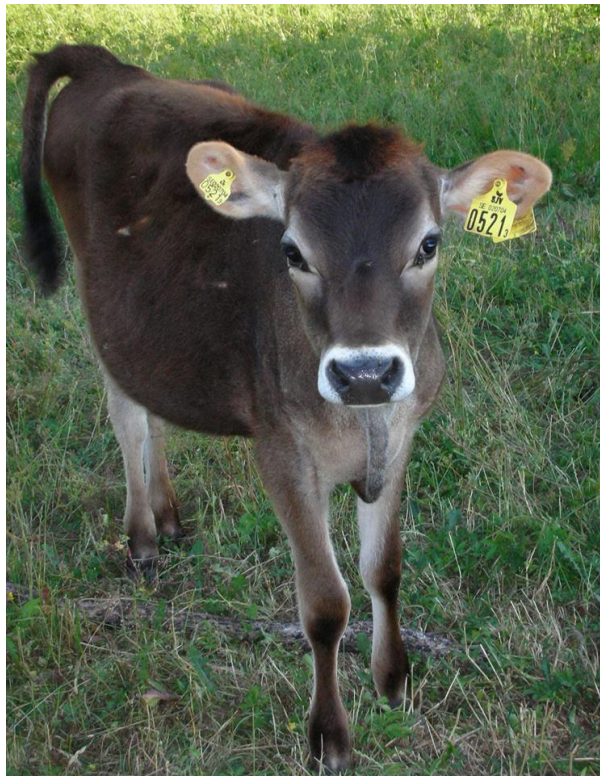




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Smärtlindring med NSAID efter avhorning

Erik Cederlund



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 27

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Smärtlindring med NSAID efter avhorning

Pain management with NSAID after dehorning

Erik Cederlund

Handledare:

Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Hanna Nilsson

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 27
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Smärta, Kortisol, Beteende, Tillväxt, Meloxicam, Ketoprofen, Flunixin

Key words: Pain, Cortisol, Behavior, Daily gain, Pain management, Meloxicam, Ketoprofen, Flunixin

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	2
Summary	3
Introduktion	4
Material och metoder	4
Litteraturoversikt	5
Metoder att mäta smärta efter avhorning	5
Beteende	5
Kortisol.....	5
Tillväxt	7
Effekt av NSAID vid avhorning.....	7
Meloxicam.....	7
Ketoprofen.....	9
Flunixin	11
Diskussion	12
Litteraturförteckning	16

SAMMANFATTNING

Avhorning är ett ingrepp som utförs rutinmässigt på kalvar och i mindre omfattning på killingar. Den vanligaste avhorningsmetoden i Sverige är brännjärnsavhorning. Ingreppet är smärtsamt för djuren, något som visats genom ökade smärtbeteenden samt förhöjda plasmakoncentrationer av kortisol. En metod för att minska smärtan är att ge lokalbedövning i samband med ingreppet. När lokalanestesi slutar verka ökar plasmakoncentrationen av kortisol och det har även påvisats att mängden smärtrelaterade beteenden ökar. En anledning är den inflammatoriska reaktionen som uppstår till följd av vävnadsskadan vid ingreppet. Minskas den inflammatoriska reaktionen, minskas även smärtan. Ett sätt att minska inflammationen är att behandla med NSAID, *non steroid anti-inflammatory drugs*, postoperativt.

Syftet med denna litteraturstudie var att utröna om NSAID kan lindra den postoperativa smärtan efter avhorning, samt om den påverkar tillväxtminskningen hos kalvarna. Markörerna som studerades för att mäta smärta var kortisol och beteendeförändring. Litteraturstudien har avgränsats till effekten av tre NSAID ketoprofen, flunixin samt meloxicam, i kalvar och killingar som avhornats.

NSAID dämpar smärtan som uppkommer efter att lokalbedövningen slutar verka. Hur lång tid den kliniska effekten varar är dock ej fastställt men effekt har konstaterats upp till 44h beroende på administrationsätt, dos samt subsans. NSAID sänker även kortisolkoncentrationen i blodet efter avhorningen. Avhornades kalvarna med skärande metod och behandlades med NSAID hämmas tillväxtminskningen tydligt (över en period på 7-10 dagar) jämfört med placebo. Användes istället brännjärnsavhorning konstaterades en minskad tillväxtminskning endast de första dygnet. Detta gör det svårt att med säkerhet säga att kalvar som avhornas med brännjärn får en högre tillväxt över längre period. Dock är den metod som framförallt används i Sverige dåligt utredd när det gäller tillväxt över en längre period. Mer studier behövs även på hur killingar och getter reagerar på smärta vid avhorning.

NSAID minskar den postoperativa smärtan efter avhorning. Det bidrar även till en ökad tillväxt efter avhorning med skärande metod. Dock är evidensen svag huruvida den bidrar till ökad tillväxt efter brännjärnsavhorning.

SUMMARY

Dehorning and disbudding are two commonly used surgical methods in the dairy and meat industry, it is also performed on kids to some extent. The most commonly used method by Swedish veterinarians and handlers is disbudding by heat cauterization, a method that has been shown to induce pain in the animals. The acute pain caused by the disbudding can be alleviated with the use of local anesthetics. When the anesthesia wears off an increased level of plasma cortisol is observed simultaneously as an increased frequency of pain related behaviors. A probable cause to the pain is the inflammatory response due to the tissue damage. One way to moderate the inflammation and consequently the pain is postoperative treatment with NSAIDs, non-steroid anti-inflammatory drugs.

The purpose of this review is to evaluate if NSAIDs alleviate the post surgical pain and causes an increased average daily gain after dehorning/disbudding. Behavioral changes and Plasma levels of cortisol have been used as markers of pain. Three different NSAIDs were included in the review, ketoprofen, flunixin and meloxicam. NSAIDs alleviate the pain that arises after the local anesthesia wears off. Behavioral studies suggest an effect of up to 44 hours, although the long term effects of NSAID in dehorned or disbudded calves and kids is unclear. There is evidence that NSAIDs lower the plasma cortisol levels. The daily gain was elevated during 7-10 days in calves dehorned using scoop dehorning when treated with NSAIDs. The daily gain after disbudding using heat cauterization has not been evaluated for a comparable time, but studies have shown effects during the first 24 hours after disbudding compared to placebo treated calves. There is an uncertainty whether calves disbudded with heat cauterization and treated with NSAIDs get a higher daily gain or not. Pain post disbudding in kids and goats is poorly evaluated and more research is necessary before any conclusions are stated.

NSAID-treatment after disbudding alleviates the pain induced by the surgery. It also decreases the loss in average daily gain caused scoop dehorning. The effects on the daily gain after heat cauterization are poorly studied and therefore the effects of NSAID are unclear.

INTRODUKTION

Avhorning av nötkreatur sker rutinmässigt samt förekommer även på killingar. Avhorning utförs dels med syftet att minska risken att djuren skadar varandra inom samma grupp, dels för att förbättra arbetsmiljön för djurskötarna. Avhorningen orsakar ett fysiologiskt svar med bland annat ökande kortisolnivåer i blodet, samt ändrat beteende, vilket har tolkats som smärta hos djuren. (Graf & Seen, 1999, Gröndahl-Nielsen, et al., 1999). I Sverige är det lagstadgat att använda lokalanestesi i samband med avhorning och kastrering av nötkreatur och getter (SFS2002:723). Det finns dock fysiologiska mätningar och beteendestudier som tyder på att när lokalbedövningen slutar verka återkommer smärtan till djuret, med bland annat ökad mängd huvudskakningar samt ökad plasmakoncentrationer av kortisol (Graf & Seen, 1999, Faulkner & Weary, 2000). Denna smärta beror sannolikt på den inflammatoriska process som uppkommer av vävnadsskadan i samband med avhorningen. (McMeekan et al., 1998b).

Organisationen KRAV har sedan 1 januari 2014 infört i sitt regelverk att alla djur som avhorns skall vara lokalbedövade samt att de även ska behandlas med smärtstillande läkemedel efter avhorningen (Krav, 2014). I konventionella besättningar finns ej detta krav på dämpning av smärta efter lokalbedövning slutat verka. Däremot behandlas kalvarna i dessa besättningar om veterinären och djurägaren tycker det är lämpligt. Ett sätt att hantera den postoperativa smärtan är med NSAID, *non-steroid anti-inflammatory drugs*. Syftet med denna litteraturstudie var att avgöra om det är möjligt att minska smärtan efter avhorning med NSAID, samt om behandling med NSAID i samband med avhorning ger lägre tillväxthämning hos kalvar och killingar.

MATERIAL OCH METODER

Sökningar av artiklar har gjorts i databaserna Pubmed samt Web of knowledge. Sökorden som användes var ”dehorning”, ”disbudding”, ”NSAID”, ”calves”, ”kids”, ”distress AND pain AND goats”, ”distress AND pain AND kids”. För att hitta mer fakta kring de specifika substanserna har jag sökt på deras substansnamn, ”flunixin”, ”meloxicam” samt ”ketoprofen”. Dessa ord har använts i olika kombinationer. Jag har även funnit fakta i referenslitteratur för veterinärprogrammet vid Sveriges lantbruksuniversitet, samt genom att läsa referenslistorna i funna artiklar.

LITTERATURÖVERSIKT

Metoder att mäta smärta efter avhorning

Beteende

Huvudskakningar, öronrörelser, huvudskrapningar, rastlösa beteenden såsom att resa sig och sedan lägga sig, vokalisering, stampning samt putsning är beteenden som oftast används vid studier av smärta i samband med avhorning (Morisse et al., 1995; McMeekan et al., 1999; Faulkner & Weary, 2000; Heinrich et al., 2010). Efter avhorning med lokalbedövning uppvisade kalvarna en förhöjd frekvens och intensitet av öronrörelser och huvudskakningar (Gröndahl-Nielsen et al., 1999; Faulkner & Weary, 2000; Heinrich et al., 2010). Heinrich et al. (2010) fann att dessa beteendeförändringar varade upp till 44h efter avhorningen. Sex timmar efter avhorningen påvisades även en ökning i frekvens av öronrörelser och huvudskakningar (Faulkner & Weary, 2000; Duffield et al., 2010). Graf & Seen (1999) påvisade att kalvar som fick lokalbedövning hade en lägre frekvens av huvudskakningar jämfört med de kalvar som ej lokalbedövats innan avhorningen. De kalvar som fått lokalbedövning började skaka på huvudet ungefär 3 timmar efter ingreppet, vilket tidsmässigt sammanföll med när lokalbedövningen förväntades sluta verka.

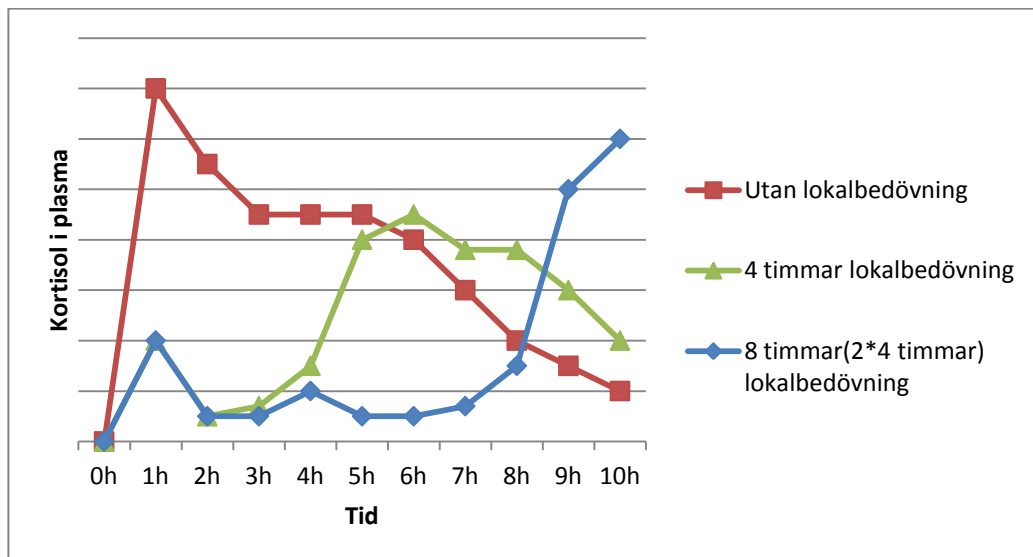
Beteendeförändringar kan även mätas med en accelerometer på djuret, triangulering i boxen, samt VAS, *visual analogue scales*. Vid användande av accelerometer och triangulering mäts det hur mycket kalvarna rör sig, står upp, ligger ner och var i boxen de befinner sig (Robert et al., 2009). VAS är en subjektiv bedömning av smärtan hos djuret baserat på frekvensen av vissa smärtbeteenden, såsom sökande av avskildhet från gruppen, undvikande av stängning, tuggning, stela och långsamma rörelser, rastlösa beteenden, halvstängda ögon, gnisslande av tänder, vokalisering och vaggande rörelser. Denna metod har använts av till exempel Ingvast-Larsson et al. (2010).

Kortisol

Kortisolkoncentrationen i blodet är en ofta förekommande indikator på stress och smärta i samband med avhorning. Kortisolutsöndring styrs HPA-axeln, även kallad stressaxeln, där hypotalamus, hypofysen samt binjurebarken ingår. Vid stresslika stimuli ökar aktiviteten i hypotalamus vilket leder till att binjurebarken insöndrar bland annat hormonet kortisol. Efter avhorning, oavsett typ, fås stark koncentrationsökning av kortisol inom 30 minuter (Morris et al., 1995; McMeekan et al., 1998a; Graf & Seen, 1999; Glynn et al., 2013).

Vid avhorning med skärande metod ”scoopavhornare”, placeras två halvmåneformade skär runt hornet. Skären förs sedan samman så hornet och omkringliggande vävnad avlägsnas. När denna metod används erhålles initialt en förhöjd koncentration av kortisol i blodet inom fem minuter från ingreppet (Coetzee et al., 2012). Koncentrationerna avtar sedan snabbt och lägger sig på en förhöjd platåfas under de följande två timmarna efter ingreppet (Figur 1) (McMeekan et al., 1998a; 1998b; Sutherland et al., 2002; Glynn et al., 2013). Kortisolstegringen är därmed indelad i två faser, en akut fas och en inflammatorisk fas. Den inflammatoriska fasen orsakas av den vävnadsskada som uppstår till följd av ingreppet (McMeekan et al., 1998b). Administrationen av lokalanestetsium resulterar endast i att

ökningen förskjuts i tid. Hur lång tid den förskjuts är beroende på när lokalbedövning slutar verka. Även då upprepade doser lokalanestesi administreras förskjuts toppen av kortisol (Figur 1) (McMeekan et al., 1998a; McMeekan et al., 1998b; Sutherland et al., 2002). Areal under kortisolkoncentrationskurvan blir endast marginellt mindre vid användande av lokalbedövning jämfört med utan (McMeekan et al., 1998a; Sutherland et al., 2002).



Figur 1. Kortisolförändringar i plasma, schematiska förändringar efter avhorning (McMeekan et al., 1998a; Sutherland et al., 2002)

Avhornas djuret med brännjärn, placeras en mycket varm yta mot hornanlaget varvid hornanlaget och omkringliggande vävnad bränns bort. Efter avhorning med denna metod ses jämförbar höjning av koncentrationen kortisol i blodet som vid avhorning med skärande metod (Graf & Seen, 1999; Gröndahl-Nielsen et al., 1999; Heinrich et al., 2009). Initialt fås en kortisoltopp, denna inträffar dock ej lika snabbt som med skärade metod. Lokalbedövas kalvarna i samband med brännjärnsavhorningen har en lägre initial topp påvisats i jämförelse med avhorning utan lokalbedövning. (Gröndahl-Nielsen et al., 1999). Även vid brännjärnsavhorning ses en fördröjd ökning av kortisolkoncentrationerna efter lokalbedövningen slutar verka (Graf & Seen, 1999).

Vid hantering av djuren, exempelvis blodprovstagning samt injektioner ökar kortisolkoncentrationerna i blodet med ungefär 30 nmol/l vilket motsvarar ungefär en fjärdedel av den initiala stegringen efter avhorning utan lokalbedövning (McMeekan et al., 1998a). Avhornas djuren med lokalbedövning motsvarar 30 nmol/ml istället ungefär en tredjedel av den totala kortisolstegringen (Heinrich et al., 2009).

Även killingar får ökade kortisolnivåer i blodet vid stress, såsom vid transport och avhorning (Nwe et al., 1996; Alvarez et al., 1996). Avhorning av killingar gav en stark ökning av kortisolnivåer i blodet, något som ej dämpades av lokalbedövning runt hornet (Alvarez et al., 1996). Enligt författarna tyder detta på att smärtan vid ingreppet inte lindrades tillräckligt.

Tillväxt

Om kalvarna utsätts för smärtsamma ingrepp utan tillräcklig analgesi minskar den genomsnittliga dygnstillväxten under 14 dagar (Balbridge et al., 2011). Behandlas smärtan i tillräckligt hög utsträckning går det att reducera tillväxtminskningen. Gröndahl-Nielsen et al. (1999) fann dock ingen skillnad i tillväxt mellan kalvar som avhornats med och kalvar som avhornats utan lokalbedövning. Däremot började en större andel av kalvarna som lokabedövats idissla inom två timmar efter avhorning än kalvarna som avhornats utan lokalbedövning.

Effekt av NSAID vid avhorning

Icke-stereoida anti-inflammatoriska läkemedel, NSAID, är antiinflammatoriska, smärtstillande och febernedsättande läkemedel. De verkar genom att hämma COX, cyklooxygenas, en enzymfamilj som medverkar vid bildandet av prostaglandiner och tromboxaner. Den har antiinflammatoriska verkan bland annat genom att minska vasodilatation runt inflammationsområdet. Genom att minska vasodilatationen minskas även genomblödningen, vilket får till följd att färre proinflammatoriska mediatorer når fram till den skadade vävnaden. NSAID verkar smärtstillande genom att hämma prostaglandinsyntes samt genom att hämma inflammation. Prostaglandiner ökar känsligheten för vissa smärtframkallande mediatorer hos de perifera nociceptorerna. Hämning av prostaglandinsyntesen minskar därför också smärtekänslighet. (Rang et al., 2012).

Meloxicam

Farmakokinetik/dynamik

Efter administrering av meloxicam till kalvar samt getter ses de estimerade farmakokinetiska parametrarna i tabell 1. Med en LLOQ, *lowest limit of quantification* på 0,025 µg/ml var meloxicam detekterbart hos kalvar under 60 timmar efter intravenös administrering (Coetzee et al., 2012). Efter per oral administrering till killingar var meloxicam detekterbart under 120 timmar vid ett LLOQ på 5 ng/ml, (Ingvast-Larsson et al 2011). Hos halta hästar som behandlades med meloxicam har ett EC_{50} , den plasmakoncentration som ger hälften av det farmakologiska svaret, värde på 0,2 µg/ml rapporterats (Toutain & Cester, 2004). Efter per oral administration till kalvar låg koncentrationen meloxicam över det värdet under 72 timmar (Glynn et al., 2013). Hos getter ligger plasmakoncentrationerna av meloxicam över hästens EC_{50} under ungefär 24-30 timmar, efter både per oral samt intravenös administration (Ingvast-Larsson et al., 2011).

Tabell 1. Meloxicam till kalvar och getter, farmakokinetiska värden.

	Kalv ¹ (Glynn et al., 2013)	Kalv (Coetzee et al., 2012)	Get (Ingvast- Larsson et al., 2011)	Get (Ingvast- Larsson et al., 2011)	Get (Shukla et al., 2007)
Dos (mg/kg)	1 (0,98-1,05)	0,5	0,5	0,5	0,5
Administrering	P.O	I.V	P.O	I.V	I.V
C_{MAX} (µg/ml)	1,9 (1,3-2,1)		0,74 ± 0,18	3,12±1,1	
T_{MAX} (h)	24 (12-24)		15±5		
T_{1/2Z} (h)	16,7 (13,7-21,3)	21,9±3	11,8 ± 1,7	10,9 ± 1,7	6,7 ± 0,6
AUC (µg h/ml)	78 (41,3-93,4)	81 ± 10,6	29,7 ± 8,5	23,2 ± 7,2	19,2 ± 2,2

¹ Medianvärdet med spridningen inom parentes.

C_{MAX} = Maximal plasmakoncentration efter administrering. T_{MAX} = Tiden för C_{MAX}. T_{1/2Z} = Terminala halveringstiden. AUC = Arean under kurvan.

Effekt

Behandlingen med meloxicam reducerade huvudskakningar och öronrörelser med mer än 50 % under 44 timmar efter avhorningen (Heinrich et al., 2010). Killingar som behandlats med meloxicam uppvisade en lägre totalpoäng enligt VAS jämfört med de som placebobehandlades (Ingvast-Larsson et al., 2010). Behandling med meloxicam oralt, 0,5mg/kg, gav ingen förändring i rörelsemängden i boxen jämfört med placebobehandling under sex dagar efter ingreppet. Kalvar som fått meloxicam och lokalbedövning låg dock ner i en större utsträckning än placebobehandlade kalvar 50 % i meloxicamgruppen, jämfört med 40 % i kontrollgruppen (Theurer et al., 2013). Denna förändring noterades från dag ett till dag fyra efter avhorning med skärande metod. Andelen tid som kalvarna spenderade gående var dock densamma. Jämförbar dos intravenöst utan lokalbedövning gav inte någon skillnad på hur mycket kalvarna ligger ner före och efter avhorning med skärande metod (Coetzee et al., 2012). Efter avhorningen hade dock de placebobehandlade kalvarna en lägre proportion mellan liggande och stående. Vid intramuskulär administration rörde sig kalvarna mindre under det första fyra timmarna efter avhorning, jämfört med de som ej fått NSAID (Heinrich et al., 2010). Theurer et al. (2013) visade dessutom på att kalvar som behandlades med lokalbedövning samt meloxicam per oralt spenderade större andel tid vid kraftfoderstationen dag 2.

Kalvar avhornades med brännjärn samt behandlades med meloxicam intramuskulärt, 0,5 mg/kg (Heinrich et al., 2009). De visade signifikant lägre kortisolhalter i blodet de första sex timmarna efter avhorning. Vid 24 timmar efter avhorning var de avhornade kalvarnas blodkoncentrationer desamma som kontrollgruppen. Avhornades kalvarna istället med skärande metod samt gavs meloxicam oralt, 1mg/kg, sågs ingen sänkning av kortisolnivåerna (Glynn et al., 2013). Inte heller noterades någon sänkning av kortisolkoncentrationen under 52 timmar när kalvarna ej gavs någon lokalbedövning, utan endast behandlades med meloxicam, 0,5 mg/kg (Coetzee et al., 2012). Killingar som gavs meloxicam intramuskulärt, 0,5 mg/kg, uppvisade heller ingen ändring i kortisolnivåer ett dygn efter ingreppet jämfört med de som ej behandlats med meloxicam (Ingvast-Larsson et al., 2011).

Behandling med NSAID tillsammans med lokalbedövning i samband med avhorning kan vara tillräcklig analgesi för att reducera tillväxtminskning (Faulkner & Weary, 2000; Balbridge et al., 2011; Coetzee et al., 2012; Glynn et al., 2013). Vid behandling med meloxicam uppmättes dygnsmedeltillväxten över sju dagar till $0,91 \pm 0,20$ kg, medan de kalvar som endast gavs lokalbedövning hade en tillväxt på $0,27 \pm 0,2$ kg (Glynn et al., 2013). När medeltillväxten mättes över tio dagar hade den meloxicambehandlade gruppen en daglig tillväxt på $1,05 \pm 0,13$ kg, medan de kalvar som ej gavs någon behandling hade en medeltillväxt på $0,4 \pm 0,25$ kg (Coetzee et al., 2012). I båda dessa studier användes skärande avhorningsmetoder. Heinrich et al. (2010) visade inte på någon skillnad mellan placebo- och NSAID behandlade kalvar i mängden åtgånget foder. Däremot påvisades en skillnad ($p=0,09$) att meloxicambehandlade kalvar åt 15 % mer dagen efter behandlingen jämfört med dagen innan, vilket kontrollgruppen inte gjorde.

I en studie utförd av läkemedelsföretaget Boehringer-Ingelheim påvisades att en subkutan injektion meloxicam 0,5 mg/kg, är lika effektiv som tre dagliga doseringar flunixin 2,2 mg/kg i 21 % av djuren (Friton et al., 2004). Hos 45 % av djuren behövdes det mer än en administration av flunixin för att få samma effekt som av en injektion meloxicam. Den kliniska effektiviteten baserades på olika fysiologiska parametrar hos nötkreatur på tillväxt med luftvägsinfektioner som även behandlades med antibiotika.

Ketoprofen

Farmakokinetik/dynamik

En injektion av båda stereoisomererna av ketoprofen gavs intravenöst till kalvar. De farmakokinetiska parametrarna redovisas i tabell 2. Det mättes även koncentrationer av prostaglandin E₂ (PGE₂), samt tromboxan B₂ (TxB₂), i kirurgiskt inducerad inflammation. Då visades på att ketoprofen signifikant minskade koncentrationerna av PGE₂ under 24 timmar. Samt att koncentrationerna TxB₂ signifikant minskade under 12 timmar. Det framräknades även ett EC₅₀ värde för PGE₂-hämmning (0,086 µg/ml), samt för TxB₂ – hämmning (0,118 µg/ml). I plasman fanns detekterbara koncentrationer läkemedel under 3 timmar (LOD, *limit of detection*, 0,05 µg/ml), medan det inflammatoriska exsudatet innehöll detekterbara nivåer ketoprofen så länge som 12 timmar, med en koncentrationstopp topp vid 5,25 timmar (Landoni et al., 1995).

Tabell 2. Ketoprofen till kalv, farmakokinetiska värden i plasma.

	Kalvar R(-) Ketoprofen (Landoni et al., 1995)	Kalvar S (+) Ketoprofen (Landoni et al., 1995)
Dos(mg/kg)	3 mg/kg	3 mg/kg
Administrering	I.V	I.V
C_{MAX} (µg/ml)	2,73±0,73	2,91±0,67
T_{1/2Z} (h)	0,42 ± 0,8	0,42± 0,9
AUC(µg h/ml)	9,49 ± 0,84	9,49 ± 1,09

C_{MAX} = Maximal plasmakoncentration efter administrering. T_{1/2Z} = Terminala halveringstiden.

AUC = Arean under kurvan.

Effekt

Behandling med ketoprofen intramuskulärt, 3 mg/kg, resulterade i att behandlingsgruppen hade 24 % lägre totalt antal öronrörelser under sju timmar efter avhorning med brännjärn (Duffield et al., 2010). Ketoprofen administrerat per oralt två timmar innan samt två respektive sju timmar efter avhorning gav en nästan total avsaknad av öronrörelser under 24 timmar efter avhorningen hos de kalvar som fått behandling jämfört med placebogruppen (Faulkner & Weary, 2000). Det gav även en sänkning av frekvensen huvudrörelser 12 timmar efter ingrepp jämfört med placebogruppen, som endast fick lokalbedövning. En studie gjord på avhorning med skärande metod ger viss evidens för liknande beteendeförändringar, med minskad mängd smärtbeteenden efter behandling med NSAID (McMeekan et al., 1999). Två timmar efter avhorning var frekvensen av öronskakningar på de kalvar som behandlats med 3 mg/kg ketoprofen intravenöst signifikant lägre än de som endast fått lokalbedövning. Fyra timmar efter avhorningen var frekvensen på samma nivå som kontrollgruppen. Kalvar som behandlades med ketoprofen fick även lägre frekvens av svansviftningar två och sex timmar efter ingrepp jämfört med de som endast avhornats med lokalbedövning. Efter 24 timmar uppmättes ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Kalvar som avhornats med brännjärn och sedan behandlats med ketoprofen intramuskulärt, 3 mg/kg, visade ingen skillnad i kortisolvärden jämfört med de som endast behandlats med placebo (Duffield et al., 2010). Vid avhorning med skärande metod samt behandling med ketoprofen intravenöst sågs dock en signifikant lägre medelkoncentration av kortisol (McMeekan et al., 1998b; Sutherland et al., 2002). Ökningen av kortisolkoncentrationerna i blodet inte heller lika stora när lokalbedövningen slutat verka. Behandlingen ledde till att maxkoncentrationen kortisol var cirka 70 nmol/l lägre i blodet hos de avhornade kalvarna när lokalbedövningen slutade verka (Sutherland et al., 2002). McMeekan et al. (1998b) visade i sin studie en signifikant lägre medelkoncentration av kortisol, 15 ng/ml, i behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen. Koncentrationerna var signifikant lägre mellan fyra till sju timmar efter avhorningen (McMeekan et al., 1998b; Sutherland et al., 2002).

Vid avhorning utan lokalbedövning men med ketoprofen sågs en sänkning i både koncentrationsmaximum med 10 ng/ml, samt att plåtåfasen ej inträffade. Koncentrationerna var signifikant lägre jämfört med utan bedövning i upp till fem timmar efter avhorningen (McMeekan et al., 1998b).

Större andel kalvar började idissla inom två timmar från de att de avhornats om de var behandlade med 3 mg/kg ketoprofen (McMeekan et al., 1999). Tillväxten på ketoprofenbehandlade kalvar var dessutom högre de första 24 timmarna efter avhorningen, $1,2 \pm 0,2$ kg mot $0,2 \pm 0,4$ kg hos de som ej behandlats. De nästföljande 24 timmarna påvisades ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna (Faulkner & Weary, 2000). Duffield et al. (2010) visade att de kalvar som behandlats med ketoprofen förbrukade mer foder till kalv ($p=0,09$) än kalvar som avhornats utan att behandlas med NSAID.

Flunixin

Farmakokinetik/dynamik

Farmakokinetiska parametrar efter administrering av flunixin till kalvar i samband med avhorning, samt till tre år gamla getter presenteras i tabell 3. Hos killingarna var flunixin detekterbart under 22 timmar oavsett administreringsätt med ett LLOQ på 47 ng/ml (Königsson et al., 2003). Efter intravenös administrering till kalvar var läkemedlet detekterbart 24 timmar (Glynn et al., 2013).

Tabell 3. Flunixin till kalvar och getter, farmakokinetiska värden

	Getter (Königsson et al., 2003)	Getter (Königsson et al., 2003)	Getter (Königsson et al., 2003)	Kalvar (Glynn et al., 2013)
Dos(mg/kg)	2,2	2,2	2,2	2,2
Administrering	P.O	I.V	I.M	I.V
C_{MAX} ($\mu\text{g/ml}$)	1,2 (0,8 – 2,0)	-	6,1 (3,3 – 7,4)	15,3(14,5 – 16,2)
T_{MAX} (h)	0,37 (0,25 – 0,75)		0,37 (0,25 – 1, 0)	
$T_{1/2Z}$ (h)	4,2 (3,4 – 6,0)	3,6 (2,0 – 5,1)	3,4 (2,6 – 7,1)	6 (3,4 – 11)
$AUC(\mu\text{g h/ml})$	12 (7,5 – 17)	21 (14 – 36)	13 (14 – 19)	7,9 (6,5 – 9)

C_{MAX} = Maximal plasmakoncentration efter administrering. T_{MAX} = Tiden för C_{MAX} . $T_{1/2Z}$ = Terminala halveringstiden. AUC = Areal under kurvan.

Vid en oral dos flunixin på 2,2 mg/kg, minskade koncentrationen av en metabolit av prostaglandin hos getter (Königsson et al., 2003). Vilket enligt författarna kan tyda på en hämning av prostaglandinproduktionen, alltså en hämning av COX enzymer. Sänkningen av metaboliten kunde påvisas i 10 till 22 timmar.

Effekt

En sänkning med 50 % i medelkoncentrationen av kortisol fram till sju timmar, har påvisats vid behandling med flunixin 2,2 mg/kg intravenöst i samband med avhorning jämfört med avhorning enbart med lokalbedövning. NSAID behandling orsakade ingen förändring i koncentrationstoppen kortisol efter avhorning. Efter behandling med flunixin gav även kalvarna en daglig medeltillväxt, över sju dygn, på $1,5 \pm 0,21$ kg, medan de kalvar som endast gavs lokalbedövning hade en tillväxt på $0,27 \pm 0,2$ kg (Glynn et al 2013). Således finns en indikation på att en behandlingskombination

DISKUSSION

Behandlingseffekten av NSAID på smärtbeteenden är tydlig, oavsett vilken avhorningsmetod som använts. Det har påvisats en lägre frekvens öronrörelser upp till 44 timmar efter avhorningen efter behandling med NSAID jämfört med kalvar som är obehandlade (Heinrich et al., 2010; Faulkner & Weary 2000). Detta tyder på att kalven känner ett obehag så långt som 44 timmar efter ingreppet, samt att det lindras av NSAID. Aktiviteten i boxen efter avhorning och behandling med NSAID ändrades mycket lite, Theurer et al. (2013) fann ingen effekt på aktiviteten, däremot påvisades att kalvarna ligger ner i större utsträckning efter behandling jämfört med den obehandlade gruppen. En effekt som ej är funnen i de studier som använder brännjärnsavhorning samt ketoprofen (Faulkner & Wery., 2000; Duffield et al., 2010). Detta kan bero på studiedesignen. Där Theurer et al. (2013) använde accelerometer, medan andra studier har använt observation utförd av människa. Accelerometern mätte var 5 sekund och borde därmed få större noggrannhet jämfört med observationstudierna som ej varade under lika lång tid och endast studerade kalvarna under 20 minuter varje observationsperiod. Att mäta med hjälp av accelerometer är dessutom en objektiv metod, som ej är beroende av personen som observerar.

Vid avhorning utan bedövning uppstår en ökning av kortisolnivåerna i blodet inom 30 minuter. Om lokalbedövning administreras i samband med avhorningen uppstår ökningen istället i samband med att lokalbedövningen slutar verka efter två, fyra eller åtta timmar efter administreringen (McMeekan et al., 1998a). Detta tyder att någonting händer i djuret vid tidpunkten då lokalbedövningen släpper. Ett flertal studier påvisar att NSAID kan reducera kortisolkoncentrationerna i plasma när lokalbedövningen släpper (McMeekan et al., 1998b; Sutherland et al., 2002; Heinrich et al., 2009; Glynn et al., 2013). Tre studier har dock ej påvisat någon skillnad i kortisolresponsen efter behandling med NSAID (Duffield et al., 2010; Glynn et al., 2012; Coetzee et al., 2013).

McMeekan et al. (1998b), Sutherland et al. (2002), Coetzee et al. (2012) samt Glynn et al. (2013) har använt avhorning med skärande metod. Kalvarna i dessa studier var dessutom vakna och fixerade. Avhorning med skärande metod när kalvarna är äldre jämfört med avhorning med brännjärn, det innebär därför att ingreppet blir större med mer vävnadsskada som följd. Den större vävnadsskadan skulle kunna innebära en större inflammationsreaktion, en inflammation som NSAID inte dämpar tillräckligt för att få någon effekt på kortisolnivåerna. McMeekan et al. (1998b) och Sutherland et al. (2002) såg endast lägre nivåer mellan fyra och sju timmer efter avhorningen och behandling med ketoprofen, detta kan bero på att kortisolökningen i den studien beror mer på stressen vid hanteringen. Därför kan behandlingsresultatet på kortisolkoncentrationerna döljas av ökningen som sker vid hantering. När stressen som uppkom vid hantering dämpas ses däremot resultat fram till sju timmar, då effekten av ketoprofen troligen börjar avta. Glynn et al. (2013) studerade dessutom kalvarna i upp till 7 dygn efter avhorningen. De fann ingen skillnad i kortisolnivåer på meloxicambehandlade kalvar och kontrollkalvar. Däremot uppvisades en ökning från 12 timmar och framåt. Detta kan förklaras med att det sista provet taget med provtagningskateter togs vid 12 timmar efter avhorning, de resterande proven togs med venpunktion i fixeringsbox. Att bli ledd och fixerad i en fixeringsbox är något som kan vara stressande för

djuret, med höjda kortisolnivåer som följd. Därmed kan en eventuell behandlingseffekt på kortisolelet gömmas i kortisolkoncentrationerna i blodet gömmas av stressen. I en annan studie sågs däremot en sänkning under de första sju timmarna efter behandling med flunxin, i samma studie sågs dock ingen effekt av meloxicam (Glynn et al., 2013). Beroende på vilket sätt läkemedlet administreras kan olika effekter ses, då det tar olika lång tid för läkemedlet att uppnå terapeutiska koncentrationer. Vid intravenös administrering nås maximal plasmakoncentration momentant, medan det vid exempelvis oral administrering måste tas upp och distribueras. Det kan förklara skillnaderna i Glynn et al. (2013) studie, då flunixinet administrerades intravenöst, medan meloxicam administrerades peroralt och hade en T_{max} först efter 24 timmar.

Duffield et al. (2010) kunde inte påvisa lägre kortisolnivåer i blodet jämfört med kontrollgruppen, efter brännjärns avhorning och behandling med ketoprofen. I studien sågs en antydning till skillnad vid 3 timmar efter avhorningen, men styrkan i studien var ej tillräckligt för att få statistisk signifikans. Heinrich et al. (2009) visade däremot på sänkta kortisolhalter efter avhorning och behandling med meloxicam. Heinrich et al. (2009) utförde dock sina försök på lite äldre kalvar, 6-12 veckor jämfört med Duffield et al. (2010) som använde kalvar i 4-8 veckors ålder. Det kanske skulle kunna vara så att äldre kalvar har en mer utvecklad innervation kring hornet. Därav följer att äldre kalvar eventuellt har en högre utvecklad nociocptiv förmåga, och därmed kände mer smärta. En smärta som ger ökade kortisolnivåer i plasman, som sedan dämpas av behandlingen med NSAID. Brännjärnsavhorning bränner eventuellt även bort vissa nervtrådar i och kring det området som behandlas. Har äldre kalvar fler nerver i och kring det brända området, kan det vara så att kalven känner mer smärta ju äldre den är. Då fler nervtrådar överlever bränningen.

Kortisol som markör för smärta är ej optimal, ökningen i blodet av kortisol kan bero på mer än stressen vid smärta och inflammation. Stress i samband med hantering kan resultera i att kortisolnivåerna i blodet ökar. Den ökningen kan motsvara mellan en tredjedel och en fjärdedel av den initiala ökningen av kortisol i samband med avhorning (McMeekan et al., 1998a; Heinrich et al., 2009). Ökningen av plasmakortisol som följd av hantering kan göra att effekten av behandlingen maskeras eftersom djuret stressas av anledningar som ej dämpas av NSAID. Detta gör att plasmakortisolkoncentrationerna ej är en optimal markör för de mer långvariga effekterna hos djuren som avhornas.

När avhorning med skärande metod har studerats, har samtidig behandling med NSAID visat minska minskningen av dygnsmedeltillväxten till följd av smärta (Coetzee et al., 2011; Glynn et al., 2013). Dessa ökning har ej kunnat påvisas lika starkt efter avhorning med brännjärn. Där det endast mätts tillväxtökning de första 48 timmarna, med behandlingsresultat de första 24 timmarna (Faulkner & Weary, 2000). Det har även kunnat påvisas trender på ökad foderåtgång de första 24 timmarna efter avhorning om kalvarna behandlats med NSAID (Duffield et al., 2010; Heinrich et al., 2010). Förutom avhorningsmetoden skiljer sig studiedesignen åt i flera avseenden. Studierna som mäter dygnsmedeltillväxten efter skärande avhorning är mätta över en längre period, sju till tio dagar, och borde därför ge ett mer rättvisande mått på långtidspåverkan hos kalvarna än studier med kortare

observationsperioder. Detta gör det svårt att säga något om tillväxtförändringen över en längre period efter brännjärnsavhorning och NSAIDbehandling, då den längsta studien pågick endast 48 timmar. Däremot indikerar de studier som är publicerade på att en större tillväxtökning sker om djuren behandlas med NSAID i samband med avhorning än om de avhornas utan NSAIDbehandling.

Alvarez et al. (2003) såg inga sänkta kortisolnivåer i samband med avhorning av getter med endast lokalbedövning, något som de tolkade som att smärtlindringen ej var tillräcklig hos getterna. Men när Ingvast-Larsson et al. (2011) smärtlindrade med både lokalbedövning och NSAID, sågs ingen ökning i kortisolnivåerna. Det första kortisolprovet togs efter 24 timmar efter avhorning. Ifall killingar har en liknande kortisolrespons som kalvarna, borde koncentrationen av kortisol vara på normalnivå igen vid det provtagningstillfället. Däremot sågs lägre smärtbeteende enligt VAS första dygnet efter ingreppet. Något som indikerar att smärtlindring ändå är indikerad, samt att mer noggranna kortisolstudier behövs på getter och killingar för att avgöra förändringarna i kortisolkoncentrationerna. För att avgöra smärta på är troligtvis beteendeförändringar bättre än kortisolkoncentrationer även på killingar och getter.

Ökningar i smärtbeteende har en duration på åtminstone 24 timmar efter ingreppet. Således finns en tydlig risk att kalven känner smärta så länge. Av de NSAID som har inkluderats i denna litteraturstudie har ketoprofen den kortaste terminala halveringstiden, 25 minuter (Landoni et al., 1995). Med ett C_{max} på 2,73 µg/ml innebär det att plasmakoncentrationerna sjunker under EC_{50} -värdet (0,018 µg/ml) för prostaglandinhämning efter ungefär 2 timmar. Dock har klinisk effekt i samband med avhorning visats i upp till sju timmar vid en intramuskulär eller intravenös giva. En tänkbar förklaring är att ketoprofen ansamlas i inflammatoriskt exsudat, därmed kan ketoprofen ha verkan under längre tid än vad exponeringen i blodet indikerar (Landoni et al. 1995). Detta till trots krävs fler upprepade administreringar ketoprofen för att uppnå effekt under en längre tid. Något som stärks av Faulker & Weary (2000) som fick behandlingseffekt under 12-24 timmar, detta efter 3 per orala administrationer.

Flunixin och meloxicam har båda längre halveringstider än ketoprofen. Flunixin har visats ha effekt under 10 - 22 timmar på klinisk inducerad inflammation hos getter (Königsson et al., 2003). Det finns ingen potensstudie på nöt och meloxicam, däremot finns ett EC_{50} värde på häst, 0,2 µg/ml (Toutain & Cester, 2004). Har meloxicam liknande potens i kalvar och getter innebär det att en plasmakoncentration över EC_{50} -värdet upprätthålls i ungefär 72 timmar för nöt respektive 24-30 timmar på getter (Ingvast-Larsson et al., 2011; Glynn et al., 2013). Det ska dock beaktas att detta endast är en grov uppskattning då 0,2 µg/ml är potensvärdet för för kliniska symptom hos halta hästar och att det är osäkert att extrapolera potensvärden mellan djurslag. Däremot har effekten av meloxicam och flunixin jämförts över tre dygn. En subkutan administratio meloxicam gavi vissa fall lika bra klinisk effekt som av tre intravenösa givor flunixin (Friton et al., 2004). Studien utfördes på nötkreatur på tillväxt, ej på kalvar i avhorningsålder. Dessutom var djuren var sjuka i bakteriell luftvägsinfektion. Det mättes ej smärtlindring under den 72 timmar långa observationsperioden, utan effekten av meloxicam på en allmän hälsostatus hos djuret. Oavsett är det en indikation på att meloxicam och flunixin kan ha klinisk effekt under 72 timmar. Fler studier på kalvar och killingar krävs

för att fastställa ett relevant EC_{50} -värde. Då skulle det dessutom bli möjligt att dra säkrare slutsatser om durationen för de olika substanserna. Eftersom det finns bra kinetikstudier publicerade skulle det även kunna möjliggöra bättre behandlingsrekommendationer.

Avhorning av kalv och killing är ett smärtsamt ingrepp där smärtreaktionerna varar åtminstone upp till 44 timmar. Det finns evidens för att NSAID minskar inflammationen som uppkommer efter ingreppet, det gör den till en lämplig substansgrupp att använda för att lindra smärtan. Den minskar bland annat minskar smärtrelaterade beteendeförändringar efter ingreppet. Smärtlindring efter avhorning av killingar är endast studerat i begränsad omfattning. Studierna inkluderade i detta arbete indikerar en smärtlindrande effekt av NSAID. Dock krävs fler studier för att bekräfta detta, stärka evidensen och ge en bra grund för behandlingsrekommendationer. Tillväxthastigheten minskar inte lika mycket efter avhorning om djuret behandlas med NSAID. Åtminstone inte det första dygnet efter brännjärnsavhorning eller under en längre period om djuret avhornas med en mer invasiv metod. Dock krävs fler studier som visar på tillväxtförändringar efter avhorning med brännjärn för att med säkerhet säga om tillväxthastigheten förändras även över en längre tid. Innan det är fastställt hur långtidseffekterna hos kalvarna ser ut, bör rutinmässig smärtlindring utföras dagarna efter avhorning, exempelvis med en subkutan injektion meloxicam. Detta för att säkerställa djurvälferden, då det annars finns risk att kalven känner smärta tiden efter avhorningen.

Litteraturen ger evidens för att behandling med NSAID minskar smärtan efter avhorning hos kalv. Den indikerar även att tillväxthastigheten är större om kalvarna smärtlindras tillräckligt efter ingreppet än utan smärtlindring. Litteraturen pekar på att killingar smärtlindras av NSAID efter avhorning, även om mer forskning krävs för att höja evidensen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Alvarez, L., Nava, R. A., Ramírez, A., Ramírez E. & Gutiérrez, J. (2009) Physiological and behavioural alterations in disbudded goat kids with and without local anaesthesia. *Applied Animal Behaviour Science*, vol. 117, ss. 190-196.
- Baldrige, S. L., Coetzee, J. F., Dritz, S. S., Reinbold, J. B., Gehring, R. & Havel, J. (2011) Pharmacokinetics and physiologic effects of intramuscularly administered xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloridebutorphanol tartrate alone or in combination with orally administered sodium salicylate on biomarkers of pain in Holstein calves following castration and dehorning. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 72, ss. 1305-1317.
- Coetzee, J. F., Mosher, R. A., Kukanich, B., Gehring, R., Robert, B., Reinbold, J. B., & White, B. J. (2012) Pharmacokinetics and effect of intravenous meloxicam in weaned Holstein calves following scoop dehorning without local anesthesia. *BMC Veterinary Research*, vol. 8(153).
- Faulkner, P. M. & Weary, D. M. (2000) Reducing pain after dehorning in dairy calves. *Journal of Dairy Science*, vol. 83, ss. 2037-2041.
- Friton, G. M., Cajal, C., Romero, R. R. & Kleemann, R. (2004) Clinical efficacy of Meloxicam (Metacam®) and Flunixin (Finadyne®) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle, *Berl. Münch.Tierärztl. Wschr*, vol. 117, ss. 304-309.
- Duffield, T. F., Heinrich, A., Millman, S. T., DeHaan, A., James, S. & Lissemore K. (2010) Reduction in pain response by combined use of local lidocaine anesthesia and systemic ketoprofen in dairy calves dehorned by heat cauterization. *Canadian Veterinary Journal*, vol. 51, ss. 283-288.
- Glynn, H. D., Coetzee, J. F., Edwards-Callaway, L. N., Dockweiler, J. C., Allen, K. A., Lubbers, B., Jones, M., Fraccaro, E., Bergamasco, L. L. & Kukanich B. (2011) *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol, 36, ss. 550-561.
- Graf, B. & Seen, M. (1999) Behavioural and physiological responses of calves to dehorning by heat cauterization with or without local anaesthesia, *Applied Animal Behaviour Science* vol, 62, ss. 153-157.
- Grøndahl-Nielsen, C., Simonsen, H. B., Damkjer Lund, J. & Hesselholt, M. (1999) Behavioural, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia. *The Veterinary Journal*, vol. 158, ss. 14-20.
- Heinrich, A., Duffield, T. F., Lissemore, K. D., Squires, E. J. & Millman, S. T. (2009) The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cautery dehorning. *Journal of Dairy Science*, vol 92, ss. 540-547.
- Heinrich, A., Duffield, T. F., Lissemore, K. D. & Millman, S. T. (2010) The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cautery dehorning with a local anesthetic. *Journal of Dairy Science*, vol 93, ss. 2450-2457.
- Ingvast-Larsson, C., Högberg, M., Mengistu, U., Olsén, L., Bondesson, U. & Olsson, K. (2011) Pharmacokinetics of meloxicam in adult goats and its analgesic effect in disbudded kids. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol, 34, ss. 64-69.
- Krav (2014-01-30). 5.10 Hälso- och sjukvård. <http://www.krav.se/node/36496> [2014-04-12]
- Königsson, K., Törneke, K., Engeland, I. V., Odensvik, K. & Kindahl, H. (2003) Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of flunixin after intravenous, intramuscular and oral administration to dairy goats. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 44, ss. 153-159.

- Landoni, M. F., Cunningham, F. M. & Lees, P. (1995) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketoprofen in calves applying PK/PD modelling. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 38, ss. 315-324.
- McMeekan C. M., Mellor, D. J., Stafford, K. J., Bruce R. A., Ward, R. N. & Gregory, N. G. (1998a) Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours' duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves. *Australian Veterinary Journal*, vol. 76, ss. 281-285.
- McMeekan C. M., Stafford, K. J., Mellor, D. J., Bruce R. A., Ward, R. N. & Gregory, N. G. (1998b) Effects of regional analgesia and/or a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the acute cortisol response to dehorning in calves. *Research in Veterinary Science*, vol. 64, ss. 147-150.
- McMeekan C. M., Stafford, K. J., Mellor, D. J., Bruce R. A., Ward, R. N. & Gregory, N. G. (1999) Effects of local anaesthesia and a non-steroidal anti-inflammatory analgesic on the behavioural responses of calves to dehorning. *New Zealand Veterinary Journal*, vol. 47(3), ss. 92-96.
- Morisse, J.P., Cotte, J. P & Huonnic, D. (1995) Effect of dehorning on behaviour and plasma cortisol responses in young calves. *Applied Animal Behaviour Sciences*, vol. 43, ss. 239-247.
- Nwe, T. M., Hori, E., Manda, M. & Watanabe, S. (1996) Significance of catecholamines and cortisol levels in blood during transportation stress in goats. *Small Ruminant Research*, vol. 20, ss. 129-135.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flowers, R. J. & Henderson, G. (2012) *Rang & Dale's pharmacology*. 7th ed., London: Churchill Livingstone
- Robert, E., White, B. J., Renter, D. G., Larson, R. L. (2009) Evaluation of three-dimensional accelerometer to monitor and classify behavior patterns in cattle. *Computers and Electronics in Agriculture*, vol. 67, ss. 80-84.
- SFS 2002:72. *Förordning om ändring i djurskyddsförordning (1988:539)*. Stockholm: Justitiedepartementet.
- Shukla, M., Singh, G., Sindhura, B. G., Telang, A. G., Rao, G. S. & Malik, J. K. (2007) Comparative plasma pharmacokinetics of meloxicam in sheep and goats following intravenous administration. *Comparative Biochemistry and Physiology – part C*, vol. 145, ss. 528-532.
- Stewart, M., Stookey, J. M., Stafford, K. J., Tucker, C. B., Rogers, A. R., Dowlings, S. K., Verkerk, G. A., Schaefer, A. L. & Webster, J. R. (2009) Effects of local anesthetic and a nonsteroidal anti-inflammatory drug on pain responses in dairy calves to hot-iron dehorning. *Journal of Dairy Science*, vol. 92, ss. 1512-1519.
- Sutherland, M. A., Mellor, D. M., Stafford, K. J., Gregory, N. G., Bruce, R. A. & Ward, R. N. (2002) Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen or adrenocorticotropic hormone prior to dehorning. *Research in Veterinary Science*, vol. 73, ss. 115-123.
- Theurer, M. E., White, D. J., Coetzee, J. F., Edwards, L. N., Mosher, R. A. & Cull, C. A. (2012) Assessment of behavioral changes associated with oral meloxicam administration at time of dehorning in calves using a remote triangulation device and accelerometers. *BMC Veterinary Research*, vol. 8:48.
- Toutain, P-L. & Cester, C. C. (2004) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and dose response to meloxicam in horses with induced arthritis in the right carpal joint, *American Journal of Veterinary Research*, vol. 65, ss. 1533-1541.