



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Läkemedelsverket återkallande av flunixin för behandling av livsmedelsproducerande djur

*Ett litteraturarbete om de toxiska effekter av dietanolamin som ligger
bakom återkallandet av flunixin samt vilka konsekvenser återkallandet
har för djurslaget häst.*

The Swedish Medicines Agency recall of flunixin for treatment of food-producing animals

Ulrika Holmquist

*Uppsala
2019*

Läkemedelsverket återkallande av flunixin för behandling av livsmedelsproducerande djur

The Swedish Medicines Agency recall of flunixin for treatment of food-producing animals

Ulrika Holmquist

Handledare: *Professor Anders Glynn, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF), Enheten för farmakologi och toxikologi*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kursansvarig institution: Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kurskod: EX0862

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Dietanolamin, DEA, flunixin, carcinogent,*

Key words: *Diethanolamine, DEA, flunixin, carcinogenic*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Flunixin	4
<i>Verkningsmekanism</i>	4
<i>Indikationer</i>	4
Återkallandet	5
MRL-värden	6
Dietanolamin	7
<i>Risker</i>	7
Diskussion	9
Framställande av MRL-värde för DEA.....	9
Fortsatt användande av flunixin	10
Konsekvenser av återkallandet.....	11
Alternativa lösningar	12
Slutsats	12
Litteraturlista	13
Icke publicerat material.....	15

SAMMANFATTNING

Flunixin är ett antiinflammatoriskt och smärtstillande veterinärläkemedel. Det har tillsammans med fyra andra veterinära läkemedel blivit återkallade för medicinering av livsmedelsproducerande djur inom EU. Syftet med litteraturstudien är att utreda vad som ligger bakom återkallandet och vilka risker dietanolamin utger. Litteraturstudien syftar också att se på vilka konsekvenser återkallandet får. Idag får Flunixin endast ges till häst med påföljande krav att de tas ut ur livsmedelskedjan efter beslut av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Återkallandet beror på att de berörda läkemedlen innehåller hjälpämnet dietanolamin. Hjälpämnet fungerar som lösningsmedel till den aktiva substansen i läkemedel. Dietanolaminet har visat sig kunna ge upphov till cancer hos möss. International Agency for Research on Cancer har därför klassificerat ämnet som möjlig humancarcinogen (klass 2B.) I dagsläget saknas det kunskap för att bedöma om dietanolamin i läkemedel utgör en risk för humana konsumenter. Misstanken att det kan ha carcinogen effekt hos människa, gör att ämnet inte längre får ges till livsmedelsproducerande djur.

Dietanolamin är ett vanligt förekommande ämne i vår omgivning. Ämnet har funnits på marknaden sedan tidigt 1930-tal. Det förekommer inte naturligt i miljön utan som miljöförorening. Ämnet har stor användning inom industrin samt i många rengöringsmedel och hygienartiklar på marknaden.

Riskerna med dietanolamin är studerad ur flera synvinklar. Den här litteraturstudien inriktar sig på studier som har gjorts för att påvisa ämnets carcinogena och genotoxiska effekt vid oralt intag. De studier som tagits med i litteraturstudien har visat att dietanolamin ger carcinogena effekter hos möss. Inga resultat av de inkluderade studierna har visat på att ämnet kan vålla en genotoxisk effekt.

Trots återkallandet har inte försäljningen av flunixin som injektionsvätska minskat nämnvärt. Häst är det djurslag som medicineras med störst volymer analgetiska läkemedel av alla djurslag, inkluderat flunixin. Konsekvenserna av återkallandet med det fortsatta tillåtna användandet till häst leder till att allt fler hästar tas ur livsmedelskedjan. Det ökade antal hästar som blir obrukbara som livsmedel leder, enligt min mening, till ett sämre djurskydd och ett resursslöseri av kött. Det kan också innebära en ökad risk för att hästar slaktas olagligt utomlands till följd av att de inte är tillåtna att slaktas i Sverige.

SUMMARY

Flunixin is an anti-inflammatory and analgesic veterinary pharmaceutical. The drug has together with four other substances been recalled for the use of food-producing animals within the EU. The purpose of this literature study is to investigate what is behind the recall and what risks diethanolamine issues. The literature study also aims to investigate what consequences the recall could cause. In the current situation Flunixin can be given to horses with the demand that they are taken out of the food chain. The European Medicines Agency has acted as the decisional authority. The withdrawal is due to the fact that the pharmaceuticals contain the excipient diethanolamine. The substance acts as a solvent to the active substance in the manufacture of pharmaceuticals. Diethanolamine has been proved to cause cancer in mice, therefore the International Agency for Research on Cancer has classified the substance as potentially carcinogenic in humans (class 2b). At present there are a lack of evidence whether traces of diethanolamine poses a risk to consumers. It is the legislation that stops the use. It is proved to be carcinogenic in animals. There is no results that proofs that it could be genotoxic. Therefore MRLs has to be established. The slight doubt that diethanolamin could have carcinogenic effects in humans results in that the substance can no longer be given to food-producing animals.

Diethanolamine is a common substance in our environment as an environmental pollutant. It has been on the market since early 1930's. In addition to pharmaceuticals, the substance is found within the industry and in major part of detergents and toiletries on the market.

Potential hazards around diethanolamine are studied from several points of view. This literature study focuses on studies that have been made to demonstrate the carcinogenic and genotoxic effects diethanolamine can cause from an oral intake. The research published so far have shown that diethanolamine can cause carcinogenic effects in mice. The substance does not cause a genotoxic effect.

Despite the recall of Flunixin, sales have not decreased significantly. Horse is the animal that is medicated with the majority of sold volumes of analgesic drugs, including Flunixin. The consequences of the recall with the continued permitted use for horses mean that the number of animals that are becoming not eligible for food production is increasing. The amplified number of horses that become unusable as food leads to poorer animal welfare and a waste of resources of meat. There is also a risk that horses are illegally slaughtered abroad as a consequence of not being allowed to go to slaughter in Sweden.

INLEDNING

Flunixin N-vet är sedan oktober 2018 återkallat av Läkemedelsverket för livsmedelsproducerande djur. Flunixin är ett frekvent administrerat läkemedel på häst. Det har tidigare varit godkänt för nöt och gris (FASS, 2014). Läkemedlet har en analgetisk, antiinflammatorisk och antipyretisk effekt. Den 18 oktober 2018 utfärdade Läkemedelsverket en tillfällig återkallelse av veterinärläkemedel som innehåller hjälpämnet dietanolamin (DEA). Återkallelsen var en försiktighetsåtgärd som gäller till dess potentiella risker för konsumenten kan uteslutas. I Sverige omfattade återkallelsen fem veterinära läkemedel, varav fyra av dessa är analgetikum med antiinflammatorisk effekt. Återkallandet utfärdades med anledning av de risker DEA kan föranleda konsumenten i livsmedel med animaliskt ursprung. Ett undantag har gjorts för flunixin som injektionsberedning som fortfarande kommer att vara möjlig att administrera till häst. Sådan behandling medföljer krav på att behandlad häst tas ur livsmedelskedjan utan möjlig karenstid. Undantaget för häst är grundat på ”särskild betydelse” för hästsjukvården (Läkemedelsverket, 2018).

Läkemedelsverkets återkallande grundas på beslut från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) (Läkemedelsverket, 2018). Denna litteraturstudie kommer att behandla bakgrunden till återkallandet av flunixin samt DEAs potentiella skadliga effekter för konsumenten som äter animaliska livsmedel som innehåller rester av DEA. Studien kommer att studera konsekvenserna av flunixins återkallande ur perspektiv för hästen som djurslag. Kan det vara så att återkallandet resulterar i sämre djurvälstånd och ökad illegal slakt av häst?

MATERIAL OCH METODER

I denna litteraturstudien har artiklar från följande vetenskapliga databaser använts: Google Scholar, Scopus och PubMed.

Jag har använt mig av sökorden: Dietanolamin, DEA, carcinogent, genotoxiskt, flunixin

Material har också hämtats ur livsmedelslagstiftning, TV-reportage och mailväxling med läkemedelsföretag. Data har tagits från officiella dokument från relevanta myndigheter.

LITTERATURÖVERSIKT

Flunixin

Flunixin är ett läkemedel med den aktiva substansen flunixin i form av flunixinmeglumin. Flunixin räknas till gruppen icke steroida analgetiska medel med antiinflammatorisk, anti-endotoxisk och antipyretisk effekt. Läkemedel tillhörande denna grupp benämns ofta som NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Flunixin finns i Sverige godkänt för häst i beredningsformerna granulat och injektionsvätska (FASS, 2014). Flunixin i beredningsform injektionsvätska innehåller hjälpämnet DEA. Flunixin som granulat innehåller inte DEA och är fortfarande godkänt för livsmedelsproducerande djur i Sverige (N-vet, 2019). Motsvarande läkemedel är fortfarande tillåtet i USA med en karenstid på fyra dagar för slakt (FDA, 2017). Flunixin N-vet innehåller, liksom många andra läkemedel, DEA. Substansen fungerar som ett hjälpämne för att öka lösligheten för den aktiva substansen vid framställandet av flunixin (N-vet, 2019).

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos flunixin är reversibelt hämmande av cyklooxygenas (COX). Hämmande av cyklooxygenas hämmar syntesen av prostaglandiner som är verksamma vid inflammation. Cyklooxygenas fungerar som ett essentiellt enzym vid omvandlingen av arakidonsyra till cykliskt endoperoxidas. Hämningen av COX resulterar i bromsande av eikosanoidsyntesen. Eikosanoider är signalsubstanser som styr centrala inflammationsmediatorer. De inverkar bland annat på centralt medierad feber, vävnadsinflammation och smärtupplevelse. Rubbningen av COX hämmar tromboxan vilket är en typ av eikosanoid som styr trombocytaggregationen och vasokonstriktion vid vävnadsskada. Den antipyretiska effekten erhålls då prostglandin E2 i hypotalamus hämmas (FASS, 2014).

Indikationer

Läkemedel som tillhör-gruppen NSAID har förekommit och används sedan 1950-talets början. Bruket av antiinflammatoriska läkemedel till djur har tilltagit kraftigt sedan millennieskiftet. Jordbruksverkets sammanställning från 2017 drar slutsatserna att ökningen av utskrivande beror på en förhöjd medvetenhet av betydelsen för smärtlindring och inflammationsdämpning hos djur. Häst är det djurslag som mest läkemedel skrivs ut till i samtliga kategorier av antiinflammatoriska läkemedel. Undantaget är coxiber där hund

dominerar användningen (Jordbruksverket, 2017). Flunixin används för lindring av inflammation och smärta vid tillstånd i muskler och skelett. Flunixin som injektionsvätska har funnits som godkänt läkemedel i Sverige sedan 2003. Det förekom en modifiering av läkemedlet och en omregistrering gjordes 2009 (Läkemedelsverket, 2018). På häst indikeras det även för tillämpning vid buksmärtor i anknytning till kolik samt behandling av endotoxemi vid septisk chock (FASS, 2014).

Återkallandet

Återkallandet av flunixin och andra läkemedel innehållande DEA verkställdes av Läkemedelsverket i Sverige, efter att ett ställningstagande från EMA offentliggjorts. EMA publicerade den 19 juli 2018 myndighetens ställningstagande; huruvida DEA som hjälpämne i veterinärläkemedel kan betraktas som säkert för konsumenter vid behandling av livsmedelsproducerande djur (EMA, 2018). EMA tillkännagav i sitt ställningstagande att de med visshet inte kunde säkerställa att DEA var säkert för konsumenter vid konsumtion av livsmedel med resthalter av DEA. Enligt utlåtandet rådde det osäkerhet om DEA är säkert ur ett cancerogent och genotoxiskt perspektiv. Ämnet kan därför inte klassas som tillförlitligt vid användning till livsmedelsproducerande djur. EMA formulerade också i ställningstagandet att nivåer för Accepterat Dagligt Intag (ADI) och värden för Maximum Residue Level (MRL) inte finns tillgängligt för DEA och måste, för konsumenters trygghet fastställas innan godkännande för användning på livsmedelsproducerande djur kan ske (EU-förordning No 470/2009, (2009)). Den tillfälliga återkallelsen av läkemedel innehållande DEA kan hävas om tänkbar risk för konsument kan uteslutas. Detta skulle kunna ske genom att ett MRL-värde framställs (EMA, 2018).

DEA har under lång tid används i läkemedel. EMAs beslut om återkallandet grundar sig på ett flertal utredningar. Den 16:e mars 2018 publicerade EMA en allmän konsultation gällande; om det finns risker för konsumenten att använda DEA som hjälpämne i veterinärläkemedel för livsmedelsproducerande djur. Konsultationen publicerades efter att belgiska federala byrån för läkemedel yttrat sig om den risk som uppstår vid konsumtion av animaliska livsmedel från djur som behandlats med läkemedel som innehåller DEA. Det befarades att DEA kan ha cancerframkallande och genotoxiska egenskaper (EMA, 2018). Enligt artikel 30.3 i förordning (EU-förordning No 470/2009, (2009)) är EMA:s kommitté för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) skyldiga att göra en utvärdering om potentiella risker som tagits upp av belgiska federala byrån med stöd av inlämnade studier (No 470/2009,

(2009)). Detta följdes och annonserades i det offentliga dokument som publicerades 16:e mars 2018. I den publicerade konsultationen bjuder EMA in allmänheten och involverade parter att lämna in data och forskning på området som kan bidra till en vetenskaplig utredning (EMA, 2018).

Efter att perioden för insamling av data gått ut så har CVMP sammanställt forskning och data samt fattat ett beslut. EMA:s ställningstagande publicerades som ovan nämnt den 19 juli 2018. EMA beslutade då att de inte kunde garantera att DEA var säkert för konsumenten att använda på livsmedelsproducerande djur (EMA, 2018).

MRL-värden

MRL-värde står för Maximum Residue Level. Värdet är ett mått för den högsta tillåtna restmängd av en substans som får förekomma i ett livsmedel med animaliskt ursprung. Värdet är till för att skydda konsumenter från restsubstanser som kan vara farliga för konsumenters hälsa (EU-förordning No 470/2009, (2009)). CVMP beslutar om högsta tillåtna resthalter. Lagstiftningen ”MRL-förordningen EU 37/2010” fastställer hur gränsvärdena ska fastställas och anger vad dessa värden är (EU-förordning No 470/2009, (2009)).

MRL-värde fastställs enskilt för var typ av vävnad. Värdet är olika beroende av om det är muskler, lever, njure, mjölk eller ägg etc. Värdena baseras på den mängd livsmedel av ursprung (tex muskel) som det är troligt att en konsument kan komma att förtära. MRL-värdena ligger till grund för beslut om karenstider vilket är den tid som måste föregå från sista behandlingstillfälle av ett veterinärt läkemedel till dess att djuret slaktas eller insamling av mjölk, ägg och honung (FASS, 2014).

I lagstiftningen finns två olika tabeller. Den ena tabellen innehåller de substanser med inrättade MRL-värden eller ämnen där MRL-värden inte betraktats som nödvändiga. Den andra tabellen innehåller de substanser som anses utgöra en risk för konsumenten oberoende av resthalt och de läkemedlen får aldrig administreras till livsmedelsproducerande djur (EU-förordning No 470/2009, (2009)). DEA har tidigare tillhört en lista som EMA benämner som ”out of scope list”. Substanser, ex hjälpämnen i läkemedel kan hamna på denna lista om de inte anses vara riskfyllda. Efter omvärderingen av DEA har ämnet hamnat på listan för ämnen som saknar MRL-värde och läkemedel som innehåller DEA får i dagsläget inte ordinerats till livsmedelsproducerande djur (EMA, 2010).

Dietanolamin

Dietanolamin, förkortas ofta DEA, är en organisk kemisk förening. Etanolaminer, inklusive DEA har funnits tillgängligt på marknaden sedan tidigt 1930-tal, och sedan dess har användningen ökat markant. År 2005 uppskattades världsproduktionen av DEA till ca 455 000 ton. År 2004 uppskattades Sverige förbruka 459 ton DEA (IARC, 2012). DEA är en sekundär amin och en diol och betecknas med formeln $(C_2H_5)_2NH$. Ämnet agerar som en svag bas. Ren DEA är ett vitt fast ämne vid rumstemperatur och ämnet har en förmåga att absorbera vätska. Följaktligen uppträder det vanligen i formen av en ofärgad vätska och är vattenlösligt. Ämnet uppträder inte naturligt i miljön (Akzo Nobel, 2017). DEA har många användningsområden. Inom industrin används DEA vid textilproduktion, skärning av metall, vid industriell gasrening och som emulgeringsmedel och dispenseringsmedel vid framställning av jordbrukskemikalier. Förutom vid industriell användning påträffas DEA i konsumentprodukter. Vanliga produkter som kan innehålla DEA är kosmetika, schampo, hårfärger, tvålar, rengöringsmedel med flera. DEA används som hjälpämne i vissa läkemedel för intravenöst administration. Funktionen är som lösningsmedel till den aktiva substansen. Denna användning förekommer i flunixin som injektionsvätska (IARC, 2012).

Risker

Det finns ett flertal studier på DEA och dess toxiska påverkan. Majoriteten av forskningen är toxicitetsstudier med utgångspunkt på från hud- eller inhalationsexponering. Här är studier tämligen eniga om att DEA i höga doser eller hos känsliga individer kan orsaka hudirritation och irritation i näsa och svalg på djur vid försök. Environmental Protection Agency (EPA) sammanställde år 2000 en översikt av studier utförda på DEA. EPA drog slutsatsen att hudirritation och luftvägsirritationer är de mest sannolika toxiska effekterna som DEA orsakar människa vid hög exponering. Vid intravenös dosering av rent DEA till råttor och mus observerades höjt blodtryck, dilatation av pupiller, salivering och vid mycket höga doser koma och död (EPA, 2000). Cancerogena effekter observerades i lever och njurar hos möss. EPA ansåg då att det inte gick att cancerklassifiera DEA. Motivationen var att det fanns få adekvata studier på cancerogena effekter av DEA (EPA, 2000).

EMA fann i utvärderingen av DEA att de största potentiella riskerna att ta hänsyn till var om DEA är carcinogent eller genotoxiskt carcinogent vid intag av DEA-rester i livsmedel (EMA, 2018).

Melnic gjorde en studie på råttor och möss där djuren exponerades för DEA i dricksvatten. Studien gjordes på bägge kön av båda djurslag. Försöksdjuren exponerades för dricksvatten innehållande DEA med halter upp till 10000 ppm, försöken gjordes under 2 och 13 veckors tid. Försöksdjuren delades upp i olika grupper med 6 olika dosintervall för varje djurslag (Melnic, 1992).

De mest signifikanta resultat som var gemensamma för de båda djurslagen var följande; viktminskning på ett dosberoende sätt, ökad organvikt och epitelskador i njure, ökad organvikt samt skada av lever, måttlig anemi med minskningar av erytrocyt och retikulocyter samt nedsatt allmäntillstånd och död vid högre dosintervall. De förändringar som observerades i de DEA-exponerade djuren skiljde sig till viss del mellan djurslagen. I musstudien sågs en exponeringsrelaterad ökning av förekomsten av både hepatocellulära adenom och karcinom hos bägge kön. Resultaten visade också en förekomst av hepatoblastom hos hannösa. Försöket visade även på en ökning av adenom i renala tubuli, även här endast hos hannarna. På råttorna kunde ingen exponeringsrelaterad ökning av tumörincidens ses hos något kön. Studien visade följaktligen en carcinogen effekt endast i möss (Melnic, 1992).

En färskare studie från 2018, där möss fått gavagegiva av DEA-lösning rapporterar också leverskador och cellförändringar i lever hos möss. Den högsta dos som mössen utsattes för i detta försök var 330 mg/kg kroppsvikt (Doctor et al, 2018). I en studie där råttor exponerats för DEA via inhalation, visar resultaten på laryngiala metaplasier hos djuren. Resultaten från inhaleringsstudien visar också på ökad organvikt på lever hos råttor, dock inga bevis på att DEA skulle vara levercarcinogent. Råttorna exponerades för en maxdos av 400 mg/m³ av DEA i inhalationsluft (Gamer, 2008). Testikulära effekter har konstaterats efter exponering av råttor med DEA i dricksvattnet. Resultatet visade på minskning av storlek hos testis och epididymis hos hanråttor. Storleksförändringen var associerad med degenerering av semifinärt epitel och hypospermi. Dessa förändringar klassas inte som carcinogena (Melnic, 1992).

DEA är inte vara mutagent i mutagenitetstest på *Salmonella typhimurium* och *Escherichia coli* (flertalet stammar) enligt tre studier refererat i International Agency for Research on Cancers sammanställning (IARC) av DEA (IARC, 2012). DEA inducerade inte heller mutationer i muslymfomceller där man använde L5178Y-celler. Studier har även gjorts på ovarieceller från kinesisk hamster för att påvisa systerkromatidutbyten. Dessa studier har inte

kunnat påvisa att DEA skulle inducera förändring i DNA (NTP, 1999). IARC drog slutsatsen att DEA inte genotoxiskt carcinogent (IARC, 2012).

EMA skriver i sin utvärdering av DEA att det potentiellt kan omvandlas till det erkända genotoxiska karcinogena ämnet N-nitrosodietanolaminen (NDELA). Omvandlingen skulle potentiellt kunna ske under specifika förhållanden, ex vid lågt pH i magsäcken eller vid livsmedelsförädling då värme tillförs. Risken för denna bildning anses inte kunna uteslutas. Dock är detta en risk som finns i flertalet proteinrika livsmedel med nitrittillsatser (EMA, 2018).

IARC har sammanfattat flera studier från industriella miljöer, där människor i sin arbetsmiljö exponerats för DEA. IARC menar att de inte kan dra slutsatser om DEA i sig är carcinogent eftersom arbetsmiljöerna är utsatta för ett flertal mer karcinogena ämnen. DEA var tidigare klassat som 3, vilket står för *"Not classifiable as to its carcinogenicity to humans"*. Men är sedan 2013 klassat som 2b, *"Possibly carcinogenic to humans"* (IARC, 2012).

DISKUSSION

Under denna litteraturstudie kan jag inte undgå att reflektera över hur stora de faktiska riskerna av DEA som restämne i livsmedel skulle utgöra av DEAs totala förekomst i vår miljö. DEA är så pass vanligt förekommande i våra vardagliga produkter. Denna förekomst får DEAs uppträdande som restämne i livsmedel att se ut som en liten del av den totala potentiella risken enligt mig.

Allt fler veterinära läkemedel förbjuds för medicinering till livsmedelsproducerande djur. Inskränkningen för många av dessa läkemedel är att MRL-värden inte har fastställts, samma dilemma som är grunden för tillbakadragandet av flunixin. Flertalet av dessa läkemedel tillåts ändå för behandling av häst under förutsättning att de tas ur livsmedelskedjan, genom registrering i hästpasset (Läkemedelsverket, 2014).

Framställande av MRL-värde för DEA

Återkallade läkemedel kan godkännas för behandling av livsmedelsproducerande djur om MRL-värden kan tas fram. Återkallandet av flunixin och andra läkemedel med DEA är väldigt nytt. Om ett MRL-värde för DEA kommer att tas fram av de företag som registrerat läkemedlen eller inte får framtiden utvisa. Då DEA är ett så frekvent förekommande ämne i samhällets omgivning är min åsikt att resthaltsvärden skulle kunna tas fram (IARC, 2012). Jag

menar att DEA troligtvis inte är så pass farligt för människan att ett resthaltsvärde inte skulle kunna garantera konsumentens säkerhet. Jag tror att frågan om ett bemödande att forska fram säkra gränsvärden för DEA är en ekonomisk prioritering. Enligt N-vet är försäljningssiffrorna relativt oförändrade efter återkallandet (N-vet, 2019). Det betyder att försäljningen än så länge inte är påverkad av återkallandet för livsmedelsproducerande djur. Intresset bland läkemedelsföretagen för att ta fram MRL-värden för flunixin är därför litet. Jag anser att det beror på att det fortfarande är tillåtet att administrera flunixin som injektionsvätska till häst. Häst är det djurslag som dominerar användningen av de utskrivna volymerna av NSAID i Sverige (Jordbruksverket, 2017).

Bara i Sverige brukas dryga 460 ton DEA årligen. Västvärlden, inkluderat Sverige, tillverkar och exporterar väsentliga volymer av DEA. Det är där ekonomin för DEA finns (IARC, 2012). Ponera att cancerriskbedömningen för DEA i våra industriella och vardagliga produkter skulle ändras, och nya säkerhetsmarginaler skulle vara tvungna att tas fram. Detta skulle kunna leda till stora ekonomiska förluster, och att arbeta fram nya säkerhetsmarginaler misstänker jag då skulle ske mer brådskande än vad som är fallet för DEA i läkemedel till häst.

Fortsatt användande av flunixin

Majoriteten av hästägare i Sverige håller inte djuren med avsikt att användas som livsmedel. Det finns ofta inte ett tankesätt med hästen som livsmedel. De oförändrade försäljningssiffrorna av flunixin stödjer också denna teori (N-vet, 2019). Alltså tror jag inte att majoriteten av hästägare och hästveterinärer drar sig för att behandla med flunixin trots de konsekvenser detta innebär för livsmedelsproduktionen.

I Sverige, är det flera läkemedel som inte är godkända för livsmedelsproducerande djur. Somliga av dessa läkemedel är med förbehåll tillåtna för djurslaget häst med grund av dess väsentliga betydelse för hästnäringen (Läkemedelsverket, 2018). Det rör sig om fler läkemedelsgrupper än NSAID som vid behandling per automatik stämplar ut hästar ur livsmedelskedjan. Trots detta medicineras hästar rutinmässigt med dessa substanser (FASS, 2014). Om en häst idag blir behandlad med flunixin som injektionsvätska får den aldrig mer slaktas i EU (37/2010/EU (2010)). Konsekvenserna av den liberala behandlingen med dessa limiterande läkemedel blir att stora kvantiteter av hästar utfaller otjänliga som livsmedel.

Konsekvenser av återkallandet

Varje år dör ca 20 000 hästar i Sverige (Jordbruksverket, 2017). De flesta hästar avlivs eller slaktas på grund av skador eller sjukdom. Hästar används i stor utsträckning för sportverksamhet och det är vanligt att hästarna skadas på ett sätt som innebär att de inte kan användas. En vanlig kostnad för att avliva en häst är ca 6000 kr. Priset kan ibland vara så högt som 15 000 kr (Agria, 2016). Min åsikt är att kostnaden är avsevärd för många djurägare som inte har en försäkring som täcker en avlivning. Skillnaden om man istället väljer att skicka hästen till slakteri i Sverige istället för avlivning är istället en liten betald summa till hästägaren. Det brukar röra sig om ett par tusen till hästägaren efter avgifter dragits av (HNS, 2013). Slaktpriset är ofta betydligt högre om man väljer att skicka hästen till slakt utanför Sveriges gränser (Sveriges Radio, 2002).

Konsekvenserna av att möjligheterna till slakt av häst elimineras blir i många fall ett lidande för hästen. I de fall ägaren inte har ekonomi till att avliva hästen finns det risk för att hästen blir vårdad på ett olämpligt sätt. Det kan röra sig om att djurägaren inte har råd att fodra och ge adekvat omvårdnad till hästen. Ofta medför en otillräcklig vård av häst ett lidande för djuret. Jag anser att detta leder till en brist i djurskyddet.

I genomsnitt slaktas 4-5000 hästar årligen för livsmedelsproduktion (Jordbruksverket, 2017). Ett exempel är en beräkning från 2013. Då gick 4352 hästar till slakt, 6369 till destruktion och ca 2600 till begravning eller kremering. Då man tar hänsyn till de 20 000 som avlider årligen, finns det ett glapp på flera tusen som myndigheterna inte har information om vart de hamnat (HNS, 2013). Tusentals fattas i den officiella statistiken, de rapporteras varken som slaktade, begravda eller brända. En del av mörkertalet kan misstänkas hamna på en illegal marknad. Det förekommer att hästar transporteras och slaktas i länder som inte är lika noggranna med hästpassen och slaktstandarden som Sverige (Disa-SLU, 2016) (Riksdagsförvaltningen, 2001). Slakterna utanför Sverige medför ofta långa transporter och stress för djuren, något som jag också anser ge negativa konsekvenser för djurens välbefinnande och djurskyddet (Sveriges Radio, 2002). På grund av att DEA ännu inte fått ett resthaltsvärde leder det till att mycket kött kommer att kasseras. Ur ett miljöperspektiv anser jag att utstämplingen av hästar som behandlats med flunixin injektionsvätska är ett stort resursslöseri. Uppfattningen att köttkonsumtion är påfrestande för klimatet är idag en het fråga. Eftersom försäljningen inte har minskat i samband med återkallandet, innebär detta att allt fler hästar kasseras som livsmedel (N-vet, 2019).

Alternativa lösningar

Jag tror att ett alternativ utöver att ta fram MRL-värden för DEA skulle kunna vara att lagstifta annorlunda om behandlingsmöjligheter. Att endast tillåta att behandla hästar med veterinära läkemedel, som har karenstid och inte utstämpling som påföljd om möjligt, skulle kunna vara en lösning. Med flunixin, som är en NSAID, finns det andra alternativa substanser på marknaden som är godkända för häst och livsmedelsproducerande djur (FASS, 2014).

Slutsats

Flunixins återkallande adderar ännu ett läkemedel till listan med de substanser som kan göra hästar otjänliga som livsmedel. När andelen hästar som blir otillåtna för livsmedelsbruk ökar finns det risk för att det också växer fram ett djurskyddsproblem. Att konsumentens säkerhet prioriteras av EUs livsmedelslagstiftning är värdefullt. EMAs försiktighetsåtgärder kan dock i detta fall ses som extrema i förhållande till den stora användningen av DEA i konsumentprodukter. Djurvälståndet kompromissas till följd av säkerhetsåtgärder för människan. De konsekvenser återkallandet medför anser jag inte väga upp mot de obekräftade risker som finns. Att hästarna kan komma att lida till följd av att de inte får användas som livsmedel anser jag vara klandervärt. Hästarnas och djurägarnas situation borde vara ett incitament nog för läkemedelsbolagen att utveckla ett MRL-värde för DEA.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Agria Djurförsäkring, (2016) *Avlivning av häst*.
<http://www.agria.se/hast/artiklar/om-hast/avlivning-av-hast/>. [2019-03-04].
- Akzo Nobel, (2017) *Product Specification DIETHANOLAMINE (DEA)*
<http://www.alliancechemicals.com> [2019-02-25].
- Beevers, Carol, Henderson, Debbie, and Lillford, Lucinda. "Investigation of Sodium Arsenite, Thioacetamide, and Diethanolamine in the Alkaline Comet Assay: Part of the JaCVAM Comet Validation Exercise." *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 786-788 (2015): 165–171. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online],
- DISA –SLU (2016), *Slakt av häst*
<http://disa.slu.se/Hast/Hast1.shtml> [2019-03-18].
- Doctor, H. I., Samova, S. K. & Verma, R. J. (2018) *Diethanolamine-Induced Hepatic Injury and Its Amelioration by Curcumin*. *American journal of Toxicology & Research*, Gujarat University,
- EMA- European Medicines Agency (2018) *Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use pursuant to Article 30(3) of Regulation (EC) No 726/2004, EMEA/V/A/127* (2018), London
- EMA- European Medicines Agency (2010), *Guideline on data to be provided in support of a request to include a substance in the list of substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No 470/2009*, London
- EMA- European Medicines Agency (2009)-, *Substances considered as not falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2377/90*, London
- EPA (2000) Environmental protection Agency – *Diethanolamine*
<https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/diethanolamine.pdf> [2019-02-25].
- EU-förordning No 470/2009, om gemenskapsförfaranden för att fastställa gränsvärden för farmakologiskt verksamma ämnen i animaliska livsmedel
- FASS Djurläkemedel. (2014), *Flunixin N-vet*
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20080711000029>. [2019-02-17].
- FDA- US Food & Drug Administration, (2017) *Animal drugs, Application details Flunixin Megalumine*
<https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/994ada1c-7962-43d9-9e78-4cccb83332ff/994ada1c-7962-43d9-9e78-4cccb83332ff.xml> [2019-02-17].

- Gamer, A.O. et al. "The Inhalation Toxicity of Di- and Triethanolamine Upon Repeated Exposure." Food and Chemical Toxicology 46.6 (2008): 2173–2183. Web.. Food and Chemical Toxicology:
- Haney, J. T., McCant, D., Honeycutt, M. E. & Lange, S. (2018). *Development of an inhalation reference concentration for diethanolamine*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Austin Texas
- Hästsnäringens nationella stiftelse – HNS (2013) , *Projekt hästliv*, Strömsholm
<https://hastnaringen.se/app/uploads/2017/03/rapport-fran-projektet-hastliv.pdf> [2019-03-03].
- IARC- International Administration of Reserch in Cancer (2012) *Diethanolamine cancerogenic risks for human*, France, Lyon
- Jordbruksverket, (2017), *Rapport djurläkemedel 2017*.
<http://www.jordbruksverket.se/> [2019-02-25].
- Knaak, J. B., Leung, H.-W., Stott, W. T., Busch, J. & Bilsky, J. (1997). *Toxicology of Mono-, Di-, and Triethanolamine*. In: Ware, G. W. (Ed) *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology: Continuation of Residue Reviews*. New York, NY.
- Läkemedelsverket (2018) *Tillfällig återkallelse av veterinärläkemedel som innehåller dietanolamin*
<https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2018/Indragning-av-veterinarlakemedel-som-innehaller-dietanolamin/> [2019-02-11]
- Läkemedelsverket (2014) *Läkemedelsrester i livsmedel*
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Forskrivning/Veterinarmedicinska-lakemedel/Lakemedelsrester-i-livsmedel/> [2019-02-15]
- Melnick, R. L. (1992) *Administered Topically and in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice*. Diss United States Department of Health and Human Services.
- NTP National Toxicology program - (1999b). *Toxicology and carcinogenesis studies of diethanolamine*, U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program Research, Triangle Park NYC
- Pubchem ,(2004) *Diethanolamine*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/diethanolamine> [2019-02-18].
- Riksdagsförvaltningen, (2001) Video. [online].
http://www.riksdagen.se/sv/webb-tv/video/interpellationsdebatt/hastar-till-slakt-utomlands_GO10225. [2019-03-04].

Sveriges Radio (2002), Svenska hästar skickas utomlands för slakt
<https://sverigesradio.se/sida/artikel.aspx?programid=95&artikel=94965>. [2019-03-04].

Syrstad, M. (2013). *Svenska hästar svartslaktas systematiskt*.
<https://www.svt.se/nyheter/inrikes/svartslakt-av-hast-ger-risk-for-daligt-kott>. [2019-03-04].

Icke publicerat material

N-vet, Ronéus Merike, (2019) *Mailväxling med ansvarig veterinär på N-vet AB*, Uppsala