

***Effekt af parenteral behandling af pattegrise med flunixin meglumin (Finadyne ® vet.) på kastrationstidspunktet.***

Rapport over klinisk forsøg gennemført i forbindelse med uddannelse til Fagdyrlæge vedr. svin, godkendt af Den Danske Dyrlægeforening.

Forsøget er gennemført og rapporteres af Dyrlæge John Haugegaard.

Forsøget er lavet efter protokol godkendt af Lægemiddelstyrelsen d. 6. august 2008.

Afleveret til godkendelse d. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
John Haugegaard

Godkendt d. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Jens Peter Nielsen, Kursusleder

## Summary in English

The aim of this study was to investigate if treatment with flunixin meglumine at a dose rate of 2,2 mg/kg i.m. to piglets at the time of castration, would lead to a better average daily gain in the first 7 and the first 21 days after castration. 92 piglets aged 4-5 days served as non-treated, castrated piglets, whereas 94 piglets aged 4-5 days were castrated and treated with flunixin meglumin immediately after castration.

The daily gain, treatment frequency and number of cases of inflammation at castration site did not differ between the two treatment groups.

## Resume

Formålet med studiet var at undersøge om behandling med flunixin meglumin I en dosering på 2,2 mg/kg, givet til pattegrise på kastrationstidspunktet, kunne give en højere daglig tilvækst I de første 7 og de første 21 dage efter kastration. 92 grise blev kastreret 4-5 dage gamle og forblev uden behandling med flunixin meglumin, 94 grise 4-5 dage gamle blev kastreret og behandlet med flunixin meglumin umiddelbart efter kastration. Daglig tilvækst, behandlingsfrekvens og antal tilfælde af inflammation ved kastrationsstedet var ikke forskelligt mellem de to behandlingsgrupper.

## Introduktion

Hvert år kastreres godt 10 millioner pattegrise kirurgisk i Danmark uden bedøvelse, hverken lokal- eller universel. Det er åbenlyst, at dette faktum er et etisk problem, da der derved påføres pattegrisen en smerte. Smerten består både af en akut smerte ved indgrebet, hvor huden gennemskares og der lægges et træk i sædstreng og cremastermuskel og sædstreng overskares, samt en længerevarende smerte/ubehag fra den inflammation som opstår i såret<sup>7</sup>. Kvantificering af smerte er vanskelig og ikke særlig godt beskrevet, dog har flere undersøgelser vist<sup>7</sup>, at der sker en aktivering af nociceptorer i områderne hvor indgrebet foretages, ligesom adfærdsstudier har vist at pattegrise er påvirkede både under og efter indgrebet. Under selve indgrebet kan dette vises ved blodtryksstigning<sup>8</sup> og ændret skrigedadfærd<sup>9</sup> på ikke-bedøvede individer. Efterfølgende smerte kan påvises ved adfærdsændringer<sup>9</sup>.

Offentlighedens fokus på og spørgsmålstejn ved det betimelige i kastration er derfor helt forudsigelig og må vel også betragtes som rimelig.

Kastration udført på den beskrevne måde kan kun legitimeres ud fra et nytteetisk synspunkt, idet eneste relevante alternativ, i alle fald indtil videre, synes at være aflivning af hangrisene ved fødslen, hvis man ikke vil risikere ornelugt i kødet.

Norge har indført forbud mod kastration uden bedøvelse. Kastrationen udføres med lokalanalgesi ved anlæggelse af Lidocain bedøvelse intra testikulært og under huden over testiklerne. Andre lande har eller er ved at indføre lignende restriktioner, og det diskuteres livligt hvilke metoder der vil være velegnede til at bedøve grisene i forbindelse med kastration. Mange metoder er diskuteret og der er ingen tvivl om at rent teknisk eksisterer både muligheden for inhalationsanæstesi og parenteral appliceret anæstesi med gammelkendte midler som ketaminol, halothan, og andre, men disse lider alle under manglende fastsættelse af MRL-værdier for muskulatur, hvorfor anvendelse til dyr

bestemt for konsum af kødet ikke er relevant. En totalbedøvelse er ligeledes vanskeligt håndterbar pga. risiko for ihjellægning hvis ikke de bedøvede grise fjernes helt fra soen indtil de er helt upåvirkede af anæstesen.

CO<sub>2</sub>-bedøvelse er omdiskuteret, men virker pt. ikke som en farbar vej, da det er uafklaret om grisene har større gener ved denne bedøvelse end ved kastration uden bedøvelse. Endelig diskuteres muligheden for kønssortering af sæd, samt vaccination med antigen af Gonadotropin Releasing hormon, IMPROVAC fra Pfizer. Kønssortering er en god metode, men er ikke praktisk mulig at udføre hos svin, da der skal meget store sæddoser til og produktionen af en dose tager alt for lang tid. Vaccination derimod ser lovende ud, idet ornelugten begrænses, samtidig med at grisens produktivitet øges væsentligt i forhold til galt-produktion, ligesom dyrenes velfærd forbedres, da slåskampe mellem intakte orner reduceres væsentligt<sup>1, 2</sup>.

Udover anæstesi i forbindelse med selve indgrebet diskuteres også indgående om kastration bør ledsages af en smertelindrende og inflammationsdæmpende behandling med NSAID. Forsøg har vist at behandling med NSAID samtidig med kirurgisk indgreb hos hund<sup>4</sup>, kat<sup>5</sup> og kvæg<sup>6</sup> har en positiv virkning på dyrenes trivsel efter operation. Tilsvarende forsøg udført på grise efter kastration er ikke udført og afrapporteret i peer-reviewed litteratur. Men fra forskellige symposier og møder om emnet fremgår, at der er en positiv virkning på formodede smerteindikatorer, både når der behandles med meloxicam og med flunixin meglumin i forbindelse med indgrebet<sup>7</sup>. Ranheim præsenterede delresultater af endnu ikke offentliggjorte undersøgelser<sup>1</sup>, som antyder at carprofen, men ikke meloxicam, kan nedsætte den øgede følsomhed for eksterne stimuli, som et smertefuldt indgreb medfører. Fosse et al.<sup>17</sup> konkluderer i en undersøgelse, at meloxicam 0,4 mg/kg tilsyneladende har en utilstrækkelig inflammationshæmmende effekt når det gives til pattegrise. Noget tilsvarende er ikke undersøgt for flunixin meglumin.

Svineproducenter er naturligt optaget af, at kunne legitimere deres valg af strategi og behandling med en øget produktivitet og dermed et forventet øget dækningsbidrag. Desuagtet, at mange forskeres samstemmende iagttagelser og synspunkter peger på at analgesi i form af behandling med NSAID ved kastration lindrer smerter og ubehag, ville et forsøg, som viser at der er en direkte målbar effekt på daglig tilvækst og på dødeligheden, være en løftestang, der kunne opmuntre svineproducenter til at anvende NSAID's uden et egentligt påbud om dette. Dette ville – alt andet lige – med stor sandsynlighed øge pattegrisenes velfærd gennem en reduktion af direkte og afledt smerte/ubehag ved/efter kastration.

### **Formål med undersøgelsen**

Formålet er at undersøge effekten af behandling af pattegrise, der kastreres kirurgisk uden bedøvelse, indenfor den første leveuge.

Forventede fordele ved denne behandling er, at grisene

- får en mindre inflammationsreaktion og vævsskade
- får mindre postoperativ smerteoplevelse

og en deraf følgende øget tilvækst, samt reduceret dødelighed.

## Effektparametre

### Primære parametre

- Daglig tilvækst fra dagen før kastration til 7 dage efter.
- Daglig tilvækst 7 dage efter til 21 dage efter kastration.
- Dødelighed.

### Sekundære parametre

- Inflammation ved insicion.
- Behandlingsfrekvens.

## Omfang af studie og statistisk analyse

For at kunne legitimere at der er en forskel af betydning skulle der gerne være en forskel på daglig tilvækst på 20 gram fra behandlede til ubehandlede. Det blev antaget, at grise i den behandlede gruppe ville vokse 275 g/dag, mens grise i den ubehandlede ville vokse 255 g/dag. Ved antagelse af en spredning på 40 gram daglig tilvækst og et ønske om signifikans niveau på 0,05 og power på 80 % skal der 50 grise til i hver gruppe ved en énsidet test og 63 ved en tosidet test<sup>10</sup>.

For at have et statistisk overskud blev der sat som mål at inkludere 40 kuld med cirka 5 pattegrise i hver.

Kuldudjævning kunne tillades, men det skulle tilstræbes, at kuld som indgik var grise født hos soen de ligger hos i observationsperioden.

Statistisk ville dette give cirka 100 observationer i hver af de 2 behandlingsgrupper.

Statistisk evaluering blev foretaget ved students t-test, uden korrektion for afhængighed af køn, kuld eller vægt, da allokering af grisene tog højde for dette.

## Materiale og metoder

Besætningen hvor forsøget gennemføres er i almindelig drift som produktionsbesætning, og der lægges vægt på, at forsøget tilpasses den normale produktionsmodel, således at forsøget gennemføres på så autentisk vis som muligt i forhold til den tiltænkte anvendelse. Ved valg af tidspunkt for injektion af NSAID blev der lagt vægt på at det skulle ske under anvendelse af praktisk applicerbar strategi, hvorfor tidspunktet for injektion blev valgt at være samtidig med at halekupering, injektion af 200 mg jerdextran, behandling med Baycox og kastration af grisene blev foretaget. En optimal behandling med Finadyne ville formentlig have været ½ time før kastration, da  $C_{max}$  for Finadyne indtræder efter ½ time. Ved applikation i forbindelse med kastrationen opnås ikke smertelindring i forbindelse med indgrebet. Kastration blev udført af rutineret fodermester. Der anvendtes skarp tang. Der blev klippet hul i huden i grisens længderetning, et over hver testikel og testiklen blev dækket (i intakt tunica vaginalis) presset frem i såret og sædstreng og cremaster muskel overklippet på dækket streng.

### Forsøgsvært

Svenstrup gods driver en svineproduktion med 750 søer i ugedrift, det vil sige cirka 35 faringer om ugen.

Besætningen har en god sundhedstilstand. Formelt i SPF-systemet: SPF + myc + Ap6 + Ap12.

Farestaldene er sektionerede og søerne sættes ind 2-7 dage før forventet faring. Der vaskes og desinficeres mellem hold af søer.

Besætningen foretager rutinemæssig kastration og der er gennem tiden udført en del forsøg i besætningen, hvorfor personalet er vant til at deltage i og registrere hændelser i forbindelse med forsøg.

### Forsøgsdesign

1. Studiet strakte sig over 2 uger og 36 kuld med i alt 199 grise blev inkluderet. Der var 2 behandlingsgrupper, som var ligelig fordelt, hvilket vil sige 100 pattegrise i den ubehandlede kontrolgruppe og 99 i behandlingsgruppen.
2. Søerne som var tiltænkt at skulle indgå i forsøg blev behandlet med Estrumat 0,7 ml intra vaginalt, hvis deres drægtighedsdag var 113 eller mere. Derved blev evt. forlænget drægtighed afbrudt og søernes faringer samlet således at der kunne foretages allokeringer, behandlinger og vejninger på samme dag.
3. Forsøget blev igangsat indenfor grisenes første leveuge. Dagen før kullet skulle kastreres blev alle hangrise i hvert kuld fordelt til en af to grupper. På kastrationsdagen, som var grisenes levedag 4-5 behandlede grise i gruppe 1 med Finadyne samtidig med kastration, mens grisene i gruppe 2 ikke blev behandlet.
4. Forsøget var et kontrolleret forsøg med parallelle grupper, som modtog hver sin af de to behandlinger. Der var ingen blinding, da alene objektive data (vægt og død) blev registreret.
5. Der anvendtes blokrandomisering indenfor kullet i blokke af 2. Grisenes vægt dagen før kastration blev tastet ind i et præfabrikeret Excel regneark (et nyt for hvert kuld) hvor rækkefølgen af allokeringen til grupperne fremgik. Kun grise med vægt over eller lig 1,0 kg indgik. Rækkefølgen, og dermed fordeling til behandlingsgruppe, af grisene i regnearket bestemtes alene af grisenes vægt dagen før kastration. Vægten indtastedes faldende, så tungeste gris tildeltes behandling i første linie, næsttungeste gris behandling i 2. linie og så fremdeles. Dagen før kastration blev alle hangrise i et kuld vejet og øremærket. Randomiseringen blev foretaget efter vejning og øremærkning.
5. Max 8 og mindst 2 grise i et kuld indgik i forsøget. Der blev ikke taget hensyn til øvrige grise hos soen.
6. De 2 behandlinger var:
  - I. Injektion med Finadyne 50 mg/ml 1 ml/22 kg i.m. i forbindelse med kastration.
  - II. Ingen injektion i forbindelse med kastration.

## Udvælgelse af dyr samt kriterier for at indgå i og udgå af forsøget

1. Der anvendtes LYD krydsninger beregnet til opfedning til slagtning, samt enkelte kuld af LYY krydsning. Fordelingen mht. race var ligelig til hver af forsøgsgrupperne.
2. Grise uden medfødte skavanker, som var raske på kastrationstidspunktet og som vejede over 1,0 kg, blev inkluderet.
3. Grise som var klinisk syge (fx diaré med dehydrering), samt grise hos søer med alvorlig MMA eller akut yverbetændelse, eller grise med andre problemer som af investigator vurderedes at påvirke kuldets samlede trivsel, blev udeladt. Afgørelse om udeladelse blev truffet af investigator og kunne træffes på et hvilket som helst tidspunkt i undersøgelsens forløb, såfremt sygdom optrådte. Grise efter søer som ikke var i stand til at passe kullet blev udeladt.

## Behandling

1. Doseringsudstyr: ECO-matic flergangssprøjte med intervalinddeling 0,01 ml og max dosering af 0,3 ml blev anvendt.
2. Behandlede grise tildeltes 1 ml Finadyne inj./22 kg. Tildeling skete i.m. i nakkemusklens bag øret (standard).
3. Der blev fastsat en tilbageholdelsestid før slagtning på 28 døgn (standard).
4. Enkeltstående tilfælde af klinisk sygdom blev behandlet efter besætningens almindelige procedurer. Behandling registreredes af besætningens personale på særlige blanketter.

## .5 Effektivurdering

1. Der blev registreret:
  - Klinisk sygdom hos grisene. Med særlig fokus på ledbetændelse, diaré og systemiske infektioner.
  - Vægt af grise dagen før kastration, 7 døgn efter kastration og 21 døgn efter kastration.
  - 7 og 21 døgn efter blev kastrationsstedet og injektionssted undersøgt for tegn på inflammation (hævelse, rødme, bylder).
2. Ved opgørelse af data var det forskelle mellem de 2 behandlingsgrupper der blev undersøgt. Effektparametre var daglig tilvækst fra dagen før kastration til dag 7, fra dag 7 til dag 21 og fra dagen før kastration til dag 21. Desuden dødelighed i de samme perioder. Nulhypotesen var, at der ikke er forskel på den daglige tilvækst eller dødelighed mellem gruppen af grise der behandles med Finadyne og gruppen, der lades ubehandlet.
3. Registreringer:
  - Besætningsejer har registreret daglige kliniske symptomer og konsulteret investigator med henblik på endelig diagnosticering. Ved tvivlstilfælde har investigator ved selvsyn stillet diagnosen.

- Grise som døde eller måtte udtages på grund af sygdom blev vejlet og årsag til afgang noteret. Grise som døde blev opbevaret i et køleskab til obduktion, som udførtes af investigator. Diagnoser blev stillet på baggrund af makroskopiske forandringer. Der blev udfyldt obduktionsskema.
- Kriterier for at diagnosticere et dyr som sygt på grund af diaré eller infektioner var, at besætningsejer ved det daglige tilsyn havde besluttet at tage dyret i behandling. Kuldbehandlinger var kun tilladt efter aftale med investigator og fandt ikke sted.
- Grisene blev vejlet på vægt med 50 grams nøjagtighed (brevvægt) dagen før kastration.
- 7 og 21 dage efter kastration blev vognvægt med nøjagtighed på 100 gram anvendt.
- Vægten blev kontrolleret ved hver vejning med lod med kendt vægt på 1 kg (brevvægt) og 5 kg (vognvægt).

#### 4. Effektmål:

- Daglig tilvækst fra kastrationsdag til 7 dage efter kastration, fra 7 dage til 21 dage efter kastration, samt fra kastration til 21 dage efter.
- Dødelighed.
- Palpation af injektionssted og scrotalområde dag 7 og 21 mhp. vurdering af omfanget af evt. kronisk inflammation/abscessdannelse – bedømmes efter skala 0 = ingen, 1 = ærtstor, 2 = nøddestor, 3 = større hævelse
- Palpation og inspektion af injektionssted dag 7 og 21 mhp. vurdering af omfang af evt. hævelse/vævsskade efter injektion.
- Huld: Normal = 0, let indfaldne flanker = 1, indfaldne flanker og fremtrædende ribben og torntappe = 2, kakektisk = 3

### Begrundelse for valg af flunixin meglumin (Finadyne® Vet.)

Flunixin meglumin (FM) er sammen med meloxicam (ME) eneste godkendte injektions-NSAID til anvendelse i svin. Der er ikke fastlagt MRL-værdier for andre NSAID til injektion. ME er godkendt til behandling af aseptisk leddlidelse og MMA hos svin, FM til behandling af aseptisk arthritis hos svin.

Tilbageholdelsestid før slagtning er 28 dage for FM, 5 dage for ME, men er irrelevant i den aktuelle aldersklasse.

FM er kendt for sin hurtigt indsættende effekt og, hos svin, lange halveringstid.

Farmakokinetiske data for produkterne fremgår af tabel 1.

	Flunixin <sup>11</sup>	Meloxicam <sup>12, 13, 17</sup>
T <sub>½</sub> - im – svin	8,8 tim	2,5 tim
C <sub>max</sub>	30 min (im)	1 tim
Absorption	73 %	92 %
Proteinbinding	~ 99 %	> 98

Der er forsøg på kvæg<sup>14</sup>, der viser FM opkoncentreres i inflammatorisk væv, idet flunixin bindes stærkt til protein og derved med proteinerne transporteres til det inflammatoriske område, hvor koncentrationen forbliver høj og klinisk aktiv i op til 36 timer. På kvæg er den antiinflammatoriske effekt (målt ved hæmning af PGE<sub>2α</sub>) af FM og ME sammenlignet og fundet lige stor i de første 24 timer efter injektion af NSAID'et, hvorimod der fra 24-48 timer kun findes signifikant effekt af FM i forhold til negativ kontrol. Denne undersøgelse er dog kun rapporteret i abstract form<sup>18</sup>.

Opkoncentration af ME i inflammatorisk væv er undersøgt i pattegrise (ca 3 uger gamle) og viser, at der ikke opnås højere eller længerevarende koncentrationer i inflammatorisk sekret end i plasma. Noget tilsvarende er ikke undersøgt for FM på grise.

Med baggrund i disse undersøgelser, den hurtige C<sub>max</sub>, den høje proteinbinding og den længerevarende halveringstid vurderes FM at være det bedste valg ved behandling af inflammation hos grise.

## Resultater

Af de 99 grise i behandlingsgruppe måtte to udgå, da soen havde kronisk børbetændelse og kuldet derfor blev ekskluderet. Yderligere to måtte udgå pga. død eller flytning pga. sult. Desuden udgik en, da den kun havde en testikel,

Af de 100 grise i den ubehandlede gruppe måtte to udgå, da soen havde kronisk børbetændelse, to tabte øremærkerne og en døde natten mellem allokering og behandling. Yderligere tre grise udgik, to pga. død og 1, der blev flyttet pga. sult.

Resten af grisene gennemførte diegivning hos soen og indgik i den endelige statistiske beregning.

Tabel 1 samler data

Observation	Behandlede med Finadyne	Ubehandlede	Signifikans niveau - p
Antal grise	<b>94</b>	<b>92</b>	
Antal døde grise	<b>2</b>	<b>2</b>	
Startvægt – kg (gns.)	<b>1,74</b>	<b>1,78</b>	<b>0,37**</b>
Lokalreaktion ved injektionssted - dag 7 og dag 21	<b>0</b>	<b>0</b>	
Inflammation ved kastrationssted dag 7	<b>14</b> (alle grad 1)	<b>11</b> (heraf 2 grad 2 og 9 grad 1)	
Inflammation ved kastrationssted dag 21	<b>4</b>	<b>3</b>	
Antal grise behandlet i perioden	<b>22</b>	<b>19</b>	
Huldscore på 1 eller derover dag 1*	<b>25</b>	<b>22</b>	
Huldscore på 1 eller derover dag 7 *	<b>20</b>	<b>18</b>	
Huldscore på 1 eller derover dag 21*	<b>4</b>	<b>5</b>	
Daglig tilvækst dag 0-7 – g	<b>210</b>	<b>215</b>	<b>0,32**</b>
Daglig tilvækst dag 7-21 – g	<b>254</b>	<b>257</b>	<b>0,38**</b>
Daglig tilvækst dag 0-21 – g	<b>238</b>	<b>242</b>	<b>0,34**</b>



Alle score 1, bortset fra Dag 7 i behandlede gruppe 2 score 2

\*\* = Students t-test

Som det fremgår af data er der næsten ingen forskel på tilvækst i de to grupper, hverken i perioden 0-7 dage, 2-21 eller 0-21 dage. dødelighed, inflammation ved kastrationsstedet, antal grise der er behandlet i perioden, samt huldscore på grisene er også identisk i de to grupper. Hævelser eller rødme ved injektionssted blev ikke observeret, ligesom andre bivirkninger ikke blev observeret.

Signifikans på tilvækstdata er beregnet ved F-test, der viser at der er samme spredning i de to grupper ( $p > 0,05$  i f-test i alle sæt af tilvækstdata). Efterfølgende er der foretaget t-test, som viser at der ikke er signifikant forskel på gennemsnittet i de to grupper.

Korrektion for kuld, køn, startvægt, race eller andet er ikke relevant, da allokering har fordelt grisene, så dette ikke burde have indflydelse.

## Diskussion

Det fremgår af data, at der ikke er forskel på tilvækst hos grise der behandles med Finadyne på kastrationstidspunktet sammenlignet med grise der ikke behandles.

Forsøgets nul-hypotese: at der ikke er forskel på behandlingerne, kan dermed bekræftes. Der er en minimal, ikke signifikant forskel på tilvæksten til fordel for den ubehandlede gruppe, uanset om man kigger på tilvækst 0-7, 8-21 eller 0-21 dage. Det kan skyldes, at der også er en ikke signifikant lavere udgangsvægt, samt at der er et par grise mere med huldscore 1 eller mere, samt et par behandlinger mere i gruppen der blev behandlet med Finadyne. Der er dog ingen af disse forskelle der er signifikante.

Adfærdsstudier har vist, at der er en positiv påvirkning af smertelindring omkring indgrebet, målt på forskellige parametre (liggefrekvens, haleslag, m.m.)<sup>15</sup>. Samme forsøg kan imidlertid ikke påvise effekt på daglig tilvækst de første 5 dage efter indgrebet. Forsøget har dog kun medtaget op til 24 grise i hver gruppe, hvilket betyder, at forskellen skulle være stor for at kunne påvises med statistisk signifikans. Grisene var 14 dage eller 7 uger gamle ved kastration. Forsøg udført på 3 dage gamle grise viser at det har en indflydelse på tilvæksten at blive kastreret. Der var en signifikant bedre tilvækst 1 døgn efter kastration. 3 døgn efter kastration var der fortsat en lille mer-tilvækst, men den var ikke signifikant. Efter det første døgn og frem til 3 døgn efter kastration tog grisene lige meget på i både den kastrerede og den ikke-kastrerede gruppe<sup>16</sup>.

Forfatterne konkluderer, at den helt unge gris er mere påvirkelig af den smerte og/eller inflammation, som indgrebet påfører grisene, idet der er en lille tilvækstreduktion i det første døgn.

I nærværende forsøg her har det ikke været muligt at påvise en forskel i tilvækst på grise der blev behandlet med Finadyne og grise der ikke blev. Grisene var 4-5 dage gamle på kastrationstidspunktet, så det er sandsynligt der har været en kortvarig påvirkning af deres daglige tilvækst. Imidlertid er denne påvirkning, jvfr. forsøg ovenfor<sup>16</sup>, antagelig kortvarig (1-2 døgn) og man kunne sagtens forestille sig den var blevet udlignet af kompensatorisk vækst ved dette forsøgs 1. målepunkt, 7 dage efter kastrationen.

Den sparsomme litteratur der er tilgængelig tyder altså på at kastration i sig selv ikke giver nogen langvarig og betydelig reduktion i tilvækst.

Dette forsøg har ikke undersøgt om kastrationen påvirker grisenes tilvækst, men alene kigget på om man ved behandling med smertelindrende middel, i forbindelse med kastration, kunne forbedre grisenes trivsel og dermed deres foderoptag og tilvækst, således at man ud fra en argumentation om produktionsforbedring kunne øge interessen blandt svineproducenter for at anvende smertelindring. Der er i studiet ikke foretaget adfærdsobservationer, som kunne fortælle noget om grisens velbefindende. Forsøget tager altså ikke stilling til om smertelindring er effektivt målt ved andre parametre end daglig tilvækst.

Dog er det undersøgt om der er forskel i behandlingsfrekvens for andre lidelser, samt om der er en påvirkning af antal grise med inflammatoriske tilstande og/eller bylder ved kastrationsstedet 7 og 21 dage efter kastration. Ingen af disse undersøgelser viser nogle forskelle (jvfr. tabel 1).

I forbindelse med kastration er der dels den akutte smerte som skyldes påvirkning af sensitive nerver i huden, dels den smerte som opstår ved inflammation og aktivering af diverse inflammatoriske mediatorer. Det siger sig selv, at der i dette forsøg ikke er nogen påvirkning af den akutte smerte, da Finadyne er injiceret umiddelbart efter kastrationen. En mulig positiv effekt kunne være til stede, såfremt Finadyne var injiceret ½ time før kastration, således at den maksimale smertelindring var opnået på tidspunktet for kastration.

### **Konklusion og praktisk betydning**

På baggrund af dette studie er det ikke muligt at motivere brug af NSAID i forbindelse med kastration med en forbedret produktivitet.

Den praktiske del af dette studie har ikke kigget på om man kan registrere påvirkning af adfærd eller velfærd i øvrigt, men har alene interesseret sig for daglig tilvækst.

Litteraturstudiet foretaget i forbindelse med undersøgelsen tyder dog på, at man kan forvente en positiv effekt på adfærd og påvirkning af nosiceptorer, så både den akutte smerte i forbindelse med indgrebet og den inflammatoriske tilstand påvirkes positivt. Dette studie kan således ikke anvendes til at argumentere for at smertelindring i forbindelse med kastration er uden betydning for grisen, men alene at der ikke er en påviselig positiv effekt målt ved daglig tilvækst

## Litteraturliste

1. Indlæg og diskussion ved "Dyrlægernes Dag", Silkeborg, DK d. 3. oktober 2008
2. Haugegaard, J.: Forebyggelse af ornelugt. Dansk Veterinær Tidsskrift. 2006. 89(3): 20-23
4. Bravo, MJ; Bravo, H; Dalo, NL: Flunixin meglumine decreases perioperative signs of pain in bitches undergoing ovariohysterectomy. Journal article, Revista Científica, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad det Zulia, Maracaibo, Venezuela: 2008. 18:2, 142-147
5. Souza, HJM; hahn, MD; Silva, LE; Leivas, RM; Belchior, C; Teixeira, C; Daiha, MC; Graca, RF; Corgozinko, KB: Comparison of flunixin meglumine and butorphanol for postoperative analgesia alter ovariohysterectomy in the cat. Journal article, A Hora Veterinaria, Porto Alegre, Brazil: 2004. 24:140, 8-14.
6. Wittek, T; Tischer, K; Gieseler, T; Füll, M; Constable, PD: Effect of administration of erythromycin or flunixin meglumine om postoperative abomasal emptying rate in dairy cows undergoing surgical correction of left displacement of the abomasum. J Am Vet Med As, February 1, 2008, Vol. 232, No. 3, 418-423.
7. Herskin, MS; Jensen, KH: Intern Rapport. Smerter og lindring Her af under og efter kastration af pattegrise. DJF HUSDYRBRUG NR. 9 JUNI 2008.
8. Haga, HA; Ranheim, B: Castration of piglets: the analgesic effects of intratesticular and intrafunicular lidocaine injection. Vet. Anaesth. Analgesia. 2005. 32: 1-9
9. Hay, M. et al. Assesment of pain induced by castration in piglets: behavioural and physiological responses over the subsequent 5 days. Appl. Anim. Behav. Sci. 2003. 82: 201-218
10. Regneark til beregning af stikprøvestørrelse. Udleveret til Fagdyrlægeholdet af Nils Toft. 2007
11. ZU-gong, YU; Chun-mao, J; Yong-gang, G; Yi-yi, HU; Da-jian, C: Pharmacokinetics of Flunixin Meglumine after intravenous and intramuscular administration in pigs. Agricultural Sciences in China. 2007, 6(11): 1396-1401.
12. <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/metacam/032397en6.pdf>
13. <http://www.thepigsite.com/focus/boehringer-ingelheim/3227/metacam-from-boehringer->
14. Lees, P; Landoni, M.F.; Cunningham, F.M.: determination of pharmacokinetics and pharmacodynamics of flunixin in calves by use of pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. A, J Vet Res, vol 56, No.6, 1995.
15. McGlone, J. J. and J. M. Hellman (1988). "Local and general anesthetic effects on behavior and performance of two and seven-week-old castrated and uncastrated piglets." Journal of Animal Science(66): 3049-3058
16. Kielly, J. and C. E. C. Dewey, M. (1999). "Castration at 3 days of age temporarily slows growth of pigs." Swine Health Prod 7: 151-153
17. Fosse, T; Haga, HA; Hormazabal, V; Haugejorden, G; Horsberg, TE; Ranheim, B: Pharmacokinetics of meloxicam in piglets. J. vet. Pharmacol. Therap. 2008. 29 (Suppl. 1), 239-301
18. Roy, O; Cloet, PR; Benizeau, E; Catala, M; Weingarten, A; Sweeney, D: Comparative efficacy of flunixin meglumine in a tissue cage model of inflammation. World Bujatric Conference, Budapest 2008

## Bilag 1

Rådata på alle grise som indgik i forsøget

Infl = Inflammation ved kastrationssted: 1 = ærtstor, 2 = nøddestor

Huld 0 = normal, Huld 1 = indfaldne flanker, Huld 2 = afmagret, Huld 3 = kakektisk

Vægt dag 0 er i g, dag 7 og dag 21 er i kg

Inj – 0 = ml Finadyne givet im dag 1

Beh. = grise som har modtaget en behandling med antibiotika i observationsperioden

ID	Vægt-0	Huld-0	Inj – 1	Infl-7	Huld-7	Vægt-7	huld-21	Infl-21	Vægt-21	Beh
1	1158	0	0		0	2,3	0		6,5	
2	1325	0	0,06		0	2,9	0		6,7	
3	1172	0	0,05		0	2,9	0		7,2	
4	1044	1	0,05		1	1,8	0		4,4	
5	1111		Udgået		0		0			
6	1421	0	0		0	3,3	0	1	8,6	
7	1670	0	0		0	3	0		5,5	
8	2122	0	0,1	1	0	4,3	0		7,6	
9	1697	0	0,07		0	3,8	0		6,9	
10	1756	0	0		0	3,1	0		7,3	
11	1651	0	0,07		0	3,8	0		8,1	
12	1458	0	0,07		0	3,4	0		6,5	
13	2270	0	0,1		0	4,8	0		9,2	
14	1925	0	0,1		1	2,6	1		4,7	1
15	2023	0	0		0	4,9	0		8,7	
16	1380	1	0,06		0	3,6	0		6,9	
17	1123	1	0		0	2,6	1		5	1
18	1730	0	0	2	0	2,9	0		5	1
19	1296	1	0		0	2,7	0		5,9	
20	1309	1	0,06		0	3,3	0		7,1	
21	1634		0,07		0	3,3	0		7,4	
23	1441	0	0	1	0	3	0		6,7	
24	1547	1	0		0	3,2	0		8,1	
25	1364	1	0		0	3,1	0		6,8	
26	1482	1	0,07		0	3,5	0		8,2	
27	1420	0	0,06	1	0	2,5	0		6,2	
28	1609	0	0,08		0	3,4	0		7,6	
29	1207	0	0		0	2,8	0		6,5	
30	1433	0	0		0	2,7	0		5,2	
32	1974	0	0,1		0	3,6	0		8,8	
33	2022	0	0,1		0	3,3	0		7,2	
34	1991	0	0		0	3,6	0		8,6	
35	1558	1	0		0	3,3	0		7	1
36	2051	0	0		0	4,2	0		9,8	
37	1334	0	0,06	1	0	2,6	1		4,4	
38	2195	1	0,1		0	3,8	0		8,3	

39	1939	1	0		0	3,5	0	7,9	
40	2235	1	0,1		0	4	0	9,9	
41	2074	0	0		0	4,9	0	10,6	
42	2256	0	0		0	4,3	0	8,1	
43	1550	0	0,08		0	3,1	0	7	
44	1920	1	0,1		0	2,8	0	6,9	
45	1905	1	0,1		0	3,2	0	6,6	
46	1849	1	0,1		0	3,9	0	8,9	
47	1716	1	0		1	2,6	0	5,7	
48	2002	1	0	1	1	3,1	1	5,5	
49	1590	1	0		0	2,9	0	7,1	
50	1995	0	0,1		0	4,3	0	8,2	
51	1542	0	0,08		0	2,7	0	4,8	
52	1519	1	0	1	0	3,5	0	6,3	
53	1675	0	0		0	3,4	0	6,3	
54	1638	1	0,08	1	1	2,6	0	5,2	1
55	1735	0	0,08	1	0	3,4	0	8,7	
57	1895	0	0		0	4,3	0	8	
58	1228	0	0		0	2,8	0	5,9	
59	1818	0	0,09		0	4,2	0	9	
60	1903	1	0	1	0	3,9	0	7	
61	1509	0	0,07		0	2,9	1	4,5	1
62	1982	0	0,09		0	4	0	8,4	
63	2126	0	0,1		0	4,3	0	9	
64	1972	0	0		0	4,1	0	8,9	
65	1590	1	0	1	0	3,1	1	4,6	1
66	2079	0	0		0	4,5	0	9,7	
67	1845	0	0,08		0	4	0	8,4	
68	1547	0	0,07		0	3,2	0	7,2	
69	1238	1	0,06		0	3	0	6,4	
70	1581	0	0		0	3,1	0	7,6	
71	1540	0	0		0	3,1	1	5,2	
72	1715	1	0		0	4,1	0	6,5	
74	1704	0	0,08		0	4,1	0	6,7	1
75	2008	0	0,1	1	0	4,6	0	9	1
76	1778	0	0	1	0	3,7	0	6,8	1
77	1226	1	0,06		1	2	0	4,8	
78	1207	1	0		0	2,7	0	6,4	
79	1807	0	0		0	2,9	0	7,7	
80	1585	0	0		1	2,3	1	4,8	
81	1935	0	0,1	1	0	3,5	1	7,8	
82	1111	0	0,05		1	1,9	0	4,1	1
83	1684	0	0,07		1	2,2	0	5,3	1
84	1249	0	0,06	1	2	1,7	0	4,3	1
85	1954	0	0		1	3	0	6,4	1
86	1807	0	0,08		0	3,5	0	7,2	1
87	1255	0	0,06		1	2,4	0	5,5	1
88	1782	0	0		0	3	0	6,3	1
89	1152	0	0		1	2	0	4,2	1
90	1541	0	0		1	2,2	0	3,9	1

91	1547	0	0		0	3,6	0	8,1	
92	1878	0	0,09		0	4,7	0	10,3	1
93	1723	0	0		0	3,4	0	7,4	
94	2235	0	0		0	4	0	7,7	
95	1818	0	0,09		0	4,2	0	7,7	1
96	1633	0	0,08		0	3,4	0	8,4	
97	2082	0	0,1		0	4,8	0	9,5	
98	2130	0	0		0	4,7	0	9,5	
99	2072	0	0		0	4,3	0	8,8	
100	2022	0	0,1		0	4,7	0	9,6	
101	2403	0	0	1	0	4,7	0	8,4	
102	2696	0	0,13		0	5,4	0	10,5	
103	1345	0	0		0	3,3	0	6,8	
104	1523	0	0,07		0	3,3	0	7,2	
105	1569	1	0		1	2,6	0	6,1	
106	1624	0	0,08		1	2,7	0	5,3	1
107	1947	0	0		0	4,6	0	9	
108	1829	0	0,09		0	4	0	7,6	
109	1575	1	0		1	2,3	0	6,4	1
110	1657	0	0	1	0	3,9	0	8,5	
111	2123	0	0,1		0	4,4	0	8,9	
112	1708	1	0,08		0	3	0	5,8	
113	1437	1	0,07		1	2,5	0	6,4	
114	1831	0	0		0	4,2	0	9,9	
115	1428	1	0		0	3	0	6	
116	2062	0	0		0	4,7	0	9,7	
117	2385	0	0,11		0	4,8	0	8,1	
118	1980	1	0,1		0	3,6	0	6,8	
119	1962	0	0		0	3,4	0	6	
120	2209	0	0		0	5	0	10,2	
121	2608	0	0		0	5	0	8,4	
122	1909	0	0,1		0	2,6	0	6	1
123	2153	0	0,1	1	1	4,5	0	8,1	
124	1957	0	0		0	4,2	0	8,7	
125	1609	0	0,08		0	4	0	8,8	
126	1594	0	0		0	3,1	0	7,7	
127	2371	0	0,11		0	4,1	0	8,7	
128	1496	0	0,07		0	3,3	0	6,6	
129	1602	0	0		0	3,9	0	6,8	1
130	1774	0	0		0	4	0	6,9	1
131	1859	0	0		0	3,5	0	5,6	1
132	1516	0	0,08		0	2,9	0	5,8	1
133	1770	0	0,09		0	3,1	0	5,2	1
134	2003	0	0,1		0	3,3	0	5,4	1
135	1923	1	0		0	3	0	5,5	
136	1837	0	0,1		0	3,9	0	7,2	
137	1846	0	0		0	3,6	0	6,1	
138	2040	0	0,1		0	4,1	0	6,8	
139	2046	0	0,1		0	3,7	0	6,5	
140	2042	0	0		0	4,5	0	8,3	

141	1656	0	0		0	3,4	0		5,7	
142	1560	1	0,07		0	3,2	0		7	
143	1935	0	0		0	4,2	0		8,1	
144	1464	0	0		0	2,7	0		5,7	
145	1730	1	0,08		0	3,4	0		7,5	
146	1568	0	0		0	3,2	0		7,3	
147	1684	0	0		1	2,6	0		6,9	1
148	1951	0	0		1	3,1	0		6,8	
149	1748	0	0,08		1	2,8	0		6,1	
150	1844	0	0,09		1	2,5	0		6,1	
151	1131	0	0		1	1,8	0		4,4	1
152	1465	1	0,07	1	1	2,1	0	1	5,1	1
153	1602	0	0		1	2,4	0		4,9	1
154	1656	0	0		1	2,6	0		6,1	1
155	1690	1	0,07		2	1,9	0		5	1
156	1634	0	0,07		1	2,5	0		6,1	1
161	2113	0	0		0	4,5	0		10,1	
162	1639	1	0,08	1	1	2,2	0		5	1
163	1757	0	0		0	3,7	0		6,9	
164	1424	1	0	1	1	2,8	0		6	1
166	1170	1	0		1	1,9	0		4,4	1
167	1950	0	0,1	1	0	4	0	1	6,2	
168	1565	1	0,07	1	1	2,2	0		4,5	
169	1653	0	0		0	3,7	0		6,3	
170	1950	0	0		0	3,8	0		7	
171	1595	0	0,07		0	2,9	0		5,5	
172	2314	0	0		0	4,8	0		8,6	
173	1919	0	0,1	1	0	3,4	0		6,3	
174	2430	0	0,12		0	4,9	0		8,3	
175	1986	0	0	2	0	3,2	0		5,4	
177	2599	0	0,12		0	5,8	0		11	
178	2741		Udgået		0		0			
179	2736	0	0,13		0	5,5	0		9,4	
180	2093	0	0		0	4,7	0		8,5	
182	1105	1	0		1	2,5	0		6,1	
183	1330	1	0,06		0	3,3	0		7,3	
184	1238	1	0,06		0	3	0		7,5	
185	1361		Udgået		0		0			
187	1861	0	0		0	4,2	0		6,5	
188	1693	1	0,08		1	3	0		4	
189	1316	0	0		1	1,8	0		3,6	
190	1312	0	0,06		0	3,2	0		5,3	
192	1470	0	0,07		0	3,8	0		6,5	1
193	2074	0	0		0	4,2	0		9,2	
194	1958	0	0,1		0	3,4	0		6,7	
195	2148	0	0		0	4,6	0		9,7	
196	2174	0	0,1		0	4,6	0		6,4	
197	1164	1	0,05		1	2,2	0		5	
198	1695	1	0		0	3,3	0		6,9	
199	2298	0	0		0	4,5	0		8,9	

200	1967	0	0	0	4,1	0	8,4
201	1828	0	0,09	0	3,6	0	7,3
202	2129	0	0,1	0	3,9	0	7,5
						0	