

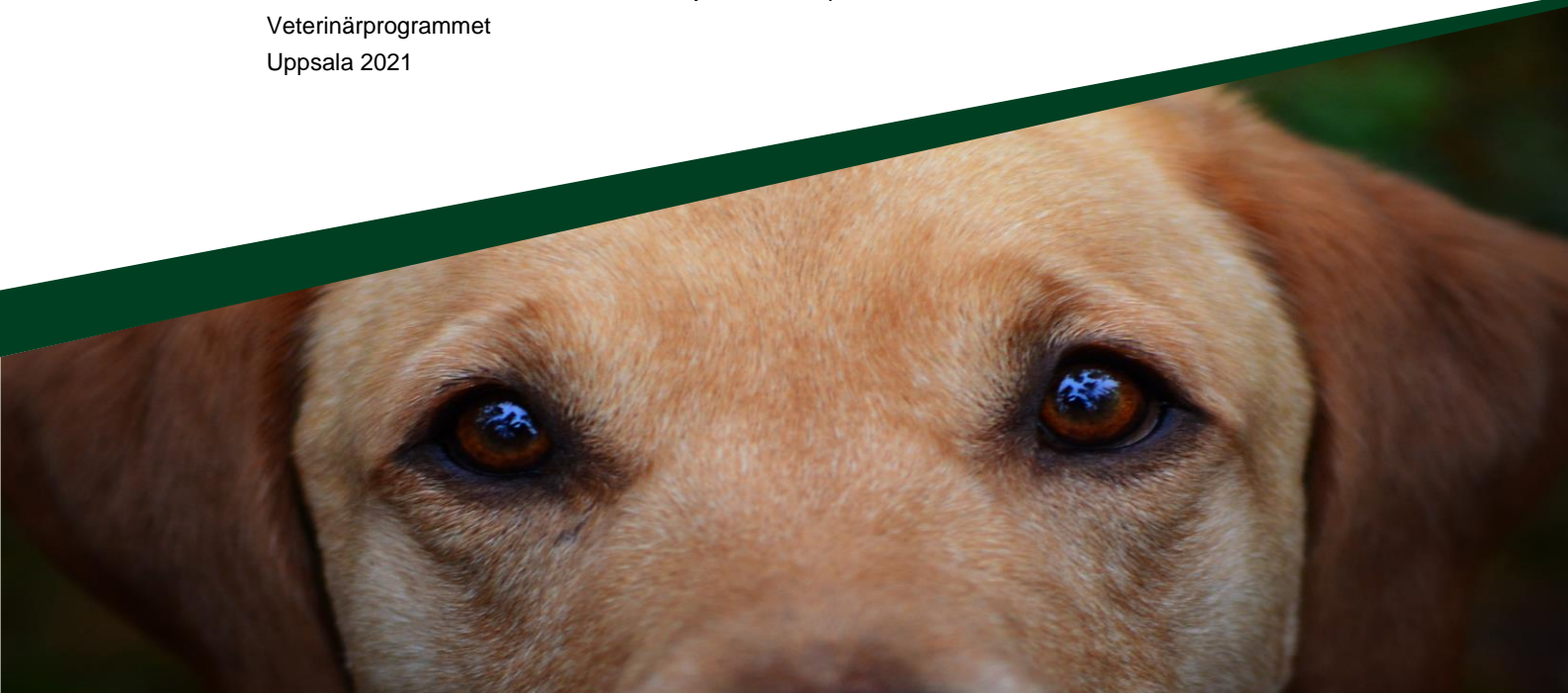


UCII® och Cartrophen vet. som behandlingsalternativ vid osteoartrit hos hund

UCII® and Cartrophen vet. as treatment option for canine osteoarthritis

Elsa Alkelin

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2021



UCII® och Cartrophen vet. som behandlingsalternativ vid osteoartrit hos hund

UCII® and Cartrophen vet. as treatment option for canine osteoarthritis

Elsa Alkelin

Handledare: Carl Ekstrand, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Bitr. handledare: Anna Bergh, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator: Eva Tydén, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 30 hp
Nivå och fördjupning: A2E
Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod: EX0869
Program/utbildning: Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2021
Omslagsbild: Elsa Alkelin

Nyckelord: UCII, Cartrophen vet., osteoartrit, hund, tryckmätningsskiva, hälta, CMI, CBPI, HCPI, kosttillskott, smärta

Key words: UCII, Cartrophen vet., osteoarthritis, dog, pressure mat technology, lameness, CMI, CBPI, HCPI, joint supplement, pain

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här: <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Osteoartrit (OA) är en utbredd sjukdom hos hund som affekterar drygt en femtedel av hela populationen. Sjukdomen är kronisk och självdrivande, där fokus inom dagens veterinärmedicin ligger på smärtlindring och där det är möjligt kirurgiskt åtgärda eventuellt primär bakomliggande leddefekt.

Det föreligger ett stort behov av att utvärdera substanser som kan interferera med sjukdomsprogressionen, så kallade disease modifying osteoarthritis drugs (DMOAD). I denna studie utvärderades två substanser som i litteraturen beskrivits interferera med den inflammation som driver på progressionen av OA. Odenaturerad kollagen typ II, UCII®, är ett kosttillskott som vid daglig oral tillförsel via oral toleransutveckling visat sig kunna minska smärta associerad med OA. Cartrophen vet. är ett godkänt läkemedel med indikation att behandla smärta och hälta vid osteoartrit. Till författarens kännedom saknar vetenskapliga publikationer där objektiva mätmetoder för hälta använts för att utvärdera respons.

Tio hundar inkluderades i studien; fem hundar gavs UCII® dagligen och fem hundar behandlades med Cartrophen vet. enligt *lege artis*. Substansernas respons kvantifierades objektivt med en tryckmätningsskiva och subjektivt med smärtprotokoll. Syftet var att utvärdera samt jämföra en hypotiserad behandlingseffekt hos hundar med OA. Med en tryckmätningsskiva (Tekscan High sensitivity Walkway) undersöktes ground reaction forces (GRF), där statisk bearbetning av data gjordes på peak vertical force (PVF). Som subjektiva mått användes smärtprotokoll: Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) och Canine Brief Pain Inventory (CBPI), där djurägarna fick skatta smärtrelaterade beteenden hos sina hundar.

Studien förlöpte 120 dagar. Vid dag 0 samt 120 skedde insamlandet av såväl objektiv som subjektiv data. Inga signifikanta skillnader med avseende på hältrespons kunde dras, varken för respektive grupps utgångsvärden jämfört med ingångsvärden eller i jämförelse mellan grupperna. Dock noterades en möjlig negativ trend i PVF vid dag 120 gentemot dag 0 hos bägge grupper. CBPI hade en signifikant korrelation till resultatet från tryckmätningsskivan. De relativt små behandlingsgrupperna är en svaghet i studien som gör att diskreta förändringar i hur hundarna belastar sina extremiteter inte går att påvisa med statistisk signifikans. För ett mer tillförlitligt resultat, där ett samband om faktisk behandlingseffekt skulle kunna påvisas, behövs en större studiepopulation.

Nyckelord: UCII, Cartrophen vet., osteoartrit, hund, tryckmätningsskiva, hälta, CMI, CBPI, HCPI, kosttillskott, smärta

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a common disease that affects around one fifth of the dog population. The disease is chronic and self-perpetuating with the focus in today's veterinary medicine lying in analgesia and, where possible, surgically intervene to amend any primary structural joint disorder.

There is a great need to evaluate substances which can interfere with the progression of the disease, so called disease modifying osteoarthritis drugs (DMOAD). The main objective of this study was to evaluate the effect of two substances in the literature previously described to be able to interfere with the inflammation associated with OA. Undenatured type II collagen, UCII®, is a joint supplement that given daily orally has shown to be able to decrease OA associated pain. Cartrophen vet. is a drug labelled to dogs with OA. However, to the best of the authors' knowledge, the effect has not been evaluated using objective measurements.

Ten dogs were included in the study; five dogs were given UCII® daily and five dogs were treated with Cartrophen vet. according to the summary of product characteristics. The response was quantified using objective and subjective measurements, with the main aim to evaluate and compare a hypothesized treatment effect in dogs suffering from OA. By means of a pressure mat (Tekscan High sensitivity Walkway) ground reaction forces (GFR) were objectively registered. Subjective measurements were owner assessments of pain prior to and after treatment, using two validated protocols: Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) and Canine Brief Pain Inventory (CBPI).

The study period was 120 days. At day 0 and at day 120 respectively, collection of objective and subjective data was performed. In both treatment groups there was a negative trend in GFR at day 120 in comparison to day 0. However, no statistically significant result regarding lameness response was observed neither within groups nor between groups at any time. CBPI was found to have a significant correlation to the result from the pressure mat. The relatively small number of dogs in each treatment group is a limitation of the study. In order to increase statistical power and possibly significant result indicating treatment response within or between groups larger study groups are required.

Keywords: UCII, Cartrophen vet., osteoarthritis, dog, pressure mat technology, lameness, CMI, CBPI, HCPI, joint supplement, pain

Förord

Osteoartrit är en sjukdom som jag redan hunnit stöta på ofta i mitt kliniska arbete som tillförordnad veterinär, hos vänners hundar samt även hos min egen hund. Min hund, Acho, utvecklade osteoartrit i ena armbågsleden till följd av en medfödd utvecklingsrubbing (medial coronoid disease).

Diagnosen ställdes innan han hunnit fylla ett år och jag valde då att skriva mitt kandidatarbete om armbågsledsdysplasi och osteoartrit i syfte att få mer förståelse för sjukdomen och dess förlopp.

Då de terapier som erbjuds är inriktade på att lindra smärtan förenlig med sjukdomen och förändringarna i leden är irreversibla drabbades jag av en känsla av hopplöshet. Det är svårt att acceptera att en ung hund med hela livet framför sig drabbas av en sjukdom och samtidigt inse att det saknas evidens för att på ett konkret sätt faktiskt kunna förbygga en försämring.

När det således blev dags att välja examensarbete visste jag att jag ville studera substanser som tidigare i litteraturen beskrivits kunna ha en effekt som interfererar med sjukdomsprogressionen. Det var också viktigt att substanserna skulle ha en fördelaktig biverkningsprofil, för att möjliggöra en säker och livslång administrering som utan större övervägande även kunde sättas in till yngre individer. Jag valde att titta närmre på ett kosttillskott, UCII®, vars beskrivna verkningsmekanism är oral toleransutveckling. Att kunna dämpa ledinflammation via en oral immunisering med en av ledbroskets huvudkomponenter tyckte jag lät både intressant och lovande.

Natriumpentosanpolysulfat (NaPPS) är en substans som är godkänd som läkemedel under namnet Cartrophen vet. Dess beskrivna farmakodynamiska egenskaper låter nästan lite för bra för att kunna vara sant och efter att ha läst igenom publicerade artiklar fann jag ingen egentlig evidens för respons.

Genom att studera behandlingssvar i form av belastning, rörelsemönster samt validerade smärtprotokoll så var min förhoppning att kunna utvärdera och jämföra en faktisk effekt hos bägge substanser.

I mitt arbete kommer ni att få läsa mer om vad jag fann samt hur jag resonerar kring resultatet jag fick.

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	11
Figurförteckning.....	12
Förkortningar	13
1. Inledning.....	15
2. Litteraturöversikt	17
2.1. Synovialleder	17
2.2. Osteoartrit.....	18
2.2.1. Klinisk presentation och diagnostik.....	19
2.3. Objektiva mätmetoder av smärta	20
2.3.1. Tekscan High sensitivity Walkway.....	21
2.4. Subjektiva mätmetoder av smärta.....	22
2.4.1. Kliniska metrologi-instrument.....	22
2.4.2. Helsinki Chronic Pain Index.....	23
2.4.3. Canine Brief Pain Inventory	23
2.5. UCII®.....	24
2.6. Cartrophen vet.....	25
3. Material och metod.....	26
3.1. Studieprotokoll.....	26
3.1.1. Statistik	28
4. Resultat.....	30
5. Diskussion.....	38
Referenser.....	44
Tack	52
Populärvetenskaplig sammanfattning	53
Bilaga 1.....	55
Bilaga 2.....	57
Bilaga 3.....	59

Bilaga 4.....	60
Bilaga 5.....	61

Tabellförteckning

Tabell 1. Översiktstabell över till dags dato publicerad validering av Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) samt Canine Brief Pain Inventory (CBPI). ...	23
Tabell 2. Studiepopulation U-gruppen. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF=höger fram, HB= höger bak. T0=uppstart dag 0, T120=avslut dag 120.	30
Tabell 3. Studiepopulation C-gruppen. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF=höger fram, HB= höger bak. T0=uppstart dag 0, T120=avslut dag 120.	31
Tabell 4. Hastighetstabell över de mätningar som selekterades för analys från uppstart (U) respektive avslut (A) i cm/s avrundade till en decimal. Gröna färger (kursiv) indikerar en ökning i hastigheternas medelvärde μ dag 120 gentemot dag 0, röd färg (fetad stil) indikerar en sänkning i medelhastigheten dag 120 (T120) gentemot dag 0 (T0).....	32
Tabell 5. Differens i peak vertical force (PVF) dag 0 gentemot dag 120 hos U-gruppen (1-5) samt C-gruppen (6-10).	35
Tabell 6. Poäng i Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) dag 0 (T0) och dag 120 (T120) för grupp U (1–5) samt C (6–10). Röd, fetad text indikerar att djurägaren upplevt en försämring i smärtrelaterade beteenden, grön kursiv text visar att djurägaren upplevt en förbättring hos sin hund.	36
Tabell 7. Poäng i Canine Brief Pain Inventory (CBPI) dag 0 (T0) och dag 120 (T120) för grupp U (1–5) samt C (6–10). Röd, fetad text indikerar att djurägaren upplevt en försämring i smärtrelaterade beteenden, grön kursiv text visar att djurägaren upplevt en förbättring hos sin hund.	37
Tabell 8. Shapiro-Wilks' test av 1: samtliga hastigheter (n=40), 2: samtliga mätningar inom U-gruppen (n=20), 3: samtliga mätningar inom C-gruppen (n=20), 4: samtliga mätningar dag 0 (n=20), 5: samtliga mätningar dag 120 (n=20).	37

Figurförteckning

- Figur 1. U-gruppens förändringar i peak vertical force (y) och vertical impulse (x) dag 0 gentemot dag 120.....33
- Figur 2. Boxplot över U-gruppens peak vertical force (PVF) i osteoartritaffecterad extremitet. De vertikalt löpande linjerna illustrerar det högsta respektive det lägsta värdet. Boxen visar spridningen mellan q1 och q3: de tre övriga observationerna. Den streckade linjen visar medelvärde och den heldragna linjen visar median (q2).....33
- Figur 3. C-gruppens förändringar i peak vertical force (y) och vertical impulse (x) dag 0 gentemot dag 120.....34
- Figur 4. Boxplot över C-gruppens peak vertical force (PVF) i artrosdrabbad extremitet. De vertikalt löpande linjerna illustrerar det högsta respektive det lägsta värdet. Boxen visar spridningen mellan q1 och q3: de tre övriga observationerna. Den streckade linjen visar medelvärde och den heldragna linjen visar median (q2).....34
- Figur 5. Boxplot över differens i PVF hos U-gruppen gentemot C-gruppen. De vertikalt löpande linjerna illustrerar det högsta respektive det lägsta värdet. Boxen visar spridningen mellan q1 och q3: de tre övriga observationerna. Den streckade linjen visar medelvärde och den heldragna linjen visar median (q2).....35

Förkortningar

OA	Osteoartrit
OAE	Osteoartritaffekterad extremitet
OABP	Osteoartritaffekterat benpar
GFR	Ground force reactions
PVF	Peak vertical force
VI	Vertical impulse
CMI	Kliniska metrologi-instrument
HCPI	Helsinki Chronic Pain Index
CBPI	Canine Brief Pain Inventory
T0	Dag 0 i studien, utvärdering före behandling
T120	Dag 120 i studien, utvärdering efter behandling

1. Inledning

Osteoartrit (OA) är en utbredd, smärtsam sjukdom som drabbar drygt 20 % av våra hundar (Cimino Brown, 2017). OA kan uppstå primärt eller sekundärt till alla typer av tillstånd som stör den normala ledfysiologin (Pettitt & German, 2015).

OA anses vara en normal process i en åldrande led, där slitage sker gradvis och på så sätt möjliggör en funktionell anpassning där mindre förslitningsskador kan kompenseras för med en ökad mängd extracellulär matrix (Jubb & Kennedy, 2013). Hos hund är OA vanligt förekommande även hos unga individer. Det degenerativa förloppet utlöses och accelereras av primära, ärftliga sjukdomar så som olika typer av höftledsdysplasier eller armbågsledsdysplasier (Mele, 2007). En del hundraser är mycket hårt belastade av utvecklingsrubbingar som medför skeletala eller artikulära defekter och därmed även sekundär OA (SKK, 2016). Sekundär OA, där de biomekaniska krafterna på ledens ingående ytor är förändrade, är den vanligaste formen av OA (Mele, 2007).

På grund av ledbroskets begränsade förmåga att regenerera är den inflammatoriska sjukdomen kronisk (Jubb & Kennedy, 2013; Sokolove & Lepus, 2013). De tillgängliga behandlingsalternativen är inriktade på att lindra smärtan hos den drabbade hunden, operativa ingrepp kan även utföras med intention att bromsa förloppet i affekterad led.

Den vid OA konventionellt använda och dokumenterat effektiva läkemedelsgruppen, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), kan orsaka flera allvarliga biverkningar. Skador som NSAID kan ge upphov till är främst gastrointestinala, mer sällan så förekommer även toxisk påverkan på njurar och lever. Befintliga sjukdomstillstånd i dessa organ kan utgöra ytterligare en ökad risk för att drabbas av biverkningar (Hunt *et al.*, 2015). Livshotande gastrointestinala skador, som perforerande magsår, är en ovanlig biverkning men kan drabba hundar trots frånvaro av kända riskfaktorer (Enberg *et al.*, 2006). Biverkningar kan uppstå vid såväl kort som långvarig behandling. Vid långvarig behandling kan milda gastrointestinala biverkningar uppkomma hos en stor andel hundar som behandlas med vissa typer av NSAID (Reymond *et al.*, 2012). För hundar som har kända riskfaktorer, eller parallella sjukdomstillstånd som kräver medicinering med glukokortikoider, utgör

riskerna att drabbas av iatrogena skador av NSAID en reell fara. Vidare så kan även förekomst av milda biverkningar samt en utbredd oro för allvarigare sådana utgöra ett problem gällande djurägares vilja att bruka NSAID i den dos och behandlingstid som hunden behöver för att säkerställa god analgesi och därmed ett gott djurskydd (Belshaw *et al.*, 2016).

Svårigheterna med att kunna erbjuda adekvat, livslång och säker smärtlindring till hundar med OA utgör därmed ett globalt djurväl-färdsproblem. Den invalidisering de senare stadierna av OA medför är ytterligare en viktig aspekt att ta hänsyn till hos drabbade hundar. Det finns ett stort behov av att utforska och validera en farmakologisk respons hos substanser som kan tänkas interferera med sjukdomsförloppet och bryta den självdrivande inflammationen: så kallade disease modifying osteoarthritis drugs (DMOAD).

I denna studie jämförs och utvärderas effekten av två substanser med fördelaktig biverkningsprofil (Hannon *et al.*, 2003; DeParle *et al.*, 2005) som tidigare beskrivits i litteraturen som potentiella DMOAD: UCII® samt natriumpentosanolysulfat (Cartrophen vet.) (Ghosh, 1999; Saini *et al.*, 2019). UCII® är ett patenterat kosttillskott vars dokumenterade antiinflammatoriska effekt sker genom oral toleransutveckling. Daglig dosering med kosttillskottet minskar smärtsensationen och gör att hunden lägger mer vikt på ben vars leder är affekterade av OA (Gupta *et al.*, 2011). Cartrophen vet. är ett godkänt läkemedel som har visats kunna stimulera effekten av såväl hyaluronsyra som proteoglykaner samtidigt som det hämmar proteolytiska enzymer.

Syftet med studien är att kvantifiera och jämföra eventuell farmakologisk respons i leder affekterade av OA. Bägge preparat saknar primär, analgetisk verkan varvid studiens syfte är att undersöka om de genom att minska hälta samt djurägarobserverade smärtbeteenden förknippade med OA kan ha en immunomodulerande funktion och alltså bromsa progressionen av klinisk OA, vilket skulle styrka deras relevans som potentiella DMOAD.

2. Litteraturöversikt

2.1. Synovialleder

Synovialleder, även kända som äkta leder, kan fördelas i grupper efter antal ingående ben, ledens rörelseaxel eller formen på ledytan. Gemensamt för samtliga synovialleder är att de omfattar en ledkapsel, en ledhåla samt hyalint ledbrosk. Det sistnämnda är fast adherent till det subkondrala ben som täcker epifyserna på ledens ingående ben. Ledkapseln utgörs utvändigt av ett fibröst lager, stratum fibrosum. Det fibrösa lagrets grovlek utvecklas och anpassas efter de mekaniska krafter som leden utsätts för. Det fibrösa ytterhöljet kan förstärkas ytterligare av olika ledkapselligament. Då stratum fibrosum är rikligt innerverat kan ett ökat tryck inifrån leden, exempelvis vid en ökad mängd synovia vid osteoartit, orsaka kraftig smärta. Ledkapselns innersta lager är synovialmembranet, stratum synoviale. Membranet är arrangerat i såväl villi som veck och utgörs av synovialceller, blodkärl och nerver. Synovialmembranet är essentiellt för leden då det producerar friktionshämmande synovia som tillhandahåller näring till ledbrosket. Synovian utgörs av hyaluronsyra, glukos, elektrolyter och proteiner och fyller den ledhåla där två eller fler ben möts och ger en rörelseaxel (König & Liebich, 2009).

Ledbrosket kan delas in i fyra olika lager: det yttre, intermediära, radiella samt kalcifierade lagret. Ledbrosket består av extracellulärt matrix (ECM) och kondrocyter, där det förstnämnda utgör huvudkomponenten. Kondrocyterna är specialiserade celler som producerar ledbroskets ECM. Cellerna ligger inbäddade i ECM, vilket skyddar dem mot de biomekaniska krafter som leden ständigt utsätts för. Kondrocyternas begränsade förmåga att regenerera gör att skador på ledbrosket har begränsad möjlighet att läka. I en frisk led balanseras degraderingen av makromolekyler i ECM med syntetisering av nya i en homeostas beroende av att leden brukas och belastas. Den stora mängden proteoglykaninbundna vatten i ECM ger det hyalina brosket flexibilitet och viskoelasticitet. Vätskan gör att brosket vid kraftapplikering kan genomgå reversibel deformation, vilket möjliggör kraftabsorption samt intrakondral diffusion av metaboliter (König & Liebich, 2009).

Ledbroskets torrs substans domineras av ett extensivt kollagennätverk, där kollagen typ II utgör mellan 90–95 % av nätverkets fibrer. Kollagen är makromolekyler uppbyggda av polypeptider. Peptiderna är arrangerade i helixstrukturer, tätt sammanvävda i fibriller som i sin tur tillsammans utgör större fiberbuntar. Nätverkets strukturella integritet är beroende av olika typer av adapterproteiner. Kollagenet är den komponent som stabiliserar ledbrasket samt gör det motståndskraftigt mot dragkraft (Fox *et al.*, 2009).

2.2. Osteoartrit

Osteoartrit (OA) är en kronisk, självdrivande ledsjukdom som uppskattas affektera drygt 20 % av hundpopulationen (Cimino Brown, 2017; Meeson *et al.*, 2019). Sjukdomen påverkar och omfattar alla synovialledens delar: ledkapsel, synovia, brosk och subkondralt ben. OA initieras av en akut, subakut eller kronisk vävnadsskada som inducerar ett inflammatoriskt svar, vilket i sin tur resulterar i ytterligare vävnadsskada (Sokolove & Lepus, 2013). Bakomliggande etiologier innefattar alla typer förändringar som ger direkt skada på ledbrasket, skapar instabilitet i leden eller på annat sätt resulterar i alternerade intraartikulära kontaktytor. Detta inkluderar utvecklingsrubbingar, trauman eller överbelastning av leden eller någon av dess ingående, stabiliserande strukturer. OA utlöst av typ av förändring i ledens biomekaniska krafter klassificeras som sekundär OA och är den i särklass vanligaste formen hos hund (Pettitt & German, 2015). Den primära formen av sjukdomen är ovanlig hos hund och orsakas av felaktig sammansättning av ledbrasket (Vaughan-Scott & Taylor, 1997).

Inflammationen som uppstår i brosket medför att homeostasen mellan anabola och katabola processer störs och produktionen av nytt ECM inhiberas. Den fortgående inflammationen i leden medför slutligen till att kondrocyterna misslyckas med att kompensera för skadorna (Barreto *et al.*, 2020). När ECM förlorar sin strukturella integritet minskar även broskets förmåga att genomgå reversibel deformation. Således avtar den stötdämpande förmågan i leden och i takt med fortsatt belastning uppstår mikrofissurer och ledbroskets nötning drivs på så att bitar av ECM slits loss. När ledbrasket nöts bort uppstår friktion mellan ledens ingående ben; inflammationen tilltar och den sker en skleros av det subkondrala benet. I takt med att inflammationen fortskrider förlorar leden sin normala form och ledhålan minskar. Periostala benpålagringar, osteofyter, bildas på de platser ledens yttre strukturer fäster in till benen (Bland, 2015).

Sjukdomen är progressiv och kan delas in i fyra olika faser, där de första två klassificeras som mild OA, den tredje fasen måttlig OA och slutfasen kraftig OA. I den

första fasen är förändringarna mest framträdande i ledbrösket, där fortsatt biomekaniskt stimuli driver på inflammationskaskaden. I den andra sjukdomsfasen börjar osteocyter bildas, de inflammatoriska förändringarna är då detekterbara med hjälp av röntgendiagnostik. Benpålagringarna interfererar med ledens normala rörelseaxel (Bland, 2015), de är dock inte nödvändigtvis associerade med hundens kliniska besvär (Pettitt & German, 2015). I den tredje sjukdomsfasen är ledhålan minskad och friktion uppstår mellan subkondralt ben, benvävnaden svarar på den ökade belastningen med skleros. I sjukdomens slutstadium är ledbrösket till övervägande del bortroderat av den kroniska inflammationen, ledens rörlighet är också kraftigt nedsatt (Bland, 2015).

Det medfödda immunförsvaret anses ha en essentiell roll i progressionen av OA (Sokolove & Lepus, 2013). Makrofager i synovialmembranet har en betydande roll i att frisätta de cytokiner som driver på inflammationen (Bondeson *et al.*, 2006). I den inflammatoriska miljön frisätts även enzymer som degraderar ECM. Det föreligger en tydlig koppling mellan graden OA och skadorna på ledbrösket: en långt gången OA är alltid associerad med broskskador (Farrell *et al.*, 2014). En förlust av kollagen typ II i de yttre broskdelarna är det vanligaste histopatologiska kännetecknet för sjukdomen (Firner *et al.*, 2017). Vävnadsskadorna i brosket medför en utsöndring av damage associated molecular patterns (DAMP) som binder in till receptorer och medverkar i det inflammatoriska svaret (Sokolove & Lepus, 2013). Cytokinmiljön i leden orsakar ett ökat vaskulärt läckage och plasmaproteiner som verkar som autoantigener läcker ut i synovian (Stahel *et al.*, 2007; Sohn *et al.*, 2012). Det finns en stor heterogenitet i sammansättningen av representerade immunförsvarsceller vid OA. I det hyperplastiska synovialmembranet uttrycks T- och B-lymfocyter, mastceller samt NK-celler (Bland, 2015). På humansidan har det konstaterats att immunoglobuliner och immunoglobulinkomplex mot matrixkomponenter i brosk, synovia och plasma. OA anses idag vara en komplex, inflammatorisk sjukdom som involverar både det medfödda och adaptiva immunförsvaret (Haseeb & Haqqi, 2013).

2.2.1. Klinisk presentation och diagnostik

De kliniska kännetecknen för osteoartit (OA) är ospecifika. Den vanligaste sjukdomsyttningen är att hunden är stel eller halt efter vila. Sjukdomsyttningen tenderar att bli mindre märkbar vid fysisk aktivitet för att sedan accentueras igen när hunden varit immobil (Pettitt & German, 2015). Den hälta som hundar kan få till följd av OA kan vara progredierande eller uppkomma akut, i samband med fysiskt ansträngande arbete. Det är även möjligt att se en förändring i affekterade hundars aktivitetsmönster; de kan undvika att utföra exempelvis hopp (Pettitt & German, 2015) eller så kan de sänka sin aktivitetsnivå. En aktivitets-sänkning kan orsaka viktuppgång med försämring i sjukdomstillståndet som följd (Vaughan-Scott & Taylor

1997; Bland, 2015). Kyla och hastiga förändringar i hundens aktivitet, där optimal biomekanisk adaptation i led- och intilliggande stödjevävnad inte hinner ske, är andra faktorer associerande med försämring (Vaughan-Scott & Taylor, 1997).

Det första steget i diagnosticering av OA är att djurägaren observerat kliniska symptom i hemmet som denne delger till veterinär: anamnes. Vid en ortopedisk undersökning kan hunden ge uttryck för smärta vid palpation eller manipulation av drabbad led. Smärtan kan visa sig genom att hunden försöker dra sig undan, gnäller eller på annat sätt markerar (Bland, 2015). Vid palpation är det möjligt att finna en för tjockad ledkapsel, ökad volym synovia i ledhålan samt värme. Vid manipulation av led förekommer krepitation samt ett nedsatt rörelseomfång (Read, 2002). Vid en rörelseundersökning är det lättast att observera hälta hos hunden när den rör sig på ett rakt spår mot eller ifrån bedömande veterinär. Bakbenschälta identifieras genom att iakta det avstånd från mittlinjen som benen sätts i marken; den extremitet hunden avlastar placeras längre ut från kroppens mittlinje (Cook & Arnoczky, 2001). Vid diagnostik av bakbenschälta går det även att identifiera en ökad bäckenrörelse i dorsal riktning på drabbad sida i samband med att bakbenet belastas, svansen kan då lyftas synkront med bäckenet. Vid frambenschälta lyfter hunden huvudet då smärtande extremitet belastas, detta ger hunden en nickande huvudrörelse genom stegcykeln (Worth, 2013). Ytterligare observationer som underlättar diagnostik är palpation av muskelgrupper för att identifiera atrofier samt lateral iakttagelse av rörelser där ledomfång studeras (Cook & Arnoczky, 2001). Vid lateralobservation är det även möjligt att notera en förkortad steglängd och belastningstid på det halta benet (Worth, 2013).

De röntgenfynd som förekommer vid OA är relativt ospecifika. Det är möjligt att identifiera osteofyter, skleros, mjukdelssvullnad, ledeffusion, inkongruens samt intraartikulär mineralisering. Mängden benpålagringar som bildas kan variera beroende på vilken typ av led som är drabbad. Vissa raser tycks även vara mer benägna att bilda osteofyter än andra (Pettitt & German, 2015). Att korrelera såväl palpatoriska som radiologiska fynd till hälta har visat sig vara svårt (Read 2002; Pettitt & German, 2015). En anledning till detta är de multipla, innerverade strukturer involverade i en led kapabla till att generera smärta. Trots att förekomst av osteofyter kan användas för att diagnosticera OA hos hund så bör röntgendiagnostik således främst betraktas som ett hjälpmedel, där fynd korreleras med klinisk bild innan slutsatser dras med avseende på behandling och prognos (Read, 2002).

2.3. Objektiva mätmetoder av smärta

Utöver svårigheterna med att korrelera såväl palpatoriska som radiologiska fynd med klinisk bild så har det även visat sig att visuell bedömning av hältor är ett

trubbigt och opålitligt mått för såväl kvantifiering som identifiering av hälta (Evans *et al.*, 2005). Trav är den gångart som bör användas för att med störst framgång kunna detektera en hälta, då det är den enda gångart där varken fram- eller bakben får hjälp av kontralateralt ben att bära vikt (Carr & Dycus, 2016). Det råder ingen konsensus i vilken metod som är bäst lämpad att utvärdera OA-medierad smärta hos hund. Det finns idag tillgång till välutvecklade verktyg för att mäta patologiska förändringar i rörelsemönster, vars känslighet möjliggör detektion och monitorering av även subtila sjukdomstecken (Evans *et al.*, 2005).

2.3.1. Tekscan High sensitivity Walkway

Tekscan High sensitivity Walkway (THSW) är en typ av tryckmätningsskiva. Tryckmätningsskivor är ett väldokumenterat och validerat verktyg för att analysera normala så väl som avvikande rörelsemönster hos hund (Lascelles *et al.*, 2006; Gordon-Evans *et al.*, 2009; Lequang *et al.*, 2010; Light *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011; Riialand *et al.*, 2012). Tryckmätningsskivor är en av flera olika metoder genom vilka det är möjligt att kvantifiera ground reaction force (GFR): trycket ett underlag utövar på den massa den har kontakt med. THSW är uppbyggd av ett kontinuerligt nätverk av tryckkänsliga sensorer som mäter vertikal kraft. Tryckmätningsskivornas förmåga att kvantifiera vertikal kraft har validerats mot så kallade ground force plates (Ard *et al.*, 2019), vilket anses vara gyllene standard inom området.

Känsligheten i mattan är beroende av antal sensorer per ytenhet och mäter kontinuerligt belastning över tid, vilket möjliggör differentiering och utvärdering av krafter mellan och inom individuella tassavtryck. Användningsområden för THSW är bland annat detektion av hälta samt möjlighet att utvärdera förbättring, med avseende på alla typer av rörelseasymmetrier, efter en insatt behandling. Viss kontralateral asymmetri i trav är frekvent förekommande även hos friska hundar (Budberg *et al.*, 1993). Det är därför vanligt att peak vertical force (PVF) och vertical impulse (VI) utvärderas, då dessa parametrar har konstaterats ha en tydlig korrelation till hälta (Oosterlinck *et al.*, 2011). PVF är det maximala trycket under tiden en tass är i marken. VI är kraften applicerad på var tass i förhållande till den tid som tassens befinnet sig i kontakt med underlaget (Schnabl-Feichter *et al.*, 2017).

Nackdelar med metoden är att hundens generella beteende har mycket stor betydelse för hur den rör sig och därmed vad mattan registrerar. Hunden presenteras för en ny yta, en främmande miljö och nya människor. Ytterligare faktorer som kan påverka hundens rörelsemönster är yttre kraft från koppel, hastigheten med vilket den rör sig, fokus på hundförare eller en extern belöning (Voss *et al.*, 2010; Keebaugh *et al.*, 2015). När mätningar jämförs över tid är det således viktigt att säkerställa att djuret rör sig med blicken fäst framåt i en jämn hastighet. Är avsikten att studera förändringar mellan olika mättillfällen är det essentiellt att hastigheten från

de olika tillfällena överensstämmer; då hastigheten står i direkt korrelation med kraft, tiden varje tass är i mattan samt hundens steglängd. Hans *et al.* (2014) fastställde att hastighetsintervall mellan 150–200 cm/s, 180–220 cm/s samt 190–220 cm/s ger väl överensstämmande värden med avseende på PVF samt VI.

Tillvänjning vid mätutrustning är nödvändig för att få en tillförlitlig mätning. Då många faktorer i beteende påverkar rörelse och därmed belastning kan det vara svårt att vid ett isolerat tillfälle dra slutsatser om den individuella hundens rörelsemönster. Utöver detta så har skillnader i rörelsemönster hos friska hundar av olika raser påvisats (Carr *et al.*, 2015). Tryckmätningsskivor ger dock väl överensstämmande kinetisk data vid upprepade mätningar hos samma hund, vilket gör den till ett lämpligt verktyg att utvärdera förändringar över tid (Lascelles *et al.*, 2006; Lequang *et al.*, 2010).

2.4. Subjektiva mätmetoder av smärta

2.4.1. Kliniska metrologi-instrument

Inom humanmedicinen brukas validerade, standardiserade sätt att skatta kronisk smärta med hjälp av olika kliniska metrologi-instrument (CMI). Patienten får då utifrån sina egna upplevelser besvara en sekvens av frågor som sedan poängsätts (Walton *et al.*, 2013). Syftet med dessa undersökningar är att erhålla ett mått på patientens hälsotillstånd som kan följas över tid (Melin, 2020). Inom veterinärmedicinen är just djurägaranamnes essentiell i uppföljningen av djur med kronisk smärtproblematik. Genom att djurägaren rapporterar förändring i olika smärtrelaterade beteenden kan veterinären utforma och anpassa fortsatt behandling på bästa sätt. Trots att en stor del av det medicinska beslutsfattandet alltså sker med hänsynstagande till djurägaruppgifter så brukas sällan CMI rutinmässigt i det kliniska arbetet. På senare tid vägs dock CMI allt mer in i effektutvärderingen i kliniska prövningar (Canapp *et al.*, 2016).

Validering av CMI kan delas in i fyra huvudkategorier. Face-validitet, vilket kan beskrivas som det första intrycket av instrumentet, undersöker huruvida det faktiskt mäter vad det är avsett att mäta. Detta granskas vanligen av experter inom området samt av instrumentets tilltänkta målgrupp. Innehållsvaliditet besvarar frågan om något saknas som hade tillfört ytterligare värde; detta sker vanligen genom en granskningsprocess. Begreppsvaliditet testar hur väl författarens teoretiserade konstruktion av vad instrumentet mäter sammanfaller med den reella konstruktionen. Detta kan utvärderas genom att instrumentet brukas av olika grupper med separata, kända sjukdomstillstånd. Resultatet jämförs sedan med det från liknande instrument. Kriterievaliditet jämför hur väl utfallet från instrumentet sammanfaller med

ett standardiserat mått på kliniska besvär. Jämförelsen gör oftast mot ground reaction forces från exempelvis tryckmätningmattor. Validiteten hos CMI beror även på tillförlitlighet i att samstämmigt gradera en given nivå av kliniska besvär samt reproducerbarheten av resultatet (Walton *et al.*, 2013). Det finns idag flertalet på olika sätt validerade CMI som används för att skatta allvarlighetsgrad av osteoartrit (OA) hos hund. Två frekvent använda, validerade smärtprotokoll är Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) samt Canine Brief Pain Inventory (CBPI) (tabell 1).

Tabell 1. Översiktstabell över till dags dato publicerad validering av Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) samt Canine Brief Pain Inventory (CBPI).

CMI	Face	Innehåll	Be- grepp	Krite- rie	Tillför- litlighet	Reproducerbarhet
HCPI	Ja	Ja	Ja	—	Ja	Ja
CBPI	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

2.4.2. Helsinki Chronic Pain Index

Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) togs fram 2009 och har i flertalet studier validerats för att kunna skatta osteoartritmedierat lidande hos hund (Hielm-Björkman *et al.*, 2009). Smärtprotokollet inkluderar elva frågor som reflekterar hundens mående under de senaste sju dagarna. Skalan på frågorna är femgradig och poängsätts med ett värde mellan 0–4. Totalpoängen för smärtprotokollet blir således 0–44 (bilaga 1). 0–1 klassificeras som normalt och en hund utan klinisk OA tilldelas vanligen en totalpoäng på mellan 0–11. Hundar med kronisk smärtproblematik hamnar mellan 12–44 (Canapp *et al.*, 2016).

2.4.3. Canine Brief Pain Inventory

CBPI togs fram och validerades för att mäta kronisk smärta hos hundar med osteoartrit (OA) 2007. Syftet med CBPI är att på ett tillförlitligt sätt kvantifiera djurägarnas upplevelser av de kliniska besvär hunden har av OA (Brown *et al.*, 2007). Instrumentet har visat sig kunna differentiera mellan grupper behandlade med placebo samt icke-steroida antiinflammatoriska medel, vilket gör det till en tillförlitlig metod att påvisa och följa behandlingseffekt över tid (Brown *et al.*, 2008). CBPI används för att mäta två parametrar i kronisk smärta under de senaste sju dagarna: smärtintensitet samt funktionsnedsättning. Smärtprotokollet omfattar elva frågor varav tio stycken har en elvgradig skala som poängsätts 0–10. Fyra av frågorna beskriver smärtintensitet och sex frågor beskriver hundens ortopediska funktion. Instrumentet avslutas med en fråga om livskvalitet på vilken djurägaren svarar med en femgradig skala (bilaga 2).

2.5. UCII®

Odenaturerat kollagen typ II, UCII®, är ett patenterat kosttillskott som utvinns ur bröstben från kyckling. UCII® innehåller kollagen med bibehållen strukturell integritet, i samma form som det förekommer i ledbrösket. Enligt Trentham *et al.* (1993) gör den destruktions av ledbrösk som följer vid inflammatoriska ledsjukdomar kollagen typ II till en potentiell autoantigen. Immunisering med kollagen typ II har i modeller på möss visat sig kunna inducera artrit (Nagler-Anderson *et al.*, 1986; Trentham *et al.*, 1993; Corthay *et al.*, 1998), även antikroppar framtagna mot epitoper i kollagen typ II har visat sig kunna ge upphov till artrit (Terato *et al.*, 1992). Vid upprepad oral administrering av samma substans har effekten visat sig vara den motsatta: det sker en modulering av T-lymfocyternas destruktions av kollagen typ II i ledbrösk, vilket minskar smärta och inflammation (Barnett *et al.*, 1996; Barnett *et al.*, 1998; Bagchi *et al.*, 2002; Tong *et al.*, 2010). Hos möss med inducerad artrit har oral tillförsel av UCII® medfört en minskning av mononukleär cellinfiltration och brosknötning gentemot en negativ kontrollgrupp (Thompson *et al.*, 1993). Daglig oral tillförsel av UCII® har även visat sig kunna modulera det proinflammatoriska cytokinsvaret såväl som T-cellsproliferation (Tong *et al.*, 2010, Garcia *et al.*, 1999). Den immunomodulerande effekten sker via att intakta, biologiskt aktiva epitoper i odenaturerat kollagen typ II tas upp och känns igen av det adaptiva immunförsvaret representerat i magtarmkanalen (Bagchi *et al.*, 2002). Denna typ av hyposensibilisering är ett välbeskrivet fenomen benämnt oral tolerans. Immunologisk toleransutveckling är en livsnödvändig mekanism genom vilken immunförsvaret kan differentiera mellan själv och icke-själv. Således kan ett försvar mot exogena patogener mobiliseras samtidigt som överreaktioner med attacker mot endogena strukturer och normalflora undviks (Tong *et al.*, 2010).

Oral tolerans inträffar när ett oralt tillfört antigen kommer i kontakt med magtarmkanalens lymfoida vävnad (GALT). GALT inkluderar antigenpresenterande celler samt alla de lymfocyter som finns utspridda längs med tarmens slemhinna, inklusive mesenteriala lymfknotor och de större aggregat benämnda Peyerska plack (PP). PP är ett av de primära områden i vilket specifika immunreaktioner uppstår. I PP tar dendritiska celler upp antigen och presenterar det för lymfocyter. Utöver att oralt tillförda antigener verkar immunomodulerande i GALT så är det en del som absorberas till cirkulationen (Weiner, 1997). Weiner (1997) menar att trots att den exakta verkningsmekanismen inte är fastställd så kan absorberat antigen också vara involverat i induktionen av oral tolerans. Låga doser av ett oralt tillfört antigen medför en aktiv hämning av immunförsvaret. Den aktiva hämningen initieras av de dendritiska cellernas antigenpresentation i PP, som leder till aktivering av regulatoriska T-celler. T-cellerna migrerar sedan ut i cirkulationen, vilket inducerar en systemisk immuntolerans mot det intagna antigenet (Park *et al.*, 2009). Evidens indikerar att

en av de främsta mekanismerna i den aktiva hämningen som sker vid oral toleransutveckling är frisättning av antiinflammatoriska och immunomodulerande cytokiner (Weiner, 1997).

Det finns flera studier som påvisat att daglig oral tillförsel av UCII® till människor, hästar och hundar med OA lindrar kliniska symptom (Bagchi *et al.*, 2002; Deparle *et al.*, 2005; D'Altilio *et al.*, 2006; Gupta *et al.*, 2009; Gupta *et al.*, 2011; Bakilan *et al.*, 2016; Stabile *et al.*, 2019). Hos hundar med mild till måttlig OA så har effekten av 40 mg UCII® dagligen i 30 dagar visat sig vara jämförbar med den hos robenacoxib. UCII® förbättrar rörlighet, hållning, manipulationssmärta och rörelseomfång hos hundar med OA (Stabile *et al.*, 2019). Samma dos ökar även peak vertical force i drabbad extremitet, med högst belastning av benet när preparatet getts dagligen i 150 dagar (Gupta *et al.*, 2011). Di Cesare Mannelli *et al.* (2013) argumenterar för att odenaturerat kollagen typ II kan ha en broskskyddande effekt, då daglig administrering medför en minskning av degraderingsprodukter från kollagen typ II i serum och urin hos råttor med OA.

2.6. Cartrophen vet.

Cartrophen vet. är ett läkemedel som godkändes för användning på hund år 2001. Läkemedlet är idag, enligt indikation, en frekvent förekommande veterinärmedicinsk behandling mot osteoartrit (OA). Den aktiva substansen, natriumpentosanpolysulfat (NaPP), har i försök på hund med experimentell knäleds-OA visat sig ha en broskbevarande effekt genom hämning av broskdegraderande enzymatisk aktivitet (Rogachefsky *et al.*, 1993). Smith *et al.* (2002) fann att läkemedlet i dosen 3mg/kg subkutant, hade god analgetisk effekt efter en veckovis behandlingsperiod på fyra veckor. Vid uppföljning den fjärde veckan var hundarna behandlade med Cartrophen vet. likvärdigt smärtlindrande som kontrollgruppen som behandlats med en icke-steroid antiinflammatorisk substans. Fyra veckor efter avslutad kur kvarstod effekten (Smith *et al.*, 2002). Read *et al.* (1996) fastställde att pentosanpolysulfat hade bäst effekt i dosen 3mg/kg; vid en lägre dos blev effekten mindre och vid en högre dos uteblev effekten helt. Baserat på resultat från Smith *et al.* (2002) och Read *et al.* (1996) är idag den gängse behandlingen med Cartrophen vet. 3mg/kg subkutant en gång i veckan i fyra veckor. Vid humanmedicinsk långtidsuppföljning har en effekt persisterat i nästan ett års tid efter den sista injektionen (Kumagai *et al.*, 2010). I en litteratursammanställning om effekten hos NaPP menar Ghosh (1999) att substansen har förmåga att interferera med sjukdomsprogressionen i OA, genom att hämma katabola processer till förmån för de anabola.

3. Material och metod

Försöket utformades som en randomiserad, kontrollerad prospektiv studie. Responsvariabler som studerades var, med hjälp av en tryckmätningsskiva: Tekscan High sensitivity Walkway¹, belastning och rörelsemönster i trav samt djurägaruppgifter om hundens mående utifrån två validerade kliniska metrologi-instrument: Helsinki Canine Pain Index, Canine Brief Pain Inventory (bilaga 1–2). Den kinetiska datan från tryckmätningsskivan analyserades med hjälp av mjukvara från tillverkaren². Samma djurägare fyllde i smärtprotokollen vid bägge tillfällena. Studien inkluderade utvärderingar från två besök: uppstart dag 0 (T0) samt avslut dag 120 (T120). I studien förekom inga intressekonflikter.

Litteraturoversikten är en sammanställning av i huvudsak vetenskapliga artiklar som funnits i olika databaser: Web of science, CABI, PubMed och Researchgate. Använda sökord är (ensamt eller i kombination med varandra): canine, osteoarthritis, lameness, dog, degenerative joint disorder, UCII, collagen type II, Cartrophen vet., NSAID, pressure sensitive, clinical metrology instrument.

3.1. Studieprotokoll

Tio privatägda hundar som vid inklusion hade en ålder på mellan två till elva år rekryterades via en för ändamålet upprättad hemsida³. Via en enkät på hemsida ombads djurägarna fylla i hundens ålder samt ledlokalisering för osteoartrit. Djurägarna till de hundar som uppfyllde ålderskriterierna fick sedan bistå med journalkopia från diagnosticeringsstillfället. Samtliga inkluderade hundar hade osteoartrit (OA) diagnosticerad i minst en synovialled. Diagnostiska kriterier var anamnes, smärta påvisad vid ortopedisk undersökning vid tillfälle för diagnostik samt bild-diagnostiska fynd förenliga med OA. Exklusionskriterier var behov av regelbunden medicineringsmedel med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), systemisk behandling med glukokortikoider, tidigare behandling med Cartrophen vet. eller

¹ Walkway High Resolution HRV4; Tekscan Inc

² Walkway Research BETA; Tekscan Inc

³ www.artrosforskning.se

tidigare administrering av substansen UCII®. Inför studiestart var det en washout period på minimum två veckor från behandling med NSAID.

Med hjälp av slumpmässig nummargenerering i programmet R tilldelades fem hundar respektive behandlingsgrupp: UCII® (U-gruppen) eller Cartrophen vet. (C-gruppen) (tabell 2–3).

Hundar i U-gruppen gavs en kapsel innehållandes UCII® oralt en gång om dagen dag 0 (T0)–119. Djurägarna instruerades att ge kapseln vid samma tidpunkt varje dag. Kosttillskottet som gavs producerades av Healthy Origins® och vardera kapsel innehöll 40 mg UCII® standardiserat kycklingbrosk av vilket 10 mg var kollagen. Övriga tillsatser var: mikrokrySTALLIN cellulosa, vegetarisk kapsel (cellulosa, vatten), magnesiumstearat och kaliumklorid. Hundar i C-gruppen administrerades natriumpentosanpolysulfat (Cartrophen vet., Maperath Herbal Limited, Barronstown, Irland) 3 mg/kg fyra gånger subkutant i nacken, med fem till sju dagars intervall. Den första injektinen Cartrophen vet. administrerades vid T0.

Vid uppstart (T0) säkerställdes muntligt att deltagande hundar inte erhållit behandling med NSAID på minimum 14 dagar. Hundarna vägdes och fördes i koppel av en hundförare i trav över en Tekscan High sensitivity Walkway (THSW). Tillvänjning gjordes först för att säkerställa att hundarna kunde trava över mattan i jämn hastighet med blicken riktad framåt. Hundarnas passage över THSW filmades synkront med mätningen för att kunna studera rörelsemönster. Två mätningar där hunden tittade rakt framåt och rörde sig i samma hastighet med hundföraren utan externt tryck från koppel selekterades för analys. Vid selektion av kinetisk data säkerställdes även, genom att verifiera mot film, att programmet identifierat alla extremiteter korrekt. Under tiden rörelsemätningen utfördes var djurägaren i ett separat rum och fyllde i smärtprotokollen. Poängen från respektive smärtprotokoll summerades.

Dag 120 (T120) vägdes hundarna ånyo och samma hundförare som fört hundarna vid uppstart upprepade proceduren med tillvänjning innan mätningarna utfördes. Under tiden rörelsemätningen gjordes var djurägaren i ett separat rum och fyllde i smärtprotokollen vars respektive poäng sedan summerades. Två mätningar selekterades för analys enligt samma systematik som vid den initiala mätningen. Mätningar för respektive hund från T0 samt T120 med minsta möjliga hastighetsdifferens selekterades för analys (tabell 5). De kinetiska parametrar från Tekscan High sensitivity Walkway (THSW) som utvärderades var belastningstid i sekunder, steglängd i centimeter, peak vertical force (PVF) i kilo-Pascal, vertical impulse (VI) i % kroppsvikt × sekund samt symmetri mellan vänster framben/höger framben respektive vänster bakben/höger bakben. Parametrarna utvärderades utifrån den el-

ler de extremiteter i vilka hunden diagnosticerats med osteoartrit (OA). Symmetrikvoterna som studerades omfattade endast VF/HF eller VB/HB då samtliga hundar var diagnosticerade med OA i endera fram- eller bakbenspartiet.

3.1.1. Statistik

Hastigheter

Shapiro-Wilks test av analyserade hastigheter genomfördes i R för att avgöra om normalfördelning förelåg. Testet utfördes på:

1. Samtliga mätningar (n=40)
2. $Mätningar_U$ och $mätningar_A$ (n=20) inom U-gruppen
3. $Mätningar_U$ och $mätningar_A$ (n=20) inom C-gruppen
4. Samtliga $mätningar_U$ (n=20)
5. Samtliga $mätningar_A$ (n=20)

PVF i osteoartritaffekterad extremitet

Wilcoxon signed rank test genomfördes i R med 5 % signifikansnivå för att utröna huruvida skillnad i PVF i osteoartritaffekterad extremitet var statistiskt signifikant vid uppstart gentemot avslut. Testet utfördes på:

1. Uppstartsmätningar gentemot avslutande mätningar i U-gruppen.
2. Uppstartsmätningar gentemot avslutande mätningar i C-gruppen.

H_0 = hundarna hade ingen signifikant förändring i PVF efter behandling

H_1 = hundarna hade en signifikant förändring i PVF efter behandling

Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney) genomfördes i R med 5 % signifikansnivå för att utröna om differensen mellan avslutande mätningar samt uppstartsmätningar i U-gruppen signifikant skilde sig gentemot differensen mellan avslutande mätningar samt uppstartsmätningar i C-gruppen. För hundar med fler artrosdrabbade extremiteter (1, 3, 4, 5, 6, 8, 10) adderades differensen för respektive extremitet för att sedan divideras med två: ett medelvärde av differensen användes (tabell 2).

Korrelation mellan objektiv och subjektiva mätmetoder av smärta

Spearman's korrelationstest användes i R för att undersöka om det förelåg någon korrelation mellan objektiv data (peak vertical force: PVF, i osteoartritaffekterad extremitet) samt djurägarnas subjektiva upplevelser av hundens smärta. Differensen δ mellan poäng från dag 0 samt poäng från dag 120 för Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) beräknades för att jämföras med δ i PVF i osteoartritaffekterad extremitet (OAE) dag 0 respektive dag 120. Differensen δ mellan summan av poäng

från dag 0 samt summan av poäng från dag 120 för Canine Brief Pain Inventory (CBPI) beräknades för att jämföras med δ i PVF i OAE dag 0 respektive dag 120.

4. Resultat

Medelåldern för hundarna vid inklusion i studien var $6,7 \pm 3,0$ år. Medelvikt vid inklusionstillfället var $24,4 \pm 4,5$ kg. I hela studiepopulationen var de mest frekvent förekommande drabbade lederna armbågsled (40 %) följt av tåled (30 %) samt knäled (20 %). I övrigt förekom OA i hasled (10 %), bogled (10 %) samt höftled (10 %). 90 % av hundarna hade observerbar hälta vid tillfälle för diagnostik. Samtliga hundar hade diagnosticerats med OA i endera framextremiteter eller bakbensextremiteter. Deltagande hundraser i studien var: labrador retriever (n= 3), eurasier (n=2), golden retriever (n=1), pudel (n=1), blandras (n=1), welsh corgi pembroke (n=1), collie (n=1) (tabell 3-4).

Diagnostik genomfördes i en tidsperiod mellan 0 och 63 månader innan inklusion i studien.

Tabell 2. Studiepopulation U-gruppen. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF=höger fram, HB=höger bak. T0=uppstart dag 0, T120=avslut dag 120.

Hund nr, ras	Ålder	Vikt T0/T120	Affekterad led (n=antal)	Hälta vid tillfälle för diagnostik ⁴
1. Collie, långhår	7	27,0/28,5	Knäled, n=2	Främst VB, även VF
2. Labrador retriever	5	33,0/32,0	Bogled, n=1	HF
3. Eurasier	2	24,0/23,1	Armbågsled, n=2	HF
4. Pudel, stor	10	17,0/19,0	Höftled, n=2	VB
5. Welsh corgi Pembroke	9	19,0/18,3	Armbågsled, n=2, tåled, n=2 BF	HF

⁴ Observerad hälta vid rörelseundersökning utförd av diagnosticerande veterinär.

Tabell 3. Studiepopulation C-gruppen. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF=höger fram, HB=höger bak. T0=uppstart dag 0, T120=avslut dag 120.

Hund nr, ras	Ålder	Vikt T0/T120	Affekterad led (n=antal)	Hälta vid tillfälle för diagnostik ⁵
6. Golden retriever	4	27,0/24,9	Knäled, n=2	HB
7. Labrador retriever	9	24,0/24,2	Armbågsled, n=1	VF
8. Eurasier	2	19,9/21,0	Armbågsled, n=2	VF, HF
9. Blandras	10	25,9/26,2	Hasled, n=1	VB
10. Labrador retriever	9	27,0/26,6	Tåled, n=2 BF	—

Samtliga inkluderade hundar (n= 10) fullföljde studien. En av hundarna (10) i C-gruppen opererade för juvertumörer under studiens gång och fick i samband med detta robenacoxib i totalt sex dagar. Den sista dosen gavs 39 dagar före de avslutande mätningarna. En av hundarna i U-gruppen (2) blev inappitent under studiens två sista veckor och gavs då inte längre preparatet dagligen. En av hundarna i U-gruppen (1) drabbades av en akut hälta i höger framben en dryg vecka innan den avslutande mätningen som persisterade vid mätningstillfället dag 120 (T120).

Två hundar i U-gruppen (1, 5) samt tre hundar i C-gruppen (6, 7, 9) hade en spridning i selekterade mätningars hastigheter som devierade från de intervall med försumbar påverkan på PVF och VI fastställda av Hans *et al.* (2014) (tabell 4).

⁵ Observerad hälta vid rörelseundersökning utförd av diagnostiserande veterinär.

Tabell 4. Hastighetstabell över de mätningar som selekterades för analys från uppstart (U) respektive avslut (A) i cm/s avrundade till en decimal. Gröna färger (kursiv) indikerar en ökning i hastigheternas medelvärde μ dag 120 gentemot dag 0, röd färg (fetad stil) indikerar en sänkning i medelhastigheten dag 120 (T120) gentemot dag 0 (T0).

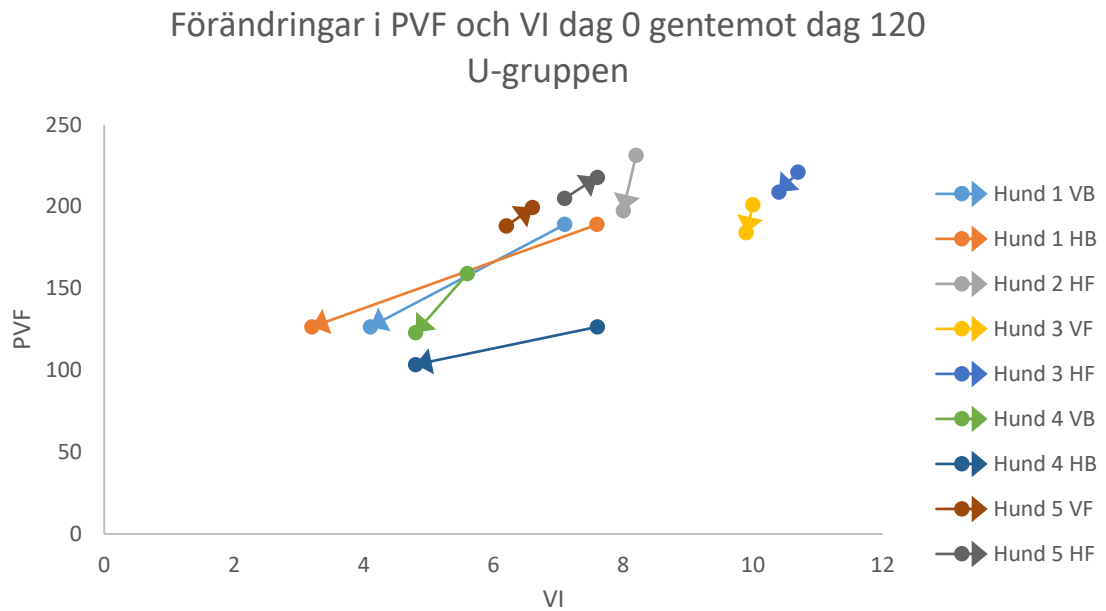
Hund, nr	T0			T120			Differens μ
	Mätning 1	Mätning 2	μ_U	Mätning 3	Mätning 4	μ_A	
1	168,9	177,2	173,1	172,7	211,4	192,1	<i>19,0</i>
2	207,9	207,9	207,9	204,6	219,0	211,8	<i>3,9</i>
3	186,9	216,3	201,6	180,4	182,2	181,3	20,3
4	168,3	176,0	172,2	168,6	171,5	170,1	2,1
5	115,4	121,5	118,5	118,7	121,2	120,5	<i>1,5</i>
6	226,9	252,4	239,7	259,8	264,2	262,0	<i>22,4</i>
7	196,8	202,5	199,7	217,9	226,2	222,1	<i>22,4</i>
8	169,3	182,2	175,8	174,5	181,0	177,8	<i>2,0</i>
9	206,2	208,4	207,3	247,2	274,6	260,9	<i>53,6</i>
10	164,6	166,9	165,8	173,2	175,3	174,3	<i>8,5</i>

I U-gruppen ökade två hundar (4, 5) belastningstiden av osteoartitaffekterad extremitet (OAE) vid dag 120 (T120) gentemot dag 0 (T0). En hund (3) ökade belastningstiden i ena OAE och hade ingen förändring i den andra. En av hundarna (2) uppvisade ingen förändring och en hund (1) hade en försämring i bägge extremiteter. I C-gruppen uppvisade samtliga hundar (6–10) en minskad belastningstid i OAE vid T120 (bilaga 3).

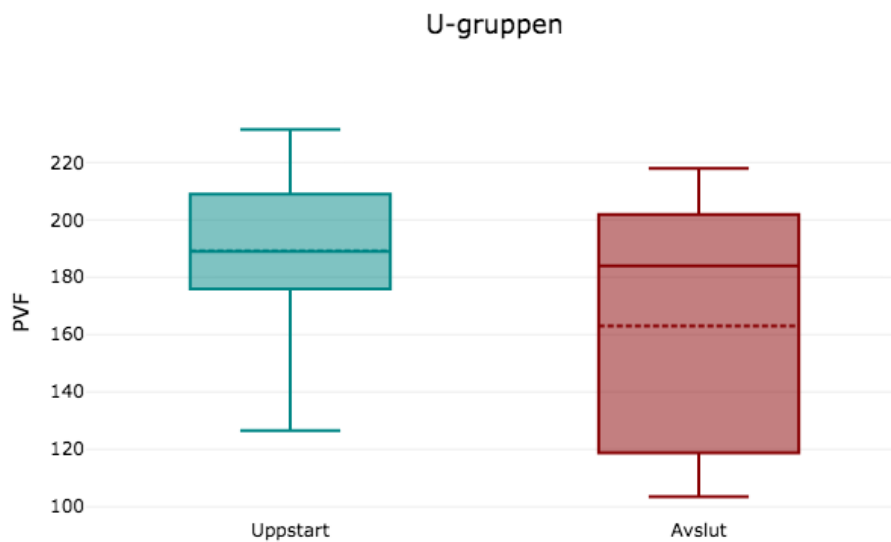
I U-gruppen tog en hund (2) längre steg med OAE. Två hundar (1, 3) tog kortare steg och två hundar (4, 5) ökade steglängden med ena OAE och minskade steglängden med andra. I C-gruppen tog fyra hundar (7–10) längre steg med OAE vid avslut. En hund (6) tog kortare steg (bilaga 4).

I U-gruppen var det två hundar som blev mer symmetriska i peak vertical force (PVF) i osteoartritaffekterat benpar (OABP) vid T120, hos tre av hundarna sågs en ökad asymmetri. Fyra hundar blev mer symmetriska i belastningstid i OABP, en hund ökade asymmetrin i belastningstid. Tre av hundarna i U-gruppen tog mer jämnlånga steg i OABP, två fick en mer asymmetrisk steglängd. I C-gruppen var det två av hundarna som var mer symmetriska i PVF i OABP vid T120, tre uppvisade en ökad asymmetri i PVF. Tre av hundarna hade vid avslutande mätningar en jämnare belastningstid i OABP. Två av hundarna hade en ökad asymmetri i belastningstid. Tre av hundarna blev mer symmetriska i steglängd i OABP, en ökade i asymmetri och en var oförändrad i symmetrisk status (bilaga 5).

I U-gruppen hade en hund (5) ökad peak vertical force (PVF) i bilateralt i osteoartritdrabbade extremiteter (OAE) vid T120 gentemot T0, övriga fyra hundar hade en minskad PVF (tabell 5). Hunden i U-gruppen som ökade i PVF ökade även i vertical impulse (VI) (figur 1). Förändring i PVF T0 gentemot T120 illustreras schematiskt i figur 2.

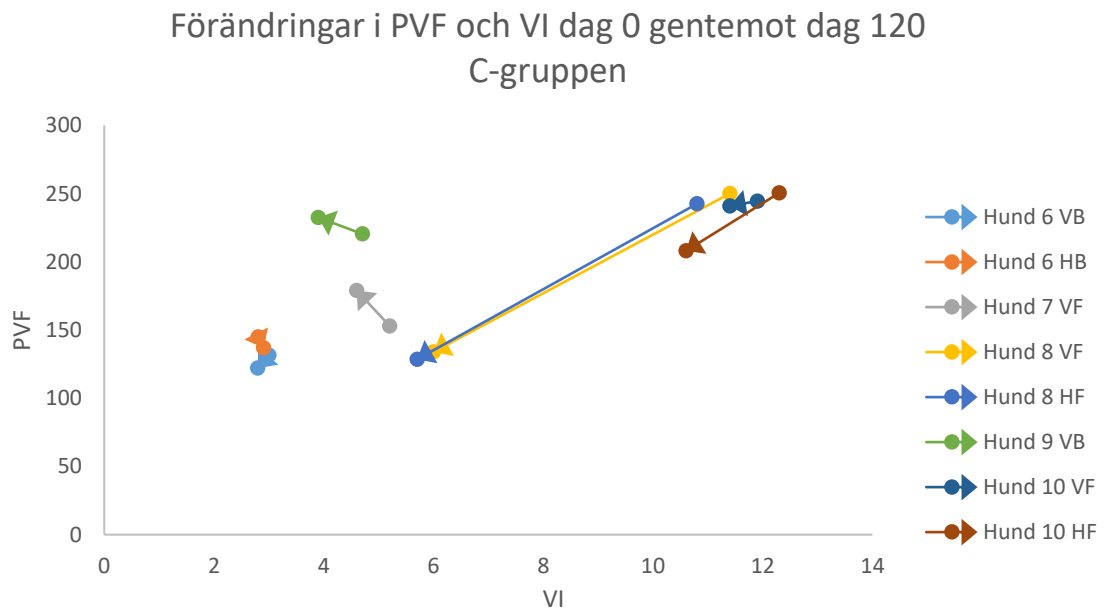


Figur 1. U-gruppens förändringar i peak vertical force (y) och vertical impulse (x) dag 0 gentemot dag 120.

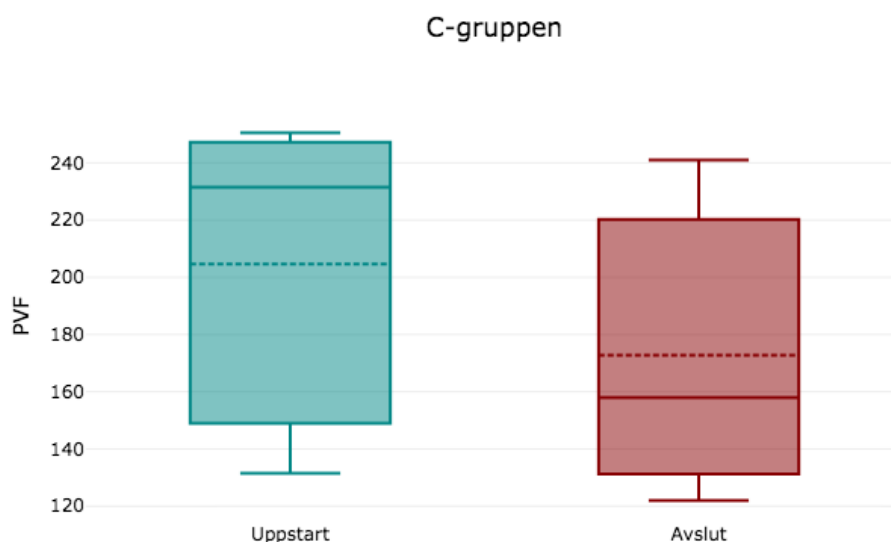


Figur 2. Boxplot över U-gruppens peak vertical force (PVF) i osteoartritaffekterad extremitet. De vertikalt löpande linjerna illustrerar det högsta respektive det lägsta värdet. Boxen visar spridningen mellan q1 och q3; de tre övriga observationerna. Den streckade linjen visar medelvärde och den heldragna linjen visar median (q2).

I C-gruppen hade två hundar (7, 9) en ökad PVF i sina respektive OAE vid avslut gentemot uppstart. Tre hundar i C-gruppen hade en minskad PVF (tabell 5). De två hundarna i C-gruppen med ökad PVF hade samtidigt en minskad VI. En av hundarna i C-gruppen (6) med bilateral osteoartit ökade i VI på ena benet (figur 2). Förändring i PVF illustreras schematiskt i figur 4.



Figur 3. C-gruppens förändringar i peak vertical force (y) och vertical impulse (x) dag 0 gentemot dag 120.

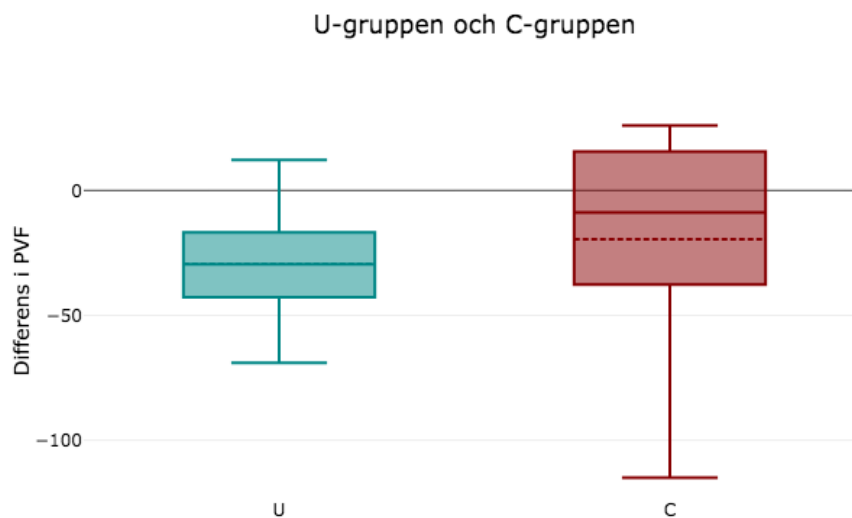


Figur 4. Boxplot över C-gruppens peak vertical force (PVF) i artrosdrabbad extremitet. De vertikalt löpande linjerna illustrerar det högsta respektive det lägsta värdet. Boxen visar spridningen mellan $q1$ och $q3$: de tre övriga observationerna. Den streckade linjen visar medelvärde och den heldragna linjen visar median ($q2$).

Medelvärdena i PVF för U-gruppen respektive C-gruppen var -29,5 samt -8,5 Skillnaden i differens i PVF mellan U-gruppen samt C-gruppen illustreras schematiskt i figur 5.

Tabell 5. Differens i peak vertical force (PVF) dag 0 gentemot dag 120 hos U-gruppen (1-5) samt C-gruppen (6-10).

	Hund, nr	δ
U-gruppen	1	-69
	2	-34
	3	-26,5
	4	-29,5
	5	12,25
C-gruppen	6	-8,75
	7	26
	8	-115
	9	12
	10	-12



Figur 5. Boxplot över differens i PVF hos U-gruppen gentemot C-gruppen. De vertikalt löpande linjerna illustrerar det högsta respektive det lägsta värdet. Boxen visar spridningen mellan $q1$ och $q3$: de tre övriga observationerna. Den streckade linjen visar medelvärde och den heldragna linjen visar median ($q2$).

Enligt Helsinki Chronic Pain Index (HCPI, bilaga 1) upplevde två djurägare till hundar i U-gruppen samt fyra djurägare till hundar i C-gruppen att deras hundar hade en minskad frekvens smärtrelaterade beteenden under veckan före dag 120 (T120) gentemot veckan före uppstarten dag 0 (T0). En djurägare till hund i respektive grupp upplevde ingen förändring i hundens status. Två djurägare till hundar i U-gruppen uppfattade att en försämring skett (tabell 6).

Tabell 6. Poäng i Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) dag 0 (T0) och dag 120 (T120) för grupp U (1–5) samt C (6–10). Röd, fetad text indikerar att djurägaren upplevt en försämring i smärtrelaterade beteenden, grön kursiv text visar att djurägaren upplevt en förbättring hos sin hund.

	Hund, nr	T0	T120
U-gruppen	1	23	<i>21</i>
	2	1	5
	3	8	10
	4	20	20
	5	23	<i>21</i>
C-gruppen	6	7	7
	7	18	<i>11</i>
	8	15	<i>14,5</i>
	9	14	<i>10</i>
	10	15	<i>13</i>

Enligt summan av poäng i de tre delarna i Canine Brief Pain Inventory (CBPI, bilaga 2) så upplevde tre av djurärna i vardera grupp att deras hundar hade minskat i frekvens smärtrelaterade beteenden under studiens sista vecka gentemot veckan före uppstarten T0. Två av djurägarna i vardera behandlingsgrupp hade en negativ differens i sina smärtprotokoll: hundarna upplevdes sämre vid veckan före T120 än veckan före T0 (tabell 7).

Tabell 7. Poäng i Canine Brief Pain Inventory (CBPI) dag 0 (T0) och dag 120 (T120) för grupp U (1–5) samt C (6–10). Röd, fetad text indikerar att djurägaren upplevt en försämring i smärtrelaterade beteenden, grön kursiv text visar att djurägaren upplevt en förbättring hos sin hund.

	Hund, nr	T0			T120		
		Smärta	Funktion	Livskvalitet	Smärta	Funktion	Livskvalitet
U-gruppen	1	11	34	1	14	38	3
	2	3	1	0	<i>0</i>	2	0
	3	0	4	0	0	<i>1</i>	0
	4	17	11	1	<i>14</i>	28	1,5
	5	12	31	2	<i>11</i>	<i>23</i>	<i>1</i>
C-gruppen	6	2	10	1	2	<i>5</i>	<i>0</i>
	7	13	9	0	<i>5</i>	<i>5</i>	0
	8	4	9	2	0	12	-. ⁶
	9	10	13	1	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>0</i>
	10	8	20	2	16	20	2

Shapiro-Wilks' test av analyserade hastigheter påvisade att normalfördelning förelåg ($p > 0,05$) i samtliga fall med undantag för mätningarna inom U-gruppen (tabell 8).

Tabell 8. Shapiro-Wilks' test av 1: samtliga hastigheter ($n=40$), 2: samtliga mätningar inom U-gruppen ($n=20$), 3: samtliga mätningar inom C-gruppen ($n=20$), 4: samtliga mätningar dag 0 ($n=20$), 5: samtliga mätningar dag 120 ($n=20$).

Test, nr	p
1	0,09446
2	0,02259
3	0,07243
4	0,4026
5	0,94002

Wilcoxon signed rank test påvisade ingen signifikant skillnad i peak vertical force (PVF) i artrosdrabbad extremitet i vare sig U-gruppen eller C-gruppen efter avslutad behandling, summan av negativ ranking var högre än den av positiv ranking i bägge grupper. Skillnaden i differens i PVF mellan U-gruppen och C-gruppen var inte statistiskt signifikant. Enligt Spearman's korrelationstest hade HCPI en icke-signifikant ($p=0,097$) måttlig positiv korrelation ($r_s=0,55391$) till förändringen i PVF i OAE. Canine Brief Pain Inventory (CPBI) en signifikant stark ($p =0,009$) positiv korrelation ($r_s =0,7697$) till förändringen i PVF i OAE.

⁶ Inget svar fylldes i.

5. Diskussion

På grund av den begränsade studiepopulationen ($n = 10$) var det inte möjligt att dra några signifikanta slutsatser om farmakologisk respons vid dag 0 (T0) gentemot dag 120 (T120). Hos både U-gruppen och C-gruppen kunde en icke-signifikant negativ trend i hundarnas osteoartritmedierade smärta misstänkas, med avseende på förändring i peak vertical force (PVF) i osteoartritaffekterad extremitet (OAE): majoriteten av hundarna i bägge grupper lade mindre vikt på OAE T120 gentemot T0. För de statistiska analyserna av objektiv respons användes differens i PVF i OAE, då det är en variabel med stark korrelation till hälta (Oosterlick *et al.*, 2011).

Studien bygger på antagandet om korrekt och fullständig diagnostik, vilket är en möjlig felkälla i resultatet från den objektiva rörelseanalys som utfördes med tryckmätningssmatta. Visserligen är det demonstrerat av Lequang *et al.* (2010) att radiologisk diagnos sammanfaller väl med en tryckmätningssmattas resultat; det är dock möjligt att studiepopulationen omfattade individer med fler OAE än vad som framkommit vid tillfället för diagnostik. Det spridda tidsintervallet mellan diagnostik och T0 i studien, där fem år förlöpt för 20 % av populationen gör denna möjlighet än mer relevant vilket bör tas i beaktning i resultatets tillförlitlighet, då bara ground reaction forces (GRF) för diagnosticerad OAE studeras. Att en hund kan ha utvecklat OA i fler extremiteter än vad som antagits i studien bör dock inte ha interfererat med en påvisbar respons med avseende på PVF i OAE, då den tidigare beskrivna effekten hos de studerade substanserna är systemisk och därmed antas verka på samtliga affekterade leder. Det kan dock ha påverkat utslaget i resultatet gällande symmetri i osteoartritaffekterad benpar (OABP). För att minska risken för denna felkälla hade det varit lämpligt att vid inklusionstillfället via ortopedisk undersökning samt objektiv mätning (exempelvis med tryckmätningssmatta) validera diagnosens relevans genom att konstatera att hunden faktiskt avlastar den extremitet i vilken den blivit diagnosticerad med OA. För att helt kunna utesluta andra relevanta ortopediska störningar hade det mest tillförlitliga varit att utföra tredimensionell bilddiagnostik samt utförlig ortopedisk undersökning av hela hunden, då smärta i exempelvis ryggkotpelaren också kan påverka hur belastningen av extremiteter. En befintlig ryggsmärta som bakomliggande orsak till hälta skulle kunna interferera med utvärdering av respons av såväl PVF i OAE samt symmetri i OABP.

Då OA är en sjukdom som går i skov och i stor utsträckning influeras av typ samt mängd av aktivitet hunden utför (Vaughan-Scott & Taylor, 1997) så är det också svårt att på mätningar som görs vid isolerade tillfällen få en tillförlitlig bild av en faktisk förändring i status. Detta är en svårighet med att inkludera privatägda djur i en studie då ju fler utvärderingstillfällen som ska utföras på ett standardiserat sätt under bestämda datum, ju högre compliance krävs från djurägare. Värt att reflektera över är att vi i Sverige är unika i att ta ut en mycket stor del av årets ledighet under sommaren. Rent spekulativt går det att tänka sig att det skett en kraftig ökning i hundarnas aktivitet i samband med att mer tid spenderas utomhus. En drastisk aktivitetshöjning skulle kunna ge utslag i en försämring i hundens OA (Vaughan-Scott & Taylor, 1997). Detta skulle kunna ligga bakom den till synes negativa trend i PVF i OAE som sågs hos bägge behandlingsgrupper, då studien löpte över sommaren. En större studiepopulation, en ökad frekvens av utvärderingstillfällen samt en studie som löpte över fler årstider hade gett ett mer tillförlitligt resultat med avseende på faktisk förändring (som skulle indikera ett kausalt samband) i smärtstatus i OAE. Det hade också varit att föredra att hundarnas aktivitet på något sätt hade kunnat monitoreras för att utesluta eller korrelera en aktivitetsrelaterad förändring av respons. Hade djurägarna ombetts föra anteckningar över daglig aktivitet dels en tid innan inklusion samt under hela studieperioden hade det eventuellt varit möjligt att iakttä en trend i aktivitetsskillnad som kunnat ligga bakom utfallet i observerad respons.

Smärtprotokollen reflekterar hundens mående i hemmiljö under den senaste veckan och skulle därmed kunna vara indikation för en eventuell respons som tryckmätningssmattans ögonblicksbild inte fångar upp. Intressant nog så devierade resultatet från de olika protokollen, där fler djurägare till hundar i C-gruppen via Helsinki Chronic Pain Index redovisade en minskning i hundens smärtrelaterade beteenden under studiens sista vecka. Korrelationen mellan djurägarnas subjektiva upplevelse samt objektiv rörelsedata från tryckmätningssmattan styrkte den befintliga kriterievalideringen för Canine Brief Pain Inventory (CBPI). CBPI kan alltså utifrån denna studie anses vara ett relevant verktyg för att på ett ekonomiskt fördelaktigt och tillförlitligt sätt följa förändringar i klinisk status hos hundar med OA. Protokollet skulle kunna ha en praktisk användbarhet i det dagliga kliniska arbetet, där behandlande veterinär till stor del förlitar sig på djurägarnas anamnetiska uppgifter för att utvärdera behandlingssvar. Att använda någon typ av standardiserad metod för smärtutvärdering skulle underlätta för både patienten att söka sig till en ny veterinär samt för klinikern att kunna remittera.

Tryckmätningssmattan som objektiv mätmetod kan också vara en möjlig felkälla i utfall av resultat. Samtliga objektiva responsvariabler som analyserades baserades på mätningar där hundarna rörde sig i olika hastigheter; hastigheterna selekterades för att respektive hund skulle ha minimal spridning mellan dag T0 respektive T120.

Baserat på vad som beskrivits av Hans *et al.* (2014) angående hastighetens påverkan på PVF samt vertical impulse (VI) så var det två av hundarna i U-gruppen (1, 5) samt tre av hundarna i C-gruppen (6, 7, 9) vars spridning i hastighet eventuellt kan ha påverkat tillförlitligheten på dessa parametrar. Då Hans *et al.* (2014) visade att lägre hastigheter tillät en större spridning utan nämnvärd inverkan på PVF och VI så kan hastigheterna vid samtliga av de mätningar som selekteras för analys i U-gruppen anses vara tillförlitliga med avseende på utfall av responsvariablerna PVF och VI. I C-gruppen hade två hundar (6, 9) en hastighetsspridning som baserat på vad Hans *et al.* (2014) fastställt inte kunde anses vara tillförlitlig med avseende på PVF och I. Noterbart är att bägge mätningar från T120 ligger högre i hastighet än de som selekterades från T0; detta skulle kunna ge utslag i en falsk positiv respons (behandlingseffekt) hos hundarna, då PVF ökar med en ökad hastighet (Voss *et al.*, 2010). Hund 7 har en mätning vars hastighet har en lindrig avvikelse från fastställd referens (Hans *et al.*, 2014). Det kan inte uteslutas att utfall av PVF och VI kan ha påverkats, dock rimligtvis inte i någon större omfattning eftersom överträdelser i fastställd hastighetsspridning hos den aktuella hunden är så pass liten. Något som styrker en eventuell falsk respons hos ovan diskuterade hundar är att de ökat i PVF och samtidigt minskat i VI. En minskning i VI härrör troligen från den förkortade belastningstiden som följer med en ökad hastighet.

Det fanns inget tydligt mönster i förändring mellan T0 respektive T120 med avseende på belastningstid för tassens eller steglängden för OAE i någon av grupperna. Det till synes homogena utslaget i en förkortad belastningstid i OAE i C-gruppen härrör sannolikt till det faktum att det var större spridning i hastigheter hos två hundar i gruppen och det i bägge fall var de avslutande mätningarna som hade de högst uppmätta hastigheterna. För att fastställa en objektiv förbättring hade det varit förväntat att för hastigheter med ett snävt spann kunnat observera en ökad belastningstid samt ökad steglängd för OAE vid T120 gentemot vid T0. Symmetrikvoterna i OABP blir på grund av bristfälligheten i hundar från C-gruppens hastigheter mer intressanta då dessa inte påverkas av hastighet. Det var stor spridning både inom och mellan respektive grupp med avseende på symmetri i steglängd samt tiden var tass var under belastning i OABP. Tre hundar i var grupp hade en minskad symmetri med avseende på PVF i OABP, vilket är den symmetrivariabel som har störst korrelation till faktisk hälta (Oosterlick *et al.*, 2011). Övriga symmetrivariabler indikerar inte nödvändigtvis en klinisk förbättring, då även kliniskt friska hundar kan avvika symmetriskt (Budsberg *et al.*, 1993).

PVF och VI har en väldefinierad korrelation till hälta (Oosterlick *et al.*, 2011). I U-gruppen sågs en ökning hos en hund (5) med avseende på PVF samt VI vid dag 120. Denna ökning indikerar i en förbättring i OAE ($n = 2$). Hund 5 hade från mättilfället T0 samt T120 tappat i vikt, vilket skulle kunna förklara en förbättring då viktnedgång kan vara associerad med en förbättring i hälta med avseende på PVF

och VI (Marshall *et al.*, 2010). Hos resterande hundar i U-gruppen sågs dock en försämring i såväl PVF som VI, vilket snarare talar för en negativ effekt på osteoartritmedierad smärta av daglig oral tillförsel av UCII® under 120 dagar. I C-gruppen var det två hundar (9, 7) som hade en ökning i PVF samt minskning i VI i OAE T120 gentemot T0 samt en hund (6) som hade en ökning i VI i ena OAE. Tre av hundarna i C-gruppen hade en negativ förändring i PVF. Ena observerade förbättringen (9) är med stor sannolikhet falsk då hastighetsvidningen, resulterad av mätningarna från T120, var hög nog att påverka PVF och VI. Den positiva respons observerad hos hund 7 kan av samma anledning inte anses vara helt tillförlitlig, även om dennes förbättring var mer markant än den hos hund 9 och hastigheterna på de selekterade mätningarna låg betydligt närmre fastställd referens (Hans *et al.*, 2014). Även i C-gruppen kunde en trend av försämring i de hälsospecifika responsvariablerna PVF samt VI vid T120 gentemot T0 anas i data. Skillnaden i differens i PVF mellan de bägge grupperna var inte signifikant, dock tycks försämringen vara mindre i C-gruppen. Den upplevda skillnaden i försämringen av PVF i OAE skulle kunna vara ett resultat av att två av hundarna i C-gruppen låg högre i PVF vid avslut gentemot uppstart till följd av de högre hastigheterna vid selekterade mätningar från T120.

Studielängden valdes då substanserna är långsamverkande (Smith *et al.*, 2002; Deparle *et al.* 2005; D'Altilio *et al.*, 2007; Kumagai *et al.*, 2010). Den längre studiedesignen valdes även då effekten av UCII® tidigare visat sig öka över en längre tidsperiod (Gupta *et al.*, 2011). I studien inkluderades, med hänsyn till välfärden hos deltagande individer, inga hundar med behov av regelbunden medicinering med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Enbart hundar med milda-måttliga besvär, som förväntades vara obehandlade med läkemedel som interfererar med inflammation hela studietiden utan att drabbas av onödigt lidande inkluderades. Stadiet av OA har en korrelation till omfattningen av brosknötningen (Farrell *et al.*, 2014). Därför kan det vara så att hundarna i studien inte hade tillräckligt omfattande broskskador för att kollagen typ II skulle ha börjat verka som en betydande autoantikropp i den självdrivande inflammationen. De flesta studier om effekten av UCII® är i autoimmuna modeller, där det adaptiva immunförsvaret driver inflammationen. Etiologin och förloppet vid OA är komplex, det adaptiva immunförsvaret har visat sig ha en roll i progressionen (Haseeb & Haqqi, 2013; Bland, 2015), dock så har den drabbade hunden oftast någon typ av primär störning som alternerat de biomekaniska krafterna och därmed utlöst inflammationen (Mele, 2007). Noterbart är det den hund i U-gruppen som gått längst med sin OA (5 år sedan diagnostik) ökade i PVF i OAE. Något att beakta vid design av framtida studier är att mäta degraderingsprodukter från kollagen typ II i serum eller urin på deltagande hundar före respektive efter behandling för att fastställa ett kausalt samband, då det visat sig kunna stiga vid OA (Di Cesare Mannelli *et al.*, 2013). Det hade även varit intressant att ta tillbaka och följa upp hundar som äter preparatet

dagligen för att se om det, via oral toleransutveckling, kan tänkas förhindra att kollagen typ II i brosket blir en autoantigen som på sikt bidrar till den kroniska inflammationen. Gupta *et al.* (2011) fann, med mätning via en ground force plate, att daglig tillförsel med UCII® ökade PVF hos hundar med måttlig OA. Studiepopulationen storlek ($n = 7-10$ i de olika behandlingsgrupperna) i kombination med det faktum att ingen objektiv effekt påvisades i den grupp som gavs UCII® i kombination med ett annat kosttillskott som påstås främja god ledhälsa gör att resultatet bör ifrågasättas. I övriga publicerade studier som påvisat en smärtlindrande effekt saknas objektiva mätmetoder (Deparle *et al.*, 2005; Peal *et al.*, 2007; D'Altilio *et al.*, 2008; Stabile *et al.*, 2019). Stabile *et al.* (2019) genomförde i sin komparativa kliniska prövning mellan UCII® och robenacoxib diagnostik i samband med inklusion och säkerställde därmed att hundarna som behandlades befann sig i ett aktivt skov i OA. Då den beskrivna verkningsmekanismen hos UCII® inte är primärt analgetiskt så är det rimligt att anta att en aktiv inflammation är en förutsättning för att kunna påvisa en respons. För framtida studier på UCII® skulle det därför vara lämpligt att säkerställa att behandlade hundar vid inklusion har en aktiv inflammation och smärtsensation i leder affekterade av OA. Detta innebär dock en etisk svårighet, då en dylik studiedesign skulle kräva att hundar med uppenbar smärta av sin OA skulle behöva avstå den gängse behandlingen med icke-steroida antiinflammatoriska medel.

Evidensen för effekten av Cartrophen vet. har till dags dato inte påvisats med objektiva mätmetoder i studier publicerade i vetenskapliga tidskrifter. Bouck *et al.* (1995) använde förvisso en ground force plate (GFP) men jämförde resultat från behandlingsgrupp med en grupp hundar som nyligen genomgått ledkirurgi. Då det är att förvänta sig att en hund som nyligen genomgått ett ledingrepp tillfälligt uppvisar en klinisk försämring på grund av de olika stimuli som tillfogas är det utifrån resultatet svårt att fastställa att de hundar som fick Cartrophen vet. faktiskt belastade sina extremiteter mer till följd av läkemedlet och inte enbart var relativt bättre än gruppen hundar som nyligen opererats. Vid nio månaders uppföljning med ny mätning med GFP fann Bouck *et al.* (1995) att hundarna i bägge grupper belastade sina OAE likvärdigt. Konklusionen att Cartrophen vet. är jämförbart med kirurgisk interferering bör rimligen ha inkluderat någon typ av uppföljning över en längre tid, där utrymme för eventuell progression av OA tillåtits ske. Något som talar emot en faktisk effekt av Cartrophen vet. är det till synes snäva effektintervall studerat av Read *et al.* (1996), där en minskad dos inte ger upphov till någon förbättring och en ökad dos visade sig ge upphov till en försämring. De objektiva responsvariablerna i den här studien styrkte inte den tidigare beskrivna effekten av Cartrophen vet.

Studien styrkte inte tidigare evidens för UCII® eller Cartrophen vet. potential som disease modifying osteoarthritic drugs (DMOAD). De främsta svagheter i studien

var tidsrymden mellan diagnostik och T0, den begränsade studiepopulationen samt skillnaden i hastighet för några hundar i C-gruppen mellan hältmätningarna vid T0 samt T120. Inför framtida studier på potentiella DMOAD är det lämpligt att studera hundarna över en lång tidsperiod. Även ett ökat antal mätningar inom behandlingsperioden skulle generera ytterligare data för utvärdering. Att vid inklusion säkerställa klinisk relevans, det vill säga att studiegruppen befinner sig i ett skov av sin sjukdom som antas kunna svara på substanser som interfererar med aktiv inflammation, skulle också kunna ge mer tillförlitliga svar på ifall sjukdomen svarar på behandlingen.

Referenser

- Ard, R. A., Melaro, J. A., Carnall, A. M., Nelson, A. K., Blackmore, S. E., White, V. A., Paquette, M. R. & Powell, D. W. (2019). Validation of the Tekscan Strideway Plantar Pressure Mat compared to a force platform. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6S), pp. 357-358. doi: 10.1249/01.MSS.0000561580.36179.B1.
- Bagchi, D., Misner, B., Bagchi, M., Kothari, S. C., Downs, B. W., Fafard, R. D. & Preuss, H. G. (2002). Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 22(3-4), pp. 101-110.
- Bakilan, F., Armagan, O., Ozgen, M., Tascioglu, F., Bolluk, O. Alatas O. (2016). Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *The Eurasian Journal of Medicine*, 48(2), pp. 95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
- Barnett, M. L., Kremer, J. M., St. Clair, E. W., Clegg, D. O., Furst, D., Weisman, M., Fletcher, M. J. F., Chasan-Taber, S., Finger, E., Morales, A., Le, C. H. & Trentham, D. E. (1998). Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 41(2), pp. 290-297. doi: 10.1002/1529-0131(199802)41:2<290::AID-ART13>3.0.CO;2-R.
- Barnett, M. L., Combitchi, D. & Trentham, D. E. (1996). A pilot trial of oral type II collagen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 39(4), pp. 623-628. doi: 10.1002/art.1780390413.
- Barreto, G., Manninen, M. & Eklund, K. K. (2020). Osteoarthritis and toll-like receptors: when innate immunity meets chondrocyte apoptosis. *Biology*, 9(4). doi: 10.3390/biology9040065.
- Belshaw, Z., Asher, L. and Dean, R. S. (2016). The attitudes of owners and veterinary professionals in the United Kingdom to the risk of adverse events associated with using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat dogs with osteoarthritis. *Preventive Veterinary Medicine*, 131, pp. 121-126. doi: 10.1016/j.prevetmed.2016.07.017.
- Bland, S. D. (2015). Canine osteoarthritis and treatments: a review. *Veterinary Science Development*, 5(1). doi: 10.4081/vsd.2015.5931.

- Bondeson, J., Wainwright, S. D., Lauder, S., Amos, N. & Hughes, C. E. (2006). The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 8(6), p. R187. doi: 10.1186/ar2099.
- Bouck, G. R., Miller, C. W. & Taves, C. L. (1995). A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the canine elbow. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 08(4), pp. 177–183. doi: 10.1055/s-0038-1632452.
- Brown, D. C., Boston, R. C., Coyne, J. C. & Farrar, J. T. (2007). Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68(6), pp. 631–637. doi: 10.2460/ajvr.68.6.631.
- Brown, D. C., Boston, R. C., Coyne, J. C. & Farrar, J. T. (2008). Ability of the Canine Brief Pain Inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(8), pp. 1278–1283. doi: 10.2460/javma.233.8.1278.
- Brown, D. C., Boston, R. C. & Farrar, J. T. (2010). Use of an activity monitor to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(1), pp. 66–70. doi: 10.2460/javma.237.1.66.
- Budsberg, S. C., Jevens, D. J., Brown, J., Foutz, T. L., DeCamp, C. E. & Reece L. (1993). Evaluation of limb symmetry indices, using ground reaction forces in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 54(10), pp. 1569–1574.
- Canapp, S. O. Jr., Leasure, C. S., Cox, C., Ibrahim, V. & Carr, B. J. (2016). Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and platelet-rich plasma combination therapy in 36 dogs: A retrospective study. *Frontiers in Veterinary Science*, 3. doi: 10.3389/fvets.2016.00112.
- Carr, B. J., Canapp, S. O. & Zink, M. C. (2015). Quantitative comparison of the walk and trot of Border Collies and Labrador Retrievers, breeds with different performance requirements. *PLoS One*, 10(12), p. e0145396. doi: 10.1371/journal.pone.0145396.
- Carr, B. J. & Dycus, D. L. (2016). *Canine Gait Analysis, Today's Veterinary Practice*. Available at: <https://todaysveterinarypractice.com/recovery-rehab-canine-gait-analysis/> [Accessed: 2 November 2020].
- Cimino Brown, D. (2017). What can we learn from osteoarthritis pain in companion animals? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35 Suppl 107(5), pp. 53–58.
- Cook, J. L. & Arnoczky, S. P. (2015). The One Health concept in comparative orthopaedics - The WSAVA Hill's Pet Mobility Award. *World Small Animal Veterinary Association World Congress 2013, Proceedings Online (VIN)*. VIN.com. Available at: <https://www.vin.com/doc/?id=6699733>.
- Corthay, A. *et al.* (1998). Epitope glycosylation plays a critical role for T cell recognition of type II collagen in collagen-induced arthritis. *European Journal of Immunology*,

28(8), pp. 2580–2590. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2580::AID-IMMU2580>3.0.CO;2-X.

- D'Altilio, M., Peal, A., Alvey, M., Simms, C., Curtsinger, A., Gupta, R. C., Canerdy, T. D., Goad, J. T., Bagchi, M. & Bagchi, D. (2007). Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 17(4), pp. 189–196. doi: 10.1080/15376510600910469.
- Deeparle, L. A., Gupta, R. C., Canerdy, T. D., Goad, J. T., D'Altilio, M., Bagchi, M. & Bagchi, D. (2005). Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(4), pp. 385–390. doi: 10.1111/j.1365-2885.2005.00668.x.
- Di Cesare Mannelli, L., Micheli, L., Zanardelli, M. & Ghelardini, C. (2013). Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14(1), p. 228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228.
- Enberg, T. B., Braun, L. D. & Kuzma, A. B. (2006). Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16(1), pp. 34–43. doi: 10.1111/j.1476-4431.2005.00157.x.
- Evans, R., Horstman, C. & Conzemius, M. (2005). Accuracy and optimization of force platform gait analysis in Labradors with cranial cruciate disease evaluated at a walking gait. *Veterinary Surgery: VS*, 34(5), pp. 445–449. doi: 10.1111/j.1532-950X.2005.00067.x.
- Firner, S., Zaucke, F., Michael, J., Dargel, J., Schiwy-Bochat, K. H., Heilig, J., Rothschild, M. A., Eysel, P., Brüggemann, G. P. & Niehoff, A. (2017). Extracellular distribution of collagen II and perifibrillar adapter proteins in healthy and osteoarthritic human knee joint cartilage. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 65(10), pp. 593–606. doi: 10.1369/0022155417729154.
- Fox, S. A. J., Bedi, A. & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage. *Sports Health*, 1(6), pp. 461–468. doi: 10.1177/1941738109350438.
- Garcia, G., Komagata, Y., Slavin, A. J., Maron, R. & Weiner, H. L. (1999). Suppression of collagen-induced arthritis by oral or nasal administration of type II collagen. *Journal of Autoimmunity*, 13(3), pp. 315–324. doi: 10.1006/jaut.1999.0320.
- Ghosh, P. (1999). The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(4), pp. 211–267. doi: 10.1016/s0049-0172(99)80021-3.
- Gordon-Evans, W. J., Evans, R. B. & Conzemius, M. G. (2009). Accuracy of spatiotemporal variables in gait analysis of neurologic dogs. *Journal of Neurotrauma*, 26(7), pp. 1055–1060. doi: 10.1089/neu.2008.0805.
- Gupta, R., Canerdy, T. D., Skaggs, P., Stocker, A., Zyrkowski, G., Burke, R., Wegford, K., Goad, J. T., Rohde, K., Barnett, D., DeWees, W., Bagchi, M. & Bagchi, D. (2009).

- Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32, pp. 577–84. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x.
- Gupta, R. C., Canerdy, T. D., Lindley, J., Konemann, M., Minniear, J., Carroll, B. A., Hendrick, C., Goad, J. T., Rohde, K., Doss, R., Bagchi, M. & Bagchi, D. (2011). Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 96(5), pp. 770–777. doi: 10.1111/j.1439-0396.2011.01166.x.
- Hannon, R. L., Smith, J. G., Cullis-Hill, D., Ghosh, P. & Cawdery, M. J. (2003). Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. *The Journal of Small Animal Practice*, 44(5), pp. 202–208. doi: 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00144.x.
- Hans, E. C., Zwarthoed, B., Seliski, J., Nemke, B. & Muir, P. (2014). Variance associated with subject velocity and trial repetition during force platform gait analysis in a heterogeneous population of clinically normal dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 202(3), pp. 498–502. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.09.022.
- Haseeb, A. & Haqqi, T. M. (2013). Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology*, 146(3), pp. 185–196. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.011.
- Hielm-Björkman, A. K., Rita, H. & Tulamo, R.-M. (2009). Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 70(6), pp. 727–734. doi: 10.2460/ajvr.70.6.727.
- Hunt, J. R., Dean, R. S., Davis, G. N. & Murrell, J. C. (2015). An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in dogs and cats in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 206(2), pp. 183–190. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.07.025.
- Jubb, K. V. F. & Kennedy, P. C. (2013). Chapter 1 - Bones, joints, and synovial structures. In: Jubb, K. V. F. & Kennedy, P. C. (eds). *Pathology of Domestic Animals*. Academic Press, pp. xvi–70. doi: 10.1016/B978-1-4832-3235-5.50006-0.
- Keebaugh, A. E., Redman-Bentley, D. & Griffon, D. J. (2015). Influence of leash side and handlers on pressure mat analysis of gait characteristics in small-breed dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(11), pp. 1215–1221. doi: 10.2460/javma.246.11.1215.
- Kim, J., Kazmierczak, K. A. & Breur, G. J. (2011). Comparison of temporospatial and kinetic variables of walking in small and large dogs on a pressure-sensing walkway. *American Journal of Veterinary Research*, 72(9), pp. 1171–1177. doi: 10.2460/ajvr.72.9.1171.

- Kumagai, K., Shirabe, S., Miyata, N., Murata, M., Yamauchi, A., Kataoka, Y. & Niwa, M. (2010). Sodium pentosan polysulfate resulted in cartilage improvement in knee osteoarthritis - An open clinical trial. *BMC Clinical Pharmacology*, 10, p. 7. doi: 10.1186/1472-6904-10-7.
- König, H. E. & Liebich, H. (red) (2009). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: Textbook and Colour Atlas*. 4th ed., pp. 20-23. Schattauer: Stuttgart.
- Lascelles, B. D. X., Roe, S. C., Smith, E., Reynolds, L., Markham, J., Marcellin-Little, D., Bergh, M. S. & Budsberg, S. C. (2006). Evaluation of a pressure walkway system for measurement of vertical limb forces in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(2), pp. 277–282. doi: 10.2460/ajvr.67.2.277.
- Lequang, T., Maitre, P., Roger, T. & Viguier, E. (2010). Is a pressure walkway system able to highlight a lameness in dog? *6th World Congress on Biomechanics WCB 2010 August 1-6 2010 Singapore*, pp. 190–193. doi: 10.1007/978-3-642-14515-5_49.
- Light, V. A., Steiss, J. E., Montgomery, R. D., Rumph, P. F. & Wright, J. C. (2010). Temporal-spatial gait analysis by use of a portable walkway system in healthy Labrador Retrievers at a walk. *American Journal of Veterinary Research*, 71(9), pp. 997–1002. doi: 10.2460/ajvr.71.9.997.
- Marshall, W. G., Hazewinkel, H. A., Mullen, D., De Meyer, G., Baert, K. & Carmichael, S. (2010). The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis. *Veterinary Research Communications*, 34(3), pp. 241–253. doi: 10.1007/s11259-010-9348-7.
- Meeson, R. L., Todhunter, R. J., Blunn, G., Nuki, G. & Pitsillides, A. A. (2019). Spontaneous dog osteoarthritis - a One Medicine vision. *Nature Reviews. Rheumatology*, 15(5), pp. 273–287. doi: 10.1038/s41584-019-0202-1.
- Mele, E. (2007). Epidemiology of osteoarthritis. *Veterinary Focus*, 17(3). Available at: /paper/Epidemiology-of-Osteoarthritis.-In%3A-Veterinary-2007-Mele/1a9474c44c4837e207536d7b3b1cd3ff4f066140 [Accessed: 19 September 2020.]
- Melin, J. (2020). Metrologi för att säkerställa kvalitet i fysioterapeutiska mätningar. *Fysioterapi*, 1, pp. 26–32. Available at: https://fysioterapi.se/wp-content/uploads/Forskning-Pagar_Fysioterapi_1-20.pdf [Accessed: 7 December 2020].
- Nagler-Anderson, C., Bober, L. A., Robinson, M. E., Siskind, G. W. & Thorbecke, G. J. (1986). Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(19), pp. 7443–7446. doi: 10.1073/pnas.83.19.7443.
- Oosterlinck, M., Bosmans, T., Gasthuys, F., Polis, I., Van Ryssen, B., Dewulf, J. & Pille, F. (2011). Accuracy of pressure plate kinetic asymmetry indices and their correlation with visual gait assessment scores in lame and nonlame dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(6), pp. 820–825. doi: 10.2460/ajvr.72.6.820.

- Park, K.-S., Park, M. J., Cho, M.L., Kwok, S. K., Ju, J. H., Ko, H. J., Park, S. H. & Kim, H. Y. (2009). Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 19(6), pp. 581–589. doi: 10.1007/s10165-009-0210-0.
- Peal, A., D'Altilio, M., Simms, C., Alvey, M., Gupta, R. C., Goad, J. T., Canerdy, T. D., Bagchi, M. & Bagchi, D. (2007). Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chrome-mate in arthritic dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30(3), pp. 275–278. doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00844.x.
- Pettitt, R. A. & German, A. J. (2015). Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice*, 37(Suppl 1), pp. 1–8. doi: 10.1136/inp.h5763.
- Read, R. (2002). Diagnosis and management of osteoarthritis (OA). *The 27th Congress of the World Small Animal Veterinary Association 2002, Proceedings Online (VIN)*. Available at: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11147&catId=29503&id=3846273> [Accessed: 19 January 2021].
- Read, R. A., Cullis-Hill, D. & Jones, M. P. (1996). Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis. *The Journal of Small Animal Practice*, 37(3), pp. 108–114. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb02355.x.
- Reymond, N., Speranza, C., Gruet, P., Seewald, W. & King, J. N. (2012). Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35(2), pp. 175–183. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01297.x.
- Rialland, P., Bichot, S., Moreau, M., Guillot, M., Lussier, B., Gauvin, D., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P. & Troncy, E. (2012). Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis. *BMC Veterinary Research*, 8, p. 162. doi: 10.1186/1746-6148-8-162.
- Rogachefsky, R. A., Dean, D. D., Howell, D. S. & Altman, R. D. (1993). Treatment of canine osteoarthritis with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and sodium pentosan polysulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1(2), pp. 105–114. doi: 10.1016/s1063-4584(05)80025-1.
- Saini, N., Rawat, S., Saresa, H., Mehta, K. D. & Jain, R. (2019). A cross-sectional survey of orthopaedicians to understand the prescribing pattern of disease modifying osteoarthritis drugs in osteoarthritis. *International Journal of Research in Orthopaedics*, 5, p. 670. doi: 10.18203/issn.2455-4510.IntJResOrthop20192682.
- Schnabl-Feichter, E., Tichy, A. & Bockstahler, B. (2017). Coefficients of variation of ground reaction force measurement in cats. *PLoS One*, 12(3), p. e0171946. doi: 10.1371/journal.pone.0171946.
- Smith, J. G., Hannon, R. L., Brunberg, L., Gebiski, V. & Cullis-Hill, D. (2002). A multi-centre clinical study of the efficacy of sodium pentosan polysulfate and carprofen in

- canine osteoarthritis (osteoarthrosis). *Veterinärmötet 2002*, 7-8 november, Ultuna, Uppsala, Sweden. pp. 123-130.
- Sohn, D. H., Sokolove, J., Sharpe, O., Erhart, J. C., Chandra, P. E., Lahey, L. J., Lindstrom, T. M., Hwang, I., Boyer, K. A., Andriacchi, T. P. & Robinson, W. H. (2012). Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Research & Therapy*, 14(1), p. R7. doi: 10.1186/ar3555.
- Sokolove, J. & Lepus, C. M. (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 5(2), pp. 77–94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
- Stabile, M., Samarelli, R., Trerotoli, P., Fracassi, L., Lacitignola, L., Crovace, A. & Staffieri, F. (2019). Evaluation of the effects of undenatured type II collagen (UC-II) as compared to robenacoxib on the mobility impairment induced by osteoarthritis in dogs. *Veterinary Sciences*, 6(3), p. 72. doi: 10.3390/vetsci6030072.
- Stahel, P. F., Smith, W. R. & Moore, E. E. (2007). Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury*, 38(12), pp. 1409–1422. doi: 10.1016/j.injury.2007.09.023.
- Svenska Kennelklubben (2016). *Utvärdering av HD-/ED-index i avelsarbetet under perioden 2012-2015*. Available at: <https://www.skk.se/globalassets/dokument/uppfodning/utvardering-index-2012-2015.pdf> [Accessed: 16 December 2020].
- Terato, K., Hasty, K. A., Reife, R. A., Cremer, M. A., Kang, A. H. & Stuart, J. M. (1992). Induction of arthritis with monoclonal antibodies to collagen. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 148(7), pp. 2103–2108.
- Thompson, S. J., Thompson, H. S., Harper, N., Day, M. J., Coad, A. J., Elson, C. J. & Staines, N. A. (1993). Prevention of pristane-induced arthritis by the oral administration of type II collagen. *Immunology*, 79(1), pp. 152–157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422061/> [Accessed: 9 November 2020].
- Tong, T., Zhao, W., Wu, Y. Q., Chang, Y., Wang, Q. T., Zhang, L. L. & Wei, W. (2010). Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflammation Research*, 59(5), pp. 369–377. doi: 10.1007/s00011-009-0109-4.
- Trentham, D. E., Dynesius-Trentham, R. A., Orav, E. J., Combitchi, D., Lorenzo, C., Sewell, K. L., Hafler, D. A. & Weiner, H. L. (1993). Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5129), pp. 1727–1730. doi: 10.1126/science.8378772.
- Vaughan-Scott, T. & Taylor, J. H. (1997). The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 68(1), pp. 21–25. doi: 10.4102/jsava.v68i1.861.

- Voss, K., Galeandro, L., Wiestner, T., Haessig, M. & Montavon, P. M. (2010). Relationships of body weight, body size, subject velocity, and vertical ground reaction forces in trotting dogs, *Veterinary Surgery*, 39, pp. 863–869. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00729.x.
- Walton, M. B., Cowderoy, E., Lascelles, D. & Innes, J. F. (2013). Evaluation of construct and criterion validity for the “Liverpool Osteoarthritis in Dogs” (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PLoS One*, 8(3), p. e58125. doi: 10.1371/journal.pone.0058125.
- Weiner, H. L. (1997). Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunology Today*, 18(7), pp. 335–343. doi: 10.1016/S0167-5699(97)01053-0.
- Worth, A. (2013). *Lameness Examination in Working Dogs - WSAVA2013 - VIN*. Available at: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11372&id=5709862&print=1> [Accessed: 3 December 2020].

Tack

Först och främst vill jag rikta ett stort tack till alla fantastiska hundägare och deras lika härliga hundar som gjort den här studien möjlig! Jag har fått så mycket glädje av att lära känna er och de många engagerade samtal vi haft. Ett inte mindre tack vill jag rikta till mina handledare Carl Ekstrand och Anna Bergh vars stöd och vägledning varit ovärderlig. Stort tack även till Peter Michanek som fingranskat litteraturstudien samt hjälpt till praktiskt vid samtliga utvärderingstillfällen.

Flera av mina fina vänner har också ställt upp och hjälpt till under studien, med allt ifrån bakning till att springa med hundar över tryckmätningmattan: Emelie, Des-sie, Sara, Matilda och min lillebror Vidar.

Tack vare att studien beviljats flera stipendier har jag också haft möjlighet att bekosta behandling av inkluderade hundar, inklusive de blodprovtagningar och urinprov som är en del av den större publikationen. Tack till Rune Ljungdahls stiftelse, Elsa Paulssons minnesfond, P.O Lundells Stiftelse samt Stiftelsen Petersenska hemmet för era generösa bidrag!

Populärvetenskaplig sammanfattning

Artros (i medicinska termer benämnt osteoartrit) är precis som hos människor en vanlig sjukdom som drabbar våra hundar. Till följd av att det hos hund är vanligt förekommande med olika typer av ärftliga ledfel så är artros något som uppkommer även hos unga hundar. Sjukdomen är livslång och inflammationen driver hela tiden på sig själv, genom att hunden helt enkelt är beroende av att ständigt belasta och bruka den skadade leden.

Möjligheterna som erbjuds till djurägare är smärtlindrande medicinering för att minska hundens lidande. I vissa fall kan det även vara aktuellt att operera leden och försöka åtgärda det primära ledfelet som gett upphov till artrosutvecklingen. I takt med att hunden åldras så blir inflammationen successivt värre. Försämringen är sällan konstant utan artros är en sjukdom som kommer och går i skov, där hunden ibland har perioder där den är bättre och sedan (exempelvis i samband med snabba förändringar i hundens motionering) sämre igen.

Det finns idag inga substanser som har en erkänd, bevisad effekt att kunna stoppa artrosutveckling. Syftet med den här studien var att undersöka och jämföra två preparat som i tidigare studier beskrivits kunna ha just den effekten. Den ena substansen, UCII®, är ett kosttillskott som består av kollagen typ II: kollagen i samma form som det som finns i ledbrosket. I takt med artrosen fortskrider och ledbrosket trasas sönder så frigörs kollagen typ II från brosket. Kroppens egna immunceller kan då börja reagera mot det egna kollagenet och svara med ökad inflammation när de kommer i kontakt med det, vilket immuncellerna gör i en led med artros. Genom att ge UCII® i munnen dagligen kan immunförsvarets reaktion mot det egna kollagenet minskas, begreppet kallas för oral toleransutveckling. Detta är möjligt genom att det längs med hela magtarmkanalen finns många immunförsvarsceller som ”tränar” kroppen på att skilja på vad som är eget (ofarligt) respektive främmande (farligt). Genom att UCII® tas upp i magtarmkanalen kan kroppen alltså lära sig att kollagen typ II inte är farligt och därmed inte något som kroppen bör rikta någon inflammation mot.

Cartrophen vet. är ett godkänt läkemedel för hundar med artros vars beskrivna effekt skyddar ledbrosket och minskar inflammation. I studien gavs läkemedlet i den dos och med det dosintervall som är brukligt inom veterinärmedicinen.

Tio privatägda hundar med mild-måttlig artros togs med i studien. Fem stycken behandlades dagligen med UCII® och fem stycken behandlades med Cartrophen vet. Studien förlöpte under 120 dagar och vid uppstart dag 0 samt avslut dag 120 utvärderades hundarna. För att på ett objektivt sätt kunna påvisa ett behandlingssvar användes en tryckmätningsskiva som hundarna fick trampa över. I studien användes även djurägarnas upplevelse av hundarnas smärtbeteende som ett subjektivt mått på effekt. Den subjektiva delen utgjordes av två smärtprotokoll, där djurägarna själva fick poängsätta frekvensen av olika smärtrelaterade beteenden. Protokollen som användes var Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) samt Canine Brief Pain Inventory (CBPI).

Det var för få hundar med i studien för att kunna dra några signifikanta slutsatser om resultatet, både inom och mellan de två behandlingsgrupperna. I bägge grupper sågs en icke-signifikant försämring i peak vertical force (en objektiv kraftmarkör som mäter tryck i kilo Pascal) i det ben där de blivit diagnostiserade med artros. Då sjukdomsförloppet i artros går lite upp och ned och antalet hundar i studien var begränsat så behövs det en större grupp hundar för att faktiskt kunna bevisa en eventuell behandlingseffekt.

Det ena smärtprotokollet som användes, CBPI, visade en signifikant hög samstämmighet med den objektiva mätdata som studerades.

Bilaga 1

HUNDÄGARENKÄT HCPI-S



Hundens namn: _____

Hundägare: _____

Diagnos: _____

Signatur: _____

Datum: _____

Kryssa i ett svarsalternativ.

Ange det svar som bäst beskriver din hund under den gångna veckan.

1. Hundens humör:

mycket alert alert varken alert eller loj loj väldigt loj

2. Hunden leker:

mycket gärna gärna motvilligt mycket motvilligt inte alls

3. Hunden klagar över smärta (gnäller, gråter, ylar mm.):

aldrig sällan ibland ofta mycket ofta

4. Hunden rör sig sakta (går):

mycket gärna gärna varken gärna eller motvilligt motvilligt mycket motvilligt

5. Hunden travar (trav = förflyttar diagonala fram- och bakbenet samtidigt):

mycket gärna gärna motvilligt mycket motvilligt inte alls

6. Hunden galopperar:

mycket gärna gärna motvilligt mycket motvilligt inte alls

7. Hunden hoppar (t. ex. upp i soffa, in i bil, eller dylikt):

mycket gärna gärna motvilligt mycket motvilligt inte alls

8. Hunden lägger sig:

med stor lätthet med lätthet varken med lätthet eller
med svårighet med viss med stor svårighet
svårighet

9. Hunden reser sig från liggande:

med stor lätthet med lätthet varken med lätthet eller
med svårighet med viss med stor svårighet
svårighet

10. Hunden rör sig efter lång tids vila:

med stor lätthet med lätthet varken med lätthet eller
med svårighet med viss med stor svårighet
svårighet

11. Hunden rör sig efter hög aktivitet eller hård fysisk ansträngning:

med stor lätthet med lätthet varken med lätthet eller
med svårighet med viss med stor svårighet
svårighet

HCPI-S poäng totalt: _____

Anteckningar: _____

För information om HCPI-S vänligen kontakta:

Docent Anna Hielm-Björkman, University of Helsinki, på anna.hielm-bjorkman@helsinki.fi

Bilaga 2

Canine Brief Pain Inventory - S

Beskrivning av smärta:

Gradera din hunds smärta

1. Kryssa i den siffran som bäst beskriver smärtan när den varit som **värst** under de senaste 7 dagarna.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ingen smärta Extrem smärta

2. Kryssa i den siffran som bäst beskriver smärtan när den varit som **lindrigast** under de senaste 7 dagarna.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ingen smärta Extrem smärta

3. Kryssa i den siffran som bäst beskriver den **genomsnittliga** smärtan under de senaste 7 dagarna.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ingen smärta Extrem smärta

4. Kryssa i den siffran som bäst beskriver smärtan som den är **just nu**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ingen smärta Extrem smärta

Beskrivning av funktion:

Kryssa i den siffran som beskriver hur smärtan har inverkat på din hund under senaste 7 dagarna när det gäller:

5. Allmän aktivitet

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inverkar inte alls Inverkar fullständigt

6. Livsglädje

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inverkar inte alls Inverkar fullständigt

7. Förmåga att resa sig upp efter att ha legat ner

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inverkar inte alls Inverkar fullständigt

8. Förmåga att gå (skritta)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inverkar inte alls Inverkar fullständigt

9. Förmåga att springa

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inverkar inte alls Inverkar fullständigt

10. Förmåga att gå uppför en trappa eller trottoarkanter

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inverkar inte alls Inverkar fullständigt

Allmänintryck:

11. Ringa in den beskrivning som bäst beskriver din hunds allmänna livskvalité under de **senaste 7 dagarna**:

Dålig Acceptabel Bra Mycket bra Utmärkt

Bilaga 3

U-gruppens tid i sekunder var tass är under belastning vid uppstart (U) respektive avslut (A) avrundad till två decimaler. Grön färg indikerar en ökad belastningstid dag 120 gentemot dag 0, röda färger indikerar en förkortad belastningstid dag 120 gentemot dag 0. Osteoartritaffekterade extremiteter för respektive hund är understrukna. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF= höger fram, HB= höger bak.

Hund, nr	VF _U	VF _A	VB _U	VB _A	HF _U	HF _A	HB _U	HB _A
1	0,31	0,27	0,26	<u>0,24</u>	0,30	0,27	0,26	<u>0,23</u>
2	0,24	0,23	0,19	0,19	0,23	<u>0,23</u>	0,20	0,18
3	0,24	<u>0,26</u>	0,19	<u>0,21</u>	0,24	<u>0,26</u>	0,20	<u>0,22</u>
4	0,28	0,27	0,21	<u>0,23</u>	0,27	0,28	0,22	<u>0,23</u>
5	0,18	<u>0,19</u>	0,16	0,16	0,18	<u>0,19</u>	0,16	0,16

C-gruppens tid i sekunder var tass är under belastning vid uppstart (U) respektive avslut (A) avrundad till två decimaler. Grön färg indikerar en ökad belastningstid dag 120 gentemot dag 0, röda färger indikerar en förkortad belastningstid dag 120 gentemot dag 0. Osteoartritaffekterade extremiteter för respektive hund är understrukna. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF= höger fram, HB= höger bak

Hund, nr	VF _U	VF _A	VB _U	VB _A	HF _U	HF _A	HB _U	HB _A
6	0,20	0,17	0,18	<u>0,15</u>	0,20	0,18	0,18	<u>0,15</u>
7	0,22	<u>0,20</u>	0,18	0,18	0,23	0,21	0,19	0,17
8	0,25	<u>0,24</u>	0,19	0,18	0,25	<u>0,24</u>	0,18	0,18
9	0,23	0,18	0,18	<u>0,16</u>	0,22	0,18	0,19	0,16
10	0,29	<u>0,27</u>	0,22	0,22	0,28	<u>0,26</u>	0,23	0,21

Bilaga 4

U-gruppens steglängd i centimeter vid uppstart (U) respektive avslut (A) avrundad till en decimal. Grön färg indikerar en ökad steglängd dag 120 gentemot dag 0, röda färger indikerar en förkortad steglängd dag 120 gentemot dag 0. Osteoartritaffekterade extremiteter för respektive hund är understruken. VF= vänster fram, HF= höger fram, VB= vänster bak, HB=höger bak

Hund, nr	VF _U	VF _A	VB _U	VB _A	HF _U	HF _A	HB _U	HB _A
1	97,1	95,3	98,3	<u>95,8</u>	99,6	95,3	99,3	<u>96,6</u>
2	100,9	102,6	100,4	103,9	101,6	<u>105,9</u>	101,1	104,9
3	99,8	<u>94,8</u>	99,8	94,0	98,8	<u>91,0</u>	97,8	93,0
4	96,5	99,1	95,3	<u>97,8</u>	97,3	97,6	97,6	<u>96,8</u>
5	46,7	<u>48,6</u>	46,2	47,9	49,1	<u>48,7</u>	48,6	47,8

C-gruppens steglängd i centimeter vid uppstart (U) respektive avslut (A) avrundad till en decimal. Grön färg indikerar en ökad steglängd dag 120 gentemot dag 0, röda färger indikerar en förkortad steglängd dag 120 gentemot dag 0. Osteoartritaffekterade extremiteter för respektive hund är understruken. VF= vänster fram, HF= höger fram, VB= vänster bak, HB=höger bak.

Hund, nr	VF _U	VF _A	VB _U	VB _A	HF _U	HF _A	HB _U	HB _A
6	108,0	108,2	109,5	<u>103,9</u>	106,4	105,9	110,0	<u>103,2</u>
7	95,5	<u>100,4</u>	95,3	100,1	95,3	99,6	94,8	100,6
8	90,7	<u>92,2</u>	90,2	<u>92,2</u>	89,4	<u>92,2</u>	91,2	<u>92,5</u>
9	93,5	100,4	93,7	<u>103,7</u>	95,3	103,2	95,5	104,4
10	91,7	<u>95,8</u>	90,4	96,3	90,2	<u>95,8</u>	89,2	97

Bilaga 5

U-gruppens symmetrikvoter redovisad i procentuellt närmande respektive ökande i avstånd till kvotvärde 1=kontralateral totalsymmetri. Grönmarkerade siffror betecknar att närmande skett symmetri vid dag 120 gentemot vid dag 0. Rödmarkerade siffror betecknar ett ökat avstånd från symmetri. Symmetrivärden från de benpar i vilket hunden diagnosticerat med osteoartrit i minst en led är understruken. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF= höger fram, HB= höger bak.

Parameter		1	2	3	4	5
$\frac{VF}{HF}$	Tid tass är I mark	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	4	<u>4</u>
	Steglängd	3	<u>3</u>	<u>4</u>	1	<u>5</u>
	PVF	37	<u>2</u>	<u>2</u>	1	<u>1</u>
$\frac{VB}{HB}$	Tid tass är I mark	<u>2</u>	7	0	<u>2</u>	1
	Steglängd	<u>1</u>	0	1	<u>1</u>	3
	PVF	<u>8</u>	1	0	<u>6</u>	17

C-gruppens symmetrikvoter redovisad i procentuellt närmande respektive ökande i avstånd till kvotvärde 1=kontralateral totalsymmetri. Grönmarkerade siffror betecknar att närmande skett symmetri vid dag 120 gentemot vid dag 0. Rödmarkerade siffror betecknar ett ökat avstånd från symmetri. Symmetrivärden från de benpar i vilket hunden diagnosticerat med osteoartrit i minst en led är understruken. VF= vänster fram, VB= vänster bak, HF= höger fram, HB= höger bak.

Parameter		6	7	8	9	10
$\frac{VF}{HF}$	Tid tass är I mark	2	<u>1</u>	<u>1</u>	3	<u>1</u>
	Steglängd	0	<u>0</u>	<u>2</u>	0	<u>2</u>
	PVF	8	<u>9</u>	<u>1</u>	1	<u>3</u>
$\frac{VB}{HB}$	Tid tass är I mark	<u>1</u>	1	1	<u>1</u>	2
	Steglängd	<u>1</u>	1	1	<u>2</u>	1
	PVF	<u>10</u>	5	0	<u>1</u>	4