánchez-Leal J. et al. In vitro investigation of ceruminolytic activity of various otic cleansers for veterinary use. *Vet Derm* 2006; 17:121-127.
- Sichel J-Y et al. Surgical anatomy of the ear of the fat sand rat. *J Otolaryngol* 1999; 28: 217-222.
- Steen S.I. et al. The susceptibility of *Pseudomonas* spp. isolated from dogs with otitis to topical ear cleansers. *J Small Anim Pract*. 2012 Oct;53(10):599-603
- Swinney A. et al. 2008 Comparative in vitro antimicrobial efficacy of commercial ear cleansers. *Vet Derm* 19: 373-9.
- Thorp M.A. et al. The antibacterial activity of acidic acid and Burrows solution as topical otological preparations. *J Laryngol Otol* 1998; 12: 925-928.
- Vernon J. et al. The Ototoxic Potential of Propylene Glykol in Guinea Pigs. *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 726-729.