

# Behandling med NSAID till nötkreatur, får, get och gris

## – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Reproduktion

Hans Kindahl

Året 1971 publicerades två artiklar i samma nummer av tidskriften Nature som visade att acetylsalicylsyra (ASA) (typ Aspirin, Magnecyl, etc.) hämmar prostaglandinbiosyntesen (1,2). Effekten av ASA är att enzymet prostaglandinbiosyntetas, eller cyklooxygenas som det senare benämndes, irreversibelt acetyleras och att arakidonsyra inte kan metaboliseras vidare till prostaglandinendoperoxider. En gammal vedertagen metod var att vid vissa sjukdomstillstånd hos djur ge ett stort antal ASA-tabletter. Intresset för att ASA påverkade ett specifikt enzymssystem ledde till att flera substanser undersöktes med avseende på deras förmåga att hämma cyklooxygenaset. En substans som tidigt blev intressant var indometacin, som visade sig vara en mycket potent enzymhämmare. De hämmare som sedan kom i fokus, liksom indometacin, var alla reversibla hämmare av cyklooxygenaset till skillnad mot ASA. Eftersom cyklooxygenashämmarna hade antiinflammatoriska egenskaper myntades tidigt förkortningen NSAID för att betona att de var Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs till skillnad från kortisonföreningar som är Steroidal Anti Inflammatory Drugs. Steroiderna griper in på ett enzymsystem tidigare i arakidonsyrakaskaden, nämligen genom att hämma fosfolipaset. Indometacinet som nämndes tidigare har den nackdelen inom terapin att det är mycket svårösligt och att det användes därför endast peroralt. Horton & Poyser (3) behandlade marsvin subkutant eller intrauterint med indometacin. Marsvin är spontanovulerare med riktiga brunstcykler och efter intrauterin deposition av indometacinet fick marsvinen en förlängd lutealfas (genom att produktionen av det luteolytiska hormonet prostaglandin  $F_{2a}$  minskade). Den subkutana givan gav ingen effekt, men indometacin är inte en bra substans för injektioner. Möjligheten finns också att indometacindeponeringen i livmodern leder till skador av livmoderns endometrium som ger en minskad prostaglandinproduktion.

Lewis & Warren (4,5) och Milvae & Hansel (6) har studerat effekten av indometacin på nötkreatur och får. Det går att störa luteolysen efter intrauterindeponering av indometacin, samt att gulkroppen hos nötkreatur inte utvecklas normalt. Således stör indometacin gulkroppens utveckling och funktion. Liknande studier gjordes på råttor redan 1972 och man kunde visa att ovulationen uteblev efter aspirin eller indometacin (7).

Det har senare visats att cyklooxygenaset finns i två isoformer – COX 1 och COX 2. COX 1 står för vissa basfunktioner och COX 2, som är inducerbart, står för mer tillfälliga processer (inflammation, men också luteolys och förlossning) (8). ”Moderna” NSAID har en mer uttalad effekt på COX 2, men selektiviteten har på ett missvisande sätt använts i marknadsföring.

Det var först 1977 som det kom ut på marknaden ett NSAID – flunixinmeoglumin – som var lätt att administrera (vattenlösligt) och med låg toxicitet, men samtidigt var mycket potent att hämma cyklooxygenaset (9). Preparatet såldes under licens i Sverige under namnet Banamine och användningsområdet var ”smärtsamma tillstånd i muskler, leder och skelett till exempel fång. Vid kolik för att lindra buksmärter” (häst). Luthman et al. (10) använde preparatet för att studera effekten på kalciumhomeostasen på nötkreatur. Prostaglandin  $E_2$  sänker kalciumvärdena, men daglig behandling med flunixin hade ingen effekt. Dock var dosen sannolikt för låg (1 mg/kg kroppsvikt dagligen, vilket är den ungefärliga rekommenderade dosen till häst; jämför nedan).

När NSAID-preparaten började bli mer tillgängliga för att studera prostaglandinbiosyntesen blev de också ett verktyg för att förstå prostaglandinernas verkningsmekanism. Vidare användes olika prostaglandiner (framför allt de så kallade primära prostaglandinerna:  $F_{1a}$ – $F_{3a}$  och  $E_1$ – $E_3$ ) för att studera biologiska effekter, samt att prostaglandinerna kvantiterades vid olika tillstånd.

En viktig parameter för att följa prostaglandinfrisättning som har en snabb metabolism i kroppen är att analysera mer långlivade prostaglandinmetaboliter. Påverkas metabolismen av de så kallade primära prostaglandinerna av NSAID? Svaret är ja, det vill säga dehydrogenaserna hämmas också av NSAID och teoretiskt skulle både de primära prostaglandinerna minska såväl som bildningen av deras metaboliter (11). Metabolitanalysen skulle då bli meningslös vid studier av NSAID:s verkan. Odensvik et al. (12) visade dock att under praktiska förhållanden med terapeutiska doser med flunixinmeoglumin eller koksaltlösning (kontroll) bildas lika mycket prostaglandinmetaboliter efter exogent injicerat prostaglandin  $F_{2a}$ . Således är prostaglandinmetabolitanalysen ett relevant verktyg för att kvantitera prostaglandinbildning också under påverkan av flunixin. Koningsson et al. (13) visade att

meloxicam (0,5 mg/kg kroppsvikt) inte kunde påverka metabolismen av prostaglandin  $F_{2\alpha}$  på kvigor.

## Allmänna indikationer för att använda NSAID

Som tidigare nämnts provades Banamine i Sverige först på häst (hästkliniken, SLU) och senare på nöt. Diskussionerna med Läkemedelsverket (Socialstyrelsen) ledde till att preparatet inte kunde inregistreras på nötkreatur för att det inte gick att påvisa en snabbare avläkning av sjukdomar. Fång och kolik var mer accepterat på häst, men på nötkreatur var dokumentationen inte acceptabel. En viss positiv dokumentation fanns visserligen för respiratoriska sjukdomar på nötkreatur (14–16). Preparatet blev dock inregistrerat på nötkreatur 1992 på grund av djurs välfärd och att det kunde antas att NSAID-terapi medförde att djuren mätte bättre. Hos många djurslag har det visats att endotoxiner från gramnegativa bakterier orsakar en mycket kraftig prostaglandinfrisättning. Behandlas djuren med flunixin före en experimentell giva av endotoxiner utblir prostaglandinfrisättningen (17). Övriga förändringar kan inte motverkas helt men leukopenin minskar, den uttalade kalciumsänkningen minskar, kroppstemperaturökningen blir mindre, etc. Königsson, et al. (13) visade att meloxicam i motsvarande studie som för flunixin ger snarlika resultat. Således kan NSAID motverka de negativa effekterna av endotoxin.

Endotoxiner sänker effektivt kalciumnivåerna på nöt (18,19) och efter förlossning resorberas stora mängder endotoxin från mag-tarmkanalen (20); detta sker också vid olika mag-tarmstörningar såsom våmstas orsakad av våm-acidos eller metylskopolamin (21,22). Endotoxininducerade störningar på get leder också till att ytterligare endotoxin resorberas från mag-tarmkanalen och förvärrar tillståndet (23).

En icke oväsentlig källa till att framkalla endotoxinemi är från kontaminerade läkemedel (framför allt mer komplexa läkemedel såsom vissa hormoner, vacciner, etc.) (24–26).

## NSAID-användning inom reproduktionsområdet

### Dräktiga djur

Eftersom endotoxiner orsakar en kraftig prostaglandinfrisättning kan NSAID förhindra denna frisättning och därmed förhindra att moderdjuren aborterar. Med tanke på försök på dräktiga djur är litteraturen förhållandevis sparsam. Cort & Kindahl (27) kunde förhindra endotoxinaborter hos gyltor med flunixinmeglumin. Daels, et al. (28) har gjort liknande försök på dräktiga hästar. Giri, et al. (29) kunde med hjälp av flunixin förhindra endotoxininducerade aborter i första trimestern hos kor. En extrapolering från dessa endotoxinförsök i kombination med flunixin ger att NSAID har en värdefull roll vid naturliga endotoxinemier och hotande aborter (till exempel vid enteriter, pneumonier, mastiter, störningar i mag-tarmkanalen).

Aiumlamai et al. (30) behandlade dräktiga tackor med flunixin enbart eller med flunixin en dag före en *Toxoplasma gondii* provokation. Den totala behandlingsperioden var cirka 50 dagar (från dag 90 i dräktigheten fram till dag 140; flunixinbehandlingen upphörde i god tid före förlossningen). Djuren fick flunixin två gånger dagligen i en dos av 1,0 mg/kg kroppsvikt. Djur som behandlades enbart med

flunixin visade som enda förändring sänkta prostaglandinmetabolitnivåer från start av flunixinbehandling fram till cirka två veckor före förlossningen. Förlossningarna var komplikationsfria och lammerna var fullt friska och utvecklades normalt. Notera dock att när dräktigheten närmar sig full tid och den normala placentalossningen skall ske på grund av prostaglandinfrisättning kan inte flunixin totalt hämma prostaglandinbildningen. De djur som en dag efter inledande flunixinbehandling provocerades med infektiösa oocyster från *T. gondii* aborterade. Dock kunde inga tidiga aborter ses (< 10 dagar) efter *T. gondii*-provokationen (31). Istället skedde aborterna förhållandevis sent, mellan 24 och 47 dagar efter infektionen. Inga kroppstemperaturstegringar kunde ses i de infekterade djuren som fick flunixin. Således kunde inte flunixin förhindra den inflammatoriska process som *T. gondii* leder till i placentan. Denna process leder till en ökad prostaglandinfrisättning och abort.

### Icke dräktiga hondjur

En intressant frågeställning hos ”cyklade” djur är om luteolysen kan påverkas med NSAID. Inledningsvis nämndes försök med indometacin som på grund av substansens svår-löslighet inte är lämpligt för kliniska försök. För flunixin har den terapeutiska dosen för nötkreatur angetts till 2,2 mg/kg kroppsvikt en till två gånger dagligen (jämför häst där den rekommenderade dosen är 1,1 mg/kg kroppsvikt dagligen). Första frågan är om dosen till nötkreatur räcker för att hämma ett fysiologiskt system? Prostaglandinet frisättes i snabba pulser och synes vara en inbyggd mekanism i endometriet. Farmakodynamiska studier på nötkreatur visar att flunixins maximala hämmande effekt varar endast cirka sex timmar. För att få en maximal effekt behandlades cyklade kor från dag 15 i östralcykeln med  $4 \times 2,2$  mg/kg kroppsvikt. Lutealfasen förlängdes så länge behandlingen pågick, men cirka 24 timmar efter upphörd flunixintillförsel återkom pulsationen av prostaglandin  $F_{2\alpha}$  och korna gick till luteolys, kom i brunst och ovulerade (32). Således kan flunixin i höga och frekventa doseringar ge förlängda lutealfaser, men ger inga permanenta förändringar.

Cort & Kindahl (33) visade att det inte gick att påverka luteolysen hos gyltor med flunixin.

Kan flunixin ge ett skydd under tidig dräktighet och förhindra luteolysen på samma sätt som ett fullt viabel elongerad blastocyst? Ett försök med så kallad asynkron embryoöverföring utfördes för att utvärdera effekten av flunixin (34). Asynkron transfer innebär att embryot överförs från givare till mottagare vid fel tidpunkt (av misstag eller på grund av att det inte finns mottagardjur som är i rätt tidpunkt i östralcykeln). I detta fall tillämpades en asynkroni innebärande att dag 7-embryon överfördes till dag 10 i mottagardjurens östralcykeln. Flunixin testades i olika doser och återigen krävdes  $4 \times 2,2$  mg/kg kroppsvikt för att förhindra luteolysen. Embryona kunde dock inte på egen hand klara att hämma prostaglandinbiosyntesen och när flunixinet sattes ut kom moderdjuren i brunst. Försöket visade att det gick bra att hämma luteolysen men embryona kunde inte överta prostaglandinsynteshämningen utan luteolys och brunst inträdde.

Flera studier på kor visar dock att flunixin kan ge ökad dräktighetsprocent om det ges vid tiden för dräktighetens etablering (35,36). Vidare kan flunixin öka dräktighetsprocenten vid synkron embryo transfer (37,38). Liknande stu-

dier finns redovisade för häst, där NSAID används vid embryotransfer, samt vid klämning av en fosterblåsa vid tvillingbörd.

### Postpartum-perioden

Stora försök har genomförts för att studera effekten av NSAID på livmoderinvolution och som stödterapi till antibiotikabehandling vid endometrit hos kor. Att djur som har en mer akut endometrit mår bättre efter NSAID-behandling råder det ingen tvekan om (se Allmänna indikationer för att använda NSAID). Frågan är om livmodern drar ihop sig snabbare (snabbare involution) eller om bakterier elimineras snabbare. Olika NSAID har använts för att påverka involutionen (39 [karprofen], 40–42 [flunixin]) och en positiv effekt på livmoderinvolutionen har påvisats efter massiva behandlingar. Inga negativa effekter kunde påvisas. Problemet är att hitta en balans mellan NSAID:s antiinflammatoriska egenskaper som förbättrar livmoderinvolutionen och den minskade prostaglandinbildningen som minskar kontraktionen av livmodermuskulaturen och därmed förlänger tiden för involution. Königsson et al. (43,44) utförde försök på kor med inducerad kvarbliven efterbörd (prostaglandininducerad förlösning). Moderdjuren delades upp i fyra olika grupper: obehandlade, behandlade med oxitetracyclin (Engemycin), behandlade med flunixin och slutligen behandlade med flunixin + oxitetracyclin. Resultaten visar att flunixin ensamt inte kan förbättra elimineringen av infektionen, utan oxitetracyclin behövs för att påverka infektionen. Liknande resultat visades av Drillich et al. (45). Dock kunde Amiridis et al. (42) påvisa en positiv effekt på intervallet kalvning–första brunst hos kor med puerperal metrit med hjälp av flunixin.

Slutsatsen blir att djuren mår bättre efter NSAID, men kan inte snabbare eliminera smittämnet från livmodern. Dock är djuren oftast inte kliniskt påverkade av infektionen i livmodern.

### Effekter på handjurs reproduktionsförmåga

Mycket begränsade studier har utförts på effekten av NSAID på reproduktionsstörningar hos handjur. Wallgren et al. (46) jämförde endotoxinbelastade galtar med galtar som behandlades med flunixin före endotoxinprovokationen. Djur som fick flunixin hade mindre störningar i hormonfrisättning och mindre cellinfiltration i testikelinterstitiet. Estienne et al. (47) visade att galtars libido var opåverkat efter flunixin, men att indometacin peroralt störde libidot (besteg fantom, men ejakulerade inte).

### Intravenös jämfört med peroral behandling

Om NSAID används i klinisk terapi är det angeläget att ha tillgång till både parenterala preparat och peroral uppföljningsterapi. Odensvik (48) studerade farmakokinetik av flunixin på nötkreatur intravenöst jämfört med ett peroralt granulat. Hög biotillgänglighet (60 %) och effektiv prostaglandinsynteshämning gör att flunixin är ett utmärkt peroralt preparat. Liknande studier har gjorts på meloxicam och också detta preparat kan ges peroralt. Jämför också häst som dock inte ingår i denna studie där peroral giva av NSAID är mycket vanligt förekommande. Peroral administration av flunixin har också visat sig vara effektivt för att motverka

endotoxineffekter på kvigor (17), samt för att förhindra luteolys (49).

En farmakokinetisk och farmakodynamisk studie med flunixin har också utförts på getter med jämförelse mellan intravenös, intramuskulär respektive oral administration (50). Biotillgängligheten efter intramuskulär och peroral administration var 79 respektive 58 %. Cooke och Homeida (51) kunde med subkutana injektioner av indometacin fördröja luteolysen hos getter.

### Studier på hongrisar

Som tidigare nämnts kan flunixin förhindra endotoxininducerade aborter på gyltor (27). En viktig och ständigt återkommande frågeställning är om NSAID har en roll i behandling av Metritis-Mastitis-Agalactia-syndromet (MMA). Sjukdomen orsakas av *Escherichia coli*-infektion och en betydande del av sjukdomsbilden orsakas av endotoxinfrisättning. Terapi med NSAID synes vara naturlig, men få publikationer berör ämnet. Young (52) (använde flunixin) och Hirsch et al. (53) (använde meloxicam) för att studera griskultingarnas överlevnad vid sjuka moderdjur. Antalet döda smågrisar minskade efter NSAID.

Pettersson et al. (54) visade att flunixin effektivt sänker prostaglandinmetabolitnivåerna på gyltor och att frekvensen av fasiska tryckförändringar i äggladarens istmusdel minskade. Om exogent prostaglandin  $F_{2\alpha}$  tillfördes ökade frekvensen igen. Hultén et al. (55) följde upp dessa äggladarmotorikstudier för att se om flunixin kunde störa passagen av ägget genom äggladaren omedelbart efter ovulation. Ingen effekt kunde påvisas.

### Slutsats

NSAID har en viktig roll för att förbättra den kliniska bilden av djur som påverkas av till exempel endotoxiner och aborter kan förhindras. I samtliga försök där NSAID har använts vid reproduktionsstudier kan inga negativa effekter påvisas. Litteraturen är något svårtolkad för många indikationsområden, men en viss positiv effekt kan ses för dräktighetsprocent, livmoderinvolution och eventuellt för endometrit. En positiv effekt kan ses vid MMA hos gris. Fler studier behövs för att belysa effekterna.

### Referenser

1. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biology* 1971;231:235–7.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 1971;231:232–5.
3. Horton EW, Poyser NL. Elongation of the oestrous cycle in the guinea-pig following subcutaneous or intra-uterine administration of indomethacin. *Br J Pharmacol* 1973;49:98–105.
4. Lewis PE, Warren JE. Effect of indomethacin on luteal function in ewes and heifers. *J Anim Sci* 1977a;45:763–7.
5. Lewis PE, Warren JE. Effect of indomethacin on estrogen-induced luteolysis in the ewe. *Prostaglandins* 1977b;13:957–63.
6. Milvae RA, Hansel W. Inhibition of bovine luteal function by indomethacin. *J Anim Sci* 1985;60:528–31.
7. Orczyk GP, Behrman HR. Ovulation blockade by aspirin or indomethacin – in vivo evidence for a role of prostaglandin in gonadotrophin secretion. *Prostaglandins* 1972;1:3–20.
8. Vane JR. Endothelial mediators. Abstract. William Harvey Research Conferences: The endothelium in cardiovascular disease. December 1992, London.
9. Houdeshell JW, Hennessey PW. A new non-steroidal anti-inflammatory analgesic for horses. *J Eq Med Surg* 1977;1:57–63.

10. Luthman J, Jacobsson SO, Kindahl H. The influence of prostaglandins on calcium homeostasis in dairy cows. *Zentralbl. Veterinaermed A* 1983;30:521-9.
11. Hansen HS. Inhibition by indomethacin and aspirin of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in vitro. *Prostaglandins* 1974;8:95-105.
12. Odensvik K, Cort N, Basu S, et al. Effect of flunixin meglumine on prostaglandin F<sub>2</sub> alpha synthesis and metabolism in the pig. *J Vet Pharmacol Ther* 1989;12:307-11.
13. Königsson K, Odensvik K, Kindahl H. Endocrine, metabolic and clinical effects of intravenous endotoxin injection after pretreatment with meloxicam in heifers. *J Vet Med A* 2002a;49:408-14.
14. Gibbs HA. The use of antiprostaglandins in respiratory disease in cattle. In: *The Use of Drugs in Food Animal Medicine* (J.D. Powers & T.E. Powers, eds) Columbus, Ohio: The Ohio State University Press, pp. 62-79, 1984.
15. Selman IE, Allan EM, Gibbs HA, et al. Effect of anti-prostaglandin therapy in experimental parainfluenza type 3 pneumonia in weaned, conventional calves. *Vet Rec* 1984;115:101-5.
16. Verhoeff J, Wierda A, van Vulpen C, et al. Flunixin meglumine in calves with natural bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet Rec* 1986;118:14-6.
17. Odensvik K, Magnusson U. Effect of oral administration of flunixin meglumine on the inflammatory response to endotoxin in heifers. *Am J Vet Res* 1996;57:201-4.
18. Fredriksson G. Some reproductive and clinical aspects of endotoxins in cows with special emphasis on the role of prostaglandins. *Acta Vet Scand* 1984;25:365-77.
19. Aiumlamai S, Kindahl H. Clinical and blood biochemical changes during induction of endotoxaemia in heifers. *Acta vet scand* 1990;31:501-5.
20. Aiumlamai S, Fredriksson G, Kindahl H, et al. A possible role of endotoxins in sponaneous paretic cows around parturition. *J Vet Med A* 1992a;39:57-68.
21. Aiumlamai S, Kindahl H, Fredriksson G, et al. The role of endotoxins in induced ruminal acidosis in calves. *Acta Vet Scand* 1992b;33:117-27.
22. Aiumlamai S, Kindahl H. The role of endotoxins in methscopolamine induced ruminal stasis in calves. *Acta Vet Scand* 1992;33:129-38.
23. Aiumlamai S, Fredriksson G, Kindahl H, et al. Endotoxin concentrations in the blood following intravenous injection and effect on prostaglandin F<sub>2α</sub> release, calcium and bile acids in goats. *Res Vet Sci* 1990a;48:190-5.
24. Yagoda CR, Bylund-Fellenius AC, Kindahl H. Some effects of Gram-negative bacterial endotoxin and its importance as a contaminator of biological preparations. *Acta Vet Scand* 1990a;31:193-206.
25. Yagoda CR, Bylund-Fellenius AC, Adner N, et al. Biological responses of sheep treated with endotoxin-contaminated superoxide dismutase and endotoxin preparations. *Acta Vet Scand* 1990b;31:207-17.
26. Garcia P, Holst H, Magnusson U, et al. Endotoxin-effects of vaccination with *Escherichia coli* vaccines in the pig. *Acta Vet Scand* 1998;39:135-40.
27. Cort N, Kindahl H. Endotoxin-induced abortion in early pregnant gilts and its prevention by flunixin meglumine. *Acta Vet Scand* 1990;31:347-58.
28. Daels PF, Stabenfeldt GH, Hughes JP, et al. Effects of flunixin meglumine on endotoxin-induced prostaglandin F<sub>2α</sub> secretion during early pregnancy in mares. *Am J Vet Res* 1991;52:276-81.
29. Giri SN, Stabenfeldt GH, Moseley TA, et al. Role of eicosanoids in abortion and its prevention by treatment with flunixin meglumine in cows during the first trimester of pregnancy. *Zentralbl Veterinaermed A* 1991;38:445-59.
30. Aiumlamai S, Fredriksson G, Uggla A, et al. The effect of *Toxoplasma gondii* infection in flunixin meglumine treated pregnant ewes as monitored by plasma levels of 15-ketodihydroprostaglandin F<sub>2α</sub>, progesterone, oestrone sulphate and ultrasound scanning. *J Vet Med A* 1990b;37:23-34.
31. Fredriksson G, Buxton D, Uggla A, et al. The effect of *Toxoplasma gondii* infection in unvaccinated and ISCOM-vaccinated pregnant ewes as monitored by plasma levels of 15-ketodihydroprostaglandin-F<sub>2α</sub>, progesterone, and oestrone sulphate. *J Vet Med A* 1990;37:113-22.
32. Aiumlamai S, Odensvik K, Stabenfeldt G, et al. Regulation of prostaglandin biosynthesis with flunixin meglumine in the bovine species. *J Vet Med A* 1990c;37:16-22.
33. Cort N, Kindahl H. The effect of flunixin meglumine on the endocrine control of luteolysis in the estrous cycle in gilts. *Acta Vet Scand* 1992;33:245-7.
34. Odensvik K, Gustafsson H. Effect of flunixin during asynchronous embryo transfer in the heifer. *Anim Reprod Sci* 1994;36:13-24.
35. Guzeloglu A, Erdem H, Saribay MK, et al. Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. *Vet Rec* 2007;160:404-6.
36. Merrill ML, Ansotegui RP, Burns PD, et al. Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy in beef cows. *J Anim Sci* 2007;85:1547-54.
37. Purcell SH, Beal WE, Gray KR. Effect of a CIDR insert and flunixin meglumine, administered at the time of embryo transfer, on pregnancy rate and resynchronization of estrus in beef cattle. *Theriogenology* 2005;64:867-78.
38. Scenna FN, Hockett ME, Towns TM, et al. Influence of a prostaglandin synthesis inhibitor administered at embryo transfer on pregnancy rates of recipient cows. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005;78:38-45.
39. Thun R, Eggenberger E, Zerobin K, et al. Carprofen in veterinary medicine. II. Inhibitory effect on the release of PGE<sub>2α</sub> in the early postpartum cow. *Schweiz Arch Tierheilk* 1989;131:205-12.
40. Thun R, Kündig H, Zerobin K, et al. Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium. III. Anwendung von Flunixin Meglumin und endocrine Veränderungen (Uterine motility in the cow during late pregnancy, parturition and puerperium. III. Application of flunixin meglumine and hormonal changes). *Schweiz Arch Tierheilk* 1993;135:333-44.
41. Odensvik K, Fredriksson G. The effect of intensive flunixin treatment during the postpartum period in the bovine. *Zentralbl. Veterinaermed A* 1993;40:561-8.
42. Amiridis GS, Leontides L, Tassos E, et al. Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving-to-first-oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J Vet Pharmacol Ther* 2001;24:365-7.
43. Königsson K, Gustafsson H, Gunnarsson A, et al. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domest Anim* 2001;36:247-56.
44. Königsson K, Gustafsson H, Kindahl H. 15-Ketodihydro-PGF<sub>2</sub>, progesterone and uterine involution in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis treated with oxytetracycline and flunixin. *Reprod Domest Anim* 2002b;37:43-51.
45. Drillich M, Voigt D, Forderung D, et al. Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *J Dairy Sci* 2007;90:3758-63.
46. Wallgren M, Kindahl H, Rodriguez-Martinez H. Modulation of endotoxin-induced androgenic alterations by flunixin meglumine in the boar. *Zentralbl Veterinaermed A* 1995;42:357-69.
47. Estienne MJ, Harper AF, Beal WE, et al. Effects of prostaglandins and prostaglandin synthesis inhibitors on sexual behavior in boars. *Reprod Biol* 2007;7:163-75.
48. Odensvik K. Pharmacokinetics of flunixin and its effect on prostaglandin F<sub>2α</sub> metabolite concentrations after oral and intravenous administration in heifers. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:254-9.
49. Odensvik K, Gustafsson H, Kindahl H. The effect of luteolysis by intensive oral administration of flunixin granules in heifers. *Anim Reprod Sci* 1998;50:35-44.
50. Königsson K, Törneke K, Engeland IV, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of flunixin after intravenous, intramuscular and oral administration to dairy goats. *Acta Vet Scand* 2003;44:153-9.
51. Cooke RG, Homeida AM. Delayed luteolysis and suppression of the pulsatile release of oxytocin after indomethacin treatment in the goat. *Res Vet Sci* 1984;36:48-51.
52. Young WB. Use of antiprostaglandin therapy in the agalactia/hypogalactia syndrome in swine. *Proc. International Symposium on Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, Veterinary Learning Systems Co, Inc Lawrenceville NJ* pp. 33-7, 1986.
53. Hirsch AC, Philipp H, Kleemann R. Investigation on the efficacy of meloxicam in sows with mastitis-metritis-agalactia syndrome. *J Vet Pharmacol Ther* 2003;26:355-60.
54. Pettersson A, Einarsson S, Kindahl H. A study on the effects of inhibition of prostaglandin biosynthesis with flunixin meglumine and later administration of prostaglandin F<sub>2α</sub> on the intraluminal pressure variations in the isthmus of the oviduct in unrestrained gilts. *Acta Vet Scand* 1993;34:125-31.
55. Hultén F, Tantasuparuk W, Englund P, et al. The influence of inhibited prostaglandin biosynthesis on post-ovulatory oviductal ova transport in sows. *Theriogenology* 2000;53:1397-1405.

# Luftvägssjukdom hos nötkreatur

Catarina Svensson

## Sammanfattning

Luftvägssjukdom är vanligt förekommande hos kalvar i ålder noll till sex månader och den totalt vanligaste dödsorsaken hos rekryteringsdjur i mjölkproduktionen. Sjukdomen påverkar djurets hälsa och produktivitet under lång tid varför det är angeläget med korrekt behandling. Immunsvaret mot infektionsagens inblandade i luftvägssjukdom anses i vissa fall kunna vara orsak till större vävnadsskador i lungorna än infektionsämnet *per se*. NSAID skulle kunna moderera det inflammatoriska svaret i sådana situationer och förbättra respiration, allmäntillstånd och aptit hos drabbade djur. Resultat från nio internationella studier av effekten av NSAID-preparat vid luftvägssjukdom i engelskspråkiga vetenskapliga tidskrifter med peer-review-system har sammanställts. Dessa indikerar att kompletterande behandling med NSAID resulterar i en något snabbare normalisering av kroppstemperaturen, men endast begränsade förbättringar av djurens kliniska tillstånd jämfört med enbart antibiotikabehandling. Litteraturen ger ett magert underlag för att bedöma preparatets 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 och behandlingstid. 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. Den vetenskapliga bevisningen för preparatets förmåga till dramatiska förbättringar av djurens kliniska status är dock svaga.

## Förekomst och betydelse av luftvägssjukdom hos nötkreatur

Bland luftvägssjukdomarna hos nötkreatur intar inflammationer orsakade av luftvägsinfektioner en särställning och här används därför luftvägssjukdom synonymt med sådana inflammationer (så kallat bovin respiratoriskt sjukdomskomplex). Nötkreaturen anses genom sina anatomiska och fysiologiska särdrag särskilt predisponerade för infektionssjukdomar i nedre luftvägarna. Deras lungor är plattare, mindre relativt kroppsvikten och mer uppdelade i lobber och lobuli än de hos många andra arter, vilket reducerar gasutbytet (1). Nötkreatur har hög ventilationsaktivitet i vila och mindre förmåga att öka ventilation och gasutbyte vid högre behov på grund av metabolisk eller fysisk aktivitet. Inflammation och luftvägssjukdom innebär därmed en ökad stress med ökad risk för låg syrespanning och hypoxi, vilket kan försämra mukociliära transporten och funktionen hos alveolarmakrofager.

Luftvägssjukdom ses framför allt under djurens första sex till sju levnadsmånader. Djur med påtagligt nedsatt allmäntillstånd och aptit upptäcks vanligen snabbt, men många fall förlöper oupptäckta av djurägarna, särskilt hos kalvar och ungdjur som hålls och utfodras i grupp. Svensson et al. (2,3)

rapporterade att djurägare endast registrerat 50 % och 15 % av de fall av luftvägssjukdom som diagnostiserats av veterinär vid kliniska undersökningar varannan månad hos 1–90 respektive 91–210 dagar gamla kalvar i mjölkobesättningar. I studierna, som genomfördes i 122 besättningar i Skaraborg under 1998–1999, uppgick incidensen luftvägssjukdom till 7,0 % under de första tre levnadsmånaderna och 5,7 % under de följande tre, medan besättningsincidensen varierade mellan 0 och 52–53 % (median 3,0 respektive 2,3 %). Således svarade luftvägssjukdom för 29 % av den totala sjukligheten under de första tre levnadsmånaderna och för 40 % av den totala sjukligheten hos tre till sex månader gamla kalvar. Olsson et al. (4) som registrerat djurägardiagnoser från 131 mjölkobesättningar över hela landet uppgav incidensen luftvägssjukdom hos 0–90 dagar gamla kalvar till 0,8 %. Lunginflammation var den vanligaste dödsorsaken hos äldre kalvar och ungdjur och den totalt vanligaste dödsorsaken under uppväxttiden när dödligheten hos 8 964 rekryteringsdjur studerades. Totalt hade 27 % av de djur som obducerats eller uppgivits ha dött av trauma – baserad på djurägarer uppgifter – lunginflammation som sektionsdiagnos (5). Luftvägssjukdom svarade också för största andelen av antibiotikabehandlingarna under uppfödningssperioden (6).

Luftvägssjukdom är inte sällan långsamt förlöpande med lång konvalescens och påtagliga effekter på tillväxten för drabbade kalvar. Warnick et al. (7) uppskattade att luftvägssjukdom under kalvperioden förlängde uppfödningssperioden med cirka tre månader och rapporterade samband med kalvningssvårigheter. Man har också funnit samband mellan luftvägssjukdom under kalvperioden och kortare produktiv livslängd samt längre kalvningsintervall (8,9). Förluster associerade med luftvägssjukdom omfattar således inte bara kostnader för dödsfall, mediciner, nedsatt tillväxt/ökade foderkostnader och arbetstid utan också kostnader för långtidseffekterna. Dessa fakta understryker vikten av att förebygga och korrekt behandla luftvägssjukdom.

## Etiologi och kliniskt förlopp samt potentiellt behandlingssyfte med NSAID

Luftvägssjukdom hos kalvar är en multifaktoriell sjukdom för vars uppkomst infektionsämnen är centrala men olika predisponerande faktorer också nödvändiga. Bland riskfaktorerna märks bland annat transport och blandning av djurgrupper, hållning i stora djurgrupper, bristande näringsstatus och passiv immunitet, bristande ventilation och påtagliga väderförändringar (2,10,11). Primärinfektion involverar vanligen en blandning av olika virus. Bland i Sverige förekommande virusinfektioner som har associerats med luftvägssjukdom märks parainfluenza-3-, adeno-, corona-, bovin virusdiarré (BVD) och respiratoriskt syncytialt (RS) virus (12,13). Virus kan genom vävnadsskador och påverkan på lungans försvarsmekanismer bana väg för bakterier att sekundärinfektera nedre luftvägarna. Infektionerna vinner vanligen inträde via luftvägarna, men hematogent spriden lunginflammation kan ses vid septikemi hos vanligen unga

kalvar (10). De viktigaste bakteriella infektionerna vid lunginflammation anses vara *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* och *Hemophilus somnus* (*Histophilus somni*). Dessa är samtliga kommensaler hos kliniskt friska nötkreatur (14) och kunde isoleras från inflammerad lungvävnad vid obduktion av svenska rekryteringsdjur från mjölkobesättningar. I materialet, som omfattade 193 obducerade djur, isolerades också *Arcanobacterium pyogenes*, *Escherichia coli* samt  $\alpha$ - och  $\beta$ -hemolyserande streptokocker som orsaker till lunginflammation (5). Bengtsson & Viring (12) rapporterade fynd av *Pasteurella spp.* och *Actinomyces pyogenes* i nässvabprover och bronkoalveolärt lavage (BAL) från friska men också sjuka kalvar i en studie från södra och mellersta Sverige. *H. somni* kunde dock inte isoleras från någon av de 314 undersökta kalvarna från åtta mjölkobesättningar och 30 besättningarna med specialiserad slaktnötsuppfödning.

Fall som involverar bakterier anses generellt vara förknippade med mer allvarlig allmänpåverkan och förlängd konvalescens. Bland nämnda virus är RS-viruset det som associeras med de allvarligaste infektionerna. RS-virus kan orsaka svår luftvägssjukdom hos kalvar och akutfasreaktioner motsvarande de vid bakteriella infektioner (15). I områden där BRSV inte är endemiskt och där vuxna nötkreatur är seronegativa mot BRSV kan svår och till och med per akut sjukdom observeras även hos vuxna nötkreatur då infektionen introduceras (16).

Målet med behandling med NSAID vid luftvägssjukdom hos kalvar är att förbättra allmäntillstånd och aptit för att skapa bättre förmåga hos djuret att självt bearbeta infektionen/rna men också att begränsa skador relaterade till "överreaktion" av det inflammatoriska svaret mot en viral eller bakteriell infektion. En förutsättning för det senare är dock att medicineringsen inte negativt påverkar immunförsvarets förmåga att eliminera agenset. Det har konstaterats att immunsvaret mot infektionsagens ibland är orsak till större vävnadsskador än infektionsämnet *per se*. Detta har iakttagits särskilt vid infektion med *M. hemolytica*. Bakterien producerar ett leukotoxin som kan förstöra de neturofiler som mobiliserats för att fagocytera den. När neutrofilerna dör frigörs enzymer och andra inflammationsmediatorer som ger upphov till svåra vävnadsskador (17). Också vid svårare fall av RS-virusinfektioner har behov av att minska den inflammatoriska reaktionen setts (18).

### Effekt av NSAID vid luftvägssjukdom hos nötkreatur

Effekten av flertalet NSAID-preparat på luftvägssjukdom hos kalvar har studerats. Här refereras nio originalarbeten från engelskspråkiga referee-granskade tidskrifter, vilka gör jämförelse med kontroldjur behandlade med enbart antibiotika. Merparten av studierna har utförts i regi av läkemedelsföretag och allmänt föreligger det en brist på studier som beskriver storskaliga försök med naturliga infekterade kalvar, vilka följer djuren mer långsiktigt.

Effekten av en intravenös tredagarsbehandling med flunixinmeglumin (2,2 mg/kg/dag) hos tio tjurkalvar av låglandsras som experimentellt infekterats med en patogen stam av parainfluenza typ 3-virus intratrakealt och via nosen under två efterföljande dagar (0 och 1) studerades av Selman, et al. (19). Jämfört med de obehandlade kontroldjuren

uppvisade de behandlade kalvarna (behandling dag 1–3) signifikant ( $p < 0,001$ ) lägre genomsnittligt antal undersökningar med takypné under dag ett till fyra efter infektionen. Författarna beskrev även att hostan hos behandlade djur abrupt upphörde och att dessa var mer alerta än obehandlade djur under perioden dag ett till fyra samt att makroskopisk patologisk undersökning av lungorna hos dessa uppvisade mindre konsolidering. Det fanns inga skillnader i histopatologisk bild och inte heller några signifikanta skillnader i kraftfoderkonsumtion.

Scott (20) följde ett naturligt utbrott av respiratorisk sjukdom hos två till fyra månaders kalvar i en brittisk köttobesättning där 119 av 144 kalvar insjuknade. Av kalvar diagnostiserade med sjukdomen behandlades varannan med enbart tilmicosin som engångsbehandling (MIC-värden anses upprätthållas i upp till fyra dagar) medan varannan kalv (quasi-randomisering) fick en kombination av engångsbehandlingar av tilmicosin och flunixin meglumin (2,2 mg/kg iv). Om kalven konstaterades ha en rektaltemperatur överstigande 39,5 °C i fyra dagar eller mer efter den initiala behandlingen uppfattades det som ett återfall och den fick då ytterligare en behandling med tilmicosin. Totalt återbehandlades 27,9 % av kalvarna som enbart fick antibiotika medan motsvarande andel för dem som behandlades också med NSAID var 15,5 %. Skillnaden var inte signifikant. Det förelåg inga skillnader i genomsnittlig tid till återbehandling eller i sänkning av rektaltemperaturen under de första 24 timmarna efter behandling.

Verhoeff et al. (21) använde i ett dubbelblindt försök artärt PO<sub>2</sub> i prov från arterialiserade öronkapillärer samt rektaltemperatur och andningsfrekvens för att utvärdera effekten av två intravenösa injektioner med flunixin meglumin (2 mg/kg; 24h intervall) som komplement till en tredagarsbehandling med oxitetraacyklin. Materialet utgjordes av 23 kalvar med tecken på akut respiratorisk sjukdom vilka konstaterats seropositiva för RS-virus (naturlig infektion). Kalvarna kom från fyra nederländska besättningar och följdes i sju dagar. Man fann inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna i undersökta parametrar. Sänkningen i rektaltemperatur inom första dygnet var dock signifikant i flunixinmeglumin-gruppen medan den var numerärt mindre och inte signifikant i kontrollgruppen som enbart fick oxitetraacyklin.

Elitok & Elitok (22) använde 40 nötkreatur av blandade raser i åldern sex månader till tre år med naturligt förvärvat respiratorisk sjukdom för att jämföra effekten av enbart enkeldos tilmicosin ( $n = 20$ ) med kombinationen tilmicosin och karprofen (1,4 mg/kg sc), båda i enkeldoser ( $n = 20$ ). Effekten utvärderades vid fem undersökningstillfällen inom 72 timmar efter behandlingens insättande. De karprofenbehandlade djuren hade en signifikant lägre andningsfrekvens än kontrollkalvarna vid samtliga undersökningstillfällen och deras rektaltemperatur var signifikant lägre vid undersökningen sex timmar efter behandlingens insättande. Klinisk poäng skiljde sig dock inte mellan grupperna.

Lockwood et al. (23) jämförde i en blind studie behandling med enbart ceftiofur (tre dagliga doser) med kombinerad enkelbehandling med antingen flunixinmeglumin (2,2 mg/kg iv), karprofen (1,4 mg/kg sc) och ketoprofen (3 mg/kg iv). Studien omfattade 66 köttdjur av blandade raser från

Nebraska, USA, som diagnostiserats med måttliga till svåra symtom på naturligt förekommande respiratorisk sjukdom. Kliniska effekterna studerades under fyra dagar, varefter djuren slaktades och andelen lungkonsolidering bestämdes. De fyra grupperna av djur skiljde sig inte åt vad gäller klinisk poäng. Däremot reducerades rektaltemperaturen inom 24 timmar signifikant hos djuren i de tre behandlingsgrupperna relativt kontrollgruppen. Djuren som behandlats med flunixinmeglumin uppvisade en signifikant ( $p = 0,003$ ) lägre grad av lungkonsolidering jämfört med kontrollgruppen. Motsvarande effekt sågs inte i de andra två behandlingsgrupperna.

Bednarek et al. (24) studerade effekter på cellulära immuniteten av intravenöst tillförd meloxicam (50 mg/kalv) hos 18 lågländskalvar som två dagar tidigare tillförts mineralolje/PBS-emulsion i en av lunglobuli för att experimentellt inducera en lokal lunginflammation. Hos obehandlade kontrollkalvar observerades histologiskt en purulent interstitiell inflammation av aktuell lunglobuli vid slakt en vecka efter det att inflammationen provocerats, medan det hos meloxicambehandlade kalvar endast sågs en ökad tjocklek hos alveolarsepta och infiltration av lymfocytära celler. Meloxicambehandlingen påverkade inte den fagocytära aktiviteten hos blod eller BAL-celler eller försenad hypersensitivitets hudtest, vilket användes som test av den cellulära immuniteten. Däremot normaliserade den *ex vivo*-produktionen av tumör nekros faktor (TNF) hos blodceller och ökade interferonproduktionen hos blodceller och BAL-celler efter provokation med New Castle disease virus. Den lokala inflammationen resulterade inte i feber eller systemiska effekter på totalprotein, hemoglobinkoncentration, hematokrit eller alkalinfosfatasaktiviteten hos de obehandlade kontrollkalvarna.

Medlemmar i den aktuella forskningsgruppen studerade även effekten på kliniska symtom och vissa naturliga försvarsmekanismer av meloxicam (0,5 mg/kg) i kombination med oxytetracyklin hos 30 lågländskalvar med kliniska symtom på naturligt förvärvat akut luftvägssjukdom (25). Djuren följdes med dagliga kliniska undersökningar i fem dagar. Rektaltemperaturen hos de meloxicambehandlade djuren var signifikant lägre inom 24 timmar och klinisk poäng reducerades signifikant snabbare än hos djuren som behandlades enbart med oxytetracyklin. Skillnaden i klinisk poäng mellan grupperna var dock inte signifikant. Inga signifikanta skillnader i total- eller differentialräkning av vita blodkroppar eller fagocytärt index noterades. Däremot sågs en signifikant högre produktion av interferon hos BAL-celler och i serum.

Friton et al. (26) studerade effekten av en enkeldos meloxicam (0,5 mg/kg sc) tillsammans med en enkeldos av oxytetracyklin hos slaktnöt (feedlot). Studien genomfördes blint på en feedlot i Mexiko och omfattade 200 kvigor med symtom på akut respirationsjukdom. Djuren undersöktes före insättande av behandling och 1, 2, 3 och 7 dagar därefter. Det var inga skillnader i medelkliniska poäng mellan de två grupperna av djur men mätt som area under kurvan (AUC) förelåg en signifikant reduktion i klinisk poäng. Det var signifikant färre meloxicambehandlade som hade feber dag två. Det var inga skillnader i återfallsfrekvens i de två grupperna. Djurens tillväxt följdes långsiktigt efter behandlingen; de vägdes återkommande under upp till 105 dagar

efter insatt behandling. Vid slakt uttogs lungor för bestämning av förändringar. De meloxicambehandlade djuren hade signifikant högre tillväxt (1,23 mot 1,12 kg/dag;  $p = 0,0041$ ) och nådde en högre slaktvikt (450 mot 428 kg;  $p = 0,003$ ). Motsvarande antal djur hade lungskador vid slakt i de två grupperna men skadornas svårighetsgrad var signifikant lägre i meloxicamgruppen.

Effekten av enkel- respektive dubbeldos (2 mg/kg; 48 timmars intervall) av tolfenaminsyra i kombination med oxytetracyklin på akut luftvägssjukdom hos 199 naturligt infekterade kalvar i Belgien och Frankrike undersökta av elva oberoende undersökare studerades i en blind design av Delforge et al. (27). Kalvarna följdes med dagliga kliniska undersökningar under fem dagar efter insättande av behandling samt dag 21. Djuren vägdes dag 0 och 21. Jämfört med kalvar som fått antibiotika i kombination med placebo sågs inga signifikanta skillnader vad gäller tillväxt, återbehandlings- eller ”success”frekvens för tolfenamingsgrupperna. AUC-värdet för kliniskt index var signifikant lägre hos den grupp som behandlats med dubbeldos jämfört med de placebobehandlade djuren.

## Diskussion

Förmågan hos NSAID att reducera vävnadsskador vid lunginflammation undersöktes i fyra av arbetena, vilka samtliga rapporterade positiva resultat. Två av arbetena (19,24), studerade dock experimentellt framkallade vävnadsskador, vilkas likhet med de uppkomna av blandinfektioner under fältförhållanden kan ifrågasättas. Vidare administrerades NSAID (flunixinmeglumin respektive meloxicam) i dessa fall tidigare än vad som kan anses möjligt under fältförhållanden. Lookwood et al. (23) rapporterade signifikant mindre lungkonsolidering vid slakt cirka fem dagar efter initierad behandling med flunixinmeglumin mot måttliga till svåra symtom på naturligt förekommande respiratorisk sjukdom jämfört med negativa kontroller, men kunde inte finna motsvarande effekter av ketoprofen eller karprofen. Svårighetsgrad på lungskador vid slakt (428–450 kg slaktvikt) var signifikant lägre hos kalvar behandlade med meloxicam än hos negativa kontrolldjur. De senare två studierna – båda med blind design – indikerar så att åtminstone vissa NSAID-preparat kan förväntas minska vävnadsskador vid naturliga infektioner. Arbetena var utförda i Mexiko respektive USA och det kan inte uteslutas att infektionsmönstren i dessa länder avviker från de i Sverige, exempelvis genom en större inblandning av *M. haemolytica*. Inblandade agens undersöktes inte närmare i studierna men *M. haemolyticus* betydelse under svenska förhållanden är inte heller närmare känd.

Av de nio arbetena redovisar sju resultat om NSAIDs antipyretiska effekt. En signifikant lägre rektaltemperatur jämfört med negativa kontroller (enbart antibiotikabehandling) åtminstone under vissa av jämförelsetidpunkterna inom två dagar från behandlingens insättande rapporterades av fyra av undersökningarna (22,23,25,26), vilka studerat effekterna av flunixinmeglumin, karprofen, ketoprofen respektive meloxicam. Verhoeff et al. (21) konstaterade vidare att sänkningen i rektaltemperatur under första dygnet var signifikant i flunixinmeglumin-gruppen men inte i kontrollgruppen. Selman et al. (19) och Scott (20) kunde däremot

inte demonstrera signifikanta skillnader även om den första studien beskriver att numerärt färre undersökningstillfällen med feber sågs hos djuren som fick flunixinmeglumin. Från de refererade arbetena får det ändå anses klarlagt att behandling med NSAID-preparat av fall med akut luftvägssjukdom har förutsättningar att snabbare normalisera kroppstemperaturen. Däremot kan det ifrågasättas hur stor skillnad en 6–24 timmar snabbare normalisering av kroppstemperaturen egentligen gör för djurens tillfrisknande. Feber tillhör kroppens naturliga svar vid infektionstillstånd och så länge inte mycket höga temperaturer föreligger kan feber anses bidra till bekämpandet av infektionen.

Av de nio arbetena har fem uppskattat djurens kliniska tillstånd som kliniska poäng under minst fem till sju dagar efter insatt behandling. Fyra av studierna gjorde statistiska jämförelser av klinisk poäng vid upprepade tillfällen (22,23,25,26) och lyckades därvid inte påvisa någon effekt av NSAID. De studier som istället jämfört AUC, vilket kan anses vara ett bättre sätt att utvärdera den sammanlagda effekten än att göra upprepade statistiska jämförelser, påvisade dock signifikanta skillnader vad avser tolfenaminsyra (dubbelbehandling med 48 timmars intervall) och meloxicam (26,27). Deleforge et al. (27) uppskattade att skillnaden i AUC motsvarade en dags snabbare tillfrisknande. Selman et al. (19) utvärderade inte den kliniska effekten statistiskt men uppgav att de djur som behandlats med flunixinmeglumin var klart mer alerta under de första fyra dagarna efter behandling. Detta innebar dock inte signifikanta skillnader i kraftfoderupptag. Ingen av studierna kunde påvisa signifikant lägre återfallsfrekvens vid kompletterande behandling med NSAID (flunixinmeglumin, tolfenaminsyra, meloxicam) (20,26,27). Selman et al. (19) och Elitok & Elitok (22) fann signifikant färre undersökningar med takypné (flunixinmeglumin) respektive en lägre andningsfrekvens (karprofen) inom tre till fyra dagar medan Verhoeff et al. (21) inte kunde påvisa någon skillnad i andningsfrekvens eller artärt  $PO_2$  (flunixinmeglumin).

Endast två av undersökningarna studerade effekten på tillväxten (26,27). Från dessa förefaller inte NSAID-behandling ge högre tillväxt inom tre till fem veckor efter insatt behandling men sett över längre tid uppmätte Friton et al. (26) signifikant högre tillväxt och kroppsvikt från 70 dagar efter insatt behandling.

I de aktuella studierna har företrädesvis långtidsverkande tetracyklinpreparat används. Enligt svensk antibiotikapolicy är bensylpenicillinprokain förstahandspreparat vid luftvägssjukdom hos kalvar. Det kan inte uteslutas att effekterna av komplementär NSAID-behandling skulle kunna vara än mindre under sådana förhållanden på grund av ett tänkbart bättre behandlingsresultat med bensylpenicillin.

## Konklusion

Kompletterande behandling med NSAID kan förväntas resultera i en något snabbare normalisering av kroppstemperaturen jämfört med behandling med enbart antibiotika, men endast begränsad förbättring av djurens kliniska tillstånd. 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 infektionspanoramati i de internationella studierna överensstämmer med det i Sverige samt i vilken grad resultaten påverkas av antibiotikaval och behandlingstid. Studierna ger dock anledning till en viss försiktig optimism vad avser NSAIDs förutsättningar att reducera vävnadsskador och på längre sikt bidra till förbättrat tillstånd för djuren. Den vetenskapliga bevisningen för preparatens förmåga till dramatiska förbättringar av djurens kliniska status är dock svaga.

## Referenser

- Gallivan GJ, McDonell WN, Forrest JB. Comparative ventilation and gas exchange in the horse and the cow. *Res Veterinary Sci* 1989b;46:331–6.
- Svensson C, Lundborg K, Emanuelson U, et al. Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Prev Vet Med* 2003;58:179–97.
- Svensson C, Hultgren J, Oltenacu PA. Morbidity in Swedish dairy calves from 3 to 7 months of age, and risk factors for diarrhoea and respiratory disease. *Prev Vet Med* 2006a;74:162–79.
- Olsson S-O, Viring S, Emanuelson U, et al. Calf diseases and mortality in Swedish dairy herds. *Acta Vet Scand* 1993;34:263–9.
- Svensson C, Linder A, Olsson S-O. Mortality in Swedish dairy calves and replacement heifers. *Dairy Sci* 2006b;89:4769–77.
- Ortman K, Svensson C. Antimicrobial use in Swedish dairy calves and replacement heifers. *Vet Rec* 2004;154:136–40.
- Warnick LD, Erb HN, White ME. Association of calthood morbidity with first-lactation calving age and dystocia in New York Holstein herds. *The Kenya Veterinarian* 1994;18:177–9.
- Hultgren J, Svensson C. Calving interval and lifetime costs of reproductive failure in dairy cows in relation to heifer rearing conditions in southwest Sweden. *Repr Dom Anim* 2008, in press.
- Hultgren J, Svensson C. Heifer rearing conditions affect length of productive life in Swedish dairy cows. *Prev Vet Med* 2009;89:255–64.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. *Veterinary medicine, Saunders Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto.* 2007;10:508–15.
- Virtala AM, Grohn YT, Mechor GD, et al. The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Prev Vet Med* 1999;39:25–37.
- Bengtsson B, Viring S. Luftvägsinfektioner – "Projekt, panorama och behandlingsstrategier" Veterinärmötet, November 2000, 153–8.
- Hägglund S, Svensson C, Emanuelson U, et al. Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds. *The Vet J* 2006;172:320–8.
- Mosier DA. Bacterial pneumonia. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1997;13:483–93.
- Heegard PMH, Godson DL, Toussaint MJM, et al. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol* 2000;77:151–9.
- Elvander M. Severe respiratory diseases in dairy cows caused by infection with bovine respiratory syncytial virus. *The Vet Rec* 1996;138:101–5.
- Zecchinon L, Fett T, Desmecht FD. How Mannheimia haemolytica defeats host defence through a kiss of death mechanism. *Vet Res* 2005;36:133–56.
- Jacobsson SO, Alenius S, Ottander G, et al. *Svensk Veterinärtidning* 1989;41:641.
- Selman IE, Allan EM, Gibbs HA, et al. Effect of anti-prostaglandin therapy in experimental parainfluenza type 3 pneumonia in weaned, conventional calves. *Vet Rec* 1984;115:101–5.
- Scott PR. Field study of undifferentiated respiratory disease in housed beef calves. *Vet Rec* 1994;134:325–7.
- Verhoeff J, Wierda A, van Vulpen C, et al. Flunixin meglumine in calves with natural bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet Rec* 1986;118:14–6.
- Elitok B, Elitok ÖM. Clinical efficacy of carprofen as an adjunct to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;317–20.
- Lockwood PW, Johnson JC, Katz TL. Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *Vet Rec* 2003;152(13):392–4.
- Bednarek D, Szuster-Cielska A, Zdziszynka B, et al. The effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the cellular immunity of calves with experimentally-induced local inflammation. *Vet Immunol Immunopathol* 1999;71:1–15.

25. Bednarek D, Zdziszynka B, Kondracki M, et al. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with long-acting oxytetracycline on non-specific immunity of calves suffering from enzootic bronchopneumonia. *Vet Microbiol* 2003;96:53–67.
26. Friton GM, Cajal C, Ramirez-Romero R. Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Vet Rec* 2005;156:809–11.
27. Deleforge J, Thomas E, Davot JL, et al. A field evaluation of the efficacy of tolafenamic acid and oxytetracycline in the treatment of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol and Ther* 1994;17:43–7.

## NSAID-behandling av juverinflammation hos nötkreatur

Karin Persson Waller

### Sammanfattning

Effekten av NSAID vid klinisk mastit (juverinflammation) hos nötkreatur har främst studerats i samband med mycket tidigt insatt behandling vid höggradiga fall experimentellt inducerade med *Escherichia coli* eller *E. coli*-endotoxin. I flera sådana studier gav NSAID förbättrat allmäntillstånd, till exempel lägre rektaltemperatur och förbättrad våmmotorik. Antalet fältstudier av NSAID-behandling vid klinisk mastit är begränsat och inkluderar främst gramnegativa infektioner. Behandling med ketoprofen gav signifikant ökad andel tillfrisknade djur vid behandling av, i de flesta fall, höggradig klinisk mastit. Enligt några studier kan NSAID reducera smärtekänsligheten vid lindrig till måttlig klinisk mastit men effekten av NSAID i samband med dessa typer av mastit är inte väl dokumenterad. Bland idag tillgängliga NSAID i Sverige har karprofen, ketoprofen och meloxicam indikationen juversjukdom eller mastit hos nötkreatur.

### Introduktion

Mastit (juverinflammation) är den vanligaste sjukdomen bland svenska mjölkkor. 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 behandling bedöms effektiv. NSAID rekommenderas i dagsläget framför allt till de fall där djuret är allmänpåverkat. Det är oklart hur ofta NSAID används i fält i dag men år 2003 användes NSAID vid cirka 11 % av veterinärbehandlade mastiter (1).

I Sverige finns idag fyra NSAID registrerade för användning till lakterande nötkreatur, nämligen karprofen, flunixin, ketoprofen och meloxicam. För karprofen, ketoprofen och meloxicam anges indikationen sjukdom i juvret eller mastit. För ett av tre flunixinpreparat anges indikationen lindring av akuta inflammatoriska symtom. Ketoprofen och meloxicam kan användas till dräktiga djur medan säkerhetsstudier för dräktiga djur inte undersökts för karprofen och flunixin. Rekommendationerna för de olika preparaten skiljer i admi-

nistrationsätt, antal behandlingar och karenstider. I litteraturen finns även enstaka rapporter där andra NSAID-preparat, till exempel ibuprofen, fenylbutazon, flurbiprofen och tolfenaminsyra, använts för behandling av mastit. Bland dessa säljs tolfenaminsyra inom EU med indikationen mastit hos nötkreatur.

### Studier av effekten av NSAID i samband med mastit hos nötkreatur

Totalt finns relativt få studier publicerade och få av dessa är fältstudier med naturligt uppkomna kliniska mastiter (Tabell I–II). De flesta studier har undersökt effekten vid höggradig (både lokala och allmänna symtom) klinisk mastit experimentellt inducerad med *Escherichia coli* eller *E. coli*-endotoxin. Publicerade studier av denna typ där det ingick en kontrollgrupp som inte behandlats med NSAID presenteras i Tabell I. I de flesta av dessa studier har flunixin använts. Gruppstorleken är vanligen liten och behandlingsrutinerna varierar men i alla studier startades behandlingen innan eller mycket snart efter det att kliniska symtom uppträtt varför det är tveksamt om resultaten är applicerbara på fältet. De vanligaste observerade effekterna av NSAID var reducerad feber, förbättrad våmmotorik och minskad hjärt/andningsfrekvens.

I Tabell II presenteras publicerade fältstudier av effekten av NSAID vid höggradig klinisk mastit där det ingick en kontrollgrupp som inte behandlats med NSAID. I israeliska studier (2–4) där djuren behandlats med ketoprofen, fenylbutazon eller dipyrone/metamizol sågs en positiv effekt på tillfrisknandet, det vill säga återgång till minst 75 % av mjölkproduktionen före mastit och funktionell juverdel. Även fältstudierna inkluderar främst koliforma juverinfektioner varför effekten vid mastit orsakad av grampositiva infektioner är begränsad. I Sverige isoleras grampositiva bakterier i de flesta fall av klinisk mastit. I två grekiska studier hos får (5) eller get (6) där de flesta fallen härrörde från grampositiva infektioner försvann de kliniska symtomen snabbare efter behandling med flunixin.

Fältstudier har också gjorts där olika NSAID-preparat jämförts. Hamann & Friton (7) såg signifikant bättre kliniskt tillfrisknande två och tre dagar efter behandling av höggradig klinisk mastit med meloxicam (n = 118 kor) jämfört med flunixin (n = 118). Vidare fann Thomas et al. (www.ethicalagents.co.nz) ingen signifikant skillnad i till-

frisknande tre och sju dagar efter behandling av höggradig klinisk mastit med tolfenaminsyra (n = 50), flunixin (n = 50) eller ketoprofen (n = 50).

Det finns mycket få studier rörande effekten av NSAID vid lindrig till måttlig klinisk mastit eller subklinisk mastit. Pyörälä et al. (8) såg ingen effekt av flunixin eller fenylbutazon på infektions- eller inflammationsstatus i juvret hos 18 kor med kronisk infektiös subklinisk mastit.

### Smärta och NSAID vid mastit

NSAID har förutom antiinflammatorisk och antipyretisk effekt även analgetisk effekt men behovet av smärtlindring vid lindrig till måttlig mastit och effekten av NSAID är inte

väl dokumenterad. Bradykinin är en indikator på smärta och har uppmätts i mjölk även vid lindrig mastit och mängden ökar relaterat till symtom (9). Vidare har användning av mekaniskt stimuli på hasen på kor med mastit visat en ökad smärtkänslighet vid både lindrig och måttlig klinisk mastit (10). Om djuret behandlades med flunixin vid ett tillfälle minskade smärtkänsligheten kortvarigt i samband med lindrig mastit men inte vid måttlig mastit (10). Skillnaden i effekt kan bero på den korta behandlingstiden. En positiv effekt på smärtkänsligheten i samband med lindrig till måttlig klinisk mastit har också observerats efter behandling med meloxicam (11).

**Tabell I. Statistiskt signifikanta effekter av NSAID-behandling vid höggradig klinisk mastit hos mjölkkor experimentellt inducerad med *Escherichia coli* eller *E. coli*-endotoxin (LPS) i studier där kontrollgrupp utan NSAID-behandling ingår.**

Studietyper	Kor	Behandling (antal djur)	NSAID-effekt	Referens
<i>E. coli</i>	9	1) kontroll (3) 2) FLU (3) 2,2 mg/kg IV × 2-3; 0, 3-5, (22) t pi 3) FLPR (3) 2 mg/kg IV × 2; 0-2, 5-7 t pi	↓ feber, ↑ våmmotorik	Lohuis et al. (12).
<i>E. coli</i>	25	1) kontroll (13) 2) KAR(12) 1,4 mg/kg IV × 1; 9 t pi	↓ feber, ↑ våmmotorik, ↑ kliniskt score, (↓) mjölk PGE <sub>2</sub> , TXB <sub>2</sub>	Vangroenweghe et al. (13).
LPS	12	1) kontroll (6) 2) FLU (6) 1,1 mg/kg × 7; 2, 10, 18, 26, 34, 42, 50 t pi	↓ feber, ↓ juversvullnad, ↑ AT, ↓ mjölk TXB <sub>2</sub> , ↓ plasma PGF <sub>2α</sub> , ↓ mjölk IgG <sub>1</sub> , IgM	Anderson et al. (14,15,16).
LPS	14	1) kontroll (7) 2) FLU (7) 1,1 mg/kg × 2; 2, 10 t pi	↓ feber, ↓ juverhudtemp	Anderson & Hunt (17).
LPS	16	1) kontroll (4) 2) FLU (6) 2,2 mg/kg IV × 2; 2, 8 t pi 3) KET (6) 3 mg/kg IV × 2; 2, 8 t pi	↓ hjärtfrekvens, ↓ feber ↑ AT, ↓ juversvullnad	Ziv & Longo (18).
LPS	12	1) kontroll (6) 2) IBU (6) 25 mg/kg IV × 1; 2 t pi	↓ hjärt/andningsfrekvens, ↓ feber, ↑ eosinofilant, P, Na, totalt CO <sub>2</sub> i blod	DeGraves & Anderson (19).
LPS	20	1) kontroll (5) 2) MEL 0,25 (5), 0,5 (5) 1 (5) mg/kg IV × 1; 4 t pi	↑ andningsfrekvens, ↑ våmmotorik, ↓ mjölkTXB <sub>2</sub>	Banting et al. (20).
LPS	18	1) kontroll (9) 2) FLU (9) 2,2 mg/kg IV × 1 snarast efter kliniska symtom	↓ hjärtfrekvens, ↓ feber, ↑ våmmotorik	Wagner & Apley (21).

AT = allmäntillstånd, FLU = flunixin, FLPR = flurbiprofen, IBU = ibuprofen, IM = intramuskulärt, IV = intravenöst, KAR = karprofen, KET = ketoprofen, LPS = lipopolysackarid, MEL = meloxicam, PG = prostaglandin, pi = post infektion/inokulation, t = timmar, TX = tromboxan.

**Tabell II. Statistiskt signifikanta effekter av NSAID-behandling vid naturligt uppträdande huvudsakligen höggradig klinisk mastit hos mjölkkor i studier där kontrollgrupp utan NSAID-behandling ingår. I samtliga studier behandlades alla djur med antibiotika.**

Studietyper	Kor	Behandling (antal djur)	NSAID-effekt	Referens
Fältstudie	100 ffa G-	1) kontroll (43) 2) KET (57) 2 g IM/d × max 5	NS (OR 2,6; CI 0,53-13,10)	Shpigel (2).
Fältstudie	80 ffa G-	1) kontroll (41) 2) KET (39) 2 g IM/d × max 5	↑ Tillfrisknande (OR 6,8; CI 1,45-31,4)	Shpigel (2).
Fältstudie (toxisk mastit)	45 ffa G-	1) kontroll (15) 2) FLU (15) 1 g IV × 1 3) FEN (15) 4 g IV × 1	NS	Dascanio et al. (22).
Fältstudie	513 ffa G-	1) kontroll (253) 2) FEN (66) 4 g/d IM × max 5 3) DIP (194) 20 g/d IM × max 5	(†) Tillfrisknande (FEN: OR 2,4; p = 0,054; DIP: 1,7; p = 0,060)	Shpigel et al. (3).
Fältstudie (toxisk mastit)	54 ffa G-	1) vätska IV (18) 2) vätska IV + FLU (18) 1 g IV/d × 2 3) FLU (18) 1 g IV/d × 2	NS	Green et al. (23).
Fältstudie	228 G-	1) kontroll (31) 2) NSAID (197) NSAID × 1/d × max 5 (KET(2 g/d)/DIP(20 g/d)/FEN(4 g/d)	↑ Tillfrisknande (OR 2,8; CI 1,12-6,79)	Shpigel et al. (4) <sup>1</sup> .

CI = confidence interval, DIP = dipyron/metamizol, FEN = fenylbutazon, FLU = flunixin, G- = gramnegativa bakterier, IM = intramuskulärt, IV = intravenöst, KET = ketoprofen, NS = not significant.

<sup>1</sup> Materialet är till stora delar samma som i Shpigel 1994 och Shpigel et al. 1996 (2,3).

## Referenser

1. Landin H. Mastitbehandling i svensk mjölkproduktion. *Sv Vet Tidn* 4;19–25.
2. Shpigel NY. Anti-inflammatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Res Vet Sci* 1994;56:62–8.
3. Shpigel NY, Winkler M, Saran A, et al. The anti-inflammatory drugs phenylbutazone and dipyrone in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Zentralbl Veterinarmed A* 1996;43:331–6.
4. Shpigel NY, Winkler M, Ziv G, et al. Relationship between in vitro sensitivity of coliform pathogens in the udder and the outcome of treatment for clinical mastitis. *Vet Rec* 1998;142:135–7.
5. Fthenakis GC. Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of ovine mastitis. *J Vet Pharmacol Ther* 2000;23:405–7.
6. Mavrogianni VS, Alexopoulos C, Fthenakis GC. Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of caprine mastitis. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27:373–5.
7. Hamann J, Friton GM. Klinische Wirksamkeit nicht steroidaler Antiphlogistika beim Vorliegen acuter Mastitiden. *Prakt Tierarzt* 2003;84:390–6.
8. Pyörälä S, Pätälä J, Sandholm M. Phenylbutazone and flunixin meglumine fail to show beneficial effects on bovine subclinical mastitis. *Acta Vet Scand* 1988;29:501–3.
9. Eshraghi HR, Zeitlin IJ, Fitzpatrick JL, et al. The release of bradykinin in bovine mastitis. *Life Sci* 1999;64:1675–87.
10. Fitzpatrick JL, Young FJ, Eckersall D, et al. Recognising and controlling pain and inflammation in mastitis. *Proc Brit Mast Conf* 1998;36–44.
11. Anonym. (WO/2006/000306) Use of meloxicam in veterinary medicine for the treatment of inflammatory painful diseases. [www.wipo.int](http://www.wipo.int).
12. Lohuis JA, Van Leeuwen W, Verheijden JH, et al. Flunixin meglumine and flurbiprofen in cows with experimental *Escherichia coli* mastitis. *Vet Rec* 1989;124:305–8.
13. Vangroenweghe F, Duchateau L, Boutet P, et al. Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in primiparous cows. *J Dairy Sci* 2005;88:2361–76.
14. Anderson KL, Smith AR, Shanks RD, et al. Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin-induced bovine mastitis. *Am J Vet Res* 1986a;47:1366–72.
15. Anderson KL, Kindahl H, Smith AR, et al. Endotoxin-induced bovine mastitis: arachidonic acid metabolites in milk and plasma and effect of flunixin meglumine. *Am J Vet Res* 1986b;47:1373–7.
16. Anderson KL, Smith AR, Shanks RD, et al. Endotoxin-induced bovine mastitis: immunoglobulins, phagocytosis, and effect of flunixin meglumine. *Am J Vet Res* 1986c;47:2405–10.
17. Anderson KL, Hunt E. Anti-inflammatory therapy in acute endotoxin-induced bovine mastitis. *Vet Res Commun* 1989;13:17–26.
18. Ziv G, Longo F. Comparative clinical efficacy of ketoprofen and flunixin in the treatment of induced *E. coli* endotoxin mastitis in lactating dairy cows. *Proc Congres Société Française de Buiatrie* 1991;207–8.
19. DeGraves FJ, Anderson KL. Ibuprofen treatment of endotoxin-induced mastitis in cows. *Am J Vet Res* 1993;54:1128–32.
20. Banting A, Schmidt H, Banting S. Efficacy of meloxicam in lactating cows with *E. coli* endotoxin induced mastitis. *J Vet Pharmacol Ther* 2000;23(Suppl 1):E4.
21. Wagner SA, Apley MD. Effects of two anti-inflammatory drugs on physiologic variables and milk production in cows with endotoxin-induced mastitis. *Am J Vet Res* 2004;65:64–8.
22. Dascanio JJ, Mechor GD, Grohn YT, et al. Effect of phenylbutazone and flunixin meglumine on acute toxic mastitis in dairy cows. *Am J Vet Res* 1995;56:1213–8.
23. Green MJ, Green LE, Cripps PJ. Comparison of fluid and flunixin meglumine therapy in combination and individually in the treatment of toxic mastitis. *Vet Rec* 1997;140:149–52.

# Kalvningsförlamning hos mjölkkor

Kristina Forslund

## Historik, klinisk bild, etiologi, patogenes samt faktorer som påverkar risken för kalvningsförlamning

Kalvningsförlamning hos ko beskrevs troligtvis första gången av Peter Hernquist på 1700-talet. Kalvningsförlamning hos mjölkkor uppträder 24 timmar före till 72 timmar efter kalvning och karaktäriseras av upphörd aptit och oförmåga att stå samt hypokalcemi. Empiriskt har man funnit att insufflation av juvret eller en kalciuminfusion höjer kalciumhalten i blodet och ger djuret rörelseförmågan åter. Någon kalciumbrist i musklerna på pareskorna har inte påvisats (1) och det "räcker" vanligtvis med 8 g Ca<sup>2+</sup> för att en ko på 600–700 kg skall resa sig upp.

Ålder, ras, felaktig utfodring och stress är riskfaktorer för klinisk manifest sjukdom.

Den puerperala paresens prevalens är beroende av ras. Innan frekvent användning av profylaxpreparat som på olika sätt höjer kalciumnivån i blodet runt partus var rasskillnaderna: Jerseykor 20–30 %, SKB cirka 25 %, SRB 8–10 % och SLB 3–4 %. Risken för pares är således högst hos de raser som mjölkar den fetaste mjölken och lägst hos de raser som ger kvantitativt mest mjölk per ko.

Den klinisk-fysiologiska effekt man ser av en Ca-infusion till en ko med puerperal pares påminner farmakologiskt om när man tillför ett parasympatomimetiskt ämne.

Etiologin till kalvningsförlamning på ko är inte utredd. Däremot vet vi att profylax i form av olika perorala beredningar med kalcium som ges i anslutning till kalvning eller på annat sätt kan hålla kalciumhalten normal (exempelvis D-vitamininjektioner) i samband med partus motverkar förlamningen.

Patogenesen förblir oklar. Sjukdomsbilden att kor blir förlamade vid hypokalcemi medan exempelvis tikar får kramper genom ökad neuromuskulär aktivitet (2) förklaras i läroböcker om patologi med att kor har "basic physiological differences in the function of the neuromuscular junction" men vad framgår ej. Man har heller ingen förklaring till att hypokalcemi på unga idisslare, som fungerar som ett enmätigt djur, ger kramper och inte förlamning.

Farmakologisk behandling med kalciumpreparat av kor skall alltid kompletteras med att de kor som inte direkt reser sig vänds regelbundet på en mjuk ströbädd. Detta för att undvika tryckskador med ett utdraget sjukdomsförlopp. NSAID-behandling är inte indicerad vid kalvningsförlamning.

Hypokalcemi i mittlaktation med förlamning kan också förekomma, då i samband med kronisk magnesiumbrist och/eller diarré.

## NSAID och förlamningstillstånd hos idisslare

En ko som efter tre behandlingar mot kalvningsförlamning inte reser sig upp betecknas som en "långliggare" (Downer cow). Dessa djur har ofta en normal kalciumhalt i blodet men förhöjda CK och ASAT på grund av vävnadsskador på kropps- eller hjärtmuskelceller. De kan också ha kraftig leverförfettning (3). För dessa djur skulle en palliativ behandling med NSAID kunna tänkas om man väljer ett preparat vars metabolism inte interfererar med nedsatt leverfunktion.

Det finns ingen underbyggd vetenskaplig teori varför kor med kalvningsförlamning skulle behandlas med NSAID, inte heller någon dokumenterad beprövad erfarenhet att NSAID skulle kunna påverka sjukdomsförloppet.

Om däremot djuret har ett förlamningsliknande tillstånd, på grund av inflammation i muskler och leder eller av någon annan orsak än hypokalcemin, kan ett antiinflammatoriskt preparat komma ifråga. I tropiskt klimat vid exempelvis ephemeral feber, en vektorburen virus, rhabdovirus (*Ephemerovirus*) som ger serofibrinösa polyserositer, har man visat god effekt med ketoprofenbehandling (4). Även fenylbutazon och flunixinmeoglumin rekommenderas (5).

NSAID skall användas med försiktighet till djur med lever- och njurskador, vilket skulle kunna innebära att försiktighet bör iaktas om det skall användas till kor med leverförfettning, vilket ofta förekommer i samband med kalvningsförlamning och "långliggare".

## Referenser

1. Kowalczyk DF, Mayer GP. Cation concentration in skeletal muscle of paretic and non paretic cows. *Am J Vet Res* 1972;33:751–7.
2. Holick MF, Krane SM, Potts JT Jr. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: calcium-regulating hormones in *Harrison's Principles of internal medicine*, Int. ed. McGraw-Hill, 1998, ISBN 0-07-116244-5.
3. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. Metabolic diseases chap. 29, in *Veterinary Medicine*, ed. Saunderson, 2007, ISBN 10:7020 2777 4.a).
4. Fenwick DC, Daniel RC. Evaluation of the effect of ketoprofen on experimentally induced ephemeral fever in dairy heifers. *Aust Vet J* 1996;75:221–3.
5. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW et al. Diseases associated with viruses and chlamydia in veterinary medicine, ed. Saunderson, 2007, ISBN 10:7020 2777 4.b).

# NSAID vid klöv- och bensjukdomar hos nötkreatur

Christer Bergsten

## Hälta

Klövsjukdomar är speciellt vanligt förekommande hos mjölkkor men kan också ses hos andra nötkreatur som kött-djur och amkor. Klövsjukdomar är smärtsamma framför allt vid belastning vilket ger sig tillkänna som olika grad av rörelsestörning (hälta). Även benskador som hasledsbursit, hos framför allt mjölkkor, är en vanlig orsak till hälta. Kor som är halta har svårt att söka föda och lösgående djur drabbas speciellt hårt om de inte tas om hand och behandlas i tid. Hälta utgör ett stort djurskyddsproblem och klöv- och benproblem som ger upphov till hälta måste med alla kända medel förebyggas.

## Indikationer för behandling med NSAID vid klöv- och bensjukdomar som orsakar hälta

NSAID kan användas för att minska smärta och därmed de kliniska symtomen på hälta. NSAID kan också användas för att dämpa den lokala inflammatoriska reaktionen vid flera klöv- och bensjukdomar. Fång – inflammation i läderhuden – är en av de vanligaste klövsjukdomarna och dess patologi liknar i mångt och mycket den hos fång hos häst. Vid medicinsk behandling av fång hos häst spelar NSAID en central roll och fång hos nötkreatur är också en indikation för användning av flera NSAID-preparat enligt FASS Vet. Emellertid är akut fång ovanligt hos nötkreatur och i stället förekommer ett mer utdraget kroniskt förlopp där de sekundärt uppkomna klöv-hornskadorna som t.ex. klövsulesår utgör huvudproblemen. Vid infektiösa klövsjukdomar som klövspaltflegmon och digital dermatit samt infektioner i hasområdet med inflammatoriska förändringar, vilka i första hand kräver antibiotikabehandling, kan NSAID användas som komplement.

## Vetenskapliga studier av NSAID-behandling vid hälta hos nötkreatur

Litteraturen över NSAID-behandling av klöv- och benproblem vid hälta är minst sagt sparsam men de tre vetenskapliga arbeten som redovisas nedan är relativt nyligen publicerade och belyser användning av NSAID väl inom problemområdet.

Whay med flera (1) studerade 40 halta mjölkkor som samtliga behandlades enligt gängse sätt för klövsulesår eller andra vanligt förekommande klövsjukdomar. Dessutom behandlades hälften av djuren, slumpvis utvalda, med NSAID (ketoprofen) under tre dagar. Utöver rörelsemönstret mättes smärteförnimmelsen (hyperalgesin) indirekt genom förändring av den nociceptiva smärtröskeln. Graden av hälta minskade hos samtliga djur och ingen direkt förbättrad effekt sågs med NSAID. En signifikant minskning av hyperalgesin, jämfört med det initiala värdet, sågs hos de NSAID-behandlade djuren vid tre mätillfällen, vilket inte sågs hos kor utan NSAID-behandling. Dock var det ingen skillnad mellan NSAID-behandlade och obehandlade kor vid varje enskilt mätillfälle. I en tidigare studie av samma författare (2) visades att smärtröskeln (hyperalgesin) utan NSAID-

behandling, skilde sig väsentligt hos kor med olika typer av klövsjukdomar. Hos kor med infektiösa klövsjukdomar som behandlats normaliserades smärtröskeln relativt snabbt. Dock hade kor med mer kroniska klövsjukdomar som klövsulesår en sänkt smärtröskel mer än en månad efter behandlingstillfället och även efter det att den synbara skadan var läkt, vilket illustrerar effekten av sekundär hyperalgesi (3).

Flower med flera (4) studerade 68 kor med hälta orsakade av olika klövsjukdomar. Korna behandlades med NSAID i olika dos – före, under och efter klövbehandling – och förändringar av hälta observerades och bedömdes vid varje tillfälle med flera olika parametrar. Resultaten visade en signifikant men marginell förbättring av hältan vid den högsta NSAID-dosen (3,0 mg ketoprofen/kg kroppsvikt). Sekundära kroniska effekter av hältan, såsom muskelatrofi, skulle enligt författarna kunna förklara den dåliga effekten av NSAID för att minska hältan.

Resultaten från Feist (5) gav visst stöd för att NSAID-behandling (ketoprofen) i samband med operation av grava klövskadorna gav smärtlindring. I förhållande till andra opererade men placebobehandlade djur hade de NSAID-behandlade djuren ett beteende som indikerade mindre smärta och de belastade den opererade foten bättre. Avlastningen av det opererade benet var emellertid mindre påtaglig hos en ko i rörelse än hos en stillastående, vilket skulle kunna styrka tesen att halta kor premierar att kunna förflytta sig (från en predator i en hotsituation) och därmed bortser från eller inte alltid visar tecken på smärta.

## Sammanfattning

NSAID hade endast en mindre mildrande effekt vid hälta. En sänkt smärtröskel (utvecklande av hyperalgesi) hos halta kor med klövsjukdomar motverkades med behandling av NSAID. Det är av största vikt att orsaken bakom hältan först diagnostiseras och behandlas med traditionella metoder innan ställning tas till om en eventuellt kompletterande NSAID-behandling ska sättas in som smärtlindring. Att behandla med *enbart* NSAID utan att ha en diagnos och utan att åtgärda den bakomliggande klövsjukdomen (t.ex. antibiotikabehandla en infektiös process eller avlasta en smärtande klöv genom att applicera en klots på den friska klöven) kan istället förlänga djurets lidande och försämra prognosen.

## Abstract

Lameness due to painful claws and legs is an important welfare problem and is commonly seen in dairy cattle. NSAID treatment of cattle lameness is sparsely studied in the scientific literature. Three recent scientific papers show moderate effect of NSAID treatment in reducing lameness in cattle. One paper describes a significantly increased nociceptive threshold (reduced hyperanalgesia) compared to initial values in lame animals with different claw diseases when

using NSAID compared to an untreated group. It is imperative in treating lame cattle that the lameness-causing lesions are correctly diagnosed and adequately treated before considering complementary NSAID-treatment. Using NSAID alone while neglecting conventional treatment such as antibiotics when infected processes, or application of a block on a healthy claw to unload a sole ulcer, can prolong suffering, healing and impair prognosis of locomotor diseases.

## Referenser

1. Whay HR, Webster AJ, Waterman-Pearson AE. Role of ketoprofen in the modulation of hyperalgesia associated with lameness in dairy cattle. *Vet Rec* 2005;157:729–33.
2. Whay HR, Waterman AE, Webster AJ, et al. The influence of lesion type on the duration of hyperalgesia associated with hindlimb lameness in dairy cattle. *Vet J* 1998;156:23–9.
3. Vinuela-Fernandez IE, Jones Welsh EM, Fleetwood-Walker SM. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *Vet J* 2007;174:227–39.
4. Flower FC, et al. Analgesics improve the gait of lame dairy cattle. *J Dairy Sci* 2008;91:3010–4.
5. Feist M, 2004. Untersuchungen zum schmerzausdrucksverhalten bei kuhen nach klauenoperationen. Doktor, Ludvig Maximilians Universität, Munchen.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket  
2001–2009 finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Användning av NSAID till får

Katarina Gustafson

## Sammanfattning

Tillgången på litteraturuppgifter avseende användning av NSAID till får är mycket begränsad, vilket framför allt förklaras med svårigheten att mäta preparatens helhetseffekt (1). Positiva effekter har dock rapporterats vid såväl behandling av produktionssjukdomar (2) som vid operativa ingrepp (3,4). Dokumenterade rekommendationer av preparat och doser redovisas i tabellform. Kliniskt verksamma veterinärer ger vidare samstämmiga uppgifter om goda resultat efter behandling av får med NSAID.

## Begränsad dokumentation

Det finns endast en ringa mängd dokumentation avseende effekt av NSAID till får, och därmed är även användningen relativt liten (1,5,6).

Bristen på studier i ämnet kan bero på att behovet uppfattas som begränsat, att kostnaden är för hög eller att lämpliga preparat saknas. Den kanske främsta förklaringen torde finnas i svårigheten att mäta preparatens helhetseffekt (1). Vid behandling med NSAID har man dock kunnat mäta effekter såsom snabbare tillfrisknande, vilket påvisats vid behandling av akut juverinflammation (2). Sänkt smärtekänslighet har vidare påvisats i såväl experimentella modeller (7) som vid behandling av produktionssjukdomen fotröta (8).

## Ofta i kombination med antibiotika

NSAID används oftast till får i kombination med antibiotika, och många betydande produktionssjukdomar som juverinflammation, fotröta och lunginflammation anses orsaka smärta av betydande omfattning (1).

En fältundersökning av behandling av juverinflammation hos tackor med flunixin eller ketoprofen i kombination med antibiotika, jämfört med bara antibiotika, har visat på positiva effekter av NSAID. Tackor som fick flunixin eller ketoprofen som komplement till antibiotika visade signifikant snabbare tillfrisknande än de som bara fick motsvarande antibiotikum (2).

## Smärtlindring vid operativa ingrepp

Vid så kallad mulesing, dvs. kirurgiskt avlägsnande av ullbeklädd hud utanför perineum för att minska fluglarvsangrepp, fann man i en studie att flunixin eller karprofen 90 minuter före ingreppet minskade vissa reaktioner såsom onaturlig kroppshållning. I kombination med lokalbedövning uteblev även stegring av kortisolhalter i plasma (4). Samma författare har dock i en senare studie konkluderat att meloxicam och tolfenamisyra 45 minuter före mulesing inte har någon effekt på vare sig beteende/kroppshållning eller stressrespons mätt i kortisolhalt i plasma (6). Utebliven analgetisk effekt i den senare rapporten sågs eventuellt bero på alltför omfattande vävnadsskada, för låg dos eller lång absorptionstid i skadad vävnad.

Vid laparoskopi, som oftast innebär mindre vävnadsskada,

kan kortisolstegring i plasma minskas genom att ketoprofen ges 20 minuter före ingreppet (3).

Vad gäller acetylsalicylsyra finns MRL (maximum residue limit)-värde för alla livsmedelsproducerande djur utom fisk, men substansen ska ej användas till djur som levererar mjölk för human konsumtion. Hos nöt och get rekommenderas dosen 100 mg/kg 2 ggr/d. Studier på får är begränsade, och extrapolering för användning till får bedöms resultera i osäker effekt och opraktisk mängd (5). Det senare gäller förstås även nöt och get.

## Val av preparat och dosering

Jämförande studier av olika NSAID:s effekter vid behandling av får saknas. Dosering inklusive doseringsintervall anges med försiktighet, ibland baserat på extrapolering från rekommendationer till andra djurslag och oftast utan hänsyn till samtidig behandling med andra preparat (9,6). Sammanställning av tillgängliga data inklusive referenser ges i Tabell I.

## Kliniska erfarenheter

Tjugofyra veterinärer med klinisk erfarenhet av djurslaget får, varav sexton från Sverige och ett fåtal från Norge och Storbritannien, ombads ge synpunkter på användning av NSAID till får. Fem svarade inte och fem uppgav att erfarenhet i ämnet saknades. Övriga 14 återgav en påfallande positiv inställning.

Goda resultat erhöles efter användning i kombination med antibiotika vid infektioner såsom juverinflammation, lunginflammation, listerios och orf med affekterade spenar. Även vid problem som bäckenfogsupplösning, benbrott och fång var behandlingsresultatet mycket gott. Dramatisk förbättring av allmäntillståndet, återvunnen aptit och digivningsförmåga samt ökad rörlighet rapporterades. Preparaten användes i huvudsak med samma dosering som från nöt och utgjordes av i första hand flunixin och meloxicam, men även karprofen, ketoprofen och acetylsalicylsyra.

Uttalanden som ”NSAID till får kan förändra symtombilden helt” ger vid handen att även detta djurslag torde vara målgrupp för substansgruppen i fråga.

**Tabell I. Doseringsförslag avseende NSAID till får.**

Acetylsalicylsyra	100 mg/kg × 2 (9)
Flunixin	2–4 mg/kg iv i 1–2 d (10,11) 1–2,2 mg/kg iv/im × 1 i 3 d (9) 1,8–2,3 mg/kg im i 2 d (2) 1 mg/kg iv (7)
Karprofen	0,7–4 mg/kg sc/iv (10) 0,7 mg/kg iv (7)
Ketoprofen	2,5 mg/kg iv (10) 3 mg/kg iv/im × 1 i 3 d (9) 3,3 mg/kg iv/im × 1 i 3 d (12)
Meloxicam	0,2–0,5 mg/kg sc (10) 0,5 mg/kg sc (6)
Tolfenamisyra	Tolfenamisyra 2 mg/kg im (6)

## Referenser

1. Fitzpatrick JF, Scott M, Nolan A. Assessment of pain and welfare in sheep. 6th International Sheep Veterinary Congress 2005:56–60.
2. Fthenakis GC. Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of ovine mastitis. J Vet Pharmacol Ther 2000;23:405–7.
3. Stafford KJ, Chambers JP, Sylvester SP, et al. The stress caused by laparoscopy in sheep and its alleviation. N Z Vet J 2006;54:109–13.
4. Paull DR, Lee C, Atkinson SJ, et al. The effect of a topical anaesthetic formulation, systemic flunixin and carprofen, singly or in combination, on cortisol and behavioural responses of Merino lambs to mulesing. Aust Vet J 2007;85:98–106.
5. Ranheim B. Finnes det alternativer till paralgin forte og globoid ved smertebehandling av sau? Praksisnytt 2007;12:1921.
6. Paull DR, Lee C, Atkinson SJ, Fisher AD. Effects of meloxicam or tolfenamic acid administration on the pain and stress responses of Merino lambs to mulesing. CSIRO Livestock Industries, FD McMaster Laboratory, Armidale, NSW 2350. Australia. Aust Vet J. 2008;86:303–11.
7. Welsh EM. Effects on non-steroidal anti-inflammatory drugs on the hyperalgesia to noxious mechanical stimulation induced by the application of a tourniquet to a forelimb of sheep. Res Vet Sci 1994;57:285–91.
8. Welsh EM. Effect of flunixin meglumine on the thresholds to mechanical stimulation in healthy and lame sheep. Res Vet Sci 1995;58:61–6.
9. Ranheim B, Haga HA, Smith AJ, et al. Medikamentell smertebehandling av dyr. Felleskatalogen over preparater i veterinærmedisinen 2006–2007:55e–65e.
10. Earl J. Analgesics in sheep. Proceedings of the Sheep Veterinary Society 2000;24:47–50.
11. Grant C, Upton RN, Kuchel TR. Efficacy of intramuscular analgesics for acute pain in sheep. Aust Vet J 1996;73:129–32.
12. Damian P, Craigmill AL, Riviere JE. Extralabel use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Am Vet Med Assoc 1997;211:860–1.

Prenumerera på nyheter från Läkemedelsverket  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# NSAID-behandling av gris

Claes Fellström och Arne Persson

Denna artikel beskriver indikationer för användning av smärtstillande läkemedel (NSAID) på grisar. Läkemedlens verkningsmekanism och vanligaste biverkningar beskrivs kort, och därefter följer en genomgång av litteratur om läkemedlens terapeutiska effekt, framför allt när det gäller Postpartum dysgalactia syndrome (PPDS, tidigare benämning MMA – mastit-metritagalakti), luftvägssjukdomar och ledinflammationer hos grisar. Noteras bör att den vetenskapliga dokumentationen i många fall är bristfällig eller saknas helt. Stort behov föreligger av kliniska studier för att kunna fastställa behandlingsrekommendationer för gris.

I Sverige bedrivs djursjukvård i grisbesättningar i huvudsak genom delegerad läkemedelsanvändning. Reglerna för veterinärens tillhandahållande av läkemedel regleras genom Jordbruksverkets föreskrift C15. Av föreskriften framgår att läkemedel får tillhandahållas eller förskrivas till djurhållare som genomgått kurs enligt 27 §, för maximalt åtta veckors förbrukning (under i föreskriften angivna förutsättningar). I C15 föreskrivs att veterinären får tillhandahålla läkemedel som är avsedda för injektion vilket enligt Jordbruksverket inkluderar NSAID.

## Verkningsmekanismen hos NSAID

Flunixin, ketoprofen och meloxicam verkar genom att hämma enzymet cyklooxygenas, som deltar i metabolismen av arakidonsyra och därmed i syntesen av en rad prostaglandiner. Prostaglandinerna har varierande effekter, bland annat sensibilisering av inflammatorisk vävnad, ökad lokal smärtskänslighet, hyperemi och ödem samt feber. Förutom smärtlindrande effekt, hämmar NSAID dessutom inflammatoriska tillstånd och verkar febernedsättande (1).

## Biverkningar vid behandling med NSAID Irritation av ventrikelslemhinnan

Långvarig behandling av människor med NSAID kan medföra patologiska förändringar av ventrikelslemhinnan (2). Det har också visats att kortvarig behandling med höga doser (2–3 gånger den rekommenderade dosen) kan medföra erosioner av ventrikelslemhinnan hos grisar (3, citerat av Busch 2006 [1]). Behandling med NSAID bör därför som huvudregel endast vara kortvarig, och de rekommenderade doserna för godkända NSAID-preparat bör inte överskridas.

## Andra biverkningar

Undersökningar tyder på att långvarig behandling med NSAID kan hämma läkning av skadat ledbrosk och benfrakturer (2). I litteraturen har det också föreslagits en koppling mellan användning av NSAID läkemedel på människor och utveckling av septisk streptokockinfektion och chock. Detta skulle kunna orsakas av en neutrofilhämmande effekt av NSAID-läkemedel (4,5).

## NSAID-behandling vid PPDS (Postpartum dysgalactia syndrome, MMA – mastit-metritagalakti)

PPDS (Postpartum dysgalactia syndrome, tidigare benämnt MMA) är ett syndrom som drabbar suggan under de första 48–72 timmarna efter förlossningen. PPDS utgör ett hot mot suggans hälsotillstånd strax efter förlossningen och har även negativa konsekvenser för spädggrisarna som helt är beroende av suggans produktion av råmjölk och mjölk. I Sverige har olika sjukdomsförebyggande åtgärder minskat incidensen sedan 1970- och 1980-talen då man rapporterade en genomsnittlig insjuknandeincidens på 12,8 % med en besättningsvariation mellan 0,5 % och 50 % (17). En omfattande dansk studie där 80 000 grisingar studerades visade på en incidens av 9,5 % (16).

Den kliniska bilden karaktäriseras av slöhet, foderleda, ökad rektaltemperatur och minskad mjölkproduktion samtidigt som suggan blir ovillig att ge di till sina spädggrisar. Vid en noggrann klinisk undersökning av suggans juver finner man ofta någon eller några juverdelar som uppvisar svullnad, rodnad och ömhet. Suggans ömhet i juvret kopplat till hennes nedsatta allmäntillstånd får till följd att hon lägger sig i bröstläge och förhindrar därmed spädggrisarnas försök att dia. Juverinflammation anses därför utgöra en väsentlig del av syndromets etiologi (15). Gramnegativa bakterier, framför allt *Escherichia coli*, har i flera vetenskapliga undersökningar påvisats i mjölkprov från suggor som insjuknat med PPDS under de första 48–72 timmarna efter förlossningen (15,19–21). Likaså har gramnegativa bakterier isolerats i samband med bakteriologisk undersökning av juvervävnad genomförd postmortalt på sugga dagarna efter förlossningen. Endotoxin från *E. coli* utgör en väsentlig del i det patofysiologiska förloppet. Endotoxin i låga doser från *E. coli* har i experimentella studier påtagligt undertryckt sekretionen av prolaktin (18). Suggans mjölkproduktion är under hela laktationen beroende av att prolaktin frisätts. En nedsatt mjölkproduktion medför omgående att spädggrisarna börjar svälta.

Få vetenskapliga publikationer berör NSAID-behandling vid PPDS. Young (22) och Hirsch et al. (23) visade att behandling av suggan med flunixin respektive meloxicam ökade smågrisarnas överlevnad. Praktisk svensk erfarenhet från ansvariga besättningsveterinärer inom smågrisproduktionen tyder på bra effekt av behandling med NSAID på suggans välbefinnande och därigenom smågrisarnas överlevnad.

De terapeutiska åtgärder som vidtas syftar främst till att återställa mjölkproduktionen. NSAID utgör, tillsammans med oxytocin som omgående stimulerar mjölknedsläpp, en väsentlig del av den farmakologiska terapin. Ketoprofen (Comforion vet. och Romefen vet.) har antiinflammatorisk och antipyretisk effekt vid behandling av sugga med PPDS. Meloxicam (Metacam) har också indikationsområde PPDS och rekommenderas då i kombination med lämpligt antibio-

tikum. Om suggans allmäntillstånd är nedsatt, ofta vid en uppmätt rektaltemperatur > 40 °C, kompletteras som regel nämnda terapi med antibiotika som injiceras under några dagar. När suggans allmäntillstånd är opåverkat eller endast lindrigt påverkat och spädgrisarna fortfarande får di NSAID i kombination med oxytocin oftast ett tillräckligt terapival. Suggans rektaltemperatur är då inom intervallet 39,5–40 °C. NSAID utgör därför ett välkommet farmakum som tillsammans med oxytocin minskar onödigt användande av antibiotika och därmed minskar risken för resistensutveckling av den bakterieflora som finns i grisarna och deras omgivande miljö.

Det är även viktigt att det förebyggande djurhälsovårdsarbetet avspeglar behovet hos den högdräktiga suggan och hos suggan som nyligen grisat. Här måste man beakta utfodringsrelaterade rekommendationer och råd om miljöförbättrande åtgärder. All rådgivning syftar till att minska incidensen av PPDS.

### NSAID-behandling vid ledsjukdom hos gris

I litteraturen finns endast ett fåtal undersökningar beskrivna som berör behandling av gris med NSAID mot ledsjukdomar. När det gäller behandling med NSAID-läkemedel av gris mot infektiösa/septiska ledinflammationer har författarna inte hittat någon beskrivning i den vetenskapliga litteraturen.

### Aseptiska ledsjukdomar

Aseptiska ledsjukdomar är vanliga hos slaktsvin och gyltor och också hos äldre djur. I många fall är det svårt att få en säker diagnos vid hälsa utan feber hos gris. Orsakerna utgör ett brett spektrum av diagnoser som osteokondros, osteoartros, osteomalaci, aseptisk artrit, septisk artrit, frakturer, neurogena skador, E-vitaminbrist och virusinfektioner som Teschen/Talfansjuka. För den behandlande veterinären utgör diagnostiken under fältmässiga förhållanden därför ett problem.

En dansk undersökning har visat att galtar med aseptisk artrit blir ohalta snabbare om de behandlas med flunixin (6, citerat av Busch 2006 [1]). På samma sätt har en tysk undersökning visat att behandling med meloxicam ledde till snabbare läkning av halta suggor och slaktsvin (7). I båda undersökningarna ingick endast feberfria djur, som inte behandlades med antibiotika. I en fallrapport från Kanada (8) beskrivs mycket bra klinisk effekt vid långtidsbehandling med ketoprofen av en Duroc-galt med osteochondrosis dis-sicans.

Praktisk svensk erfarenhet visar på goda resultat vid användning av NSAID på gyltor (70–120 kg) och ungsuggor med hälsa utan feber. NSAID-behandling är dock bara ett komplement till andra viktiga åtgärder som exempelvis sjukbox och mjukt underlag.

### Septisk ledinflammation hos spädgris

Cirka 10 % av smågrisarna i Sverige behandlas för hälsa med antibiotika. Hälsan beror oftast på infektioner i leder och klövar, ofta orsakade av streptokocker. Det förekommer idag att antibiotikabehandlingen kombineras med NSAID-preparat för att öka det allmänna välbefinnandet och bidra till ett snabbare tillfrisknande. För behandling med NSAID av

spädgris med bakteriellt orsakad ledinflammation saknas dock evidens, varför sådan behandling i dagsläget inte kan rekommenderas.

### NSAID-behandling vid luftvägssjukdomar hos gris

Luftvägsinfektioner på grisar i Sverige orsakas till stor del av *Mycoplasma hyopneumoniae* och *Actinobacillus pleuropneumoniae*. I slaktskadestatistiken registreras lunginflammation och/eller pleurit hos 5–10 % av alla slaktade grisar. Användningen av NSAID för behandling av gris med luftvägsinfektion torde dock vara mycket begränsad i Sverige.

En grekisk undersökning tyder på att behandling med meloxicam av smågrisar och slaktsvin med luftvägssjukdom kan medföra färre behandlingar, lägre dödlighet och färre lesioner i lungorna vid slakt (9). I undersökningen gjordes en jämförelse mellan behandling med enbart antibiotika, och kombinationsbehandling med både antibiotika och meloxicam i en besättning med endemiskt förekommande PRRSV, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, och *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP). I en annan challenge-studie från Holland (10) med APP studerades effekten av flunixin och ketoprofen. I försöket hade ketoprofen, men inte flunixin, en antipyretisk effekt, samtidigt som de ketoprofenbehandlade grisarna uppvisade mindre nedgång i foderkonsumtionen jämfört med kontrollerna.

Experiment tyder dessutom på att behandling med meloxicam kan begränsa förekomsten av lesioner i lungorna vid infektion med *Actinobacillus pleuropneumoniae* (11). Dessa resultat överensstämmer också väl med en rad undersökningar på nötkreatur med luftvägssjukdomar. De tyder också på att det är effektivare att behandla med både NSAID och antibiotika än med enbart antibiotika (12–14). Enligt dessa undersökningar kan den kombinerade behandlingen resultera i snabbare restitution, färre recidiv och färre förändringar i lungorna.

### Diskussion

Användning av smärtstillande läkemedel kan sannolikt förbättra välfärden hos grisar med såväl PPDS, luftvägsinfektion som ledinflammation. En genomgång av litteraturen tyder dessutom på att behandlingen i vissa fall skulle kunna ha en terapeutisk effekt.

För närvarande är indikationsområdena för smärtstillande medel till gris begränsade. Tillämpningen av smärtbehandling inom grisproduktion beror därför till stor del på hur benägen den enskilda veterinären är att använda den så kallade kaskadprincipen.

Användandet av NSAID-läkemedel av PPDS hos sugga är vanligt förekommande i svenska grisbesättningar. I samband med behandling av PPDS ges förutom lämpligt antibiotikum och NSAID också oxytocin för att underlätta mjölknedläppsreflexen hos sugga. Ansvariga besättningsveterinärer i svenska smågrisproducerande besättningar rekommenderar enbart behandling med NSAID och oxytocin av suggor som uppvisar lindriga kliniska tecken på PPDS. Denna senare rekommendation baseras dock inte på några strikt genomförda kliniska fältstudier.

En god effekt av NSAID-läkemedel vid behandling av aseptiska ledsjukdomar finns relativt väl dokumenterad. När

det gäller behandling med NSAID-läkemedel av infektiösa/septiska artrit hos gris saknas vetenskaplig dokumentation och följaktligen saknas godkänd indikation för sådan användning med meloxicam, ketoprofen och flunixin. För ketoprofen (Comforion vet.) anges dessutom att stor försiktighet skall iaktas vid behandling av djur yngre än sex veckor. Eftersom de infektiösa artriterna är vanligast hos spägrisar kan ketoprofen också av denna anledning vara olämpligt att använda i detta sammanhang. Det finns dock anledning att tro att många kliniskt verksamma svenska veterinärer kombinerar antibiotikabehandling av infektiösa artrit med NSAID-behandling med nämnda substanser, dels med avsikten att undvika "otillbörligt lidande" dels för att man tycker sig se en förbättrad terapeutisk effekt. Den förbättrade terapeutiska effekten skulle i så fall kunna bero på substansernas antiinflammatoriska verkan. Det är möjligt att en förbättrad terapeutisk effekt också beror på att allmäntillståndet hos djuren förbättras, och därmed leder till förbättrad mat- och dricklust samt minskad stress hos djuren.

### Referenser

1. Busch ME. Behandling af svin med smertestillende midler – Lovgivning, virkning og anvendelse, VetInfo nr. 0655, Dansk Svineproduktion, 30.11.2006 ([http://www.danishmeat.dk/smcms/Veterinaerfaegligt/VetInfo/2006/2006/VetInfo\\_655](http://www.danishmeat.dk/smcms/Veterinaerfaegligt/VetInfo/2006/2006/VetInfo_655))
2. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Can Med Ass J* 2002;167:1131–37.
3. Christensen NM. Finadyne vet. Granulat 25 mg/g i behandlingen af MMA hos soer. Examensarbete, Den kgl. Veterinære- og Landbohøjskole, København, 2002.
4. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995;21:977–80.
5. Barnham MRD, Weightman NC, Anderson AW, et al. Streptococcal toxic shock syndrome: a description of 14 cases from North Yorkshire, UK. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:174–81.
6. Lebech D. Undersøgelse af den anti-inflammatoriske effekt af Finadyne (flunixinmeglumin) ved behandling af svin med aseptisk arthritis. Uppsats vid veterinærkurs om svin 1999.
7. Friton GM, Philipp H, Schneider T, et al. Investigation on the clinical efficacy and safety of meloxicam (Metacam) in the treatment of non-infectious locomotor disorders in pigs. *Berl Munch Tierarztl Wschr* 2003;116:421–6.
8. Oomah K. Palliative therapy of osteochondrosis desiccans in a Duroc boar. *Can Vet J* 2008;49:82–3.
9. Georgoulakis IE, Petridou E, Filiouis G, et al. Meloxicam as adjunctive therapy in treatment and control of porcine respiratory disease complex in growing pigs. *J Swine Health Prod* 2006;14:253–7.
10. Swinkels JM, Pijpers A, Vernooij JCM, et al. Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:299–303.
11. Lang L, Quirke J, Kleemann R. Preliminary findings on the efficacy of meloxicam in pigs with experimental *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Proc. 18th IPVS Congress, Hamburg, 2004*;177.
12. Hellwig DH, Kegley EB, Johnson Z, et al. Flunixin meglumine as adjunct therapy for bovine respiratory disease in stocker cattle. Research Series, Arkansas Agricultural Experiment Station, 2000, No. 478, 10–12. Arkansas Agricultural Experiment Station, University of Arkansas, Fayetteville; USA.
13. Bednarek D, Zdzisinska B, Kondracki M, et al. Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with long-acting oxytetracycline on nonspecific immunity of calves suffering from enzootic bronchopneumonia. *J Vet Microbiol* 2003;96:53–67.
14. Lockwood PW, Johnson JC, Katz TL. Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *Vet Rec* 2003;152:392–4.
15. Persson A, Pedersen Mörner A, Kuhl W. A long term study on the health status and performance of sows on different feed allowances during late pregnancy III: *Escherichia coli* and other bacteria, total cell content, polymorphonuclear leucocytes and Ph in colostrum/milk during the first three weeks of lactation. *Acta Vet Scand* 1996;37:293–313.
16. Jorsal SE. Morbiditet hos soer. Epidemiologiske undersøgelser i intensive sobesaetningen, med saerligt henblik på farefebersyndromet. Licentiat-afhandling, Institut for intern medicin, Den kgl. Veterinære- og Landbohøjskole, København, 1983;1–118.
17. Hermansson I, Einarsson S, Larsson K, et al. On the agalactia post partum in the sow. A clinical study. *Nord Vet Med* 1978;30:465–73.
18. Smith BB, Wagner WC. Suppression of prolactin in pigs by *Echerichia coli* endotoxin. *Nature* 1985;224:605–7.
19. Ross RF, Zimmerman BJ, Wagner WC, et al. A field study of coliform mastitis in sows. *J Am Vet med Ass* 1975;167:231–5.
20. Bertschinger HU, Polenz JI, Hemlep I. Untersuchung über das Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndrom (Milchfieber) der Sau. II. Bakteriologische Befunde bei Spontanfällen. *Schweizer Arch Tierheilk* 1977;119:223–33.
21. Persson A. Mastitis in sows. Clinical, bacteriological and cytological examinations in assessing udder health during early lactation and at weaning. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala. 1997.
22. Young WB. Use of antiprostaglandin therapy in the agalactia/hypogalactia syndrome in swine. *Proc. International Symposium on NSAIDs, Vet Learning Syst Co Inc Lawrenceville, New Jersey, 1986*;33–7.
23. Hirsch AC, Philipp H, Kleemann R. Investigation on the efficacy of meloxicam in sows with mastitis-metritis-agalactia syndrome. *J Vet Pharmacol Ther* 2003;26:355–60.

# Behandling med NSAID vid akut smärta hos nötkreatur och gris

Fredrik Hultén, Görel Nyman

## Inledning

I följande artikel presenteras den vetenskapliga dokumentation som föreligger avseende användning av NSAID för att behandla smärta som uppkommit genom operativa ingrepp eller liknande åtgärder hos nötkreatur och svin. Artikeln gör inte anspråk på att vara heltäckande utan fokuserar på några användningsområden som kan vara aktuella under svenska förhållanden. Vad avser användning till får och get hänvisas till bakgrundsdocumentationen för dessa djurslag.

I en workshop som anordnades av Läkemedelsverket år 2005 fastställdes behandlingsrekommendationer avseende smärta hos hund och katt. I följande dokument ges en kort sammanfattning av smärtsfysiologi och principerna för farmakologisk behandling av smärta. För detaljerad information avseende dessa områden hänvisas till bakgrundsdocumentationen för behandlingsrekommendationerna för hund och katt, vilken finns tillgänglig på Läkemedelsverkets webbplats ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

Det är viktigt att beakta att för närvarande är inte något av de specifika användningsområden som presenteras i följande dokument en godkänd indikation för de NSAID som finns tillgängliga för nötkreatur och svin. Eventuell behandling sker därmed på den enskilde veterinärens ansvar i enlighet med kaskadprincipen (SJVFS 2005:61 saknr C22) varvid bland annat korrekt karenstid skall anges (LIVSFS 2005:3 [H65]).

## Smärtsfysiologi

Smärta uppkommer vid stimulering av smärtskänsliga (nociceptiva) receptorer belägna i vävnaden då dessa aktiveras genom t.ex. någon form av vävnadsskada. Skadan ger upphov till frisättning av olika mediatorer såsom bradykinin, serotonin och histamin vilka aktiverar nervterminalerna. Prostaglandiner som också frisätts vid vävnadsskada orsakar inte i sig själva smärta, men de potentierar den smärtframkallande effekten av bradykinin och serotonin. Genom elektrisk förmedling till hjärnbarken, via omkoppling mellan neuron på olika nivåer i nervsystemet, ger aktiveringen av de nociceptiva receptorerna upphov till en medveten smärtupplevelse.

Förutom denna direkta effekt kan dessutom en ökad känslighet uppkomma i vävnadsreceptorerna genom inverkan av de lokalt frisatta mediatorerna. Detta ger upphov till så kallad hyperalgesi vilket innebär en ökad känslighet för stimuli. En motsvarande central sensibilisering, så kallad wind-up, kan uppkomma på ryggmärgsnivå till följd av upprepat nociceptivt inflöde från afferenta smärtbanor. Förutom prostaglandinernas effekter på smärtsreceptorerna i den perifera vävnaden så har man visat att prostaglandiner även påverkar den synaptiska transmissionen i hjärna och ryggmärg som är involverad i sensibilisering och utveckling av hyperalgesi.

## Farmakologi

Smärtlindring – analgesi – uppnås genom att överföringen av smärtimpulser från en skadad/inflammerad vävnad till hjärnbarken där stimuli omvandlas till en förnimbar upplevelse, dämpas eller förhindras. Denna effekt kan framkallas med olika typer av farmaka som verkar på olika nivåer av nervsystemet. Till gruppen centralt verkande analgetika hör opioider, alfa-2-receptoragonister och ketamin. NSAID verkar däremot framför allt perifert genom att hämma prostaglandinbiosyntesen varvid sensibiliseringen av smärtsreceptorerna hämmas. Det anses dock att även effekter på centrala nervsystemet i viss utsträckning är involverade i de analgetiska egenskaperna hos dessa substanser.

Metamizol (Vetalgin) som är inregistrerat för behandling av visceral smärta (spasmolytikum) och smärta i rörelseapparaten hos bland annat nötkreatur och svin tillhör inte de klassiska NSAID-substanserna på grund av sin något annorlunda verkningsmekanism. Den antiinflammatoriska effekten är mycket ringa och man tror att de analgetiska effekterna huvudsakligen utövas på nociceptiva neuron i hjärna och ryggmärg. Experimentella studier indikerar dessutom att effekten kan uppkomma genom påverkan på centrala opioidreceptorer och på prostaglandinbiosyntesen i CNS.

## Diagnostisering av smärta

Smärtupplevelse är i högsta grad en subjektiv upplevelse och en grundläggande svårighet är det faktum att bedömningen av graden av smärtupplevelse hos ett djur alltid måste ske genom tolkning och värdering av såväl medvetna (t.ex. vokalisering, försvarsreaktioner, flyktreaktioner) som omedvetna reaktioner (t.ex. avvärjningsreaktioner, autonoma reflexer, endokrina förändringar) som djuret visar. De kliniska tecknen på smärta varierar mellan olika djurslag och individer bl.a. beroende på om djuret är predator eller bytesdjur. I experimentella studier har värdet av olika biokemiska och fysiologiska parametrar som smärtmarkörer undersökts. Man har konstaterat att varken hjärtfrekvens, respirationsfrekvens, blodtryck, adrenalin- eller kortisolhalten i blod ger tillräckligt säker information eftersom dessa parametrar påverkas av många andra faktorer. Olika system för att värdera smärta utifrån djurets beteende har utvecklats där olika delvariabler skattas på så kallade VAS-skalar (Visual Analog Scale). Sådana metoder används ofta vid värdering av den smärtlindrande effekten av olika läkemedel avsedda för hund och katt. I de studier som utgör underlaget för godkännande av NSAID till lantbrukets djur har den kliniska nyttan framför allt värderats genom skattning av förändring/normalisering av primärlidande, beteende, allmäntillstånd, förändringar avseende kroppsvikt och produktionsnivå. Metoderna som används är relativt trubbiga vad avser skattningen av den analgetiska förmågan hos olika NSAID-pre-

parat men det är som tidigare nämnts svårt att identifiera bra smärtmarkörer.

Generellt är det särskilt problematiskt att bedöma förändring i grad och art av kronisk smärta vilket kan vara aktuellt vid effektbedömning av NSAID till sällskapsdjur. Situationen är möjligen något enklare när det gäller smärtbehandling av animalieproducerande djur, då endast behandling av akut smärta kan anses motiverat. I samband med kirurgiska ingrepp eller andra åtgärder som orsakar vävnadsskada kan man förvänta sig att smärta utlöses vilket av djurskyddsskäl, men även med motivet att minimera återhämtningstiden, kan motivera smärtlindrande behandling.

## Behandlingsstrategier

Syftet med smärtlindrande behandling är att reducera de smärtimpulser som alstras genom den lokala reaktion som uppkommer vid vävnadsskadan. Ytterligare målsättning kan vara att minska den lokala eller centrala sensibiliseringen av afferenta smärtbanor som uppkommer genom inverkan av olika mediatorer som tidigare nämnts. Vad gäller sällskapsdjur premedicineras djuren med analgetiska läkemedel innan det kirurgiska ingreppet utförs för att minska utvecklingen av hyperalgesi. Efter ingreppet används ofta en kombination av olika analgetiska läkemedel som verkar på olika nivåer i nervsystemet, för att uppnå tillräcklig smärtlindring. En vanlig strategi är att kombinera opioider med NSAID. Det finns inga opioider godkända för behandling av animalieproducerande djur vilket begränsar möjligheten till adekvat smärtlindring. Till nötkreatur kan alfa-2-receptoragonist (xylazin) administreras framför allt med avsikt att uppnå en sederande effekt, men en kortvarig analgetisk effekt uppnås samtidigt. Det är dock framför allt olika NSAID som kan ha ett värde som smärtlindrande behandling till nötkreatur och svin. För att optimera läkemedlets effekt bör behandlingen inledas innan ingreppet utförs och behandlingstidens längd får anpassas efter den kliniska bilden och de behandlingsrekommendationer som är godkända för varje preparat. På grund av risken för biverkningar bör godkänd dosering och behandlingstid inte överskridas.

Nedan presenteras den dokumentation som finns tillgänglig framför allt i form av granskade vetenskapliga artiklar avseende användning av NSAID för smärtlindring vid olika ingrepp på nötkreatur och svin.

## Nötkreatur

### Avhorning

#### Inledning

Djurskyddsförordningen (SFS 1988:539) föreskriver att ”Avhorning av nötkreatur och getter skall ske under bedövning och utföras av en veterinär eller av någon annan som veterinären finner lämplig.” Förordning (2002:723). I Sverige avhorns kalvar vanligen med brännjärn vid 1–8 veckors ålder varvid det löst sittande hornanlaget destrueras, medan man hos äldre djur med utvecklade horn avlägsnar hornet med hjälp av sågverktyg.

Avhorning av kalvar genomförs av veterinär eller husdjurstekniker. Kalven lokalbedövas genom ledningsanestesi av n.cornualis. I de fall veterinär utför ingreppet sederas vanligen kalven dessutom med alfa-2-receptoragonist (xyla-

zin). Äldre djur sederas och lokalbedövas på motsvarande sätt. Då den analgetiska effekten av dessa läkemedel avklingar inom några timmar efter administreringen, uppkommer postoperativ smärta.

Smärtreaktionen i samband med avhorning av kalvar och ungdjur och effekterna av olika former av analgetisk behandling har utvärderats i ett stort antal studier. Mätning av halten kortisol i plasma är en ofta använd parameter för att värdera smärta även om kortisolutsöndringen påverkas av många andra faktorer och precisionen därmed kan diskuteras. Vid studier av avhorning tolkas en initial kortisolstegring som en direkt stress/smärtreaktion, medan mer långvariga förhöjningar antas vara en reaktion på den inflammatoriska reaktion som uppkommer, vilken i sig kan vara smärtsam. Beteendeförändringar såsom huvudskakning, öron- och svanssviftning används också ofta som objektiv parameter för att värdera smärtan.

Avhorning med skärande verktyg ger initialt en kraftigt förhöjd kortisolutsöndring som når sitt maximum efter cirka 30 minuter vilket följs av en platåfas som varar cirka fem till sex timmar och en återgång till basvärden inom sju till nio timmar efter ingreppet. Under motsvarande period ses också en ökad frekvens av ovan nämnda beteendeförändringar samt minskad frekvens idisslande, ökad tid i liggande ställning och ökat kliande mot inredningen. Det är därmed uppenbart att djuren upplever obehag och smärta under denna period. Det beskrivna mönstret är relativt lika hos såväl veckogamla kalvar som hos fem till sex månader gamla ungdjur där hornen amputerats med trådsåg. Avhorning genom bränning verkar ge upphov till mindre smärtreaktion än då hornanlagen avlägsnas med skärande tång. I en studie av sex veckor gamla kalvar som avhorns genom bränning sågs en mindre kortisolstegring och återgång till basvärde efter tre timmar, medan kortisolstegringen var högre och normaliserades först efter 7,5 timmar hos dem som avhorns med tång. Kortisolnivåerna har i olika studier följts under 25–36 timmar och man har inte noterat någon stegring över basnivån efter det att den initiala reaktionen klingat av. Fyrtioåtta timmar efter avhorningen sågs i en studie ingen skillnad i beteende mellan kontrollkalvar och kalvar som avhorns med respektive utan analgesi, medan avhorns kalvar betade och idisslade mindre än kontrollkalvar under perioden 24–48 timmar efter avhorningen.

Sammanfattningsvis talar kortisolmätningar samt beteendedata för att avhorning ger upphov till akut smärta där de mest tydliga kliniska tecknen ses under det första dygnet medan symtomen därefter avtar successivt och efter två dygn noteras inga kliniska tecken på smärta. Sannolikt är smärtreaktionen mindre uttalad vid bränning jämfört med avhorning med skärande verktyg. Hos unga kalvar noteras inga långsiktiga effekter vad gäller t.ex. tillväxt. Hos äldre djur däremot (4–30 månader) har man noterat mer långsiktiga effekter i form av försämrad tillväxt under två till sex veckor efter avhorningen. Hos fullvuxna stutar har en negativ inverkan på tillväxten noterats under mer än tre månader. Hos de äldre djuren öppnas ofta sinus frontalis i samband med avhorningen vilket innebär att avläkningsperioden är betydligt längre än hos unga. Hos de äldre djuren ses ett samband mellan tillväxtstörningens längd och tiden för avläkning.

## Smärtlindring

### *Lokalanestesi*

Vid korrekt utförd blockad av n. cornualis med lidokain (Xylokain) uppvisar kalven inget avvärjningsbeteende vid ingreppet och den tidigare beskrivna kortisolstegringen förhindras helt under de första två timmarna efter avhorningen. Därefter uppkommer dock en kortisolstegring och kliniska tecken på smärta (beteendeförändringar) som varar minst sex timmar. Den totala kortisolutsöndringen skiljer sig inte mellan kalvar som lokalbedövats och dem som inte fått någon bedövning vilket tolkas som att smärtreaktionen endast förskjuts något i tid vid lokalbedövning och då sannolikt orsakas av den inflammatoriska reaktion som inducerats av ingreppet. I studier där man kombinerat olika långtidsverkande lokalanestetika har man kunnat förskjuta kortisolstegringen i tid, men man har inte påverkat den totala kortisolutsöndringen under det första dygnet efter avhorningen, vilket visar att lokalbedövningen inte ger tillräcklig smärtlindring under det första dygnet efter ingreppet.

### *NSAID*

I en studie av tre till fyra månader gamla kalvar som avhornades med tång utan lokalbedövning och som gavs ketoprofen intravenöst 20 minuter innan ingreppet noterades en nästan lika kraftig initial kortisolstegring som hos de kalvar som inte fått ketoprofen, men kortisolhalten normaliserades redan efter två timmar, medan de som inte fått ketoprofen hade förhöjda värden under cirka åtta timmar. Detta talar för att behandling med NSAID inte förhindrar den initiala smärtreaktionen orsakad av ingreppet, men sannolikt bidrog behandlingen i denna studie till att den smärta som utlöses av den inflammatoriska reaktionen dämpades. Jämförande studier har visat att fenylbutazon inte har samma goda förmåga att förhindra kortisolstegring som ketoprofen vilket skulle kunna förklaras av olika verkningsmekanismer. Möjligen är förklaringen de centralt verkande analgetiska effekterna som påvisats för ketoprofen medan motsvarande effekt inte är visad för fenylbutazon. Fenylbutazon är under alla omständigheter inte något alternativ i detta sammanhang eftersom det inte får användas till livsmedelsproducerande djur.

### *NSAID i kombination med lokalanestesi och sedativum*

Hos tre till fyra månader gamla kalvar som gavs ketoprofen intravenöst 20 minuter innan avhorning med skärande tång samt 6 mL 2 % lidokain lokalt på varje sida sågs i princip samma kortisolmönster under tio timmar efter ingreppet som hos kalvar som gavs samma behandling men inte avhornades utan bara hanterades på motsvarande sätt. I ytterligare en studie av lika gamla kalvar noterades smärtbeteende i lika stor utsträckning hos kalvar som fått antingen bara lokalanestesi eller bara NSAID som hos dem som inte fått någon bedövning alls. Hos de kalvar som fått både lokalbedövning och ketoprofen (ketofen 10 % lösning, 3 mL per 100 kg kalv) var dock beteendet inte skilt från kontrollkalvar som inte avhornats. Dessa studier indikerar en god smärtlindring vid kombination av lokalbedövning och NSAID.

I försök där lokalanestetika använts med eller utan samtidig ketoprofenbehandling (3 mg/kg intramuskulärt 10 minuter innan avhorning) till yngre kalvar (2 dagar till 2 veckor gamla) vilka avhornats genom bränning verkar effekten av

ketoprofen mindre uttalad. Förutom lägre kortisolvärden under de första tre timmarna efter avhorningen i ketoprofen-gruppen sågs inga andra skillnader mellan grupperna vad avser beteende eller kortisolmönster. Orsaken kan vara att bränning orsakar mindre smärta och/eller att unga djur inte uttrycker smärta genom sitt beteende på ett lika tydligt sätt. En annan orsak kan vara det faktum att ketoprofen i den här studien gavs intramuskulärt först tio minuter innan ingreppet medan man i de tidigare nämnda studierna givit preparatet intravenöst 20 minuter före avhorningen.

Lokalanestesi kombineras ofta med det sederande läkemedlet xylazin (Rompun). Xylazin har viss kortvarig analgetisk effekt. Kalvar som bara ges xylazin (0,1 mg/kg) innan avhorning får en något lägre initial kortisolpeak jämfört med helt obehandlade kalvar men en viss förhöjning ses hos dessa djur vilket indikerar att preparatet inte ensamt ger tillräcklig smärtlindring. Om xylazin kombineras med lokalanestetika uppkommer ingen initial kortisolstegring, men en förhöjning ses mellan tre och åtta timmar efter ingreppet vilket tolkas som att den analgetiska effekten då har avklingat och inflammatoriskt betingad smärta utlöses. I försök där fyra till åtta veckor gamla kalvar avhornades genom bränning efter att ha givits xylazin (0,2 mg/kg im 20 minuter innan ingreppet) och lokalanestesi (lidokain 2 %, 4,5 mL per sida) studerades effekten av att även ge ketoprofen. I detta försök gavs till hälften av djuren ketoprofen oral lösning i mjölkersättningen (3 mg/kg), två timmar före samt två och sju timmar efter ingreppet. Under de 24 timmar djuren följdes sågs signifikant lägre frekvens smärtbeteende hos dem som fått xylazin + lidokain + ketoprofen jämfört med dem som bara fått xylazin och lidokain. Smärtbeteenden sågs nästan inte alls i ketoprofengruppen. De ketoprofenbehandlade kalvarna tenderade dessutom att öka något mer i vikt första dygnet efter ingreppet jämfört med dem som inte fått ketoprofen. Ketoprofen för oral administrering finns för närvarande inte godkänt i Sverige.

Effekten av NSAID vid avhorning baseras i stor utsträckning på utvärdering av ketoprofen. I en svensk undersökning värderades dock effekten av meloxicam hos en vecka till åtta veckor gamla kalvar som efter lokalbedövning (2,5 mL lidokain 2 % på var sida) och sedering (xylazin [Rompun] 20 mg/mL, 0,1 mL/10 kg, im) avhornades antingen med skär- eller brännverktyg. Hälften av kalvarna fick meloxicam (Metacam, 20 mg/mL, 2,5 mL/100 kg subkutant) och hälften bara xylazin och lidokain. För några, men inte alla, beteendeparametrar som användes för att skatta smärta sågs ett signifikant lägre "smärtbeteende" hos de kalvar som fått meloxicam, framför allt vid mätningen åtta timmar efter ingreppet. Efter ett dygn skilde sig inte grupperna signifikant men meloxicambehandlade kalvar tenderade att ha mindre tecken på smärta under hela den fyra dagar långa uppföljningstiden. Halten kortisol i plasma uppmätt under åtta timmar efter ingreppet skilde sig inte signifikant mellan grupperna. Avhorning med skärverktyg verkade utlösa mer postoperativ smärta än brännmetoden. I ytterligare ett svenskt försök där unga kalvar avhornades med brännjárn efter lokalbedövning men utan sedering värderades effekten av meloxicambehandling. Resultaten liknar dem som uppnåddes i den tidigare studien. Signifikant lägre frekvens av vissa beteenden som tolkas som smärtutlösta samt signifikant färre kalvar med nedsatt allmäntillstånd sågs i meloxicamgruppen, framför allt det första

dygnet efter avhorningen. En nyligen publicerad studie bekräftar att behandling med meloxicam (Metacam 20 mg/mL, 0,5 mg/kg) i kombination med lokalbedövning vid avhorning med brännverktyg medför minskad fysiologisk stress (mätt som förändring av kortisolhalt i plasma samt andningsfrekvens) under det först dygnet efter ingreppet jämfört med kalvar som bara lokalbedövas.

### Sammanfattning

Avhorning ger upphov till kliniska tecken på smärta under ett till två dygn efter ingreppet. Behandling med NSAID minskar symtomen på smärta vilka uppträder efter det att lokalbedövningen upphört att verka, cirka två till tre 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 postoperativ smärta jämfört med bränning. En positiv effekt av NSAID noteras dock oavsett avhorningssätt. 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 ett till två dygn efter ingreppet. För att uppnå bäst smärtlindrande effekt bör behandlingen ges före det att ingreppet utförts. Meloxicam och ketoprofen har i studier visat sig kunna minska tecken på smärta efter avhorning. Dokumentation för detta användningsområde saknas för andra typer av NSAID.

### Rekommendation

Som komplement till lokalanestesi och eventuell sederande behandling rekommenderas behandling med NSAID under en till två dagar efter ingreppet, oavsett djurets ålder och avhorningssätt. Bäst effekt uppnås om behandlingen inleds före det att ingreppet utförs. Risken för biverkningar vid behandling med NSAID ska beaktas.

### Kastration av nötkreatur

I Sverige kastreras tjurkalvar efter sedering med xylazin och lokalbedövning. Ingreppet genomförs antingen genom att testiklarna avlägsnas kirurgiskt, eller genom att funikeln krossas med tång (Burdizzo). I utlandet används dessutom olika typer av ringar eller band för att snöra av pungen som då förtvinar. De senare nämnda metoderna har visat sig ofta orsaka långvarig smärta. Den akuta smärtreaktionen vid olika former av kastration och den smärtlindrande effekten av olika former av lokalbedövning har utvärderats i ett flertal publicerade studier.

Obedövade djur uppvisar en likartad höjning av kortisolutsöndringen som den som ses vid avhorning och kliniska tecken på smärta i form av beteendeförändringar uppträder framför allt under de första dygna efter ingreppet. Äldre djur (5–6 månader) verkar påverkas i större utsträckning än kalvar (1–6 veckor). I en studie där tre till fyra veckor gamla kalvar kastrerades med Burdizzotång med eller utan lokalbedövning (10 mL lidokain 2 % i funikel och skrotumhals 5 minuter innan kastrering) sågs hos de obedövade kalvarna en kortisoltopp 20 minuter efter ingreppet och återgång till basvärden efter 1,5 timmar. Hos de bedövade sågs en marginell kortisolstegring under samma period. Ett motsvarande kortisolmönster sågs hos två till fyra månader gamla kalvar

vid kastrering med Burdizzotång. I den senare studien sågs dock bara en marginell skillnad i kortisolrespons mellan bedövade och icke bedövade kalvar. Detta kan dock ha berott på en mindre effektiv administrering av lokalbedövningen (intra-testikulärt). Hos äldre tjurar (5–6 månader gamla) som kastreras kirurgiskt eller med Burdizzotång utan bedövning ses, oavsett kastrationsmetod, en mer utdragen kortisolstegring som varar från ett halvt till ett dygn och enligt vissa studier upp till tre dygn. Hos de unga kalvarna (3–4 veckor gamla) som lokalbedövats sågs trots den uteblivna kortisolstegringen kliniska tecken på smärta under de första tre timmarna efter ingreppet. Detta kan förklaras av att lokalbedövningen har effekt endast under en till två timmar. Förutom palpationsömheter i pungen som var förhöjd i förhållande till kontrollgruppen under cirka sex dagar, sågs dock relativt få beteendeförändringar som användes som indikator på smärta.

Enligt de jämförande studier som genomförts verkar kastration med Burdizzotång ge upphov till mindre postoperativ smärta jämfört med kirurgisk kastration oavsett tjurarnas ålder. Då denna metod används på unga djur är tecknen på smärta relativt kortvariga, men det kan inte uteslutas att den upplevda smärtan är mer långvarig utan att det ger upphov till mätbara kliniska tecken.

Effekten av lokalbedövning i kombination med xylazin har inte studerats vid kastration. Studier av avhorning talar dock för att xylazin bidrar till den smärtstillande effekten på kort sikt, men då effektdurationen endast är några timmar bidrar inte xylazin till att lindra inflammatoriskt betingad smärta som kan uppkomma därefter.

### NSAID

Effekten av smärtlindring med olika NSAID (ketoprofen, karprofen och flunixinmeglumin) har studerats på äldre tjurar (5–6 månader gamla). I en studie där ketoprofen (3 mg/kg, iv) gavs som engångsbehandling till tjurarna 20 minuter före kastration med Burdizzotång visade sig ketoprofen helt förhindra en akut kortisolstegring efter ingreppet, medan de djur som bara fått lokalbedövning fick en viss kortisolökning. Ytterligare en studie där lika gamla tjurar fick samma behandling före kirurgisk kastrering bekräftade dessa resultat och det noterades dessutom att kortisolstegringen var lägre hos de djur som bara fått ketoprofen jämfört med dem som bara fått lokalbedövning. I en tredje studie där 13 månader gamla tjurar kastrerades med Burdizzotång efter ketoprofeninjektion (3 mg/kg) visade sig ketoprofen mer effektivt än både lokalanestesi och epiduralanestesi kunna förhindra kortisolstegring under de första tolv timmarna efter ingreppet. I en studie av elva månader gamla tjurar som kastrerades kirurgiskt visade sig en ytterligare dos ketoprofen 24 timmar efter den första inte ha någon ytterligare gynnsam effekt avseende kortisolnivåer, beteendeförändringar eller foderintag.

Då karprofen (Rimadyl lösning 50 mg/mL, 1,4 mg/kg kroppsvikt iv) gavs 20 minuter före kastrering med Burdizzo av fem till sex månader gamla tjurar sågs en mycket marginell minskning av kortisolutsöndringen under tolv timmar efter ingreppet jämfört med obehandlade tjurar. I denna studie gavs ingen lokalbedövning. I ytterligare en studie där lika gamla tjurar gavs karprofen (Rimadyl lösning 50 mg/mL, 1,4 mg/kg kroppsvikt subkutant) och lokalbedövning (epiduralanestesi) fem minuter före kastration med Burdizzo

sågs signifikant lägre kortisolhalter första dygnet efter ingreppet jämfört med obedövade och dem som bara fått lokalbedövning. Beteendestudier visade dessutom att dem som fått karprofen hade mindre tecken på smärta under de två första dyggen efter kastrationen. I denna studie jämfördes också effekten av flunixin meglumin (Finadyn 50 mg/mL, 2,2 mg/kg kroppsvikt) och här sågs bara en kortisolminskning under de första sex timmarna medan beteendet inte skilde jämfört med obedövade djur och dem som bara fått lokalbedövning. Skillnaden mellan flunixinmeglumin och carprofen skulle kunna förklaras av skillnader i duration av de farmakologiska effekterna eller att de utövar sin effekt på olika nivåer i nervsystemet. Verkningsmekanismen för karprofen är dock inte helt klarlagd och därmed kan inte orsaken till skillnaderna förklaras. Kastration verkar inte i nämnvärd utsträckning påverka tjurarnas tillväxt på längre sikt. Publicerade studier antyder dock att på kort sikt påverkas tillväxten hos äldre tjurar något mer än hos yngre djur. Man har inte entydigt kunnat visa att behandling med NSAID i samband med kastration har någon positiv effekt i detta avseende.

### Sammanfattning

Tjurar som kastreras uppvisar tecken på smärta framför allt under de första ett till två 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 ett till två dyggen efter ingreppet. Detta gäller särskilt vid kirurgisk kastration. Engångsbehandling är sannolikt tillräckligt 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.

### Rekommendation

Som komplement till lokalanestesi och sedering rekommenderas behandling med NSAID under en till två 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 före det att ingreppet utförs. Risken för biverkningar vid behandling med NSAID ska beaktas.

### Andra operativa ingrepp samt trauma hos nötkreatur

Tänkbara användningsområden för NSAID är postoperativ smärtlindring i samband med t.ex. 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 an-

vändning. I två undersökningar utvärderades förmågan hos Flunixinmeglumin att påverka den hypomotilitet i tarmkanalen som uppkommer i samband med operation av vänster-sidig löpmagsdislokation, men man påvisade inte någon entydig positiv effekt av behandlingen. Eventuell användning med avsikt att lindra smärta och förbättra välbefinnandet postoperativt och vid trauma kan endast baseras på de olika NSAID-preparatens allmänt kända farmakologiska effekter. Extrapolering från de resultat som presenteras för avhorning och kastration där dessa ingrepp kan tjäna som modell för behandling av smärtsamma tillstånd kan även ge visst stöd för effekt. Dessa studier talar för att endast korttidsbehandling är motiverad. Vid eventuell behandling av lakterande mjölkkor där leverfunktionen kan vara påverkad till följd av metabolisk omställning är det viktigt att beakta att djur med nedsatt leverfunktion generellt inte skall behandlas med NSAID. Om djuret är dehydrerat vilket kan vara fallet vid t.ex. en långdragen komplicerad förlösning skall inte behandling inledas innan vätskebalansen återställts, för att undvika risk för njurskada. Eventuell behandling bör inledas före det att ett ingrepp utförs för att minska utvecklingen av hyperalgesi och därmed få bästa förväntade effekt. Dock måste den ökade blödningsbenägenheten som kan uppkomma vid behandling med NSAID beaktas. I det fall ett ingrepp förväntas vara förknippat med mycket blödningar (t.ex. kejsarsnitt) bör behandlingen påbörjas först efter avslutat ingrepp.

### 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.

### Gris

Potentiella användningsområden för NSAID är traumatiska skador och kirurgiska ingrepp såsom operation av bräck, kryptorkism samt kastration.

### Postoperativ smärtlindring

I en välkontrollerad studie av 8–20 dagar gamla minigrisar värderades den smärtstillande effekten av meloxicam under ett dygn efter ett kirurgiskt ingrepp som genomfördes under inhalationsanestesi, då en aortakateter lades in via femoralartären och dissekerades subkutant till flanken. Smågrisarna gavs meloxicam (Metacam injektionsvätska, 1 mg/kg iv) i samband med narkosen. Den dos som gavs var mer än dubbelt så hög som godkänd dos (0,4 mg/kg) och för gris är endast intramuskulär administrering godkänd. Studien visade att meloxicam hade mycket god förmåga att minska smärta uttryckt som beteendeförändringar och förändring i fysiologiska parametrar under det första dygnet efter operation. NSAID-preparat bör inte överdoseras och tyvärr ger studien ingen uppfattning om effekten vid användning av

godkänd dos. Det finns inte säkerhetsdata tillgängliga för den högre dosen.

### Rekommendation

Se motsvarande rekommendation för nötkreatur.

### Kastration av gris

För närvarande utreds huruvida krav på bedövning i samband med kastration av smågrisar ska införas i Sverige. I Norge finns redan sådana krav fastställda i lag. Det finns relativt många studier som belyser den smärta som uppkommer vid kastrering av obedövade smågrisar och de smärtlindrande effekter som kan uppnås genom lokalbedövning med lidokain. Det är uppenbart att kastrering utlöser smärta som är mest intensiv det första dygnet, men förändrat beteende kan noteras upp till fyra dygn efter kastrering av veckogamla grisar. Även om lokalbedövning med lidokain i sig utlöser viss smärta och alla studier inte är samstämmiga så är det klart att injektion av lidokain i funiculus spermaticus reducerar smärtimpulser på ett effektivt sätt och grisarna verkar uppleva mindre smärta under och direkt efter ingreppet vid användning av lokalanestesi. Lidokain är idag inte godkänt för användning på gris vilket innebär att eventuell användning sker enligt kaskadprincipen. Det finns mycket få studier som utvärderat den smärtlindrande effekten av NSAID vid kastration av smågrisar. I en studie har effekten av meloxicam (Metacam 20 mg/mL, 0,4 mg/kg im, 15 minuter före ingreppet) värderats i samband med kastration av fyra till sex dagar gamla grisar som inte fick någon lokalbedövning. Resultaten visade att obehandlade grisar hade signifikant högre kortisolnivåer de första fyra timmarna efter ingreppet jämfört med dem som fått meloxicam. Därefter förelåg ingen skillnad mellan grupperna. I denna studie gjordes ingen jämförelse med lokalbedövning. Studier på spägrisar visar att det inflammatoriska svaret vid ett kirurgiskt ingrepp (tandklippning och svanskupering) förändras påtagligt under den första levnadsveckan vilket innebär att det är svårt att utan konfirmerande studier bedöma värdet av NSAID-behandling till mycket unga djur. Det är inte heller tillräckligt studerat hur olika NSAID omsätts hos mycket unga grisar och det är möjligt att exponeringen – på grund av skillnader i proteinbindningsgrad och utsöndringshastighet – hos en mycket ung gris blir högre jämfört med en äldre. På grund av brist på säkerhetsdokumentation ska NSAID användas med stor försiktighet till mycket unga grisar.

### Sammanfattning

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 eventuell 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 iaktas 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.

### Referenser

1. Cambrand M. Alternativa metoder för avhorning av kalv. Teknik och behandlingseffekt, samt utvärdering av postoperativ smärta med användning av NSAID. Examensarbete 2004:37. Veterinärmedicinska fakulteten SLU, Uppsala 2004.
2. Earley B, Crowe MA. Effects of ketoprofen alone or in combination with local anesthesia during the castration of bull calves on plasma cortisol, immunological and inflammatory responses. *J Anim Sci* 2002;80:1044–52.
3. Faulkner PM, Weary DM. Reducing pain after dehorning in dairy calves. *J Dairy Sci* 2000;83:2037–41.
4. Fisher AD, Crowe MA, Alonso de la Varga ME, et al. Effects of castration method and the provision of local anesthesia on plasma cortisol, scrotal circumference, growth and feed intake of bull calves. *J Anim Sci* 1996;74:2336–43.
5. Grøndahl-Nielsen C, Simonsen HB, Damkjær Lund J, et al. Behavioural, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia. *Vet J* 1999;158:14–20.
6. Guglielmini C. Uso de Flunixin meglumin nel trattamento di bovine con dislocazione sinistra dell'abomaso. *Atti Soc Ital Buiatrica*, 2001;33:269–73.
7. Haga HA, Ranheim B. Castration of piglets: the analgesic effects of intratesticular and intrafunicular lidocain injection. *Vet Anaesth Analg* 2005;32:1–9.
8. Hay M, Vulin A, Génin S, et al. Assessment of pain induced by castration in piglets: behavioral and physiological responses over the subsequent 5 days. *Appl Anim Behav Sci* 2003;82:201–18.
9. Heinrich A, Duffield TF, Lissimore KD, et al. The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cautery dehorning. *J Dairy Sci* 2009;92:540–7.
10. Hillström A. Smärtlindring hos kalv efter avhorning. En beteendestudie där effekten av meloxicam som postoperativ analgesi utvärderas. Examensarbete 2005:24. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, SLU, Uppsala 2005.
11. Information från Läkemedelsverket 1:2005. Smärtbehandling hos hund och katt – Bakgrundsdokumentation.
12. Llamas Moya S, Boyle LA, Lynch PB, et al. Age-related changes in pro-inflammatory cytokines, acute phase protein and cortisol concentrations in neonatal piglets. *Neonatology* 2007;91(1):44–8.
13. McGlone JJ, Hellman JM. Local and general anesthetic effects on behavior and performance of two- and seven-week-old castrated and uncastrated piglets. *J Anim Sci* 1988;66:3049–58.
14. McMeekan CM, Mellor DJ, Stafford KJ, et al. Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours' duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves. *Aust Vet J* 1998a;76:281–5.
15. McMeekan CM, Stafford KJ, Mellor DJ, et al. Effects of regional analgesia and/or a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the acute cortisol response to dehorning in calves. *Res Vet Sci* 1998;64:147–50.
16. McMeekan CM, Stafford KJ, Mellor DJ, et al. Effects of local anaesthetic and a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the behavioural responses of calves to dehorning. *N Z Vet J* 1999;47:92–6.
17. McMeekan CM, Stafford KJ, Mellor DJ, et al. Effects of a local anaesthetic and a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the behavioural response of calves to dehorning. *N Z Vet J* 1999;47:92–6.
18. Milligan BN, Duffield T, Lissimore K. The utility of ketoprofen for alleviating pain following dehorning in young dairy calves. *Can Vet J* 2004;45:140–3.
19. Molony V, Kent JE. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J Anim Sci* 1997;75:266–72.
20. Molony V, Kent JE, Robertson IS. Assessment of acute and chronic pain after different methods of castration of calves. *Appl Anim Behav Sci* 1995;46:33–48.
21. Pang WY, Earley B, Sweeney T, et al. Effect of carprofen administration during banding or burdizzo castration of bulls on plasma cortisol, in vitro interferon-gamma production, acute-phase proteins, feed intake and growth. *J Anim Sci* 2006;84:351–9.

22. Petric NJ, Mellor DJ, Stafford KJ, et al. Cortisol responses of calves to two methods of disbudding used with or without local anaesthetic. *N Z Vet J* 1995;44:9–14.
23. Ranheim B, Haga HA, Ingebrigtsen K. Distribution of radioactive lidocain injected into the testes in piglets. *J Vet Pharmacol Therap* 2005;28:481–3.
24. Reyes L, Tinworth KD, Li KM, et al. Observer-blinded comparison of two nonopioid analgesics for postoperative pain in piglets. *Pharm Biochem Behav* 2002;73:521–8.
25. Stafford KJ, Mellor DJ. Dehorning and disbudding distress and its alleviation in calves. *Vet J* 2005;169:337–49.
26. Stafford KJ, Mellor DJ. The welfare significance of the castration of cattle: a review. *N Z Vet J* 2005;53:271–8.
27. Stafford KJ, Mellor DJ, Todd SE, et al. Effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods of castration. *Res Vet Sci* 2002;73:61–70.
28. Stafford KJ, Mellor DJ, Todd SE, et al. The effect of different combinations of lidocain, ketoprofen, xylazine and tolazoline on the acute cortisol response to dehorning in calves. *N Z Vet J* 2003;51:219–26.
29. Stillwell G, Lima MS, Broom DM. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on long-term pain in calves castrated by use of an external clamping technique following epidural anesthesia. *Am J Vet Res* 2008;69(6):744–50.
30. Sutherland MA, Mellor DJ, Stafford KJ, et al. Cortisol response to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, Ketoprofen or adrenocorticotrophic hormone prior to dehorning. *Res Vet Sci* 2002;73:115–23.
31. Ting STL, Early B, Crowe MA. Effect of repeated ketoprofen administration during surgical castration of bulls on cortisol, immunological function, feed intake, growth and behavior. *J Anim Sci* 2003;81:1253–64.
32. Ting ST, Early B, Hughes JML, et al. Effect of Ketoprofen, lidocaine local anesthesia, and combined Xylazine and lidocaine caudal epidural anesthesia during castration of beef cattle on stress responses, immunity, growth, and behavior. *J Anim Sci* 2003;81:1281–93.
33. Thürer S, Mellema S, Doherr MG, et al. Effects of local anaesthesia on short- and long-term pain induced by two bloodless castration methods in calves. *Vet J* 2007;173:333–42.
34. Wittek T, Tischler K, Gieseler T, et al. Effect of preoperative administration of erythromycin or Flunixin meglumine on postoperative abomasal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of left displacement of the abomasums. *J Am Vet Med A* 2008;232(3):418–23.
35. Zankl A, Ritzmann M, Zöls S, et al. The efficacy of local anaesthetics administered prior to castration of male suckling piglets. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 2007;114:418–22.
36. Zöls S, Ritzmann M, Heinritzi K. Einfluss von schmerzmitteln bei der kastration männlicher ferkel. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 2006;119:193–6.

Sök läkemedelsfakta  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

