Penicillin intramuskulärt till häst - del 2

Effekt och kinetik av bensylpenicillinprokain respektive bensylpenicillin med lidokain och adrenalin

Amelie Lind, leg veterinär, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, Box 7028, 750 07 Uppsala

Lena Olsén, docent, forskare,lärare, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicinoch veterinär folkhälsovetenskap/ Kliniska vetenskaper, Box 7028, 750 07 Uppsala

Carina Ingvast Larsson, Veterinärmedicine doktor, docent, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, Box 7028, 750 07 Uppsala

Ulf Bondesson, professor, Statens Veterinärmedicinska anstalt,

Avdelningen för kemi, miljö och fodersäkerhet, 751 89 Uppsala

Penicillin är förstahandsval vid behandling av många infektioner hos häst. Det enda alternativet för intramuskulär (IM) penicillinbehandling är idag bensylpenicillinprokain (pc-prok). Hästar kan drabbas av allvarliga biverkningar orsakade av prokain, vilket gör det önskvärt att hitta ett behandlingsalternativ utan prokaindelen. I denna studie har kinetiken efter IM administration av pc-prok respektive bensylpenicillin med lidokain och adrenalin (pc-lido) studerats. Resultatet visar att båda ger adekvat antimikrobiell behandling mot många vanliga patogener hos häst.

BAKGRUND OCH SYFTE

Det finns ett behov av ett antibiotikaalternativ med smalt antimikrobiellt spektrum till häst, med låg risk för biverkningar och som kan administreras av djurägaren. Pc-prok uppfyller kriterierna med undantag för risken för så kallad ”penicillinchock”, vilket beskrivs mer utförligt i del 1. I del 1 redovisas även att IM injektioner av bensylpenicillinnatrium (pc-Na) ger tillräckligt höga bensylpenicillinkoncentrationer i plasma för god antimikrobiell effekt. Dock uppvisar hästarna starka smärtreaktioner av injektionerna. Syftet med del 2 av studien var att undersöka om IM injektion av pc-lido kan vara ett alternativ, med antagandet att lidokain minskar smärtan och att adrenalin bidrar till vasokonstriktion och därmed en viss depåeffekt. Vi har även studerat kinetiken efter IM injektion av pc-prok, eftersom tillgänglig litteratur är av äldre datum med stor variation i angiven halveringstid (4, 5, 6, 10, 11, 20). Behandlingarna har utvärderats med analyser av bensylpenicillinkoncentration i plasma som relaterats till MIC (Minimum Inhibitory Concentration, lägsta inhiberande koncentration av bensylpenicillin, in vitro) för hos hästen vanliga patogena bakterier. Penicilliner är tidsberoende antibiotika vilket innebär att det som avgör om de har god effekt är hur lång tid den fria plasmakoncentrationen (korrigerat för proteinbindningsgrad) överstiger MIC under dosintervallet (tiden över MIC, fT > MIC, vanligen uttryckt som en procentandel av dosintervallet) (3). För att bedöma smärtpåverkan och stress av behandlingarna har beteendeobservationer och kliniska undersökningar gjorts. Även stabiliteten hos den färdigberedda lösningen av pc-lido undersöktes.

MATERIAL OCH METODER

Åtta friska vuxna varmblodiga travare (sju ston och en valack, 13-23 år) användes i försöket. Hästarna tillhörde Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, Uppsala. Försöket är godkänt av Djurförsöksetiska nämnden i Uppsala (C173/14).

STUDIEDESIGN

Försöket var en randomiserad crossover-studie, där varje häst behandlades en omgång med vardera läkemedel (pc-lido och pc-prok). Försöksomgångarna omfattade fyra dagars behandling och skiljdes åt av en washout-period på 8 veckor.

Pc-prok (Penovet vet., Boehringer Ingelheim Vetmedica, Malmö, Sverige, 300 mg/ml) gavs i den av tillverkaren rekommenderade dosen (21 mg/kg, 7 ml/100 kg) IM en gång dagligen (dosintervall (q) 24 h) i 4 dagar. Pc-lido gavs två gånger per dygn (q 12 h) vid sju tillfällen i en dos om 6,25 mg pc-Na/kg, 0,1 mg lidokain/kg och 0,05 µg adrenalin/kg (2,5 ml/100 kg).

Pc-lido bereddes i direkt anslutning till injektionerna genom att 3 gram pc-Na (Bensylpenicillin® Meda, Meda, Solna, Sverige) löstes i 5 ml sterilt vatten (Sterilt vatten Fresenius Kabi, Fresenius Kabi, Uppsala, Sverige) och 5 ml lidokain med adrenalin (Xylokain adrenalin (10 mg/ml + 5 µg/ml), AstraZeneca, Södertälje, Sverige), vilket gav 12 ml färdig lösning.

Volymen läkemedelslösning avrundades till hela ml. Tre olika injektionsplatser (markerade med rakning) på var sida av halsmuskulaturen användes, och injektionerna gavs omväxlande på höger och vänster sida.

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

BLODPROVER OCH ANALYSER

Blodprover togs innan första injektionen och därefter var 12:e h (alltid före ny injektion för att mäta lägsta koncentration under dosintervallet, C_{min}). Efter försökets sista injektion togs mer frekventa prover via permanentkanyl (0,25, 0,5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36 och 48 h efter injektionen). Proverna togs i heparinrör och hanterades sterilt och kylt. Efter centrifugering (1500 g, 10 min, 4°C) frystes plasman ned till -80°C i väntan på analys. Analys av bensylpenicillinkoncentration utfördes på SVA med validerad metod, liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) (16). Lägsta mätbara koncentration av bensylpenicillin var 0,0064 µg/ml.

Med hjälp av Microsoft Office Excel (för Mac, version 15.11.2) utlästes C_{min}, högsta koncentrationen (C_{max}) och tiden när högsta koncentration i blodet uppnåddes (T_{max}). Halveringstiden ($T_{1/2}$) beräknades efter den sista injektionen och fT > MIC beräknades utifrån detta. Den fria plasmakoncentrationen beräknades med proteinbindningsgraden 63 % (16). För detaljer kring beräkningarna, se (8) och (9).

MONTE CARLO-SIMULERING

Monte Carlo-simulering användes för att simulera tidförloppet av penicillinkoncentrationen i plasma hos en större population (200 hästar), beräknad utifrån variationen i studiepopulationen (1). Simuleringen ger ett antal möjliga utfall som är till hjälp för ett beslut angående doseringsrekommendation för en större population.

MIC-VÄRDEN

Den fria penicillinkoncentrationen i plasma jämfördes med MIC av penicillin för tre vanliga patogena bakterier hos häst: *Actinobacillus equuli (A equuli), Staphylococcus aureus (S aureus)* och betahemolyserande streptokocker (exempelvis St*reptococcus equi subsp zooepidemicus* (S zooepidemicus) och *Streptococcus equi subsp equi (S equi)).* MIC för vildtypen (isolat utan förvärvad resistens) av *A equuli* är 1,0 µg/ml, för S aureus 0,125 µg/ml och för betahemolyserande streptokocker 0,03 µg/ml (18).

STABILITET AV PC-LIDO

Två flaskor pc-lido bereddes enligt ovan, samt en flaska med 3 g pc-Na i 10 ml sterilt vatten (vilket ger 11 ml lösning). En flaska pc-lido förvarades i rumstemperatur (19-20°C), den andra pc-lido samt pc-Na i kylskåp (4-5°C). Prover för analys av bensylpenicillinkoncentration togs från flaskorna direkt efter beredning samt efter 0,5, 1, 2, 3, 12, 24, 48 och 72 h. Proverna förvarades i -80°C tills de analyserades.

BIVERKNINGAR

Hästarnas beteende observerades under 6 minuter före och efter varje morgoninjektion. Var 20:e sekund markerades vad hästen gjorde just då (om den stod eller gick, om den sträckte eller vilade halsen, tittade ut ur boxen eller ej, samt om den åt eller utförde munrörelser). Frekvens av övriga beteenden noterades (till exempel sucka/frusta, halsskakningar och skrap med framben) under hela observationstiden. Klinisk undersökning av injektionsplatserna gjordes före och 12 h efter första injektionen, samt därefter varje morgon (efter injektionerna) och till och med 48 h efter sista injektionen. Svullnader, palpationsömhet och ovilja att böja halsen för att nå en godbit noterades. De som utförde beteendeobservationerna och de kliniska undersökningarna hade ej kännedom om vilka hästar som fått vilken behandling.

STATISTISK METOD

Tvåsidigt parat t-test har använts för att beräkna p-värde med hjälp av Microsoft Office Excel. I ett fall har oparat t-test använts (angivet i samband med p-värdet). $P < 0,05$ har betraktats som statistiskt signifikant.

RESULTAT

PLASMAKONCENTRATIONER I FÖRHÅLLANDE TILL MIC

Plasmakoncentrationen av bensylpenicillin över tid efter IM injektion av pc-lido respektive pc-prok presenteras i figur 1. Tabell 1 visar farmakokinetiska parametrar och tabell 2 visar fT > MIC. I figur 2 visas Monte Carlo-simuleringar av penicillinkoncentrationen i plasma hos 200 fiktiva hästar, slumpade utifrån variationen i studiepopulationen.

STABILITET

Figur 3 visar stabiliteten av bensylpenicillin i färdigblandad läkemedelslösning av pc-lido respektive pc-Na löst i sterilt vatten. Omedelbart efter blandning var pc-lido-lösningen grumlig och det tog cirka 10 minuter innan den blivit helt klar, medan pc-Na var helt klar efter 90 sekunder.

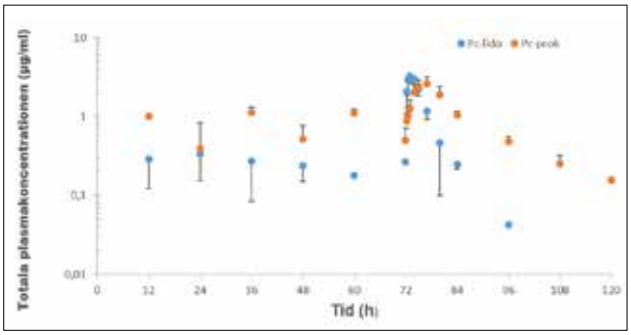
BIVERKNINGAR

Beteendestudierna kunde inte visa någon signifikant skillnad mellan be båda behandlingarna. Däremot var frekvensen av övriga beteenden (såsom sucka/frusta, munrörelser och skaka på halsen) högre efter injektion än före, vid behandling både med pc-lido och pc-prok ($p = 0,012$ respektive $p = 0,0001$). Skillnaden mellan beteendet före och efter injektion var så liten att den subjektivt inte uppfattades av observatörerna, utan först kunde ses vid statistisk analys av resultaten.

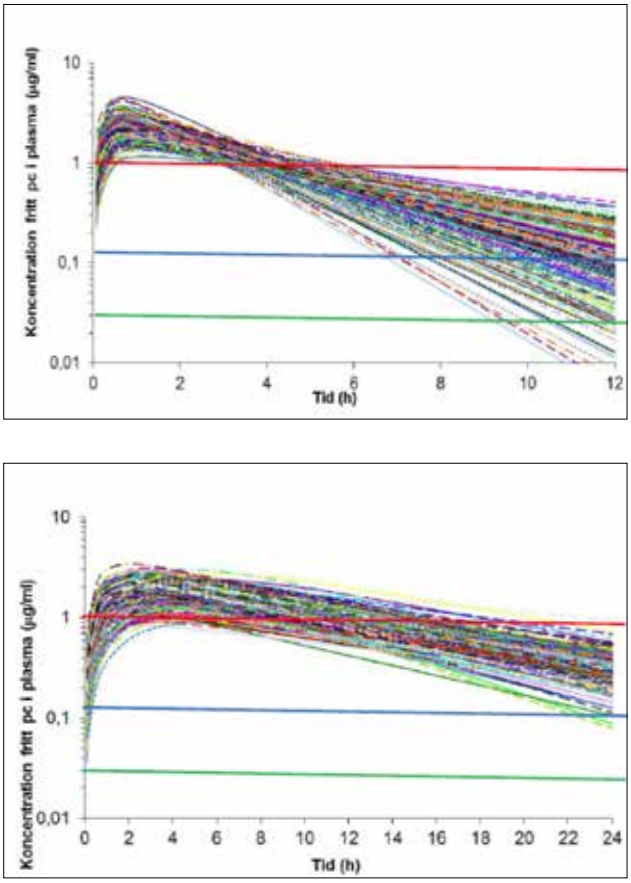
Resultatet av det kliniska undersökningarna (svullnad, ömhet och stelhet vid injektionsplatserna) redovisas i figur 4. Inga hästar visade tecken på andra biverkningar.

DISKUSSION

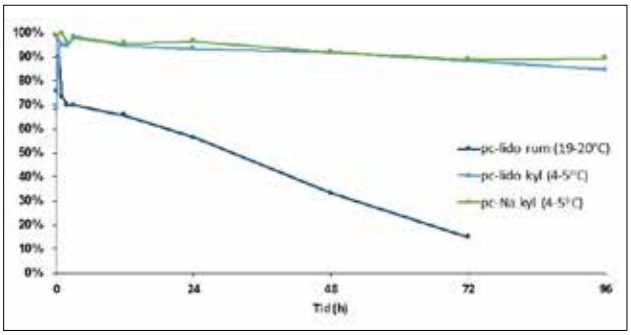
För god behandlingseffekt av bensylpenicillin bör fT > MIC vara minst 30-50 procent av dosintervallet (13, 14, 15). I Monte-Carlo-simuleringarna gjorda utifrån våra resultat blir fT > MIC (MIC = 0,125 µg/ml) över 50 procent för alla hästar vid behandling med både pc-prok (21 mg/kg, q 24 h) och pc-lido (6,25 mg/kg, q 12 h). Goda behandlingsresultat mot S aureus och beta-hemolyserande streptokocker är alltså att förvänta av båda behandlingarna. För behandling



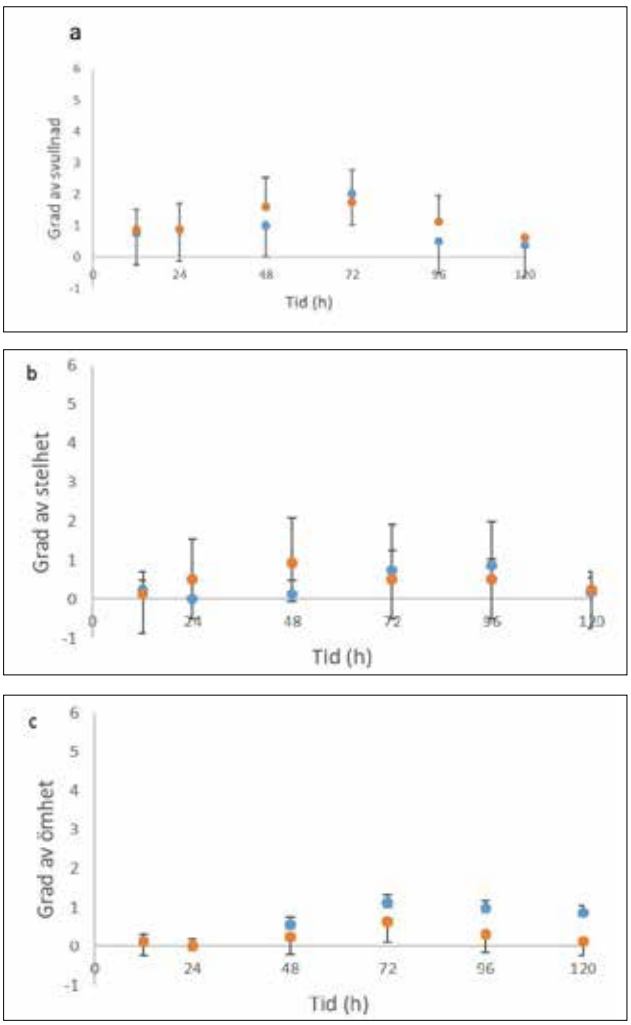
FIGUR 1. Totala plasmakoncentrationen (medelvärde ± SD) av bensylpenicillin i plasma efter administrering av två olika former av bensylpenicillin. Åtta hästar gavs bensylpenicillinnatrium med lidokain och adrenalin (pc-lido) IM (blå cirkel, 6,25 mg/kg) var 12:e timme (vid tiden 0, 12, 24, 36, 48, 60 och 72 h) och bensylpenicillinprokain (pc-prok) IM (orange cirkel, 21 mg/kg) var 24:e timme (vid tiden 0, 24, 48, och 72 h). Blodproven från 12-72 h togs omedelbart före nästa giva av läkemedlet.



FIGUR 2. Monte Carlo-simulering av fri plasmakoncentration under ett dosintervall för 200 fiktiva hästar slumpade utifrån studiepopulationens variation. I figuren är MIC = 1 µg/ml (A equuli, röd linje), 0,125 µg/ml (S aureus, blå linje) och 0,03 µg/ml (betahemolyserande streptokocker, grön linje) markerade. a) Bensylpenicillin efter IM administrering av bensylpenicillinnatrium med lidokain och adrenalin (pc-lido) (6,25 mg/kg, med variation i clearance 16 %, distributionsvolym 32 % och absorption 35 %). b) Bensylpenicillin efter IM administrering av bensylpenicillinprokain (pc-prok) (21 mg/kg, med variation i clearance 20 %, distributionsvolym 60 % och absorption 30 %).



FIGUR 3. Bensylpenicillinkoncentration i färdigblandad läkemedelslösning vid förvaring i rumstemperatur respektive kylskåp. 100 % representerar det maximala värdet som uppmättes (252 mg/ml). Pc-lido: 3 g bensylpenicillinnatrium blandat med 5 ml sterilt vatten och 5 ml lidokain med adrenalin (10 mg/ml + 5 g/ml). Pc-Na: 3 g bensylpenicillinnatrium blandat med 10 ml sterilt vatten.



FIGUR 4. Klinisk undersökning av injektionsplatserna i halsmuskulaturen efter injektion av två olika former av bensylpenicillin. Åtta hästar gavs bensylpenicillinnatrium med lidokain och adrenalin IM (blå cirkel, 6,25 mg/kg) var 12:e timme (vid tiden 0, 12, 24, 36, 48, 60 och 72 h) och bensylpenicillinprokain IM (orange cirkel, 21 mg/kg) var 24:e timme (vid tiden 0, 24, 48, och 72 h). Svullnad (a) graderades som 0 cm3 = grad 0, 0 - 1 cm3 = grad 1, 1 - 10 cm3 = grad 2, 10-100 cm3 eller en diffus, bucklig svullnad = grad 3. Stelhet (b) och ömhet (c) graderades som lindrig (1), måttlig (2) eller kraftig (3). Maxgraderingen 6 innebär grad 3 på både höger och vänster sida. Ingen skillnad mellan behandlingarna sågs avseende stelhet (p = 0,50) eller svullnad (p = 0,18) men hästarna var något mer ömma vid behandling med pc-lido än med pc-prok (p = 0,02).

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

av *A equuli* (MIC 1 µg/ml) är dock fT > MIC allt för låg vid båda behandlingarna. Pc-lido är ett välkommet alternativ till pc-prok, med tanke på de allvarliga biverkningar som prokainet i pc-prok kan ge. En annan konsekvens av att ersätta pc-prok med pc-lido är att karenstiden för tävling efter behandling skulle förkortas, då den är 96 h för lidokain och bensylpenicillin och 14 dygn för prokain (7).

T½ hos pc-prok ligger i linje med de flesta tidigare publicerade studier där T½ varit i genomsnitt 8-14 h (4, 5, 6, 10). Ett par försök har dock visat betydligt längre T½: 19,7 respektive 24,7 h (11, 20). En orsak till att T½ avviker betydligt i de sistnämnda kan vara variation i beredningsformen, till exempel olika hjälpämnen.

Som väntat är T½ i plasma för bensylpenicillin betydligt kortare efter IM-administration av pc-lido än pc-prok. Prokain bildar tillsammans med bensylpenicillin ett svårlösligt salt som långsamt dissocierar i muskeln vilket ger en långsam absorption av bensylpenicillin vilket kraftigt förlänger T½.

Tillsatsen av lidokain och adrenalin minskar absorptionshastigheten, då Tmax var längre för pc-lido än för pc-Na i del 1. Vasokonstriktion till följd av adrenalintillsatsen är en förklaring till långsammare upptag. Det är även möjligt att de smärtrektioner hästarna uppvisade vid behandling med pc-Na (bland annat frekventa halsskakningar) ökar blodgenomströmningen i halsmuskulaturen och därmed upptagshastigheten. Adrenalinets effekt är troligtvis kortvarig eftersom nedbrytningen är snabb och dosen låg. Tillsatsen av lidokain och adrenalin påverkar inte T½ nämnvärt, då ingen signifikant skillnad i T½ ses mellan pc-lido (2,5 ± 1,0 h) och pc-Na (1,9 ± 0,2 h) (p = 0,14, oparat t-test). Doseringen av pc-lido (6,25 mg/kg) var lägre än dosen av pc-Na (15 mg/kg) i del 1. Del 1 visade att dosen var onödigt hög med tanke på att fT > MIC ned till 30 procent är acceptabelt och det ansågs motiverat att försöka minska injektionsvolymen. Eftersom T½ är kort är dosens påverkan på fT > MIC begränsad. Trots minskad dos var fT > MIC inte kortare för pc-lido (80 % ± 23, MIC = 0,125 µg/ml) jämfört med pc-Na (63 % ± 12) (16).

Då fT > MIC (MIC = 0,125 µg/ml) efter behandling med pc-prok är hög kan man troligen sänka dosen och ändå bibehålla god effekt vid många infektioner. När injektion av pc-prok leder till prokaintoxicitet beror det troligen oftast på att hela eller delar av dosen oavsiktligt injiceras intravenöst, eller att en ovanligt stor del av prokainet i läkemedlet är löst och därmed tillgängligt för snabb absorption (2, 17). Pc-prok 21 mg/kg motsvarar 8,4 mg prokain/kg och hästar visar symptom på prokaintoxicitet redan vid intravenös injektion av 1,7 mg prokain/kg (2). Prokaintoxicitet är dosberoende och symptomen blir kraftigare vid dosen 4,25 mg/kg och ännu kraftigare vid 8,5 mg/kg (2, 19). Det är därför rimligt att anta att risken för, och/eller allvarlighetsgraden av, prokaintoxicitet skulle minska vid en minskad dos av pc-prok, men inte elimineras.
En oro inför en sänkning av doseringsrekommendationen kan vara att risken för terapisvikt skulle öka. Behandling sätts ibland in i väntan på provsvar eller utan provtagning, det vill säga utan kännedom om vilken bakterie man behandlar. Om det rör sig om en bakterie med högre MIC än 0,125 µg/ml men lägre än 1,0 µg/ml, exempelvis en *Actinobacillus spp.* med MIC 0,25 eller 0,5 µg/ml, kanske dosen 21 mg/kg hade haft tillräcklig effekt, medan en lägre dos inte har det. Vid förekomst av bölder kan distributionen av penicillin till infektionsområdet försämras. Tyvärr saknas kliniska data som visar vilka preparat och doseringar som är lämpliga vid bölder med stafylokocker och streptokocker, men eventuellt krävs intravenös behandling för effektiv terapi (12). Om pc-prok trots det väljs som behandling vid bölder är det inte uteslutet att en lägre dos ger större risk för terapisvikt.

BIVERKNINGAR

Sammantaget kan man konstatera att beteende och klinisk undersökning tyder på att båda behandlingarna är förenade med risk för lindrigt obehag hos hästen. Ingen häst var så smärtpåverkad att den blev svår att behandla, vilket var fallet vid behandling med pc-Na i del 1. Lidokain verkar alltså fylla sin uppgift som smärtlindrande vid injektionen. Biverkningarna kan anses vara acceptabla med tanke på att antibiotikabehandling är något som bara ska genomföras när det verkligen behövs.

STABILITET

Stabilitetsstudien visar att färdigblandad pc-lido och pc-Na har acceptabel hållbarhet i kyl i åtminstone 4 dygn, men hållbarheten i rumstemperatur är mycket kort och läkemedlet bör därför kylförvaras och inte tas ut i rumstemperatur mer än nödvändigt. Koncentrationen av bensylpenicillin är lägre direkt efter beredning än efter 30 minuter i pc-lido, medan ingen större skillnad ses i pc-Na-lösningen. Troligen beror detta på att det tar längre tid för penicillinet att lösa sig i pc-lido, då det tog längre tid för grumlingen att försvinna i pc-lido.

SLUTSATS

Studien visar att IM behandling med pc-lido (6,25 mg/kg, q 12 h) eller pc-prok (21 mg/kg, q 24 h) ger adekvat antimikrobiell behandling mot flera vanliga patogener hos häst (MIC □ 0,125 µg/ml), men att behandlingen är otillräcklig vid infektion med *A equuli*. Båda behandlingarna är förenade med viss risk för smärta och svullnad vid injektionsplatsen, men reaktionerna är generellt lindriga och kan anses acceptabla i sammanhanget. Fördelen med pc-lido framför pc-prok är att risken för prokaintoxicitet elimineras.

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

SUMMARY

Intramuscular administration of benzylpenicillin in horses, part 2. Effect and kinetics of procaine benzylpenicillin and benzylpenicillin with addition of lidocain with adrenaline.

Benzylpenicillin is the most commonly used antibiotic in veterinary medicine in Sweden. Only procaine benzylpenicillin (pc-prok) is approved for intramuscular administration in horses. Procaine is associated with the sometimes severe adverse effect "penicillin shock". The main aim of part 2 was to investigate if sodium benzylpenicillin with addition of lidocaine with adrenaline (pc-lido) could be an alternative. The study was randomized, blinded and a two treatment crossover design. Eight horses were given sodium benzylpenicillin (6,25 mg/kg) with addition of lidocaine (0,1 mg/kg) with adrenaline (0,05 µg/kg) twice daily or pc-prok (21 mg/kg) once daily intramuscularly for four days. Blood samples were analysed for plasma benzylpenicillin. Using the variation from the studied population, the plasma concentrations of benzylpenicillin was simulated (Monte Carlo simulation) in 200 horses, and compared to MIC (Minimum Inhibitory Concentration) for common pathogens in the horse. The pc-lido solution was analysed for stability of benzylpenicillin when stored in room temperature (19-20°C) or in refrigerator (4-5°C). The behaviour of the horses was recorded before and after each morning injection. The injection sites in the neck musculature were clinically examined.

The mean (±SD) half-life of benzylpenicillin after intramuscular administration of pc-lido and pc-prok was 2.6 ± 1.0 h and 11.4 ± 3.6 h, respectively. Following pc-lido and pc-prok administration the fT > MIC for Staphylococcus aureus (MIC = 0.125 µg/mL) was 80 % ± 23 and 133 % ± 21, respectively. The Monte Carlo simulations show that in all simulated horses treated with pc-prok or pc-lido, the fT > MIC (MIC □ 0.125 µg/mL) exceeds 50 % of the dosing interval. A fT > MIC of 30-50 % or more is considered appropriate for antimicrobial treatment with penicillin.

There was no significant difference in the behaviour of the horses receiving the two different therapies. Some swelling and pain at the injection sites was noted, but in most cases the reactions were mild. The soreness was slightly stronger following pc-lido-treatment, but no difference between treatments could be seen in swelling or stiffness. The reactions could be considered acceptable when antibiotic treatment is necessary. The pc-lido solution had acceptable stability for at least 4 days when stored in 4-5°C, but the stability was short in room temperature. In conclusion, the treatment with pc-lido (6,25 mg/kg) twice daily or pc-prok (21 mg/kg) once daily both appears to be adequate antimicrobial therapy to treat many common infections in the horse. The advantage of using pc-lido would be eliminating the risk of procaine reactions.

TABELL 1. Farmakokinetiska parametrar (medel ± SD) för bensylpenicillinprokain (pc-prok) (21 mg/kg, q 24 h) och bensylpenicillinnatrium med lidokain och adrenalin (pc-lido) (6,25 mg/kg, q 12 h) efter IM injektion under 4 dygn till häst (n = 8).

	Pc-prok	Pc-lido
Tmax (h) a	4 ± 1,1	1,4 ± 0,9
T1/2 (h) b	11,4 ± 3,6	2,5 ± 1,0
Cmax (µg/ml)	2,7 ± 0,50	3,4 ± 0,88
Cmin adm 1 (µg/ml)	0,38 ± 0,06	0,26 ± 0,12
Cmin adm 2 (µg/ml)	0,49 ± 0,16	0,32 ± 0,16
Cmin adm 3 (µg/ml)	0,48 ± 0,12	0,27 ± 0,18
Cmin adm 4 (µg/ml)	0,47 ± 0,13	0,23 ± 0,19
Cmin adm 5 (µg/ml)		0,17 ± 0,09
Cmin adm 6 (µg/ml)		0,25 ± 0,21
Cmin adm 7 (µg/ml)		0,12 ± 0,12

Tmax – Tiden för maximal plasmakoncentration; T1/2 – halveringstid; Cmax – maximal plasmakoncentration; Cmin – lägsta plasmakoncentrationen under ett dosintervall (24 respektive 12 h); adm – administration. a p = 0,004; b p = 0,0003.

TABELL 2. Tiden över MIC (fT > MIC) efter sista IM injektionen bensylpenicillinprokain (pc-prok, dos 21 mg/kg, q 24 h) respektive bensylpenicillinnatrium med lidokain och adrenalin (pc-lido, dos 6,25 mg/kg, q 12 h) efter 4 dygns behandling till häst (n = 8), uttryckt som en procentandel av doseringsintervallet (medel (%) ± SD).

MIC	Pc-prok	Pc-lido
0,03 µg/ml	4 ± 1,1	1,4 ± 0,9
Betahemolyserande streptokocker	231 % ± 49	123 % ± 40
0,125 µg /ml	2,7 ± 0,50	3,4 ± 0,88
S aureus	133 % ± 21	80 % ± 23
1 µg /ml		
A equuli	6 % ± 9	8 % ± 6

Lena Olsén

REFERENSER

1. Bonate PL. A brief introduction to monte carlo simulation. Clin Pharmacokinet, 2001, 40, 15-22..
2. Bonate PL. A brief introduction to monte carlo simulation. Clin Pharmacokinet, 2001, 40, 15-22.
3. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol, 2004, 2, 289-300.
4. Firth EC, Nouws JFM, Driessens F, Schmaetz P, Peperkamp K, Klein WR. Effect of the injection site on the pharmacokinetics of procaine penicillin G in horses. Am J Vet Res, 1986, 47, 2380-2384.
5. Firth EC, Nouws JFM, Klein WR, Driessens F. The effect of phenylbutazone on the plasma disposition of penicillin G in the horse. J Vet Pharmacol Ther, 1990, 13, 179-185.
6. Franklin A, Rantzien MHA, Ryden L. Farmakokinetiska studier. Prokain-penicillin G och kalium-penicillin G i plasma och synovia hos häst. Svensk Veterinärtidning, 1989, 41, 27-32.
7. Föreskrifter om ändring i Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd (SJVFS 2010:45) om träning och tävling med djur. SJVFS 2013:43, Saknr L 17.
8. Grossman J. Tidsförlopp för plasmakoncentrationen av bensylpenicillin efter intramuskulär administration av bensylpenicillin med tillsats av lidoka in med adrenalin till häst. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/ Veterinärprogrammet (Examensarbete 2016:18)
9. Lind A. Plasmakoncentration-tidsprofilen av bensylpenicillin efter intramuskulär administration av bensylpenicillinprokain till häst. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/Veterinärprogrammet (Examens arbete 2016:16)
10. Lindberg J. En farmakokinetisk pilotstudie av olika beredningar av bensylpenicillin intramuskulärt till häst. Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veteri närmedicin och husdjursvetenskap/Veterinärprogram-met (Examensarbete 2009:22).
11. Love DN, Rose RJ, Martin ICA, Bailey M. Serum concentrations of penicillin in the horse after administration of a variety of penicillin preparations. Equine Vet J, 1983, 15, 43-48.
12. Läkemedelsverket. Dosering av antibiotika till häst - behandlingsrekommendation.Information från Läkemedelsverket, supplement oktober/november 2015, årgång 26, Uppsala.

Fullständig referenslista kontakta författarna

VÄLKOMMEN PÅ MEDIETRÄNING FÖR DJURVÅRDSPERSONAL!

Sveriges Veterinärförbund är stolta över att organisera medieträning och effektiva mediekontakter för djurvårdspersonal i samarbete med företaget Nowa Kommunikation.

För att vässa dina kunskaper i hur du hanterar möten med media erbjuder vi nu all djurvårdspersonal en heldagsutbildning i medieträning.

Utbildningen syftar till att ge dig insikt i vikten av att formulera budskap, stärka dina kommunikativa färdigheter och ge dig en trygg grund att stå på inför varje intervjusituation.

Utöver övningsmoment med filmade intervjuer innehåller dagen ett antal teorimoment som nyhetsvärdering, etiska regler, intervjuteknik, medielandskapet mm. De filmade intervjuerna utgår från verksamhetens egna aktuella frågor.

GÖTEBORG - 12 FEBRUARI

Klockan 09-16 (Södra Hamngatan 35, Göteborg)

STOCKHOLM - 13 FEBRUARI

Klockan 09-16 (Garvargatan 3, Stockholm)

HELSINGBORG - 14 FEBRUARI

Klockan 09-16 (Evidensia Specialistdjursjukhuset Helsingborg)

PRIS:

Medlemmar i SVF 7.500:- och icke-medlemmar 8.500:-.

Anmälan sker till: event@svf.se senast 20 januari 2019.

OBS! Utbildningen sker i grupper om max 10 personer för att den ska ge så mycket som möjligt. Anmäl er redan idag!

I SAMARBETE MED:

NOWA KOMMUNIKATION