

Finnes det alternativer til Paralgin forte og Globoid ved smertebehandling av sau?

Birgit Ranheim, 1.amanuensis, Seksjon for farmakologi og toksikologi
Norges veterinærhøgskole, e-post: birgit.ranheim@veths.no

Som mange av PVF's lesere sikkert har fått med seg har det denne våren vært livlige diskusjoner i veterinærmiljøene om aktuelle legemidler til sau og andre matproduserende dyr. Dette innlegget er ment for å klargjøre hvilke smertedempende legemidler som kan brukes til sau og hva slags dokumentasjon vi har på disse midlene.

Lovverket

Bruken av legemidler til dyr reguleres først og fremst gjennom EU sitt regelverk. Enkelte av disse reglene er nå også implementert i det norske lovverket. Forskrift om bruk av legemidler til dyr trådte i kraft 16. januar 2007 (1). I denne forskriften finner vi den såkalte rekvireringskaskaden som angir hvilke regler som gjelder når man skal velge preparater til en dyreart (§4). Reglene er som følger:

1. Man skal velge et veterinærpreparat som er markedsført til den aktuelle dyrearten og indikasjonen. Dersom dette ikke finnes, slik det er i de fleste tilfeller når det gjelder analgetika og sau skal man velge:
2. Et annet veterinærpreparat som er markedsført til en annen art eller den aktuelle arten med en annen indikasjon. Dersom slike preparater ikke finnes kan man bruke:
3. Et humanmedisinsk preparat eller et veterinærpreparat godkjent i et annet EU/EØS land (uregistrert preparat). Slike veterinærmedisinske preparater kan bare brukes etter søknad og godkjenning fra Statens legemiddelverk. Dette kalles nå spesielt godkjenningsfritak (tidligere ble det kalt registreringsfritak).
4. Det aller siste alternativet vil være et apotekframstilt legemiddel.

Når det gjelder matproduserende dyr må i tillegg den aktive substansen ha en såkalt MRL-plassering (anneks I-III) for minst en dyreart. MRL-plassering bestemmes av European Medicines Evaluation Agency (EMA). For å finne hvilke substanser som har MRL-plassering kan man gå inn på EMA's hjemmeside (2). Dersom en legemiddelsubstans ikke står oppført med en MRL-plassering eller står på anneks IV (forbudte substanser) kan det ikke brukes til matproduserende dyr. Dersom man bruker et legemiddel til en matproduserende dyreart som har en MRL-plassering for en annen matproduserende dyreart (se eksempler under), gjelder generelle tilbakeholdelsesfrister på minimum 7 døgn på mjølk og 28 døgn på slakt. For mer utførlig beskrivelse av regelverket se NVT nr.3, 2007 (3).

To eksempler

Du ønsker å behandle søyer med akutt mastitt med et NSAID i tillegg til antibiotika. Du pleier å bruke carprofen (Rimadyl bovis vet) til akutt mastitt hos storfe. Det er ikke

markedsført noen NSAIDs til småfe i Norge eller noe annet EU-land. Kan du bruke carprofen injeksjonsvæske til sau med mastitt?

Carprofen er markedsført med samme indikasjon (mastitt) til en annen dyreart (storfe). Siden det har markedsføringstillatelse til storfe må det ha en MRL-plassering, altså kan det brukes til sau. Tilbakeholdelsesfristen for slakt og melk hos storfe er henholdsvis 21 døgn og 0 døgn. Hva blir tilbakeholdelsesfristen for slakt ved bruk på sau? Her må du bruke de generelle minimumstidene som er angitt i rekvireringskaskaden, nemlig minimum 7 døgn tilbakeholdelse på melk og 28 døgns tilbakeholdelse på slakt.

Du ønsker å gi analgetisk behandling til søyer du har tatt keisersnitt på i 4-5 dager postoperativt, og synes da tablett er mest hensiktsmessig. Kan sauene få Paralgin forte eller Globoid som er markedsført til mennesker?

For det første finnes det nsaid's beregnet til peroral bruk som er markedsført til andre dyrearter med samme indikasjon (postoperativ smertelindring). Noen eksempler er vedaprofen (Quadrisol pasta), flunixin (Finadyne dosegranulat) og carprofen (tablett). Du skal derfor velge et slik legemiddel først i henhold til §4 i Forskrift om bruk av legemidler til dyr. Dersom det ikke hadde vært noen slike legemidler markedsført og du ønsket å bruke Paralgin forte må du sjekke om de aktive substanser i dette legemiddelet har MRL plassering siden dette er et humanmedisinsk preparat. Paralgin forte inneholder to aktive substanser, nemlig paracetamol og kodein. Ved å gå inn på disse substansene i EMEA's database finner vi at paracetamol er plassert i annek's II for peroral bruk til gris. Det kunne derfor også ha blitt brukt til sau. Kodein har derimot ingen MRL-plassering, og Paralgin forte er derfor forbudt å bruke til matproduserende dyr. Du undersøker deretter om den aktive substansen i Globoid, som er acetylsalicylsyre, har en MRL-verdi. På EMEA sin hjemmeside finner du denne substansen har MRL-plassering for alle matproduserende dyr unntatt fisk, med den begrensning at det ikke skal brukes til dyr som leverer melk til human konsum. Det er ikke lett å finne informasjon om acetylsalicylsyre til sau, men en studie er publisert på storfe. Halveringstiden for eliminering var svært kort (ca. 30 minutter), derimot var tiden det tok å absorbere legemiddelet svært lang. Dosen og doseringsintervallet for å få en effektiv plasmakonsentrasjon var 100 mg/kg 2 ganger i døgnet. Det er også angitt i en lærebok (Sheep and Goat Medicine 2002) at 100 mg/kg acetylsalicylsyre to ganger daglig er anbefalt til geit. Kilden til denne informasjonen om geit er usikker. Hvis man ekstrapolerer disse dataene til sau, betyr det at samme dose til sau på 70 kg tilsvarer 16 tablett Globoid to ganger daglig. Upraktisk mengde og usikker effekt tilsier vel at dette ikke akkurat bør være førstevalget til sau som trenger smertebehandling.

Har NSAIDs dokumenterte effekter hos sau?

Det finnes dessverre svært få vitenskapelige publikasjoner som beskriver effekten av nsaid's ved smertefulle tilstander hos sau som f.eks. mastitt, forfangenhet og postoperativ smerte. En undersøkelse fra Hellas viste at søyer som ble behandlet med flunixin i tillegg til antibiotika viste en signifikant raskere bedring i kliniske symptomer sammenlignet med søyer som kun fikk antibiotika (4). Det er publisert noen undersøkelser som har sett på effekten av ulike analgetika som lidokain, xylazin og av nsaid's som flunixin og ketoprofen ved rutinemessige inngrep som er vanlig på lam i andre land, f.eks. kastrering

med gummistrikk, burdizzokastrering og ”mulesing”. Slike studier viser nokså entydig at smertelindring med lokalbedøvelse og nsaid er positivt for dyret i form av redusert stressrespons og mindre atferdsendringer. Med andre ord, det vi i veterinærmedisin tolker som en analgetisk effekt av legemidlene.

Det er derfor en fornuftig tilnærming å bruke nsaid som man vet har analgetisk effekt hos andre arter også ved smertefulle tilstander hos sau. Dosering og doseringsintervall må baseres på de få aktuelle publikasjonene som finnes på området, blant annet på noen få kinetikkstudier som er publisert. Vær oppmerksom på at det er ved gjentatt behandling at nsaid kan akkumulere i kroppen dersom det elimineres sakte. I slike tilfeller vil risikoen for bivirkninger av legemiddelet øke. For forslag til dosering av flunixin og ketoprofen til sau se kapittelet *Medikamentell smertebehandling av dyr*, s. 55e i Felleskatalogen over preparater i veterinærmedisinen 2006-2007 (5). Det er ingen undersøkelse på sau som tilsier at et nsaid har bedre effekt enn et annet ved en gitt indikasjon for sammenligningstudier finnes ikke. Forslagene til legemidler og doser i Felleskatalogen er gjort med grunnlag i tilgjengelig litteratur på det tidspunktet den trykkes, og nyere litteratur kan være tilgjengelig. Veterinærene har derfor et ansvar for å undersøke dosering, effekt og eventuelle bivirkninger ved valg av legemidler til sau som ikke har markedsføringstillatelse til denne dyrearten.

Litteratur:

1. Landbruks og matdepartementet, Helse og omsorgsdepartementet. Forskrift om bruk av legemidler til dyr av 16.januar 2007 (<http://www.lovddata.no/cgi-wift/Idles?doc=7sf/sf/sf=2007116-0050.htm>)
2. <http://www.emea.europa.eu/> (13.06.2007)
3. Grave K, Bangen M. Hvilke preparater er det forbudt å bruke på matproduserende dyr? *Nor Vet Tidsskr* 119 (3), 167-168. 2007.
4. Fthenakis GC. Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of ovine mastitis. *J vet Pharmacol Therap* 23, 405-407. 2000.
5. Ranheim B, Haga HA, Smith AJ, Sjøli NE. *Medikamentell Smertebehandling av dyr*. Felleskatalogen over preparater I veterinærmedisinen 2006-2007. S. 55e-65e.

