

# Risiko, komplikasjoner og bivirkninger ved bruk av analgetika hos hund og katt

WILLIAM BREDAL

## Avgrensning

Analgetika inndeles ofte i fem ulike grupper; opioider, nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID), lokal anestetika, alfa-2 agonister, og diverse (som inkluderer blant annet ketamin). I denne fremstillingen begrenses imidlertid omtalen av bivirkninger av analgetika til opioidene og NSAIDene med vekt på forhold og tilgjengelige legemidler til hund og katt i Norge og Sverige. Men først gis noen generelle betraktninger om bivirkninger og bivirkningsrapportering.

## Generelt om bivirkninger

Praktisk talt alle legemidler har bivirkninger avhengig av dosering. Legemiddel-bivirkninger omfatter alt fra lette og forbigående plager som knapt diagnostiseres og ikke trenger behandling til alvorlige tilstander og i noen tilfeller dødsfall. Legemiddelmyndighetene legger stor vekt på balansen mellom de positive effektene av hvert enkelt legemiddel og risikoen ved å bruke det i forbindelse med behandling av søknader om markedsføringstillatelse. Bivirkninger må derfor alltid ses i sammenheng med den nytte pasientene har av legemidlene og hvor utbredt bruken av legemidlet er. I noen tilfeller må man akseptere hyppige eller farlige bivirkninger når det gjelder effektiv behandling av alvorlige tilstander hvor det ikke finnes gode behandlingsalternativer.

## Kilder for informasjon om bivirkninger

Det finnes flere kilder for informasjon om risiko, komplikasjoner og bivirkninger ved bruk av analgetika til hund og katt. 1) Etablert farmakologisk kunnskap. 2) Dokumentasjon i forbindelse med markedsføringstillatelsen. 3) Kasuistiske meddelelser. 4)

Bivirkningsovervåking med systematisk innsamlede rapporter på nasjonalt og internasjonalt nivå.

Av disse er det den siste som definitivt vil kunne gi den praktiserende veterinæren og legemiddelmyndighetene den beste informasjonen i forhold til bruken av et bestemt middel. Den gir informasjon om hvordan preparatet oppfører seg i felten under de rådende omstendigheter og bruk som der finnes. Den gir også et kvantitativt og kvalitativt uttrykk for bivirkningene. Imidlertid har få land pålagt bivirkningsrapportering for hele spekteret av veterinære legemidler, og spontane innrapporteringssystemer kan ofte være beheftet med store og alvorlige feilkilder som underrapportering og rapporteringsskjevhet. Selv der innrapportering er obligatorisk er det betydelig underrapportering (Robins et al 1987). Viktige årsaker blant praktiserende leger til å unnlate rapportering av bivirkninger var at alvorlige og uvanlige bivirkninger er så sjeldne at de ofte blir feildiagnostisert og at vanlige eller trivielle bivirkninger ikke oppfattes som rapporteringsverdige, i tillegg til altfor liten tid til å gjennomføre det nødvendige papirarbeidet som innrapportering utgjør. Redsel for kritikk eller rettslige forfølgelser var imidlertid ikke til hinder for innrapporteringen i denne studien (Robins et al 1987).

## Behov for bivirkningsovervåking

Selv om nye legemidler er gjenstand for en rigorøs evaluering før de får markedsføringstillatelse, garanterer ikke dette for sikkerheten. Kliniske studier er som regel

for små og av for kort varighet for å avsløre sjeldne eller forsinkede bivirkninger. Dessuten er det vanskelig (umulig) å inkludere alle grupper av dyr i disse studiene (ulike arter og raser, ulike aldre, ulike tilleggsdiagnoser). Derfor er bivirkningsovervåkning et svært viktig verktøy i arbeidet med å sikre trygge legemidler. Bivirkningsrapportering kan bidra til å dokumentere behov for endringer i doseringsregimet, tillegg i forsiktighetsregler og kontraindikasjoner og eventuelt tilbakekallelse av legemiddelet (Knobloch 1980).

### **Forekomst av bivirkninger i veterinærmedisinen**

Forekomsten av bivirkninger i veterinærmedisinen er ukjent. I human medisin har man estimert at mellom 3 og 5 % av alle sykehusinnleggelses skyldes bivirkninger (Bukowski & Wartenberg 1996). I en studie ble 130 av 39451 (0,33 %) pasienter ved University of California – Davis Veterinary Teaching Hospital, i 1975-76, mistenkt for legemiddelbivirkninger (Ndiritu & Enos 1977). Men undersøkelsen sier ingenting om frekvensen av bivirkninger hos dyr behandlet med legemidler, siden tall på dyr som fikk medikamentell behandling ikke var tilgjengelige. Hoskins & Hubbert 1982 anslo at 1 % av pasientene som ble behandlet med legemidler ved et dyrehospital i USA opplevde bivirkninger.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos hund og katt er sett ved bruk av vaksiner, antibiotika, NSAID, antiparasittære midler og anestetika. Disse er de hyppigst benyttede legemidler til hund og katt, og bivirkningsfrekvensen reflekterer mest sannsynlig brukshyppigheten og ikke et forøket bivirkningspotensiale.

### **Bruk av analgetika til hund og katt**

Bruk av analgetika til hund og katt har økt betydelig i løpet av de siste ti årene. Økningen skyldes blant annet større bevisstgjøring og forståelse av smerter og smertefulle tilstander hos dyr og behovet for behandling av disse. Situasjoner og tilstander hvor analgetika benyttes er i dag økende, og ikke lengre bare tilknyttet kroniske osteoatrotiske tilstander og ved kirurgiske inngrep.

### **NSAID**

NSAID er effektive smertelindrende medikamenter, men som gjennom sin virkningsmekanisme har de et stort potensiale for bivirkninger. Det er velkjent at hunder er spesielt følsomme for de negative effekter til NSAID, og derfor er det gitt råd om hvordan man kan søke å unngå bivirkninger (Figur 1).

### **Figur 1. Råd for å minimere risikoen for bivirkninger ved bruk av NSAID til hund (Tjälve 1996)**

- Unngå overdosering og overhold anbefalt behandlingsvarighet
- Behandling av pasienter med hjerte-, lever- eller nyresykdom er kontraindisert
- Unngå samtidig behandling med flere NSAID. La det gå minst 24 timer mellom administrering av to ulike NSAID
- Utvis forsiktighet ved behandling av hhv valper < 6 uker og eldre hunder
- Behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive hunder bør unngås
- Unngå samtidig bruk av mulige nefrotokiske substanser

Irritasjon av og ulcusdannelse på slimhinnene i gastrointestinaltraktus angis som den hyppigst forekommende bivirkning hos hund. I Tabell 1 angis kontraindikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler og interaksjoner for NSAID med markedsføringstillatelse til

hund og katt i Sverige og Norge (FASS VET '01, Felleskatalogen 2000-01 over preparater i veterinærmedisinen). Nylig er en idiosynkratisk reaksjon på karprofen med påfølgende levertoksisitet beskrevet (MacPhail et al. 1998).

## Opioider

Opioider benyttes til hund og katt perioperativt blant annet på grunn av gode analgetiske og sedative egenskaper, og at de reduserer mengden av det anestesimidlet som trengs for å indusere og vedlikeholde anestesen. Det finnes imidlertid ingen legemidler innen denne gruppen som har markedsføringstillatelse til hund og katt i Sverige og Norge, i Tabell 2 angis de mest aktuelle opioidene og deres tilgjengelighet.

Tabell 2.

Aktuelle opioider til analgetisk bruk hos hund og katt.

Opioid	Handelsnavn	Tilgjengelighet
Buprenorfin	Temgesic	Humanpreparat
Butorfanol	Torbugesic	Spesielt godkjenningfritak
Fentanyl	Leptanal	Humanpreparat
Metadon		Fremstilles på apotek
Petidin	Petidin	Humanpreparat

De ulike opioidenes analgetiske effekt og dens varighet til varierer avhengig av blant annet dyreart, dosering og administrasjonsvei. På samme måte varierer bivirkningen i type og frekvens. Den alvorligste bivirkningen er respirasjonsdepresjon, men kort halveringstid og tilgjengelighet av en antidot (naloxon) reduserer vesentlig bivirkningsproblematikken og gjør at opioider generelt regnes som svært trygge i bruk.

## Veterinære bivirkningsrapporte ringssystemer i Norge og Sverige

Statens legemiddelverk innførte i 1996 et system for innmelding av bivirkninger for preparater brukt i veterinærmedisin (Bergendahl 1996). Gjennom forskrift om bekjempelse av dyresykdommer av 6. mars 1995 ble norske veterinærer pålagt å innrapportere bivirkninger på vaksiner. For bivirkninger av andre preparater foreligger det ingen meldeplikt men Legemiddelverket har oppfordret til innrapportering. Meldingen skal skje på mistanke og det er ikke nødvendig å bevise at legemiddelet var årsak til reaksjonen. Legemiddelverket benytter følgende definisjoner i forbindelse med skjema for "Melding om bivirkning av legemiddel brukt til dyr":

Bivirkninger:	sykdommer eller uønskede og/eller skadelige reaksjoner som er forårsaket av legemiddel i normal dosering.
Alvorlige bivirkninger:	bivirkninger som har medført død, livstruende sykdom, vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne og/eller ytelse, klinikkinnleggelse eller avliving.
Normal dosering:	dosering som er foreskrevet. For reseptfrie midler er normal dosering den dosering som er angitt på pakningen, bortsett fra når veterinær har anbefalt noe annet

Hvert år innrapporteres totalt på alle dyrearter mellom 30 og 50 mistanker om bivirkninger. Det er ingen rapporter om bivirkninger etter bruk av analgetika til hund og katt i Norge.

Det svenske veterinære bivirkningsrapporteringsystemet har vært i virksomhet siden 1991 og mottar årlig i underkant av 200 meldinger. Fra dette systemet har det vært gitt omfattende og gode tilbakemeldinger til de praktiserende veterinærene i form av artikler i Svensk Veterinär tidning (Tjälve 1996, Tjälve 1997, Tjälve 1999, Tjälve 2000), noe som helt sikkert har bidratt til økt rapportering og bevissthet omkring legemiddelbivirkninger. I Tabell 3 gjengis en oversikt over innrapporterte bivirkninger og dødsfall på hund etter bruk av analgetika (kun

rapporter etter bruk av NSAID). Det ble ikke rapportert bivirkninger ved bruk av analgetika hos katt i denne perioden.

**Tabell 3.**

**Bivirkninger og dødsfall rapportert i Sverige etter bruk av NSAID til hund, 1991-99**

Legemiddel	1991-95	1996	1997-98	1999	Totalt
Meloxicam	1	5	11	3	20
Ketoprofen	9	1	2		12
Karprofen			6	4	10
Fenylbutazon	3				3
Flunixin meglumin	2				2
Ibuprofen	1				1
Naproxen	1				1
Totalt antall NSAID-bivirkninger	17	6	19	6	48
Antall NSAID-dødsfall	6	2	3	1	12
Totalt antall hunder med bivirkninger	321	100	217	112	750

**Referanser**

1. Bergendahl H. Rapportering av bivirkninger for preparater brukt i veterinærmedisinen. Norsk Veterinærtidsskrift 1996; 108 (2): 98
2. Bukowski JA, Wartenberg D. Comparison of adverse drug reaction reporting in veterinary and human medicine. JAVMA 1996; 209:40
3. FASS VET '01
4. Felleskatalogen 2000-01 over preparater i veterinærmedisin
5. Hoskins JD, Hubbert WT et al. A questionnaire for the clinical assessment of veterinary adverse drug reactions. Cornell Vet 1982; 72:3
6. Knobloch CP. Adverse reaction reporting program. JAVMA 1980; 176:29
7. MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. JAVMA 1998; 212:1895
8. Ndiritu CG, Enos LR. Adverse reactions to drugs in a veterinary hospital. JAVMA 1977; 171:335
9. Robins AH, Weir M, Bierstecker EM. Attitudes to adverse drug reactions and their reporting among medical practitioners. S Afr Med J 1987; 72:131
10. Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade 1991-1995, del 2, Svensk Veterinär Tidning 1996; 48:227
11. Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade under 1996, Svensk Veterinär Tidning 1997; 49:423
12. Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade under 1997 och 1998, Svensk Veterinär Tidning 1999; 51:533
13. Tjälve H. Läkemedelsbivirkningar hos djur rapporterade under 1999, del 2, Svensk Veterinär Tidning 2000; 52:637

**Tabell 1.**

**Kontraindikasjoner, bivirkninger, forsiktighetsregler og interaksjoner for antiinflammatoriske midler (QM 01) og analgetika (QN 02) med markedsføringstillatelse til hund (H) og katt (K) i Norge (N) og Sverige (S)**

Legemiddel	Dyre- art	Land	Kontraindikasjoner	Bivirkninger	Forsiktighetsregler	Interaksjoner
Meloxicam (Metacam)	H	S	Hjerte-, lever- og nyreinsuffisiens, ventrikkelsår, blødningsforstyrrelser	Nedsatt appetitt, oppkast, diaré, okkult blødning, apati, kløe, polydipsi og hematom. Bivirkningene er av forbigående karakter og forsvinner ved seponering. Ved gastrointestinale bivirkninger skal behandling avbrytes.	Forsiktighet bør utvises ved behandling av valper (<6 uker) og eldre hunder. Bør ikke gis til drektige eller diende tisper.	Bør ikke gis sammen med steroider eller andre NSAIDs, aminoglykosid-antibiotika eller antikoagulantia.
Ketoprofen (Romefen)	H, K	N, S	Alvorlig nyresvikt, gastroduodenale sår, hemoragisk syndrom, kraftige blødninger og overfølsomhet for ketoprofen	Hund: oppkast i sjeldne tilfeller	Skal ikke gis til drektige dyr	Kan motvirke den diuretiske effekten av loop-diuretika (for eks. furosemid). Må ikke brukes sammen med andre NSAIDs eller antikoagulantia
Vedaprofen (Quadrisol) Oral gel	H	S	Forstyrrelser i fordøyelsestraktus, forøket blødningstendens, nedsatt hjerte-, lever- og nyrefunksjon. Hunder < 10 kg eller < 12 uker. Fødende og lakterende.	Oppkast, diaré, melena, gastritt, erosjoner, nedsatt appetitt, apati	Unngå behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive dyr, pga nyretoksisitet. Overdosering kan gi dødsfall.	Andre NSAIDs, diuretika, antikoagulantia og preparater med høy proteinbinding kan konkurrere om bindingen og medføre toksiske effekter. Skal ikke gis sammen med NSAIDs eller glukokortikoider.

Tabell 1. fortsatt

Legemiddel	Dyre art	Land	Kontraindikasjoner	Bivirkninger	Forsiktighetsregler	Interaksjoner
Carprofen (Rimadyl)	H, K	N, S		Sjeldne tilfeller: oppkast og diaré. Gastrointestinale blødninger forekommer ytterst sjelden og bare ved doser langt over den terapeutiske dose.	Forsiktighet bør utvises ved behandling av valper (<6 uker) og meget gamle hunder. Bør ikke gis til drektige eller lakterende tisper. Særlig oppmerksomhet bør vises ved behandling av dyr med hjerte-, lever- og nyresykdommer eller dyr med infeksjoner.	Samtidig medisinerer med potente nyretoksiske legemidler eller andre NSAIDs innenfor 24 timer bør unngås.
Tolfenamin (Tolfedine)	H, K	S	Hjerte-, lever- og nyresykdom, forøket blødningstendens og kjent overfølsomhet for tolfenaminyre	Anoreksi, oppkast, diaré, melena. Forbigående polydipsi og polyuri. Kløe på injeksjonsstedet	Forøket risiko ved behandling av gamle dyr eller dyr < 6 uker. Unngå behandling av dehydrerte, hypovolemiske eller hypotensive dyr, pga nyretoksisitet. Bør ikke gis til drektige eller lakterende dyr.	Unngå samtidig behandling med andre NSAID, potensielle nefrotoksiske preparater og antikoagulantia.
Metamizol (Novalgyl)	H	N, S	Skal ikke gis til dyr med forstyrrelser i hematopoiesen	Risiko for agranulocytose er rapportert fra humanmedisin	Hvis preparatet brukes i kombinasjon med andre analgetika/anestetika ma dette tas i betraktning ved dosering. Subkutan og intramuskulær injeksjon bør ikke foretas pga lokal irritasjon. Intravenøs injeksjon gis langsomt pga risiko for sjokk.	Samtidig bruk av barbiturater kan gi forlenget virkning av metamizol. Bruk av klorpromazin og metamizol kan gi alvorlig hypotermi
Acetylsalicylsyre (Magnecyl)	H	S	Overfølsomhet for salisylater. Tilstander med forøket blødningstendens	Dyspepsi, forøket blødningstendens særlig fra GI-traktus. Overfølsomhetsreaksjoner.	Forsiktighet bør utvises ved drektighetensslutt.	Dikumarolgruppen. Metotrexat. ACE-hemmere.