



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper

En studie av den kliniska effekten vid användande av NSAID som del av behandlingen vid ledinflammation hos smågrisar

Helena Frohm

Uppsala

2009

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:18*

SLU
Sveriges Lantbruksuniversitet

En studie av den kliniska effekten vid
användande av NSAID som del av behandlingen
vid ledinflammation hos smågrisar

Helena Frohm

Handledare: Magdalena Jacobson, Institutionen för Kliniska vetenskaper

Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2009
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

Nyckelord: ledinflammation, NSAID, meloxicam, smågris, arthrit, piglet

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:18*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	5
SUMMARY	6
BAKGRUND.....	8
Ledinflammation hos smågrisar.....	8
Riskfaktorer	8
Symtom	9
Behandling	9
Inflammation och hur den kan behandlas	10
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)	10
Delegerad läkemedelsbehandling	11
MATERIAL.....	13
METOD OCH GENOMFÖRANDE	14
Statistiska metoder:.....	15
RESULTAT	17
Kroppstemperatur	17
Vikt	18
Hälta.....	19
Svullnad	20
Jämförelse mellan tidig och sen inklusion	21
Klövledssvullnad jämfört med övrig ledsvullnad	22
DISKUSSION.....	24
Slutsatser.....	28
Förslag på framtida studier	28
LITTERATURFÖRTECKNING.....	29

SAMMANFATTNING

I Sverige behandlas runt en tiondel av alla smågrisar mot ledinflammation. Ledinflammationen är i de flesta fall bakteriellt orsakad och medför ett lidande för djuren. Syftet med denna studie var att undersöka den kliniska effekten av behandling med en antiinflammatorisk substans, meloxicam, som komplement till penicillinbehandling för att försöka styrka eller avfärda behandling med NSAID vid ledinflammation hos smågrisar.

84 smågrisar, upp till tre veckor gamla och från fyra olika besättningar, deltog i ett försök där varannan smågris med symtom på ledinflammation behandlades med penicillin intramuskulärt i fem dagar (dag 1-5). Övriga behandlades med penicillin enligt ovan, samt med meloxicam subkutant första behandlingsdagen. På samtliga försöksgrisar mättes rektaltemperatur dag 1, 2 och 6. Vikt, grad av hälta och grad av svullnad, samt vilka ben respektive leder som var involverade, noterades dag 1 och dag 6 (d.v.s. dagen efter behandlingstidens slut). Hälta och svullnad graderades som ingen, lindrig, måttlig eller kraftig. Samtliga mätningar och behandlingar gjordes av samma person, med undantag för bedömningar av hälta och svullnad dag 6, vilka gjordes av annan person, blindad för behandlingarna. I varje box som innehöll en sjuk smågris utsågs en matchad kontrollgris vars vikt uppmättes två gånger med fem dagars mellanrum.

Inga statistiska skillnader kunde påvisas vid jämförelse mellan de smågrisar som behandlats med enbart penicillin och de smågrisar som behandlats med både meloxicam och penicillin. En statistiskt signifikant temperatursänkning sågs i båda grupperna mellan första och andra behandlingsdagen samt mellan första behandlingsdagen och dagen efter avslutad behandling. Den statistiska säkerheten var något högre för de smågrisar som fått meloxicam.

58 % av smågrisarna i besättningarna inkluderades dag 1-2. Hos dessa grisar kvarstod ledsvullnaden i högre grad efter avslutad behandling, vid jämförelse med grisar som inkluderats senare under försöket. Skillnaden var i det närmaste signifikant ($P = 0,05$) för de grisar som behandlats med enbart penicillin men inte för grisarna som behandlats med penicillin i kombination med meloxicam. Resultaten understryker vikten av att behandling sätts in i tidigt skede av sjukdomen samt antyder att en kombination av meloxicam och penicillin har en avsvällande effekt vid behandling av redan etablerade infektioner.

Smågrisar med klövledsinflammation hade en kraftigare svullnad dagen efter avslutad behandling, jämfört med grisar med svullnad i andra leder. Mer forskning behövs för att undersöka varför grisar med inflammation i klövlederna svarar sämre på terapin och vad det har för konsekvenser för grisarna längre fram.

Sammanfattningsvis visar resultaten i denna studie inga tydliga skillnader mellan smågrisar som behandlats med eller utan meloxicam. Viss positiv effekt ses vid behandling med meloxicam senare i sjukdomsförloppet, då prognosen för tillfrisknande samtidigt är försämrad. Inga negativa kliniska effekter noterades de fem första dagarna efter behandling med meloxicam. Användande av NSAID, meloxicam, vid ledinflammation hos smågrisar kan varken styrkas eller avfärdas baserat på denna studie.

SUMMARY

In Sweden, approximately 10 % of all piglets are treated against arthritis. The cause of this disease is mainly bacterial and causes suffering to the affected piglets. The purpose of this study was to investigate the clinical effect of combining anti-inflammatory treatment with penicillin and compare it to treatment with penicillin only. This was made in an attempt to support or advice against NSAID treatment in piglets with arthritis.

84 piglets, up to three weeks of age and from four different Swedish herds, participated in a study where every second piglet with suspected arthritis was treated with intramuscular injections of penicillin once daily for five days. The other piglets were treated similarly but with the addition of a subcutaneous injection of meloxicam the first day of treatment. The rectal temperature was measured the first two days of treatment as well as the day after the last treatment, day 6. Weight, degree of lameness and degree of swelling of the joints were parameters noted day 1 and 6. The lameness and degree of swelling were graded as none, mild, moderate or severe. All investigations and measurements were performed by one person, except for the final assessment of lameness and swelling performed day 6 (the day after the last treatment). This was performed by a person blinded for the treatments of the piglets. For each pen which held a lame, treated piglet, a matched, apparently healthy, control piglet was weighed at two occasions five days apart and used as weight gain control.

The results showed only few statistically confirmed differences between the piglets treated with only penicillin and those treated with both penicillin and meloxicam. The reduction in temperature between the first two days in treatment as well as between day 1 in treatment and the day after the final treatment was statistically proven for both groups. The statistical difference was more confident for piglets treated with both penicillin and meloxicam.

58 % of the piglets were included in the study any of the first two days. Among these piglets, the joint swelling persisted to a larger extent after the final treatment as compared to piglets included later in the study. The difference was statistically significant for piglets treated with only penicillin but not for those treated with penicillin in combination with meloxicam. The results emphasize the value of initiating the treatment in an early stage of the disease. They also suggest that the combination of penicillin and meloxicam may result in a less extensive joint swelling in already established infections.

Piglets with swollen hoof joints had more extensive swelling the day after the last treatment, as compared to piglets with swelling of other joints. More research is required to investigate why piglets with hoof arthritis respond poorer to therapy and the further consequences for the piglets.

In conclusion the results of this study show no evident differences between piglets treated with or without meloxicam. Some positive effect is seen when using meloxicam in a more progressed stage of the disease, whilst the prognosis for recovery is concurrently impaired. No clinical signs of adverse effects were noted the five days following meloxicam treatment. Usage of NSAID, meloxicam, in

piglets with arthritis can neither be supported nor advised against based on this study alone.

BAKGRUND

Ledinflammation är något som i Sverige drabbar ca 10 % av smågrisarna före avvänjning. Sjukdomen är vanligen bakteriellt orsakad och behandling med intramuskulärt administrerad penicillin i fem dagar är rekommenderat som förstahandsval. Då inflammationen kan orsaka både smärta och nedsatt allmäntillstånd, medför den ett lidande för djuren. Detta bör förebyggas genom ett väl anpassat underlag i boxen, god hygien, all in - all out-system, samt tillgång till tillräcklig mängd råmjölk av god kvalitet. För de smågrisar som drabbas, kan man vilja minska lidandet genom antiinflammatorisk behandling. Effekten av en sådan behandling är dock dåligt dokumenterad.

Syftet med denna studie var att undersöka eventuella kliniska effekter vid behandling med ett NSAID-preparat (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) i kombination med penicillin, jämfört med behandling med enbart penicillin.

Ledinflammation hos smågrisar

I Sverige behandlas ca 10 % av smågrisarna för hälta under sina två första levnadsmånader (Zoric et al. 2003, 2004). Hältan kan bero på olika saker, vanligen skavsår eller ledinflammation. I en studie, gjord i Australien (Hill 1996), såg man att 165 av 175 halta smågrisar hade patologiska förändringar som överensstämde med artrit. Från 69 % av dessa kunde man odla fram bakterier från lederna.

De agens man vanligen associerar med dessa bakteriellt orsakade artriterna finns i smågrisarnas normala miljö och framför allt hos suggan, exempelvis i tonsiller och vaginalsekret. I Hill's studie obducerades grisar som ansågs för sjuka i sin leddsjukdom för att behandlas. Samtliga var yngre än tolv veckor. Från vardera en fjärdedel av grisarna odlades *Streptococcus equisimilis* (numera *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) och *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* fram. I övriga leder fann man bland annat *Actinomyces pyogenes*, *Staphylococcus aureus* och *Haemophilus parasuis*. I en svensk studie (Zoric et al. 2008) odlade man också fram bakterier från infekterade leder, då vid obduktion av smågrisar som varit halta eller haft leddsvullnad i två dagar. I 60 % av odlingarna fann man *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* fanns hos 35 %, medan man i 5 % av odlingarna hittade *Escherichia coli*. Bakterierna tar sig till lederna via blodbanorna dit de tagit sig från tonsiller, en infekterad navel eller hudsår, så kallad septisk artrit. I enstaka fall kan infektionen ske via direkt spridning från skavsår.

Risikfaktorer

Zoric et al. har i en studie från 2003 försökt hitta riskfaktorer för att smågrisar ska drabbas av hälta. De såg att ca 75 % av behandlingarna mot hälta utfördes under de tre första levnadsveckorna. Man såg inga entydiga samband mellan ökande kullnummer hos suggan och frekvensen behandlade smågrisar och ingenting som statistiskt tydde på ökad frekvens hos smågrisar av hanligt kön jämfört med sogrisar, två parametrar man tidigare har satt i samband med ökad frekvens septiska artriterna (Straw et al. 1999). En ytterligare parameter som avvek från Straw et al (1999) var att Zoric et al. inte såg något samband mellan ökad förekomst av ledinfektion och sjuklighet hos suggan. En försämrad digivning hos suggan skulle i teorin kunna leda till att smågrisarna får kämpa för mjölken, vilket

skulle ge mer skavsår och ökad risk för bakteriemi och ledinfektion. I enlighet med Straw et al. fann Zoric et al. däremot att prevalensen varierade under olika månader på året, högst var den i november då det börjar bli kallt.

I samma studie (Zoric et al. 2003) framgår det att det i snitt är fler än en smågris i varje kull som drabbas, vilket kan tyda på att det föreligger en ökad risk i dessa boxar eller kullar. Suggans råmjölk, dess kvalitet och tillgänglighet, är en viktig faktor som påverkar huruvida smågrisarna blir sjuka eller ej. Något som stödjer detta är att frekvensen ledinflammationer ökar i stora kullar då mängden råmjölk tenderar att bli otillräcklig. Zoric et al. visade i sin studie från 2004 också att de smågrisar som drabbades av artrit hade något lägre nivåer av maternella antikroppar mot *Streptococcus equisimilis* (numera *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) jämfört med friska smågrisar.

Zoric har genom samarbeten i ytterligare studier (2008, 2009) även visat på samband mellan olika golvtyper och förekomst av hälta hos smågrisarna. Smågrisar som gick på en djupströbädd med torv hade lägre frekvens hälta än de som gick på betong. För de smågrisar som föddes upp på betonggolv var det fördelaktigt att strö med dubbel mängd halm.

Symtom

Symtomen vid ledinflammation kan variera från opåverkat allmäntillstånd men med ovilja att röra sig, till svullna leder, hälta och nedsatt allmäntillstånd. Man kan se smågrisar med raggig hårrem som ligger med benen under sig eller trycker sig mot inredningen. Vid frambenshälta kan de ta stöd med nosen mot marken för att undvika smärtande belastning (Diseases of Swine, Straw et al. 1999).

En förhöjd kroppstemperatur kan förväntas i det akuta stadiet då infektionen ger upphov till en inflammation och frisättande av pyretiska, temperaturhöjande, substanser. Detta nämns i Diseases of Swine, och även som ett generellt symptom på septisk artrit hos nöt, svin och häst i Veterinary Medicine (Radostits et al. 2007).

I leden sker en bakteriell kolonisation av synovialmembranet som linjerar ledkapselns insida. Kolonisationen leder till inflammation, vilket innebär exsudatbildning och förtjockning av membranet och ledkapseln med resulterande ledsvullnad. Inflammationen orsakar också destruktion av ledbrosket.

Behandling

Den kliniska bilden utgör oftast grunden för behandling vilken i regel utförs av djurhållaren. I Sverige rekommenderas penicillin intramuskulärt en gång dagligen i 5 dagar som behandling vid ledinflammation hos smågrisar. Penicillin är en substans som penetrerar ledhålan (Radostits et al. 2007) och har en dokumenterat god effekt mot exempelvis streptokocker. Andra antibiotika används då djurhållare och besättningsveterinär upplever terapivikt men i dagsläget finns inga bevis för resistens hos de i Sverige vanligast förekommande agens.

Det förekommer att man behandlar ledinflammationer med antiinflammatoriska preparat, NSAID (se nedan) i försök att uppnå smärtlindring, men det är okänt i hur stor omfattning detta sker. Enligt Läkemedelsverkets information angående

NSAID-behandling av gris, kan inte en sådan behandling rekommenderas då det inte finns några studier inom området (Fellström & Persson 2009).

I en studie har man jämfört behandling av hästar med fenylbutazon respektive ketoprofen, båda NSAID, och sett att fenylbutazon reducerade hälta, ledtemperatur, mängd synovialvätska och mängden prostaglandiner (se nedan) i ledvätskan bättre än ketoprofen (Owens et al. 1996). Båda substanserna nådde den inflammerade leden i tillräcklig mängd för att minska prostaglandinmängden. Ledinflammationen som inducerades i försöket var aseptisk, men författarna drog paralleller till den synovit man vanligen ser i leden vid bakteriell ledinflammation hos häst. I motsats till vad man sett i andra studier (Stevens 1995), sågs ingen nedsatt neutrofilmigration till leden som följd av NSAID-behandlingen.

Inflammation och hur den kan behandlas

Vid en inflammation samverkar många faktorer, vilka tillsammans orsakar de kliniska symtomen rodnad, svullnad, värme, smärta och funktionsnedsättning. Inflammation triggas som svar på vävnadsskada eller främmande ämnen som tagit sig in i kroppen, exempelvis bakterier. Prostaglandiner och leukotriener är exempel på inflammationsmediatorer och är derivat av arakidonsyra (Tizard 2004). Först bildas leukotrienerna, med hjälp av enzymet 5-lipogenas (LOX) och från dessa bildas sedan prostaglandinerna under inverkan av enzymet cyklooxygenas (COX).

Prostaglandinerna kan delas in i olika grupper beroende på vilka celler de har som målceller och vad de har för funktion vid inflammation (Steinmeyer 2000). De bidrar bland annat med ökad kärlpermeabilitet och vasodilatation, reglerar förmågan hos trombocyterna att aggregera, samt deltar i kaskaden av substanser som ger smärta och feber.

Förutom dessa så kallade proinflammatoriska prostaglandiner finns det andra typer som fyller funktioner i kroppen även hos den friska individen. Prostaglandin E₂ och prostacyclin verkar exempelvis i magsäck och tarm där de stimulerar sekretion av mucus och hämmar saltsyreproduktionen. Prostaglandin F_{2α} spelar en viktig roll inom reproduktionscykeln då det är ett luteolytiskt hormon. I njurarna finns prostaglandiner som reglerar dess blodgenomströmning.

COX finns i åtminstone två olika former. Den ena, COX-1, finns i många celltyper och är involverad i att upprätthålla de fysiologiska funktionerna beskrivna ovan. COX-2 är ett enzym som främst anses induceras i samband med inflammation. Denna skillnad upptäcktes för ca 20 år sedan, vilket födde idén om att selektivt hämma COX-2 för att dämpa effekter av inflammation som smärta, feber och vävnadsdestruktion. Efter mer forskning har man sett att COX-2 inte bara är ”av ondo”. Enzymet främjar angiogenes, vilket påverkar både sårhäkning och fosterutveckling positivt.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, så kallade NSAID, är en grupp av läkemedel som verkar genom att hämma COX och minskar därmed produktionen av prostaglandiner och i förlängningen oönskade inflammationssymtom. Denna

typ av läkemedel har länge använts och några exempel på substanser är paracetamol och acetylsalicylsyra.

Eftersom en hämning av COX leder till minskad produktion av såväl fysiologiska som proinflammatoriska prostaglandiner, finns det risk för biverkningar som sår i slemhinnan i mage och tarm, koagulationsstörningar med ökad blödningstendens, samt njurskador vid samtidig hypovolemi. Detta motiverade till att ta fram NSAID som är selektiva hämmare av COX-2.

Meloxicam är ett exempel på en substans som har en viss selektivitet för COX-2. En studie av Chen (2008) gjord på människor med kronisk, aseptisk ledsjukdom, har visat att selektiva COX-2-hämmare, med meloxicam som exempel, i regel är lika potenta som icke-selektiva NSAID och att omfattningen av biverkningar i form av sår i tarmslemhinnan och diarré är mindre. I en amerikansk studie (Furst 1997) sågs samma sak, medan njurpåverkan var jämförbar med den hos icke-selektiva substanser. Viktigt att notera är att biverkningarna i magtarmkanalen blir värre ju längre tid man behandlar och ju högre dosen är (Steinmeyer 2000).

Metacam[®] är ett läkemedel som innehåller meloxicam och har varit godkänt att använda till svin sedan 2003 (European Medicines Agency 2009). Indikationerna är ”icke-infektiösa störningar i rörelseapparaten för att reducera symtom av hälta och inflammation” och ”som understödande terapi vid behandling av puerperal septikemi och toxinemi tillsammans med lämplig antibiotikaanvändning”.

På uppdrag av läkemedelsbolaget Boehringer Ingelheim gjorde Friton (2003) en studie på grisar med icke-infektiösa rörelsestörningar, något som vanligen drabbar slaktsvin. Där upplevdes ökat välbefinnande hos de grisar som behandlats med meloxicam, jämfört med en placebogrupp. Detta kan indikera att meloxicam har en direkt eller indirekt analgetisk effekt vid smärta från leder då osteoartros som följd av ostrochondros antas var bakomliggande orsak. Dock kan rörelsestörningar bero på sjukdomar som inte är ledassocierade, såsom selen-/vitamin E-brist, frakturerade skelettdelar, senskador eller blödningar och andra skador i muskler till följd av fall, trampskador eller annat trauma.

I Sverige finns flera NSAID-preparat registrerade för svin (FASS[®] vet. 2009). Samtliga berörda läkemedelsbolag varnar för användning till hypovolemiska djur, exempelvis i samband med diarré, enligt produktresuméer i FASS[®] vet. 2009 för Romefen vet. (Merial Norden A/S, Skovlunde, Danmark), Rifen vet. (Vetoquinol Scandinavia AB, Åstorp, Sverige), Comforion vet. (Orion Pharma AB, Animal Health, Sollentuna, Sverige), Metacam[®] för nötkreatur, svin och häst (Boehringer Ingelheim Vetmedica, Malmö, Sverige) samt Finadyne[®] vet. (Schering-Plough AB, Stockholm, Sverige). I vissa fall rekommenderas inte användning till yngre, neonatala djur, även om inga studier om negativa effekter på just yngre grisar verkar ha gjorts (European Medicines Agency, 2009).

Delegerad läkemedelsbehandling

I Sverige kan en veterinär, enligt Jordbruksverkets föreskrifter (22 § SJVFS 2002:57, ändrad genom SJVFS 2008:37) förskriva vissa läkemedel åt gris, vilka administreras av djurhållaren. Djurhållaren måste då ha gått en kurs inom läkemedelsanvändning, vars läroplan godkänts av Jordbruksverket. Läkemedel som inte får administreras är sådana som har en allmänt sederande eller allmänt

bedövande effekt, enligt 10 § i samma författning. Läkemedelsanvändningen ska journalföras och övervakas i samband med veterinärbesök var femte till åttonde vecka. Djurhållaren bör dessutom ha tillgång till en lista, vilken registreras hos länsstyrelsen, där besättningsveterinären har beskrivit vid vilka åtgärder och symtom de olika läkemedlen ska sättas in (24 § SJVFS 2002:57). Delegeringen godkänns av länsstyrelsen och uppdateras årligen enligt 25 § i samma författning.

När det gäller bakteriellt orsakad ledinflammation hos smågrisar, finns det idag inga registrerade smärtlindrande preparat (FASS[®] vet. 2009). Om man önskar ge smärtlindrande behandling gäller EU:s så kallade kaskadprincip. I första hand ska ett läkemedel avsett för det aktuella djurslaget och åkomman användas. I andra hand skall ett läkemedel användas som är godkänt för djurslaget alternativt är godkänt för den eftersträvade indikationen men för ett annat djurslag (3-5 §§ SJVFS 2001:116, senast ändrad genom SJVFS 2005:61). Dock måste livsmedelsproducerande djur, enligt 8 § i samma författning, ha ett MRL-värde (högsta tillåtna nivå av rests substanser i kroppen) för substansen, på vilket karenstiden är baserad. Förskrivning får dessutom endast ske i undantagsfall och för att minska otillbörligt lidande.

MATERIAL

I studien ingick fyra besättningar belägna i Uppland. Två var specialiserade smågrisuppfödare, en var en gyltproducerande besättning och den fjärde var helintegrerad. I tre av besättningarna bestod suggrupperna av vardera ca 30 djur, medan den fjärde hade 18 suggor per grupp. Samtliga tillämpade generellt ”all in – all out”-system, men i två av besättningarna fanns äldre kullar i samma lokal medan försöket pågick.

Smågrisarna var av olika raser då några av kullarna i den gyltproducerande besättningen var Yorkshire x Lantras och en besättning hade Yorkshire x Lantras x Duroc. Den vanligaste korsningen var dock Yorkshire x Lantras x Hampshire. Smågrisarna som deltog var alla under tre veckors ålder. De gick under försökstiden tillsammans med suggan i en konventionell grisionsbox. I besättningarna fanns både boxar med och utan spalt, och spalten kunde dessutom vara av olika bredd. Samtliga boxar innehöll halm som strömedel.

De läkemedelspreparat som användes var Penovet[®] vet. (penicillin) 300 mg/ml och Metacam[®] (meloxicam) 5 mg/ml. Dessa doserades enligt läkemedelsbolagets rekommendationer i FASS[®] vet. 2009. Penovet[®] vet. doseras 20 mg/kg vilket motsvarar 0,07 ml/kg kroppsvikt. Metacam[®] doseras 0,4 mg/kg och det motsvarar 0,08 ml/kg. I varje besättning användes likadana termometrar och samma våg, vilken spritades av mellan varje besök. Vid vägning placerades grisarna i en plastbag, vars vikt ej var stor nog att tareras då noggrannheten vid vägning var 0,1 kg.

Etiskt tillstånd (C 83/9) för försöket gavs 2009-05-08 av Uppsala Djurförsöksetiska nämnd.

METOD OCH GENOMFÖRANDE

Behandlingar och insamlande av data ute i besättningarna genomfördes under september – oktober. En suggrupp med planerat grisningsdatum inom den aktuella tidsramen identifierades i varje besättning och besöken planerades utifrån detta. I praktiken kom arbetet att genomföras i två perioder om vardera ca två veckor (mitten av september, samt slutet av september – början av oktober). Under vardera perioden besöktes en besättning på förmiddagen och en på eftermiddagen, med klädbyte och dusch mellan besöken.

Försöksgrisarna delades in i två grupper, en grupp som behandlades med enbart penicillin (grupp ”pc”), och en grupp som behandlades med både penicillin och meloxicam (grupp ”pc + m”). Behandlingen av den första smågrisen i varje besättning lottades med hjälp av krona och klave. Därefter behandlades varannan smågris med endera av de två behandlingsalternativen. Varje besättning besöktes dagligen under 12 dagar och varje besättningsbesök innebar klädbyte till gårdsegen overall med tillhörande stövlar. Grisarna hanterades med handskar och all hantering och behandling av smågrisarna skedde på en bestämd plats i respektive stallavdelning. Varje besök då samtliga smågrisar bedömdes enligt nedan, tog mellan 1,5 och 3,5 timmar, vilket innebär ca 3 till 7 minuter per box. Okulär bedömning samt behandling beräknas ha utgjort ca 80 % av tidsåtgången.

De smågrisar som inkluderades i försöket observerades med avseende på rörelser och allmäntillstånd, vilka bedömdes av samma person vid samtliga tillfällen. Bedömningen skedde genom att samtliga smågrisar föstes upp och studerades boxvis de inledande sex till sju dagarna. Allmäntillståndet bedömdes subjektivt och enligt ograderad skala. De smågrisar som visade tydlig hälta inkluderades i försöksgruppen. Även en smågris med tydlig ledsvullnad inkluderades, trots avsaknad av hälta.

Dag 1 mättes och noterades rektaltemperatur och vikt, liksom vilken behandling grisen fick. Även grad av hälta och svullnad noterades liksom vilka ben respektive leder som var involverade. Graden av hälta och svullnad angavs som ingen (0), lindrig (1), måttlig (2) eller kraftig (3).

Läkemedlen doserades efter vikt. Penicillinet sprutades intramuskulärt bakom örat och meloxicamet sprutades under huden bakom örat. Meloxicam gavs dag 1 omedelbart efter penicillinbehandlingen. Därefter (dag 2-5) behandlades samtliga försöksgrisar med enbart penicillin. Grisarna märktes med sprayfärg på höger kroppssida för att kunna identifieras.

I varje box som innehöll en sjuk försöksgris, utsågs en kontrollgris som storleksmässigt motsvarade en av de sjuka smågrisarna i boxen. Denna kontrollgris vägdes två gånger med fem dagars mellanrum i syfte att jämföra tillväxten mellan sjuka och friska smågrisar under försöksperioden. Kontrollgrisen märktes på samma sätt som den gris den var kontroll till, fast på vänster kroppssida.

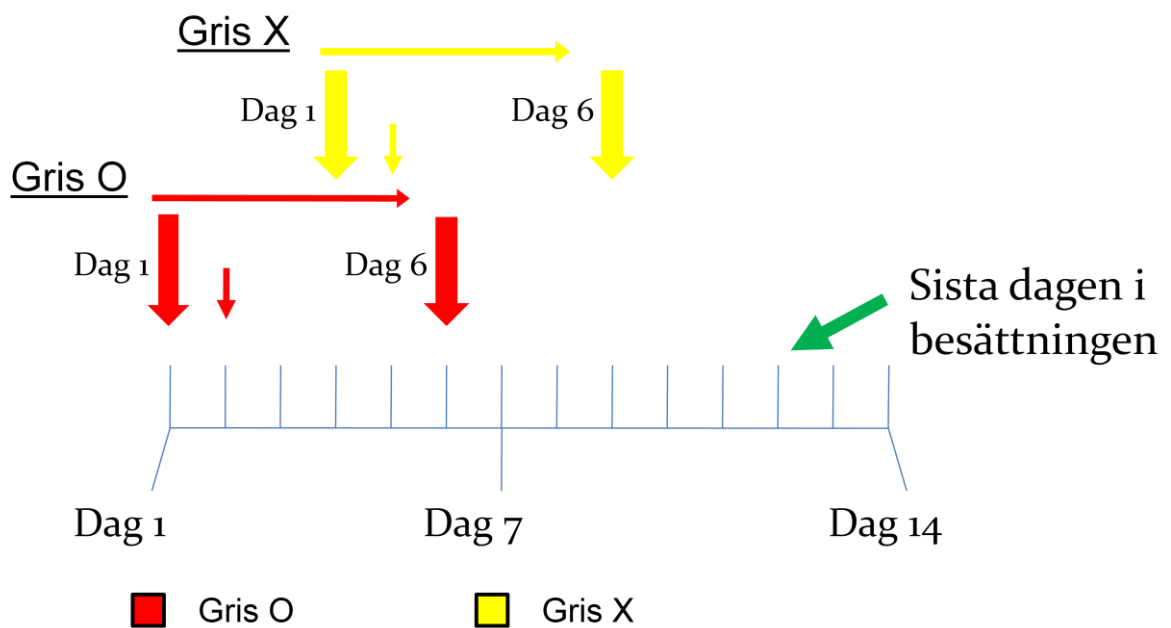
Följande fyra dagar behandlades smågrisarna fortsatt med penicillin intramuskulärt. Vikten antogs öka med totalt ca 1 kg under behandlingstiden så läkemedelsdosen ökade successivt under de fyra sista dagarna utifrån detta

antagande. I samband med behandling dag 2 togs rektaltemperaturen på de sjuka smågrisarna.

Dagen efter behandlingens slut uppmättes temperatur och vikt på nytt på samma sätt och av samma person som dag 1. Förekomst av hälta och svullnad bedömdes och graderades enligt tidigare beskriven skala av en annan person, blindad för behandlingarna.

Med hänsyn till risken för temperaturstegring i stressande situationer, mättes rektaltemperaturen, i ca 90 % av fallen, i direkt anslutning till att smågrisarna lyftes upp ur boxen.

Arbetet i besättningarna åskådliggörs nedan i figur 1 genom exempel på hur två olika smågrisar inkluderas, bedöms och behandlas i försöket. Gris O (röd) inkluderas efter bedömning första dagen i besättningen, medan gris X (gul) inkluderas i försöket efter fjärde dagens bedömning. De tjocka, vertikala pilarna representerar de tillfällen då samtliga fyra parametrar (rektaltemperatur, vikt, hälta, svullnad) noterades, medan endast rektaltemperaturen mättes dag 2, vilket illustreras av en tunnare pil. De horisontella pilarna motsvarar behandlingstiden.



Figur 1 Skiss över arbetet i besättningarna med två exempel på grisar vilka inkluderas, bedöms och behandlas dag 1 (Gris O) respektive dag 4 (Gris X). Tjock vertikal pil = notering rektaltemperatur, vikt, hälta, svullnad; Tunn vertikal pil = notering rektaltemperatur; Horisontell pil = behandlingstid.

Statistiska metoder:

Statistiska jämförelser gjordes mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på rektaltemperatur, vikt, hälta och svullnad. För temperatur och vikt användes Mann-Whitney Rank Sum test, medan hälta och svullnad jämfördes med Fischer's exact test. Skillnaderna i temperatur och vikt mellan dag 1 och 6, samt dag 1 och 2 var normalfördelade och jämfördes med parade t-test.

Jämförelser gjordes också mellan smågrisar som inkluderades och började behandlas någon av de två första dagarna av försöket i varje besättning (se exempel Gris O, figur 1), och de smågrisar som inkluderades och började behandlas senare under försöket (se exempel Gris X, figur 1). Resultaten analyserades med Mann-Whitney Rank Sum test respektive Fischer's exact test.

Vidare jämfördes resultaten på samma sätt mellan de smågrisar som hade svullna klövleder och de som hade svullnader i andra leder, respektive ingen synlig svullnad dag 1.

Inga jämförelser gjordes mellan smågrisar med en respektive flera leder involverade då endast 7 smågrisar hade flera svullna leder dag 1.

Skillnader som resulterade i ett P-värde $< 0,05$ bedömdes som signifikanta.

RESULTAT

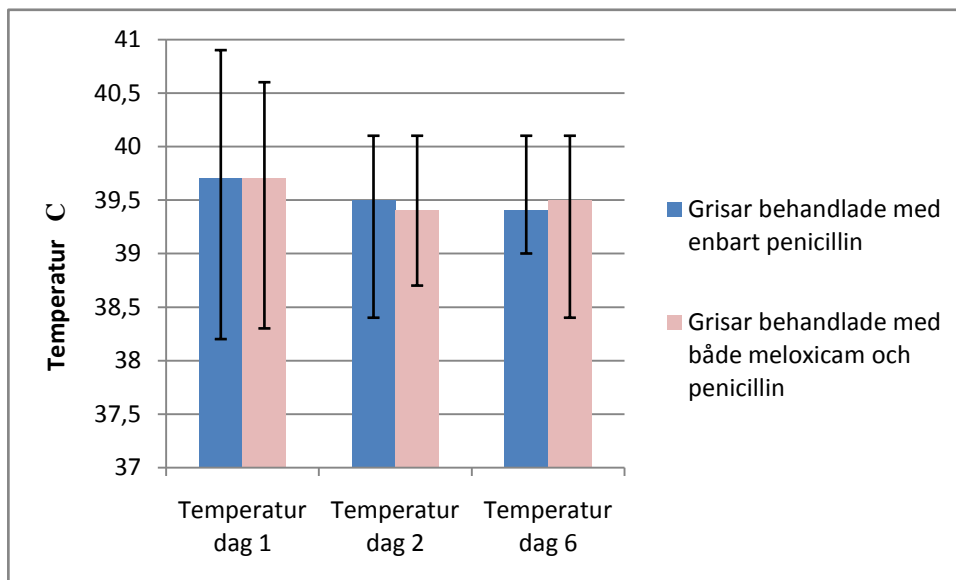
Resultaten baseras på de 83 smågrisar som ingick i försöket, samt 62 kontrollgrisar. 40 smågrisar ingick i gruppen som enbart behandlades med penicillin (grupp ”pc”), medan 43 smågrisar behandlades med både penicillin och meloxicam (grupp ”pc + m”). Ingen gris dog, men en smågris utgick ur grupp 1 på grund av rörelsestörning efter en misstänkt trampskada. Två grisar slutbedömdes redan dag 5, men visade sig inte ha avvikande värden och inkluderas i resultaten.

Den totala andelen smågrisar av antalet levande födda som under försökets diagnosticerades med ledinflammation var 6 %. De olika besättningarna hade 6 %, 7 %, 5 % respektive 6 % incidens. Undersökning efter avslutad behandling (dag 6) visade att 28 (34 %) av smågrisarna var symtomfria, varav 14 var ur grupp ”pc” och lika många ur grupp ”pc + m”. 43 smågrisar (52 %) hade kvarstående svullnad men utan hälta, varav 19 var ur grupp ”pc” och 24 var ur grupp ”pc + m”. Slutligen var 12 (14 %) av smågrisarna fortfarande halta, varav 7 grisar var ur grupp ”pc” och 5 var ur grupp ”pc + m”.

Kroppstemperatur

Rektaltemperaturen dag 1 varierade mellan 38,2°C och 40,9°C i grupp ”pc” och mellan 38,3°C och 40,6°C i grupp ”pc + m”. Vid jämförelse av temperaturen dag 1 mellan de båda behandlingsgrupperna sågs ingen statistiskt signifikant skillnad, vilket det inte heller gjorde dag 2 eller 6. Ingen statistisk skillnad i temperatursänkning dag 1 till 2 eller dag 1 till 6 upptäcktes mellan grupperna (parat t-test).

I figur 2 visas mediantemperaturen och spridningen mellan grisarna med högsta och lägsta temperatur dag 1, 2 och 6 för båda behandlingsgrupperna.



Figur 2 Rektaltemperatur dag 1, 2 och 6 med medianvärde och spridning för båda behandlingsgrupperna.

Skillnaden i temperatur mellan dagen då behandling inleddes och dagen efter behandlingstidens slut, dag 6, var signifikant för båda behandlingarna. För grupp ”pc” var P-värdet 0,013, medan grupp ”pc + m” hade ett P-värde som var under 0,001. Skillnaden i statistisk säkerhet kan bero på en större temperatursänkning i grupp ”pc + m”, eller på att resultatet var baserat på något fler individer.

Rektaltemperaturen mättes även dag 2 och temperatursänkningen mellan dag 1 och 2 var, även den, signifikant i båda grupperna. Signifikansen var tvåstjärnig ($P < 0,01$) för grupp ”pc” medan den för grupp ”pc + m” var trestjärnig ($P < 0,001$).

Vikt

Storleken på viktökningen från dag 1 till dag 6 jämfördes med hjälp av ett parat t-test men skilde inte mellan behandlingsgrupperna. Dock hade testet dålig styrka, troligen beroende på för stor spridning i ett förhållandevis litet material. Vid jämförelse mellan kontrollerna och de två grupperna behandlade smågrisar, med avseende på viktökning, sågs samma resultat; ingen statistisk skillnad men låg styrka i testen.

Smågrisarna var av olika ålder och därmed olika storlek när de insjuknade. Startvikten bland grisarna i försöket varierade mellan 1 och 4,9 kg i grupp ”pc” respektive 0,8 och 5,1 kg i grupp ”pc + m” (se tabell 1). Som en indikation på hur väl kontrollgrisarna representerade de smågrisar som ingick i försöksgruppen, jämfördes deras respektive vikter statistiskt dag 1, vilket inte visade på någon skillnad. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde heller ses i vikt mellan kontroll- och försöksgrisar dag 6. Inom båda grupperna var dock viktökningen mellan dag 1 och 6 trestjärnigt signifikant ($P < 0,001$) och hade ett medelvärde på ca 1 kg.

Tabell 1 Jämförelse av vikt dag 1 mellan kontrollgrisar och grisar behandlade med enbart penicillin respektive både penicillin och meloxicam. Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan grupperna

	Vikt hos kontrollgrisar (kg)	Vikt hos grisar behandlade med penicillin (kg)	Vikt hos grisar behandlade med meloxicam och penicillin (kg)
min	1,1	1	0,8
25%	1,8	1,8	1,7
median	2,3	2,2	2,2
75%	2,8	3	2,6
max	6,3	4,9	5,1

Slutvikterna dag 6 låg, bland försöksgrisarna, på mellan 1,9 och 6,3 kg för grupp ”pc” och mellan 1,3 och 6,3 kg för grupp ”pc + m”, vilket visas i tabell 2 nedan.

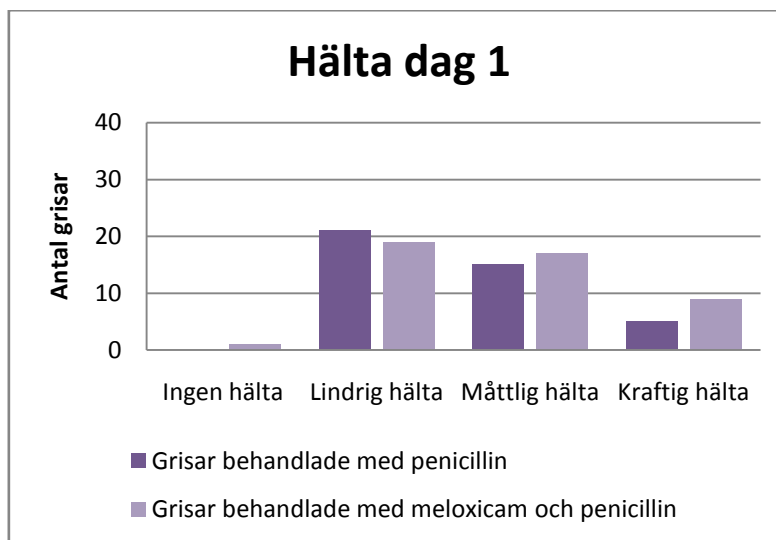
Tabell 2 Jämförelse av vikt dag 6 mellan kontrollgrisar och grisar behandlade med enbart penicillin respektive både penicillin och meloxicam. Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan grupperna

	Vikt hos kontrollgrisar (kg)	Vikt hos grisar behandlade med penicillin (kg)	Vikt hos grisar behandlade med meloxicam och penicillin (kg)
min	1,6	1,9	1,3
25%	2,7	2,7	2,6
median	3,3	3,2	2,9
75%	4,2	3,9	4,2
max	7,5	6,3	6,2

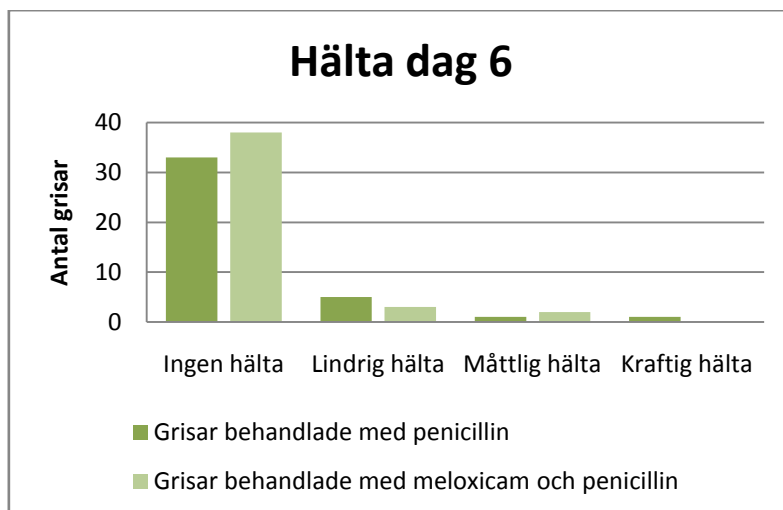
Hälta

Graden av hälta skilde inte mellan de två behandlingsgrupperna, men i båda grupperna minskade hältan signifikant ($P < 0,001$) från första bedömning dag 1 till slutbedömningen dag 6. Grupperna hade statistiskt sett samma utgångsläge avseende grad av hälta. I figur 3 och 4 åskådliggörs hur hältan förändrades under behandlingstiden.

Vid den statistiska bearbetningen grupperades hältbedömningarna i ingen/lindrig hälta, respektive måttlig/kraftig.



Figur 3 Diagram över grad av hälta dag 1 för båda behandlingsgrupperna.

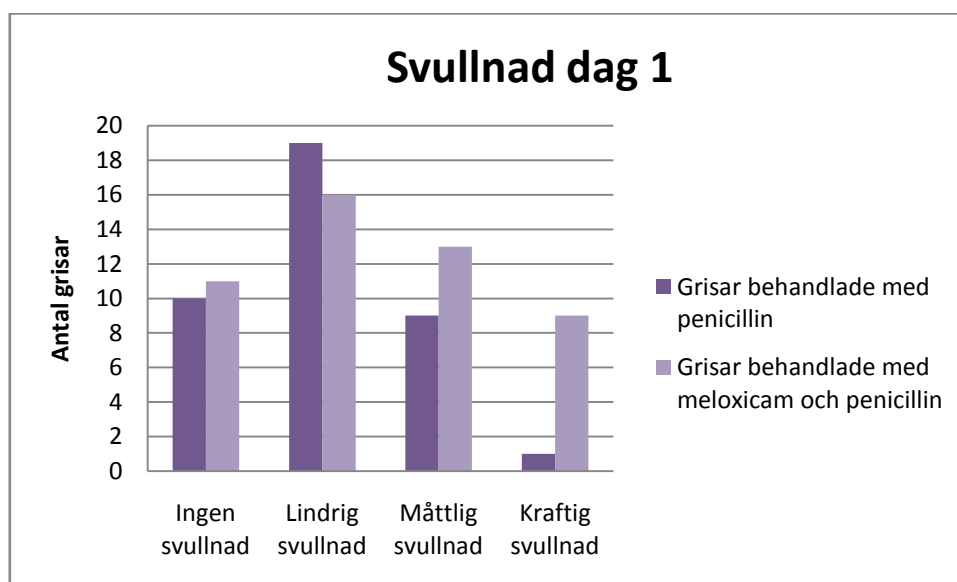


Figur 4 Diagram över grad av hälsa dag 6 för båda behandlingsgrupperna.

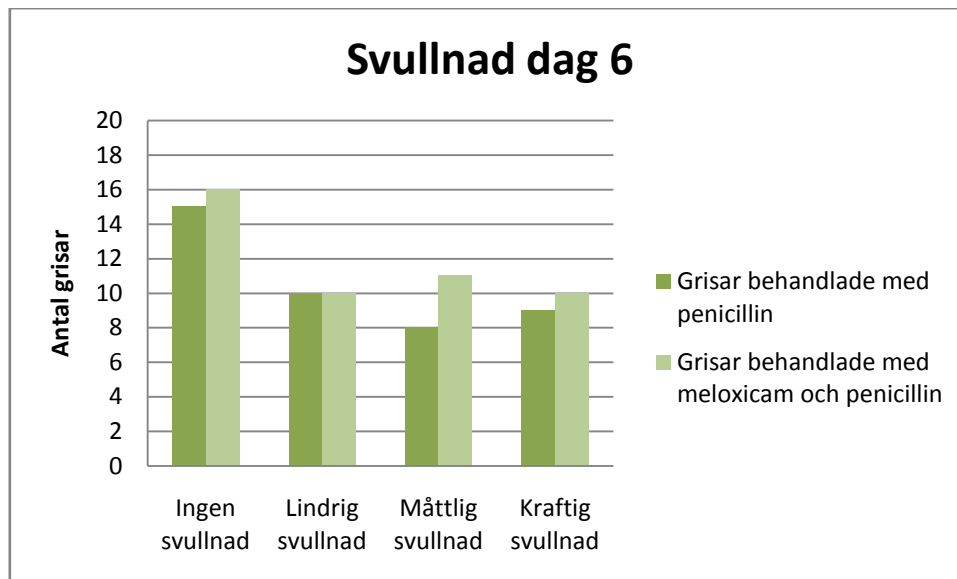
Svullnad

Utgångsläget vad gäller svullnad skilde inte statistiskt mellan behandlingsgrupperna. Det kunde inte ses någon statistisk förbättring av ledsvullnaden i någon av grupperna mellan dag 1 och 6. Mellan grupperna sågs heller ingen statistisk skillnad vad gäller förbättring av svullnaden. I figur 5 och 6 åskådliggörs graderingen av svullnad dag 1 och dag 6 för båda behandlingsgrupperna.

På grund av det statistiska testets uppbyggnad grupperades bedömningarna av svullnad i ingen/lindrig svullnad respektive måttlig/kraftig.



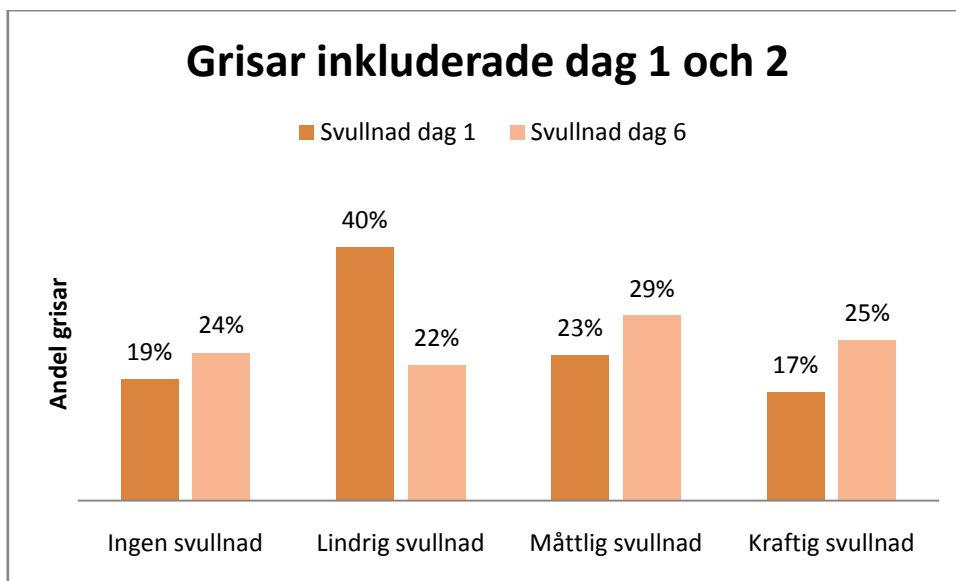
Figur 5 Diagram över grad av svullnad dag 1 för båda behandlingsgrupperna.



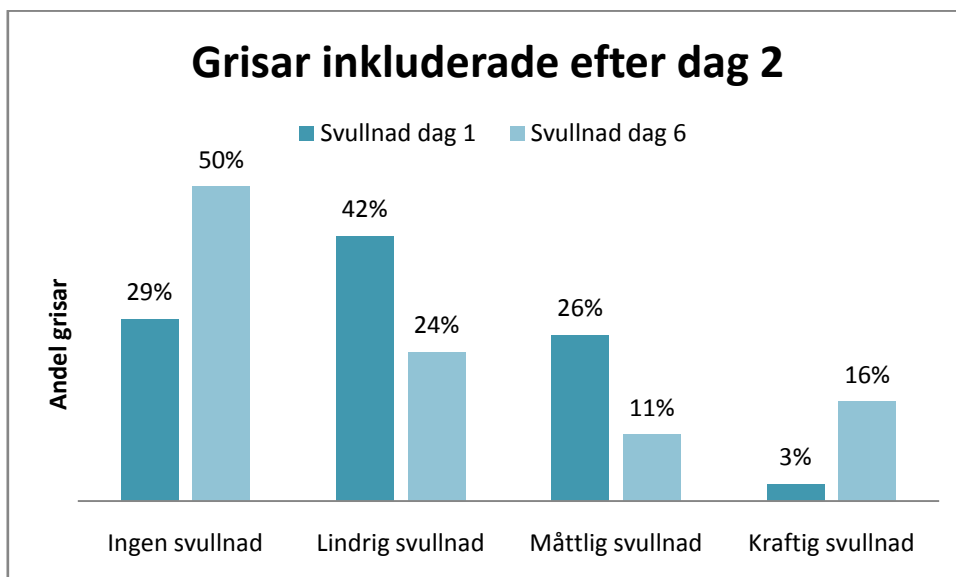
Figur 6 Diagram över grad av svullnad dag 6 för båda behandlingsgrupperna.

Jämförelse mellan tidig och sen inklusion

Behandlingsresultat jämfördes mellan de smågrisar som inkluderades och behandlades i försöket de två första dagarna (se exempel Gris O, figur 1) och de som inkluderades och behandlades de sista tre till sex eller sju dagarna (se exempel Gris X, figur 1). Ingen skillnad kunde ses i vare sig temperatur, hälsa eller svullnad första behandlingsdagen. För dag 6 jämfördes samma parametrar och en signifikant skillnad ($P = 0,009$) fanns i graden av svullnad då de som inkluderats dag 1 och 2 generellt hade en kraftigare svullnad vid behandlingstidens slut än övriga smågrisar (se figur 7 och figur 8). Vid uppdelning i respektive behandlingsgrupp sågs tecken på denna skillnad ($P = 0,05$) i gruppen som enbart behandlats med penicillin, medan graden av svullnad dag 6 för de smågrisar som även behandlats med meloxicam inte var statistiskt sett sämre än för de smågrisar som inkluderats och behandlats senare än dag 2. På grund av ojämn fördelning av antalet smågrisar mellan grupperna anges värdena i figur 7 och 8 i procent.



Figur 7 Jämförelse av svullnadsgrad dag 1 och dag 6 för grisar som inkluderades och behandlades i försöket de två första dagarna (n = 48).



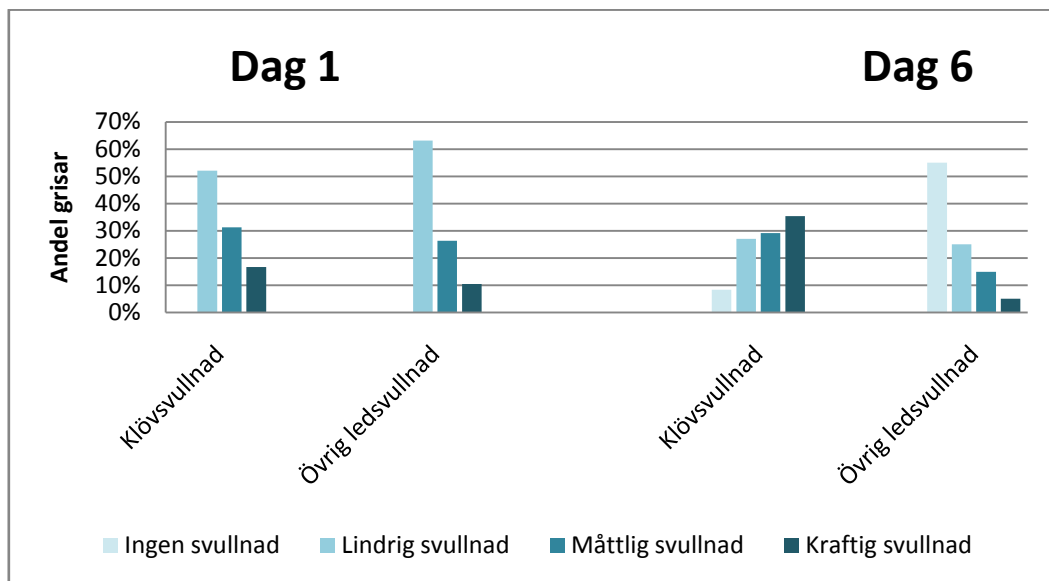
Figur 8 Jämförelse av svullnadsgrad dag 1 och dag 6 för grisar som inkluderades och behandlades i försöket senare än dag 2 (n = 35).

Klövledssvullnad jämfört med övrig ledsvullnad

51 av de 71 leder som noterades som svullna dag 1 var klövleder. Vid jämförelser mellan de smågrisar som hade svullna klövleder och övriga smågrisar, sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i vare sig temperatur, hälta eller svullnad dag 1. Däremot kvarstod svullnaden i klövleden i betydligt högre grad ($P < 0,001$) efter behandlingstidens slut (dag 6) i jämförelse med svullnad i andra leder. Skillnaden var lika stor i båda behandlingsgrupperna (Fischer's exact test).

6 smågrisar som ingick i försöket föddes upp på helt golv. Hälften av dessa hade svullnad i klövleden dag 1. Av de 77 smågrisar som föddes upp på spaltgolv hade 45 svullna klövleder dag 1, vilket motsvarar 58 %.

Antalet svullna leder som inte var klövleder var betydligt färre än klövlederna, varför fördelningen av smågrisar anges i procent i figur 9 nedan, men den statistiska säkerheten var hög nog för att testet ska anses vara tillförlitligt.



Figur 9 Jämförelse av svullnad dag 1 och dag 6 hos grisar med klövledssvullnad respektive övrig ledsvullnad.

DISKUSSION

För bästa effekt bör behandling vid ledinflammation sättas in så tidigt som möjligt (Straw et al. 1999, Merck & co., 2008), eftersom infektionen annars kan hinna spridas i kroppen till övriga leder eller hjärtklaffar. En ökad risk finns dessutom att inflammationen i leden blir persistent, mer svårbehandlad och att den ger upphov till kroniska förändringar, vilket beskrivs i *Veterinary Medicine* (Radostits et al. 2007), baserat på ett försök på kalvar där *E.coli* inokulerades i hasleden. *E.coli* är, enligt ovan, inte en patogen som vanligtvis hittas i leder på smågrisar i Sverige, men ledinflammationer orsakade av andra bakterier antas uppföra sig likartat. Resultaten från den här presenterade studien talar också för vikten av en tidigt insatt behandling för att undvika kvarstående ledsvullnad.

Vid infektioner som orsakar exsudatutträde och fibrin i leden, kan det vara svårt att nå bakterierna med antibiotika (Radostits et al. 2007). Omfattningen av ledsvullnaden beror på agens samt hur länge synovit har förelegat. Hos de smågrisar som inkluderades dag 1 och 2 i detta försök sågs en kraftigare svullnad dag 6 än hos de som inkluderats senare trots att graden av svullnad inte skilde mellan grupperna dag 1. Skillnaden i svullnad dag 6 sågs framför allt i gruppen som enbart behandlats med penicillin. Resultaten kan eventuellt förklaras med att de grisar som inkluderades dag 1 och 2 hade gått med sin sjukdom längre, medan de grisar som inkluderades senare förmodligen upptäcktes första dagen med hälta och därför svarade snabbare på penicillinbehandlingen. En försiktig slutsats skulle vidare kunna vara att smågrisar som misstänks ha gått med sin ledinflammation i mer än ett dygn innan behandling sätts in, mår bättre av att behandlas med NSAID i kombination med penicillin då det kan minska graden av svullnad i leden. Det bör dock poängteras att inga uppföljande studier är gjorda på vad denna skillnad i grad av svullnad har för betydelse för de behandlade smågrisarna i detta försök.

Då hälta används som ett mått på smärta, ses ingen skillnad avseende smärtlindring mellan tidigt och sent insatt behandling eller mellan behandlingsgrupperna i detta försök. Frågan är då om en lindrigare svullnad dag 6 är fördelaktigt för grisen. Teoretiskt borde en minskad svullnad beroende på en mindre mängd exsudat, leda till att bakterierna i leden nås bättre av antibiotika, vilket skulle leda till ett bättre terapivar och färre förändringar i leden. Å andra sidan kan en dämpning av den inflammatoriska reaktionen teoretiskt även medföra minskad genomblödning i det inflammerade området och därmed sämre distribution till leden av antibiotika och inflammatoriska celler (t.ex. neutrofiler), vilka deltar i kroppens försvar mot infektionen, liksom sämre bortförsl av, för leden, skadliga slaggprodukter. Ytterligare studier behövs för att klarlägga dessa samband.

Sjukdomsbilden vid ledinflammation kan i tidigt stadium, utan tydlig ledsvullnad, likna symtom som ses vid andra allmänna infektioner. Även en svag smågris som blivit trampad eller får i sig en otillräcklig mängd näring, kan likna en smågris med ledinflammation. Hälta kan ses hos smågrisar med omfattande skavsår och framför allt hos grisar som blivit trampade. Vid båda dessa tillstånd kan dessutom svullnad kring leder ses. Detta gör det svårt att ställa en korrekt diagnos i fält, framför allt då en tidigt insatt behandling eftersträvas. Enligt Straw et al. (1999) är trauma vanligaste orsak till hälta under första levnadsveckan, medan hälta hos grisar mellan 1 och 3 veckors ålder i regel beror på bakteriellt orsakad artrit. Då

inklusionskriterierna i detta försök i första hand utgjordes av tydlig hälta eller svullnad, eftersom allmäntillstånd och förhöjd kroppstemperatur visade sig vara svåra att använda som standardiserade inklusionskriterier, kan några grisar ha blivit behandlade utan att ha lidit av ledinflammation. Detta motsvarar troligen den situation som föreligger ute i besättningarna där diagnostiken i många fall består i att djurhållaren okulärt bedömer smågrisarna avseende allmäntillstånd, hälta och svullnad, exempelvis i samband med rengöring av boxar eller vid kastration. Temperatur och allmäntillstånd kan variera kraftigt mellan individer, och visade sig därför vara sämre som inklusionskriterium i denna studie. Istället var hälta det inklusionskriterium som kom att användas. Vid en sammanvägning av temperatur, hälta, svullnad och allmäntillstånd får man en bättre sjukdomsbild, men bedömningen blir svår att standardisera.

Att det i ovan beskrivna försök sågs en markant förbättring av hältan mellan dag 1 och 6 berodde troligen inte enbart på en lyckad behandling. 21 smågrisar, ca en fjärdedel, inkluderades i försöket på grund av hälta, utan att uppvisa någon synbart svullen led. Av dessa uppvisade 17 smågrisar fortfarande ingen ledsvullnad dag 6, men hältan hade försvunnit. Antingen sattes behandlingen in så tidigt att ingen svullnad utvecklades, eller så var inte hältan orsakad av en artrit och dessa grisar hade blivit av med hältan även utan behandling. Dock uppvisade 4 av de grisar som saknade svullnad dag 1 (5 % av samtliga smågrisar), ledsvullnad dag 6. För att inte missa denna grupp av grisar som vid senare insatt behandling riskerar ett sämre terapivar, kan en strategi föreslås där de smågrisar som uppvisar hälta utan tydligt tecken på annan bakomliggande orsak behandlas mot ledinflammation. I den situation som råder ute i besättningarna där behovet finns av tidseffektiva och standardiserade behandlingskriterier och där det kan vara svårt att upptäcka samtliga sjuka smågrisar första dagen i sjukdomsförloppet, kan denna strategi antas vara applicerbar. En viss överbehandling kan dock förväntas, vilket resulterar i en ökad antibiotikaanvändning. Då det antibiotikum som vanligen används har ett smalt bakteriellt spektrum och mängderna som används till smågrisar är förhållandevis små, kan eventuellt nyttan med behandlingen anses vara större än riskerna. Om ett antibiotikum med bredare spektrum skulle användas, annat än i enstaka besättningar och efter utredning, kan behandlingsstrategin däremot ifrågasättas. Antibiotika med bredare bakteriellt spektrum tenderar att användas vid upplevd terapivikt men, baserat på tidigare nämnda svenska studie liksom på resultaten i denna studie, är det troligen vanligare att en dålig terapeutisk effekt beror på för sent insatt behandling.

När det gäller kroppstemperaturen som indikator för ledinflammation, bör denna sammankopplas med övriga kliniska symtom vid bedömning av sjukdomsbilden (se ovan), eftersom temperaturen snabbt kan stiga i stressande situationer (Straw et al. 1999). Normal rektaltemperatur hos en smågris är 39°C enligt Taylor (2006) och den bör inte vara under 38,4°C eller över 40°C. Straw et al. (1999) anger en normaltemperatur på 39,2°C hos en icke avvand gris äldre än ett dygn. Man kan förvänta sig att smågrisar med ledinflammation borde ha en förhöjd kroppstemperatur i det akuta stadiet. I försöket sågs en spridning av uppmätta värden på kroppstemperatur första behandlingsdagen mellan 38,2°C och 40,9°C hos de grisar som förmodades ha ledinflammation. Att kroppstemperaturen ibland var under den normala, skulle kunna förklaras med att allmänpåverkade grisar kan ha svårare att ta sig tillbaka till smågrishörnan och värmelampan och därför blir

nedkylda. Har dessa grisar dessutom ätit dåligt går deras energireserver åt till värmeproduktion och att bekämpa infektioner vilket gör dem ännu känsligare för låga omgivningstemperaturer. Även smågrisar som är uttorkade, exempelvis i samband med diarré, kan få en sänkning i kroppstemperatur. Ingen av grisarna i försöket uppvisade sådan diarré eller påverkan på allmäntillståndet, att dessa orsaker skulle bedömas som troliga. Rektaltemperaturen kan även vara falskt för låg om gasfickor i rektum medför att slemhinnan inte sluter helt tätt mot termometern.

Även en uppmätt förhöjd rektaltemperatur kan vara svår att tolka. Under försöket mättes rektaltemperaturen på en smågris som låg överst i en hög med grisar under värmelampan och som inte visade några yttre symtom på sjukdom. Denna gris hade över 40°C i rektaltemperatur, något som alltså inte kunde kopplas till klinisk sjukdom. Detta gällde bara en enda gris, men kan vara värt att notera som stöd för att temperatur inte alltid är ett tillförlitligt mått på sjukdom. Vid jämförelse av rektaltemperaturen hos smågrisarna dag 1 och 6 i försöket sågs dock en signifikant nedgång, vilket indikerar att temperaturhöjning föreligger vid ledinflammation men att den kan vara svår att bedöma på individuell nivå och som enda parameter.

Vid jämförelse av rektaltemperaturen på gruppnivå var den statistiska signifikansen i temperatursänkningen mellan dag 1 och 2, respektive dag 1 och 6 av olika storlek i de olika behandlingsgrupperna. Större säkerhet, d.v.s. ett lägre P-värde, kan teoretiskt sett dels bero på en större faktisk skillnad och dels på att resultatet baseras på ett större antal grisar. Då de två behandlingsgrupperna var av ungefär lika storlek (n = 40 respektive 43), antas skillnaden i P-värdena (se Resultat; Kroppstemperatur) bero på att en större sänkning faktiskt förelåg bland de smågrisar som behandlades med både penicillin och meloxicam.

Enligt utländsk litteratur (Straw et al. 1999) drabbas carpalled, armbågsled, has och höftled oftast vid septisk artrit. I ovan beskrivna försök var dock svullna klövleder det vanligaste fyndet, 51 av 71 svullna leder vilket motsvarar 72 %. Troligtvis finns det flera förklaringar till varför klövlederna ofta drabbas. Tänkbara orsaker är att spaltgolv på något sätt traumatiserar klöven, eller att skavsår på den ömtåliga klövsulan ger direkt spridning till klövleden, samband som i denna studie ej kan analyseras på grund av för få grisar uppfödda på helt golv. Vidare kan en korrekt diagnos vara svår att ställa utan obduktion. Klövlederna är inte omgivna av muskler och annan mjukdelsvävnad, något som annars kan försvåra en klinisk bedömning av konturförändringar i exempelvis höft- och armbågsleder. Detta kan möjligen ha lett till en överdiagnostik av svullna klövleder relativt till de leder som är svårare att diagnosticera som svullna. Utan obduktion kan inte heller aseptiska orsaker till inflammationen uteslutas. Att svullnaden kvarstår behöver inte betyda att en infektion föreligger, men det är heller inte undersökt huruvida antibiotika penetrerar klövleden i samma utsträckning som övriga leder. En kvarstående svullnad borde bero på att orsaken inte är eliminerad, vare sig det beror på dålig farmakokinetik hos penicillin och meloxicam avseende klövleder, upprepat trauma eller annat.

Att NSAID minskar inflammationssymtomen är en effekt som ofta är önskad. Dock fyller inflammationen en funktion i kroppen. Om NSAID ges för att förbättra allmäntillståndet genom att dämpa febern och minska smärta, kan detta

maskera eventuella infektioner som är den bakomliggande orsaken. NSAID gör, enligt vissa studier (Stevens 1995), att neutrofilernas förmåga att migrera till den inflammerade vävnaden försämras, minskad chemotaxis, vilket är ett exempel på hur en infektion skulle kunna förvärras under en behandling med NSAID. I samma artikel uppmärksammas fall då människor drabbats av allvarliga infektioner med streptokocker och stafylokocker till följd av NSAID-behandling. I artikeln av Owens et al sågs dock inte denna försämrade migration hos neutrofilerna i försök på hästar med aseptisk ledinflammation. Då ledinflammationer hos smågrisar i regel är septiska och ofta orsakade av streptokocker eller stafylokocker, bör dock en eventuell behandling med NSAID kombineras med lämpligt antibiotikum.

Att Metacam[®] injicerats under huden i försöket, stämmer inte överens med rekommendationen från läkemedelsbolaget. Inga studier har, enligt Kromann¹, gjorts på subkutan injektion av Metacam[®] till gris. Detta är troligen av praktiska skäl då Metacam[®] har indikation att användas i samband med sjukdomar som drabbar grisar äldre än de som behandlats i detta försök. Äldre grisar kan vara svårare att ge en subkutan injektion då risken är stor att hamna i fettvävnad, vilket skulle kunna innebära ett långsammare upptag av substansen. Metacam[®] är däremot rekommenderat för subkutan injektion på både hund, katt och nötkreatur. Dock kan det inte uteslutas att administrations sättet kan ha påverkat resultaten i denna studie. Andra tänkbara felkällor med avseende på läkemedlet är att doseringen inte är utprövad till smågrisar, samt att injektionen inte upprepades. Det sistnämnda skulle dock ha medfört ökade risker för biverkningar.

Med stöd av Jordbruksverkets föreskrifter angående delegerad läkemedelsbehandling, är det tillåtet att förskriva penicillin, så länge alla krav på dokumentation, uppföljning och utbildning är uppfyllda. NSAID klassas generellt som perifert verkande, vilket gör det möjligt för djurhållare att behandla smärtlindrande. Enligt EU's kaskadprincip kan Metacam[®] lagmässigt användas vid ledinflammation hos smågrisar, eftersom det finns registrerat för svin och karenstid finns fastställd. Vad man kan diskutera är huruvida det används i undantagsfall och om det bidrar till att minska otillbörligt lidande. Baserat på de parametrar som mättes i detta försök, verkar inte behandlingen ge någon markant förbättring av grisarnas allmäntillstånd och man kan därför ifrågasätta ifall en tillräcklig minskning av lidandet uppnås. Doseringen är dessutom inte utprövad för yngre grisar, vilket kanske inte i praktiken påverkar MRL-värdet vid slakt, men kan ha betydelse för förekomst av biverkningar samt effekten av läkemedlet.

Kostnaden för behandling med NSAID kan delas upp i två delar. Dels den faktiska läkemedelskostnaden som i detta exempel baseras på kostnaden för 20 ml Metacam[®] för hund och katt, 5 mg/ml, samma läkemedel som användes i försöket. Varje flaska kostar 653 kr, vilket innebär 2,60 kr per kilo gris under förutsättning att flaskan konsumeras inom 28 dagar. Då grisar vanligen drabbas före tre veckors ålder, kan vikten antas vanligen variera mellan ca 1 och 8 kilo, vilket motsvarar en kostnad på mellan 2,60 och 21 kr per gris. Dessutom kostar arbetsinsatsen tid. Denna beräknas dock vara relativt liten eftersom grisen samtidigt behandlas med penicillin och endast en injektion ges första

¹ Sigal Kromann, Läkemedelskonsulent Boehringer Ingelheim, telefonsamtal den 1 december 2009.

behandlingsdagen. En personlig, etisk uppfattning hos djurägaren om användande av NSAID gör att den upplevda kostnaden kan variera.

Slutsatser

Baserat på både litteratur och resultat från detta försök, är tidigt insatt behandling av största vikt för optimalt tillfrisknande från ledinflammation. Vid tidigt insatt behandling ses heller inga tydliga skillnader mellan enbart penicillinbehandlade smågrisar och de som fått både meloxicam och penicillin. Kombinationen av meloxicam och penicillin minskar däremot svullnaden vid behandling av redan etablerade infektioner.

I en besättning där man inte föser upp och studerar samtliga smågrisar dagligen, kan det rekommenderas att en artritbehandling sätts in redan vid tydlig hälta utan annan uppenbar orsak än ledinflammation. Rektaltemperaturen bedömdes i försöket som ett alltför varierande diagnostiskt hjälpmedel i förhållande till tidsåtgång och korrelation till ledinflammation.

Inga negativa effekter har kliniskt setts vid behandling med meloxicam under försöket, men försiktighet bör iakttas vid behandling av uttorkade djur, exempelvis i samband med diarré. NSAID bör dessutom inte ges utan antibiotika till halta smågrisar, med tanke på sannolikheten att hältan är orsakad av en bakteriell infektion.

Förslag på framtida studier

För att kunna svara på om NSAID är indikerat att användas vid ledinflammation på smågrisar, krävs ytterligare studier. Det kan föreslås att mer långvariga effekter studeras, både med avseende på tillväxt och graden av kroniska förändringar i leder behandlade med och utan NSAID. Att mäta temperatur, vikt, hälta och svullnad behöver inte vara de parametrar som bäst beskriver effekten av NSAID-behandling, varför andra parametrar kan vara värda att studera. Det kan dessutom vara intressant att studera koncentrationen av NSAID och inflammationsmediatorer i inflammerade leder för att förstå läkemedlets påverkan. Här tillkommer behovet att undersöka antibiotikakoncentrationen i klövleder i ett försök att utesluta farmakokinetiska orsaker till den kvarstående svullnad som sågs i denna studie. Att finna riskfaktorer för klövledsinflammation skulle vara av värde då 72 % av de diagnostiserade artriterna i denna studie utgjordes av klövinfektioner. Därför skulle effektiva profylaktiska åtgärder mot klövinfektion innebära ett avsevärt minskat lidande för smågrisarna.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Chen, YF., Jobanputra, P., Bryan, S., Fry-Smith, A., Harris, G. & Taylor, R.S. (2008) Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* [online] Vol. 12:11 s. iii Tillgänglig: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405470> > [2009-11-25]
- Ejlertsson, G. (1992) *Grundläggande statistik – med tillämpningar inom sjukvården 2*. omarbetade uppl. Lund
- European Medicines Agency (2009) European Public Assessment Report: Metacam [online] Tillgänglig: < <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/metacam/metacam.htm> > [2009-11-25]
- Fellström, C. & Persson, A. (2009) NSAID-behandling av gris *Information från Läkemedelsverket* Årgång 20, supplement 1
- Friton, GM., Philipp, H., Schneider, T. & Kleemann, R. (2003) Investigation on the clinical efficacy and safety of meloxicam (Metacam) in the treatment of non-infectious locomotor disorders in pigs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* [online] Vol. 116:9-10 s. 421 Tillgänglig: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14526472> > [2009-11-25]
- Furst DE. (1997) Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [online] Vol. 26:6 suppl 1 s. 21 Tillgänglig: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219316> > [2009-11-25]
- Hill, B.D., Corney, B.G. & Wagner, T.M. (1996) Importance of *Staphylococcus hyicus* ssp *hyicus* as a cause of arthritis in pigs up to 12 weeks of age *Australian Veterinary Journal* Vol. 73:4, ss. 179-180
- Merck & co. (2008) Pigs in Farrowing Houses *The Merck Veterinary Manual* [online] Tillgänglig: < <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/90802.htm> > [2009-11-29]
- Owens, J.G., Kamerling, S.G., Stanton, S.R., Keowen, B.S. & Prescott-Mathews, J.S. (1996) Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses *American Journal of Veterinary Research* Vol. 57:6 ss. 866-873
- Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff K.W. (2007) *Veterinary Medicine* 10. ed. W.B. Saunders Company
- Steinmeyer, J. (2000) Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* [online] Vol. 2(5) ss. 379-385 Tillgänglig: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC130140/> > [2009-11-04]
- Stevens, D.L. (1995) Could Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) Enhance the Progression of Bacterial Infections to Toxic Shock Syndrome? *Clinical Infectious Diseases* [online] Vol. 21: 4 ss. 977-980 Tillgänglig: < <http://www.jstor.org/stable/4458949> > [2009-11-18]
- Straw, B.E., D'Allaire, S, Mengeling, W L, Taylor, D J, (1999) *Diseases of Swine* 8 ed. USA
- Taylor, D.J. (2006) *Pig Diseases*. 8. ed. Bury St Edmunds: St Edmundsbury Press Ltd s. 7
- Tizard, I. (2004) *Veterinary immunology: An Introduction* 7. ed. Saunders Book Company

- Zoric, M., Stern, S., Lundeheim, N., & Wallgren, P. (2003) Four-year study of lameness in piglets at a research station. *Vet Rec* ss. 153, 323-328
- Zoric, M., Sjölund, M., Persson, M., Nilsson, E., Lundeheim, N. & Wallgren, P. (2004) Lameness in piglets. Abrasions in nursing piglets and transfer of protection towards infections with Streptococci from sow to offspring. *J Vet Med B* ss. 51, 278-284
- Zoric, M., Nilsson, E., Mattsson, S., Lundeheim, N. & Wallgren, P. (2008) Abrasions and lameness in piglets born in different farrowing systems with different types of floor. *Acta Vet Scand* 50:37 Electronic publication; 9 sidor
- Zoric, M., Nilsson, E., Lundeheim, N. & Wallgren, P. (2009) Incidence of lameness in piglets born in identical farrowing pens with four different types of floor. *Acta Vet Scand.* 51:23
- Zoric, M. (2008) Lameness in piglets Akad. avh. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet