



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap

Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

# **Varför uppstår fatala biverkningar på detomidinsederade hästar behandlade med sulfonamider?**

*Annika Källse*

*Uppsala  
2016*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2016:49*



# Varför uppstår fatala biverkningar på detomidinsederade hästar behandlade med sulfonamider?

*Annika Källse*

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

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

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2016:49

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

**Nyckelord:** detomidin, sulfonamid, häst, biverkning

**Keywords:** detomidine, sulphonamides, horse, adverse drug-interaction

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	4
Litteraturoversikt.....	4
Detomidin.....	4
Verkningsmekanism och effekt.....	4
Receptorer med affinitet för detomidin.....	5
Kinetik och metabolism .....	6
Sulfonamider .....	7
Verkningsmekanism.....	7
Systemeffekter och biverkningar .....	8
Kinetik, metabolism och halveringstider .....	9
Fallrapporter interaktion.....	10
Diskussion .....	11
Slutsats .....	14
Referenslista .....	15



## **SAMMANFATTNING**

Detomidin och sulfadiazin är två vanligt förekommande läkemedelssubstanser till häst, där en interaktion med fatala biverkningar kan uppstå. Detomidin är en  $\alpha_2$ -agonist och vanlig för sedering med analgetisk effekt. Sulfadiazin är en sulfonamid och en av två antibakteriella substanser i kombinationen trimetoprimsulfa. Den här litteraturstudien har för avsikt att försöka klargöra mekanismerna bakom interaktionen mellan detomidin och sulfadiazin samt kartlägga rapporterade fall de senaste 30 åren.

Detomidins huvudsakliga effekt är att minska frisättningen av noradrenalin vilket leder till bradykardi och hypotension och kan ibland även leda till atrioventrikulära block samt arytmier. Sulfadiazin och sulfadoxin är de enda sulfonamiderna godkända för häst i Sverige och verkar genom att begränsa bakteriers förmåga att syntetisera folat och därmed deras DNA-syntes samt tillväxt. Sulfonamider har många rapporterade biverkningar och kan bland annat framkalla anafylaktiska reaktioner och plötsliga dödsfall vid snabb intravenös administrering. Mekanismerna bakom dessa effekter är till stor del okända men teorier pekar på att sulfonamider kan påverka hjärtats jonkanaler och därmed hjärtats kontraktilitet.

Interaktionen detomidin och sulfonamider har i rapporterade fall skett när en detomidinsederad häst har tillförts trimetoprimsulfa via intravenös administrering. Interaktionen har även uppstått mellan narkosgasen halotan, ett idag avregistrerat läkemedel, och sulfonamider. Följderna av interaktionen är arytmier, hypotension, hjärtstillestånd och plötslig död. Inga fall med oral tillförsel av trimetoprimsulfa i pasta eller pulverform har rapporterats. Inte heller finns några rapporterade fall vid omvänd administrering då redan trimetoprimsulfabehandlade hästar ska detomidinsederas. Risker för interaktion bör dock föreligga även i dessa fall.

För att vara på säkra sidan vid samtidig behandling med detomidin och potentierade sulfonamider, bör en rejäl säkerhetsmarginal användas och läkemedlens halveringstider beaktas. Halveringstiderna varierar för båda substanserna beroende på läkemedlets administrationsväg men det finns också en individskillnad när det gäller eliminationshastighet. Alternativet är att välja andra substanser för sedering respektive antibakteriell aktivitet om läkemedlen måste administreras inom ett kort tidsintervall.

*Nyckelord:* detomidin, sulfonamid, häst, biverkning

## SUMMARY

Detomidine and sulphonamides are substances extensively used in equine medicine. When administered together through intravenous injections, these two drugs can cause fatal adverse reactions. Detomidine is an  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonist, used for sedation and has analgetic effects. Sulphadiazine is a potentiated sulphonamide, often used in fixed combinations with trimethoprim. The intention of this study is to clarify the mechanisms that underlie the adverse reactions of detomidine and sulphonamides and also map out the known cases of interaction during the past 30 years.

The main effect of detomidine is to reduce the release of noradrenaline. Bradycardia, hypotension, and sometimes atrioventricular block and arrhythmias, are effects that follows an  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonist administration. Sulphadiazine is always used in fixed combination with trimetoprim. The combination trimethoprimsulpha has synergistic bacteriocide effect against bacterial *de novo* synthesis of folate and therefore decreases the bacterial DNA-synthesis and growth. Sulphonamides have many adverse effects and can cause anaphylactic reactions and sudden deaths if the intravenous injection is given too fast. The mechanisms behind these adverse drug reactions are not known but there are theories that sulphonamides could affect the ion-channels and therefore disturb the contractility of the heart.

The interaction between detomidine and sulphonamides has only been reported in horses sedated with detomidine and thereafter administrated trimethoprimsulpha intravenously. There has also been a few cases with horses anaesthetized with halotane and thereafter intravenously administrated with trimethoprimsulpha. Halotane is no longer used in Sweden. The effects of the interactions are arrhythmias, hypotension, cardiac arrest and sudden death. No cases have been reported following use of trimethoprimsulpha in oral administration formula. Neither has any been reported concerning the opposite administration with detomidine given to a horse already treated with trimethoprimsulpha. There is no case reported that these adverse reaction do occur, although the risk may not be ruled out.

For safety reasons treatment of detomidine and sulphonamide should be used with large safety margins between the two administrations and consider the two substances' half-life. The half-life of both detomidine and sulphonamides depends on the administration route and individual metabolic variation between horses. The alternative to be on the safe side is to choose different drugs for sedation and antimicrobial treatment.

*Keywords:* detomidine, sulphonamides, horse, adverse drug-interaction



## INLEDNING

Vid behandling med kombinationen detomidin och sulfadiazin, två vanligt förekommande läkemedelssubstanser till häst, kan en interaktion med fatala biverkningar uppstå. (Dick & White, 1987; Taylor *et al.*, 1988; Gray, 1989; Tjälve, 1989b; Läkemiddelsverket, 2010; Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård, 2011; Läkemiddelsindustriföreningen, 2015). Biverkningarna är inte vanligt förekommande men måste trots det tas på allvar av verksamma veterinärer. En varningstext under avsnittet interaktioner i FASS vet., finns för de flesta berörda läkemedel men kan vara svår att upptäcka i den digra textmassan.

Detomidin är en effektiv  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonist och används i stor utsträckning inom veterinärmedicin för sedering med analgetisk effekt. Exempel på i Sverige registrerade läkemedel är Cepesedan vet, Detonervin, Domodin vet, Domosedan vet och Equisedan vet. Dessa läkemedel är registrerade för intravenöst, intramuskulärt eller sublingualt bruk (Läkemiddelsindustri-föreningen, 2015). Detomidin är ett lipofilt imidazolederivat och svagt basisk, vilket möjliggör enkel passage över blodhjärnbarriären, placentabariären och slemhinnor (Dugdale, 2010).

Potentierade sulfonamider är sulfonamider i kombination med annan antibakteriell substans, oftast trimetoprim. Kombinationen ger en synergisk bakteriocid effekt till skillnad från substansernas enskilda bakteriostatiska effekter. Sulfonamider i form av den verksamma substansen sulfadiazin kombinerade med trimetoprim finns i ett flertal registrerade preparat för veterinärmedicinskt bruk i Sverige, ett preparat innehåller sulfonamiden sulfadoxin. Exempel på dessa är Equibactin vet, Hippotrim vet, Tribriksen vet, Trimediazin vet samt Bimotrim vet. De har olika registrerade beredningsformer och till häst kan trimetoprimsulfa administreras som oral pasta, oralt pulver eller via intravenös injektion (Läkemiddelsindustriföreningen, 2015).

När hästar tillförs detomidin och sulfonamider sker en rad både önskvärda och mindre önskvärda effekter på systemisk och cellulär nivå. Läkemedlen används i stor utsträckning, men kombinationen kan innebära ödesdigra konsekvenser och det finns rapporterade fall där hästarna har dött kort efter administrering (Dick & White, 1987; Taylor *et al.*, 1988; Gray, 1989; Tjälve, 1989b; Läkemiddelsverket, 2010; Ansvarsnämnden för Djurens Hälso- och Sjukvård, 2011; Läkemiddelsindustriföreningen, 2015). Syftet med den här litteraturstudien är att försöka utreda några tänkbara mekanismer bakom de enskilda substansernas effekter på framför allt cirkulationen, de involverade receptorerna och läkemedlens halveringstider samt farmakokinetiska egenskaper. Studien kartlägger även kända rapporterade fall av interaktionen mellan detomidin (eller halotan) och potentierade sulfonamider de senaste 30 åren.

## MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning till det här arbetet har gjorts i databaserna PubMed och Web of Science med sökorden i olika kombinationer. Endast artiklar på engelska eller svenska har valts ut och artiklars referenslistor har bidragit med mer litteratur. Böcker inom ämnet farmakologi har lånats på Sveriges Lantbruksuniversitets bibliotek. Kontakter vid Läkemiddelsverket, Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård samt Hans Tjälve och Peter Kallings har bidragit med material och kunskap.

Sökord:

- Detomidine OR detomidin OR domosedan AND
- sulfadiazin OR sulphadiazine OR trimetoprimsulfa OR trimethoprimsulpha AND
- equine OR horse OR häst AND
- "adverse drug reaction" OR cardiovascular OR "drug interaction" OR collapse
- Imidazoline AND receptor.
- Sulpha\* AND heart
- $\alpha_2$ -adrenoceptoragonist OR "alpha adrenoceptor agonist" AND horse

## LITTERATURÖVERSIKT

### Detomidin

Detomidin är en effektiv  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonist och används i stor utsträckning inom veterinärmedicin för sedering med analgetisk effekt. I dagsläget finns fem registrerade läkemedel för häst i FASS vet; Cepesedan vet, Detonervin, Domodin vet, Domosedan vet och Equisedan vet. Vanliga administrationsvägar av detomidin är intravenös, intramuskulär eller sublingual administrering (FASS vet 2015). I litteraturen finns dock indikation på fler administreringsvägar, till exempel epiduralt och transdermalt (Schwartz & Clark, 1998).

### **Verkningsmekanism och effekt**

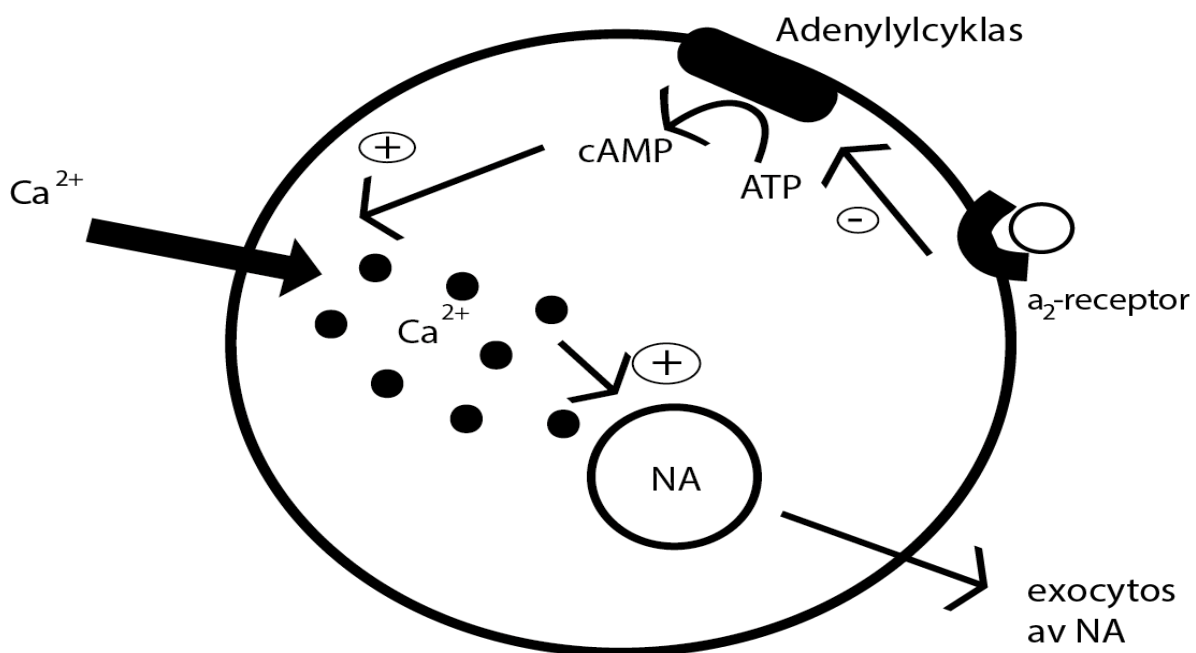
$\alpha_2$ -adrenoreceptorer återfinns centralt och perifert i kroppen och både presynaptiskt och postsynaptiskt. Den huvudsakliga effekten av stimulerade  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer är minskad frisättning av noradrenalin. (Muir, 2000; Dugdale, 2010). De lägre nivåerna av cirkulerande noradrenalin innebär en signifikant effekt på cirkulation och respiration samt dämpad aktivitet i centrala nervsystemet, ett reducerat sympatikus och ökat vagusmedierat parasympatikuspåslag. Vanliga cirkulationsrelaterade effekter efter  $\alpha_2$ -agonistadministrering är bradykardi, bradyarytmi samt första eller andra gradens atrioventrikulärt (AV) block. Kompletta tredje gradens AV-block med extra slag är ovanligare (Muir, 2000; Muir, 2009; Grimsrud *et al.*, 2009).

Direkt efter administration uppstår höga koncentrationer av  $\alpha_2$ -agonister och de spiller över på vaskulära postsynaptiska  $\alpha_1$ -adrenoreceptorer vilket ger en kontraktion av glatt muskulatur och därmed vasokonstriktion (Muir, 2009). Den initiala, kortvariga hypertensionen skapar en reflektorisk och kompensatorisk bradykardi utlöst av baroreceptorerna i hjärtat, vilket kan vara en orsak till uppkomsten av bradyarytmier (Muir, 2000; Muir, 2009). Enligt Muir (2009) kan hjärtfrekvensen minska med upp till 50 % efter en  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonistadministrering. Denna uppgift bekräftas av Grimsrud *et al.*, 2015 där siffran 51 % uppges.

## Receptorer med affinitet för detomidin

Adrenerga receptorer delas in i två huvudgrupper,  $\alpha$ - och  $\beta$ -adrenoreceptorer, framförallt beroende av deras känslighet för specifika endogena ligander och vilken huvudsaklig effekt receptorn har.  $\beta$ -adrenoreceptorer är huvudsakligen excitatoriska i de flesta vävnader medan  $\alpha$ -adrenoreceptorn framförallt har en inhibitorisk effekt (Ahlquist, 1948).  $\alpha$ -adrenoreceptorer delas in i ytterligare två undergrupper;  $\alpha_1$ - respektive  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer, beroende på deras känslighet för vissa ligander. Endogena ligander som adrenalin och noradrenalin verkar ospecifikt på båda receptortyperna (England & Clarke, 1996). Detomidin verkar främst på  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer men binder även till viss del  $\alpha_1$ -adrenoreceptorer. Detta förhållande är enligt flera källor 260:1 för detomidins affinitet till  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer respektive  $\alpha_1$ -adrenoreceptorer (Muir, 2000; Lamont, 2009; Grimsrud *et al.*, 2015).

Alla adrenoreceptorer är G-proteinkopplade (guanine nucleotide binding protein), uppbyggda av ett transmembranprotein med en extracellulär receptor med bindningställe för en ligand. Inbindningen ger en konformationsförändring av det intracellulära G-proteinet vilket kan skapa en signaltransduktion och möjliggör cellulär respons (Lamont, 2009).  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer är en inhibitorisk G-proteinkopplad receptor vilken vid aktivering inhiberar adenylylcycloas. Det leder till en minskning av cykliskt adenosin monofosfat (cAMP) och därmed inhiberade  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler. Blockeringen av kalcium passage genom de spänningsberoende jonkanalerna ger minskad frisättning av noradrenalin (Lamont, 2009; Rang & Dale, 2011).



Figur 1.  $\alpha_2$ -adrenoreceptor (modifierad bild från Rang & Dale, 2011)  
NA- noradrenalin, ATP- adenosin trifosfat, cAMP- cykliskt adenosin monofosfat

Detomidin är även ett imidazolinderivat och interagerar förutom med  $\alpha_2$ -adrenoreceptorer även med Imidazolinreceptorer (Dugdale, 2010). Dessa receptorer kan delas in i tre grupper; I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> och I<sub>3</sub>. I<sub>1</sub>-receptorer är belägna i plasmamembran i CNS, hjärta, njurar, lever och är delaktiga i hypotension med effekter på cirkulationen genom minskad frisättning av framförallt noradrenalin från sympatiska nervändar i perifer vävnad. I<sub>1</sub>-receptorn och  $\alpha_2$ -adrenoreceptorn är två åtskilda receptorer uttryckta i cellen vilka båda ger minskade nivåer av cAMP genom olika mekanismer vilket möjliggör för de två att verka synergiskt för att reglera blodtrycket (Lowry *et al.*, 2014).

### **Kinetik och metabolism**

Enligt Grimsrud *et al.*, 2015 visar tidigare studier att det finns en maximal effekt vid administrering av höga doser detomidin. Observerade parametrar var hur mycket hästen sänkte sitt huvud och hur mycket hjärtrytmen minskade. Samma mätresultat uppnåddes även om dosen höjdes från 20 till 80 respektive 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Höga doser detomidin ger en förlängd duration av sederingen (Grimsrud *et al.*, 2015). Detomidin metaboliseras i levern i två steg genom oxidativ och hydrolytisk nedbrytning (Dugdale, 2010) och utsöndras i urinen. Fas I metaboliterna kan ha en farmakologisk aktivitet men det förekommer endast i liten grad (Muir, 2000; Dugdale, 2010).

En studie avseende detomidins farmakokinetik och metabolism efter intravenös (*tabell 1*) och intramuskulär (*tabell 2*) administrering av 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  visar att detomidin intravenöst distribueras snabbt och elimineras med en halveringstid på ca 30 min. Efter en intramuskulär administrering av samma dos är halveringstiden cirka en timme. I studien undersöktes plasmakoncentration på vuxna hästar och författarna drar slutsatsen att längre duration av plasmakoncentration uppnås vid intramuskulär administrering av detomidin. I studien kunde både detomidin och dess metaboliter detekteras i proverna. Vid intramuskulära injektioner detekteras metaboliterna senare och kvarstår längre vilket kan förklaras av att absorption vid administrationsstället tar viss tid (Grimsrud *et al.*, 2009).

Oavsett administrationsväg detekterades OH-detomidin före COOH-detomidin. Dock visade inte alla hästar i studien, detekterbara nivåer av metaboliterna vid alla provtagningarna. Detomidin metaboliseras i två steg och genomgår först en hydroxylation och omvandlas till OH-detomidin innan den genomgår ytterligare en dehydrogenation till COOH-detomidin. (Salonen *et al.*, 1998; Grimsrud *et al.*, 2009). Fler studier behöver göras för att avgöra om metaboliterna har en egen farmakologisk effekt (Grimsrud *et al.*, 2009).

*Tabell 1 Intravenös administrering av 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Grimsrud *et al.*, 2009)*

	<i>Detomidin</i>	<i>OH-detomidin</i>	<i>COOH-detomidin</i>
>LOQ	0,5-1 minuter	2- 30 minuter	15-30 minuter
<LOQ	3-4 timmar	45-90 minuter	8-12 timmar
Halveringstid	30 minuter		

*LOQ- limit of quantification*

Tabell 2 Intramuskulär administrering av 30 µg/kg (Grimsrud et al., 2009)

	<i>Detomidin</i>	<i>OH-detomidin</i>	<i>COOH-detomidin</i>
>LOQ	1,5-45 minuter	30 minuter	60-150 minuter
<LOQ	5-6 timmar	6 timmar	8-12 timmar
Halveringstid	60 minuter		

*LOQ- limit of quantification*

När det gäller tävlingshästar är detomidin en förbjuden substans i samband med tävling och i analysen av dopningsprov eftersöks framförallt metaboliten 3-OH-detomidin. Det finns fastställda rapporteringsnivåer (screening limits) för dessa metaboliter<sup>1</sup>.

### Sulfonamider

Sulfonamider är svaga syror med dålig vattenlöslighet och med en varierande proteinbindningsgrad (Rock, 2007). De lipofila egenskaperna innebär att de lätt passerar blodhjärnbarriären och placentabariären (Rang & Dale, 2011). Absorberingshastigheten av oralt tillförd trimetoprimsulfa påverkas om administreringen sker i samband med fodring eller ej. Hästar som har fastat innan oral administrering har ett snabbare upptag av substansen (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Sulfonamidens huvudsakliga effekt är att hämma bakteriernas folatsyntes. Folat, även kallad folsyra är ett essentiellt enzym i DNA-syntesen. (Stack et al., 2011). Bakterier kan *de novo* syntetisera folat medan däggdjur måste tillgodogöra sig folat via kosten (Rong et al., 1991). I FASS vet finns fem olika läkemedel registrerade; Equibactin vet (oral pasta), Hippotrim vet (oral pasta eller injektionsvätska), Tribriksen vet (injektionsvätska), Trimediazin vet (oralt pulver) och Bimotrim vet (injektionsvätska). I dessa läkemedel, registrerade i Sverige, är det sulfonamiden sulfadiazin som har kombinerats med trimetoprim förutom i Bimotrim vet, där sulfonamiden i kombinationen är sulfadoxin.

### Verkningsmekanism

Sulfonamider är delvis strukturella analoger med p-aminobenzoic acid (PABA) och hämmar ett viktigt steg i folatsyntesen genom att tävla med PABA om enzymet dihydropteroate syntetas. Sulfonamider kan därmed begränsa bakteriernas tillväxt genom att minska tillgången till folat (Rang & Dale, 2011; Stack et al., 2011). För att förstärka sulfonamidens bakteriostatiska effekt så kombinerar man dessa med andra antibakteriella substanser, oftast trimetoprim i förhållandet en del trimetoprim och fem delar sulfadiazin. Kombinationen blir då bakteriocid och verkar synergiskt på två olika steg i folsyrasyntesen. (Stack et al., 2011; Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Denna synergism har dock ännu inte studerats hos hästar (Stack et al., 2011).

<sup>1</sup> Kallings, P., Svensk Travsport, Antidoping och medicineringskontroll, pers. medd., 2016-02-16

## **Systemeffekter och biverkningar**

Sulfonamider har rapporterats kunna orsaka toxicitet och allergiska reaktioner. Sulfonamidens pH gör dem mer lösliga i alkaliska miljöer och de kan fällas ut i urinen med skador på njurtubuli som följd (Tjälve, 1989a). Njurskador och kristalluri är dock ovanliga biverkningar men en nedsatt njurfunktion kan öka kumulationsriskerna vid långtidsanvändning. Försiktighet bör även vidtas vid administrering till individer med svår leverskada (Läkemedelsindustriföreningen, 2015).

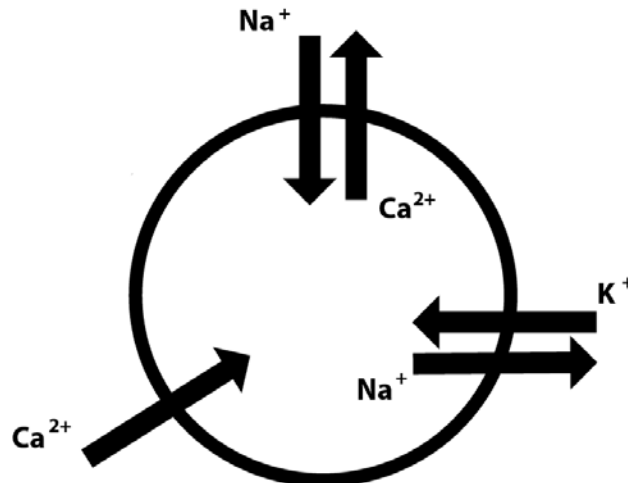
I en fallstudie gjord av Stack *et al.*, (2011) behandlades fyra vuxna hästar med normaldoser trimetoprim-sulfonamidkombinationer samt ett föl vilket oavsiktligt överdoserats med samma läkemedelskombination. Hästarna utvecklade förändrade beteenden med exempelvis ovilja att lämna boxen, nedsatt aptit, förändrat rörelsemönster och en ökad känslighet för ljud och beröring. Ett par dagar efter att administreringen av trimetoprim-sulfan avslutats återgick alla hästarna till sitt normala beteende. Dessa hästar genomgick kliniska undersökningar utan att orsaken till symptomen kunde fastställas. Stack *et al.*, (2011) drar paralleller mellan studiens hästar och symptom beskrivna på människa i form av hallucinationer och psykoser samt anser att neurologiska biverkningar till trimetoprim-sulfonamid är underrapporterade inom veterinärmedicin. Studiens slutsats är att om hästar utvecklar symptom med beteendeförändringar och rörelsestörningar under trimetoprim-sulfonamidbehandling ska behandlingen genast avbrytas (Stack *et al.*, 2011).

Sulfonamidens effekt på cirkulationen är ringa studerad men inom humanmedicinen har både Ferrera *et al.*, (1983) och Grimm *et al.*, (1981) gjort studier på Indapamide, ett sulfonamidderivats effekter på hypertension. Indapamide har tidigare använts för behandling av hypertension på människa men är avregistrerat sedan 2009 (Läkemedelsinformation & Läkemedelsindustriföreningen, u.å). Genom att tillföra människor med hypertension låga doser av Indapamide har man kunnat visa att substansen sänker blodtryck, perifer resistens och hjärtfrekvens. Ferrera *et al.*, (1983) anser att dessa effekter kan förklaras av hypotesen att Indapamide motverkar effekterna av katekolaminer på myocardiet och glatt muskulatur i kärlen. I studien av Grimm *et al.*, (1981) sänktes blodtrycket med 10 % hos patienter med hypertension medan det inte förändrades hos kontrollgruppen med normalt blodtryck. Vidare drar Grimm *et al.*, (1981) en tänkbar slutsats att Indapamide inhiberar kalciumjonkanaler vilket innebär mindre mängd tillgängligt intracellulärt kalcium vilket är nödvändigt för kontraktion och därmed begränsar den kardiovaskulära reaktiviteten för noradrenalin.

Läkemedelsverkets biverkningsrapport 2014 tar upp ett dödsfall efter en intravenös administrering av trimetoprim-sulfadiazin (Hippotrim vet) till häst. Det finns i FASS vet en varningstext att intravenös trimetoprim-sulfonamid ska tillföras långsamt och med kroppsvarm lösning för att minska risken för anafylaktisk chock och dödsfall (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Mekanismen bakom biverkningen är inte känd men om patienten visar någon form av intolerans ska behandlingen avbrytas direkt. Trots att administreringen gjordes långsamt och med kroppsvarm lösning blev hästen vinglig efter cirka 30 sekunder, föll ner på sidan och sparkade innan den dog. Rapporten påpekar att det finns, både i tidigare biverkningsrapporter och internationell litteratur, liknande fall efter intravenös administrering av trimetoprim-sulfonamid (Läkemedelsverket, 2015).

Natrium- och kaliumjoner interagerar i ett synergiskt samspel med kalciumjoner styrningen av hjärtmuskelcellers retledningssignal och kontraktion. För att hjärtat ska kunna kontrahera krävs att intracellulära kalciumjoner binder till troponin C vilket startar en konformationsförändring och leder till kontraktion av hjärtmuskeln. Innan en ny depolarisering kan starta måste

hjärtmuskelcellerna återställa membranpotentialen genom att jonkanaler och jonpumpar samverkar (figur 2). Även sympatiska och parasympatiska nervsystemet kan påverka hjärtat och dess rytm genom frisättning av noradrenalin respektive acetylcholin. Noradrenalin binder till  $\beta_1$ -receptorer och öppnar kalciumkanaler vilket ger en ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet. Motsatt effekt har acetylcholin genom att binda muscarinreceptorer, vilka inhiberar kalciumkanaler samt öppnar kaliumkanaler, resultatet blir bradykardi och hyperpolarisering av plasmamembranet (Rang & Dale, 2011).



Figur 2. Jontransport i hjärtmuskelcell.

Den viktigaste jonkanalen i hjärtats retledningssystem är den spänningsberoende kalciumkanalen som förutom att påverka hjärtats kontraktion och frekvens även spelar en roll vid kontraktionen av den glatta muskulaturen i kärlväggarna. I hjärtmuskeln finns även  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -pumpar, som startas av höga intracellulära nivåer kalciumjoner samt  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -pumpen. (modifierad bild från Rang & Dale, 2011)

### **Kinetik, metabolism och halveringstider**

Metabolismen av sulfonamider sker i levern genom acetylering och glukuronidering. Metaboliterna utsöndras sedan i huvudsak via njurar genom glomerulär filtrering och tubulär sekretion och mindre del i faeces (Läkemedelsindustriföreningen, 2015) och metaboliterna saknar egen antibakteriell aktivitet (Rang & Dale, 2011). Acetyleringen är en viktig del av metabolismen och på humansidan finns det en enskild recessiv gen kopplad till långsam acetylering. Genupsättningen varierar mellan olika etniska grupper och påverkar elimineringshastigheten av ett läkemedel som kräver acetylering (Rang & Dale, 2011).

Det har gjorts flera studier på sulfadiazins farmakokinetik genom administrering av kombinationspreparat med trimetoprim genom intravenös injektion samt oral administrering av pasta. I en studie där åtta hästar administrerade intravenöst med en engångsdos på 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  trimetoprimsulfa, kunde van Duijkeren *et al.*, (1994) konstatera att tre av åtta hästar uppvisade darningar under administreringen trots att de intravenösa injektionerna gavs långsamt. Samma hästar administrerades lika stor dos oral pasta vid ett annat tillfälle och uppvisade då en större individuell skillnad i halveringstid. Inför båda administreringarna var hästarna fastande under tolv timmar (van Duijkeren *et al.*, 1994) vilket kan påverka absorptionshastigheten av den orala givan (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Vid varje tillfälle pågick blodprovstagningen vid förutbestämda tidpunkter under 48 timmar, när den avslutades kunde fortfarande sulfadiazin

detekteras i proverna medan trimetoprim inte gick att detektera under längre tid än 24 timmar (van Duijkeren *et al.*, 1994)

En annan undersökning av Gustafsson *et al.*, (1999) studerades halveringstiderna för trimetoprimsulfa. I studien ingick sex hästar som inte fastades inför administrering. Hästarna fick upprepade doser, två gånger per dag under fem dagar, av 30 µg/kg trimetoprimsulfa intravenöst eller oralt. Tiden mellan de olika administreringarna av hästarna var tre veckor. Studierna av van Duijkeren *et al.*, (1994) och Gustafsson *et al.*, (1999) överensstämde med varandra och visade på att halveringstiden för sulfadiazin är längre efter en oral giva jämfört med intravenös administration. Däremot skiljer de sig mot studier utförda på åttiotalet där en lite kortare halveringstid har observerats efter intravenös administrering medan uppmätt halveringstid vid oral administrering är betydligt kortare än vad studierna av van Duijkeren *et al.*, (1994) och Gustafsson *et al.*, (1999) visar. Även Hippotrim vet (oral administrering) utmärker sig med en förvånansvärt kort halveringstid, endast fyra timmar, avseende sulfadiazinkomponenten (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Ett nyare preparat på marknaden, Equibactin vet har en nästan dubbelt så lång halveringstid (Läkemedelsindustriföreningen, 2015) vilket överensstämmer med de senare studierna av van Duijkeren *et al.*, (1994) och Gustafsson *et al.*, (1999). Skillnaden i halveringstid mellan preparaten förklarar Fredrik Hultén<sup>2</sup> på Läkemedelsverket beror på variation mellan studierna som ligger till grund för godkännandet av läkemedlen.

Tabell 3 Halveringstider sulfadiazin (timmar)  
(A.Gustafsson *et al.*, 1999; van Duijkeren *et al.*, 1994; Läkemedelsindustriföreningen, 2015)

	Intravenös administrering	Oral administrering
A. Gustafsson <i>et al.</i> , 1999 <sup>1</sup>	4,6 (2,5–6,2)	8.2 (6.6–9.7)
Van Duijkeren <i>et al.</i> , 1994 <sup>2</sup>	4.65 ± 0.88	8.15 ± 5.63
Hippotrim vet	4	4
Equibactin vet	-	7.4 ± 1.8

1. median

2. medelvärde

## Fallrapporter interaktion

1987 uppmärksammades det första dödsfallet av interaktion mellan detomidin och sulfonamider i England. I fallrapporten beskriver Dick och White hur en rutinkastration av en tvåårig hingst slutade med att hästen dog. Hingsten sederades med detomidin kombinerat med ketamin och kastrationen genomfördes komplikationsfritt, i slutet av operationen gavs hästen en stelkrampsvaccination samt en okänd dos av trimetoprimsulfa intravenöst med långsam injektion. Ett par minuter senare börja hästen visa tecken på att vakna ur anestesin men drabbades av andningsuppehåll och hjärtstopp. Trots adrenalininjektion direkt i hjärtat samt återupplivningsförsök kunde hästen inte räddas (Dick & White, 1987).

<sup>2</sup> Hultén, F., Läkemedelsverket, pers. medd., 2016-02-19



Efter Dick & Whites notis uppmärksammades flera fall. I februari 1988 skrevs en ny notis i The Veterinary Record där ytterligare sex fall beskrevs (Taylor *et al.*, 1988).

1. En fullblodshingst sederades med 60 µg/kg detomidin inför suturering av ett sår. 30 minuter efter detomidin administreringen gavs trimetoprim/sulfadoxin med långsam intravenös injektion. Efter cirka fem minuter blev hästen orolig, kollapsade och dog.
2. Ett treårigt arabsto med en komplicerad sårskada i huvudet samt frakturer på *os parietale* samt *os frontale* krävde sedering för att såret skulle kunna rengöras. Stoet fick detomidin 7 µg/kg samt trimetoprim/sulfadiazin med långsam injektion utan några komplikationer. Efter cirka en vecka upprepades sårrengöringen och hästen sederades med 6.5 µg/kg detomidin och fick samma dos trimetoprim/sulfadiazin med långsam intravenös injektion. Efter fem minuter reagerade stoet oroligt samt föll omkull och avled.
3. En häst av kallblodstyp sederades med mindre än 8 µg/kg detomidin. Efter 10-15 minuter gavs trimetoprim/sulfadiazin med långsam injektion. Hästen blev orolig och började svettas men återhämtade sig inom 10 min.
4. En ponny under narkos med halotangas, rapporterades ha dött omedelbart efter en intravenös injektion med trimetoprim/sulfadoxin.
5. Ett arabsto gavs trimetoprim/sulfadoxin under en halotannarkos och rapporterades få allvarliga arytmier och hypotension men återhämtade sig när halotan byttes mot syrgas.
6. En ridhäst utvecklade apné och den perifera pulsen försvann när den tillfördes trimetoprim/sulfadoxin under slutet av narkosen. Hästen återhämtade sig när halotangasen ersattes med syrgas.

I The Veterinary Record, 5 augusti 1989 uppmanade Gray sina kollegor att uppmärksamma sulfonamidens potentiella interaktionsrisker och även rapportera biverkningar liknande ovanstående fall (Gray, 1989). Även i Svensk Veterinärtidning 1989 publicerades en artikel, författad av Hans Tjälve. Enligt Tjälve fanns det 1989 inga rapporterade fall i Sverige men att de negativa interaktionseffekterna borde uppmärksammas (Tjälve, 1989b).

Under 2000-talet har däremot ett känt fall förekommit i Sverige. Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård dömde i november 2011, en tillförordnad veterinär till en disciplinpåföljd i form av en erinran. Fallet inträffade sommaren 2010 och rörde sig om ett äldre ponnysto med en sårskada på ett bakben samt feber. Ponnyn sederades med 0.8 ml Domosedan vet, vilket motsvarar 35 µg/kg detomidin, innan den senare behandlades med Hippotrim vet (trimetoprim-sulfadiazin) intravenöst. Tidsintervallet mellan de två givorna är inte angivet. Efter fem minuter föll hästen omkull i boxen och avled. (Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård, 2011; Läkemedelsverket, 2010)

## DISKUSSION

Detomidin och sulfonamider är två vanligt förekommande läkemedelssubstanser till häst och används i stor utsträckning inom veterinärmedicin. Att kombinera dessa två medför en stor risk för interaktion och flera dödsfall har inträffat efter intravenös administration av sulfonamider till detomidinsederade hästar de senaste 30 åren (Dick & White, 1987; Taylor *et al.*, 1988; Gray, 1989; Tjälve 1989b, Ansvarsnämnden för djurens hälso- och sjukvård, 2011; Läkemedelsverket, 2010). Syftet med den här litteraturstudien är att försöka reda ut de båda substansernas mekanismer med effekt på cirkulationen och även vad som kan tänkas orsaka interaktionen med fatala följder.

Detomidin och andra  $\alpha_2$ -agonisters verkningsmekanism och effekt är väl studerad på många olika djurslag. De minskade nivåerna av cirkulerande noradrenalin ger en bradykardi samt hypotension vilket kan leda till en ökad risk för att atrioventrikulära blockader samt arytmier kan uppstå.  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonister ska helst undvikas till patienter med nedsatt cirkulation (Muir, 2000; Lamont, 2009) och till hästar med hjärtfel (Lamont, 2009; Läkemedelsindustriföreningen, 2015) då dessa individer löper förhöjd risk för cirkulationsrubbingar<sup>3</sup>. Detomidin är den mest frekvent förekommande  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonisten som används till sedering av häst men även substanserna xylazin och romifidin finns godkända. Värt att notera är att xylazin och romifidin ger liknande effekter på hjärta och cirkulation som detomidin men tre av de fyra tillgängliga xylazinpreparaten i FASS vet; Narcoxyl vet, Rompun vet samt Xylavet åtföljs inte av någon varningstext avseende kombination med intravenös form av potentierte sulfonamider (Läkemedelsindustriföreningen, 2015).

Sulfonamider har många biverkningar inom humanmedicinen och idag finns det inte längre något godkänt läkemedel registrerat (Rock, 2007). Mekanismerna bakom sulfonamidens biverkningar är inte studerad så vitt jag vet kunnat finna och i de publicerade studierna har fokus istället legat på den antimikrobiella aktiviteten samt farmakokinetik. I FASS vet finns en varningstext gällande risk vid hudkontakt för djurägare/veterinär under administrering av sulfonamider till djur, vilket kan utlösa allergiska reaktioner hos människor med överkänslighet. Även hästar kan drabbas av en rad biverkningar av sulfonamider. Det finns rapporterade fall med fatal utgång liknande anafylaktisk chock efter intravenös administrering av trimetoprimsulfa (Läkemedelsindustriföreningen, 2015; Läkemedelverket, 2015). I FASS vet finns instruktionen att trimetoprimsulfa intravenöst ska ges långsamt och med kroppsvarm lösning och att administrationen omedelbart ska avbrytas om hästen visar tecken på intolerans (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Det är ännu inte klarlagt hur sulfonamider skapar dessa anafylaktiska reaktioner och om det kan vara samma mekanism som ligger bakom sulfonamidens förmodade påverkan på hjärtats kontraktilitet i interaktionsfallen. Hans Tjälve<sup>3</sup> har i ett personligt meddelande framfört tankar om att sulfonamider tros påverka natrium- och kaliumjonkanaler och därmed ge effekt på hjärtat och dess retledningssystem.

Studier av Grimm *et al.*, (1981) och Ferrera *et al.*, (1983) undersöks sulfonamidderivatet Indapamids effekter på hypertension hos människor. Grimm *et al.*, (1981) kommer till slutsatsen att sulfonamidderivatet påverkar kalciumjonkanaler och minskar den tillgängliga mängden intracellulärt kalcium (Grimm *et al.*, 1981). Tillgång på kalciumjoner intracellulärt är nödvändigt för kontraktion av kärlens glatta muskulatur. Kalciumjoner aktiverar myosin light chain kinase (MLCK) genom att binda till  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin, vilket fosforylerar myosin och skapar en kontraktion (Rang & Dale, 2011). Indapamid hämmar därmed vasokonstriktionen i den perifera kärlbädden. Även i hjärtmuskulaturen är kalciumjoner viktiga för att skapa kontraktion och kalciumjonkanalerna verkar synergistiskt med  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - och  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -pumpar för att reglera membranpotentialen (*figur 2*). I hjärtmuskeln binder intracellulära kalciumjoner till troponin C och startar reaktionen som resulterar i en kontraktion (Rang & Dale, 2011) Den här mekanismen med effekter på kalciumjonkanaler skulle kunna vara en tänkbar förklaring till sulfonamidens effekter på hjärtats kontraktilitet.

---

<sup>3</sup> Tjälve, H., Sveriges Lantbruksuniversitet, pers. medd., 2016-02-16

En annan studie utförd av Ferrerra *et al.*, (1983) var slutsatsen att Indapamid motverkar katekolaminernas effekt på myokardiet. Cirkulerande noradrenalin verkar på  $\beta_1$ -receptorerna vilka är excitatoriska g-proteinkopplade receptorer och ger en ökning av cAMP vilket i sin tur öppnar kalciumkanaler (Rang & Dale, 2011). Detomidinsederade hästar har redan en begränsad mängd med cirkulerande noradrenalin eftersom  $\alpha_2$ -adrenoreceptoragonister minskar cAMP, inhiberar inströmningen av kalciumjoner och därmed minskar frisättningen av noradrenalin (Rang & Dale, 2011). Låga nivåer av noradrenalin minskar  $\beta_1$ -receptorernas förmåga att öppna kalciumjonkanaler och påverkar därmed hjärtats kontraktilitet. (Rang & Dale, 2011). I studierna av Grimm *et al.*, (1981) samt Ferrerra *et al.*, (1983) syntes ingen påverkan på hjärtfrekvensen av upprepade låga doser sulfonamidderivat. När hjärtat redan är påverkat av  $\alpha_2$ -agonister har frisättningen av noradrenalin minskat (Muir, 2000; Dugdale, 2010) och hjärtfrekvensen kan vara sänkt med 51 % (Grimsrud *et al.*, 2015). Vid intravenös tillförsel av sulfonamider uppstår en hög koncentration i blodbanan efter administrering (van Duijkeren *et al.*, 1994). Det är inte omöjligt att även sulfonamider skulle kunna nedreglera myokardiets känslighet för noradrenalin och därmed vara en tänkbar mekanism i interaktionen mellan detomidin och sulfonamider med effekter på cirkulationen.

Interaktionen mellan detomidin och potentierte sulfonamider har aldrig rapporterats för en oral giva av trimetoprimsulfa till en detomidinsederad häst. Det finns flera möjliga orsaker till att denna kombination torde vara säkrare. Normalt sett tillförs inte en sederad häst något foder förrän den synliga sederingen har gått ur, mest med tanke på risken för foderstrupsförstoppning, detta tillämpas troligen även för oral tillförsel av läkemedel i större mängder. En oral giva trimetoprimsulfa når dessutom inte maximala plasmakoncentrationer förrän en till tre timmar efter administrering (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Dessa två parametrar ger hästen mer tid att metabolisera detomidin innan trimetoprimulfan har absorberats och distribuerats. Det kan även bero på att koncentration av sulfadiazin efter oral administrering inte blir lika hög som efter en intravenös injektion. Detta kan styrkas av studier utförda av van Duijkeren *et al.*, (1994) som mätte koncentrationen sulfadiazin i blodet efter en intravenös injektion trimetoprimsulfa med rekommenderad dos 30 mg/kg, till cirka 60  $\mu\text{g/ml}$  sex sekunder efter den intravenösa givan. Samma hästar administrerades, vid annat tillfälle, samma dos i form av oral pasta och den maximala plasmakoncentrationen uppmättes till drygt 10  $\mu\text{g/ml}$  ett par timmar efter administreringen. Interaktionen har heller aldrig rapporterats efter att en redan trimetoprimulfabehandlad häst har sederats med detomidin vilket skulle kunna förklaras av de lägre plasmakoncentrationerna vid oral administrering till skillnad mot intravenös administrering.

Det är även tänkbart att detomidin används i kombination med opioider. Att administrera  $\alpha_2$ -agonister i kombination med opioider potentierar effekten och innebär att mindre doser krävs för önskad effekt (Lamont, 2009). Detomidin tillförs även ofta med små itererade doser och tillförseln kan i dessa fall stoppas eller motverkas med en antagonist om hästens allmäntillstånd förändras till det sämre.  $\alpha_2$ -antagonister administreras i doser 6-10 gånger den tidigare tillförda agonisten. I FASS vet finns ingen antidot godkänd till häst men under läkemedlet Domosedan vet, anges Antisedan vet, avsedd för hund och katt, som en lämplig antidot.

Viktigt för att undvika interaktionseffekter med detomidin och sulfadiazin är att ta hänsyn till substansernas farmakokinetik. Detomidin har en kort halveringstid, 30 minuter efter intravenös administrering respektive 60 minuter vid intramuskulär administrering. Halveringstiden för sulfadiazin är cirka 4 timmar vid intravenös administrering och cirka 8 timmar vid oral administrering (Läkemedelsindustriföreningen, 2015; Gustafsson *et al*, 1999; van Duijkeren *et al*, 1994). Likväl som det finns skillnader i halveringstid mellan publicerade studier gjorda olika årtionden (Gustafsson *et al.*, 1999) så skiljer halveringstiderna rejält mellan olika läkemedel i FASS vet. Hippotrim vet har funnits på marknaden sedan 1992 och har samma angivna halveringstid, fyra timmar, oavsett om det är oral pasta eller injektionslösning som avses. Equibactin vet är ett nyare preparat för oral administrering, godkänt 2009, med en nästan dubbelt så lång halveringstid ( $7,4 \pm 1,8$  timmar) angiven i FASS vet. (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Enligt Fredrik Hultén<sup>4</sup> på Läkemedelsverket så beror det på att texten i FASS vet är byggd utifrån det som skickades in när läkemedlen godkändes. De rejält varierande halveringstiderna mellan olika studier och produktresuméer, gör att det är svårt att dra några korrekta slutsatser om sulfonamidens egentliga halveringstid och hur länge substansen finns kvar i hästen efter administrering.

## Slutsats

Interaktionen mellan detomidin och potentierade sulfonamider är uppmärksammas men inte närmare studerad. Likaså är mekanismerna bakom sulfonamidens enskilda systemiska effekter och bieffekter inte studerade trots lång användning. Mekanismen bakom interaktionen mellan detomidin och potentierade sulfonamider är inte heller utklarad. En tänkbar förklaring kan vara att sulfonamider påverkar jonkanaler i hjärta och kärl och på så sätt stör retledningssignalen i det redan detomidinpåverkade hjärtat. De minskade nivåerna av frisatt noradrenalin, minskade nivåer intracellulära kalciumjoner och indirekt påverkan på natrium- och kaliumjontransport skulle kunna vara bakomliggande orsaker till att interaktionen uppstår. Fallen uppstår sällan och har endast rapporterats när detomidinsederade hästar har tillförts trimetoprimsulfa i intravenös form. Det har aldrig observerats fall med interaktionen efter omvänd behandling eller vid en oral administrering av trimetoprimsulfa. Att det inte finns några rapporterade fall betyder inte att interaktionen inte kan ske men det torde vara en mindre risk. Behandlande veterinär bör ta till en god säkerhetsmarginal mellan de två administreringarna av detomidin och sulfadiazin för att undvika interaktion. Försiktigheten bör även gälla de sedativa substanserna xylazin och romifidin då de har liknande cirkulationspåverkande egenskaper som detomidin.

---

<sup>4</sup> Hultén, F., Läkemedelsverket, pers. medd., 2016-02-19

## REFERENSLISTA

- Ahlquist, R.P. (1948). A study of the adrenotropic receptors. *The American journal of physiology* 153(3), 586-600.
- Ansvarsnämnden för Djurens Hälso- och Sjukvård (2011). *Ansvarsnämnden för Djurens Hälso- och Sjukvård Beslut*, Ärende 5/11, Beslut nr 77. Jönköping: Ansvarsnämnden för djurens hälso och sjukvård.
- Dick, I.G. & White, S.K. (1987). Possible potentiated sulphonamide-associated fatality in an anaesthetised horse. *The Veterinary record* 121(12), 288.
- Dugdale, A. (2010). Small Animal sedation and premedication. I: Dugdale, A. (red), *Veterinary anaesthesia : principles to practice*. Chichester: Wiley-Blackwell, 37.
- England, G.C. & Clarke, K.W. (1996). Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse-a review. *British Veterinary Journal* 152(6), 641-657.
- Ferrara, L.A., Giumetti, D., Fasano, M.L., Soro, S., Iannuzzi, A., Strazzullo, P. & Mancini, M. (1983). Once a day indapamide therapy in hypertension. Effects on the heart and peripheral arterial circulation. *Japanese Heart Journal* 24(5), 731-737.
- Gray, A. (1989). Adverse reaction to potentiated sulphonamides in horses? *The Veterinary record* 125(6), 138.
- Grimm, M., Weidmann, P., Meier, A., Keusch, G., Ziegler, W., Gluck, Z. & Beretta-Piccoli, C. (1981). Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. *British Heart Journal* 46(4), 404-409.
- Grimsrud, K.N., Ait-Oudhia, S., Durbin-Johnson, B.P., Roche, D.M., Mama, K.R., Rezende, M.L., Stanley, S.D. & Jusko, W.J. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: a population analysis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 38(1), 24-34.
- Grimsrud, K.N., Mama, K.R., Thomasy, S.M. & Stanley, S.D. (2009). Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Veterinary Journal* 41(4), 361-365.
- Gustafsson, A., Baverud, V., Franklin, A., Gunnarsson, A., Ogren, G. & Ingvast-Larsson, C. (1999). Repeated administration of trimethoprim/sulfadiazine in the horse - pharmacokinetics, plasma protein binding and influence on the intestinal microflora. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 22(1), 20-26.
- Lamont, L.A. (2009).  $\alpha$ -2 agonists. I: Gaynor, J.S. & Muir, W.W. (red), *Handbook of veterinary pain management*. 2. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 213-214, 216.
- Lowry, J.A. & Brown, J.T. (2014). Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *Clinical Toxicology (Philadelphia)* 52(5), 454-465.
- Läkemedelsindustriföreningen (2015). FASS vet. *FASS vet.: förteckning över läkemedel för veterinärmedicinskt bruk*. 203-204, 280-284, 365-368, 416-425, 486-488, 516-518, 643-646, 792-796, 998-1001, 1024-1026, 1112-1114, 1122-1123, 1205-1208, 1217-1223

- Läkemedelsinformation & Läkemedelsindustriföreningen. FASS. *FASS : läkemedel i Sverige : förteckning över humanläkemedel*.  
<http://fass.se/LIF/substance?substanceId=IDE4POESUAGQEVERT1> [2016-03-10]
- Läkemedelsverket (2010). *Uppgift om biverkningar hos djur*. 272/2010, 273/2010 (2010-08-23).
- Läkemedelsverket (2015). *Information från läkemedelsverket 3:2015* [online]  
[https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2015/Information\\_fran\\_lakemedelsverket\\_nr\\_3\\_2015\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2015/Information_fran_lakemedelsverket_nr_3_2015_webb.pdf) [2016-03-19]
- Muir, W.W. (2000). Drugs used for Preanesthetic. I: Muir, W.W. (red), *Handbook of veterinary anesthesia*. 3. ed. St. Louis: Mosby, 30-31.
- Muir, W.W. (2009). Drugs used to treat pain. I: Gaynor, J.S. & Muir, W.W. (red), *Handbook of veterinary pain management*. 2. ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 154-155.
- Rang, H.P. & Dale, M.M. (2011). *Rang and Dale's pharmacology*. 7. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. Rang & Dale's pharmacology. 54, 60, 135, 175, 178, 180-181, 251-252, 622-623
- Rock, A. (2007). The Treatment of Infections. I: Rock, A. (red), *Veterinary pharmacology: a practical guide for the veterinary nurse*. Edinburgh: Butterworth-Heinemann/Elsevier, 91.
- Rong, N., Selhub, J., Goldin, B.R. & Rosenberg, I.H. (1991). Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates. *The Journal of Nutrition* 121(12), 1955-1959.
- Salonen, J.S., Vaha-Vahe, T., Vainio, O. & Vakkuri, O. (1989). Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 12(1), 65-72.
- Schwartz, D.D. & Clark, T.P. (1998). Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 21(5), 342-347.
- Stack, A. & Schott, H.C., 2nd (2011). Suspect novel adverse drug reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in horses: a case series. *Equine veterinary journal* 43(1), 117-120.
- Taylor, P.M., Rest, R.J., Duckham, T.N. & Wood, E.J. (1988). Possible potentiated sulphonamide and detomidine interactions. *The Veterinary record* 122(6), 143.
- Tjälve, H. (1989a). Biverkningar vid användning av antibiotika till djur. *Svensk Veterinärtidning*, 41 (4), 203-214
- Tjälve, H. (1989b). Dödsfall rapporterade hos häst: Interaktionseffekter av trimetoprim-sulfa i kombination med detomidin eller halotan. *Svensk Veterinärtidning*, 41 (7), 467-468.
- van Duijkeren, E., Vulto, A.G., Sloet van Oldruitenborghoosterbaan, M.M., Mevius, D.J., Kessels, B.G., Breukink, H.J. & van Miert, A.S. (1994). A comparative study of the pharmacokinetics of intravenous and oral trimethoprim/sulfadiazine formulations in the horse. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 17(6), 440-446.