



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

NSAID som kolikbehandling på häst

Hanna Stenelius

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 40

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

NSAID som kolikbehandling på häst

NSAID as treatment of colic in horses

Hanna Stenelius

Handledare:

Carl Ekstrand SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 40
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: NSAID, kolik, smärtlindring, häst, coxiber, biverkningar

Key words: NSAID, colic, pain treatment, horse, coxibs, side effects

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Indelning.....	3
Material och metoder	3
Literaturoversikt	3
Kolik	3
NSAID.....	4
Coxiber.....	4
NSAID till kolikhästar.....	4
Icke selektiva NSAID	4
Selektiva NSAID.....	8
Diskussion	10
Referenser.....	14

SAMMANFATTNING

Kolik kan vara ett allvarligt tillstånd hos hästar och omfattar all smärta från buken. Hästarna visar detta symptom på olika sätt, exempelvis genom att rulla eller sparka med benen mot buken. Orsaken till kolik varierar och kan till exempel vara parasitangrepp, tvära foderbyten eller brist på motion.

NSAID, *non-steroidal antiinflammatory drugs*, är en grupp läkemedel som används internationellt för att behandla smärta, inflammation och feber. NSAID verkar genom att inhibera enzymet cyklooxygenas (COX) och därmed hämmas produktionen av prostaglandiner – vilket ger de smärtlindrande, antiinflammatoriska och febernedsättande egenskaperna. Dock ger dessa läkemedel också en risk för biverkningar då prostaglandiner även har viktiga fysiologiska funktioner, bland annat att skydda mag-tarmslemhinnan. COX finns i två isoformer, COX-1 och COX-2. De traditionella icke selektiva NSAID inhiberar båda isoformerna, men under 1990-talet utvecklades så kallade coxiber som selektivt inhiberar COX-2. COX-1 påstås ha en större roll än COX-2 för att upprätthålla normalfunktion i mag-tarmslemhinnan och därför anses coxiberna minska biverkningarna på mag-tarmkanalen.

Syftet med litteraturstudien är att undersöka om det finns evidens för att de COX-2 selektiva coxiberna har fördelar framför icke selektiva NSAID vid smärtlindring av koliktillstånd på häst och belysa eventuella biverkningar på mag-tarmkanalen.

Det finns relativt få kliniska studier tillgängliga med syfte att undersöka biverkningarna av NSAID på mag-tarmkanalen hos hästar. Dock redovisar flera experimentella studier att icke selektiva NSAID (flunixin) har en negativ påverkan på läkningsprocessen av ischemiskt skadad tarm, jämfört med obehandlade kontrollgrupper och en grupp behandlade med COX-2 selektiva NSAID (firocoxib). Det finns viss evidens i litteraturen att rekommenderade doser av icke selektiva NSAID (fenylbutazon och meloxicam) inte ger någon signifikant ökad förekomst av magsår vid kortvarig behandling av i övrigt friska hästar. Dock visar en studie en signifikant ökad grad av magsår vid en kombinerad behandling med både fenylbutazon och flunixin. Även långtidsbehandling med fenylbutazon har visat sig ge uppkomst av magsår. Vid behandling med meloxicam i högre doser än av tillverkaren rekommenderat har biverkningar noterats i experimentella studier. Två av fem hästar i en studie utvecklade höger dorsal kolit av de som fick 5 gånger högre dos än rekommenderat.

Det finns en antydning i litteraturen att coxiberna inte har lika stor negativ påverkan på läkningen av ischemisk tarm som vissa icke selektiva NSAID har. Fler kliniska och experimentella studier, framför allt jämförande mellan coxiber och icke selektiva NSAID, behövs för att kunna jämföra de bådas egenskaper och dra slutsatser med större säkerhet.

SUMMARY

Colic describes abdominal pain and can be a serious condition in horses. The horse can present symptoms differently for example rolling and kicking. Causes of colic can be many for example parasites, lack of exercise or too quick changes in diet.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are a group of substances used worldwide to treat pain, inflammation and fever. The mechanism of action is to inhibit the enzyme cyclooxygenase (COX) and consequently the production of prostaglandins, which result in the pain-relieving, anti-inflammatory and antipyretic effects. The inhibition of prostaglandins is also associated with side effects, because of the importance of prostaglandins in the physiological function of the mucus membrane in the stomach and the intestines. Two isoforms of COX exist, COX-1 and COX-2. NSAIDs can be either the traditional unselective NSAID that inhibit the both isoforms or selective more novel coxibs that were developed under the 1990s to selectively inhibit COX-2. The hypothesis is that COX-1 is more important than COX-2 in the protection of the gastro intestinal mucosa, and therefore the coxibs should be associated with fewer side effects than the traditional NSAID.

The purpose of this literature study is to evaluate if coxibs are more favorable compared with traditional NSAIDs when treating colic in horses, with focus on gastro-intestinal side effects.

Some studies indicate that the non-selective NSAID (flunixin) has a negative effect on the healing process of the ischemic gut, compared to a placebo and to a group treated with the selective NSAID (firocoxib). Ulcers caused by NSAID have also been studied. Recommended doses of unselective NSAID (fenylbutazone and meloxicam) do not appear to give any significant increase in ulcer-score in short-term treatment. A combined treatment using both fenylbutazone and flunixin resulted in increased ulcer-score. Side effects have been shown when horses were treated with meloxicam in doses higher than recommended. When given 5 times larger dose than recommended, 2 out of 5 horses got right dorsal colitis.

More experimental/clinical studies are required to conclude if coxibs are associated with fewer side effects than the traditional NSAIDs. However there is limited evidence from experimental studies that coxibs may have less negative effects on the healing of ischemic gut than some of the non-selective NSAIDs seem to have.

INLEDNING

Kolik är en av de vanligaste anledningarna att hästägare måste uppsöka akutvård med sina hästar (Hudson et al., 2001). En vanlig behandlingsmetod vid koliksymptom är att ge *non-steroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) vilket ger effektiv smärtlindring. Dock finns biverkningar kopplade till användningen av NSAID, framförallt gastrointestinala biverkningar som påverkar läkning av tarmen till det sämre vid ischemi, samt kan ge upphov till magsår (Vonkeman & van de Laar, 2010). Syftet med litteraturstudien är att undersöka om det finns evidens för att de COX-2 selektiva coxiberna har fördelar framför icke selektiva NSAID vid smärtlindring av koliktillstånd på häst och belysa eventuella biverkningar på mag-tarmkanalen.

MATERIAL OCH METODER

Databaserna Web of Science och PubMed användes där sökningar gjordes med olika kombinationer av orden NSAID, coxib, COX-1, COX-2, horse*, equine och colic. Även olika kombinationer med substanser som flunixin meglumine, metamizole, phenylbutazone, meloxicam, firocoxib, deracoxib har använts tillsammans med horse*, equine, intestin*, jejun*, colic och pharmacokinetic*. Vissa av texterna som inte funnits tillgängliga via Web of Science eller Pubmed har gått att hitta via andra sökmotorer genom att söka på artikelns titel. Jag har även använt mig av referenslistor i artiklarna jag läst för att hitta fler artiklar, samt mottagit tips på relevanta artiklar från min handledare.

LITERATURÖVERSIKT

Kolik

Kolik är ett begrepp som används för att beskriva symptom på akut smärta från buken hos hästar och är en av de vanligaste orsakerna till att hästägare behöver uppsöka akutvård med sina djur (Hudson et al., 2001). Vanliga tecken på kolik är att hästen rullar, ligger ner, skrapar med hovarna mot underlaget, flemar, vänder huvudet mot buken samt sparkar med benen mot buken (Tinker et al., 1997).

Det finns flera orsaker till att kolik uppkommer, många gånger är den kopplad till tvära foderbyten eller brist på motion (Hudson et al., 2001). Utfodring med endast grovfoder och inget spannmål är ett sätt att motverka uppkomsten av kolik. Hästar som tillbringar alla dygnets timmar stillastående på stall ökar risken för kolik avsevärt. Andra orsaker till kolik kan vara stress, dehydrering och parasitangrepp (Kaneene et al., 1997).

Kolik är en allvarlig sjukdom som kan ha en dödlig utgång (Kaneene et al., 1997). I en prospektiv studie påvisades incidensen 10,6 kolikfall per 100 häst-år (Tinker et al., 1997). Behandling krävdes i 85 % av fallen och 6,7 % av hästarna med kolik dog eller fick avlivas på grund av dålig prognos vilket gjorde kolik till den enskilt vanligaste dödsorsaken bland hästarna. De mest frekventa läkemedlen som användes vid behandling hos kolikhästar i studien som genomfördes i USA var i fallande ordning flunixin meglumine (flunixin), metamizole, xylazine och butorphanol tartrate.

NSAID

NSAID är en förkortning av *non-steroidal antiinflammatory drugs* och är en grupp av läkemedel som används över hela världen mot smärta, inflammation och feber. NSAID hämmar produktionen av bland annat prostaglandiner genom att blockera enzymet cyklooxygenas (COX). Prostaglandinhämningen ger smärtlindring, inflammationsdämpning och febernedsättning. Dock finns det även risk för allvarliga biverkningar. Exempelvis ökad risk för magsår då prostaglandiner har en viktig roll i att skydda mag-tarmslemhinnan (Vonkeman & van de Laar, 2010).

Enzymet COX finns i två olika isoformer, COX-1 och COX-2, vilka båda inhiberas av de traditionella icke selektiva NSAID. Inom NSAID-familjen finns även så kallade coxiber som selektivt inhiberar COX-2 (Bruno et al., 2014). COX-1 finns i de flesta av kroppens vävnader och anses viktigt för prostaglandinproduktionen under normala fysiologiska processer. Höga nivåer av COX-1 finns ibland annat i magsäcken där den bidrar till produktionen av prostaglandiner som upprätthåller magslemhinnans skyddande mukosa. COX-2 uttrycks mestadels i låga nivåer i frisk vävnad men uppregleras som svar på vävnadskada och en av de viktigaste egenskaperna är då att producera inflammatoriska prostaglandiner (Marshall & Blikslager, 2011).

Coxiber

Under sena 1980-talet identifierades isoenzymet COX-2 och de första selektiva COX-2 hämmarna genomgick klinisk prövning 1995 (Vonkeman & van de Laar, 2010). Selektiva COX-2 hämmare är utvecklade för att få fördelarna av de smärtlindrande och antiinflammatoriska egenskaperna hos NSAID, men samtidigt minska de oönskade effekterna på mag-tarmkanalen (Laine, 2002). De smärtstillande och antiinflammatoriska egenskaperna av NSAID kommer av hämningen av COX-2, både vid användning av icke selektiva NSAID och selektiva coxiber (Bruno et al., 2014).

NSAID till kolikhästar

NSAID används för att hantera smärta hos kolikhästar (Tinker et al., 1997). NSAID behandlar förutom smärtsymptomen vid kolik även tecken på endotoxemi som kan uppstå vid till exempel tarmomvridning (Kelmer, 2009). Dock har NSAID även associerats med negativa effekter på mag-tarmkanalen som exempelvis ulcerationer, höger dorsal kolit och försämrad läkning av mukosan eftersom prostaglandinerna behövs för läkningen av ischemisk skadad tarm (Marshall & Blikslager, 2011).

Icke selektiva NSAID

Flunixin

En ökad permeabilitet i tarmen och minskad *Transepithelial electrical resistance* (TER) är tecken på att tarmens läkningsprocess är försämrad. Vid behandling med flunixin har flera *in vitro* studier visat på ökad permeabilitet och minskad TER (Campbell et al., 2002; Tomlinson & Blikslager, 2005). Tomlinson & Blikslager (2005) rapporterade att läkningsprocessen av ischemisk tarm försämrades vid behandling med flunixin ($2,7 \times 10^{-5}$ mmol/l) *in vitro*. Den obehandlade kontrollgruppen läkte inom 240 minuter vilket inte skedde för gruppen som

behandlades med flunixin. Den ischemiska slemhinnan som behandlades med flunixin var även signifikant mer permeabel än obehandlad ischemisk vävnad. I en jämförbar vetenskaplig studie med lika stor flunixin exponering ($2,7 \times 10^{-5}$ mmol/l) noterades större behandlingseffekter i de friska kontrollvävnaderna än i ischemiskt skadad tarm (Campbell et al., 2002). På ischemisk tarm fanns ingen signifikant skillnad i TER mellan behandlingsgrupperna. Däremot noterades en signifikant minskning i TER samt en signifikant ökning av permeabiliteten mellan frisk obehandlad vävnad och frisk vävnad behandlad med flunixin.

I motsats till detta visar två senare studier på att flunixin inte har någon signifikant påverkan på läkningsprocessen av ischemiskt skadad tarm (Matyjaszek et al., 2009, Morton et al., 2011). I dessa experimentella studier behandlades hästarna med 1,1 mg/kg flunixin och jämfördes med obehandlade kontrollgrupper där ingen signifikant skillnad noterades mellan grupperna i varken TER eller permeabilitet.

Farmakokinetiska parametrar efter intravenös administrering av flunixin på häst redovisas i tabell 1. Lee & Maxwell (2014) undersökte om totala kroppsvikten har någon betydelse för kinetiken genom att ha behandlingsgrupper med miniatyrhästar och quaterhästar.

Tabell 1. Flunixin till hästar, farmakokinetik

	Quaterhästar (Lee & Maxwell, 2014)	Miniatyrhästar (Lee & Maxwell, 2014)
Administrationsväg	intravenös	intravenös
Dos (mg/kg)	1,1	1,1
$T_{1/2z}$ (h)	3,38 +/- 1,14	2,96 +/- 1,00
AUC (h*ng/ml)	18,8 +/- 5,5	21,3 +/- 9,2

$T_{1/2z}$ = terminal halveringstid, AUC = Ytan under plasmakoncentration – tidskurvan

Metamizol

Metamizol används med indikation i FASS VET. vid koliksmärta hos hästar. Substansen har en spasmolytisk verkan och får därför den glatta muskulaturen i tarmen att slappna av. Metamizol är den i Sverige mest använda NSAID till kolikhästar i fält¹. Parametrar framräknade efter en farmakokinetisk studie med intravenös administrering av metamizol till hästar redovisas i tabell 2.

¹ Frida Andersson, leg veterinär, samtal 25 mars 2014

Tabell 2. Metamizol till hästar, farmakokinetik

(Klaus et al., 1997)	
Administrationsväg	intravenöst
Dos (mg/kg)	25
$T_{1/2}$ (h)	4,85
AUC (h*ng/ml)	104,0

$T_{1/2}$ = terminal halveringstid, AUC = Ytan under plasmakoncentration – tidskurvan

Fenylbutazon

Behandling med enbart fenylbutazon, med enligt läkemedelstillverkarens rekommenderade doser under kortare tid, gav inte någon signifikant ökad uppkomst av magsår hos hästar i det begränsade material som finns publicerat (Andrews et al., 2009). Ingen signifikant skillnad i allvarlighetsgrad av magsår noterades när hästar behandlades med fenylbutazon (2,6 mg/kg PO) dagligen i 14 dagar (Andrews et al., 2009) eller vid behandling med fenylbutazon (2,2 mg/kg PO) två gånger dagligen i fem dagar, där endast en av fyra gastroskoperade hästar fick magsår med en allvarlighetsgrad graderad till två på en fyrgradig skala (Reed et al., 2006).

Vid en kombinerad behandling med fenylbutazon (2,2 mg/kg PO) och flunixin (1,1 mg/kg IV) två gånger dagligen i fem dagar noterades uppkomst av magsår hos alla fyra gastroskoperade hästar, där två av de fyra hästarna fick en magsårsgrad två av fyra, en hade magsårsgrad tre av fyra och en hade grad fyra av fyra (Reed et al., 2006). En häst i studien visade kliniska tecken på magsår så som anorexi, apati, diarré och ödem i buken under dag tre i studien. Efter fem dagar hade samma häst kraftig diarré och vid gastroskopering noterades omfattande hyperkeratos av magsäcksmukosan och flera magsår i magsäckens körtelslemhinna, samtidigt som hästen var fortsatt apatisk och anorektisk. En vecka efter att den kombinerade behandlingen påbörjades var hästen uttorkad på grund av diarrén och den uppvisade tecken på kolik – rullade, skrapade med hovarna i marken och kastade sig tidvis av och an. Hästen hade då även takykardi och förhöjd andningsfrekvens och fick avlivas på grund av de förvärrade symptomen, därav exkluderades hästen ur studien (Reed et al., 2006).

Fenylbutazon sänker koncentrationen av albumin i plasma (McConnico et al., 2008). Efter behandling med fenylbutazon (8,8 mg/kg PO) dagligen i 21 dagar noterades en signifikant minskning av albuminkoncentrationen i plasma från dag tre och observationsperioden ut hos de hästar som behandlats med fenylbutazon jämfört med placebobehandlade hästar i kontrollgruppen under samma dagar. Totalt togs fyra hästar ur studien i förtid på grund av biverkningar. Två stycken fick akut nekrotiserade enterokolit efter knappt halva behandlingstiden, en fick septisk peritonit och en avlivades på grund av ihållande buksmärter (McConnico et al., 2008). En signifikant minskning av plasmaalbuminkoncentrationerna, jämfört med kontrollgruppen, påvisades även för hästarna som fått kombinerad behandling med fenylbutazon (2,2 mg/kg PO) och flunixin (1,1 mg/kg IV) i fem dagar (Reed et al., 2006).

Vid behandling med en högre än rekommenderad dos av fenylobutazon (13,46 mg/kg IV) en gång dagligen i fyra dagar noterades vid daglig gastroskopering att samtliga hästar hade magsår som uppstått under behandlingen. Efter sista behandlingsdagen noterades ulcerationer som bedömdes av allvarigare karaktär än de bedömdes som tidigare under observationsperioden. I den obehandlade kontrollgruppen noterades ingen uppkomst av magsår (Meschter et al., 1990).

Farmakokinetiska parametrar efter per oral och intravenös administrering av fenylobutazon till häst redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Fenylobutazon till hästar, farmakokinetik

	(Maitho et al., 1986)	(Maitho et al., 1986)
Administrationsväg	intravenös	oral
Dos (mg/kg)	4,4	4,4
$T_{1/2z}$ (h)	5,02	8,9
AUC (h*ng/ml)	187,5	130 +/- 10
C_{max} (µg/ml)	54,8 +/- 3,2	9,5 +/- 0,7

$T_{1/2z}$ = terminal halveringstid, AUC = ytan under plasmakoncentration – tidskurvan, C_{max} = maximala plasmakoncentrationen

Meloxicam

Rekommenderad dosering av meloxicam ger inte någon statistisk signifikant säkerställd uppkomst av magsår (Vander Werf et al., 2013). I en studie av D'Arcy-Moskwa et al. (2012) noterades inga kliniska fynd av bieffekter vid rekommenderad dosering (0,6 mg/kg PO) i 14 dagar och därmed ingen signifikant skillnad mot kontrollgruppen. Under en liknande undersökning administrerades meloxicam (0,6 mg/kg) per oralt i 14 dagar. Där visade fyra av sju hästar en ökad grad av magsår, två av dessa hade gått från grad noll till tre på en fyrgradig skala. Grad fyra motsvarade ”omfattande lesioner med områden med synbart djupa ulcerationer”. De två hästarna som gick från magsårsgrad noll till tre var även allmänpåverkade och aptitlösa under studiens sista dagar. Trots detta påvisades ingen statistisk signifikant skillnad jämfört med det baslinjevärde som registrerades före behandlingen med meloxicam (Vander Werf et al., 2013).

Bland hästar till vilka administrerats meloxicam (1,8 mg/kg eller 3,0 mg/kg PO en gång dagligen), vilket är högre doser än vad som rekommenderas i Sverige (0,6 mg/kg PO), utvecklade åtta av tio hästar kliniska/laboratorie-fynd så som minskad aptit, diarré, hypoproteinemi och ödem i buken. Efter behandling med den högsta dosen i utvecklade två av de fem hästarna höger dorsal kolit (D'Arcy-Moskwa et al., 2012).

I en experimentell studie mättes TER på hästar som behandlats aningen med meloxicam (0,6 mg/kg IV), flunixin (1,1 mg/kg IV) eller placebo en timme innan inducerad ischemi av tarmen (Little et al., 2007). TER hos hästar som fått meloxicam skilde sig inte signifikant mot de hästar som fått placebo. Däremot var TER hos ischemiskt skadad tarm behandlad med

flunixin signifikant lägre än TER hos både skadad tarm behandlad med meloxicam och placebo.

Farmakokinetiska parametrar per oral och intravenös administrering av meloxicam till hästar redovisas i tabell 4. Raidal et al. (2013) undersökte specifikt kinetiken hos föl.

Tabell 4. Meloxicam till hästar, farmakokinetik

	(Noble et al., 2012)	(Raidal et al., 2013) Föl	(Toutain et al., 2004)	(Vander Werf et al., 2013)
Administration	oralt	oralt	intravenös	oralt
Dos (mg/kg)	0,6	0,6	0,6	0,6
$T_{1/2}$ (h)	10 +/- 3,04	3,15 +/- 0,19	8,54 +/- 3,02	5,25 +/- 1,40
AUC (h*ng/ml)				11,22 +/- 2,00
C_{max} (ng/ml)	915,1 +/- 116,9			1580 +/- 710

$T_{1/2}$ = terminal halveringstid, AUC = ytan under plasmakoncentration – tidskurvan, C_{max} = maximala plasmakoncentrationen

Selektiva NSAID

Firocoxib

Bättre läkningsförmåga hos tarmvävnad med experimentellt inducerad ischemi har noterats hos hästar som behandlats med placebo alternativt firocoxib jämfört med flunixin. I studien mättes TER som ökade signifikant i ischemiskt skadad mukosa från hästar behandlade med placebo eller firocoxib intravenöst (0,09 mg/kg), jämfört med TER i ischemisk skadad tarm som kom från hästar som behandlats med flunixin intravenöst (1,1 mg/kg). I samma studie undersöktes permeabiliteten som visade sig vara större hos ischemisk vävnad behandlad med flunixin jämfört med ischemisk vävnad behandlad med firocoxib eller placebo (Cook et al., 2009).

I en studie där långtidsbehandling med firocoxib (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg eller 0,5 mg/kg PO en gång dagligen) jämfördes med långtidsbehandling med fenylbutazon (4,4 mg/kg PO en gång dagligen) under 42 dagar sågs att behandlingen med firocoxib inte gav lika stor påverkan på mag-tarmkanalen vid obduktion. Magsårsgraden ökade med 88 % hos hästar behandlade med rekommenderad dos fenylbutazon, samtidigt som hästar som fått högsta dosen firocoxib fick en ökad magsårsgrad med 11 % vilket inte var statistiskt signifikant skiljt mot den obehandlade kontrollgruppen (Kunkle et al., 2010).

Farmakokinetiska parametrar efter per oral och intravenös administrering av firocoxib till häst redovisas i tabell 5.

Tabell 5. Firocoxib till hästar, farmakokinetik

	(Cox et al., 2012)	(Kvaternick et al., 2007)	(Kvaternick et al., 2007)
Administrering	oralt	Oralt	Intravenöst
Dos (mg/kg)	0,1	0,1	0,1
$T_{1/2z}$ (h)	31,53 +/- 5,54	29,6 +/- 7,5	33,8 +/- 11,2
AUC (h*μg/ml)	2,37 +/- 0,62	0,96 +/- 0,26	1,22 +/- 0,26
C_{max} (μg/ml)	0,091 +/- 0,018	0,075 +/- 0,033	0,25 +/- 0,05

$T_{1/2z}$ = terminal halveringstid, AUC = ytan under plasmakoncentration – tidskurvan, C_{max} = maximala plasmakoncentrationen

Deracoxib

I en *in vitro* studie noterades signifikant lägre värden för TER hos ischemisk tarm för både en grupp vävnad som behandlades med flunixin ($2,7 \times 10^{-5}$ mmol/l) och en grupp vävnad som behandlats med deracoxib ($2,7 \times 10^{-5}$ mmol/l). Ischemisk tarm som behandlades med flunixin och deracoxib återhämtades inte lika snabbt som obehandlade ischemiskt skadad vävnad som fungerade som kontroll. I samma studie var ischemisk vävnad behandlad med deracoxib inte signifikant mer permeabel än obehandlad ischemisk vävnad. Däremot var ischemisk vävnad behandlad med flunixin signifikant mer permeabel än obehandlad ischemisk vävnad (Tomlinson & Blikslager, 2005).

Farmakokinetiska parametrar efter oral administrering av deracoxib till häst redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Deracoxib till hästar, farmakokinetik

	Hästar behandlade med deracoxib (Davis et al., 2011)
Administrering	oralt
Dos (mg/kg)	2
$T_{1/2z}$ (h)	12,49 +/- 1,84
AUC (h*ng/ml)	14,37 +/- 7,07
C_{max} (ng/ml)	0,54 +/- 0,22

$T_{1/2z}$ = terminal halveringstid, AUC = ytan under plasmakoncentration – tidskurvan, C_{max} = maximala plasmakoncentrationen

Robenacoxib

Behandling med robenacoxib ($2,7 \times 10^{-5}$ M) gav ingen signifikant skillnad i TER för ischemisk skadad tarm jämfört med kontrollgruppen *in vitro*, samtidigt som TER var signifikant lägre för vävnaden behandlad med flunixin ($2,7 \times 10^{-5}$ M) jämfört med kontrollgruppen. Ingen signifikant skillnad i permeabiliteten noterades mellan någon av behandlingsgrupperna eller kontrollgruppen (Marshall et al., 2011).

DISKUSSION

Till författarens kännedom finns det relativt få studier om vilka biverkningar coxiber har på mag-tarmkanalen på häst tillgängliga. Det finns inte heller någon studie tillgänglig i de databaser jag har använt mig av som behandlar biverkningar för den vanligaste substansgruppen som används i fält på hästar med kolik i Sverige, metamizol². Detta gör det svårt att svara säkert på min frågeställning om coxiber har mindre biverkningar på mag-tarmkanalen än traditionella NSAID.

Eftersom att NSAID används mycket runt om i världen för att behandla olika smärttillstånd, så som kolik hos hästar, och det är känt att NSAID ger biverkningar på mag-tarmkanalen (Vonkeman & van de Laar, 2010) är det viktigt att undersöka om de selektiva coxiberna inom läkemedelsgruppen har en mindre påverkan på mag-tarmkanalen. Om så skulle vara fallet hade de med fördel kunna användas hos hästar med kolik då det är angeläget med så liten negativ påverkan på mag-tarmkanalen som möjligt bland annat för att underlätta läkningen av eventuell ischemiskt skadad vävnad. De studier jag fann som hade behandlingsgrupper med coxiber visade på att deracoxib hade en större negativ påverkan än placebo på tarmen (Tomlinson & Bliklager, 2005). Detta kunde inte ses hos firocoxib (Kunkle et al., 2010) eller robenacoxib (Marshall et al., 2011), men då jag hade tillgång till få artiklar hade jag gärna sett fler studier innan slutsatsen dras att firocoxib eller robenacoxib är bättre ur biverkningssynpunkt än deracoxib. Då åtminstone deracoxib har en negativ påverkan på ischemiskt skadad tarms läkningsförmåga jämfört med placebo, kan halveringstiden även vara betydande vid val av läkemedel. Firocoxib har en halveringstid på ca 30 timmar, samtidigt som deracoxib har en halveringstid på ca 12 timmar vilket kan göra den till ett bättre alternativ vid administrering till kolikhäst då vi ofta inte har behov av en lång halveringstid ur terapeutisk synvinkel då kolik kan innebära kortvarig smärta om den behandlas i tid. Kortare halveringstid innebär att läkemedelsmängden i kroppen snabbare sjunker till koncentrationer där läkemedlet inte har någon biologisk aktivitet. Det leder i förlängningen till kortare negativa effekter på läkningsprocessen och mindre risk för biverkningar på grund av långtidsanvändning, samt om biverkningar uppkommer och behandlingen måste avbrytas sjunker läkemedelskoncentrationen i kroppen snabbare till icke-terapeutiska koncentrationer med den korta halveringstiden.

Studierna på coxiber har även inkluderat behandlingsgrupper med traditionella NSAID, vilket underlättar jämförelsen av de olika substanserna. Behandling med deracoxib (Tomlinson & Bliklager, 2005) *in vitro* har liksom icke selektiva NSAID som flunixin (Little et al., 2007)

² Frida Andersson, leg veterinär, samtal 25 mars 2014

visat sig ge en försämrad läkningsprocess av skadad tarm jämfört med placebo. Firocoxib har däremot inte visat på signifikant skillnad jämfört med placebo vid en annan *in vitro* studie (Cook et al., 2009) eller vid en experimentell studie (Kunkle et al., 2010). Kunkle et al. (2010) jämförde även firocoxib med fenylbutazon. Fenylbutazon var associerat med större uppkomst av magsår konstaterat vid gastrokopisk undersökning. Dock administrerades 4,4 mg/kg fenylbutazon till hästarna i studien, vilket är dubbelt så mycket som i de flesta andra studier med fenylbutazon. På grund av detta är studien inte helt jämförbar med de andra studierna med fenylbutazon i vilka det rapporterades att rekommenderade doser av icke selektiva fenylbutazon inte ger någon signifikant ökad förekomst av magsår vid kortvarig behandling av i övrigt friska hästar (Reed et al., 2006; Andrews et al., 2009). Det bör hållas i minnet att i en av studierna rapporterades en häst av fyra som insjuknade i magsår (Reed et al., 2006). Eftersom det motsvarar 25 % av försökspopulationen vore det intressant att utreda hur väl resultatet från den studien kan återupprepas med en större försökspopulation än fyra hästar. Det kan vara det låga antalet djur inkluderade i studien som gör att den statistiska signifikansen uteblir.

Av studierna att döma finns stor individuell variation av hur hästarna reagerar på substanserna, i flera studier har någon enstaka häst fått avbryta studien eller till och med avlivats på grund av mag-tarmbesvär som mycket väl kan ha en koppling till läkemedelsanvändningen, vid dessa studier användes fenylbutazon antingen i höga doser (8,8 mg/kg) (McConnico et al., 2008) eller i kombination med flunixin (Reed et al., 2006). Även långtidsbehandling med fenylbutazon gav upphov till magsår (Kunkle et al., 2010). Dock har flera studier inte noterat någon signifikant ökad uppkomst av magsår hos hästar som fått rekommenderade doser av meloxicam (Andrews et al., 2009) eller fenylbutazon under kortare tid (D'Arcy-Moskwa et al., 2012). Eftersom att det finns en antydning till att de icke selektiva NSAID kan ge upphov till magsår, åtminstone vid hög dosering, lång behandlingsperiod eller i kombination med andra substanser, kan coxiber vara ett potentiellt bättre behandlingsalternativ vid koliktillstånd som med god grund kan antas orsakas av besvär med magslemhinnan. Det vetenskapliga underlaget är dessvärre tämligen skalt vilket gör att inga rekommendationer kan ges baserat på den här litteraturstudien. Kliniska studier som utvärderar selektiva och icke selektiva NSAID som behandlingsalternativ vid kolik skulle kunna ge en bättre grund för behandlingsrekommendationer i framtiden.

Något som är anmärkningsvärt är att det finns så lite forskning tillgänglig på den i Sverige mest använda NSAID vid behandling av koliksmärta, metamizol. Metamizol har en spasmolytisk effekt (FASS VET.), vilket sannorlikt är varför substansen anses fördelaktig att använda vid kolik. Jag skulle dock vilja se mer forskning på metamizol för att vetenskapligt kunna beskriva och jämföra vilka substanser som är säkrast ur biverknings synpunkt vid behandling av hästar. Det behövs även mer forskning på coxiberna, eftersom det begränsade materialet som finns tillgängligt, indikerar att firocoxib och robenacoxib har något mildare biverkningsprofil på mag-tarmslemhinnan än traditionella NSAID. Om framtida forskning fortsatt påvisar mildare biverkningar av coxiber till häst, finns det en stor möjlighet förskrivningen av coxiber kommer att öka. Kanske framförallt till hästar som tidigare visats känsliga mot icke selektiva NSAID preparat. Det hade även varit intressant med jämförande studier av olika coxiber och metamizol. Gärna med ett stort antal inkluderade hästar men

åtminstone väl redovisat hur hästarna undersökt, motionerats, utfodrats och så vidare för att fler liknande studier kan utföras och eventuellt bekräfta och jämföra resultaten.

Hästmaterialet som använts i studierna har mestadels varit väl redovisat. De flesta studier hade runt 20 djur, vilket blir relativt litet material då dessa delas in i flera grupper inom studien. I vissa fall skedde dessutom ett bortfall under studieperioden med så mycket som upp till fyra hästar. Två *in vitro* studier som hade behandlingsgrupper med flunixin hade endast material från 6 respektive 7 hästar i försöket (Tomlinson & Blikslager, 2005). Dessa små grupper kan medföra att studien blir känsligare för individuell variation och det krävs tydligare skillnader för att erhålla statistiskt signifikanta resultat.

Jag tycker att många av artiklarna hade bristfälliga uppgifter om hur studien utfördes, vid endast en studie undersöktes hästarna av blindad personal (D'Arcy-Moskwa et al., 2012). Att inte utföra studierna med blindad personal medför en risk för bias.

För att kunna utföra en gastroskopi på ett bra sätt måste hästarna fasta under många timmar så att magsäcken är fri från föda. I undersökningen av Meschter et al. (1990), där hästarna gavs en hög dos fenylbutazon under fyra dagar, gastroskoperades dessa varje dag under studiens gång. Jag tror att fasta kan påverka magslemhinnan vilket kan spelat roll vid uppkomsten av de djupare magsåren sista dagen i behandlingen och därmed anser jag att det inte behöver vara helt tillförlitligt att det var läkemedlets påverkan i sig självt som gav denna uppkomst. En försöksdesign skulle kunna vara att gastroskopera hästarna innan frukost. Därmed är hästen på fastande mage och ingen skillnad behöver göras mot en kontrollgrupp. I många av studierna framgår inte hur utförligt hästarna undersökts innan de inkluderades i studien, Tomlinson & Blikslager, (2005) hade "friska hästar" med i sin studie, andra hade hästar som inte hade historik av kolik eller mag-tarmsjukdomar och vissa lät hästarna genomgå en "fullständig besiktning" där några forskare hade skrivit ut att gastroskopi ingick innan studiestart. Att studera uppkomst av magsår utan att gastroskopera innan behandlingen påbörjas skulle vara förkastligt då det i så fall inte finns någon baslinje att jämföra mot.

Under de flesta försök utfodrades hästarna med vedertagen mängd hö per kg kroppsvikt uppdelat på två tillfällen, med undantag inför gastroskopi. I vissa artiklar fanns dock inte denna information tillgänglig. De verkar som de flesta hästar vart uppstallade på box och i vissa studier framgår det att hästarna fått skritta 20 minuter per dag (McConnico et al., 2008) eller motionera på rullband (Reed et al., 2006). Dock är informationen även om detta bristfällig i flera artiklar. Utfodring och motion är viktiga faktorer för att hästarnas mag-tarmsystem ska fungera bra, därav anser jag att information om detta borde skrivas ut i samtliga artiklar. Stillastående på stall ger en ökad risk för uppkomst av kolik (Hudson et al., 2001). I studien av McConnico et al. (2008) fick fyra hästar avbryta studien, varav en hade kolik och även de andra hade problem från mag-tarmkanalen. Kanske var 20 minuters skritt inte tillräckligt för att dessa hästar skulle må bra och därmed en bidragande faktor till utfallet av studien.

I de flesta studier fick hästarna 1-4 veckors karantän eller acklimatisering. Dock framgår det inte hos vissa studier hur lång en eventuell acklimatiseringstid var. En utebliven eller alltför

kort acklimatiserings period kan påverka resultatet då hästarna kan vara oroliga och stressade i den nya miljön. En studie hade 3-4 dagars acklimatisering (Reed et al., 2006), detta anser jag något kort. I studien påvisades magsår efter kombinerad behandling med fentanylbutazon och flunixin. Om hästarna var stressade över sin nya tillvaro på grund av den korta acklimatiseringstiden kan detta ha påverkat utfallet.

Ytterligare något som är noterbart är att det inte finns en vedertagen skala för att bedöma allvarligheten av magsår. I studierna har forskarna antingen hittat på en egen skala, eller använt sig av en befintlig från en annan studie. Eftersom det inte finns en allmänt använd skala, blir inte resultaten av de olika studierna direkt jämförbara, även om skalorna är någorlunda lika. De borde inskaffas en vedertagen skala för bedömning av magsår, så att studierna kan bli mer jämförbara och ge praktisk nytta om flera studier bekräftar samma resultat.

Det finns en antydning i litteraturen att selektiva NSAID är förknippat med något mildare biverkningsprofil för mag-tarmslemhinnan jämfört med icke selektiva NSAID. Dock finns otillräckligt med studier för att dra säkra slutsatser. Fler studier behövs samt att metoden bör tydligt beskriva omfattningen av undersökning av djuren samt acklimatisering inför studien, motion, utfodring och uppstallning med mera under studien samt helst använda jämförbara doser, detta för att underlätta jämförelsen av studierna.

REFERENSER

- Andrews, F. M., Reinemeyer, C. R. & Longhofer, S. L. (2009). Effects of top-dress formulations of suxibuzone and phenylbutazone on development of gastric ulcers in horses. *Vet Ther*, 10, 113-20.
- Bruno, A., Tacconelli, S. & Patrignani, P. (2014). Variability in the Response to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Mechanisms and Perspectives. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 114, 56-63.
- Campbell, N. B., Jones, S. L. & Blikslager, A. T. (2002). The effects of cyclo-oxygenase inhibitors on bile-injured and normal equine colon. *Equine Veterinary Journal*, 34, 493-498.
- Cook, V. L., Meyer, C. T., Campbell, N. B. & Blikslager, A. T. (2009). Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *Am J Vet Res*, 70, 992-1000.
- Cox, S., Dudenbostel, L., Sommardahl, C., Yarbrough, J., Saleh, M. & Doherty, T. (2012). Pharmacokinetics of firocoxib and its interaction with enrofloxacin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35, 615-617.
- D'Arcy-Moskwa, E., Noble, G. K., Weston, L. A., Boston, R. & Raidal, S. L. (2012). Effects of Meloxicam and Phenylbutazone on Equine Gastric Mucosal Permeability. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1494-1499.
- Davis, J. L., Marshall, J. F., Papich, M. G., Blikslager, A. T. & Campbell, N. B. (2011). The pharmacokinetics and in vitro cyclooxygenase selectivity of deracoxib in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 12-16.
- FASS vet. Fass.se (2011-06-27) Vetagin® vet.
<http://www.fass.se/LIF/substance?1&userType=1&substanceId=IDE4POF0UAN2IVE RT1> [2014-03-27]
- Hudson, J. M., Cohen, N. D., Gibbs, P. G. & Thompson, J. A. (2001). Feeding practices associated with colic in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 219, 1419-25.
- Kaneene, J. B., Miller, R., Ross, W. A., Gallagher, K., Marteniuk, J. & Rook, J. (1997). Risk factors for colic in the Michigan (USA) equine population. *Preventive Veterinary Medicine*, 30, 23-36.
- Kelmer, G. (2009). Update on Treatments for Endotoxemia. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*, 25, 259-+.
- Klaus, A. M., Schlingloff, Y., Kleinitz, U., Bottcher, M. & Hapke, H. J. (1997). Pharmacokinetic study of dipyron metabolite 4-MAA in the horse and possible implications for doping control. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20, 204-208.
- Kunkle, B. N., Saik, J. E., Atterby, D. K., Targa, N. L., Larsen, D. L. & Hanson, P. D. (2010). *Effects of firocoxib and phenylbutazone dosed for 42 days in horses.*
- Kvaternick, V., Pollmeier, M., Fischer, J. & Hanson, P. D. (2007). Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30, 208-217.
- Laine, L. (2002). The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*, 32, 25-32.
- Lee, C. D. & Maxwell, L. K. (2014). Effect of body weight on the pharmacokinetics of flunixin meglumine in miniature horses and quarter horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37, 35-42.
- Little, D., Brown, S. A., Campbell, N. B., Moeser, A. J., Davis, J. L. & Blikslager, A. T. (2007). Effects of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on recovery of ischemia-injured equine jejunum. *Am J Vet Res*, 68, 614-24.

- Maitho, T. E., Lees, P. & Taylor, J. B. (1986). Absorption and pharmacokinetics of phenylbutazone in welsh mountain ponies. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9, 26-39.
- Marshall, J. F., Bhatnagar, A. S., Bowman, S. G., Howard, C. M., Morris, N. N., Skorich, D. A., Redding, C. D. & Blikslager, A. T. (2011). Evaluation of the cyclooxygenase selectivity of robenacoxib and its effect on recovery of ischemia-injured jejunal mucosa in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 72, 226-232.
- Marshall, J. F. & Blikslager, A. T. (2011). The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the equine intestine. *Equine veterinary journal. Supplement*, 140-4.
- Matyjaszek, S. A., Morton, A. J., Freeman, D. E., Grosche, A., Polyak, M. M. & Kuck, H. (2009). Effects of flunixin meglumine on recovery of colonic mucosa from ischemia in horses. *Am J Vet Res*, 70, 236-46.
- McConnico, R. S., Morgan, T. W., Williams, C. C., Hubert, J. D. & Moore, R. M. (2008). Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 69, 1496-1505.
- Meschter, C. L., Gilbert, M., Krook, L., Maylin, G. & Corradino, R. (1990). The effects of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentrations of the pyloric mucosa of the equine stomach. *Vet Pathol*, 27, 244-53.
- Morton, A. J., Grosche, A., Matyjazek, S. A., Polyak, M. M. R. & Freeman, D. E. (2011). Effects of flunixin meglumine on the recovery of ischaemic equine colonic mucosa in vitro. *Equine veterinary journal. Supplement*, 112-6.
- Noble, G., Edwards, S., Lievaart, J., Pippia, J., Boston, R. & Raidal, S. L. (2012). Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Oral Doses of Meloxicam in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 1192-1201.
- Raidal, S. L., Edwards, S., Pippia, J., Boston, R. & Noble, G. K. (2013). Pharmacokinetics and Safety of Oral Administration of Meloxicam to Foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 300-307.
- Reed, S. K., Messer, N. T., Tessman, R. K. & Keegan, K. G. (2006). Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *Am J Vet Res*, 67, 398-402.
- Tinker, M. K., White, N. A., Lessard, P., Thatcher, C. D., Pelzer, K. D., Davis, B. & Carmel, D. K. (1997). Prospective study of equine colic incidence and mortality. *Equine Veterinary Journal*, 29, 448-453.
- Tomlinson, J. E. & Blikslager, A. T. (2005). Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. *Equine Veterinary Journal*, 37, 75-80.
- Toutain, P. L., Reymond, N., Laroute, V., Garcia, P., Popot, M. A., Bonnaire, Y., Hirsch, A. & Narbe, R. (2004). Pharmacokinetics of meloxicam in plasma and urine of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 65, 1542-1547.
- Vander Werf, K. A., Davis, E. G. & Kukanich, B. (2013). Pharmacokinetics and adverse effects of oral meloxicam tablets in healthy adult horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36, 376-381.
- Vonkeman, H. E. & van de Laar, M. A. F. J. (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39, 294-312.