

En potentiel ny behandling mod mavesår hos heste

Mavesår hos heste er en udbredt lidelse på tværs af racer og brug. Øget opmærksomhed blandt dyrlæger og hesteejere har sat fokus på forebyggelse gennem korrekt fodring og management, da sygdommen kan føre til alvorlige sundhedsmæssige konsekvenser i alvorlige tilfælde.

Mavesår hos hest er en velbeskrevet lidelse, og multiple studier har vist, at lidelsen er meget udbredt på tværs af racer og brug. Mavesår har de seneste årtier fået særdeles stor mediebevågenhed både blandt dyrlæger og hesteejere. I det daglige management af heste er der således generelt stor fokus på tiltag relateret til foderindtag, der kan reducere risikoen for mavesår, hvilket desværre i nogle tilfælde resulterer i udbredt fede heste med de deraf afledte sundhedsmæssige konsekvenser.

Typer af mavesår

Overordnet betegnes mavesår hos hest »Equine Gastric Ulcer Syndrome« (EGUS), hvilket lidelsen blev navngivet tilbage i 1999 (9). Denne betegnelse valgte man i 2015 at underopdele yderligere i henholdsvis »Equine Squamous Gastric Disease« (ESGD), der repræsenterer ulci i den non-glandulære del af ventriklen, samt »Equine Glandular Gastric Disease« (EGGD), der repræsenterer ulci i den glandulære del af ventriklen (9).

Forekomst

Forekomsten af ESGD varierer fra cirka 11 % til 100 % – og forekomsten af EGGD ligger fra cirka 6 % til 70 % alt afhængigt af, hvilken population man undersøger (1,3, 8, 16). Den højeste forekomst af ESGD er fundet hos fuldblodsheste og travere og i relation til køn i højere grad hos hingste fremfor vallakker

og hopper (19), hvorimod den højeste forekomst af EGGD er fundet hos varmblodsheste (14). »Equine Gastric Ulcer Syndrome« er også fundet hos vildheste, der ikke er underlagt de kendte opstaldningsrelaterede risikofaktorer (23), og hos unge islændere, som kommer fra opvækst på græs (10).

Et nyligt omfattende dansk studie fandt en prævalens på 48 %-72 % for ESGD og 33 %-45 % for EGGD hos Islandske heste med variation i prævalenserne hen over et år (11). Studiet identificerede yderligere nye potentielle risikofaktorer for både EGUS og EGGD, hvilket ligger udenfor rammerne for denne artikel at referere.

Behandling med Omeprazol

I flere årtier har Omeprazol været anvendt til behandling af både ESGD og EGGD hos hest, og særligt hos sportsheste også i vid udstrækning til profylaktisk behandling af mavesår.

Omeprazol er en syrepumpehæmmer, hvormed mængden af mavesyre i ventriklen reduceres, og pH-værdien øges. Omeprazol er generelt effektiv til mavesår i den non-glandulære del af ventriklen, men har hos nogle patienter begrænset effekt på mavesår i den glandulære del.

Optimal absorption af Omeprazol fordrer, at medicinen doseres på fastet ventrikel, hvilket er særligt udfordrende hos heste, der æder det meste af døgnnet og ikke opnår komplet tømning af

ventriklen i en normal døgnrytme. Den bedste dosering af Omeprazol til hest i praksis opnås således ved indgivelse om morgenen, idet hesten trods alt indtager mindre føde om natten, men man opnår aldrig dosering på tom ventrikel, idet det tager op til 18 timer, før ventriklen tømmes. Et studie fra 2017 fandt, at Omeprazols biotilgængelighed falder med op til 50 % efter 28 dages behandling (4), men hvorledes dette påvirker Omeprazols terapeutiske effektivitet ved langtidsbehandling er ikke klarlagt.

Humant er der udført en lang række studier på Omeprazol og potentielle bivirkninger, men dette er kun sparsomt undersøgt på hest, når der er tale om længerevarende behandling på >60-90 dage (21).

Humant er diarre en velkendt bivirkning ved behandling med Omeprazol, hvilket også er identificeret ved behandling af neonatale føl med Omeprazol (5). Studier med Omeprazol-behandling af voksne heste i henholdsvis 7 dage (2) og 28 dage (22) fandt derimod ingen ændring i det fæcale mikrobiom.

Behandling med Omeprazol samtidig





med Phenylbutazon har vist øget risiko for Phenylbutazon-induceret gastrointestinale lidelser såsom colon forstoppelse, uspecifik kolik, diarre og colitis og i nogle tilfælde med fatal udgang i forhold til behandling kun med Phenylbutazon (17).

Humant er behandling med protonpumpe-inhibitorer fundet relateret til en øget risiko for frakturer hos geriatriske patienter (19) og hos børn og unge fra < 1 år til 29 år (12, 6). Hos børn under 1 år fandtes den øgede risiko for frakturer forhøjet efter behandlinger på under 30 dages varighed, og risikoen persisterede i mindst 12 år (12). Dette aspekt er ikke undersøgt hos hest.

En potentiel ny behandling mod mavesår

Et nyligt amerikansk og australsk studie (15) har set på anvendelsen af fosfatbaserede syreblokkere i form af Vonoprazan til heste og sammenholdt Vonoprazan med henholdsvis Omeprazol og Placebo. En stor fordel ved fosfatbaserede syreblokkere er, at de ikke er afhængige af ventriklens fyldningsgrad, hvilket er yderst relevant ved dosering

til heste. Yderligere har fosfatbaserede syreblokkere en hurtigere og længere virkningsmekanisme. Sidstnævnte er ligeledes særligt relevant for heste, idet Omeprazol har en kortere virkningsmekanisme hos heste end hos andre dyrearter (13).

Studiet på Vonoprazan

Pilotstudie

I studiet af Morales et al. (15) anvendte man indledningsvist fire raske heste i et pilotstudie for at identificere sikkerheden for dosering af Vonoprazan, idet Vonoprazan aldrig før er undersøgt hos hest. Studiet identificerede yderligere plasmakoncentrationen af Vonoprazan på heste, der var henholdsvis fodret og fastet inden behandling. Hestene, der blev fastet, fik ikke tildelt foder i 10 timer før og to timer efter behandling, hvor hestene, der blev fodret, blev tildelt stråfoder ad libitum.

Pilotstudiet fandt ingen bivirkninger ved Vonoprazan og ingen forskel mellem plasmakoncentration på henholdsvis fodrede og fastede heste, og plasmakoncentrationen oversteg det humane

terapeutiske niveau for Vonoprazan med en faktor 2-3. Studiet understøttede således den viden, man har fra den humane verden gående på, at optagelsen af Vonoprazan er uafhængig af fodertildeling.

Crossover- studie

På baggrund af pilotstudiet gik man videre med det reelle studie på Vonoprazan, bygget op som et randomiseret crossover-studie (n = 6) med to forskellige Vonoprazan-doseringer på henholdsvis 0,5 og 1 mg/kg holdt op mod Omeprazol og Placebo. Vonoprazan pulver (Astral Scientific) blev opslemmet i 50-60 ml vand og indgivet oralt. Omeprazol blev doseret med 4 mg/kg og indgivet oralt, og Placebo bestod af 60 ml vand indgivet oralt. Der blev anvendt to ugers washout-periode imellem hvert studie, hvorefter hestene blev anvendt igen.

Der blev udtaget blodprøver før medicinering og kontinuerligt op til 72 timer efter medicinering for Vonoprazan. Yderligere blev ventrikel pH målt via en ilagt næse-svælg probe 12 timer før og 24 timer efter behandling.





Der fandtes ikke forskel i plasmakonzentrationen mellem de to tildelte doseringer af Vonoprazan på henholdsvis 0,5 og 1 mg/kg. Plasmakonzentrationen nåede optimum efter højest 3 timer for doseringen 0,5 mg/kg og højest 1 time for doseringen 1 mg/kg. Der er dog ikke nødvendigvis sammenhæng mellem plasmakonzentration og ventrikel pH. Selvom man fandt en hurtig absorption, tog det 8 timer, før Vonoprazan doseret med 1 mg/kg resulterede i en signifikant forhøjet ventrikel pH i forhold til Placebo-gruppen. Tidligere studier har fundet, at opheling af mavesår opnås ved at holde en pH på >4 i 66 % af tiden hos både mennesker og heste (20). Der fandtes ingen forskel i ventrikel pH mellem Placebo-gruppen og Vonoprazan doseret med 0,5 mg/kg eller mellem Vonoprazan doseret med 0,5 mg/kg og Omeprazol. Her skal det noteres, at Omeprazol ikke blev tildelt til fastet hest, og at resultaterne er undersøgt efter blot en enkelt dosering, hvilket ikke forventes at være retvisende for Omeprazol, der anbefales doseret på fastet ventrikel og med et længere behandlingsforløb.

Bivirkninger

Heller ikke dette studie fandt bivirkninger ved behandling med Vonoprazan. Hos andre arter har man set forekomst af leverskader og forhøjede niveauer af gastrin ved kronisk administration af Vonoprazan. Yderligere har man humant set sekundære infektioner med *Clostridium difficile* ved behandling med Vonoprazan (7).

Begrænsninger ved studiet

De primære begrænsninger ved studiet er først og fremmest studiets meget lille størrelse med blot 6 heste, og at studiet blev udført på raske heste og ikke på heste med mavesår. Dernæst undersøger studiet kun en enkelt dosering med Vonoprazan, hvormed yderligere undersøgelse kræves med dosering over væsentlig længere tid. Desuden var placeringen af proben til måling af pH i ventriklen blind, hvormed målingerne kan være taget fra varierende anatomiske områder i ventriklen, hvor det er velkendt, at pH'en varierer områderne imellem særligt under fodring. Humant er Vonoprazan indiceret ved ulci i pylorus og duodenum, hvormed det også på heste ville være informativt

at følge pH-værdien i den glandulære del af ventriklen.

Konklusion

Et nyligt studie med en fosfatbaseret syreblokker – Vonoprazan – har vist lovende resultater til heste med mavesår. Studiet fandt ingen bivirkninger ved en enkelt oral dosering med Vonoprazan, og absorptionsevnen fandtes uafhængig af fodertildeling, hvilket er en stor fordel grundet hestens kontinuerlige foderindtag døgnet igennem. Vonoprazan resulterede i en stigning i pH-værdien til over 4 som påkrævet for at opnå opheling af ventrikul ulci. Vonoprazan kan være en potentiel fremtidig behandlingsmulighed til særligt glandulære mavesår hos hest, men yderligere forskning er fortsat påkrævet, inden Vonoprazan kan tages i brug i hestepraktis. ■

Hent artiklens
referencer på
dvt.dd.dk



Onsior 20 mg/ml injektionsvæske, opløsning til katte og hunde. Onsior tabletter til hunde 5, 10, 20 og 40 mg. Onsior tabletter til katte 6 mg. Robenacoxib. **Indikationer:** Injektionsvæske: Smerte og inflammation ved ortopæd- eller bløddelskirurgi. Tabletter: Smerte og inflammation ved kronisk osteoarthritis hos hunde. Smerte og inflammation forbundet med bløddelskirurgi hos hunde. Smerte og inflammation ved akutte eller kroniske muskuloskeletale sygdomme hos katte. Til reduktion af moderate smerter og inflammation i forbindelse med ortopædkirurgi hos katte. **Kontraindikationer:** Mavesår, leversygdom (hund), samtidig behandling med kortikosteroider eller andre NSAID'er. Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne. **Bivirkninger og risici:** Injektionsvæske: Almindelig: GI bivirkninger, diarré og opkastning er i de fleste tilfælde milde og går over uden behandling, smerter på injektionsstedet. Ikke almindelig: Blodig diarré, opkastning med blod (kat), mørk afføring, nedsat appetit (hund). Tabletter: Kat: Almindelig: Let og forbigående diarré og opkastning. Meget sjælden: Forhøjede nyreparametre (kreatinin, BUN og SDMA) og nyreinsufficiens ses oftere hos ældre katte og ved samtidig brug af anæstetika eller sedativa, letargi. Hund: Meget almindelig: GI bivirkninger (de fleste tilfælde er milde og går over uden behandling), diarré, opkastning. Almindelig: Forhøjede leverenzymmer ved langvarig behandling, nedsat appetit. Ikke almindelig: Blod i fæces. Meget sjælden: Letargi. **Særlige advarsler:** Tabletter: Ved behandling af hunde med tabletter over længere tid skal leverenzymmer monitoreres regelmæssigt. Behandlingen skal seponeres, hvis aktiviteten af leverenzymmer stiger markant, eller hvis hunden viser kliniske tegn som anoreksi, apati eller opkastning i kombination med forhøjede leverenzymmer. Anvendelse til dyr med nedsat hjerte-nyre- eller leverfunktion eller dyr der er dehydrerede, hypovolæmiske eller hypotensive, kan indebære yderligere risici. Hvis anvendelse ikke kan undgås, skal disse dyr monitoreres omhyggeligt. Ved risiko for mavesår, eller intolerance over for andre NSAID'er, er nøje tilsyn af en dyrlæge påkrævet. Produktets sikkerhed er ikke fastlagt for dyr under 2,5 kg, katte under 4 mdr samt hunde under 2 (injektionsvæske) eller 3 (tabletter) måneder. Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr: Vask hænder og udsat hud umiddelbart efter brug. Ved indgift eller selvinjektion; søg lægehjælp. Hos gravide kvinder øger dette risikoen for præmatur lukning af ductus arteriosus hos fostret. Utilsigtet indgift hos små børn forøger risikoen for bivirkninger. **Drægtighed og laktation:** Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. **Interaktioner:** Må ikke administreres samtidig med andre NSAID'er eller glukokortikosteroider. Forbehandling med andre antiinflammatoriske stoffer kan resultere i nye eller forøgede bivirkninger, og derfor bør der være en behandlingsfri periode på mindst 24 timer, før behandling med Onsior begynder. Imidlertid skal der ved den behandlingsfri periode tages hensyn til de farmakokinetiske egenskaber af de produkter, der er brugt tidligere. Samtidig behandling med medicin, der påvirker det renale flow som f.eks. diuretika eller ACE-hæmmere, bør monitoreres klinisk. Hos raske hunde, der blev behandlet med og uden vanddrivende furosemid, var samtidig administration af Onsior og ACE-hæmmeren benazepril i 7 dage ikke forbundet med nogen negative effekter på aldosteronkoncentrationer i urin, plasma reninaktivitet eller glomerulær filtreringshastighed. Der findes generelt ingen sikkerhedsdata i målpopulationen og ingen virkningsdata for den kombinerede behandling med robenacoxib og benazepril. Da anæstetika kan have en effekt på den renale perfusion, bør det overvejes at bruge parenteral væsketerapi under operation for at nedsætte komplikationer, når der bruges NSAID'er i tilknytning til operation. Samtidig administration af potentielt nyretoksiske stoffer bør undgås. Samtidig brug af stoffer, der har en høj grad af proteinbinding, kan føre til toksiske effekter. **Dosering: Injektionsvæske:** 1 ml pr. 10 kg s.c. (2 mg/kg). **Tabletter-kat:** 1 mg/kg legemsvægt 1 gang dagligt. Behandling i op til 6 dage ved akutte muskuloskeletale sygdomme, ved kroniske muskuloskeletale sygdomme bør varigheden af behandling besluttes på individuel basis. Ortopædkirurgi: Indgives som én enkelt oral behandling forud for ortopædkirurgi. Gives uden foder ca. 30 minutter før påbegyndelse af operation og kun i kombination med butorphanolanalgesi. Behandling kan fortsættes én gang dagligt i op til 6 dage. **Tabletter-hund:** Osteoarthritis: den anbefalede dosis er 1 mg/kg 1 gang dagligt. Når klinisk respons er observeret, nedsættes til den lavest effektive individuelle dosis. Regelmæssig monitorering bør udføres af dyrlægen. Bløddelskirurgi: den anbefalede dosis er 2 mg/kg indgivet som én enkelt oral behandling uden foder mindst 30 minutter inden kirurgi. Efter kirurgi kan én daglig administration fortsættes i op til 2 dage. Til hunde og katte kan Onsior injektionsvæske eller tabletter bruges skiftevis i henhold til indikationerne og brugsanvisningen, der er godkendt for hver lægemiddelform. Behandlingen bør ikke overskride én dosis pr. dag. Bemærk at den anbefalede dosis kan være forskellig for de to formuleringer. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Elanco GmbH, Tyskland. **Pakninger:** Injektionsvæske, 20 ml. Tabletter: 6 mg: 6, 30 og 60 stk., 5 mg: 7 og 28 stk., 10 mg, 20 mg og 40 mg: 7, 28 og 70 stk. **Udlevering:** B. OPLYSNINGERNE ER OMSKREVET I FORHOLD TIL DET GODKENDTE PRODUKTRESUMÉ. PRODUKTRESUMÉET I SIN HELHED KAN VEDERLAGSFRIT REKVIRERES FRA ELANCO. **Forhandles af:** Elanco Denmark Aps, Lautrupvang 12 1. th, 2750 Ballerup. Telefon: 45 26 60 60. DKmiONS0623.