

Prednisolon-tabletter som førstehjelp ved hoggormbitt

Mange medisinske behandlingsregimer er basert på teoretiske patofysiologiske konsekvensanalyser og klinisk erfaring. Ved hoggormbitt er for eksempel så selvfølgelig regimer som væskebehandling eller serumbehandling ikke basert på randomiserte, kontrollerte studier (RCT). Ormebittbehandling er et område der det diskuteres og teoretiseres mye. Behandling av ormebitt er generelt et kontroversielt tema.

Hva tilsier bruk av prednisolon ut fra dagens teoretiske og eksperimentelle kunnskap om cortikosteroiders virkninger, og hva foreligger av empiri ved bruk av corticosteroider ved ormebitt? Retningslinjene internasjonalt spriker i noen grad, men ikke mer enn mange andre temaer innen human/veterinærmedisinen gjør. Enkelte publikasjons- og lærebokforfattere synes å hevde synspunkter basert på nokså subjektiv synsing og annenhånds litteratur uten referanse til verken egne eller andres originalpublikasjoner basert på klinikk eller forsøk.

Første spørsmål er så om oral tilførsel av prednisolon umiddelbart etter hoggormbitt vil suges opp raskt nok til å ha noen effekt på de inflammatoriske responser på giften. En adekvat teori-basert farmakologisk tilnærming til effekter av prednisolon for de forskjellige symptomer er derfor relevant.

Vesentlig i denne sammenheng er allment anerkjente toksikologiske og farmakologiske fakta: Hoggormgift:

- peak concentration: 1/2 til 4 timer
- halveringstid: 8 timer

Prednisolon gitt oralt, verifisert farmakokinetikk:

- peak concentration: 1/4 - 1 time
- halveringstid: 3 timer

Dette betyr at ved å gi tabletter umiddelbart etter bitt, vil man kunne oppnå relevante serumkonsentrasjoner innen giftreaksjonene er fullt utløst. Det er nettopp ved å gi medikasjonen umiddelbart at man kan bruke normal-opptaks-data, da man ved seinere behandling ikke kan se bort i fra at tarmkinetikken endres som en del av det kliniske forløp. Det er faglig grunnlag for å si at peroral administrasjon gir raskt opptak, og at kliniske data fra parenteral cortikoid-behandling kan anvendes ved peroral prednisolon-behandling etter vanlige anerkjente omregningsfaktorer angående potensen av de ulike corticosteroider.

Cortikosteroiders virkning

Glukokortikoider nedsetter inflammasjon ved å stabilisere lysosomene i neutrofile granulocytter, som derved hindrer degranulering og den resulterende inflammatoriske respons. Videre oppregulerer glukokortikoider antiinflammatoriske gener (produksjon av lipocortin, nøytral endopeptidase, inhibitorer av plasminogen aktivatorer et cetera). Induksjon av antiinflammatorisk protein, lipocortin, hemmer fosfolipase A2 (PLA2) som er en av hovedkomponentene i hoggormgift. Dette hemmer syntese av prostaglandiner og lipooxygenaser. *Den viktigste effekt av cortikoider i forbindelse med slangegift er sannsynligvis blokkering av nettopp PLA2.* (1)

I forbindelse med inflammatoriske reaksjoner er det en rekke cytokiner som induserer reaksjonen. Glukokortikoider er effektive inhibitorer av de aktuelle cytokiner og demper dermed inflammatorisk respons fremkalt av disse (2) Kliniske effekter av prednisolon er således vel dokumentert.

The Golden Hour-prinsippet innenfor klinisk akuttbehandling, det vil si at tidligst mulig behandling, fortrinnsvis som sekundærprofylakse før symptomer kommer, er overordnet den forsinkede behandling. Vårt problem innenfor akuttmedisin er tidsfaktoren - det er tiden som er ødeleggende i forhold til effekt. Omfattende "andre-hjelp" kan ende opp med å medføre mindre effekt enn enkel førstehjelp. "Alt" som kan gjøres av ikke-risikabel førstehjelp innenfor det gyldne time, det vil si i den første time etter hendelsen er viktig.

I det kliniske referanseverket Merck Vet Manual 2006 (3) diskuteres bruk av corticosteroider: *..The use of corticosteroids has been questioned, principally because they alone do not alter the ultimate outcome. They do, however, prolong the clinical course and therefore allow more time in which to institute curative measures (vår utbevelse).* *..Corticosteroids may help to control shock, protect against tissue damage, and minimize the likelihood of allergic reactions to antivenin.*

Tidsfaktoren har alltid hatt spesielt stort fokus i den norske debatten, fordi vi sammenlignet med mange andre land har større tradisjon for langturen i skog med relativt store avstander. Dermed går det ofte lang tid før en kommer frem til dyrlege. I Norge har vi derfor et etablert regime som gir en realistisk mulighet for oral medisinerings umiddelbart etter bitt.

Eksperimentell farmakodynamisk evaluering av rask tilførsel av cortikosteroider

Å måle systematisk den nøyaktige effekten av prednisolon tabletter gitt umiddelbart etter bitt, byr på praktiske og analytiske problemer. Eksempler på variable faktorer er forskjellig bittsted, kroppsvekt, dramatisk variabel mengde gift som sprøytes inn ved bitt og avstanden dyret av praktiske årsaker må bevege seg. Slike variable størrelser gjør slike epidemiologiske studier vanskelig å tolke.

En relevant studie som har forsøkt å korrigere for disse vanskeligheter er den med god grunn tradisjonelt gjengitte, eksperimentelle studien av Halmagyi (4). Her ble slangegift gitt langsomt intravenøst til grupper med sau for nettopp å simulere standardisert opptak fra naturlig bitt. Definerte, standardiserte parametere ble målt under kontrollerte forhold. Man evaluerte effekten av cortikosteroider, antihistamin, væske og antiserum.

Injeksjon av gift forårsaket hemokonsentrasjon, hypoventilering, reduksjon i cardiac output og blodtrykksfall. Cortikosteroider som ble gitt *innen 30 minutter* etter gifttilførsel, resulterte i stabilisering av hemodynamiske parametere innen få minutter.

1 av 24 dyr i denne gruppen døde.

Dyr som fikk corticosteroider først etter 50 til 75 minutter, fikk ingen klinisk bedring før de i tillegg fikk væske.

De dyr som kun fikk antiserum etter injeksjon, viste ingen bedring i disse parametere. 3 av 7 i denne siste gruppen døde.

"In our experiments blood pressure readily responded to conventional therapeutic doses of all types of steroids..." (Halmagyi). Denne studien indikerer at tilstedeværelse av cortikosteroider nettopp gir den virkning man teoretisk kan utlede.

Eksempelvis la Gonzalez (5) frem en studie om behandlingen av 375 husdyr, (hvorav 281 hunder) med ormebitt. Alvorlig syke fikk akuttbehandling som inkluderte corticosteroider. Ingen av disse viste negative virkninger.

Knapp et al. (6) konkluderte at ved eksperimentell tilførsel av gift fra tre forskjellige amerikanske slanger til hund, fikk de som ble tilført cortikosteroider mindre vevsnekrose, lengre overlevelsestid, mindre smerte og bedre almenntilstand, enn gruppen som ikke fikk.

Til dem som måtte være fokusert på at enkelte av de ovenstående studier ikke er fra de aller siste år: Metodologien er solid og relevant for dagens problemstilling. Det er derfor ingen grunn til å tro at nyere tilsvarende studier skulle gi andre resultater.

Dette er etter vår oppfatning rasjonelle argumenter for å opprettholde det eksisterende regime om å tilføre 1-2 mg prednisolon per kilo kroppsvekt oralt *umiddelbart etter bitt som førstehjelp, vel å merke sammen med andre vedtatte tiltak som minimal anstrengelse og så rask veterinærbehandling som mulig.*

1. Hudelson S, Hudelson P. Pathophysiology of snake envenomization and evaluation of treatments. Part III. Compend Contin Educ Pract Vet 1995; 17: 1385-94.
2. Schwiebert LM, Beck LA, Stellato C, Bickel CA, Bochner BS, Schleimer RP. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 143-52.
3. www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/213400.htm&word=snakebite (3.april 2006)
4. Halmagyi DF, Starzecki B, Horner GJ. Mechanism and pharmacology of shock due to rattlesnake venom in sheep. J Appl Physiol 1965; 20: 709-18.
5. Gonzalez D. Snakebites in domestic animals. Toxicon 1990;28: 149
6. Knapp WA, Flowers HH. Treatment of poisonous snakebite in the dog with cortisone acetate. Vet Med 1956; 51: 475-8.

Geir Erik Berge
for Lifeline as

Dette innlegget er en fortsettelse av saken som stod i NVT nr. 3, 2006, s. 164 (Red.).