

Läkemedelsbiverkningar hos djur 2015, del 1

Biverkningar rapporterade hos häst

I en serie artiklar beskrivs de biverkningar av läkemedel till djur som skickats in till Läkemedelsverket under 2015. I föreliggande artikel redogörs för biverkningarna hos häst. Kommande artiklar redovisar biverkningarna hos nöt, får, gris, hund, katt och kanin samt negativa reaktioner som setts hos människor som exponerats för veterinärmedicinska preparat.

Under 2015 sändes 486 biverkningsrapporter in till Läkemedelsverket. I Tabell 1 anges hur biverkningarna fördelas på djurslag och läkemedelsgrupper (läkemedlen har grupperats enligt ATCvet-systemet). Det framgår att de flesta rapporterna rör hund och därefter följer katt, häst och nöt. Det finns sex rapporter för respektive gris och får och sju för kanin. Tre rapporter rör reaktioner hos människa. De reaktioner som rapporteras oftast är de som ses vid vaccinationer (grupp QI). Det finns även ett avsevärt antal rapporter för antiparasitära medel (grupp QP), för NSAID (icke-steroida

antiinflammatoriska medel) (grupp QM) och för läkemedel inom gruppen "QN – Nervsystemet".

HÄST Vaccinationer

Liksom tidigare år hör reaktioner efter vaccinationer (grupp QI) till de biverkningar som rapporterats oftast hos häst under 2015. Vaccinationsbiverkningar är oftast immunmedierade reaktioner, orsakade av vaccinantigenet eller av någon annan vaccinkomponent såsom adjuvans eller konserveringsmedel. Biverkningar har rapporterats hos hästar som vaccinerats mot hästinfluensa, tetanus och/eller botulism. Rapporterna under 2015 fördelas på följande sätt: Equilis Prequenza Te – sex rapporter, Equilis Prequenza – fem rapporter, Equip FT vet – fyra rapporter, Equip F vet – en rapport, Equip T vet – en rapport, Duvaxyn IE-T vet – två rapporter, Duvaxyn IE vet – två rapporter, Proteq Flu-Te – fem rapporter, ProteqFlu-Te + Botvax B – två rapporter och Botvax B – en rapport.

I de flesta fallen sågs nedsatt allmäntillstånd och feber, oftast (men inte alltid) i kombination med lokala reaktio-



FIGUR 1. I de flesta fallen av vaccinationsbiverkningar sågs nedsatt allmäntillstånd och feber hos hästarna.

FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

ner på injektionsplatserna i form av ömhet och svullnader (Figur 1). En del hästar visade muskelstelhet i halsen och ibland även i andra delar av kroppen, svårigheter att lyfta huvudet och ovilja att röra sig och att äta, särskilt från marken. Biverkningsreaktionerna kom som regel efter några timmar upp till ca ett dygn och de avklingade som regel efter ►

Tabell 1. LÄKEMEDELSBIVERKNINGAR HOS DJUR 2015 GRUPPERADE ENLIGT ATCVET-SYSTEMET.

ATCvet-grupp	Häst	Nöt	Får	Svin	Hund	Katt	Kanin	Människa	Summa
QA Matmältningsorganen	1								1
QB Blod och blodbildande organ				1					1
QC Hjärta och kretslopp					4	4			8
QD Hud					3				3
QG Urin- och könsorgan					11				11
QH Hormoner					5	9			14
QI Immunologiska medel	29	8	3	5	81	38	6	2	172
QJ Infektionssjukdomar	8	6	1		2	2			19
QL Immunsystemet	1				11				12
QM Rörelseapparaten	13	1			41	7			62
QN Nervsystemet	21	1			22	5		1	50
QP Antiparasitära medel	2	1	2		86	23	1		115
QR Andningsorganen	4								4
QS Ögon och öron					8	3			11
QV Varia					3				3
Summa	79	17	6	6	277	91	7	3	486

► ett par dagar upp till ca en vecka efter injektionerna. I en del fall har bara en häst reagerat bland flera vaccinerade hästar. I andra fall har flera hästar som vaccinerats samtidigt reagerat. I flera rapporter meddelas att hästar som reagerat under 2015 även reagerat vid tidigare års vaccinationer. Det är troligt att sådana hästar har en hög förmåga att bilda antikroppar och därför är benägna att få lokala reaktioner.

Hos en häst (new forestponny, elva år) sågs på morgonen dagen efter en vaccination mot hästinfluensa och stelkramp feber, nedsatt allmäntillstånd, hyperemiska slemhinnor, kraftig halsstelhet och en cirka 10 cm stor ansvällning på injektionsplatsen på den högra sidan av halsen. Hästen togs till en klinik där den fick vätska och metamizol. Ansvällningen och halsstelheten ökade och på kvällen samma dag täckte ansvällningen större delen av den högra sidan av halsen. Dessutom sågs ödem ventralt under trakea. Påföljande dagar tilltog ansvällningen med spridning till den vänstra sidan av halsen och med mildt ödem även mellan skuldrorna. Ultraljud visade förekomst av interstitiell vätska mellan musklerna på halsen. Hästen behandlades med penicillin intravenöst och med trimetoprimsulfa och meloxicam oralt. Den generella svullnaden i halsen minskade något de följande två dagarna, men ett mindre område var mer svullet och palpatoriskt fluktuerande. Vid provpunktion kom en illaluktande gas ur kanylen samt nekrotisk vätska. En drän lades och bakterieanalys på vätskan visade växt av *Clostridium perfringens* i nästan renkultur. Senare kunde även måttlig växt av *Pseudomonas* och *Corynebacterium* konstateras. De påföljande dagarna gjordes under lokalanestesi ytterligare fyra öppningar i den övre delen av halsen och en ny drän lades in varvid stora mängder fibrin och debris kom fram och en djup nekrotisk uppluckring av muskulaturen (ca 50 cm lång) på den högra delen av halsen kunde konstateras. Hästen behandlades fortsatt med penicillin och den fick även NSAID och metronidazol (Metronidazol Actavis, humanpreparat). Hästen var mycket öm på halsen men allmäntillståndet var förvånansvärt gott, den hade ingen feber och den åt och drack. Under

de följande dagarna utfördes fortsatt sårvård, bland annat med spolning av böldhålan. Hästen fick senare ett par episoder med övergående tecken på fång, men halsskadan blev successivt bättre och hästen kunde åka hem efter att ha varit cirka två veckor på klinik. Den bedömning som görs, och som även anges av den rapporterade veterinären, är att hästen efter vaccinationen initialt fick en lokal allergisk reaktion och där efter, som en mycket ovanlig komplikation, en kraftig bakteriell infektion i den syrefattiga miljön i muskeln till följd av den svullnad och stas som uppkom vid den allergiska reaktionen.

I en rapport meddelas att en häst (halvblod, tio månader) cirka tre månader efter en vaccination mot hästinfluensa och stelkramp fick feber (40,2°C), var hängig och snorig och visade smärta och håla i bakbenen. Den behandlades med meloxicam och flunixin men febern och håltan kvarstod ännu efter cirka en månads behandling. Hästen togs då till en klinik där blodprov visade en kraftig inflammationsbild med mycket förhöjda inflammationsmarkörer och ett kraftigt förhöjt antal vita blodkroppar. Hästen ställdes på penicillin och dexametason varvid den blev bättre. Cirka en månad efter det att denna behandling avslutats återkom dock symtomen. Hästen fick då på nytt NSAID och, när detta inte gav någon förbättring, återigen penicillin och dexametason. Därefter blev hästen successivt bättre och behandlingen kunde trappas ned och avslutas ca två månader senare. Veterinären på hästklinikens bedömde att symtomen framkallats av en immunmedierad polyartrit. En sådan kan orsakas av en infektion, men trots omfattande undersökningar kunde inget infektionslokal identifieras. En annan möjlig orsak bedömdes vara att polyartriten var en följd av den vaccination som hästen fick cirka tre månader före symtomdebuten. Det framgår att hästens mor och moster reagerat med biverkningar vid vaccinationer, vilket skulle kunna stödja möjligheten att även den här hästen av ärftliga skäl kunde reagera på vaccinationer. Biverkningar vid vaccinationer domineras av immunallergiska reaktioner som oftast når sitt maximum den första tiden efter vaccinationen. Immunmedierade polyartriter

kan förekomma men de är ovanliga och även de uppträder oftast den första tiden efter vaccinationerna.

Vid granskningen av de biverkningar som rapporteras till Läkemedelsverket görs en kausalitetsbedömning, dvs man uppskattar om det finns ett möjligt samband med läkemedlet som givits eller om symtomen kan bero på annan orsak. Vid kausalitetsbedömningen används följande kategorier: A – troligt, B – möjligt, O1 – osäkert, O – går inte att klassificera/bestämma och N – inte troligt. Läkemedelsverkets kausalitetsbedömning har i det här fallet blivit ett O.

Läkemedel mot infektionssjukdomar

Det finns fem rapporter om hästar som reagerat akut efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain (Figur 2), Penovet vet i tre fall och Ethacillin vet i två fall (penicillinchock). Reaktionerna inträffade hos tre hästar den första behandlingsdagen, hos en häst den sjätte behandlingsdagen och hos en häst den tjugofjärde behandlingsdagen. Den sistnämnda hästen föll ihop efter att 25 ml av planerade 45 ml hade injicerats och dog omedelbart. Den visade inga kramper eller andra symtom innan kollapsen. De övriga hästarna reagerade kraftigt, men återhämtade sig.

Exempel på beskrivningar av förloppen är: "Några minuter efter injektionen blev hästen stressad och orolig och gick omkull upprepade gånger. Reaktionen avtog successivt under cirka 10–15 minuter", "Efter att 16 ml av planerade 34 ml hade injicerats fick hästen en kraftig penicillinchock och gick omkull i boxen och den hade sedan en intensiv reaktion under ca 5 minuter. Den lugnade sedan ner sig och var återställd efter ca en timme", "Efter att 20 ml av planerade 28 ml hade injicerats kastade sig hästen omkull i boxen. Anfallet varade ungefär en halvtimme och då hade hästen sår över hela kroppen" och "Vid avslutad injektion började hästen hyperventilera, krampa, kasta sig och rulla runt. Symtomen klingade av efter cirka tio minuter".

Penicillinchock hos häst är ett välkänt fenomen som beskrivits i flera tidigare artiklar i Svensk Veterinärtidning. Reaktionerna erhålls i samband med eller i nära anknytning till injektionerna. Häst-



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 2. Det finns fem rapporter om hästar som reagerat akut efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain.

tarna kan visa tecken på stark oro, stegra sig, plötsligt backa, få kramper, visa balansrubbnings och ramla omkull. Ytterligare symtom kan vara flämtning, takypné/hyperventilation, nystagmus, svettning och takykardi. Förloppen pågår som regel från några minuter till cirka 30–60 minuter, varefter hästarna återhämtar sig. Dödsfall förekommer, men är sällsynta.

Reaktionen orsakas troligen i de flesta fallen av prokain som frigörs från muskeldepån där bensylprokainpenicillinet injicerats. Om frisättningen sker snabbt kan man få så höga halter i blodet att det ger CNS-effekter. Experimentella undersökningar har visat att då prokain ges till häst i doser som motsvarar dem som ges vid injektion av bensylpenicillinprokain erhålls CNS-effekter, liknande dem som ses vid penicillinchock (9). Prokain stimulerar det limbiska systemet i hjärnan och då prokain ges till människa erhålls emotionella och somatiska effekter, med symtom i form av akuta akustiska och visuella hallucinationer samt medvetlöshet och kramper (6). Bensylpenicillinprokain användes tidigare i human praktik och det förekom då biverkningar med liknande symtom (Hoignés syndrom) (2, 6). Det limbiska systemet är känsligt för neuronal sensitisering. Fenomenet

benämns på engelska för "kindling" och innebär att repetitiva stimuleringar ger ett gradvis ökat svar vid samma dos som initialt var utan effekter (1). Det är möjligt att en "kindlingmekanism" till följd av upprepade injektioner av bensylpenicillinprokain kan öka risken för penicillinchock hos häst. Prokain är ett lokalanestetikum och det har föreslagits att kindlingmekanismen kan involvera en "korssensitisering" med andra lokalanestetika (2). Detta innebär att det är möjligt att anestesi med t ex xylokain i samband med tidigare kirurgi eller kliniska undersökningar för hälsa kan öka känsligheten för bensylpenicillinprokain hos häst.

I blodet metaboliseras (hydrolyseras) prokain under inverkan av plasmaesteraser till de non-toxiska metaboliterna paraaminobensoesyra och dietylaminometanol (8). Det har i en studie visats att en grupp hästar som reagerat på bensylpenicillinprokain hade en signifikant lägre prokainhydrolyserande kapacitet jämfört med en kontrollgrupp (5). Hos hästar som har en reducerad plasmaesterasaktivitet kan detta, genom att metabolismen av prokain fördröjs, vara ytterligare en faktor som ökar sannolikheten för prokainreaktioner.

I sällsynta fall kan penicillinchock

även bero på en anafylaktisk allergireaktion, sannolikt betingad av bensylpenicillindelen i bensylpenicillinprokainet. Sådana reaktioner kan även i sällsynta fall ses efter intravenösa injektioner av vattenlösliga kalium- eller natriumsalter av bensylpenicillin (7). Bensylpenicillin innehåller en betalaktamenhet och har liksom ett par metaboliter en affinitet för proteiner. Det kan orsaka komplex (konjugat) som kan ge en immunisering och framkalla en anafylaktisk chock. Detta är en potentiellt livshotande systemisk allergireaktion som ofta sker mycket snabbt och primärt ger effekter på de respiratoriska och kardiovaskulära systemen. Symtomen framkallas av effekter av histamin och andra kemiska mediatorer som frigörs från mastceller och basofila granulocyter. De dramatiska och potentiellt letala effekterna inkluderar obstruktion av de övre respirationsvägarna med laryngealt ödem och bronkospasm samt en vaskulär kollaps. I ett mindre akut skede kan angioödem med urtikaria ses. Det är troligt att det beskrivna fallet där en häst föll ihop och omedelbart dog i samband med injektionen av bensylpenicillinprokain beror på en akut anafylaktisk reaktion.

I en rapport meddelas att en häst som fick dagliga intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain (Penovet vet) efter sex dagars behandling fick ömma och varma ansvällningar på injektionsplatserna samt feber.

En häst som fått en infektion i samband med en kastration behandlades först med Penovet vet intramuskulärt i två dagar och därefter med Hippotrim vet (trimetoprim-sulfadiazin) oral pasta i fem dagar. Två dagar efter den insatta Hippotrim vet-behandlingen fick hästen hudknottor som utvecklades till krusator. Tre dagar efter avslutad Hippotrim vet-behandling sågs ödem i benen och i huden på övriga delar av kroppen och hästen fick också feber. Som behandling mot hudlesionerna fick hästen först en injektion dexametason (Vorenvet vet) intramuskulärt och därefter daglig terapi med prednisontabletter (Deltison, humanpreparat) med en hög initial dos som sedan trappades ned under cirka en månad. Hästen blev därvid successivt bättre. Det är troligt att den utvecklade allergi mot trimetoprim och/eller sulfa- ➤

► diazin, med angioödem och vaskulit som följd. Kärlförändringar ses vid många typer av allergiska reaktioner som en del av den inflammatoriska processen. Därutöver kan det förekomma mer specifika kärreaktioner, som allergisk vaskulit, som kan leda till sårbildning. T ex sulfonamider kan framkalla sådana reaktioner.

En häst som hade en luftvägsinfektion behandlades i sex dagar med Penovet vet intramuskulärt. Dag sju fick hästen i stället Hippotrim vet oral pasta. Dag åtta hade hästen vattentunn diarré och på natten till dag nio fick den cirkulationspåverkan med cyanotiska slemhinnor och ett kraftigt nedsatt allmäntillstånd. Symtomatisk behandling med bland annat vätska var utan resultat och hästen avlivades påföljande dag. Antibiotikabehandling kan ge rubbningar i tarmfloran med överväxt i kolon av toxinproducerande klostridier (Figur 3), vilket leder till akuta koliter och allmänpåverkan. Under de senaste åren har man på flera kliniker i Sverige upplevt ett ökat problem med hästar som drabbats av mycket akuta, ibland dödliga diarréer. Den vanligaste riskgruppen är vuxna hästar som behandlats med antibiotika för andra sjukdomstillstånd än diarré. Diarréerna kan framkallas av de flesta vanligen använda antibiotika, inkluderande trimetoprimsulfa och betalaktamantibiotika, och är oftast förknippade med förekomst av *Clostridium difficile* (3).



FOTO: SHUTTERSTOCK

FIGUR 3. Antibiotikabehandling kan ge rubbningar i tarmfloran med överväxt i kolon av toxinproducerande klostridier.

NSAID

Det finns 13 rapporter gällande hästar som fått NSAID-preparat oralt eller

intravenöst (grupp QM). Sju av hästarna hade fått meloxicam (Metacam oral suspension i fem fall, Metacam injektionsvätska i ett fall, Loxicom injektionsvätska + Metacam oral suspension i ett fall), två hästar hade fått fenylbutazon (Fenylbutazon vet oralt pulver), två hästar hade fått flunixin (Flunixin N-vet injektionsvätska i ett fall, Cronyxin vet injektionsvätska i ett fall), en häst hade fått flunixin (Finadyne vet injektionsvätska) + fenylbutazon (Fenylbutazon vet oralt pulver) och en häst hade fått Compagel vet gel (hydroxietylsalicylat + heparin + levomentol).

Hos de sju hästar som fick Metacam oral suspension eller Fenylbutazon vet oralt pulver sågs gastrointestinala biverkningar i form av inappetens, diarréer och kolik. Symtomen var hos ett par hästar relativt lindriga och hos ett par hästar mera allvarliga. En häst (shetlandspöny) med fång fick under en vecka behandling med Finadyne vet injektionsvätska och Fenylbutazon vet oralt pulver. Efter en veckas behandlingssuppehåll fick hästen igen under nio dagar Fenylbutazon vet oralt pulver av djurägaren. Sista behandlingsdagen informerade djurägaren veterinären om att ponnyn sedan morgonen inte ätit och hade bleka slemhinnor. Vid besök morgonen därpå fann veterinären hästen liggande på bröstet med bleka slemhinnor, dreglande med illaluktande andedräkt och med mycket mörk avföring med blodstråk. Beslut togs om omedelbar avlivning.

Det är välkänt att NSAID hos häst, liksom hos andra djurslag, kan orsaka gastrointestinala biverkningar, som i en del fall kan vara mycket allvarliga.

Det finns tre rapporter där hästar fått överkänslighetsreaktioner i nära anslutning till intravenösa injektioner av NSAID. En häst, som hade en kraftig hälta, fick en första behandling med 12 ml Cronyxin vet (flunixin) injektionsvätska utan att chocka. Påföljande dag fick hästen en ny Cronyxin vet-injektion och den fick då, efter injektion av 5 ml av planerade 12 ml, en chockreaktion. Den gavs dexametason intravenöst och återhämtade sig då. Den andra hästen fick, som smärtlindring mot kolik, Metacam (meloxicam) injektionsvätska. Efter injektion av 5 ml av planerade 15 ml föll hästen omkull och cyklade med

benen. Efter 10–15 minuter stod hästen upp igen om än vingligt. Veterinären anger att det är mycket osannolikt att injektionen av misstag skulle ha skett intraarteriellt. Den tredje hästen fick mot smärta en injektion av Flunixin N-vet och blev då svettig, flåsigt och trött under cirka 30 minuter efter givan. Den återhämtade sig sedan. Det är känt att NSAID som ges intravenöst till häst kan ge upphov till akuta överkänslighetsreaktioner. För flunixin finns tidigare i Sverige ett stort antal sådana biverkningsrapporter. Det finns också ett par biverkningsrapporter om sådana reaktioner hos hästar som fått meloxicam eller ketoprofen. Det anges i den av FDA godkända produktbeskrivningen för flunixin, som sammanställdes då preparatet först introducerades på marknaden, att anafylaxilika reaktioner, som kan vara fatala, observerats hos häst och att risken för anafylaxi ökar om preparatet accidentellt injiceras intraarteriellt (4). Det anges i produktresuméerna för NSAID innehållande flunixin eller metacam att intravenösa injektioner kan ge akuta överkänslighetsreaktioner. Det är oklart vad som orsakar reaktionerna.

En häst som hade fång fick den första behandlingsdagen Loxicom (meloxicam) injektionsvätska. Påföljande dag fick hästen Metacam oral suspension och den fick då efter cirka 30 sekunder en anafylaktisk reaktion då den ramlade omkull. Den reste sig efter cirka fem minuter och var då trött men annars normal. Det anges i produktreumén för Metacam för häst oral suspension att allvarliga anafylaktiska reaktioner har observerats i mycket sällsynta fall.

En häst som hade en ögonskada fick Finadyne vet injektionsvätska intramuskulärt i halsen i fyra dagar. Fyra dagar senare sågs i halsmuskulaturen stelhet och en djup böld som öppnades. Det är känt att intramuskulära injektioner av flunixin kan ge lokala reaktioner hos häst, vilket anges i produktresuméerna för preparat innehållande denna substans.

En häst som hade en överbelastning av tibia behandlades lokalt med Compagel gel (hydroxietylsalicylat + heparin + levomentol). På platsen för applikationen utvecklades en stor ansvällning med kruster.

Nervsystemet

Inom gruppen "QN – Nervsystemet" finns fem biverkningsrapporter för hästar i samband med sedering och analgesi. En häst fick vid en tandextraktion av misstag en för stor dos Domosedan vet (detomidin). Hästen blev trots det stabilt stående under ingreppet och visade omgående ökad vakenhet efter injektion av Antisedan vet (atipamezol) (Figur 4). Hos en häst som inför en klippning fick Domosedan munhålegel och Plegicil oral gel (acepromazin) sågs hyperemi, svullnad och erosioner på applikationsplatsen under tungan. En häst som fick Cepesedan vet (detomidin) intravenöst började en till två minuter efter injektionen klia sig mot frambenen med mulen och oavbrutet fnysa och slicka med tungan. Kort därefter sågs rikligt med tårflöde och kärlinjicerade nosslemhinor. Efter cirka fem minuter gavs Antisedan vet och reaktionen avklingade då inom cirka 15 minuter. En häst som fick en injektion av Cepesedan vet i vänster jugularven fick urtikaria på vänster sida av halsen och även på vänster sida av övriga delar av kroppen. Veterinären är helt säker på att injektionen skedde strikt intravenöst. Hästen svarade bra på den injicerade dosen, som gav en adekvat sedering. Det är troligen fråga om en allergi. Det är möjligt att den ensidiga reaktionen kan bero på att en liten mängd detomidin läckte ut i den omgivande vävnaden när injektionsnålen efter injektionen drogs ut ur jugularvenen. En häst med kolik orsakad av konstitution fick som smärtlindring Domidin vet (detomidin) och Alvegesic vet (butorfanol). För att lösa upp konstitutionen motionerades hästen och den fick vätska intravenöst. Tillståndet förbättrades inte och hästen avlivades.

I en rapport meddelas att en häst vid eutanasi injicerades med rekommenderad dos Somulose via en intravenös kateter vars position noggrant hade kontrollerats. Hästen lade sig på ett normalt sätt inom cirka tio sekunder men hade kvarstående puls och nystagmus och den fortsatte att andas med djupa andetag under ett par minuter. Hästen fick då Euthasol vet (pentobarbital) intravenöst och avled därvid snabbt. Det finns sedan tidigare flera rapporter om att bristande effekt kan förekomma vid eutanasi med

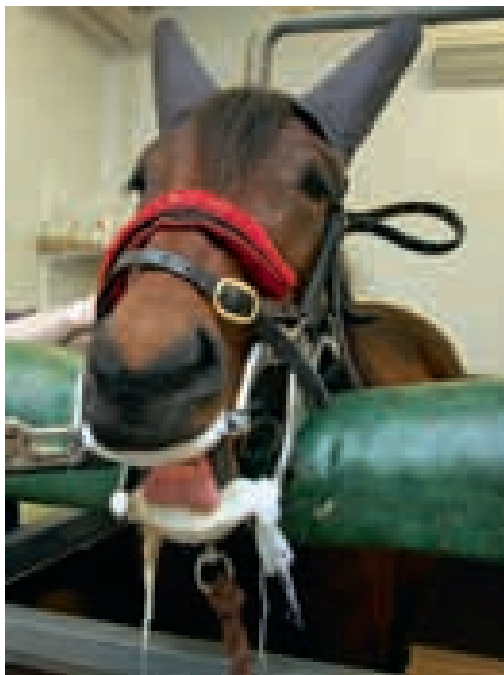


FOTO: SUZANNE FRIEDRIKSSON

FIGUR 4. En häst fick vid en tandextraktion av misstag en för stor dos detomidin men blev trots det stabilt stående under ingreppet.

Somulose. Orsaken till detta är oklar. En möjlighet är att vissa hästar i sällsynta fall har en lägre känslighet för Somulose än de flesta hästar. En annan orsak kan vara att om en häst har en försämrad cirkulation, t ex på grund av en dehydrering, kan detta medföra att de aktiva komponenterna i Somulose (sekobarbital och cinkokain) når målorganen (hjärnan respektive hjärtat) så långsamt att dosen inte blir tillräcklig för eutanasi. Avlivning av hästar är en krävande uppgift och tillgängliga metoder har både fördelar och nackdelar. För farmakologisk (kemisk) avlivning finns ännu inte någon helt optimal substans. Det anges i produktresumén för Somulose att en alternativ avlivningsmetod alltid bör finnas till hands.

En häst (connemaraponny) med lindriga till måttliga koliksymtom fick några minuter efter en intravenös injektion av Vetalgin vet (metamizol) utslag, blev orolig och hade ökad andningsfrekvens och försvärad andning. Efter 30 minuter hade hästen muskelfascikulationer och rikligt med urtikaria, främst över hals, bog och bakben. Det är troligen fråga om en allergisk reaktion. En annan häst (russ) som hade allvarliga koliksymtom ramlade omkull cirka 20 sekunder efter

en intravenös injektion av Vetalgin vet och blev sedan liggande på sidan. Då hästen var i mycket dålig kondition och hade krampanfall togs beslut om avlivning.

Det finns 13 rapporter för Prascend (pergolid), som verkar som en agonist till dopaminreceptorer i hypofysen. Då dessa receptorer stimuleras hämmas hos häst frisättningen av ACTH (adrenokortikotropin) från pars intermedia i hypofysen. Indikationen för Prascend är behandling av hypofysär pars intermedia-dysfunktion (PPID/pituitary pars intermedia dysfunction) hos häst. Hästar med PPID har en förhöjd utsöndring av ACTH från hypofysen vilket ger en ökad syntes och frisättning av kortisol från binjurebarken (Cushings syndrom). PPID diagnostiseras främst hos

äldre hästar. I föreliggande rapporter var hästarnas ålder 18, 19, 20, 20, 21, 21, 24, 25, 25, 25 och 27 år. I två rapporter angavs inte hästarnas ålder. Reaktionen som rapporterades var aptitlöshet, diarré, ataxi, tecken på kolik, upprepade kolikattacker, oro, apati, nedsatt allmäntillstånd, intermittenta perioder med feber, "hästen låg mycket", "perioder då hästen sparkade med frambenen" samt "korta perioder då hästen ramlade omkull". Ett sto som var dräktigt under Prascend-behandlingen födde ett normalt föl, men hade ingen mjölkproduktion. Pergolid, som är en ergotalkaloid, stimulerar även de dopaminreceptorer i hypofysen som hämmar frisättningen av prolaktin. Detta leder till ett undertryckande av mjölkproduktionen, vilket är den troliga mekanismen för att stoet inte hade någon mjölk. En annan ergotalkaloid som har denna effekt är kabergolin (Galastop vet, registrerat med denna indikation till hund och katt). Vid Parkinsons sjukdom hos människa ses tidigt i sjukdomsförloppet förändringar i dopaminerga neuron i basala ganglier i hjärnan (substantia nigra och striatum). Dopaminreceptorer finns i dessa neuron och dopaminagonister, såsom pergolid och kabergolin, finns med i den till- ➤

► gängliga behandlingsarsenalen. Vid långtidsbehandling kan dock pergolid (och i mindre grad även kabergolin) orsaka fibroser i hjärtklaffarna samt pleurala, pulmonella och retroperitoneala fibroser. Pergolid är inte godkänd för human användning i Sverige. I USA avregistrerade FDA 2007 pergolid för human användning, främst på grund av de skador som kan framkallas på hjärtklaffarna. Hos häst har inga sådana biverkningar rapporterats och pergolid finns i USA, liksom i Sverige, registrerat för användning vid PPID hos häst.

Övrigt

En häst som avmaskades med Fyrantel vet oral pasta (pyrantel) fick efter två timmar ett par kolikanfall. En häst som avmaskades med Cydectin vet gel (moxidectin) hade på morgonen dagen efter kraftig urtikaria på hals och bål, troligen som en följd av en allergi (Figur 5).

En häst med bronkit som fick Equipulmin sirap (klenbuterol) reagerade dag sex av behandlingen med muskelryckningar i höftpartiet. Dagen efter behandlingen var hästen symtomfri. En annan häst som flämtade och hostade fick en injektion av Ventipulmin vet (klenbuterol) och fick då darrningar och skakningar i framben och skuldror. Samma reaktion sågs ett par dagar senare då hästen fick Equipulmin vet sirap. Symtomen varade tre till fyra timmar. En tredje häst som hade hosta fick tremor i ett framben efter injektion av Ventipulmin vet. Vid ett senare tillfälle fick hästen Equipulmin vet-sirap och reagerade då med tremor som varade ett par dagar. Det anges i produktresuméerna för Ventipulmin vet och Equipulmin vet att muskelryckningar/muskeltremor kan förekomma. En häst som fick Acetylcystein brus-tabletter (humanpreparat) som slemlösende medel reagerade behandlingsdag två med urtikaria och lindrig gaskolik.

En häst som fick en intravenös injektion av EqStim Immunostimulant (licenspreparat innehållande inaktiverat *Propionibacterium acnes*) kastade sig omedelbart efter injektionen bakåt och ramlade omkull. Den kom upp på benen igen efter 1–1,5 minut, men var då väldigt vinglig. Tillståndet varade i cirka 15–25 minuter varefter hästen återhämtade sig.



FIGUR 5. En häst som avmaskades med moxidectin hade på morgonen dagen efter kraftig urtikaria på hals och bål, troligen som en följd av en allergi.

FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

SUMMARY

Adverse reactions to veterinary drugs in horses reported in Sweden during 2015

This article describes the suspected adverse drug reactions in horse reported by Swedish veterinarians during 2015. In coming articles the adverse reactions reported in cattle, sheep, swine, dog, cat and rabbit, and human reactions to veterinary drugs will be described. The total number of reports was 486. Most reports concern dogs followed by cats, horses and cattle. There are only few reports in sheep, swine and rabbits. Three reports concern human reactions to veterinary drugs.

A few examples of adverse drug reactions in horses are given. 29 reports concern adverse reactions to vaccines. Thirteen reports concern horses which showed adverse reactions after administration of NSAID. There were five reports of acute negative reactions in horses injected intramuscularly with procaine benzylpenicillin ("penicillin-shock").

Referenser

1. Adinoff B, Devous MD, Best SM et al. Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *Am J Psychiatry*, 2001, 158, 390–398.
2. Araszkievicz A & Rybakowski JK. Hoignés syndrome, kindling, and panic disorder. *Depress Anxiety*, 1996–1997, 4, 139–412.
3. Bäverud V. *Clostridium difficile* in horses.

Acta Universitatis Agriculturae Sueciae, 2002, 129.

4. Food and Drug Administration. Flunixin injection, Original Abbreviated New Animal Drug Application (ANADA), ANADA 1998, 200–308.
5. Olsén L, Ingvast-Larsson C, Broström H et al. Clinical signs and etiology of adverse reactions to procaine benzylpenicillin and sodium/potassium benzylpenicillin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacological Therapy*, 2007, 30, 201–207.
6. Servan-Schreiber D, Perlstein WM, Cohen JD & Mintun M. Selective pharmacological activation of limbic structures in human volunteers: a positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998, 10, 148–159.
7. Tjälve H. Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991–1995. *Journal of Veterinary Pharmacological Therapy*, 1997, 20, 105–110.
8. Tobin T, Blake JW, Sturma L & Arnett S. Pharmacology of procaine in horses: procaine esterase properties of equine plasma and synovial fluid. *Am J vet Res*, 1976, 37, 1165–1170.
9. Tobin T, Blake JW, Sturma L et al. Pharmacology of procaine in horses: pharmacokinetics and behavioural effects. *Am J Vet Res*, 1977, 38, 637–647.

*HANS TJÄLVE, leg veterinär, VMD, seniorprofessor, Enheten för Läkemedels säkerhet, Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

PETER EKSTRÖM, leg veterinär, klinisk utredare, veterinärmedicin, Enheten för Läkemedels säkerhet, Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

ANNA-KARIN BENGTTSSON, leg sjuksköterska, biverkningshandläggare, Enheten för Läkemedels säkerhet, Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.