



*Sveriges lantbruksuniversitet*

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

# Effekt av premedicinering med detomidine i kombination med butorfanol på hudreaktivitet vid intradermaltest på friska hästar

Eva Molin

*Uppsala*

*2009*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697*

*Examensarbete 2009:44*

Effekt av premedicinering med  
detomidine i kombination med butorfanol  
på hudreaktivitet vid intradermaltest  
på friska hästar

Eva Molin

*Handledare: Kerstin Bergvall Institutionen för Kliniska vetenskaper  
Biträdande handledare: Ulf Emanuelson, Institutionen för Kliniska vetenskaper*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2009  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

*Nyckelord: intradermaltest, IDT, sedering, detomidine, butorfanol, hudreaktivitet, häst*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2009:44*

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| Sammanfattning .....                           | 1  |
| Summary .....                                  | 1  |
| Inledning .....                                | 2  |
| Allergi .....                                  | 2  |
| IgE serologi .....                             | 3  |
| Intradermaltest.....                           | 3  |
| Behandling .....                               | 4  |
| Intradermaltestens mekanism och utförande..... | 5  |
| Detomidin.....                                 | 8  |
| Butorfanol .....                               | 9  |
| Material och metoder .....                     | 10 |
| Hästar .....                                   | 10 |
| Lokal .....                                    | 10 |
| Metod .....                                    | 10 |
| Statistisk metod .....                         | 12 |
| Resultat.....                                  | 12 |
| Beteende hos hästen .....                      | 12 |
| Vitala parametrar.....                         | 14 |
| Biverkningar.....                              | 14 |
| Positiva och negativa kontroller.....          | 14 |
| Allergena hudreaktioner.....                   | 15 |
| Omedelbara reaktioner .....                    | 15 |
| Sena reaktioner.....                           | 17 |
| Fördröjda reaktioner.....                      | 17 |
| Diskussion .....                               | 18 |
| Vidare forskning.....                          | 20 |
| Rekommendation .....                           | 20 |
| Take home message .....                        | 20 |
| Tack.....                                      | 20 |
| Litteraturförteckning .....                    | 21 |
| Bilaga 1 .....                                 | 23 |

## **SAMMANFATTNING**

Intradermaltest används för att identifiera sjukdomsorsakande allergener hos patienter allergiska mot ämnen i omgivningen (atopiker). Intradermaltest på häst utan sedering är väl beskriven i litteraturen. Sedering är dock ofta önskvärd för att underlätta det praktiska genomförandet av testet samt för att minska den stress som djuret utsätts för. Intradermala injektioner kan även antas orsaka ett visst obehag hos patienten, varför analgesi är önskvärd. Någon dokumentation avseende om premedicinering i form av sedering och analgesi påverkar testresultatet hos häst finns för närvarande inte publicerad. Kombinationen detomidin – butorfanol intravenöst används frekvent med varierande indikationer på häst för sedering och lätt analgesi, på grund av god effekt och hög säkerhet.

Syftet med studien är att utvärdera huruvida premedicinering med detomidin (Cepesedan®) i kombination med butorfanol (Butador®) påverkar resultatet vid intradermaltest på friska hästar.

Hypotes: Premedicinering med detomidin, dos 0,01mg/kg i kombination med butorfanol, dos 0,01mg/kg påverkar inte resultatet vid intradermaltest.

## **SUMMARY**

Intradermal testing is used to identify offending allergens involved in the pathogenesis of allergic reactions to environmental agents, inducing atopic dermatitis or recurrent urticaria. The technique of intradermal testing in the unsedated horse is well described in literature. Sedation is often desired to adequately perform the test and to minimize stress to the animal. Furthermore intradermal injections are considered to elicit discomfort to the patient, thus analgesia is desired. To date there are no publications concerning whether pre-medication with sedatives and analgesics affects test reactivity in intradermal testing in horses. The combination detomidine – butorphanol intravenously is frequently used on various indications in the horse for sedation and mild analgesia, due to the good effect and safety.

The aim of this study is to evaluate whether pre-medication with detomidine (Cepesedan®) in combination with butorphanol (Butador®) affects the test reactivity of intra-dermal testing in healthy horses.

Hypothesis: Pre-medication using detomidine, dose 0,01mg/kg in combination with butorphanol, dose 0,01mg/kg does not affect the result of intradermal testing.

## INLEDNING

### Allergi

Allergier vilka medieras av IgE-antikroppar kallas även hypersensitivitet eller TypI överkänslighetsreaktioner och förekommer hos hästar över hela världen (Lorch et al., 2001a). De vanligaste överkänslighetsreaktionerna som ses i huden hos häst är atopisk dermatit och urtikaria. Kliniska symptom på hudproblem som orsakats av en överkänslighetsreaktion utvecklas sällan tidigare än 2-4 års ålder (Wilson et al., 2001; Wagner et al., 2003).

Atopisk dermatit hos hund och människa har visats vara en genetisk predisponerad sjukdom, hos människa med flertalet involverade gener. Den genetiska predispositionen tillsammans med multifaktoriella miljöinfluenser resulterar i att patienten bildar IgE-antikroppar mot antigen i omgivningen. En genetisk predisposition vid allergi är även hos häst påvisad, vid så kallad insektsöverkänslighet. Det huvudsakliga symtomet vid atopisk dermatit är klåda. Sekundärt till klådan ses ofta päslöshet (alopeci), rivsår (exkoration) och hudförtjockning (lichenifiering) (Lorch et al., 2001b).

Urtikaria till följd av en allergisk reaktion visar sig vanligtvis några minuter efter exponering av allergen. Allergenen kan utgöras av läkemedel, foder, insektsbett och inhalering av allergen såsom olika sorters mögel, damm eller pollen. Hudförändringarna karaktäriseras av skarpt utlinjerade upphöjningar (ödem) av olika storlek som vanligtvis är distribuerade över bål och hals men kan breda ut sig över hela kroppen. Pälsen över utslagen reser sig (piloerektion) och vid punkttryck bildas en fördjupning i ödemet ('pitting oedema'). Tillståndet behöver dock inte innebära klåda. I allvarliga fall kan hudreaktionen övergå till livshotande anafylaktisk chock. Vanligtvis normaliseras huden inom 12-24 timmar men utslagen kan bölja fram och tillbaka under dagar till veckor (Evans et al., 1992; Jose-Cunilleras et al., 2001; Lorch et al., 2001b).

Överkänslighet mot insekter visar sig som kraftig klåda, vilket orsakar lokal hårlöshet, krustor och rivsår hos patienten. Ibland kan följderna bli öppna sår och sekundära hudinfektioner. Flertalet bitande och stickande insekter kan vara orsakande, men den vanligaste formen orsakas av arten *Culicoides* (svidknott). Den allergiska, kliande reaktionen mot proteiner i svidknottens saliv kallas ofta sommareksem och är vanligt förekommande hos framför allt islandshästar, men även hos flera andra raser över hela världen (Halldorsdottir et al., 1989; Fadok & Greiner, 1990).

Diagnoserna ovan ställs baserat på en överensstämmande anamnes, klinisk undersökning och genom att utesluta andra möjliga orsaker och differentialdiagnoser. Tillgängliga IgE-tester (IgE-serologitest eller intradermaltest, IDT) är inte användbara för att skilja mellan frisk och allergisk häst, men är till stor hjälp för att identifiera vilket eller vilka allergen som är sjukdomsorsakande.

## **IgE serologi**

Ett flertal olika IgE serologitester förekommer. Allergenspecifik IgE kan påvisas antingen via ELISA- eller RASTtester. Dessa tester kan antingen bara baserade på mono- eller polyklonala antikroppar mot IgE eller vara receptorspecifika och utnyttja högaffinitetsreceptorn för IgE (FcεRIα). Testerna mäter den relativa koncentrationen av allergenspecifika IgE antikroppar i serum. I en ELISA har det individuella allergenet (reagenset) kopplats till en solid fas. Då patientens serum tillsätts binder IgE antikropparna i patientens serum till de allergen som individen har sensitiviserats för. RAST utförs på liknande sätt men ett serum med radioaktivt märkta anti-IgE antikroppar tillsätts efteråt vilket gör att koncentrationen av allergenspecifika IgE antikroppar kan bestämmas.

Fördelarna med serologi är att det endast krävs ett enkelt blodprov som kan tas av den lokalt praktiserande veterinären och som själv skickar provet för analys.

Nackdelen är att dagens serologiska tester har varierande grad av specificitet, där bäst specificitet uppnås med IgE-receptorspecifik ELISA. Testernas specificitet och sensitivitet är beroende på reagensens affinitet till cirkulerande antikroppar. Med andra ord är det viktigt att reagenset inte binder till andra cirkulerande antikroppar i blodet. Sensitiviteten är dessutom beroende av allergenernas kvalitet och renhet, hur tätt reagenserna är kopplade till den solida fasen samt vilket material som används i den solida fasen (Lorch et al., 2001a).

Vid serologiska tester med ELISA är risken stor att hästar med allergier inte lyckas identifieras. Vid användning av RAST kan istället hästar bli felaktigt överdiagnostiserade på grund av förekomst av korsreaktiva kolhydratdeterminanter (CCD). CCD är kvävebundna kolhydratgrupper på vegetabiliska glykoproteiner vilka är närbesläktade till vanliga allergener. Den region på antigenet som antikroppen binder till kallas för epitop eller antigendeterminant och utgörs vanligen av en peptid eller kolhydrat. Epitoperna hos CCD är likadana hos taxonomiskt (vetenskapligt systematiserat släktskap) avlägsna allergena källor till exempel pollen från obesläktade botaniska familjer, födoämnen och artropoder. Därmed kan CCD inducera IgE och leda till korsreaktivitet mellan ett flertal födoämnen och gräsallergen (Lorch et al., 2001a).

## **Intradermaltest**

Intradermaltest (IDT) är en accepterad metod som länge varit känt för sitt diagnostiska värde vid utredningar av TypI-överkänslighet (Littlewood, 1991; Baxter & Vogelnest, 2007). Jose-Cunielleras et al. (2001) kom fram till att hästar med atopisk dermatit och återkommande eller persisterande urtikaria hade fler positiva omedelbara reaktioner jämfört med friska hästar. De kom fram till att en kliniskt relevant överkänslighetsreaktion är troligare då positiva reaktioner för flera individuella allergen ses inom en allergengrupp (ex mögel, pollen, gräs osv). IDT används som en hjälp i det kliniska arbetet att identifiera potentiella antigen i miljön som orsak till utvecklandet av allergiska sjukdomar hos människor och olika husdjur (Hillier & DeBoer, 2001; Lorch et al., 2001a; Lebis et al., 2002).

Till skillnad mot resultaten vid atopisk dermatit och urtikaria, är de mer kontroversiella vid luftvägslidande hos häst, då resultaten av studier inte är entydiga. Vissa undersökningar har kunnat påvisa fler positiva hudreaktioner,

framför allt sena och fördröjda reaktioner, hos hästar med återkommande luftvägsobstruktion (Recurrent Airway Obstruction, RAO) eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) jämfört med friska hästar (Halliwell et al., 1979; Evans et al., 1992; Jose-Cunilleras et al., 2001). Andra undersökningar har däremot inte påvisat fler positiva hudreaktioner vid IDT hos dessa patienter jämfört med friska hästar (Wong et al., 2005b; Tahon et al., 2009). En möjlig orsak till att hästar med RAO/COPD inte visade fler positiva reaktioner än friska hästar kan vara på grund av att de allergenspecifika IgE antikropparna inte förekommit i perifera cirkulationen på dessa patienter, utan endast vävnadsfixerat, lokalt i luftvägarna (Halliwell et al., 1993; Wagner, 2009).

Fördelarna med IDT är att metoden har hög sensitivitet och att eventuella sena reaktioner kan mätas (se nedan under Intradermaltest: mekanism och utförande). En IDT kan utföras året runt på patienter som inte lider av en säsongsbunden allergi, under förutsättning att huden ej är inflammerad eller infekterad. För optimalt resultat bör IDT utföras vid slutet av, eller 1-2 månader efter patientens individuella allergiska högsäsong. Vid denna tidpunkt minimeras risken för högsäsongsanergi, vilket innebär att immunförsvaret är oresponsivt, samtidigt som halten IgE ännu inte hunnit sjunka under detektionsgränsen (Hillier & DeBoer, 2001).

Nackdelarna vid IDT är att hästen inte kan stå under behandling med antihistamin eller kortison då dessa läkemedel påverkar IDT negativt. Några andra aspekter är att patienten måste förberedas, hållas lugn och stickas upprepade gånger, extrakt med kort hållbarhet behöver kyld förvaring och det krävs dessutom lång erfarenhet för att kunna tolka resultaten.

Det är viktigt att framhålla att varken IDT eller serologiska tester är lämpliga att använda som screeningtester för att skilja huruvida en individ är allergisk eller ej, eftersom sannolikheten är stor att även friska hästar uppvisar reaktioner mot allergener eller andra komponenter i extraktet (Halldorsdottir et al., 1989; Fadok & Greiner, 1990; Evans et al., 1992). Test avseende allergenspecifik IgE bör enbart användas i de fall hästen redan är diagnosticerad som atopiker. Först då är det önskvärt att identifiera de allergener som hästen bör undvika eller som bör inkluderas i en allergenspecifik immunoterapi.

## **Behandling**

Behandlingen vid allergi baseras på en eller flera av följande alternativ: om möjligt undvikande av sjukdomsutlösande allergen, symtomatisk behandling och/eller induktion av tolerans via allergenspecifik immunoterapi (ASIT), även kallad hyposensibilisering.

Vid urtikaria och atopisk dermatit är första åtgärden att, så långt som möjligt, försöka undvika exponering för sjukdomsorsakande allergen. Detta innebär för en kvalsterallergisk häst till exempel att ställa hästen i en utebox, byta strömedel till papper, torv eller torv/spån och använda hösilage i stället för hö. Vid knotthypersensitivitet är det lämpligt att istället ställa in hästen från eftermiddag till morgonen eftersom knotten är mest aktiva i skymning och gryning. Insektsrepellerande ämnen och täcken är till mycket stor hjälp för att hindra hästen från att bli stucken. Det kan vara fördelaktigt att behandla förebyggande

med fodertillskott med omega-3 fettsyror och att bada hästen veckovis med klådstillande schampo och balsam. Ibland kan symptomatisk behandling med kortison under kortare perioder eller antihistamin vara nödvändig.

För atopiker som har problem mer än 4-6 månader om året, eller i de fall allergenerna är mycket svåra att undvika, kan behandling med ASIT vara lämpligt. Vid ASIT är målet att gradvis minska känsligheten för allergenet. Genom att subkutant injicera ett utspätt extrakt av allergenet och successivt öka dosen uppnås en immunologisk tolerans (Scott & Miller, 2003). Med ASIT-terapi kan hypersensitivitetsreaktionerna och därmed de kliniska symptomen minska. Sjukdomen går alltså att behandla på olika sätt, men inte att bota (Wagner et al., 2006). Tyvärr ger inte ASIT tillfredsställande resultat vid insektsöverkänslighet (Barbet et al., 1990), vilket kan bero på att rent salivpeptidallergen ännu inte finns att tillgå för ASIT-terapi.

För att kunna undvika allergen och för att komponera lämplig ASIT är det viktigt att identifiera vilka specifika allergener som ingår i patogenesen för den berörda patienten. En IDT bör göras så smärt- och besvärsfri som möjligt för patient och praktiserande veterinär, varför sedering och smärtlindring är önskvärt. Idag utförs, både utomlands och i Sverige, regelmässigt IDT under sedering med eller utan smärtlindring. Inga tidigare studier har utrett huruvida sedering påverkar resultatet vid IDT hos häst.

Syftet med denna studie är att utvärdera huruvida premedicinering med sederande detomidin (Cepesedan®) i kombination med smärtlindrande butorfanol (Butador®) påverkar resultatet vid intradermaltest utfört på friska hästar.

## **INTRADERMALTESTENS MEKANISM OCH UTFÖRANDE**

Ämnen som kroppen träffat på tidigare har stimulerat immunförsvarets B-celler att bilda olika typer av antikroppar med varierande lokalisation i vävnaderna. Alla immunokompetenta individer producerar antikroppar, även kallade immunoglobuliner (Ig), varav de flesta som produceras är immunoglobulin G (IgG). Utöver IgG produceras bland annat immunoglobulin E (IgE). Antikropparna skall skydda kroppen från skadliga ämnen genom att binda till ämnet. Därefter kan komplexet destrueras och utsöndras från kroppen. Hos individer som lider av överkänslighet kan dock IgE och till viss del även en särskild sorts IgG (IgG(T)) istället vara sjukdomsutlösande (Wagner et al., 2006).

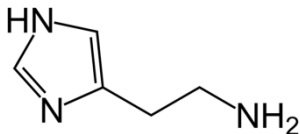
IgE fäster till receptorer med hög affinitet ( $\alpha$ -kedjan i FcεRI) i ytan på mastceller i vävnader och basofiler i cirkulationen. Mastceller och basofiler innehåller inflammatoriska mediatorer och vasoaktiva substanser, t.ex. histamin, leukotriener, prostaglandiner och cytokiner. Allergen som korsbinder till IgE på dessa effektorceller orsakar därmed degranulering och frisättning av cellernas innehåll, vilket startar en inflammatorisk process.

Vid IDT injiceras flertalet kända allergen i huden, vanligen på halsen eller över bogbladet. Om hudens mastceller har allergenspecifika IgE på sin yta, som korresponderar med injicerade allergen, orsakar bindning mellan allergen och IgE att cellen frisätter vasoaktiva och proinflammatoriska ämnen. Resultatet blir ett lokalt ödem och en rodnad. Ödembildningen är palpabel och mätbar.



Förutom allergen injiceras även negativ samt positiv kontroll. Som negativ kontroll används ofta fysikaliskt isoton koksaltlösning (NaCl 0,9%) eller den fosfatbuffrade vätska som används till spädning av allergen (Wagner et al., 2006). Den negativa kontrollen skall endast representera storleken på kvaddel som normalt bildas då en viss mängd vätska utan irriterande egenskaper injiceras intradermalt.

Den säkraste och vanligaste förekommande positiva kontrollen är Histamin. Vissa anser att koncentrationen av Histamin bör uppgå till 0,001% (= 1:100.000 = 0,00001mg/ml) (Shipstone et al., 1999; Scott et al., 2001; Jose-Cunilleras et al., 2001) medan Histamin 0,005mg/ml är den rekommenderade koncentrationen enligt Wong et al., (2005a).



Figur1. Histamin struktur (från <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Histamine.png>)

Histamin verkar lokalt på kärlen. Genom kontraktion av kärlendotel, samtidigt som kärlens glatta muskulatur relaxerar, läcker plasma ut från kärlen till omgivande vävnad och skapar ett ödem, synligt och palpabelt i form av en kvaddel (Wong et al., 2005a). Bildning av en kvaddel vid histamininjektion visar därmed hudens omedelbara svar på aktivering av histaminreceptorer, utan påverkan av degranulerade mastceller eller förekomst av leukocyter (Shipstone et al., 1999).

IDT avläses objektivt (mätning av kvaddlarnas diameter) och/eller subjektivt (uppskattning av reaktionsintensitet i form av kvaddelstorlek, induration i huden och eventuellt synlig rodnad) efter 15-30 minuter (omedelbara reaktioner), fyra timmar (sena reaktioner) och ibland efter 24 timmar (fördröjda reaktioner).

Det finns inga fastställda riktlinjer eller kriterier för hur en reaktion subjektivt klassas som positiv eller negativ, men konventionellt används en gradskala 0 till 3 eller 4. Grad 0 motsvarar då en storlek och ett utseende som är lik den negativa kontrollen medan grad 4 motsvarar den positiva kontrollen. Grad 2 motsvarar hälften mellan negativ och positiv kontroll. Allt över grad 2 ses enligt detta system som positiva (Hillier & DeBoer, 2001).

För att objektivt bestämma huruvida en kvaddel utgör en negativ eller positiv reaktion krävs att ett gränsvärde mellan positiv och negativ kontroll beräknas. Gränsvärdet beräknas enligt följande formel:

$$\frac{\text{medeldiameter (mm) för Histamin} + \text{medeldiameter (mm) för Natriumklorid}}{2}$$

För varje kvaddel som uppstått efter injicerat allergen beräknas den genomsnittliga diametern (mm) av två vinkelräta mätningar. Kvaddlarnas genomsnittliga diametrar jämförs med det för individen beräknade gränsvärdet.

En kvaddel med en genomsnittlig diameter överstigande detta gränsvärde definieras därmed som en positiv reaktion.

En studie utförd av Jose-Cunielleras et al. (2001) påvisar att störst sensitivitet och specificitet sågs vid avläsning fyra timmar efter injicering av allergen. Här går dock åsikterna isär då Lebis et al (2002) kom fram till att reaktioner skall avläsas en timme efter injicering av allergen och anser att senare avläsningar ej är pålitliga. Den mest utbredda uppfattningen är dock att avläsning bör ske 15-30 minuter samt fyra timmar efter injektion.

Falskt positiva reaktioner kan bland annat bero på allergenextrakt som även innehåller irriterande ämnen, för hög allergenkonzentration eller en hos individen subklinisk känslighet. Baxter och Vogelnest (2007) anser dock att subklinisk känslighet ej skall beaktas som en 'falskt positiv' reaktion. Även falskt negativa reaktioner förekommer, ofta beroende på felaktig teknik, för låg allergenkonzentration eller val av fel allergen.

Utifrån tester gjorda på hund har fastställts att testreaktiviteten framför allt påverkas av injiceringsteknik, extraktets styrka och mängd. De få publicerade undersökningar som är gjorda på hundar som stått under behandling med läkemedel har visat att antihistamin och kortison kan hindra testreaktivitet och orsaka falskt negativt resultat vid IDT (Barbet & Halliwell, 1989; Rivierre et al., 2000). Dessa erfarenheter går att extrapolera att gälla även för häst. Inga exakta tidsgränser har fastställts men förhållningen är att dessa typer av läkemedel måste sättas ut i god tid före utförandet av en IDT. Rekommendationerna är att antihistamin sätts ut minst 10 dygn före test (Hillier & DeBoer, 2001). Korttidsverkande kortisontabletter och utvärtes kortisonbehandling bör sättas ut 3-4 veckor före test, medan långtidsverkande kortisoninjektioner bör sättas ut minst 8 veckor före en IDT (Scott et al., 2001). Även genetiska faktorer såsom ras och färg kan påverka utfallet (Lebis et al., 2002), likaså om IDT utförts alltför lång tid efter patientens allergena högsäsong då halten IgE kan vara alltför låg för detektion (Hillier & DeBoer, 2001). Andra läkemedel och substanser som kan minska testreaktiviteten är, även dessa utifrån studier på hund, progesteron,  $\beta_2$ -adrenerga agonister, bronkodilaterande medel och teofyllin. Däremot har varken ketokonazol eller endogent kortisolpåslag utlöst av stress visat några negativa effekter på IDT hos hund. (Hillier & DeBoer, 2001; Scott et al., 2001). Långvarig utfodring (>50 veckor) med essentiella fettsyror har visats kunna minska hudreaktiviteten hos vissa individer vid studier på hund (Bond et al., 1993).

Då IDT utförts på hund har enskilda och kombinationer av sederande och sövande medel uppvisat olika påverkan på utfallet av IDT (tabell 1).

Tabell 1. Inverkan av sederande och sövande medel på hudreaktivitet vid IDT hos hund (efter Hillier och DeBoer, 2001)

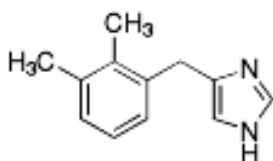
| Påverkar ej hudreaktivitet | Minskar hudreaktivitet |
|----------------------------|------------------------|
| xylazine hydrochlorid      | oxymorphon             |
| medetomidin                | ketamin/diazepam       |
| tiletamin/zolazepam        | acepromazin            |
| thiamylal                  | propofol               |
| halothan                   |                        |
| isofluran                  |                        |
| methoxyfluran              |                        |

Det sederande medlet medetomidin som används på hund används inte till häst. Istället används detomidin, vilken har en mycket lägre  $\alpha_2$ -adrenoceptor selektivitet och därmed orsakar en lägre grad av ataxi än vad medetomidin gör (Mason, 2004).

### Detomidin

Den sederande och analgetiska substansen detomidin används på häst (samt nötkreatur) och är väl beskriven i litteraturen. Detomidin är en  $\alpha_2$ -adrenoceptor-agonist som verkar genom att aktivera  $\alpha_2$ -katekolaminreceptorer vilket ger en negativ feedback som minskar produktionen av excitatoriska neurotransmittorer som t ex noradrenalin. Därigenom ses den huvudsakliga inverkan på CNS som sedering, analgesi och minskat sympatiskt svar medan perifert ses vasokonstriktion och minskad insulinfrisättning.

Den kemiska formeln är 4-(2,3-Dimetylbensyl)imidazol med strukturen:



Figur 2. Detomidin struktur (från [www.fass.se](http://www.fass.se))

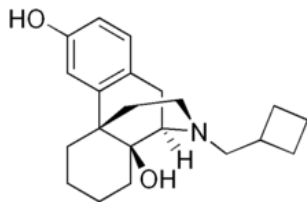
Vi använde i detta försök Cepesedan vet. (injektionsvätska, lösning 10 mg/ml, Scanvet). Tillverkarens rekommenderade dos till hästar i gott allmäntillstånd är 0,01-0,08mg/kg intravenöst eller intramuskulärt. Enligt litteraturen är dock rekommenderad dos 0,02-0,04mg/kg intravenöst (Merck & Co., Inc., 2005). Effekt erhålls inom 3-5 minuter, med full effekt runt 15-30 minuter efter injektion. Durationen kan vara upp till tre timmar. Både duration och verkningsdjup är dosberoende.

Övergående biverkningar som ses vid höga doseringar innefattar sänkt hjärtfrekvens där AV-block kan förekomma och initialt förhöjt blodtryck som snabbt sjunker till normalt eller något sub normalt. Därutöver ses sänkt andningsfrekvens, resta hårstrån (piloerektion), ökad urinavgång (diures) och mild svettning. Detomidin metaboliseras huvudsakligen i levern och dess metaboliter utsöndras i urin och avföring. Behandlade djur får ingen slaktkarens.

### Butorfanol

Den smärtlindrande substansen butorfanol (butorfanol tartrate) används på flera djurslag och är väl beskrivet i litteraturen. Butorfanol är en syntetisk opioid som verkar centralnervöst med agonistisk verkan på  $\mu$ -opioidreceptorer och antagonistisk verkan på  $\kappa$ -opioidreceptorer. Stimulering av dessa receptorer ger en intracellulär hämning av adenylatcyklas vilket stänger kalciumjonkanaler och öppnar kaliumjonkanaler i cellmembranet. Detta leder till en hyperpolarisering av cellmembranet och hämmar därmed aktionspotentialen för överföring i ascenderande smärtvägar.

Den kemiska formeln är 17-cyklobutylometylmorfinian-3,14-diol med strukturen:



Figur 3. Butorfanol struktur (från [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

Butorfanol används som del i premedicinering vid enklare ingrepp och undersökningar på häst men även enskilt som analgetisk behandling vid olika typer av smärttillstånd, bland annat kolik (Boatwright et al., 1996).

Effekt erhålls inom 2-5 minuter, med full effekt runt 15-30 minuter efter injektion. Durationen beror på individens metabolism med genomsnitt runt en timme men kan vara upp till två timmar. Butorfanol verkar synergiskt med  $\alpha_2$ -agonister vilket leder till en ökad sederande effekt.

Vi använde i detta försök Butador vet. (injektionsvätska, lösning 10 mg/ml, Vetoquinol). Tillverkarens rekommenderade dos är 0,025mg/kg vid intravenös administrering när det kombineras med detomidine. Dosrekommendationen skiljer sig när butorfanol kombineras med andra  $\alpha_2$ -agonister. Butorfanol metaboliseras i levern och de två inaktiva metaboliterna utsöndras i urin och avföring.

Biverkningar som kan uppstå i samband med administration av butorfanol är kortvarig ataxi, lindring sedering och nedsatt tarmmotilitet. I kombination med  $\alpha_2$ -agonister kan dock den negativa effekten på tarmens motilitet förstärkas. Butorfanol har i sig minimal nedsättande verkan på kärl samt hjärt- och andningsfrekvens men kan förstärka  $\alpha_2$ -agonisters negativa effekter. Behandlade djur får ingen slaktkarens.

## MATERIAL OCH METODER

### Hästar

Till studien användes åtta (N=8) friska försökshästar av rasen varmblodstravare tillhörande Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, Uppsala. Gruppen består av två stycken vallacker ( $n_m=2$ ) och sex stycken ston ( $n_f=6$ ), mellan 5-18 år gamla. Alla hästar fodras med hö förutom "Coppelia" som utfodras med hösilage på grund av tidigare hosta vid utfodring med hö. "Coppelia" uppvisar inga respiratoriska problem vid försöken. Alla hästar tillskottutfodras med havre och betfor, dessutom får "Dina" lucern då hon inte tycker så mycket om betfor.

Inklusionskriterium: Kliniskt friska hästar utan symptom på allergiska hudbesvär sedan tidigare eller vid tidpunkten för försöket. Hästarna fick ej uppvisa respiratoriska problem vid tidpunkten för försöket. Hästarna fick inte vara behandlade med antihistamin, kortikosteroider eller smärtlindrande medel de senaste fyra veckorna före försöket.

### Lokal

Hästarna togs in från sina gräshagar av de vana hästkötarna på Institutionen för Obstetrik och Gynekologi (OG) vid SLU. Sederling och försök på hästarna utfördes parvis i hästarnas egna boxar. Tvångsspilta fanns att tillgå, men denna behövde inte brukas. Mellan avläsningarna och efter försöket fick hästarna vila i sina egna boxar. De sederade hästarna fick äta då de var helt vakna. Underlaget i samtliga boxar utgjordes av halm.

### Metod

Studien utfördes i en crossover design vid två tillfällen med sex veckors intervall. Studien har erhållit godkännande från försöksdjursetiska nämnden (diarienummer C180/9).

Åtta friska hästar vägdes individuellt till närmsta tiotal kilogram. Fyra hästar (Grupp A) sederades intravenöst med en mängd sedativum och analgetikum beräknat efter individuell vikt och fyra hästar (Grupp B) utgjorde kontroller utan sederling.

Sederingen utgjordes av detomidin  $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$  (Cepesedan vet., Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml, Scanvet) i kombination med butorfanol  $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$  (Butador vet., Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml, Vetoquinol).

Lateralt på halsen rakades mothårs ett ca  $10 \times 10 \text{ cm}$  stort område med klippskär nr 40. På huden markerades stödpunkter för injektionerna, ca 25mm isär, med svart filtpenna.

Intradermalt injicerades 0,05ml av positiva kontroller (histamin  $0,1 \text{ mg ml}^{-1}$ ,  $0,05 \text{ mg ml}^{-1}$ ,  $0,025 \text{ mg ml}^{-1}$ ), negativ kontroll (NaCl 0,9%) samt 16st olika testallergen (tabell 2).

Testavläsning (kvaddelstorlek och konsistens) utfördes efter 15 minuter, 30 minuter samt efter 4 och 24 timmar. Efter en sex veckors wash-out period upprepades proceduren med ombytt sederingsprotokoll (Grupp A osederad, Grupp

B sederad). Parametern ”rodnad” som normalt ingår vid testavläsning på andra djurslag än häst utgår då det inte går att avläsa på hästarnas starkt pigmenterade hud.

Tabell 2. IDT-schema över ingående 16 allergen (Artuvetrin®), 1 negativ samt 3 positiva kontroller

|     |                                    |                    |
|-----|------------------------------------|--------------------|
| 1.  | <i>Dermatophagoides farinae</i>    | Dammkvalster       |
| 2.  | <i>Tyrophagus putrescentiae</i>    | } Förråds kvalster |
| 3.  | <i>Acarus siro</i>                 |                    |
| 4.  | <i>Lepidoglyphus destructor</i>    | Hökvalster         |
| 5.  | Gräspollenmix                      | } Gräs             |
| 6.  | Ogräsmix 1                         |                    |
| 7.  | Timotej ( <i>Phleum pratense</i> ) |                    |
| 8.  | Rajgräs ( <i>Lolium</i> )          |                    |
| 9.  | Gråbo ( <i>Artemisa vulgaris</i> ) | } Pollen           |
| 10. | Hassel ( <i>Corylus avellana</i> ) |                    |
| 11. | Tall ( <i>Pinus</i> )              | } Födoämne         |
| 12. | Havre ( <i>Avena sativa</i> )      |                    |
| 13. | Raps ( <i>Brassica napus</i> )     |                    |
| 14. | <i>Alternaria alternata</i>        | } Mögelsvamp       |
| 15. | Cladosporium                       |                    |
| 16. | Aspergillus                        |                    |
| 17. | NaCl 0,9%                          | Neg. kontroll      |
| 18. | Histamin (0,1mg/ml)                | } Pos. kontroll    |
| 19. | Histamin (0,05mg/ml)               |                    |
| 20. | Histamin (0,025mg/ml)              |                    |

Kvaddlarnas storlek, hudreaktivitetsgraden, avlästes genom att höjd och bredd mättes i millimeter med ett skjutmått. De flesta kvaddlarna var av elliptisk form snarare än rund varför en genomsnittlig diameter beräknades genom att beräkna medelvärdet av höjd och bredd på respektive kvaddel.

Kvaddlarnas induration (hårdhet/konsistens och distinktion) graderades enligt:

0 = ingen palpabel reaktion

0/+ = mycket flack reaktion med diffust avgränsade kanter

+ = lindrig palpabel reaktion med diffust avgränsade kanter

++ = kraftig palpabel reaktion med diffust avgränsade kanter

+++ = kraftig palpabel reaktion av samma grad som Histaminkontrollen med tydligt avgränsade kanter

Reaktioner med graderingen +, ++ och +++ ansågs positiva.

### **Statistisk metod**

Som statistiska metoder användes chi-2 (för kategoriska variabler) samt t-test (för normalfördelade variabler). Då antalet hästar var så få kan det ge lite missvisade men ändå trendvisande resultat. Kruskal-Wallis (för icke-normalfördelade variabler) användes till arbetsvillkorspoängen.

## **RESULTAT**

### **Beteende hos hästen**

De flesta av de sederade hästarna stod lugnt i sina boxar under försökens utförande. De flesta av de osederade hästarna visade endast lindrigt obehag av de nålstick och injektioner som intradermaltestet innebar. Endast en osederad häst behövde bromsas vid första försöket och ingen i andra försöket. Värt att notera är dock att hästarna som medverkar i försöket är väl hanterade och vana vid injektioner vilket innebär att de kanske inte uppvisar lika höggradigt avvärijande beteenden som en patienthäst.

För att enkelt kunna jämföra förutsättningarna för att utföra IDT på sederade hästar mot osederade hästar mättes tre arbetsvillkorsparametrar; veterinärens arbetssituation, hästens injektionsreaktion och hästens hanterbarhet. Hästarnas individuella arbetsvillkorspoäng är redovisade i tabell 3.

1. Veterinär arbetssituation (VA), dvs. möjlighet att genomföra IDT på ett tillförlitligt, ofarligt sätt bedömdes enligt en tregradig poängskala:

3= Bra

2= Acceptabel

1= Dålig

2. Hästens injektionsreaktion (HI) bedömdes enligt en tregradig poängskala:

- 3= Ingen
- 2= Besvärad, rycker i huden
- 1= Kraftig reaktion, står ej stilla

3. Hästens hanterbarhet (HH), bedömdes enligt en fyrgradig poängskala:

- 3= Bra
- 2= Står ej stilla, men går att hantera utan tvångsåtgärder
- 1= Brems krävs
- 0= Brems samt tvångsspilta krävs

Försökets utförande bedömdes och poängsattes enligt ovanstående parametrar. Poängen summeras därefter för varje häst. Maximal poäng är 9. Graderingen möjliggör därmed en jämförelse för arbetsvillkoren för både veterinär och häst mellan sederade och osederade hästar under en IDT.

- 9= Utmärkt
- 7-8= Bra
- 5-6= Acceptabel
- 3-4= Olämplig

*Tabell 3. Skillnaden i arbetsvillkor för veterinär och häst mellan sederade och osederade hästar vid utförande IDT. Delpoäng (VA, HI, HH) samt sammanlagda hanteringspoäng för varje häst (Ossederad respektive Sederad)*

| <i>Häst</i>  | <i>VA</i> | <i>HI</i> | <i>HH</i> | <i>Ossederad</i> | <i>VA</i> | <i>HI</i> | <i>HH</i> | <i>Sederad</i> |
|--------------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| Coppelia     | 2         | 1         | 1         | <b>4</b>         | 3         | 3         | 3         | <b>9</b>       |
| Santa Girl   | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>         | 3         | 3         | 3         | <b>9</b>       |
| Tanga        | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>         | 3         | 3         | 3         | <b>9</b>       |
| Julia        | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>         | 3         | 2         | 3         | <b>8</b>       |
| Silence      | 2         | 2         | 2         | <b>6</b>         | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>       |
| Mermaid      | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>         | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>       |
| Mick         | 3         | 3         | 3         | <b>9</b>         | 3         | 3         | 3         | <b>9</b>       |
| Dina         | 3         | 2         | 3         | <b>8</b>         | 3         | 2         | 2         | <b>7</b>       |
| GENOMSNIITT: |           |           |           | <b>6,875</b>     |           |           |           | <b>8,125</b>   |

Genomsnittet visar fördelen med att utföra IDT på sederade hästar då dessa generellt fick högre poäng, dock utan signifikant skillnad.



## Vitala parametrar

Alla hästar uppvisade normala vitala parametrar vid båda försöken. Vitala parametrar bedömdes genom auskultation av hjärta och lungor samt utseende på slemhinnor. Blodtryck och syremättnad mättes ej. De vitala parametrarna var stabila under genomförandet av båda försöken.

## Biverkningar

De eventuella komplikationer som kunde uppstå vid försöken var hematombildning och tromboflebit efter intravenös injektion. Inga komplikationer uppstod.

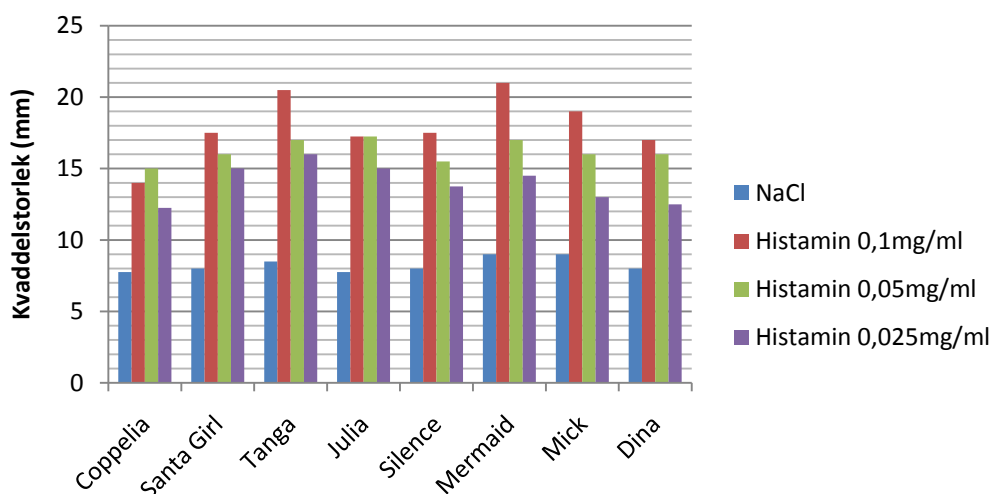
En häst, ”Mick”, blev så pass trött av den viktanpassade dosen Cepesedan och Butador att han gick ner på carpus, ena benet, mitt under försöket men reste sig omedelbart och stod därefter normalt under resterande delen av försöket.

En häst, ”Dina”, ryckte mer med halsen vid varje injektion i sederat tillstånd till skillnad från i osederat tillstånd.

## Positiva och negativa kontroller

Den omedelbara hudreaktivitetsgraden, 15 minuter efter intradermal injektion av de tre olika histaminspädningarna, uppgick till en diameter av minst 10,5mm och max 21mm. Samtliga hästar uppvisade induration 3+ för de två starkaste spädningarna (0,1mg/ml och 0,05mg/ml) och 2+ eller 3+ för den lägsta spädningen (0,025mg/ml). Kvaddlarnas storlek var stabila under första timmen. Efter 4 timmar hade 17% av histaminreaktionerna normaliserats medan de övriga hölls relativt konstanta i storlek men med betydligt lägre grad av induration. Cirka 8% av histaminkvaddlarna kvarstod i både storlek och induration vid avläsning efter 4 timmar. Efter 24 timmar var samtliga hudreaktioner efter histamininjektion normaliserade.

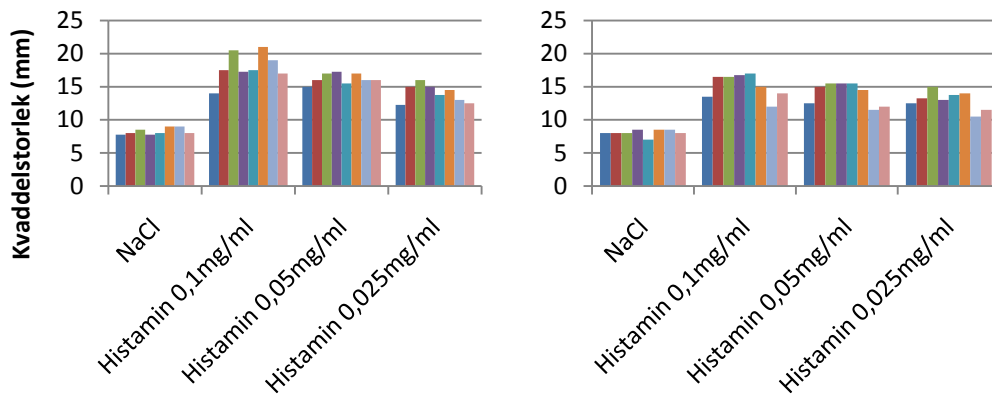
Samtliga hästar hade 15 minuter efter intradermal injektion av NaCl 0,9% en hudreaktivitetsgrad mellan 7-9 mm och induration 0.



Figur 4. Vid objektiv mätning av kvaddlarna uppgår diametern på den mest koncentrerade positiva kontrollen (Histamin 0,1mg/ml), hos de flesta av försökshästarna, till minst dubbla diametern av den negativa kontrollen (NaCl) oavsett om hästarna är osederade (Coppelia, Santa Girl, Tanga, Julia) eller sederade (Silence, Mermaid, Mick, Dina).

Den subjektiva bedömningen att den högsta histaminkoncentrationens positiva reaktion motsvarar minst dubbla kvaddelstorleken för den negativa kontrollen överensstämde väl med motsvarande uppmätta objektiva värden för alla hästarna (figur 4).

Repetierbarheten av reaktionerna för histamin samt NaCl var goda för alla åtta hästarna vilket framgår av figur 5.



Figur 5. Repeterbarheten för de åtta hästarna 15 minuter efter injektion av positiva och negativa kontroller samt 15 minuter efter upprepad injektion efter sex veckors wash-out.

### Allergena hudreaktioner

Sammanfattningsvis uppvisade ingen av hästarna helt negativa hudreaktioner varken som sederade eller osederade.

Samtliga hästar uppvisade positiv reaktion på kvalster *D.farinae* och *T.putrescentiae* vid minst ett av de totalt åtta avläsningstillfällena. Alla hästar utom en (7/8 hästar) reagerade vid något tillfälle positivt på kvalster *A.siro*, dock med låg induration (1+) för alla utom två, ”Mermaid” (2+) och ”Tanga” (3+). Två av hästarna, ”Tanga” och ”Julia”, uppvisade även kraftiga omedelbara hudreaktioner med kraftig induration (2+ eller 3+) för kvalster *L.destructor*. Reaktionerna kvarstod upp till avläsningen efter 4 timmar men var helt utplånade efter 24 timmar. Övriga allergener gav endast liten hudreaktivitet och låggradig induration (0, 0/+ eller +).

Specifika fynd redovisas under respektive typ av reaktion nedan.

### Omedelbara reaktioner

I detta försök avlästes de omedelbara reaktionerna efter både 15 minuter och 30 minuter. Normalt räcker det med en avläsning för att få en uppfattning om de omedelbara reaktionernas omfattning. Värt att notera är att det var fler hästar som uppvisade positiva reaktioner för alla fyra kvalster vid 30 minuter (34/64 kvalsteravläsningar) än vid 15 minuter (29/64 kvalsteravläsningar).

Samtliga hästar uppvisar en eller flera omedelbara reaktioner på kvalster, vilket ses tydligt i figur 6. Alla hästar utom en, ”Coppelia”, uppvisar vid något av

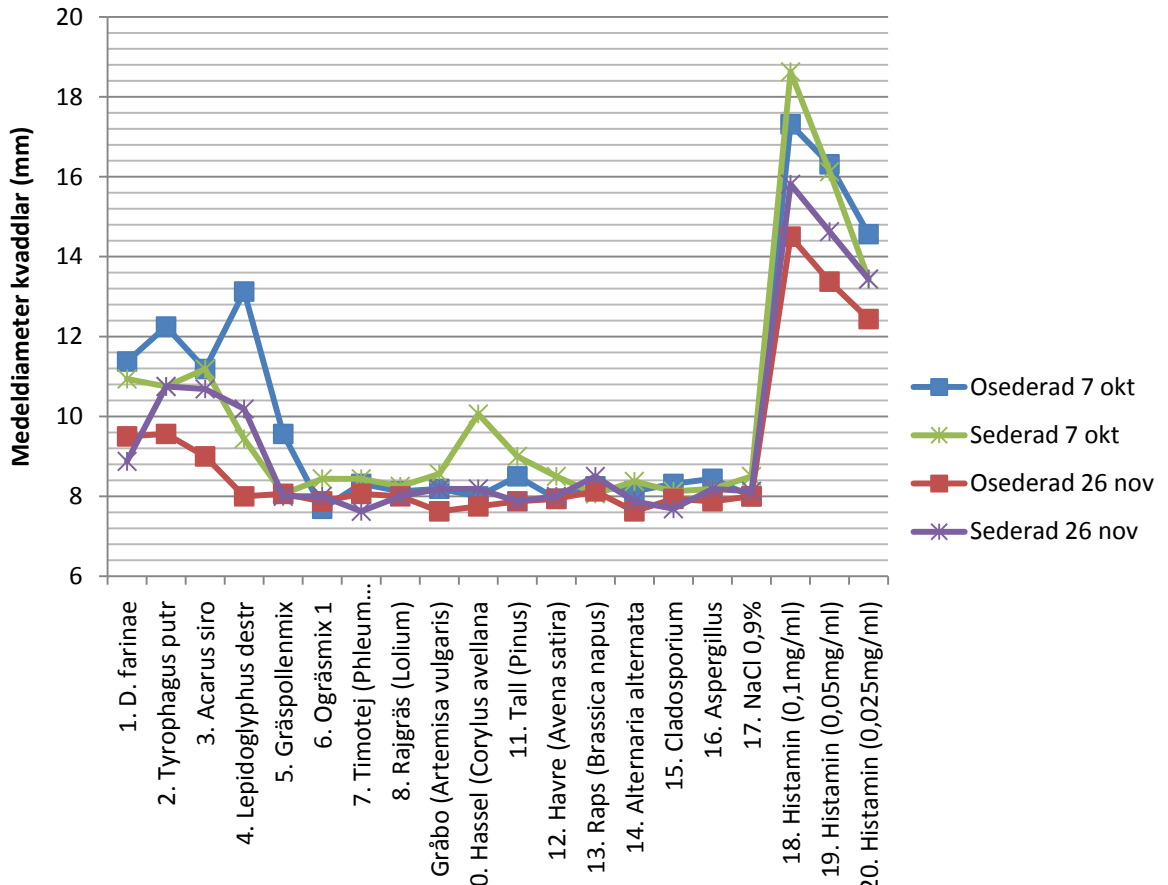
testtillfällena omedelbar reaktion på *D.farinae*. ”Coppelia” visar dock sen reaktion för *D.farinae* både i sederat och osederat tillstånd, likt övriga hästar. De omedelbara reaktionerna med kraftig induration (2+ och 3+) överensstämde väl vid upprepning mellan sederade och osederade hästarna.

En häst, ”Coppelia”, fick en positiv omedelbar reaktion med kraftig induration (3+) på gräspollenmix i osederat tillstånd, men var helt negativ för gräspollenmix i sederat tillstånd.

Signifikant skillnad av kvaddelstorlek sågs för hassel vid avläsning 15 minuter efter injektion ( $p=0,04$ ) mellan sederade och osederade. Denna skillnad orsakades av endast två hästar, ”Mermaid” och ”Silence” som båda visade större kvaddelstorlek som sederade. Signifikant skillnad av kvaddelstorlek sågs för raps vid avläsning 30 minuter efter injektion ( $p=0,01$ ) mellan sederade och osederade. Inget av dessa två allergens avläsningar kunde dock tolkas som positiva reaktioner då respektive kvaddeldiameter understeg det beräknade positiva gränsvärdet hos båda hästar. Två allergen uppvisade kvaddelstorlekar som gränsade till signifikant skillnad mellan sederade och osederade. Dessa två utgjordes av ogräsmix 1 ( $p=0,06$ ) och gråbo ( $p=0,06$ ) vid avläsning 15 minuter efter injektion. Inte heller dessa kunde tolkas som positiva reaktioner för någon av hästarna.

Ingen signifikant skillnad av induration sågs för något av allergenen mellan sederade och osederade vid avläsning 15 minuter eller 30 minuter efter injektion.

Repetierbarheten var god mellan de två testtillfällena (bilaga1).

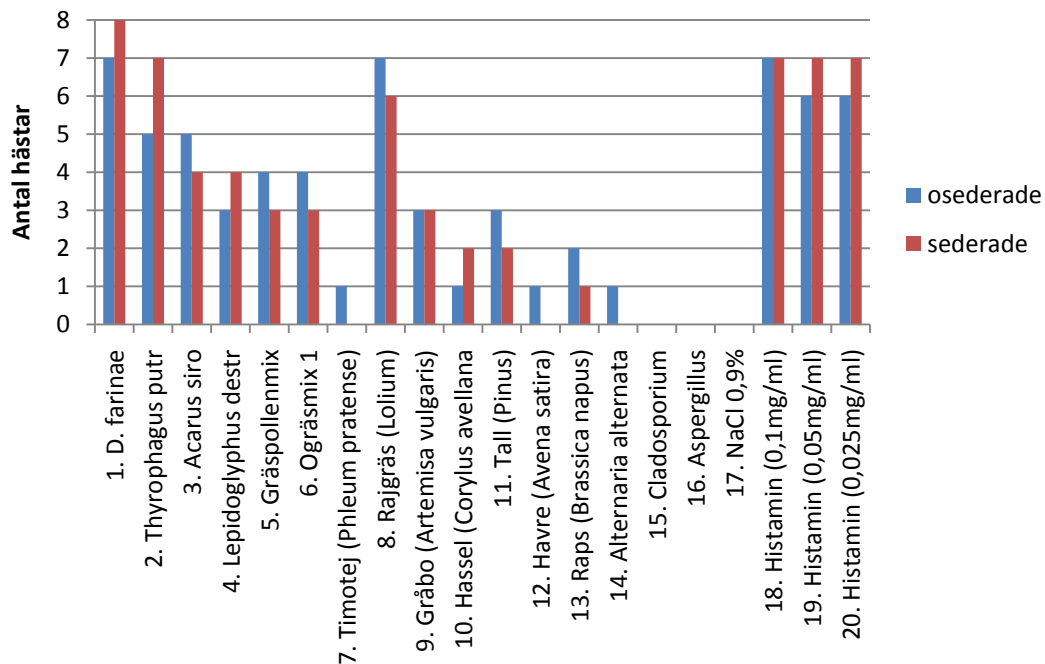


Figur 6. Kvaddlarnas genomsnittliga storlek (mm) vid objektiv mätning med skjutmått 15minuter efter injicering av allergenen och kontroller.

## Sena reaktioner

Flertalet allergener gav visst utslag hos både osederade och sederade hästar 4 timmar efter injektion. Förutom *D.farinae* var rajgräs den allergen som gav utslag hos flest antal hästar efter 4 timmar, utan föregående eller senare utslag. Rajgräs gav dock endast en lindrig palpabel (+) sen hudreaktion hos 6 hästar då de var sederade och likaså hos 7 hästar då de var osederade (figur 7).

Ingen signifikant skillnad av induration eller kvaddelstorlek sågs dock för något av allergenen mellan sederade och osederade vid avläsning 4 timmar efter injektion.



Figur 7. Hudreaktivitet vid 4 timmar, osederade jämfört med sederade.

## Fördröjda reaktioner

Inget allergen inducerade positiv reaktion 24 timmar efter injektion oavsett tidigare reaktion vid 15 minuter, 30 minuter eller 4 timmar.

## DISKUSSION

I försökets inledande fas var det okänt om de två försöken över huvud taget skulle resultera i några positiva allergenreaktioner. Därför användes tre olika spädningar av den positiva kontrollen histamin vid försöken. Därmed etablerades möjligheten att se en påverkan även för svagare reaktioner till följd av en lägre histaminkoncentration. Samtidigt kunde histaminreaktioner av full styrka avläsas som vanligt. Vi ville alltså se att även svagare reaktioner kunde ses med sedering likväl som utan sedering. Vi fick dock i båda försöken spontana allergenreaktioner som gick bra att läsa av.

Orsaken till varför så många hästar uppvisar hudreaktivitet för kvalster kan möjligen finnas i det faktum att de alla står på halm, en miljö som lämpar sig väl för kvalster. Därmed antas hästarna, som inte visat några symptom på sjukdom men som uppvisar hudreaktivitet, exponerats för allergenet och är troligen desensibiliserade. En annan möjlighet är att hästarna har en låg sensibilitet för kvalster vilket innebär att det krävs en hög ”dos” för att ge kliniska symtom. Denna höga dos kanske enbart uppnås vid injektion av allergenet intrakutant.

En annan tänkbar orsak till att alla hästar reagerade positivt på kvalsterallergenerna kan vara att extrakten har alltför hög allergenkonzentration. Höga allergenkonzentrationer har i tidigare studier resulterat i falskt positiva reaktioner (Lebis et al., 2002; Baxter & Vogelnest, 2007). I studien utförd av Baxter och Vogelnest (2007) testades totalt 27 allergen i olika koncentrationer, däribland kvalstren *D.farinae*, *T.putrescentiae*, *L.destructor* och *A.siro*. Syftet med studien var att bestämma tröskelvärden för allergen som vanligen används i IDT. Studien kunde ej fastställa exakt tröskelvärde för *D.farinae* då över 10% av hästarna visade positiva reaktioner även för den lägsta koncentrationen. Ytterligare studier bör dock utföras för att konfirmera och kontrollera dessa fynd och finna lämpliga koncentrationer.

Enligt Lebis (2002) reagerar äldre hästar betydligt starkare än yngre hästar mot *D.farinae*, i vår studie, med litet underlag, kunde inte detta styrkas. Kön skall ej påverka utfallet av intradermaltest. Lebis (2002) kom även fram till hästar har betydligt större hudreaktivitet jämfört med ponnyer, vilket i studien tolkades som att ponnyer har mindre känslig hud. I övrigt skall inte hästens ras ha betydelse, men däremot kan hästens färg inverka på hudreaktivitetsgraden. Fuxar skall enligt studien reagera mer mot *D.farinae* än grå, svarta eller bruna hästar. Hänsyn till färg har inte tagits i vår studie.

I detta försök avlästes de omedelbara reaktionerna efter både 15 minuter och 30 minuter. Normalt räcker det med en avläsning för att få en uppfattning om de omedelbara reaktionernas omfattning. I vår studie uppvisade dock fler hästar positiva reaktioner för kvalster vid 30 minuter än vid 15 minuter. Detta kan eventuellt ha betydelse för vid vilken tidpunkt veterinären bör välja att avläsa framtida test. Viktigast är dock att veterinären är konsekvent med vid vilken tidpunkt omedelbara reaktioner avläses så att ett bra personligt referensbibliotek etableras. Fler studier för att bestämma optimal tidpunkt för avläsning av omedelbara reaktioner kan vara nödvändigt, men först efter att lämpliga allergenkonzentrationer fastställts.

Ingen signifikant skillnad av induration sågs för något av allergenen mellan sederade och osederade vid någon av avläsningarna. De enda signifikanta skillnaderna mellan sederade och osederade förelåg för kvaddelstorlek av allergenen raps vid avläsning 30 minuter efter injektion ( $p=0,01$ ) och hassel vid avläsning 15 minuter efter injektion ( $p=0,04$ ). För dessa två allergen visade alla de sederade hästarna större kvaddlar, men indurationen var dock mycket låg (0) för båda varför betydelsen och därmed signifikansen kan ifrågasättas. Den signifikanta skillnaden i kvaddelstorlek för raps vid avläsning efter 30 minuter kan bero på en snabbare minskning av kvaddeldiametern hos de osederade hästarna jämfört med de sederade hästarna.

Två allergener uppvisade kvaddelstorlekar som gränsade till signifikant skillnad mellan sederade och osederade. Dessa två utgjordes av ogräsmix 1 ( $p=0,06$ ) och gråbo ( $p=0,06$ ) vid avläsning 15 minuter efter injektion. Även för dessa två allergener visade de sederade hästarna större kvaddlar, dock ej över det positiva gränsvärdet. Indurationen var även för dessa allergen mycket låg (0). Inga vidare slutsatser kan dras av detta resultat.

Alla hästar utom en, ”Dina”, var mer lätthanterade och fick högre arbetsvillkorspoäng då de var sederade jämfört med när de var osederade. De ryckningar i halsen som ”Dina” uppvisade kan möjligen förklaras som ofrivilliga reflexer som inte släckts av sederingen. Uppmärksamheten kunde i osederat tillstånd avledas från sticken genom annan stimulans, t ex kliande på huvudet, varvid reflexerna kunde övervinnas av medvetna reaktioner vilket inte är möjligt på en sederad häst.

Det låga antalet hästar gör att studien kan ifrågasättas. Självklart skulle ett större antal djur, och då gärna patienter i klinisk verksamhet, göra studien mer rättvisande. På grund av examensarbetets storlek var ett ökat antal djur ej möjligt.

I bedömningen av arbetsvillkoren sågs ingen signifikant skillnad i poäng mellan sederade och osederade hästar. I försöket användes dock universitetets egna försökshästar. Dessa hästar är väluppfostrade, trygga och vana att bli hanterade av främmande personer, att utsättas för påfrestande situationer och att bli mer eller mindre stuckna med nålar. Hästarna i försöket fick även vara i sin egna trygga hemmiljö. Patienthästar å andra sidan är dock i en mer utsatt situation. De blir stressade av transport och ny miljö på kliniken, vilket kan göra dem mindre hanterbara. Patienthästar uppvisar ibland även skilda beteenden jämfört med försökshästar, de kan till exempel vara rädda för män, kvinnor, veterinärer eller beröring vilket bidrar till stressen och hanteringssvårigheter. Stressade djur har en tendens att svara både långsammare och till en lägre grad på given sedering vilket även det försvårar för ett korrekt utförande av en IDT. Önskvärt ur alla synvinklar skulle vara att utföra testet i lugn och ro hemma. Eftersom testet tar fyra timmar innan sista avläsningen sker är det praktiskt genomförbart men ofta en ekonomisk omöjlighet att utföra IDT i hästens hemmiljö.

Endast en häst, ”Coppelia” reagerade med kraftig kvaddelreaktion och induration (3+) på gräspollenmix i osederat tillstånd, dock helt negativ i sederat tillstånd. Detta kan möjligen förklaras av att hon tidigare visat hosta vid utfodring med hö. Vid det testtillfället då hon var osederad, stod hon i en box där det fanns hö liggande. Denna enstaka men tydliga reaktion pekar på att det hos denna häst kan

finnas en association mellan respiratoriska symtom och IgE-reaktivitet. Detta enstaka fynd är dock svårt att utvärdera då det kan ha rört sig om en kontaminering av irritant vid detta testtillfälle.

Vid utförande av IDT är det lämpligt, både med tanke på hästens välbefinnande och med hänsyn till veterinär arbetsituation och säkerhet, att sedera hästen. Då ingen signifikant skillnad på hudreaktivitet sågs vid försöket mellan sederade och osederade hästar, kan detta starkt rekommenderas till för övrigt friska hästar.

### **Vidare forskning**

Mer forskning krävs på ett större antal hästar, helst i normal miljö på klinik. Testet skulle kunna utföras både på friska och allergiska hästar, var för sig eller ihop. Om tillräckligt många hästar används behöver en crossover design inte användas. För att få ett rimligt antal mätvärden då antalet hästar dramatiskt ökar kan det eventuellt vara nödvändigt att dra ned på antalet allergener som injiceras. Inriktning kan t.ex. göras på de allergen som i detta försök gav kraftigast och flest reaktioner, dvs. damm- och förrådsqualster.

### **Rekommendation**

Slutsatserna av detta mindre omfattande försök är att sederingen ej påverkar hudreaktivitetstestet, varför en majoritet av patienter som ska göra IDT bör sederas för att öka säkerhet och förbättra arbetsförhållandet för veterinären och minska obehaget för hästen.

### **Take home message**

För er egen arbetsituation och hästens omsorg – sedera mera!

### **TACK**

Vi vill tacka Intervet/ScheringPloughAnimalHealth för tillhandahållandet av de test allergen, Artuvetrin®, som använts i detta försök.

Vi vill även tacka stallpersonalen som på ett utmärkt sätt tar hand om hästarna vid Institutionen för Kliniska vetenskaper och därmed underlättat utförandet av intradermaltesten i detta försök.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Barbet, J.L., Bevier, D. & Greiner, E.C., 1990. Specific immunotherapy in the treatment of *Culicoides* hypersensitive horses: a double-blind study. *Equine Veterinary Journal*, 22, pp.232-35.
- Barbet, J.L. & Halliwell, R.E.W., 1989. Duration of inhibition of immediate skin test reactivity by hydroxyzine hydrochloride in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 11, pp.1565-69.
- Baxter, C.G. & Vogelnest, L.J., 2007. Determination of threshold concentrations of multiple allergenic extracts for equine intradermal testing using normal horses in three seasons. *North American Veterinary Dermatology Forum in Veterinary Dermatology*, 19(5), pp.305-13.
- Boatwright, C.E., Fubini, S.L.F., Grohn, Y.T. & Goossens, L., 1996. A comparison of N-butylscopolammonium Bromide and Butorphanol Tartrate for analgesia using balloon model of abdominal pain in ponies. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 60, pp.65-68.
- Bond, R., Lloyd, D.H. & Craig, M., 1993. The effects of essential fatty acid supplementation on intradermal test reactivity in atopic dogs; a preliminary study. *Veterinary Dermatology*, 4, pp.191-97.
- Evans, A.G., Paradis, M.R. & O'Callaghan, M., 1992. Intradermal testing of horses with chronic obstructive pulmonary disease and recurrent urticaria. *American Journal of Veterinary Research*, 53, pp.203-08.
- Fadok, V.A. & Greiner, E.C., 1990. Equine insect hypersensitivity: skin test and biopsy results correlated with clinical data. *Equine Veterinary Journal*, 22, pp.236-40.
- Halldorsdottir, S., Larsen, H.J. & Mehl, R., 1989. Intradermal challenge of Icelandic horses with extracts of four species of the genus *Culicoides*. *Research in Veterinary Science*, 47, pp.283-87.
- Halliwell, E.W. et al., 1979. The role of allergy in chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174, pp.277-81.
- Halliwell, R.E.W., McGorum, B.C., Irving, P. & Dixon, P.M., 1993. Local and systemic antibody production in horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 38, pp.201-15.
- Hillier, A. & DeBoer, D.J., 2001. The AVCD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, pp.289-304.
- Jose-Cunilleras, E. et al., 2001. Intradermal testing in healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease, recurrent urticaria, or allergic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219, pp.1115-21.
- Lebis, C., Bourdeau, P. & Marzin-Keller, F., 2002. Intradermal skin tests in equine dermatology: a study of 83 horses. *Equine Veterinary Journal*, 34, pp.666-71.
- Littlewood, J.D., 1991. Urticaria: a clinical challenge. *Equine Veterinary Education*, 3, pp.136-37.
- Lorch, G. et al., 2001a. Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum IgE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218, pp.1314-22.



- Lorch, G. et al., 2001b. Results of intradermal tests in horses without atopy and horses with atopic dermatitis or recurrent urticaria. *American Journal of Veterinary Research*, 62, pp.1051-59.
- Mason, D.E., 2004. Anesthetics, tranquilizers and opioid analgesics. In Bertone, J. & Horspool, L.J.I. *Equine clinical pharmacology*. Philadelphia, PA: Saunders. pp.267-301.
- Merck & Co., Inc., 2005. *The Merck Veterinary Manual*. New Jersey, USA: Merck & Co., Inc.
- Rivierre, C., Dunston, S.M. & Olivry, T., 2000. Effects of a 1% hydrocortisone leave-on conditioner on the prevention of immediate and late phase reactions in canine skin. *Veterinary Research*, 147, pp.739-42.
- Scott, D.W. & Miller, W.H., 2003. *Equine Dermatology*. Philadelphia, PA: Saunders.
- Scott, D.W., Miller, W.H. & Griffin, C.E., eds., 2001. *Small Animal Dermatology, 5th Edition*. Philadelphia, PA: Saunders.
- Shipstone, M. et al., 1999. The use of compound 48/80 as a positive control in equine intradermal allergy testing. *Veterinary Dermatology*, 10, pp.291-95.
- Tahon, L. et al., 2009. In vitro allergy tests compared to intradermal testing in horses with recurrent airway obstruction. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 127, pp.85-93.
- Wagner, B., 2009. IgE in horses: Occurrence in health and disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Article in press.
- Wagner, B. et al., 2006. IgE and IgG antibodies in skin allergy of the horse. *Veterinary Research*, 37, pp.813-25.
- Wagner, B., Radbruch, A., Rohwer, J. & Leibold, W., 2003. Monoclonal anti-equine IgE antibodies with specificity for different epitopes on the immunoglobulin heavy chain of native IgE. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 92, pp.45-60.
- Wilson, A.D. et al., 2001. Detection of IgG and IgE serum antibodies to *Culicoides* salivary gland antigens in horses with insect dermal hypersensitivity (sweet itch). *Equine Veterinary Journal*, 33, pp.707-13.
- Wong, D.M., Buechner-Maxwell, V.A., Manning, T.O. & Ward, D.L., 2005a. Evaluation of the precision of intradermal injection of control substances for intradermal testing in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research*, pp.1341-47.
- Wong, D.M., Buechner-Maxwell, V.A., Manning, T.O. & Ward, D.L., 2005b. Comparison of results for intradermal testing between clinically normal horses and horses affected with recurrent airway obstruction. *American Journal of Veterinary Research*, 66, pp.1348-55.

## BILAGA 1

Repetierbarheten av reaktionerna (medelvärde av sederade samt osederade) vid de två testtillfällena, 15 minuter efter injektion.

