



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicinsk och
veterinär folkhälsovetenskap

Penicillinchock på häst

Linnea Vanler

*Uppsala
2017*

Penicillinchock på häst

Adverse effects of penicillin G in horses

Linnea Vanler

Handledare: *Eva Tydén, institutionen för biomedicinsk och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicinsk och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:80

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *penicillinchock, bensylpenicillin, prokain*

Keywords: *adverse effect, penicillin G, benzylpenicillin, procaine*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicinsk och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Bensylpenicillin	3
<i>Farmakokinetik och farmakodynamik</i>	4
<i>Administrering av bensylpenicillin</i>	5
<i>Intramuskulär injektion</i>	5
<i>Intravenös injektion</i>	5
<i>Per os</i>	5
<i>Bensylpenicillinprokain</i>	6
<i>Bensylpenicillinnatrium</i>	6
Penicillinchock	7
<i>Prokaintoxicitet</i>	7
<i>Anafylaktisk chock</i>	9
<i>Embolier</i>	9
<i>Riskfaktorer</i>	10
DISKUSSION	11
LITTERATURFÖRTECKNING	14

SAMMANFATTNING

Syftet med litteraturstudien är att belysa biverkningen penicillinchock genom att studera mekanismer som ligger bakom de negativa biverkningarna, redogöra för riskfaktorer och hur ofta penicillinchock förekommer.

Bensylpenicillin är den mest använda antibiotikan i Sverige vid bakteriella infektioner hos häst. Det är förstahandsvalet vid många infektioner då det är ett antibiotikum med smalt spektrum och dessutom är resistensläget bra i Sverige. Bensylpenicillin är inte lämpligt att administrera *per os*, då det inaktiveras i magsäckens sura pH och kan ge påverkan på normalfloran i tarmen. Bensylpenicillin administreras därför intravenöst i form av lösligt natrium eller kaliumsalt eller intramuskulärt i form av svårslösligt prokainsalt, där prokainet ger en depåeffekt och smärtlindring på injektionsplatsen. I Sverige finns bensylpenicillinnatrium (pc-Na) och bensylpenicillinprokain (pc-prokain) godkänt till häst. Pc-Na ges främst på djursjukhus av djurhälsopersonal då djurägare inte bör ge intravenösa injektioner. För djurägare som själv ska behandla hästen är pc-prokain för intramuskulär injektion det alternativ som finns tillgängligt. Vid behandling med dessa beredningsformer kan negativa biverkningar uppstå och den mest fruktade biverkningen är penicillinchock.

Penicillinchock är ett samlingsnamn för biverkningar som kan drabba hästar vid behandling med bensylpenicillin. Symptomen varierar från mild oro, hudreaktioner, CNS-relaterade symptom, anafylaxi och död. Den vanligaste orsaken till penicillinchock är troligtvis prokaintoxicitet. Det kan uppstå då prokain når cirkulationen för snabbt och esterasernas hydrolyserande kapacitet överskrider. Prokain har en direkt verkan på CNS och kan ge symptom som beteendeförändringar, rörelsestörningar och kramper. En annan orsak till penicillinchock kan vara en allergisk reaktion mot själva penicillinet. Penicillinet kan bilda ett haptencarrier-komplex med plasmaproteiner som orsakar immunologisk respons. Symptom som kan uppstå är urtikaria, angioödem och i värsta fall anafylaktisk chock som kan leda till allvarliga diarréer, peribronkiella ödem och dyspné.

En faktor som kan öka risken för penicillinchock är oavsiktlig intravaskulär injektion av pc-prokain som leder till ökad risk för prokaintoxicitet. Även tidigare behandling med prokain kan öka risken genom kindling, som innebär att upprepade behandlingar med prokain bygger upp en ökad känslighet för prokain i det limbiska systemet. En annan faktor som kan påverka är lägre esterasaktivitet i blodet, vilket gör att prokain hydrolyseras långsammare och ger ökad risk för prokaintoxicitet.

Mellan år 1987 och 2015 har cirka 130 fall av penicillinchock rapporterats in till Läkemedelsverket, men troligtvis är underrapporteringen av biverkningarna stor. I dagsläget finns det inget preparat som kan ersätta pc-prokain men forskning inom området pågår för att få fram ett säkrare alternativ med färre biverkningar.

SUMMARY

The purpose of this study is to highlight adverse effects of penicillin G, by studying the mechanisms that underlie the adverse effects, explain the risk factors and how often adverse effects occurs.

Penicillin G is the most frequently used antibiotics in equine therapy in Sweden. It is first choice in many bacterial infections because of its wide safety margin and compared to other antibiotics it causes limited development of resistant bacteria. Penicillin G is parenterally administrated because of its unstable structure in the acidic pH in the stomach and due to its potential effects on the normal flora of the intestine. Penicillin G is administrated intravenously as highly water-soluble sodium or potassium salts or intramuscularly as low-soluble procaine salt. Thus, procaine provides a depot effect and it also has a local anaesthetic effect at the injection site. The two dosage forms available in Sweden are penicillin G sodium and procaine. The preparation prescribed to most horse owners is penicillin G procaine, whereas penicillin G sodium is used by personnel in animal health. Adverse effects during treatment with these preparations sometimes occur and is a fear for horse owners.

Adverse reactions from penicillin G vary from mild anxiety, skin reactions, CNS-related symptoms to anaphylaxis and death. The most common cause of the adverse effects is most likely procaine toxicity. Procaine is hydrolysed by esterases in plasma to non-toxic metabolites. Procaine toxicity can occur if high amounts of procaine enter the circulation rapidly and the hydrolysing capacity of the esterases exceeds. Procaine affect the central nervous system and can cause symptoms as locomotor and behavioural changes, muscle tremors and seizures. Another cause to adverse effects during penicillin G treatment is due to hypersensitivity reactions. Penicillin, or its metabolites, can form hapten carrier conjugates with plasma proteins, which participate in allergic reactions. Symptoms that may occur are urticaria, angioedema and in worst case, anaphylactic shock, which can cause severe diarrhea, peribronchiolar edema and dyspnea.

Factors that might increase the risk of adverse effects may be inadvertent intravascular injection of penicillin G procaine, which increase the risk for procaine toxicity. Prior treatment with procaine can increase the risk by kindling, which implies that repeated treatment with procaine may increase the susceptibility to procaine in the limbic system. Another factor is lower esterase activity in blood, allowing procaine to hydrolyse slowly and increase the risk of procaine toxicity.

Between year 1987 and 2015 approximately 130 cases of adverse effects were reported to the Swedish Medical Products Agency, but there are probably also many unreported cases. In the current situation, there are no drugs that can replace penicillin G procaine, but research is ongoing in the subject to produce a safer alternative with fewer side effects.

INLEDNING

Bensylpenicillin är ett antibiotikum som är effektivt mot många bakterier som drabbar häst, exempelvis *Streptococcus equi* subsp. *equi*, *Streptococcus zooepidemicus* och *Staphylococcus aureus*. Det är ett smalspektrumantibiotikum och resistensläget i Sverige är bra, därför anses det vara förstahandsvalet vid många bakteriella infektioner hos häst (Läkemedelsverket, 2015b).

Trots att behandling med bensylpenicillin anses vara säkert, rapporteras det årligen in biverkningar till Läkemedelsverket. Bland biverkningarna är penicillinchock den mest fruktade. Symptomen är mycket varierande, från mild oro till kollaps och i värsta fall död.

I dagsläget finns bensylpenicillin i två beredningsformer som är godkända för häst i Sverige. Bensylpenicillinnatrium (pc-Na) som är ett lösligt salt och bensylpenicillinprokain (pc-prokain) som är ett svårslutligt salt med depåeffekt (Läkemedelsverket, 2015b). När det gäller penicillinchock efter behandling med pc-Na rör det sig troligast om allergiska reaktioner. Allergin kan orsaka milda symptom som urtikaria och svettningar eller leda till anafylaktisk chock med allvarliga diarréer, dyspné och apné som följd (Tizard, 2013). Vid behandling med bensylpenicillinprokain är prokaintoxicitet den troligaste orsaken till penicillinchock. Symptomen är oftast CNS-relaterade i form av oro, ljus och ljud-känslighet, rörelsestörningar och kramper. Oftast återhämtar hästarna sig inom 30 min men dödsfall förekommer (Olsén *et al.*, 2007).

Syftet med den här litteraturstudien är att belysa penicillinchock som kan uppstå vid behandling med framförallt pc-prokain men även med pc-Na. Mekanismer bakom de negativa biverkningarna kommer studeras och hur ofta de förekommer. Litteraturstudien syftar också till att ge en beskrivning av läkemedlet och dess administrationssätt för att ge en förståelse för problematiken med administreringen samt redogöra för riskfaktorer.

MATERIAL OCH METODER

För att finna material till litteraturstudien har sökningar gjorts i databaserna Pubmed och Web of Science. Sökord som har använts är; (horse* or equine*) AND (procaine or penicillin or benzylpenicillin) AND (shock or “adverse effect*” or hypersensitivity). Sökningar på Läkemedelsverkets webbplats har gjorts med sökorden: biverkningar, biverkningsrapport och djur. Referenser från vetenskapliga artiklar har även använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Bensylpenicillin

Bensylpenicillin, även kallat Penicillin G, tillhör gruppen betalaktamantibiotika och är det antibiotikum som används mest frekvent inom hästmedicinen i Sverige. Bensylpenicillin anses ha låg toxicitet, det är smidigt att administrera, relativt billigt och är effektivt mot många bakteriella infektioner som drabbar häst (Uboh *et al.*, 2000). Sverige anses idag ha ett bra resistensläge när det gäller bakterier hos häst, vilket gör att penicillin är förstahandsvalet vid många infektioner. Bakteriella infektioner som behandlas med penicillin är luftvägsinfektioner,

sårinfektioner, sepsis och peritoniter (Läkemedelsverket, 2015b). Bensylpenicillin är aktivt mot grampositiva aeroba och anaeroba bakterier och kockoida gramnegativa stavar. Bensylpenicillin är effektivt mot exempelvis *Streptococcus equi* subsp. *equi*, *Streptococcus zooepidemicus* och *Staphylococcus aureus*, vilka är exempel på vanliga bakterier som orsakar sjukdom hos hästar i Sverige (Olsén *et al.*, 2012).

Bensylpenicillin inaktiveras i magsäckens sura miljö och absorberas dåligt i mag- och tarmkanalen. Det innebär att bensylpenicillin bör administreras parenteralt. Bensylpenicillin finns i tre olika former för parenteral tillförsel på häst: lösligt natrium- eller kaliumsalt och som svårslösligt prokainsalt, som först måste lösas upp innan absorption kan ske. Bensylpenicillinnatrium (pc-Na) och bensylpenicillinkalium (pc-K) injiceras intravenöst och bensylpenicillinprokain (pc-prokain) intramuskulärt. I Sverige finns pc-Na och pc-prokain godkänt för behandling till häst. Både vid intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v.) injektion av bensylpenicillin kan negativa biverkningar uppstå. Biverkningar som setts på häst är bland annat hudreaktioner, beteendeförändringar och CNS-symtom som i värsta fall har lett till döden (Olsén *et al.*, 2007).

Farmakokinetik och farmakodynamik

Penicilliner distribueras väl till extracellulära kroppsvätskor och tar sig bland annat till leder, pleura, galla, saliv, mjölk och förbi placentabarriären. Passagen till CNS ökar vid meningit (Rang *et al.*, 2012). När penicillinet absorberats till blodet kommer en del att binda till plasmaproteiner, uppskattningsvis 52–63% (Olsén *et al.*, 2012; Firth *et al.*, 1986; Durr, 1976). Det är endast den fria koncentrationen som är farmakologiskt aktivt mot bakterierna. Bensylpenicillin utövar en baktericid effekt genom att hämma peptidoglykansyntesen. Det sker genom att bensylpenicillinet binder in och inaktiverar penicillinbindande protein (PBPs). Det ger en hämning av peptidoglykansyntesen hos delande celler och resulterar i en svag och defekt cellvägg. Samtidigt sker det en aktivering av autolysiner i cellväggen som leder till att bakterien går i lys (Rang *et al.*, 2012).

Minimum inhibitory concentration (MIC) är ett värde på patogenens känslighet mot ett visst antibiotikum. Penicillin är ett tidsberoende antibiotikum, vilket innebär att det är mest effektivt om det finns i tillräcklig koncentration under en viss tid. Farmakokinetik/farmakodynamik-index (PK/PD-index) för betalaktamantibiotika är således tiden som den fria koncentrationen överstiger bakteriens MIC. Effektivitet har setts när den fria koncentrationen är över MIC 30-50 % av dosintervallet (Ingvast-Larsson *et al.*, 2015). För tidsberoende antibiotika är målet att ha minsta möjliga fluktuation i plasmakoncentrationen under dosintervallet. Det har visats att koncentrationer som är fyra gånger högre än MIC inte ger bättre effektivitet mot bakterier, däremot kan höga koncentrationer reducera den baktericida effekten (Edwards *et al.*, 2017).

Penicillin har dålig effekt mot många gramnegativa bakterier, troligen på grund av svårighet att penetrera det komplexa yttre lagret av polysackarider. En resistensmekanism mot penicillin är att bakterierna producerar betalaktamaser. Det är vanligt hos gramnegativa bakterier och penicillinasproducerande stafylokocker, varför penicillin har dålig effekt mot dessa bakterier. En annan resistensmekanism är förändrad målstruktur hos PBPs som leder till att penicillinet

inte kan binda in. Bensylpenicillin utsöndras i aktiv form och det sker till största delen via njurarna, upp till 90% utsöndras genom tubulär sekretion (Rang *et al.*, 2012).

Administrering av bensylpenicillin

Intramuskulär injektion

I.m. injektion med pc-prokain anses vara relativt säkert och djurägaren har tillåtelse att själv injicera hästen på ordination av veterinär (SJVFS 2013:41, 5 kap, §7). Praxis inom hästmedicin är att injicera djupt i halsmuskulaturen (*Musculus serratus ventralis*). Firth *et al* (1986) visade att injektion i halsmuskulaturen och i bakbensmuskulaturen (*Musculus biceps femoris*) gav högst plasmakoncentration, följaktligen högst C_{max} och bäst biotillgänglighet jämfört med andra muskelgrupper och subkutan injektion. Skillnad i blodtillförsel och i musklernas rörlighet bidrog troligen till skillnaderna i biotillgänglighet (Firth *et al.*, 1986). Om volymer injiceras som är större än 20 ml ska kanylen riktas om för att minska obehag för hästen. Kolven i sprutan ska alltid dras tillbaka, aspireras, före injektionen för att säkerställa att kanylen inte träffat ett kärl. Det ska även göras efter att kanylen har riktats om (McCall, 1996) då oavsiktlig intravaskulär injektion kan ge ökad risk för prokaintoxicitet (Olsén *et al.*, 2007).

Intravenös injektion

I.v. administrering av pc-Na är det snabbaste sättet att uppnå höga plasmakoncentrationer. Läkemedlet når först högra delen av hjärtat, lungorna och sedan den systemiska cirkulationen (Rang *et al.*, 2012). Vid i.v. bolusinjektion av pc-Na uppnås terapeutiska koncentrationer inom en minut (Edwards *et al.*, 2017) och penicillinet distribueras och utsöndras sedan snabbt. Intravenös behandling med pc-Na sker i störst utsträckning på djursjukhus då i.v. injektion i huvudsak utförs av djurhälsopersonal. Djurägare har tillåtelse att på ordination av veterinär ge intravenösa injektioner om veterinären anser att djurägaren har tillräckligt med kunskap för att kunna utföra injektionen. Det rekommenderas dock inte då djurhälsopersonal enligt djurskyddslagen ska anlitas för behandling som kan orsaka ett lidande som inte är obetydligt, vilket en felaktigt utförd intravenös injektion kan anses vara (Helen Loor, icke publicerat material).

Per os

Det finns inga godkända läkemedel i Sverige innehållande bensylpenicillin till häst för oral administrering (Ingvast-Larsson *et al.*, 2015). Som tidigare nämnts är bensylpenicillin syrakänsligt och inaktiveras av magsäckens sura pH. Fenoxymetylpenicillin, även kallat penicillin V, tål syra men finns inte godkänt till häst. Bensylpenicillin och fenoxymetylpenicillin har visats ha dålig biotillgänglighet vid oral giva hos vuxna hästar, även vid höga doser. På grund av dålig absorption och höga koncentrationer i grovtarmen kan bensylpenicillin orsaka allvarliga tarmrubbingar hos hästar. Det har påvisats att fullvuxna hästar behandlade med bensylpenicillin och fenoxymetylpenicillin *per os* fick allvarlig kolik och diarré inom ett dygn efter behandling (Baggot *et al.*, 1990). Studier har påvisat att framför

allt *Clostridium difficile* orsakar problem med överväxt och produktion av toxiner hos hästar behandlade *per os* med beta-laktamantibiotika (Baverud *et al.*, 1997).

Bensylpenicillinprokain

I Sverige finns två pc-prokain läkemedel godkända till häst: Penovet® vet.; Boehringer Ingelheim vetmedica, Malmö, Sverige och Ethacilin® vet.; Intervet AB, Stockholm, Sverige (FASS, 2017b). Som tidigare nämnts kan djurägaren behandla hästen då det är tillåtet för djurhållare att ge intramuskulära injektioner på ordination av veterinär. Bensylpenicillin har kort halveringstid men med tillsatt prokain fås en depåeffekt genom att det svårösliga saltet fördröjer absorptionen från injektionsstället till blodet, vilket förlänger halveringstiden avsevärt. Bensylpenicillinprokain-komplexet binds ihop med en svag kemisk bindning och vid hydrolys frigörs bensylpenicillin och prokain. Komplexet dissocierar snabbt i blodet till fritt bensylpenicillin och prokain (Tobin *et al.*, 1977b). Väl i blodet hydrolyseras prokainet av ospecifika pseudokolinesteraser till paraaminobensoesyra (PABA) och dietylaminöetanol (Uboh *et al.*, 2000; Tobin *et al.*, 1977a). Halveringstiden för pc-prokain är 24,7h vilket gör att hästen endast behöver behandlas en gång per dygn (Uboh *et al.*, 2000). Det finns även studier som har visat på en kortare halveringstid, cirka 10h (Firth *et al.*, 1986). Prokain fungerar även som lokalanestetikum genom att blockera natriumkanaler, då det är smärtsamt för hästen att få stora mängder irriterande penicillinsalt injicerat i muskeln (Olsén *et al.*, 2012; Uboh *et al.*, 2000).

Bensylpenicillinnatrium

Det finns ett godkänt läkemedel till häst innehållande pc-Na: Geepenil® vet.; Orion Pharma AB Animal Health, Sollentuna, Sverige (FASS, 2017b). Pc-Na är ett lättlösligt salt och löses snabbt upp till fritt bensylpenicillin och natrium. Pc-Na finns endast godkänt för i.v. injektion på häst. Till nötkreatur finns pc-Na godkänt för både i.m. och i.v. injektion och på gris endast för i.m. administrering. En studie har gjorts då man undersökte om biverkningar som kan uppkomma vid behandling med pc-prokain kunde undvikas genom att prova att injicera pc-Na intramuskulärt till häst. Studien visade att i.m. injektion med pc-Na två gånger dagligen räckte för att uppnå terapeutiska koncentrationer och ge adekvat antimikrobiell effekt. Den intramuskulära injektionen visade sig dock vara smärtsam och vävnadsretande. Hästarna var påverkade upp till 12h efter injektionen och därför kan inte i.m. injektion med pc-Na rekommenderas ur djurvälståndssynpunkt (Olsén *et al.*, 2012). Vid i.v. injektion med pc-Na uppnås terapeutiska koncentrationer inom en minut och därefter sjunker koncentrationen snabbt i blodet. Pc-Na har kort halveringstid, cirka 50 min på häst (Durr, 1976). När koncentrationen hamnar under MIC är antibiotikan inte längre effektiv mot bakterier och därför bör pc-Na administreras två gånger dagligen till häst för att upprätthålla terapeutisk plasmakoncentration (FASS, 2017b). Vid stafylokockinfektion och infektion med anaeroba bakterier rekommenderas administrering med tätare intervall, dosen 10 mg/kg kroppsvikt bör ges var 8:e timme (Läkemedelsverket, 2015b).

Penicillinchock

Sedan cirka 30 år tillbaka har det funnits möjlighet att rapportera biverkningar av läkemedel hos djur till Läkemedelsverket. Rapporteringen görs främst av veterinärer men även andra personer som arbetar med djur och djurägare har möjlighet att göra det. Rapporterna sammanställs årligen och publiceras på Läkemedelsverkets webbplats och i Svensk Veterinärtidning. Mellan 1987 och 2015 har cirka 130 fall av penicillinchock på häst rapporterats in (Läkemedelsverket, 2016; Läkemedelsverket, 2015a; Läkemedelsverket, 2014; Läkemedelsverket, 2013; Tjälve, 2012; Tjälve, 2011; Tjälve, 2009; Tjälve, 2007; Tjälve, 2005; Tjälve, 2004; Tjälve, 2003; Tjälve, 2002; Tjälve, 2000; Tjälve, 1999; Tjälve, 1997b; Tjälve, 1996; Tjälve, 1991; Tjälve, 1989; Tjälve, 1988). Under 2015 kom det in fem rapporter om hästar som drabbats av penicillinchock. En av dessa hästar föll ihop under pågående injektion och dog omedelbart, de andra fick kraftiga reaktioner men återhämtade sig (Läkemedelsverket, 2016).

Bortsett från lokal svullnad på injektionsplatsen är penicillinchock den vanligaste biverkningen vid behandling med bensylpenicillin på häst (Läkemedelsverket, 2015b). Penicillinchock är ett samlingsnamn för olika typer av reaktioner som kan uppstå vid behandling med penicillin. Reaktionerna är mycket oförutsägbara och kan uppstå vid första behandlingen med bensylpenicillin eller på hästar som blivit behandlade tidigare utan att ha fått några negativa biverkningar. Mellan 1991 och 1995 rapporterades det in 25 fall av penicillinchock efter behandling med bensylpenicillin. Sju av dessa dog bara några minuter efter i.m. injektion med pc-prokain. Antal injektioner som hästarna fått varierade kraftigt. En del visade symptom redan efter första medan det hos andra dröjde upp till tio injektioner innan symptom kunde ses. Symptom som hästarna visade var vinglighet, kollaps, kramper och slutligen död. Resterande hästar som drabbades hade svettningar, visade oro, ataxi och kollapsade men återhämtade sig inom 30 minuter (Tjälve, 1997a). Troligen är den vanligaste orsaken till penicillinchock prokaintoxicitet. Penicillinchock kan även bero på penicillintoxicitet eller en allergireaktion mot själva bensylpenicillinet eller mot prokain. Den allergiska reaktionen kan förutom vid i.m. injektion med pc-prokain även uppkomma vid i.v. injektion med kalium- eller natriumsalter av bensylpenicillin. Exempel på symptom vid allergisk reaktion är urtikaria, angioödem eller i värsta fall anafylaktisk chock (Olsén *et al.*, 2007). En teori är att penicillinchock kan uppstå på grund av emboli vid oavsiktlig intravaskulär injektion med pc-prokain (Tjälve, 1997a). Den relativa incidenten för penicillinchock på häst kan inte räknas ut då samma preparat innehållande bensylpenicillin används till fler djurslag och det saknas data på hur försäljningen är fördelad mellan djurslagen (Olsén *et al.*, 2012).

Prokaintoxicitet

Prokain används idag som lokalanestesimedel vid infiltrationsanestesi på häst och som tillsats i pc-prokain (FASS, 2017a). Prokain har tidigare använts som doping för att dölja hältor hos tävlingshästar (Tobin *et al.*, 1977a). Varje år rapporteras biverkningar till Läkemedelsverket efter behandling med pc-prokain. Prokaintoxicitet anses vara den vanligaste orsaken till så kallad penicillinchock (Olsén *et al.*, 2007; Nielsen *et al.*, 1988). Liknande centralnervösa symptom som vid penicillinchock har påvisats vid i.v. injektion med prokain på häst (Chapman *et al.*, 1992; Tobin *et al.*, 1977a). Att det är just prokain som orsakar symptomen styrks av den

faktor att hästar som reagerat efter behandling med pc-prokain och därefter blivit behandlade med pc-Na inte visat några negativa biverkningar (Olsén *et al.*, 2007; Nielsen *et al.*, 1988).

Pc-prokain användes tidigare frekvent inom humanmedicin och det finns beskrivet biverkningar i form av akuta icke-allergiska reaktioner, kallade Hoigne's syndrom. Symptom som beskrivits är: ångest, rädsla för döden, hallucinationer och perceptionsstörningar som innefattar hörsel, syn, lukt och smak. Fysiska symptom som tachykardi, hypertension och domningar i extremiteter finns även beskrivna (Araszkievicz & Rybakowski, 1996). Det har visats att prokain har en viss aktiverande effekt på limbiska systemet hos råtta, katt och människa (Chapman *et al.*, 1992). Biverkningar med symptom som exempelvis kramper, muskeltremor och synrubbingar har beskrivits på hund och katt efter oavsiktlig administrering av pc-prokain i.v. (Kaplan *et al.*, 2011). 2015 rapporterades två fall där nötkreatur reagerat efter i.m. injektion med pc-prokain. Korna föll omkull efter injektionen men reste sig inom 10 minuter och återhämtade sig snabbt. De tänkbara mekanismerna som orsakar reaktioner på nötkreatur är desamma som för häst, men biverkningarna anses förekomma mer sällan (Läkemedelsverket, 2016).

Vid försök där prokain administrerats intravenöst till hästar har beteendeförändringar, sämre koordinationsförmåga, muskeltremor och kramper setts (Tobin *et al.*, 1977a). Som tidigare nämnts hydrolyseras prokain i blodet av ospecifika esteraser till de icke-toxiska metaboliterna PABA och dietylaminetanol. Om prokainkoncentrationen i blodet överstiger esterasernas hydrolyserande kapacitet kan det leda till prokaintoxicitet (Olsén *et al.*, 2007; Nielsen *et al.*, 1988). En orsak till att det kan bli höga prokainkoncentrationer i blodet kan vara oavsiktlig administrering av pc-prokain intravaskulärt, vilket leder till att det annars svårslösliga saltet snabbt löses upp och stora mängder prokain frigörs. Troligen är förekomst och allvarlighetsgraden av penicillinchock orsakat av prokaintoxicitet dosberoende (Chapman *et al.*, 1992; Tobin *et al.*, 1977a).

Hästar anses vara känsligare mot prokainets centralstimulerande effekt än människor. Upphetsat beteende hos hästar har setts efter i.v. injektion med prokain då plasmanivåer översteg 600 ng/ml och de blev okontrollerbara vid plasmanivåer på 1500 ng/ml. Dessa plasmanivåer är en tjugondel av nivåerna hos människa som orsakat liknande beteendeförändringar. Det har föreslagits att hästar är känsligare mot prokain än människor på grund av att receptorer i CNS har högre affinitet för prokain eller att skillnaden i proteinbindningsgrad kan påverka (Tobin *et al.*, 1977a). Rekommenderad dos pc-prokain till hästar är 20 mg/kg kroppsvikt, motsvarande prokaindos är 8,3 mg/kg kroppsvikt (Olsén *et al.*, 2007). Experimentella studier har visat att CNS-relaterade symptom i form av rörelsestörningar och beteendeförändringar uppträtt vid i.v. injektion med prokaindoser på 2,5–10 mg/kg kroppsvikt (Chapman *et al.*, 1992; Tobin *et al.*, 1977a).

I en studie samlade Olsén *et al.* (2007) in fallrapporter från 59 fall av penicillinchock på häst (tabell 1) mellan 2003 och 2005. 57 av dessa hästar var behandlade med pc-prokain intramuskulärt och den främsta orsaken till penicillinchock anses vara prokaintoxicitet. Ett fåtal av fallen kan bero på allergi mot prokain. Antalet injektioner före de negativa reaktionerna varierade från 1–26 men de flesta reagerade inom de sju första dagarna av behandlingen. Flertalet hästar reagerade antingen under injektionen eller inom en minut. Hästarna återhämtade sig från den akuta reaktionen inom en timme, flera hästar visade rädsla och

beteendeförändringar i några dagar och hos en häst sågs symptom upp till två veckor efter den akuta reaktionen (Olsén *et al.*, 2007). Att hästar som tidigare fått penicillinchock och sedan behandlas med pc-prokain igen utan tecken på negativa biverkningar styrker teorin om att det är prokaintoxicitet som gett den kraftiga reaktionen (Olsén *et al.*, 2007; Nielsen *et al.*, 1988).

Anafylaktisk chock

Den vanligaste negativa biverkningen hos människa orsakat av bensylpenicillin är allergiska reaktioner i form av hudrodnader och feber (Rang *et al.*, 2012). Penicillinet i sig är en för liten molekyl för att skapa ett immunsvaret men betalaktamringen kan brytas upp och binda till bärarproteiner och det bildas ett haptencarrier-komplex. Komplexet kan hos en del individer kännas igen som en främmande epitop och orsaka en immunrespons (Tizard, 2013). Hästar kan utveckla allergi mot bensylpenicillin eller mot prokain. Det kan leda till en anafylaktisk chock som är en livshotande systemisk allergisk reaktion (Tjälve, 1997a).

Anafylaktisk chock är den mest extrema formen av typ I hypersensitivitetsreaktion. Antigen som administreras till ett sensibiliserat djur binder till IgE-molekyler på mastcellernas yta och det utlöser en generell mastcellsdegranulering. Mediatorerna som släpps ut orsakar bland annat ökad permeabilitet i kärl och dilatation av kärlbädden som leder till hypotension. Troligen är det framförallt histamin och serotonin som är de mediatorer som orsakar anafylaktisk chock hos häst. Många av symptomen vid anafylaktisk chock beror på glattmuskulaturkontraktion i bronker, gastrointestinalkanalen, uterus och urinblåsa. Lungor och tarmar är de organ som framförallt påverkas vid anafylaktisk chock hos häst. Bronkokonstriktionen kan leda till hostningar, dyspné och slutligen apné. Vid obduktion ses ofta emfysem och peribronkiella ödem. Gastrointestinala lesioner som kan uppträda vid anafylaktisk chock är ödematös hemorragisk enterokolit som orsakar allvarliga diarréer (Tizard, 2013).

Enligt Olsén *et al* (2007) var allergi den troligaste orsaken till penicillinchock hos 2 av 59 hästar i studien. Hästarna hade behandlats intravenöst med pc-Na (Geopenil® vet) och pc-K (Novocillin® vet.: Boehringer Ingelheim Vetmedia, Malmö; Sverige). Den häst som behandlats med pc-Na hade svårt att resa sig och visade tecken på dyspné. Den andra hästen som behandlats med pc-K fick urtikaria. Båda hästarna hade återhämtade sig inom 24h. Det finns ett fåtal rapporter om anafylaxi som lett till död efter behandling med pc-Na och pc-K, symptom som setts vid dessa fall är: ataxi, svårigheter att resa sig och kramper. Obduktion har visat tecken på akut cirkulatorisk svikt (Tjälve, 1997a; Tjälve, 1991).

Embolier

Det har föreslagits att vid oavsiktlig intravaskulär injektion med pc-prokain kan en pulmonär embolisk chock uppstå genom att mikroaggregat i form av kristaller bildas och ger vaskulära embolier och att det skulle kunna vara en orsak till de akuta symtomen som kan ses vid penicillinchock. I studien av Olsén *et al* var inte respiratorisk påverkan en del av den kliniska symtombilden hos hästarna behandlade med pc-prokain. Varken under chocken eller efter återhämtning, därför ansågs inte embolier vara orsaken till penicillinchock hos hästarna i studien (Olsén *et al.*, 2007).

Risikfaktorer

Som tidigare nämnts är det troligt att prokainet måste nå cirkulationen snabbt för att toxicitet ska uppstå vid i.m. injektion. Risken att oavsiktligt injicera i ett kärl vid i.m. administrering ökar vid upprepade injektioner (Olsén *et al.*, 2007). Vid i.m. behandling med pc-prokain injiceras läkemedlet i stora doser och upprepade gånger på ett litet område, vilket kan leda till att en kärlik granulomatös inflammation uppstår. Den ökade vaskularisationen på injektionsplatsen kan leda till att risken för oavsiktlig intravaskulär injektion ökar (Chapman *et al.*, 1992; Nielsen *et al.*, 1988).

Prokain stimulerar det limbiska systemet. Då limbiska systemet är mottagligt för neural sensibilisering har det föreslagits att upprepade stimuli under tröskelvärdet kan ge ett gradvis ökande svar som från början inte ger någon effekt, vilket kallas kindling. Möjligheten finns att kindling kan orsaka en ökad känslighet för prokain hos hästar som har behandlats med pc-prokain tidigare (Olsén *et al.*, 2007). Det har även föreslagits att en korsensibilisering kan ske med andra lokalanestetika än prokain (Araszkiewicz & Rybakowski, 1996), vilket skulle innebära att behandling med exempelvis lidokain kan ge ökad risk för prokaintoxicitet genom korsensibilisering. Det har visats att hästar som har drabbats av penicillinchock har lägre esterasaktivitet än hästar som hade behandlats utan att få biverkningar. Den individuella variationen i esterasaktivitet hos hästarna var dock stor i båda grupperna, vilket kan tyda på att esterasaktiviteten inte är den enda förklaringen till varför en del hästar drabbas av penicillinchock. Sämre esterasaktivitet kan leda till att hydrolys av prokain fördröjs och ger följaktligen större risk för prokaintoxicitet och allergi mot prokain. Tidigare studier har visat att esterasaktiviteten inte varierar under dygnet eller vid olika årstider (Olsén *et al.*, 2007). Pc-prokain bör inte förvaras i temperaturer som överstiger anvisning på förpackningen. Studier har visat att förvaring i varma temperaturer gör att det frisätts mer fritt prokain i lösningen och att det tar flera dagar i rumstemperatur innan det reverseras (Chapman *et al.*, 1992).

Tabell 1. Modifierad tabell med symptom vid penicillinchock, enligt Olsén et al (2007)

Substans	Tid till reaktion	Tidigare behandling	Symptom
Pc-K (1 häst)	Under injektion	Okänt	Urtikaria
Pc-Na (1 häst)	Efter ca 3 min	Pc-prokain	Svårighet att resa sig, dyspné
Pc-prokain (57 hästar)	Under injektion (12 st)	Pc-prokain (27 st)	Galopperar, kastar sig mot väggarna (45 st) Rastlöst och frånvarande beteende (29 st) Plötsliga backningar, sparkningar (25 st) Ataxi, vinglighet, tappat koordinationen (16 st) Svårighet att resa sig (16 st) Uppskrämt beteende (13 st) Rädsla (12 st) Gäspningar, fnysningar, suckande (11 st) Tachypné (11 st) Krampanfall (10 st) Nystagmus (8 st) Spändhet (7 st) Tremor (7 st) Uppvisar blindhet (5 st) Svettningar (4 st) Tachykardi (2 st) Död (1 st)
	Inom 1 min (41 st)	Pc-Na/Pc-K (12 st) Okänt (10 st)	
	Hittades i boxen efter ca 15 min (1 st)	Okänt	
	Efter ca 25 min (1 st)	Pc-prokain	
	Efter några dagar (2 st), endast hudreaktioner	Pc-prokain	Utslag och svullen nacke och ben (1 st) Mjälliga utslag med klåda på injektionsplats (1 st)

DISKUSSION

Då de kliniska symptomen varierar stort vid penicillinchock, en del hästar visar mild oro medan andra kollapsar och faller omkull, är det möjligt att det sker en underrapportering vid de fall där symptomen inte är allvarliga eller snabbt övergående. I studien av Olsén et al (2007) annonserade de efter hästar som hade fått penicillinchock under 2003–2005 och det blev totalt 59 drabbade hästar. Av dessa hade ingen rapporterat in biverkningarna till Läkemedelsverket, inte ens det fallet då hästen dog (Lena Olsén, icke publicerat material). Många djurägare är nog inte medvetna om att de själva har möjlighet att rapportera in biverkningar till Läkemedelsverket. I många fall där biverkningarna är mindre allvarliga och snabbt övergående kanske inte veterinär kontaktas eller att veterinären inte rapporterar in trots att man genom yrket

är skyldig att göra det. En annan möjlighet till underrapporteringen kan vara att symptomen inte är tillräckligt tydliga och att djurägaren därför inte upptäcker dem eller att hästen lämnas utan uppsikt efter behandlingen och att symptomen inte upptäcks av den anledningen. I genomsnitt rapporteras cirka 4 fall per år in till Läkemedelsverket, medan Olsén *et al* (2007) fick in 59 fallrapporter under tre års tid, vilket indikerar att underrapporteringen är stor.

Möjliga orsaker till penicillinchock på häst som diskuteras är: allergi mot penicillin, allergi mot prokain, toxisk reaktion mot penicillin eller toxisk reaktion mot prokain. Att allergi mot prokain och toxisk reaktion mot penicillin skulle vara orsaker till penicillinchock verkar inte vara undersökta utan förefaller vara teoretiska resonemang. Det har även föreslagits att en oavsiktlig injektion med prokain intravaskulärt skulle kunna resultera i embolier och embolisk chock. Det fanns dock inget som tydde på att embolier skulle vara orsaken till penicillinchock i de biverkningsrapporterna som fanns tillgängliga i Sverige fram till 2005, varken på nötkreatur eller häst (Lena Olsén, icke publicerat material). Enligt de vetenskapliga artiklar som använts i den här litteraturstudien tyder allt på att prokaintoxicitet är den främsta orsaken till penicillinchock men att det även kan orsakas av allergisk reaktion mot penicillin eller dess metaboliter, men det förekommer mer sällan.

Penicillinchock är en fruktad biverkning och det är möjligt att djurägare eller veterinärer undviker att behandla med bensylpenicillin på grund av det. Antibiotikum som kan administreras av djurägaren själv *per os* eller *i.m.* men med bredare spektrum kan användas istället för bensylpenicillin. Det kan öka risken för resistensutveckling bland bakterier hos hästar och kan även leda till andra biverkningar i form av rubbningar i hästens normalflora i tarmen. Problematiken vid administreringen av bensylpenicillin gör att penicillinchock är en biverkning som är svår att undvika. Bensylpenicillin kan inte ges *per os* på grund av att det har dålig biotillgänglighet och medföljande höga koncentrationer i grovtarmen kan ge allvarliga tarmrubbningar (Ingvast-Larsson *et al.*, 2015). Djurägaren bör inte ge intravenösa injektioner, behandling med pc-Na hade annars kunnat minska antalet biverkningar då allergiska reaktioner är ovanligare än prokaintoxicitet. Ett alternativ är att veterinär utför de intravenösa injektionerna men det blir mycket kostsamt för djurägaren att anlita en veterinär för att behandla hästen två till tre gånger per dygn i minst fyra dagar. Pc-Na bör inte ges intramuskulärt på grund av att det är för smärtsamt för hästen (Olsén *et al.*, 2012). Ovan nämnda omständigheter gör att det enda alternativet som kvarstår är att behandla hästen med pc-prokain.

Riskfaktorer som har diskuterats är dels kindling, som innebär att tidigare behandling med prokain eller andra lokalanestetika som har verkan på limbiska systemet skulle kunna bidra till en ökad känslighet mot prokain och ge större risk för prokaintoxicitet. I studien av Olsén *et al* (2007) hade 30 av hästarna som drabbats av penicillinchock tidigare behandlats med prokain, vilket kan indikera att risken ökar med tidigare behandling med samma preparat. En annan riskfaktor är lägre esterasaktivitet, vilket setts hos hästar som drabbats av penicillinchock jämfört med hästar i kontrollgruppen. Esterasaktiviteten varierade dock i båda grupperna och ansågs därför inte vara den enda förklaringen till penicillinchock (Olsén *et al.*, 2007). Kanske en kombination av kindling och lägre esterasaktivitet kan ge ökad risk för penicillinchock? Andra riskfaktorer är oavsiktlig intravaskulär injektion med pc-prokain, vilket ökar vid ökat antal injektioner (Olsén *et al.*, 2007). En granulomatös inflammation kan uppstå på injektionsplatsen vid upprepade injektioner och det har föreslagits att det kan ge ökad risk för

oavsiktlig intravaskulär injektion och därmed prokaintoxicitet (Chapman *et al.*, 1992; Nielsen *et al.*, 1988). Den granulomatösa inflammationen skulle kunna orsaka att hästarna oftare drabbas under senare delen av behandlingen men det sågs inte i studien av Olsén *et al.* (2007). För att minska risken för prokaintoxicitet vid administrering ska sprutan alltid aspireras, alternativt sticks kanylen först in i muskeln och efter det sätts sprutan på, det ska även ske efter omriktning för att säkerställa att kanylen inte hamnat i ett kärl. Som en säkerhetsåtgärd, i fall att hästen drabbas av penicillinchock, bör injektionen ske på en säker plats där hästen kan stängas in. Den som utför injektionen och medhjälpare som håller hästen bör stå placerade så att de snabbt kan gå undan om hästen visar tecken på penicillinchock, veterinären som delegerat behandlingen bär ansvaret att alltid informera djurhållaren om det (Ingvast-Larsson *et al.*, 2015).

Enligt Sveriges Veterinärförbund (2012) är vid de tillfällen hästen reagerar på pc-prokain troligt att det handlar om prokaintoxicitet och att risken inte ökar vid en upprepad behandling. Om en häst tidigare reagerat på pc-Na är det fråga om allergisk reaktion och är kontraindicerat att på nytt behandla med någon form av penicillinpreparat. Jag tycker att det även bör vara kontraindicerat att på nytt behandla med pc-prokain om en häst fått en penicillinchock efter behandling med pc-prokain då risken är stor att hästen har lägre esterasaktivitet eller är känsligare mot prokain på grund av kindling. Det skulle vara att föredra att istället behandla intravenöst med pc-Na då risken för allergisk reaktion är mindre, alternativt med en annan typ av antibiotika.

I dagsläget finns det inget preparat på marknaden som kan ersätta pc-prokain vid bakteriella infektioner på häst där djurägaren själv ska kunna behandla hästen. Forskning pågår för att få fram ett alternativ till pc-prokain. Vid SLU har en studie gjorts där prokain ersatts med lidokain och adrenalin. Beredningen med lidokain gav plasmakoncentrationer som har god teoretisk effekt mot betahemolyserande streptokocker och *Staphylococcus aureus*. Smärtreaktioner vid behandling och beredningens stabilitet har även studerats men resultat finns ännu inte publicerade. I skrivande stund sammanställs studierna för vetenskaplig publikation (Lena Olsén, icke publicerat material)

Jag anser att på grund av de riskfaktorer som finns vid behandling med pc-prokain, bör hästar som drabbats av penicillinchock inte fortsätta behandlas med pc-prokain. Det är mycket viktigt att veterinären informerar djurägaren om att hästen kan drabbas av penicillinchock och förklarar hur djurägaren ska gå till väga vid injektionen för att minska risken för penicillinchock, och att häst eller människor skadas om hästen drabbas. Trots den allvarliga biverkningen penicillinchock och det faktum att underrapporteringen troligen är stor, överväger nyttan risken vid behandling med bensylpenicillin. I dagsläget finns det inget alternativ till pc-prokain på grund av problematiken vid administreringen, men förhoppningsvis leder pågående forskning inom ämnet till att ett säkrare alternativ till pc-prokain ska finnas tillgängligt för hästar i framtiden.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Araszkiwicz, A. & Rybakowski, J.K. (1996). Hoigne's syndrome, kindling, and panic disorder. *Depress Anxiety* 4(3), ss. 139-43.
- Baggot, J.D., Love, D.N., Love, R.J., Raus, J. & Rose, R.J. (1990). Oral dosage of penicillin V in adult horses and foals. *Equine Vet J* 22(4), ss. 290-1.
- Baverud, V., Gustafsson, A., Franklin, A., Lindholm, A. & Gunnarsson, A. (1997). Clostridium difficile associated with acute colitis in mature horses treated with antibiotics. *Equine Vet J* 29(4), ss. 279-84.
- Chapman, C.B., Courage, P., Nielsen, I.L., Sitaram, B.R. & Huntington, P.J. (1992). The role of procaine in adverse reactions to procaine penicillin in horses. *Aust Vet J* 69(6), ss. 129-33.
- Durr, A. (1976). Comparison of the pharmacokinetics of penicillin G and ampicillin in the horse. *Res Vet Sci* 20(1), ss. 24-9.
- Edwards, S.H., Khalfan, S.A., Jacobson, G.A., Pirie, A.D. & Raidal, S.L. (2017). Pharmacokinetics of intravenous continuous rate infusions of sodium benzylpenicillin and ceftiofur sodium in adult horses. *Am J Vet Res* 78(1), ss. 17-26.
- FASS [online] Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20130612000076>. [Accessed 2017-03-20].
- FASS [online] Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19980515000017>. [Accessed 2017-03-30].
- Firth, E.C., Nouws, J.F., Driessens, F., Schmaetz, P., Peperkamp, K. & Klein, W.R. (1986). Effect of the injection site on the pharmacokinetics of procaine penicillin G in horses. *Am J Vet Res* 47(11), ss. 2380-4.
- Jordbruksverket Föreskrifter om operativa ingrepp samt skyldigheter för djurhållare och personal inom djurens hälso- och sjukvård (SJVFS 2013:41), saknummer D8, ISSN 1102-0970
- Ingvast-Larsson, C., Kendall, A. & Olsén, L. *Dosering av antibiotika till häst - bakgrundsdokumentation*. [online] Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrek-vet/Dosering av antibiotika till hast bakgrundsdokumentation webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrek-vet/Dosering%20av%20antibiotika%20till%20hast%20bakgrundsdokumentation%20webb.pdf). [Accessed 2017-03-20].
- Kaplan, M.I., Lee, J.A., Hovda, L.R. & Brutlag, A. (2011). Adverse effects associated with inadvertent intravenous penicillin G procaine-penicillin G benzathine administration in two dogs and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 238(4), ss. 507-10.
- Läkemedelsverket *Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2012*. [online] Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2013/Information från Läkemedelsverket nr 6 2013 webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2013/Information%20fr%C3%A5n%20L%C3%A4kemedelsverket%20nr%206%202013%20webb.pdf). [Accessed 2017-03-17].
- Läkemedelsverket *Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2013*. [online] Available from: https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2014/vet_bivrapp_2013.pdf. [Accessed 2017-03-17].
- Läkemedelsverket *Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2014*. [online] Available from: https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2015/Veterinarmedicinska_biverkningsrapporter_2014.pdf. [Accessed 2017-03-17].
- Läkemedelsverket *Dosering av antibiotika till häst - behandlingsrekommendation*. [online] Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrek-vet/Dosering av antibiotika till hast behandlingsrekommendation webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrek-vet/Dosering%20av%20antibiotika%20till%20hast%20behandlingsrekommendation%20webb.pdf). [Accessed 2017-02-28].
- Läkemedelsverket *Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2015*. [online] Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2016/Den veterinarmedicinska biverkningsrapporteringen under 2015.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2016/Den%20veterinarmedicinska%20biverkningsrapporteringen%20under%202015.pdf). [Accessed 2017-04-03].
- McCall, C.A. *How to give your horse an intramuscular injection*. [online] Available from: <http://articles.extension.org/pages/29835/how-to-give-your-horse-an-intramuscular-injection>. [Accessed 2017-03-13].
- Nielsen, I.L., Jacobs, K.A., Huntington, P.J., Chapman, C.B. & Lloyd, K.C. (1988). Adverse reaction to procaine penicillin G in horses. *Aust Vet J* 65(6), ss. 181-5.

- Olsén, L., Ingvast-Larsson, C., Brostrom, H., Larsson, P. & Tjalve, H. (2007). Clinical signs and etiology of adverse reactions to procaine benzylpenicillin and sodium/potassium benzylpenicillin in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 30(3), ss. 201-7.
- Olsén, L.U.S., Bremer, H., Olofsson, K., Bondesson, U. & Ingvast-Larsson, C. (2012). Intramuscular administration of sodium benzylpenicillin in horses as an alternative to procaine benzylpenicillin. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35, ss. 114-115.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2012). *Rand and Dale's Pharmacology*. 7 th. ed: Elsevier Churchill Livingstone, ss. 625-628
- Sveriges Veterinärförbund *Norm rörande "Penicillinbehandling efter tidigare sk. penicillinchock"*. [online] Available from: <http://www.svf.se/sv/Sallskapet/Hastsektionen/Normer-av-medicinsk-karakteristik/penicillinbehandling-efter-tidigare-sk-penicillinchock>. [Accessed 2017-03-20].
- Tizard, I.R. (2013). *Veterinary Immunology*. 9th. ed: Elsevier Saunders, ss. 326-345
- Tjalve, H. (1988). Allvarliga biverkningar rapporterade. *Svensk Veterinärtidning* 40(16), ss. 801-807.
- Tjalve, H. (1989). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 1989. *Svensk Veterinärtidning* 43(14), ss. 626-629.
- Tjalve, H. (1991). Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1990. *Svensk Veterinärtidning* 42, ss. 629-629.
- Tjalve, H. (1996). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade 1991-1995, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 48(4), ss. 173-178.
- Tjalve, H. (1997a). Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991–1995. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 20(2), ss. 105-110.
- Tjalve, H. (1997b). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 1996. *Svensk Veterinärtidning* 49(10), ss. 423-428.
- Tjalve, H. (1999). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 1997 och 1998. *Svensk Veterinärtidning* 51(11), ss. 533-541.
- Tjalve, H. (2000). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 1999, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 52(11), ss. 579-581.
- Tjalve, H. (2002). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2000, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 54(1), ss. 15-18.
- Tjalve, H. (2003). Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2001 och 2002, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 55(8-9), ss. 17-23.
- Tjalve, H. (2004). Läkemedelsbiverkningar hos djur under 2003, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 56(13), ss. 17-21.
- Tjalve, H. (2005). Läkemedelsbiverkningar hos djur under 2004, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 57(13), ss. 23-29.
- Tjalve, H. (2007). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2005 och 2006, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 59(12), ss. 23-30.
- Tjalve, H. (2009). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2007 och 2008, del 1. Biverkningar rapporterade hos häst, nöt, svin, får och get. *Svensk Veterinärtidning* 61(13), ss. 11-19.
- Tjalve, H. (2011). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2009 och 2010, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 63(13), ss. 11-18.
- Tjalve, H. (2012). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2011, del 1. *Svensk Veterinärtidning* 64(12), ss. 15-19.
- Tobin, T., Blake, J.W., Sturma, L., Arnett, S. & Truelove, J. (1977a). Pharmacology of procaine in the horse: pharmacokinetics and behavioral effects. *Am J Vet Res* 38(5), ss. 637-47.
- Tobin, T., Tai, C.Y., O'Leary, J., Sturma, L. & Arnett, S. (1977b). Pharmacology of procaine in the horse: evidence against the existence of a "procaine - penicillin" complex. *Am J Vet Res* 38(4), ss. 437-42.
- Uboh, C.E., Soma, L.R., Luo, Y., McNamara, E., Fennell, M.A., May, L., Teleis, D.C., Rudy, J.A. & Watson, A.O. (2000). Pharmacokinetics of penicillin G procaine versus penicillin G potassium and procaine hydrochloride in horses. *Am J Vet Res* 61(7), ss. 811-5.

Icke publicerat material:

Personligt meddelande från Lena Olsén, forskare FLK vid Institutionen för biomedicinsk och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för farmakologi och toxikologi

Personligt meddelande från Helen Loor, Länsveterinär, Länsveterinärenheten, Länsstyrelsen Östergötland