

Restkoncentrationer ved lokalbedøvelse med lidokain ved kastration

Hanne Maribo

STØTTET AF

Svineafgiftsfonden

Hovedkonklusion

Med det mål at få godkendt lidokain til lokalbedøvelse af pattegrise ved kastration, blev der gennemført et forsøg, hvor restkoncentrationen af lidokain og metabolitter (nedbrydningsstoffer) heraf blev målt i væv fra pattegrise. Det vurderes, at lokalbedøvelse med Lignovet (forsøgets lidokainpræparat) ved kastration af pattegrise er uden risiko for den humane sikkerhed efter indtagelse af grisekødsprodukter af pattegris. Lovlig anvendelse af Lignovet til lokalbedøvelse ved kastration kræver stadig en godkendelse af myndighederne.

Sammendrag

Ved EU's godkendelse af lidokain som lokalbedøvelse til grise er forbrugersikkerheden det vigtigste. Med det mål at få godkendt præparatet Lignovet indeholdende lidokain [15] til lokalbedøvelse af pattegrise ved kastration, blev der gennemført et forsøg, hvor restkoncentrationen af lidokain og metabolitter (nedbrydningsstoffer) heraf blev målt i væv udtaget fra pattegrise 12, 18, 24, og 48 timer efter kastration. Resultaterne viste, at hvis lidokain anvendes til lokalbedøvelse, vil det ikke medføre risiko for den humane sikkerhed, selvom en person spiste 100 gram lever, 50 gram nyre, 50 gram hud og fedt og 300 gram muskel fra pattegris(e) 12 timer efter kastration. De skitserede mængder kød er EU's definition af en standard daglig indtagelse af grisekødsprodukter (også kaldet standard food basket). For at Lignovet kan godkendes til lokalbedøvelse af pattegrise, skal det sikres, at restkoncentrationen af lidokain og dets metabolitter i vævene ikke medfører, at den daglige indtagelse af lidokain - henholdsvis metabolitten 2,6-xylidin - overstiger henholdsvis 4,8 mg/person/dag og 1382 µg/person/dag. Restkoncentrationen af lidokain og 2,6-xylidin i de nævnte væv fra pattegrise målt 12 timer efter lokalbedøvelse med lidokain var så lave, at en standard daglig indtagelse af grisekødsprodukter resulterede i en samlet indtagelse på 0,08 og 4,8 % af henholdsvis lidokain og 2,6-xylidin af det maksimalt acceptable pr. person/dag, men lovlig anvendelse kræver stadig en godkendelse af myndighederne.

Gennem de seneste årtier er der udført meget forskning indenfor lokalbedøvelse før kastration. I 2018 indgik den danske grisebranche en frivillig aftale om indførelse af krav om brug af lokalbedøvelse ved kastration. Kravet blev indført i DANISH produktstandard. Brug af smertelindring i forbindelse med kastration af pattegrise er lovkrav. I dag er det kun Procamidor Vet. eller Pronestesic (aktivstof prokain, med og uden adrenalin), der er godkendt til lokalbedøvelse i forbindelse med kastration.

Flere studier peger på, at lidokain brugt til lokalbedøvelse ved kastration er mere potent, har hurtigere effekt og spredt sig bedre i vævet end prokain [9,11,12,13]. Et litteraturstudie peger på, at brug af lidokain til lokalbedøvelse ved kastration af pattegrise er et godt alternativ til prokain [1]. Som udgangspunkt skal et lidokainpræparat som Lignovet (19 mg lidokainhydroklorid/ml) [15] doseres med 0,5 ml pr. testikel for at lokalbedøve ved kastration.

Baggrund

Pattegrise i Danmark kastreres inden for den første leveuge for at undgå ornelugt i kødet ved slagtning og for at minimere risikoen for aggressiv og seksuel adfærd under opvæksten [1]. I 2018 indgik danske griseproducenter en frivillig aftale om brug af lokalbedøvelse ved kastration. Derudover er det et lovkrav at anvende smertelindring ved kastration [2]. Både lokalbedøvelse og smertelindring er indført i DANISH produktstandard. Der er krav fra myndighederne om, at personer, der udfører lokalbedøvelse skal have gennemgået et kursus i indgivelse af lokalbedøvelse og et medicinbehandlingskursus.

I dag er det kun prokainprodukterne Procamidor (Comp.) Vet. og Pronestetic, der i Danmark er godkendt til lokalbedøvelse af pattegrise ved kastration. Der er et ønske om at undersøge, om der kan findes gode alternativer. Et tysk studie har sået tvivl om prokains evne til at lokalbedøve pattegrise under kastration [3]. Alternativer til lokalbedøvelse skal dog kunne opfylde krav i forhold til arbejdsmiljø, pris, stress og smerte for grisen samt sikkerhed for både medarbejder, gris [4] og forbrugeren. I Tyskland bruges totalbedøvelse af pattegrise med inhalationsbedøvelse med isofluran udført på staldgangen af dem, der passer grisene, eller med ketamin – injektion, der kun må udføres af dyrlæger. I Holland anvendes inhalationsbedøvelse med CO₂ gas [4,5,6]. En risiko ved lokalbedøvelse sammenlignet med totalbedøvelse er, at injektion øger risikoen for infektion i grisen [1,2,7,14]. Lidokain er mere potent, det har hurtigere effekt og spredt sig bedre i vævet end prokain [9,11]. Lidokain virker efter tre minutter og lokalbedøvelse holder i mindst en time [12,13]. Ved lokalbedøvelse med prokain skal kastrationen foregå efter minimum 5 og senest 30 minutter efter lokalbedøvelse.

Brug af lidokain til lokalbedøvelse af pattegrise ved kastration er et godt supplement til de nuværende godkendte lokalbedøvelsesprodukter Procamidor Vet. eller Pronestesic (aktivstof prokain). For at lidokain kan godkendes af myndighederne til brug ved kastration af pattegrise, er det nødvendigt at dokumentere restkoncentrationen af lidokain og dets metabolitter i forskellige væv 12, 18, 24 og 48 timer efter kastration. Indholdet af disse stoffer må ikke være skadelige for mennesker, der spiser grisekød. Et forsøg, der bestemmer restkoncentrationer af lidokain og dets metabolitter efter brug af lidokain til lokalbedøvelse af pattegrise ved kastration er nødvendig dokumentation til European Medicine Agency (EMA), som vurderer ansøgningen vedrørende fødevarer sikkerhed. Den mest kritiske metabolit er 2,6-xyloidin, der er fundet at være cancerogen i høje doser i rotteforsøg. Ved godkendelse af lidokain som lokalbedøvelse til pattegrise er forbrugersikkerheden det vigtigste. I henhold til EU-lovgivningen [16] ligger den maksimale acceptable daglige indtagelse af lidokain via grisekødsprodukter på 4,8 mg/person/dag. Desuden er der et krav om, at metabolitten 2,6-xyloidin, der er et nedbrydningsprodukt efter lidokain, maksimalt må indtages med 1382 µg/person/dag i forbindelse med indtag af grisekødsprodukter.

Formålet med forsøget er at frembringe dokumentation for restkoncentrationer af lidokain og dets metabolitter (nedbrydningsprodukter) i væv udtaget fra pattegrise 12, 18, 24 og 48 timer efter brug af lidokainpræparatet Lignovet [15] til lokalbedøvelse ved kastration.

Materialer og metoder

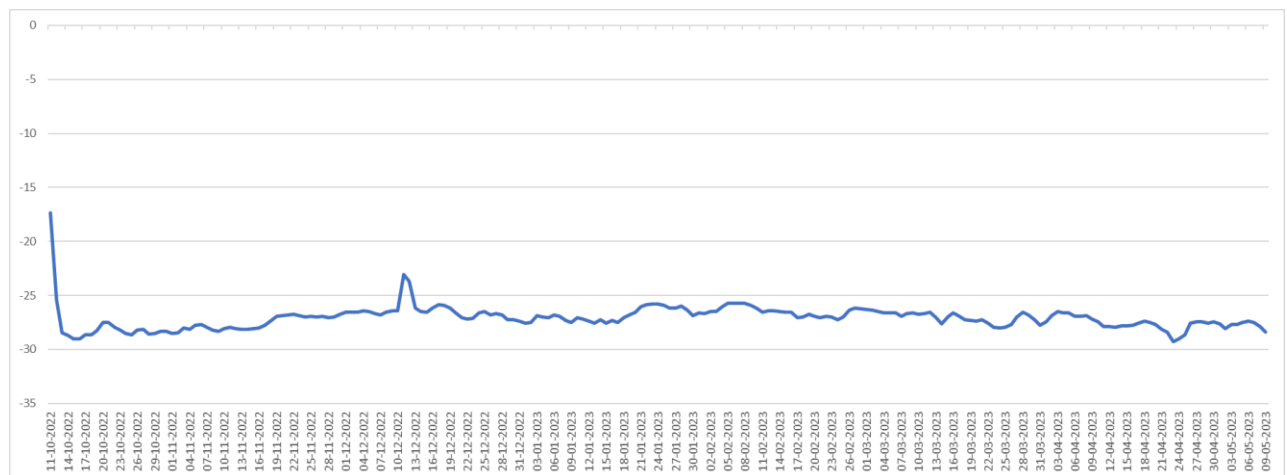
Forsøget blev gennemført i en produktionsbesætning efter GLP (Good Laboratory Practice) principperne og er gennemført i samarbejde med ScanVet Animal Health A/S. Dagen efter faring i besætningen blev der etableret seks hangrisekuld i samme farehold (sektion), hvor hver so fik tillagt

12 hangrise. Pattegrise, der indgik i forsøget, måtte ikke behandles eller vaccineres i forsøgsperioden, og skulle veje mellem 1,0 og 2,5 kg, være raske og uden abnormaliteter. Grise med behandlingsbehov blev aflivet eller flyttet til en anden so.

Hangrisene blev kastreret, da de var cirka syv dage gamle. På denne dag blev der udtaget 16 pattegrise til forsøget, idet der skulle indgå fire pattegrise i hver forsøgsgruppe (aflivningstidspunkt efter kastration). Desuden blev udvalgt 16 andre pattegrise som reservegrise. Hver gris blev vejlet og øremærket med ID nummer. Hver gris fik injiceret 0,5 ml Lignovet (forsøgets lidokainpræparat) i hver testikel. Der blev anvendt to sprøjter til hver gris, der blev vejlet før påfyldning, efter påfyldning og efter injektion for at dokumentere, at hver gris fik den korrekte dosering af Lignovet. Præcis fem minutter efter lokalbedøvelse blev pattegrisene kastreret. Grise og afskårne testikler blev vejlet umiddelbart efter kastration.

De kastrerede grise blev aflivet enten 12, 18, 24 eller 48 timer efter kastration. Efter aflivning blev der udskåret kammuskel, nyrer, lever, hud og fedt fra den ene skulder på hver gris. Både grise og væv blev vejlet. Vævet blev indfrosset umiddelbart efter udskæring og indtil analyse.

Vævsprøverne blev sendt til Eurofins Agrosience Testing Pty Ltd i Australien, som er det eneste kendte laboratorium, der kan udføre den ønskede analyse af lidokain og metabolitter heraf i væv fra grise. Prøverne blev opbevaret på frost i 7 måneder, idet forsendelsen til Australien afventede udstedelse af importtilladelse fra de australske myndigheder og eksporttilladelse fra Fødevarerstyrelsen i Danmark. Under lagring (figur 1) og i forbindelse med fragt blev temperaturen i fryseren registreret (figur 1) og i transportkasser under fragt. Temperaturen var ikke på noget tidspunkt over -15°C .



Figur 1. Temperatur i fryser fra indfrysning af væv indtil transporten startede.

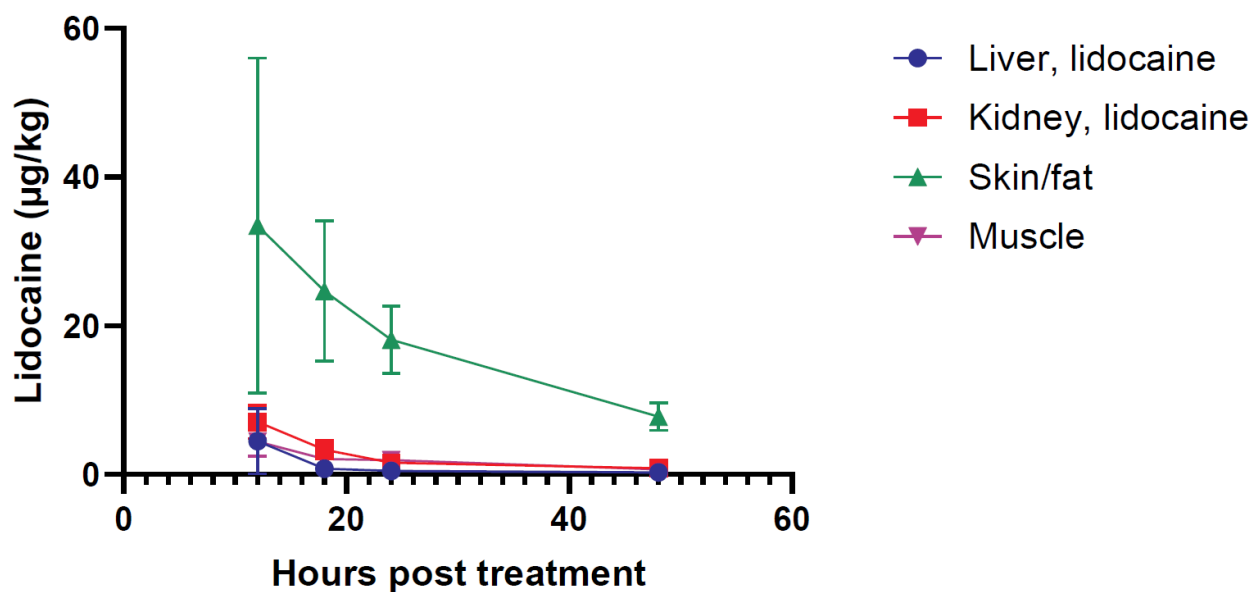
På laboratoriet i Australien blev prøverne analyseret for indhold af lidokain og metabolitter heraf: Nor lidokain hydroklorid (MEGX), 3-hydroxy lidokain (3-OH lidokain), 2,6-xylidin (2,6-DMA - dimethylalanin), lidokaine-N-oxide og glycinxylidid hydroklorid (GX). Der blev anvendt den validerede metode "Eurofins Test Method AATM-R-201.1".

Resultater og diskussion

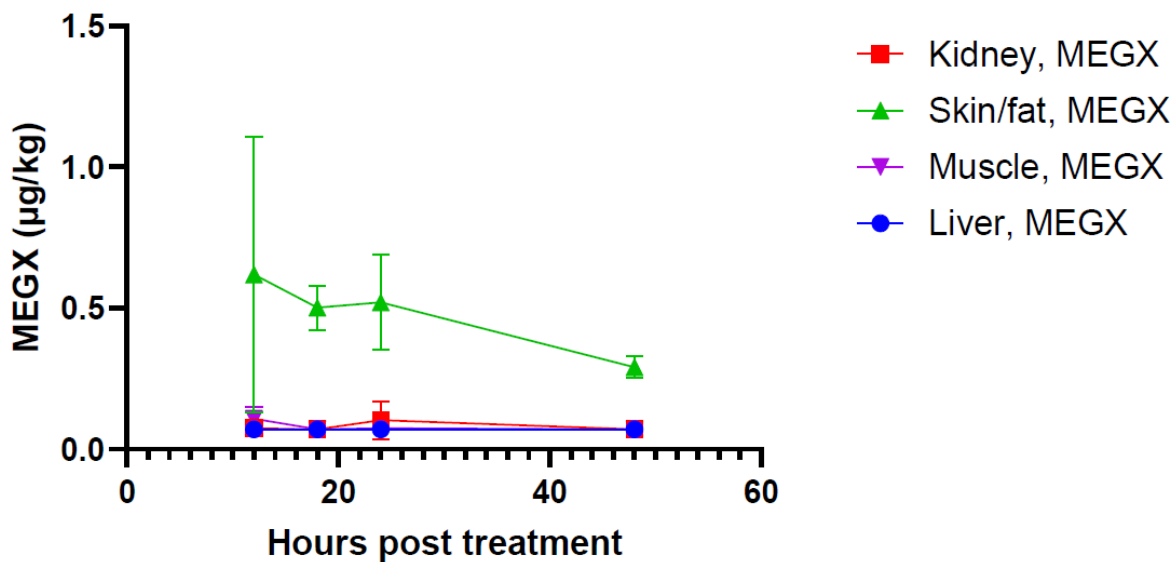
Indhold af lidokain og metabolitter

Analyserne af vævet viste, at der var lidokain og metabolitter deraf i alle væv 12 timer efter lokalbedøvelse og kastration, og at koncentrationen af lidokain og metabolitterne faldt markant fra 12

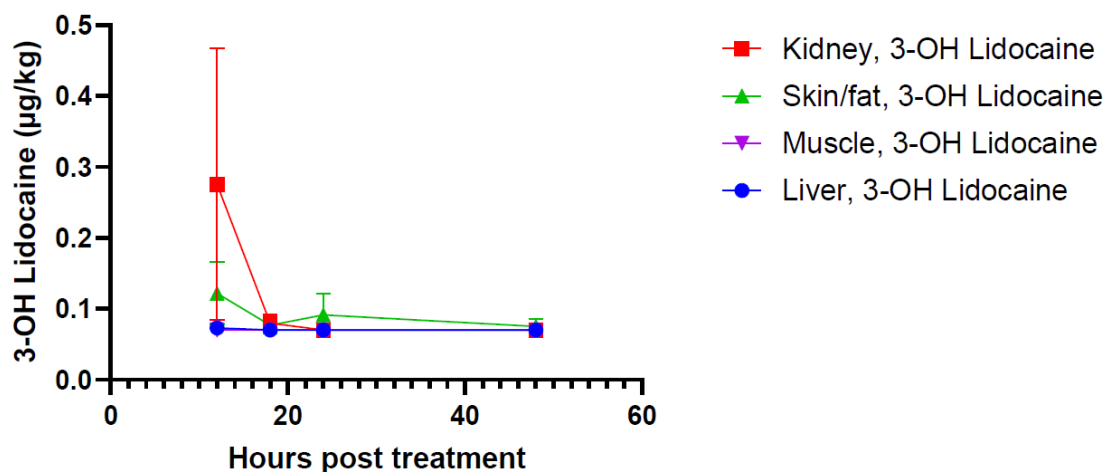
til 24 timer efter lokalbedøvelse; derefter et yderligere fald til 48 timer efter lokalbedøvelse og kastration (figur 2-7).



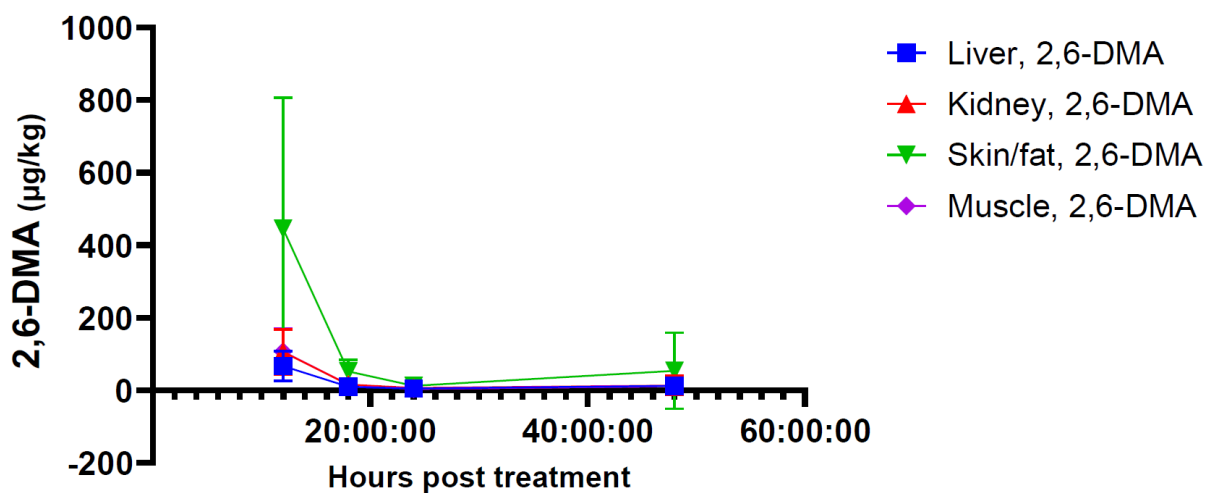
Figur 2. Lidokainkoncentration i fire vævstyper (gennemsnit og SD/gruppe) ●Lever ■Nyrrer ▲Hud ▼Muskul.



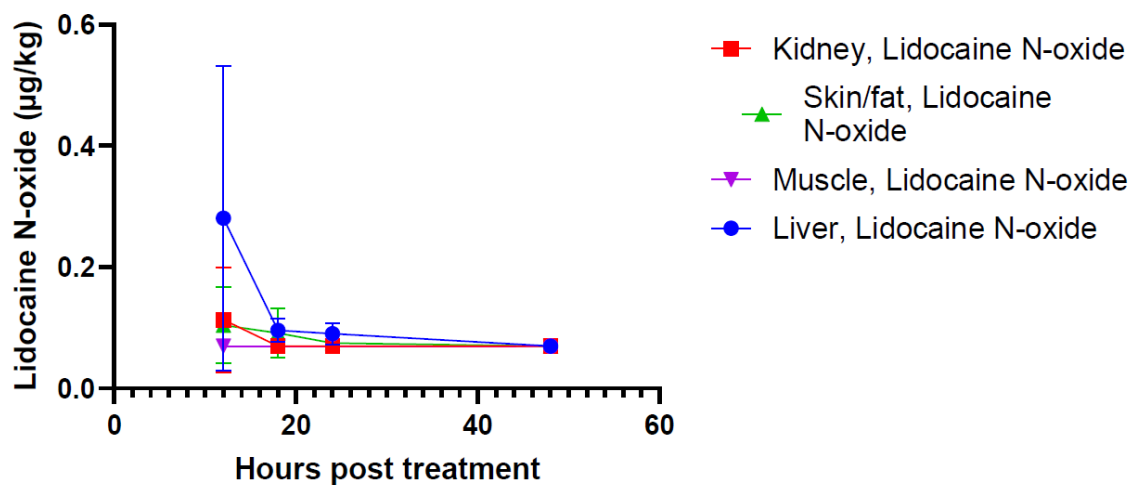
Figur 3. Koncentration af Nor lidokainhydroklorid (MEGX) i fire vævstyper (gennemsnit og SD/gruppe) ●Lever ■Nyrrer ▲Hud ▼Muskul.



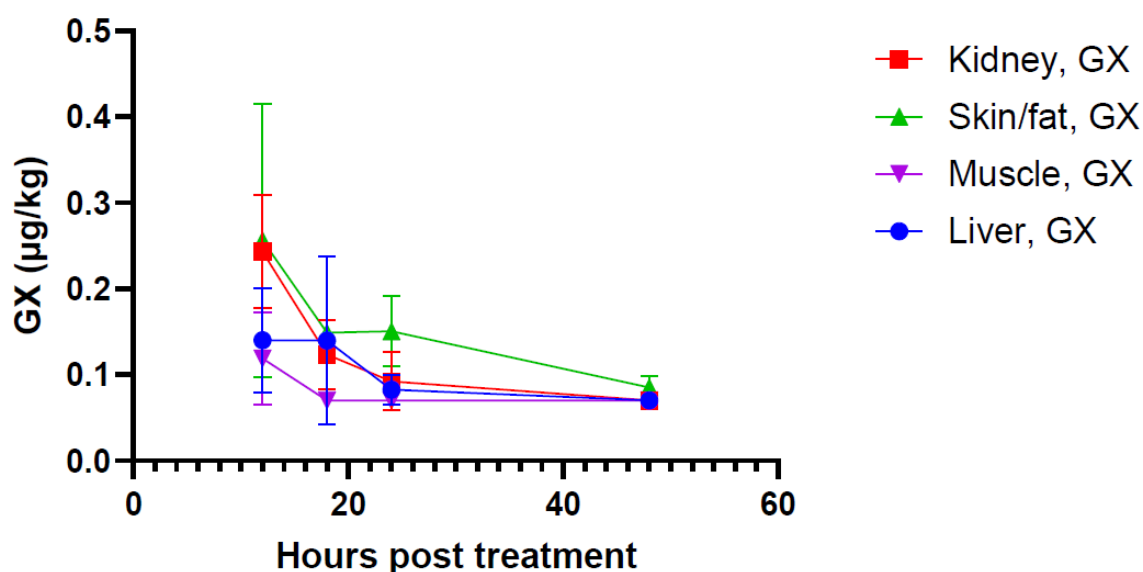
Figur 4. Koncentration af 3-hydroxy lidokain (3-OH lidokain) i fire vævstyper (gennemsnit og SD/gruppe) ●Lever ■ Nyrer ▲Hud ▼Muskul.



Figur 5. Koncentration af 2,6-xyloidin (2,6 DMA -dimethylalanin) i fire vævstyper (gennemsnit og SD/gruppe) ●Lever ■ Nyrer ▲Hud ▼Muskul.



Figur 6. Lidokain N-oxid i fire vævstyper (gennemsnit og SD/gruppe) ●Lever ■ Nyrer ▲Hud ▼Muskul.



Figur 7. Koncentration af glycinxylylid hydrochlorid (GX) i fire vævstyper (gennemsnit og SD/gruppe) ●Lever ■ Nyrer ▲Hud ▼Muskel.

Forbrugersikkerhed

Ved godkendelse af lidokain som lokalbedøvelse til grise er forbrugersikkerheden det vigtigste. I henhold til EU-lovgivningen [16] er den maksimale acceptable daglige indtagelse af lidokain 4,8 mg/person/dag. Desuden er fastsat grænse på 1382 µg/person/dag af den mest kritiske metabolit 2,6-xylidin. Når det i en godkendelsesproces skal beregnes, hvor meget produkt, mennesker indtager, anvendes begrebet "standard food basket". Dette er defineret til 100 gram lever, 50 gram nyre, 50 gram hud/fedt og 300 gram muskel og modsvarer den daglige standardindtagelse af grisekødsprodukter [17].

Beregning af daglig indtagelse

Lidokain

I prøver udtaget 12 timer efter lokalbedøvelse, omregnet til en standard daglig indtagelse af grisekødsprodukter (standard food basket), vil den samlede gennemsnitlige indtagelse af lidokain være på 0,0038 mg/person/dag. Dette svarer til 0,08 % af den maksimale acceptable daglige indtagelse. Ved vævsprøver udtaget 48 timer efter lokalbedøvelse med lidokain, vil indtagelsen pr. person svare til 0,01 % af den maksimale tilladte dosis pr. dag. Alle niveauer holder sig derfor langt under den maksimale acceptable grænse.

2,6-xylidin

I prøver udtaget 12 timer efter lokalbedøvelse, omregnet til en standard daglig indtagelse af grisekødsprodukter (standard food basket), vil den samlede gennemsnitlige indtagelse af 2,6-xylidin være på 66,54 µg/person/dag. Dette svarer til 4,8 % af den maksimale acceptable daglige indtagelse. Ved vævsprøver udtaget 48 timer efter lokalbedøvelse, vil indtagelsen pr. person svare til 0,6 % af den maksimale dosis pr. dag. Alle niveauer holder sig derfor langt under den maksimale acceptable grænse.

Ved den mest konservative beregning antages det, at alt lidokain og alle metabolitter, der er i grisenes væv efter lokalbedøvelse med lidokain, omdannes til den kritiske metabolit 2,6-xylidin. Det vil sige, at

alle værdier summeres og omregnes til 2,6-xyloidin og med disse antagelser viser beregningerne, at den daglige indtagelse ville være 70,6 µg/person/dag, svarende til 5,1 % af det acceptable niveau målt 12 timer efter lokalbedøvelse – herefter er værdierne faldende med tid efter lokalbedøvelse frem til 48 timer, hvor forsøget blev afsluttet.

Resultaterne i dette forsøg viser, at hvis lidokain kan anvendes til lokalbedøvelse, vil det ikke medføre risiko for den humane sikkerhed, hvis der hver dag hele livet blev spist en "standard food basket" fra en pattegris allerede 12 timer efter kastration. Lovlig anvendelse af Lignovet til lokalbedøvelse ved kastration kræver stadig en MRL-vurdering af EMA, efterfulgt af en bindende beslutning fra EU-kommissionen, samt dansk myndighedsgodkendelse og opdatering for præparatet.

Konklusion

Resultaterne af projektet viser, at hvis lidokain anvendes til lokalbedøvelse af pattegrise i forbindelse med kastration, vil det ikke medføre risiko for den humane sikkerhed, hvis der hver dag hele livet blev spist 100 gram lever, 50 gram nyre, 50 gram hud/fedt og 300 gram muskel (standard food basket) fra pattegris(e) slagtet 12 timer efter kastration. Lovlig brug af Lignovet kræver stadig godkendelse af myndighederne.

Referencer

- [1] Stoltenberg Grove, S., A. Krog Krustup & H. Maribo, 2022. Metoder til lokalbedøvelse af pattegrise ved kastration, Notat nr. 2225, <https://www.landbrugsinfo.dk>
- [2] Skade, L., C. S. Kristensen, M. B. F. Nielsen & L. H. Diness., 2021. Effect of two methods and two anaesthetics for local anaesthesia of piglets during castration. *Acta veterinaria scandinavica* 63(1):1-1. doi: 10.1186/s13028-020-00566-8
- [3] Zöls, S., Ritzmann, M. & Heinritzi, K., 2006. Einsatz einer Lokalanästhesie bei der Kastration von Ferkeln. *Tierärztliche Praxis*; 34 (G):103-106.
- [4] Hansson, M., N. Lundeheim, G. Nyman & G. Johansson., 2011. Effect of local anaesthesia and/or analgesia on pain responses induced by piglet castration. *Acta veterinaria scandinavica* 53(1):34-34. doi: 10.1186/1751-0147-53-34.
- [5] O'Connor, A., R. Anthony, L. Bergamasco, J. Coetzee, S. Gould, A. K. Johnson, L. A. Karriker, J. N. Marchant-Forde, G. S. Martineau, J. McKean, S. T. Millman, S. Niekamp, E. A. Pajor, K. Rutherford, M. Sprague, M. Sutherland, E. von Borell & R. S. Dzikamunhenga, 2014. Pain management in the neonatal piglet during routine management procedures. Part 2: Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. *Animal health research reviews* 15(1):39-62. doi: 10.1017/S1466252314000073.
- [6] Haga, H. A., & B. Ranheim., 2005. Castration of piglets: the analgesic effects of intratesticular and intrafunicular lidocaine injection. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 32(1):1-9. doi: 10.1111/j.1467-2995.2004.00225.
- [7] Barticciotto, L. S., S. P. L. Luna, S. E. R. d. S. Lorena, F. G. Telles & D. A. Berto., 2016. Weight gain, behavioral and cortisol changes after orchietomy with or without local anaesthesia in piglets. *Semina. Ciências agrárias: revista cultural e científica da Universidade Estadual de Londrina* 37(3):1307-1316. doi: 10.5433/1679 0359.2016v37n3p1307.
- [8] Becker, D. E. & K. L. Reed., 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress* 59(2):90-102. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
- [9] Kluivers-Poodt, M., B. B. Houx, S. R. M. Robben, G. Koop, E. Lambooi & L. J. Hellebrekers. 2012. Effects of a local anaesthetic and NSAID in castration of piglets, on the acute pain responses, growth and mortality. *Animal (Cambridge, England)* 6(9):1469-1475. doi: 10.1017/S1751731112000547.
- [10] De Briyne, N., C. Berg, T. Blaha & D. Temple., 2016. Pig castration: will the EU manage to ban pig castration by 2018? *Porcine Health Management*. 2(1):29-29. doi:

- 10.1186/s40813-016-0046-x.
- [11] Kongsted, H., C. L. Nielsen & M. S. Herskin, 2018. Hvordan lokalbedøver man pattegrise før kastration? gennemgang af svenske og danske erfaringer. DCA - Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug, Tjele.
 - [12] Ranheim, B., H. A. Haga & K. Ingebrigtsen., 2005. Distribution of radioactive lidocaine injected into the testes in piglets. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics 28(5):481-483. doi: 10.1111/j.1365-2885.2005.00675.x
 - [13] Vinycomb, T. I. & L. J. Sahhar, 2014. Comparison of Local Anesthetics for Digital Nerve Blocks: A Systematic Review. The Journal of hand surgery (American ed.) 39(4):744-751.e745. doi: 10.1016/j.jhssa.2014.01.017
 - [14] Saller, A. M., J. Werner, J. Reiser, S. Senf, P. Deffner, N. Abendschön, C. Weiß, J. Fischer, A. Schörwerth, R. Miller, Y. Zablotzki, S. Bergmann, M. H. Erhard, M. Ritzmann, S. Zöls & C. Baumgartner, 2020. Local anesthesia in piglets undergoing castration—A comparative study to investigate the analgesic effects of four local anesthetics on the basis of acute physiological responses and limb movements. PloS one 15(7):e0236742-e0236742. doi: 10.1371/journal.pone.0236742
 - [15] Produktresumé Lignovet: <https://vetisearch.dk/spcs/show/233>
 - [16] European public MRL assessment report (EPMAR) for Lidocaine (porcine species) document: EMA/CVMP/393160/2020. [European public MRL assessment report for lidocaine \(europa.eu\)](https://europeanpublicmrlassessmentreport.europa.eu/)
 - [17] [KOMMISSIONENS FORORDNING \(EU\) 2018/ 782 - af 29. maj 2018 - om metodologiske principper for risikovurdering og risikohåndteringsanbefalinger som omhandlet i forordning \(EF\) nr. 470 / 2009 \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/da/TXT/?uri=CELEX:32018R0782) Bilag 2, I.1.3

NAV nr.: 1447

//JAHP//

Deltagere

Erik Bach, Sabine Stoltenberg Grove, Elisabeth Okholm Nielsen, Svend Haugegaard, Line Lund Mogensen.