

Behandling med NSAID till nötkreatur, får, get och gris

– ny rekommendation

Inledning

Under hösten 2008 samlade Läkemedelsverket en grupp veterinära experter till ett expertmöte med målsättningen att utarbeta rekommendationer för behandling med NSAID till nötkreatur, gris, får och get. Följande dokument redogör för de rekommendationer expertgruppen enats om för användning av NSAID vid sjukdomstillstånd där effekten av denna typ av läkemedel – antingen som singelterapi eller i kombination med annan behandling – bedöms bidra till sjukdomens avläkning och/eller förbättra djurets välbefinnande. Dessutom ges rekommendationer avseende användning i samband med operativa ingrepp där avsikten är att lindra smärta och påskynda återhämtning.

Förutom de studier som ligger till grund för godkännandet av de idag tillgängliga läkemedlen föreligger generellt mycket sparsamt med annan vetenskaplig dokumentation till stöd för olika användningsområden. Behandlingsrekommendationerna grundar sig således i stor utsträckning på beprövad erfarenhet från användning under svenska förhållanden enligt den uppfattning som expertgruppen gett uttryck för, samt på de effekter som kan förväntas utifrån de generella farmakologiska effekterna av NSAID.

Farmakologi

Läkemedel tillhörande gruppen Non-Steroidal-Anti-Inflammatorisk-Drugs (NSAID) omfattar ett flertal olika substanser tillhörande olika kemiska klasser. De har alla den gemensamma egenskapen att de reversibelt binder till, och därmed hämmar, enzymet cyklooxygenas (COX), vilket får till följd att metaboliseringen av arakidonsyra till prostaglandiner och tromboxaner hämmas. Cyklooxygenas förekommer i två isoformer, COX 1 respektive COX 2. COX 1, som finns i de flesta vävnader, anses vara involverad i fysiologiska processer och ha skyddande funktioner, medan COX 2 anses inducerbart och aktiveras i inflammatoriska celler när dessa aktiveras av cytokiner. Sannolikt är dock de två isoformernas funktion överlappande. Äldre NSAID såsom flunixinmeoglumin och ketoprofen betraktas som relativt oselektiva avseende COX 1/COX 2-hämning, men man har i utvecklingen av nyare NSAID eftersträvat selektivitet avseende COX 2-hämning i syfte att uppnå god terapeutisk effekt och samtidigt låg risk för biverkningar. Karprofen och meloxicam uppvisar varierande grad av specifik COX 2-hämning. Bestämning av graden av selektivitet baseras på *in vitro*-studier och det är sannolikt skillnad mellan den grad av selektivitet som påvisas i dessa studier och den som uppkommer *in vivo*. Det är sannolikt fördelaktigt att en NSAID uppvisar selektivitet för COX 2, då den antiinflammatoriska effekten huvudsakligen kan relateras till COX 2-hämning. Den kliniska betydelsen av COX 2-specifitet är dock inte fullständigt klarlagd.

Förutom förmågan att ospecifikt hämma COX 1 respektive COX 2 indikerar studier på råtta att ketoprofen har en

smärtstillande effekt som medieras centralnervöst via serotoninsystemet. Vad gäller karprofen (Rimadyl Bovis) hämmar denna substans COX, men hämningen av prostaglandin är ringa i förhållande till den antiinflammatoriska och analgetiska effekten, vilket indikerar att karprofen även har andra ännu inte klarlagda verkningsmekanismer.

Vissa NSAID har i laboratorieförsök visat sig att förutom att hämma COX även hämma enzymet lipooxygenas (LOX). Även lipooxygenas inducerar omvandlingen av arakidonsyra till inflammationsmediatorer, framför allt leukotriener, och förmåga att hämma såväl LOX som COX anses fördelaktigt ur biverkningssynpunkt. Det finns ett veterinärmedicinskt läkemedel, som dock bara är registrerat för hund, där man tydligt påvisat förmåga till hämning av såväl COX som LOX (Zubrin). *In vitro*-studier har visat att ketoprofen som finns registrerat för användning till nötkreatur och svin har förmåga att hämma såväl COX som LOX, men det är inte uppenbart att denna egenskap medför mindre risk för biverkningar jämfört med övriga NSAID.

Acetylsalicylsyra (ASA) hör till gruppen NSAID och hämmar såväl COX 1 som COX 2.

Gemensamt för alla NSAID är att de framför allt genom sin förmåga att hämma prostaglandinbiosyntesen har antiinflammatoriska, antipyretiska och analgetiska egenskaper. Vid den inflammatoriska reaktionen frisätts prostaglandiner och andra inflammationsmediatorer vilka påverkar blodkärl och nociceptiva receptorer, vilket i sin tur leder till vasodilatation, ökad permeabilitet och smärta. Prostaglandinerna potentierar sannolikt effekterna av andra inflammationsmediatorer, och NSAID:s antiinflammatoriska och analgetiska egenskaper anses bero på att dessa effekter hämmas. Eftersom prostaglandiner även påverkar synaptisk transmission i hjärna och ryggmärg, som är involverad i sensibilisering och hyperalgesi, antas den analgetiska effekten av NSAID även bero på hämning av prostaglandinernas effekter i CNS. Feber uppkommer till följd av lokal syntes av prostaglandiner i hypotalamus och den antipyretiska effekten antas bero på att denna mekanism hämmas.

Effektdurationen för NSAID är generellt längre än vad halveringstiden i plasma indikerar, vilket kan förklaras av att effekten är beroende av läkemedlets bindning till cyklooxygenaserna, och dynamiken i denna reversibla bindning är inte korrelerad till plasmakoncentrationen. Metabolismen av NSAID varierar för olika substanser men sker huvudsakligen i levern och utsöndring sker sedan via njurarna.

Aktuella läkemedel

För närvarande finns sju olika NSAID innehållande fyra olika verksamma substanser godkända för användning till nötkreatur och/eller gris (Tabell I). Det finns inget preparat godkänt för användning till får och get. Till gris finns endast injektionssubstanser, medan det för nöt finns ett preparat

godkänt även för peroral behandling. För samtliga preparat är endast korttidsbehandling godkänd – vanligen 3–5 dagar – vilket anses rimligt mot bakgrund av att längre tids behandling sällan kan motiveras för produktionsdjur av ekonomiska skäl. Behandling av kroniska tillstånd kan inte anses meningsfull om inte avsikten endast är att kortsiktigt förbättra djurets välbefinnande. Metacam är godkänt för endast en eller två dagars behandling, vilket kan förklaras av att effektdurationen är längre för denna substans.

Till gruppen NSAID hör även fenybutazon som är godkänt för användning till häst. Eftersom MRL-värde inte är fastställt för denna substans får fenybutazon inte användas till animalieproducerande djur. Utöver de läkemedel som anges i Tabell I finns ett derivat av pyrazolon, metamizol (Vetalgin vet.), med analgetisk svagt antiinflammatorisk, antipyretisk och dessutom spasmolytisk effekt, godkänt för behandling av feber och smärta i leder och muskulatur hos nötkreatur och svin. Vetalgins effekter uppkommer sannolikt huvudsakligen genom inverkan på nervsystemet i olika nivåer och inte genom påverkan på arakidonsyrametabolismen, vilket gör att detta preparat inte betraktas som ett klassiskt NSAID. Effekterna av metamizol kan dock sannolikt också förklaras av påverkan på centrala opioidreceptorer samt på viss förmåga att hämma cyklooxygenas. Det finns inget läkemedel innehållande acetylsalicylsyra godkänt för användning till djur. Substansen är dock inplacerad i MRL-förordningens bilaga 2 och ett MRL-värde är fastställt för nötkreatur. Läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra kan därmed användas till andra animalieproducerande djurslag i enlighet med kaskadprincipen (se Faktaruta 1). Substansen får dock inte användas till djur vars mjölk är avsedd för humankonsumtion.

Indikationer

Vad avser nötkreatur finns idag NSAID godkända för behandling av följande sjukdomstillstånd: akut luftvägsinfektion, akut mastit, smärta och inflammation i rörelseapparat och juver, akut fång och diarré hos kalv/ungnöt. I indikationerna anges i flera fall att avsikten är att lindra kliniska symptom och att behandlingen ska kombineras med annan behandling (antibiotika) där så är relevant.

Vad avser svin finns idag NSAID godkända för behandling av följande sjukdomstillstånd: störningar i rörelseapparat, MMA (PPDS – Postpartum Dysgalactia Syndrome), respirationssjukdom och feber. Även här anges vanligen att avsikten är att minska kliniska symptom och att behandlingen ska kombineras med antibiotika om så är relevant.

Även om verkningsmekanismen för olika substanser tillhörande gruppen NSAID är relativt lika skiljer sig den godkända indikationen mellan läkemedlen. Orsaken till detta är att olika studier ligger till grund för godkännandet för de olika preparaten. Företagen avgör vilken/vilka indikation(er) de vill söka godkännande för och de designar kliniska studier med avsikt att vinna stöd för just dessa anspråk.

De rekommendationer som presenteras i detta dokument berör i vissa fall sjukdomstillstånd och störningar för vilka det för närvarande inte finns någon godkänd indikation. I dessa fall stöds rekommendationen av de kliniska effekter som kan förväntas utifrån läkemedlens generella verkningsmekanismer, på beprövad erfarenhet och i vissa fall vetenskapliga studier. Det är dock viktigt att poängtera att eventuell användning utanför godkänd indikation sker enligt ”kaskadprincipen” och förutsättningarna för sådan användning måste noggrant beaktas (se Faktaruta 1). Den behandlande veterinären har i dessa fall bland annat ansvar för att en korrekt karenstid anges. Om ett preparat används för icke godkänd indikation (annan sjukdom/störning) på det djurslag för vilket preparatet är godkänt att användas till, kan den godkända karenstiden tillämpas förutsatt att dosen och administrerings sättet inte ändras. Om ett läkemedel däremot används till ett annat djurslag än det godkända ska karenstid fastställas enligt de principer som anges i kaskaddirektivet. Karenstiden påverkas också om rekommenderad dos eller doseringsintervall överskrids. Eftersom behandling med NSAID kan medföra biverkningar ska rekommenderad dos och behandlingstid dock inte överskridas.

Som tidigare nämnts finns det för närvarande inget NSAID godkänt för får och/eller get, vilket innebär att eventuell användning till dessa djurslag sker enligt kaskaddirektivet. För dessa djurslag rekommenderas generellt att doseringsrekommendationerna för nötkreatur tillämpas.

Tabell I. NSAID godkända för behandling av nötkreatur och gris.

Substansgrupp	Läkemedel	Djurslag	Beredningsform	Behandlingstid
Flunixin	Finadyne	Nötkreatur och gris	Injektion Granulat, endast nötkreatur	Nöt: Injektion, 1 gång/dag i 3 dagar Nöt: Granulat, 1 gång/dag i max 5 dagar Gris: Injektion, 1 gång/dag i 3 dagar
	Flunixin-N	Nötkreatur	Injektion	1 gång/dag i max 3 dagar
	Cronyxin	Nötkreatur	Injektion	1 gång/dag i max 3 dagar
Karprofen	Rimadyl Bovis	Nötkreatur	Injektion	1 gång
Ketoprofen	Romefen	Nötkreatur och gris	Injektion	Nöt: 1 gång/dag i 3–5 dagar Gris: 1 gång/dag (ingen tidsgräns)
	Comforion (generikum till Romefen)	Nötkreatur och gris	Injektion	Nöt och svin: 1 gång/dag i max 3 dagar
Meloxicam	Metacam	Nötkreatur och gris	Injektion	Nöt: 1 gång Gris: 1–2 gånger med 24 tim intervall

Biverkningar

De biverkningar som kan uppkomma vid behandling med NSAID är gastrointestinala erosioner och ulcerationer, njurskada, leverskada, blödningar, anemi och trombocytopeni. Orsaken till risk för skador på mage/tarm är att lokal produktion av prostaglandin E₂ har betydelse för att upprätthålla fysiologiska skyddsmekanismer och normal slemhinnefunktion, och genom hämning av framför allt COX 1 minskar den lokala biosyntesen av PGE₂, PGE₂ och PGI₂ är involverade i regleringen av njurcirkulationen och salt, och vattenbalansen. Vid hypovolemiska tillstånd då renin-angiotensin-aldosteron-systemet aktiveras har den lokala syntesen av prostaglandiner stor betydelse för att vidmakthålla normal cirkulation och glomerulifiltration. Hämning av prostaglan-

dinbiosyntesen kan medföra cirkulationsstörningar i njuren, som vid hypovolemiska tillstånd kan vara speciellt allvarligt och ge upphov till nekroser. Eftersom prostaglandinbiosyntesen i njuren regleras av COX 2 föreligger risk för biverkningar avseende njurfunktion även för COX 2-selektiva NSAID. Ökad blödningstendens kan förklaras av NSAID:ernas hämmande effekt på trombocyttaggregationen. Behandling med metamizol (Vetalgin) har visat sig kunna ge upphov till agranulocytos och trombocytopeni.

På grund av dessa risker ska NSAID inte ges vid nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion, vid blödningsrubbnings eller tecken på allvarliga gastrointestinala störningar såsom blödningar och sår. Det är dessutom viktigt att eventuella störningar i vätskebalansen åtgärdas i samband med behandling med NSAID.

Faktaruta 1. Kaskadprincipen

I Jordbruksverkets föreskrifter SJVFS 2005:61 saknr C22 om val av läkemedel vid behandling av djur ingår den så kallade kaskadprincipen. Enligt denna princip får godkända läkemedel förskrivas till andra djurslag eller andra tillstånd än till dem som godkännandet omfattar, förutsatt att följande villkor är uppfyllda:

- Godkänt läkemedel till det aktuella tillståndet och djurslaget saknas.
- Det får endast ske i undantagsfall och för att undvika att djuret i fråga vållas otillbörligt lidande.
- När läkemedel används utöver de godkända syftena sker det på veterinärens ansvar.
- Om godkänt läkemedel för djur saknas kan veterinären på samma villkor välja att använda ett godkänt humanmedicinskt läkemedel, alternativt söka licens hos Läkemedelsverket för användning av läkemedel som inte är godkänt i Sverige.
- Vid användning av läkemedel som inte är godkända ska veterinären kontrollera läkemedlets karenstid. Endast läkemedel innehållande farmakologiskt aktiva substanser som finns upptagna i bilagorna I, II eller III i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 får användas till livsmedelsproducerande djur.
- Om ingen karenstid finns angiven för det aktuella djurslaget eller behandlingssättet tillämpas generella karenstider enligt Livsmedelsverkets föreskrifter LIVSFS 2005:3 (H65). Vid slakt är denna karenstid minst 28 dygn och för tillvaratagande av mjölk minst sju dygn.

Den sista paragrafen ska tolkas så att i det fall en karenstid finns fastställd för det aktuella djurslaget men behandlingen sker av annan än godkänd indikation kan den fastställda karenstiden användas. Det är dock viktigt att notera att om en högre dos används än den som är godkänd så ska karenstiden förlängas proportionellt mot den ökade dosen.

Behandlingsrekommendationer Nötkreatur och får

Nedan presenteras behandlingsrekommendationer för vanligt förekommande sjukdomar eller andra tillstånd hos nötkreatur och får där behandling med NSAID kan vara motiverad. För vissa indikationer är det vetenskapliga stödet mycket begränsat och rekommendationerna baseras i dessa fall i huvudsak på beprövad erfarenhet från svensk veterinärpraktik.

Juversjukdom

Bakgrund

Mastit (juverinflammation) är den vanligaste sjukdomen bland svenska mjölkkor och är även en vanlig diagnos hos får. Årligen behandlas cirka 20 % av korna för mastit av veterinär. De flesta av dessa fall är kliniska mastiter vilka indelas i lindriga, måttliga eller höggradiga beroende på symtom. Varje år drabbas även ett stort antal kor av subklinisk mastit, vilket upptäcks vid undersökning av celltalet i mjölken. Vid klinisk mastit rekommenderas att djuret behandlas med urmjölkning, juvermassage, allmän omvårdnad, oxytocin, vätska och/eller NSAID beroende på symtom. Dessutom ges antibiotika i de fall där sådan behand-

ling bedöms effektiv. Vid genomgång av djursjukdata från 2003 framkom att NSAID används i fält vid cirka 11 % av veterinärbehandlade mastiter hos kor. I publicerade vetenskapliga studier har de vanligaste observerade effekterna av NSAID varit reducerad feber, förbättrad våmmotorik och minskad hjärt/andningsfrekvens. Därför används i dagsläget NSAID framför allt i de fall där djuret är allmänpåverkat.

Juverinflammation

Klinisk mastit

Klinisk mastit indelas i höggradig (lokala och allmänna symtom), måttlig (juversvullnad och mjölkförändringar) och lindrig (endast mjölkförändringar). Då NSAID används utgör det understödande behandling, ofta i kombination med antibiotika.

Det finns flera vetenskapliga studier som stödjer användningen av NSAID vid höggradig klinisk mastit hos nötkreatur, särskilt vid tidigt insatt behandling och vid infektion med gramnegativa bakterier. Det saknas tillfredsställande dokumentation avseende mastiter orsakade av grampositiva bakterier. Dock bedöms det finnas stöd för användning av NSAID

även i sådana fall, mot bakgrund av substansgruppens generella effekter på feber, i vissa fall på juversvullnad, våmmotorik och hjärt- och andningsfrekvens, dvs. på välbefinnandeparametrar. I vissa fältstudier har man sett positiv effekt på tillfrisknande av grundlidandet, definierat som överlevnad, återgång till minst 75 % produktionsnivå och fungerande juverdel. Det anses i dagsläget inte finnas vederhäftig dokumentation avseende effekten av NSAID på smärta i samband med klinisk mastit. För får är dokumentationen sparsam, men tillgängliga studier visar en positiv effekt på tillfrisknande efter NSAID-behandling i kombination med antibiotika.

För närvarande är flunixin (Flunixin N-vet. men dock inte Finadyne vet. och Cronyxin vet.), karprofen, ketoprofen och meloxicam godkända för behandling av klinisk mastit hos nötkreatur. För får finns inget godkänt NSAID och eventuell användning sker därmed i enlighet med kaskadprincipen.

Rekommendation

NSAID rekommenderas som understödande behandling, framför allt vid höggradiga kliniska mastiter. Baserat på tillgängliga studier finns det inte anledning att förorda någon av de specifika substanserna. Terapeutiska nivåer av NSAID bör upprätthållas så länge inflammatoriska symtom föreligger, i normalfallet 2–3 dagar.

Subklinisk mastit

Vid subklinisk mastit föreligger inga kliniska symtom som kan påverkas av NSAID och därmed förväntas behandlingen med NSAID inte ha någon positiv effekt vid detta tillstånd. Det finns inte heller något preparat som har denna indikation godkänd.

Rekommendation

Ingen NSAID-behandling.

Traumatiska spen- och juverskador utan samtidig mastit

Det saknas dokumentation avseende effekt av behandling med NSAID vid smärtsamma processer i samband med spen- och juvertrauma. Skador på juver ger upphov till svullnad där effekten av NSAID torde vara liknande den vid klinisk mastit. Det finns för närvarande inget preparat med denna indikation godkänd.

Rekommendation

Effekten av systemisk behandling med NSAID vid spensskador är sannolikt tveksam på grund av den generellt dåliga blodcirkulationen i perifera kroppsdelar.

Juверödem

Vetenskaplig dokumentation saknas. Gestationsödem är inte orsakade av inflammation och därmed kan man inte förvänta sig någon effekt av behandling med NSAID. Däremot antyder beprövad erfarenhet att NSAID kan lindra den smärta som uppkommer vid ödem.

Rekommendation

Juверödem förefaller orsaka smärta, vilket kan motivera behandling med NSAID, även om dokumentation saknas avseende förväntad effekt.

Ledsjukdom

Hälta vid klöv- och benlidanden

I första hand ska primärlidandet behandlas med exempelvis avlastning av smärtande område genom verkning, applicering av klots m.m., fotbad samt erbjudande av ströbädd i box alternativt bete. Vid infektiös process ges lokal och/eller allmän antibiotikaterapi. Vid konstaterad akut fång kan, baserat på klinisk erfarenhet, NSAID användas som primär behandling, men vetenskaplig dokumentation för nötkreatur och får saknas.

Vid kroniska tillstånd (längre anamnes eller allvarliga skador) rekommenderas inte NSAID-behandling på grund av dålig prognos och risken för biverkningar vid längre behandlingstid.

Ketoprofen och flunixin har indikationer som anger att de är användbara för behandling av ledsjukdom hos nötkreatur. Det finns ingen godkänd indikation gällande får, där behandlingsregim, efter klinisk praxis, extrapoleras från nötkreatur.

Det finns två kontrollerade randomiserade studier av ketoprofenbehandling (3 mg/kg, i.m., en gång dagligen i tre dagar) hos nötkreatur med hälta av olika genes. NSAID-tillägget medförde ingen eller liten förbättring av hältan jämfört med den som erhöles med den konventionella terapin enbart, samt en viss höjning av smärttröskeln som är ett indirekt mått på smärtlindring.

Motsvarande resultat rapporteras från en kontrollerad studie hos får med "footrot" där behandling med NSAID (flunixin 2 mg/kg i.v. i tre d) resulterade i en sänkt smärtkänslighet.

Rekommendation

Behandling med NSAID kan övervägas som kompletterande behandling vid akut, subakut inflammation och/eller smärttillstånd i klövar och ben som ger upphov till hälta (t.ex. fång, klövssulesår, böld i vita linjen, klövspaltinflammation, fotröta (får), hasledsbursit, osteokondros, distorsion i distala leder, fraktur, exungulation).

Luftvägssjukdom

Akut pneumoni

NSAID som tillägg till antibiotikabehandling resulterar hos nötkreatur i en något snabbare normalisering av kroppstemperaturen jämfört med behandling med enbart antibiotika, men litteraturen är motstridig vad gäller förbättring av djurens kliniska tillstånd. Om en förbättring av den kliniska bilden fås, kan den förväntas motsvara ungefär ett dygns snabbare tillfrisknande. Att objektivt mäta en förbättring av djurs välbefinnande är svårt, och de vetenskapliga studier som finns har inte kunnat utvärdera denna effekt av NSAID-behandling tillräckligt väl. Litteraturen ger ett magert underlag för att bedöma preparatens förmåga att minska vävnadsskador i lungorna och ge mer långsiktiga positiva effekter på djurens välbefinnande och tillväxt. Dessutom föreligger osäkerhet om huruvida infektionsspanoramet i de internationella studierna överensstämmer med det i Sverige samt i vilken grad resultaten påverkas av antibiotikaval. Studierna ger dock anledning till en viss försiktig optimism vad avser NSAID:s förutsättningar att reducera vävnadsskador och på längre sikt bidra till förbättrat tillstånd för djuren.

Förutom preparat med godkänd indikation finns studier som stödjer effekt av ketoprofen respektive tolfenaminsyra. Vid eventuell användning av denna tolfenaminsyra enligt kaskadprincipen ska generell karenstid fastställas. Dokumentation avseende effekt hos får av NSAID är ännu mer begränsad än för nötkreatur, men det finns ingen anledning att förvänta att effekten skiljer sig väsentligt från den hos nötkreatur.

Rekommendation

NSAID kan rekommenderas som tillägg till antibiotikabehandling vid akuta fall av pneumoni hos nötkreatur och får med kraftigt påverkat allmäntillstånd, framför allt för att förbättra djurens välbefinnande. Rekommendationen gäller oavsett djurets ålder och infektiöst agens. Vid lunginflammationer med lindrig till måttlig påverkan av allmäntillståndet förväntas inte NSAID ha någon kliniskt betydelsefull effekt.

Gastrointestinal störning/sjukdom

Diarré hos kalv

Godkänd indikation för behandling vid diarré hos kalvar och yngre nötkreatur finns för närvarande endast för meloxicam (Metacam). Godkännandet är baserat på en effektstudie där meloxicam i kombination med bredspektrumantibiotika och vätskeersättning gav viss positiv effekt på allmäntillstånd och tillfrisknande. Effekten av ketoprofen och flunixinmeglumin vid neonatal kalvdiarré har värderats i ett fåtal randomiserade studier och ingen påvisar någon övertygande nytta vid normal dosering. Teorin bakom att behandla med NSAID vid neonatal kalvdiarré är att detta genom hämning av prostaglandinsyntesen reducerar hypersekretionen som inducerats av bakteriers värmestabila toxiner. I Sverige finns ingen beprövad klinisk erfarenhet av NSAID-behandling vid kalvdiarré. Diarré hos kalv bör i första hand förebyggas med goda råmjölksrutiner och god hygien; vid utbrott bör det i första hand behandlas med vätskeersättningsmedel. De vanligaste agens vid kalvdiarré i Sverige orsakar snarare malabsorption än toxinutlöst diarré.

Rekommendation

Behandling med meloxicam kan eventuellt övervägas som komplettering till rehydrering vid diarré. Eventuell behandling bör ske med försiktighet till dehydrerade, hypovolemiska och hypertensiva djur som kräver parenteral rehydrering på grund av potentiell risk för renal toxicitet. Djur med nedsatt lever-, hjärt- eller njurfunktion samt djur med blödningssubbningar ska inte behandlas. Inte heller djur med tecken på gastrointestinala sår och blödningar eller djur yngre än en vecka ska behandlas.

Ämnesomsättningssjukdom

Kalvningsförlamning och långliggarkomplexet

Det finns inget vetenskapligt stöd för att behandla kor med kalvningsförlamning eller långliggarkomplexet med NSAID.

Rekommendation

För att öka välbefinnande och möjligheten att få upp en ”långliggare” när inga tecken på hypokalcemi, muskelinflammation eller fraktur finns, skulle det eventuellt kunna

vara motiverat att använda NSAID-preparat. NSAID bör användas med försiktighet till djur med bland annat lever-skador vilket är särskilt vanligt hos kor i puerperiet och med kalvningsförlamning.

Smärtlindring

Operativa ingrepp

Avhorning av nötkreatur

Avhorning ger upphov till kliniska tecken på smärta under 1–2 dygn efter ingreppet. Behandling med NSAID minskar symtomen på smärta vilka uppträder sedan lokalbedövningen upphört att verka, cirka 2–3 timmar efter ingreppet. En positiv effekt av NSAID-behandling ses oavsett om lokalanestesi kompletterats med sederande behandling eller inte. Effekten av NSAID är mest påtaglig då avhorningen skett med skärverktyg, eftersom detta verkar ge upphov till mer allvarlig postoperativ smärta jämfört med bränning. En positiv effekt av NSAID noteras dock oavsett avhorningsmetod. Motivet för att ge NSAID är framför allt att öka djurens välbefinnande, eftersom någon positiv effekt på produktionsparametrar inte påvisats. Eventuell behandling bör pågå under 1–2 dygn efter ingreppet. För att uppnå bäst smärtlindrande effekt bör behandlingen ges innan ingreppet utförs. Meloxicam och ketoprofen har i studier visat sig kunna minska tecken på smärta efter avhorning.

Rekommendation

Som komplement till lokalanestesi och eventuell sedering rekommenderas behandling med NSAID under 1–2 dagar efter ingreppet, oavsett djurets ålder och avhorningsmetod. Bäst effekt uppnås om behandlingen inleds innan ingreppet utförs. Risken för biverkningar vid behandling med NSAID ska beaktas.

Kastration

Tjurar som kastreras uppvisar tecken på smärta, framför allt under de första 1–2 dyggen efter ingreppet. Kastration med burdizzotång verkar utlösa minst smärta vid jämförelse med kirurgisk kastrering eller olika externt applicerade avsnörningsmetoder. Unga kalvar uppvisar mindre och mer kortvariga kliniska tecken på smärta än äldre djur, men det är inte fastställt huruvida detta verkligen avspeglar en lägre nivå av subjektivt upplevd smärta. Lokalbedövning i kombination med alfa 2-receptoragonist (Xylazin) enligt rekommenderade doser ger sannolikt en god smärtlindring under de första timmarna efter ingreppet, medan effekten därefter avklingar. Publicerade studier talar för att behandling med NSAID vid kastration av äldre tjurar (> 4 månader) har relativt god förmåga att minska den smärta som uppkommer de första 1–2 dyggen efter ingreppet. Detta gäller särskilt vid kirurgisk kastration. Engångsbehandling är sannolikt tillräcklig om preparat med minst ett dygns effektduration används. Vad gäller yngre tjurar saknas studier av effekterna av NSAID-behandling, men de relativt begränsade kliniska tecknen på smärta som noteras då unga djur kastreras talar för att behandling med NSAID är mindre motiverad.

Vad gäller får saknas vetenskaplig dokumentation, men även vid kastration/sterilisering av bagge bör behandling med NSAID övervägas.

Rekommendation

Som komplement till lokalanestesi och sedering rekommenderas behandling med NSAID under 1–2 dagar vid kastration av äldre tjurar oavsett kastrationsmetod. Vid kastration av unga kalvar bör kortvarig behandling med NSAID övervägas, särskilt i de fall kirurgisk metod används. Bäst effekt uppnås om behandlingen inleds innan ingreppet utförs. Riskerna för biverkningar vid behandling med NSAID ska beaktas. Vid kastration av bagge bör behandling med NSAID övervägas.

Andra kirurgiska ingrepp

Tänkbara användningsområden för NSAID är postoperativ smärtlindring i samband med till exempel bukingrepp såsom kejsarsnitt och korrektion av dislocerad löpmage samt även vid traumatiska skador av olika slag. Det föreligger dock mycket sparsamt med vetenskapliga studier till stöd för sådan användning hos såväl nötkreatur som får. Extrapolering från de resultat som presenteras för avhorning och kastration av nötkreatur där dessa ingrepp kan tjäna som modell för behandling av smärtsamma tillstånd kan även ge visst stöd för effekt. Vad avser får talar studier av mulesing (kirurgiskt avlägsnande av ullbeklädd hud) och laparoskopisk undersökning för att NSAID kan bidra till att förbättra djurens välbefinnande efter kirurgiska ingrepp. Dessa studier talar för att endast korttidsbehandling (1–2 dygn) är motiverad. Riskerna med NSAID-behandling hos djur med störd vätskebalans, omfattande blödningar eller påverkad leverfunktion ska beaktas. För bästa effekt bör behandlingen inledas innan ingreppet påbörjas.

Rekommendation

För att minska postoperativ smärta och därmed förbättra djurets välbefinnande kan behandling med NSAID övervägas i samband med kirurgiska ingrepp. Behandlingens duration och doseringen anpassas efter djurets allmäntillstånd och de doseringsrekommendationer som anges för respektive preparat. En förutsättning är att vätskebalansen är normal då behandlingen inleds och ingen misstanke om försämrad njur- och leverfunktion föreligger. För att hantera risken för ökad blödningsbenägenhet vid behandling med NSAID bör sådan behandling inte inledas i direkt anslutning till ingrepp som förväntas medföra större blödningar.

Särskilda rekommendationer för får och get

Utöver de rekommendationer som givits för får vid olika sjukdomstillstånd i texten ovan kan behandling med NSAID även övervägas vid lunginflammation, listerios, orf med affekterade spenar, bäckenfogsupplösning, benbrott och fång.

Den kliniska erfarenheten av NSAID-behandling av get överensstämmer i stort med erfarenheterna av behandling av får. Klinisk mastit hos mjölkget bör dock i regel inte behandlas, utan avlivning rekommenderas (pers. komm., K. Hammarberg).

Gris

Den vetenskapliga dokumentationen avseende effekten vid användning av NSAID vid olika sjukdomar hos gris är knapphändig, men praktisk erfarenhet tyder på att behandlingen kan ha positiva effekter. NSAID används som under-

stödjande behandling vid några vanliga sjukdomstillstånd hos gris, till exempel PPDS, aseptiska såväl som septiska ledsjukdomar samt luftvägsinfektioner.

NSAID utgör också ett välkommet behandlingskomplement vid postoperativ behandling av gris även om tidigare vanliga operativa ingrepp hos gris, såsom operation av inguinalbråck och kryptorkism, blir allt mindre efterfrågade inom smågrisproduktionen.

Juversjukdom

PPDS (Postpartum Dysgalactia Syndrome, MMA)

Postpartum Dysgalactia Syndrome (PPDS, tidigare benämning Mastit-Metrit-Agalakti; MMA) är ett syndrom som orsakar mastit i samband med grisning och där bakterier (främst *Escherichia coli*) spelar en stor roll. En betydande del av sjukdomsbilden orsakas av endotoxinfrisättning som medför en försämrad prolaktinfrisättning/-produktion och därmed försämrad mjölkproduktion. Idag finns meloxicam, ketoprofen och flunixin godkänt för behandling av mastit hos sugga. Få publikationer berör NSAID-behandling av denna sjukdom men det har visats i en studie att behandling av suggan med flunixin respektive meloxicam ökade smågrisarnas överlevnad. Ketoprofen används dessutom ofta vid behandling av PPDS. Enligt erfarenheter från svensk praktik medför behandling med NSAID ett förbättrat allmäntillstånd hos suggan och därigenom förbättrad överlevnad hos smågrisarna.

Rekommendation

Lindriga fall av PPDS kan framgångsrikt behandlas med enbart oxytocin. Vid måttlig feber (< 40,0°C) ska PPDS behandlas med oxytocin i kombination med NSAID. I fall med allvarligt påverkat allmäntillstånd och hög feber ska behandlingen även kombineras med antibiotika. Behandlingseffekt eftersträvas för NSAID under 1–3 dygn.

Kronisk juverinflammation hos gris

Akuta mastiter, förutom den typ som ingår i PPD-syndromet, uppmärksammas sällan hos suggan, sannolikt delvis på grund av att juvret inte kontrolleras kontinuerligt på samma sätt som hos nötkreatur och möjligen på grund av att akuta mastiter hos sugga mer sällan ger upphov till tydliga kliniska symtom. Mastiterna uppmärksammas först när de övergått i en kronisk fas och typiska knutbildningar i juvret utvecklats. Inga allmänna sjukdomssymtom noteras. Kronisk mastit är en mycket vanlig slaktorsak och bekämpas främst genom hygienåtgärder och strategisk utslaktning. Det finns inga studier avseende effekten av NSAID vid kronisk mastit hos sugga, men sjukdomens kroniska karaktär och avsaknad av allmänna sjukdomssymtom gör att behandling inte kan förväntas ha någon effekt.

Rekommendation

Behandling med NSAID rekommenderas inte.

Ledsjukdom

Hälta

Aseptiska akuta ledsjukdomar på växande grisar

Studier har visat att halta, feberfria djur som inte behandlats med antibiotika uppvisar ett snabbare kliniskt tillfrisknande

om de behandlas med flunixin eller meloxicam. Praktisk erfarenhet visar också på goda resultat vid användning av NSAID på gyltor (70–120 kg) och ungsuggor med håla utan feber.

Rekommendation

NSAID kan ges vid akut aseptisk artrit men bör endast ses som ett komplement till andra åtgärder såsom vistelse i sjukbox med mjukt underlag. Behandlingseffekt eftersträvas under 1–2 dygn.

Septiska ledsjukdomar

Cirka 10 % av smågrisarna i Sverige behandlas med antibiotika för ledinflammation. Det förekommer att antibiotikabehandlingen kombineras med NSAID-preparat för att öka grisens allmänna välbefinnande och därigenom bidra till ett snabbare tillfrisknande. Ingen vetenskaplig dokumentation finns dock till grund för detta, varför NSAID-behandling vid septisk artrit i dagsläget inte kan rekommenderas.

Rekommendation

Behandling med NSAID rekommenderas inte.

Luftvägssjukdom

Luftvägsinfektioner

Experimentella studier tyder på att behandling av smågrisar och slaktsvin med luftvägssjukdom med meloxicam i kombination med antibiotika kan medföra färre behandlingar, lägre dödlighet och färre lesioner i lungorna vid slakt, främst vid infektion med *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Dessa resultat överensstämmer väl med undersökningar på nötkreatur med luftvägssjukdomar, vilka tyder på att det är effektivare att behandla med både NSAID och antibiotika snarare än med enbart antibiotika. Användning av NSAID vid luftvägsinfektioner hos gris är dock mycket begränsad i Sverige idag.

Rekommendation

NSAID kan ges som ett komplement till antibiotika till individer med stort allmäntillstånd vid luftvägsinfektion, främst orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Behandlingseffekt eftersträvas under 1–2 dygn.

Smärtlindring

Operativa ingrepp

Bräckoperation

Antalet operationer av inguinalbräck och kryptorkism har minskat genom åren, men de grisar som opereras bör ges postoperativ smärtlindring för att öka det allmänna välbefinnandet. Det finns mycket lite vetenskaplig dokumentation av detta användningsområde, vilket innebär att behandlingseffekten endast har stöd i de generella verkningsmekanismerna för NSAID-preparat samt den kliniska erfarenhet som föreligger och som indikerar en positiv effekt av behandling.

Rekommendation

För att minska postoperativ smärta och därmed förbättra djurets välbefinnande bör behandling med NSAID övervägas i samband med kirurgiska ingrepp. Behandlingens duration anpassas efter djurets allmäntillstånd och de doseringsrekommendationer som anges för respektive preparat. De ökade riskerna vid behandling av hypovolemiska djur och den ökade blödningsbenägenheten måste beaktas.

Kastration

Kastration av smågrisar utan bedövning utlöser smärta som är mest intensiv det första dygnet men kan kvarstå fyra dagar hos veckogamla grisar. Lokalbedövning med lidokain verkar kunna ge god smärtlindring i samband med ingreppet, men det ska noteras att lidokain idag inte är godkänt för gris. Eftersom det för närvarande pågår en utredning avseende eventuellt krav på lokalbedövning i samband med kastration av smågrisar är det inte motiverat att ange någon rekommendation kring användning av NSAID vid detta ingrepp. De studier som genomförts avseende kastration av gris och nötkreatur talar för att behandling med NSAID kan ha gynnsam effekt som postoperativ smärtlindring, men en bedövande effekt vid själva ingreppet motsvarande den som sannolikt uppnås vid infiltration av ett lokalbedövningsmedel kan inte förväntas. Eftersom det saknas tillräckliga säkerhetsdata avseende behandling av spägrisar bör stor försiktighet iakttas vid eventuell användning.

Rekommendation

Med anledning av den pågående utredningen avseende eventuellt krav på lokalbedövning i samband med kastration av gris lämnas ingen rekommendation avseende eventuell postoperativ smärtlindring med NSAID.

Reproduktion hos nötkreatur, små idisslare och gris

Reproduktionsstörningar föranleder sällan medicinsk behandling, även om det är en vanlig utslagsorsak på grund av att utebliven dräktighet leder till olönsamhet. Vid reproduktionsstörningar används NSAID sannolikt framför allt för att förbättra djurets kliniska tillstånd vid akuta inflammatoriska processer i livmodern efter förlösning.

Det finns för närvarande inget NSAID som har någon godkänd indikation avseende behandling av reproduktionsstörningar och eventuell användning sker därmed enligt kaskadprincipen. Vetenskaplig dokumentation från studier på nötkreatur och gris visar att fysiologiska reproduktionsprocesser (t.ex. luteolys, förlösning, livmoderinvolution) inte påverkas vid användning av de doser som idag är godkända för olika NSAID och därmed torde inte dessa processer heller störas vid normal NSAID-användning.

Hotande abort

Experimentella studier på nötkreatur och gris avseende endotoxininducerade aborter i tidig dräktighet visar att NSAID kan förhindra dessa vid tidigt insatt behandling. Vid infektiös placentit kan man dock inte förvänta sig någon positiv effekt av NSAID.

Rekommendation

Vid sjukdomstillstånd hos dräktiga djur med tecken på endotoxikos kan behandling med NSAID förhindra abort. Terapeutiska nivåer av NSAID bör upprätthållas så länge kliniska tecken på sjukdom föreligger, i normalfallet 2–3 dagar.

Förlossningsskador

Vid uttalad svullnad, smärta och vävnadsskador efter komplicerad förlossning kan enligt beprövad erfarenhet en positiv effekt uppnås på djurets välbefinnande genom behandling med NSAID. Vetenskaplig dokumentation saknas dock. Förlossningsskador kan ibland vara omfattande och moderdjuret kraftigt allmänpåverkat och det måste med anledning av detta beaktas att behandling av hypovolemiska djur medför ökad risk för njurpåverkan och behandling med NSAID är förknippad med ökad blödningstendens.

Rekommendation

Behandling med NSAID i syfte att förbättra djurets välbefinnande kan vara motiverad, men riskerna med behandlingen om djuret har störd vätskebalans och/eller haft kraftiga blödningar, ska noga beaktas.

Akut puerperal metrit med eller utan kvarbliven efterbörd

Vetenskaplig dokumentation saknas, men beprövad erfarenhet styrker att understödjande behandling med NSAID i kombination med antibiotika bidrar till ökat välbefinnande och förbättring av grundlidandet.

Rekommendation

I det fall djuret uppvisar allmänpåverkan rekommenderas behandling med NSAID i kombination med antibiotika för att förbättra allmäntillståndet och påskynda avläkningen.

Kronisk endometrit

Vid kronisk endometrit föreligger inga allmänna sjukdomssymtom och man kan inte förvänta sig några positiva effekter av NSAID.

Rekommendation

Behandling med NSAID rekommenderas ej.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Docent Christer Bergsten
Sveriges Lantbruksuniversitet/Svensk Mjölk
Box 234
532 23 Skara

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

VMD René Båge
Institutionen för kliniska vetenskaper
Sveriges Lantbruksuniversitet
Box 7054
750 07 Uppsala

VMD Lena Eliasson-Selling
SvDHV
Kungsängens gård hus 6B
753 23 Uppsala

Professor Claes Fellström
Institutionen för kliniska vetenskaper
Sveriges Lantbruksuniversitet
Box 7054
750 07 Uppsala

Med dr Lennart Forslund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

VMD Katarina Gustafsson
Svenska Djurhälsovården
Rådde Gård
Box 5007
514 05 Långhem

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

VMD Frida Hasslung Wikström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Fredrik Hultén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Apotekare Malin Johansson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Hans Kindahl
Lötsberga djurklinik, Löt
Lötsberga 3
749 51 Grillby

Klinikansvarig Arne Persson
Universitetsdjursjukhuset ambulatoriska kliniken
Box 7040
750 07 Uppsala

Professor Karin Persson Waller
Statens Veterinärmedicinska Anstalt
751 89 Uppsala

Veterinär Lisbeth Rudby-Martin
SvDHV
Box 164
245 22 Staffanstorps

VMD Susanne Stenlund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

VMD Marie Sterning
Institutionen för kliniska vetenskaper
Sveriges Lantbruksuniversitet
Box 7054
750 07 Uppsala

Professor Catarina Svensson
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa
Sveriges Lantbruksuniversitet
Box 234
532 32 Skara

VMD, docent Sven Viring
Svenska Djurhälsovården
Kungsängens gård, hus 6B
753 23 Uppsala

VMD Karin Östenson
Institutionen för kliniska vetenskaper
Sveriges Lantbruksuniversitet
Box 7054
750 07 Uppsala