



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# NSAID-behandling av osteoartrit hos hund

*Sanna Andersson*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp  
Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 55  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap  
Uppsala 2011

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **NSAID-behandling av osteoartrit hos hund**

NSAID-treatment of canine osteoarthritis

*Sanna Andersson*

**Handledare:**

Helena Öhrvik, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Carina Ingvast-Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 55  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** Osteoartrit, hund, NSAID, COX 2, coxiber, biverkning.

**Keywords:** Osteoarthritis, dog, NSAID, COX 2, coxibs, adverse effect.



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary.....	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt.....	3
<i>Osteoartrit</i> .....	3
<i>NSAID</i> .....	4
Karprofen.....	6
Ketoprofen.....	6
Meloxicam.....	6
<i>Coxiber</i> .....	7
Mavacoxib.....	7
Firocoxib.....	8
Diskussion.....	9
Referenser.....	11

## **SAMMANFATTNING**

Osteoartrit är en vanligt förekommande sjukdom hos våra hundar som associeras med kronisk smärta. Som behandling mot smärtan används ofta *non-steroid antiinflammatory drugs* (NSAID) som hämmar enzymet cyklooxygenas (COX). De traditionella NSAID-preparaten har vid långtidsbehandling gett upphov till allvarliga biverkningar såsom mag- och tarmslemhinneskador.

Upptäckten av de två isoenzymerna COX1, som uttrycks kontinuerligt i alla vävnader, och COX2 som uttrycks kontinuerligt i vissa vävnader samt uppregleras vid inflammation, ledde till utvecklingen av coxiberna. Det är en typ av NSAID som utvecklades med intentionen att minska biverkningsfrekvensen genom att selektivt inhibera COX2.

I nuläget är det inte helt klart hur biverkningsfrekvensen skiljer sig mellan selektiva och oselektiva COX2-hämmare. Firocoxib är en coxib som i jämförande studier har visats ha fördelar både i lägre frekvens mag- och tarmbiverkningar samt bättre smärtlindringsresultat än traditionella NSAID. Det finns även indikationer på att mavacoxib, som också är en coxib, har dessa egenskaper men att dess ovanligt långa halveringstid gör användningen komplicerad ur biverkningssynpunkt. Det kan tänkas att coxiber orsakar andra sorters biverkningar än oselektiva COX-hämmare och då framför allt hjärt- och kärlbiverkningar som observerats inom humanmedicinen. I nuläget finns dock inga tecken på hjärt- och kärlbiverkningar hos hund.

## **SUMMARY**

Osteoarthritis is a common disease for dogs that is associated with chronic pain. Non steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are often used as lifelong treatment to maintain the dogs quality of life. This can unfortunately give them adverse effects like gastrointestinal and renal problems.

NSAID inhibit cyclooxygenase (COX) from catalysing the reaction when arachidic acid becomes prostaglandin. Two isoenzymes, COX1 and COX2, were discovered in year 1991. COX1 is continually expressed in most tissues and COX2 is upregulated when inflammation is initiated but also expressed in some tissues continually. The discovery leads to the invention of the coxibs with the intention to lower the frequency of adverse effects through being selective COX2-inhibitors.

It is not stated exactly whether selective or non-selective COX-inhibitors are, concerning adverse effects, the most beneficial drugs to treat canine osteoarthritis. Firocoxib has shown to be more effective painkiller and has given less adverse effect in comparing studies with traditional NSAIDs. Mavacoib may also be beneficial but there might be an issue about its extremely long halflife. There are reasons to be extra observant when treating dogs with coxibs because the risk of developing new, never before recorded, adverse effects. In humans there have been problems with cardiovascular effects but there is nothing indicating that in dogs yet.

## INLEDNING

I Sveriges hundpopulation är osteoartrit (OA) idag ett utbrett problem som framför allt associeras med kronisk smärta. Sjukdomen behandlas ofta med *non-steroid antiinflammatoric drugs* (NSAID) under en längre period (långtidsbehandling i detta arbete avser behandlingar >28 dagar) för att upprätthålla hundens livskvalité. Denna behandling har genom åren gett problem med biverkningar framför allt i mag- och tarmkanalen men även njurar och levern kan påverkas.

På senare tid har nya NSAID-preparat lanserats på marknaden, de så kallade coxiberna. Av de två preparaten som finns till hund i Sverige har användningen av firocoxib (Previcox<sup>®</sup>) gått från 580 sålda förpackningar 2007 till över 6000 sålda förpackningar 2010 (Wirén, M., Apoteket service AB, pers. medd., 2011-03-03). Av mavacoxib (Trocoxil<sup>®</sup>) såldes 400 förpackningar 2010. Syftet med den här uppsatsen är att besvara följande frågor: Hur fungerar coxiber och vilka för- och nackdelar finns med mavacoxib och firocoxib? Hur skiljer sig biverkningarna mellan selektiva och oselectiva COX2-hämmare för behandling av hundar med OA?

## MATERIAL OCH METODER

I huvudsak har databaserna *pubmed* samt *ISI web of knowledge* använts för litteratursökningen. De sökord som användes var (osteoarthritis) AND (dog OR dogs OR canine) AND (mavacoxib OR firocoxib OR carprofen OR meloxicam OR ketoprofen) i de båda databaserna. Därifrån har ett stort antal artiklar lästs och sorterats ut. Några har även tillkommit från artiklarnas referenslistor.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Osteoartrit

Osteoartrit är en progressiv degenerativ sjukdom som drabbar synovialleder. Synovialleder är mycket rörliga leder som består av två ledytor som är beklädda med hyalint brosk. Brosket innehåller inga blodkärl eller nerver och kan därför utstå kraftigt tryck utan att smärtsignaler eller blödningar uppstår. Ledbroskytorna sitter tätt intill varandra med endast ett tunt lager ledvätska mellan och sammanhålls av starka ligament som består av fibröst brosk. Ligament begränsar rörligheten i leden och förhindrar överextension. (Sjaastad et al., 2003)

Sjukdomen är irreversibel och associeras med smärta, nedbrytning av ledbrosk och remodelering av ben. Man kan dela in den i primär och sekundär OA. Sekundär OA är mycket vanligare än primär OA och kan utvecklas på grund av kongruens mellan ledytor, trauma, utvecklingsabnormalier, endokrina, neuropatiska, neoplastiska och iatrogena orsaker.



Diagnos ställer man på kliniska symptom, fysisk undersökning, röntgen av leder och analys av synovia. (Mansa et al., 2007)

Hundar som drabbats av OA får betydligt sämre livskvalité då smärtan oftast är kronisk. NSAID-preparat har visat sig framgångsrika vid behandling av sjukdomen. De verkar huvudsakligen genom att minska produktionen av prostaglandiner i leden genom att inhibera cyklooxygenas (COX) 1 och 2. (Mansa et al., 2007)

## NSAID

NSAID används mycket inom veterinärmedicinen och det finns över 50 substanser i världen godkända till djur. De hämmar enzymet COX att katalysera reaktionen då arakidonsyra blir till bland annat prostaglandiner, vilket ger tre huvudsakliga terapeutiska effekter. Antiinflammatorisk effekt genom minskning av prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) och prostacyclin, analgetisk effekt genom minskning av PGE<sub>2</sub> perifert som annars ökar nociceptornas känslighet samt antipyretisk effekt genom att hindra interleukin (IL) att inducera syntes av prostaglandiner i centrala nervsystemet. (H. P. Rang et al., 2007)

I Sverige finns flera NSAID-preparat registrerade för behandling av reumatiska tillstånd hos hund. Dessa är från de kemiska undergrupperna oxikamer, propionsyraderivat, fenemater och coxiber (Läkemedelindustriföreningen, 2011). Hundar med OA kräver ofta behandling under lång tid med NSAID vilket kan ge allvarliga biverkningar så som gastrointestinala-, lever- och njurskador. Magsår är den absolut vanligaste biverkningen (H. P. Rang et al., 2007).

De allvarliga biverkningarna i samband med behandling med NSAID har lett fram till utvecklingen av mer selektiva COX2-hämmare. De två isoformerna; COX1 och COX2 upptäcktes i början av 1990-talet. Man trodde länge att COX1 katalyserade reaktioner där prostaglandiner, som står för upprätthållande av basala funktioner bildades, och COX2 var det enzymet som var inblandat i bildandet av prostaglandiner vid inflammation men det har visat sig att sanningen inte är så enkel. COX1 uttrycks normalt i de flesta organen i kroppen, som till exempel magsäcken, trombocyter, endotelceller och i njurarna. Enzymet katalyserar produktionen av prostaglandiner som står för upprätthållandet av fysiologiska funktioner. COX2 däremot är inducerbar och uppregleras dramatiskt vid inflammation. *Tumor necrosis factor* (TNF) och IL-1 som produceras vid inflammation stimulerar uttrycket av COX2 i bland annat synovialceller, endotelceller, kondrocyter, osteoblaster, monocyter och makrofager. Dock har COX2 även andra grundläggande funktioner. COX2 uttrycks ständigt i hjärnan och njurarna samt har en skyddande och läkande effekt på en skadad eller inflammerad magtarmslemhinna. (Innes et al., 2010)

Hundar med OA i höftleden har ett ökat uttryck av COX2 i leden vilket fastställdes av Lascelles et al. 2009 i en studie där de undersökte hundar med naturlig sekundär OA som genomgått total luxation i höftleden<sup>1</sup>. Vävnadsprover från de hundarna jämfördes med

---

<sup>1</sup> "Total hip displacement for coxofemoral joint OA"

motsvarande vävnadsprov från friska hundar med avseende på COX1, COX2, lipooxygenas-5 (LOX-5), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) och leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). En signifikant ökad COX2- och LOX-5-halt kunde bekräftas hos hundarna med OA. (Lascelles et al., 2009)

Ett sätt att jämföra de olika substansernas selektivitet på COX-enzymerna är att räkna ut dess COX1:COX2-kvot. Man mäter då hur stor mängd som krävs för att inhibera COX1 respektive COX2 till hälften och tar värdet för COX1 delat med COX2-värdet. Om värdet på kvoten är högt (>1) har substansen högre inhiberande aktivitet på COX2, det vill säga högre selektivitet, och omvänt. (Innes et al., 2010)

Tabell 1. De studerade substansernas COX1:COX2 kvot hos hund (efter Innes et al. 2010; Wooten et al. 2009)

	Substanser				
	Carprofen	Ketoprofen	Meloxicam	Mavacoxib	Firocoxib
COX1:2 kvot	17 <sup>1</sup>	<1 <sup>1</sup>	3 <sup>1</sup> -12 <sup>2</sup>	21 <sup>1</sup>	324-430 <sup>1</sup>

1. Innes et al. 2010 2. Wooten et al. 2009

I en studie gjord av Wooten et al. (2009) undersöktes hur några substanser med olika grad av COX2 inhiberande effekt påverkade prostanoïd- (prostaglandiner, prostacyclin och tromboxaner) och COX-proteinhalten i magsäckens slemhinna och därmed utvecklandet av magsår. Firocoxib (COX1/2-kvot: 384) och meloxicam (3-12) administrerades under tre dagar och endoskopisk undersökning gjordes samt biopsiprover för histologisk analys togs. Studien påvisade inga bieffekter av endera substanserna och inga förändringar sågs i prostaglandin/tromboxan B halten i magsäcksslemhinnan. Tromboxan B mättes för att få reda på halten av Tromboxan A som är en COX1-beroende produkt, tromboxan B är en metabolit som är betydligt lättare att mäta än tromboxan A. Detta indikerar att under de förutsättningar som var under försöket fanns inga skillnader i biverkningar mellan de substanser som har en mer eller mindre COX2 inhiberande effekt. Det författarna konstaterade var att den totala koncentrationen prostaglandin respektive tromboxan B<sub>2</sub> var högre i pylorusregionen jämfört med i duodenum oberoende av behandling. (Wooten et al., 2009)

År 1998 publicerade Forsyth et al. en artikel där de med endoskopi analyserat magsårsfrekvensen efter behandling med meloxicam, ketprofen, carprofen och placebo (gelatinkapsel). Av de 24 hundarna som ingick i studien utvecklade 17 hundar milda till måttliga förändringar i magtarm-kanalen men det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan placebo och de olika substanserna. Inga av hundarna uppvisade några kliniska symptom, varken från magtarm-kanalen eller någon annanstans. Den enda tendensen som observerades var att carprofen och placebo verkade ge upphov till minst antal och mildare skador, skillnaden var dock ej statistisk signifikant. (Forsyth et al., 1998)

## **Karprofen**

Karprofen är en substans som är delvis selektiv för COX2. Dess fullständiga verkningsmekanism är inte helt klarlagd. Den har en välbeprövad klinisk smärtstillande effekt vid OA och tolereras väl vid doser på 4 mg/kg kroppsvikt (Luna et al., 2007; Mansa et al., 2007). Vid långtidsbehandling (90 dagar) har man sett att karprofen leder till färre biverkningar i mag-tarmkanalen jämfört med meloxicam och ketoprofen (Luna et al., 2007). I en studie med 750 hundar rapporterades endast 24 fall (3,2%) av biverkningar som huvudsakligen bestod av mag-tarmbesvär. Studiens resultat visade tydligt att tidpunkt för insättandet av behandling i förhållande till uppkomst av besvär påverkar resultatet i hög grad. Om start av behandling sker inom sex månader från symptomens uppkomst är sannolikheten att få ett positivt behandlingsresultat signifikant högre (Mansa et al., 2007).

## **Ketoprofen**

Ketoprofen är en substans utan COX2-selektivet hos hund. Den skiljer sig från andra NSAID genom att den även inhiberar lipoxygenas- och leukotrienproduktionen samt främjar proteoglykansyntesen vilket ger en ökad blockad av arakidonsyrametabolismen. Substansen har visat sig ge biverkningar hos 30% av de människor som behandlas med både påverkan på mag-tarmkanalen, huvudvärk och yrsel. I en studie med sex hundar där endast tre fullföljde studien (tre uteslöts ur studien pga andra orsaker) behandlades de med 2 mg/kg ketoprofen i fyra dagar, därefter 1 mg/kg ketoprofen i totalt 90 dagar. Alla de tre hundarna som fullföljde studien visade tecken på magsår (Luna et al., 2007). I en annan studie påvisades att långtidsbehandling (30 dagar) med en reducerad dos ketoprofen på 0,25 mg/kg kroppsvikt ger tillfredställande analgetisk effekt. Författarna gör bedömningen i studien att denna behandlingsregim inte har någon eller minimal påverkan på magslemhinnan (Hazewinkel et al., 2003).

## **Meloxicam**

Meloxicam är en NSAID som tillhör oxikamgruppen med en COX1:2-kvot på 3-12. Det innebär att substansen hämmar COX2 mer än COX1. Den har dokumenterad god effekt vid OA (Innes et al., 2010). I en studie av Forsyth (1998) gav meloxicam upphov till måttligt allvarliga magsår hos en hund som fick 0,2 mg/kg kroppsvikt. Doseringsrekommendationen har efter detta halverats. I jämförande studier med avseende på biverkningar under längre tid har forskare visat att meloxicam inte skiljer sig signifikant i biverkningsfrekvens vid dos 0,1 mg/kg kroppsvikt jämfört med karprofen (4 mg/kg) (Luna et al., 2007).

Enberg et al. gjorde 2005 en fallstudie där de tittade närmare på fem fall av allvarliga mag/tarmskador som troligtvis uppkommit på grund av administrering av meloxicam. Författarna konstaterar att trots användning av en substans delvis selektiv för COX2 fanns

stora risker att få biverkningar på mag-tarmkanalen. I studien går det dock inte att utesluta att biverkningsincidensen bland de studerade fallen kan ha påverkats av felaktig dosering och samtidig användning av andra ej veterinära produkter (Enberg et al., 2006).

## **Coxiber**

De senaste åren har tre så kallade coxiber registrerats på den svenska marknaden för behandling av problem med rörelseapparaten för hund; firocoxib (2004), mavacoxib (2008) och robenacoxib (2008) (Wirén, 2011). Dessa skiljer sig från de tidigare NSAID-preparaten genom att de har en högre selektivitet för hämning av COX2 och har utvecklats med intentionen att minska biverkningar på mage och tarm. På humansidan lanserades coxib-preparat redan 1998 i USA. Efter några års användning sågs en ökad frekvens hjärt- och kärlbiverkningar vilket ledde till tillbakadragande av flera av preparaten. (H. P. Rang, 2007) COX2 anses ha en positiv inverkan vid läkandet av magsår vilket gör att användning av COX2-selektiva inhibitorer vid redan existerande problem i mage eller tarm kan förlänga läkningsprocessen. Idag finns det i Sverige tre godkända coxiber inom humanmedicinen: celecoxib (1999), parecoxib (2002) och etorcoxib (2008). (Läkemedelindustriföreningen, 2011)

## **Mavacoxib**

Mavacoxib är en unik NSAID-substans med avseende på dess farmakokinetik. Den är en långtidsverkande selektiv COX2-hämmare som är registrerad för hund under produktnamnet Trocoxil®. Tabletterna administreras oralt i samband med foderintag 2 mg/kg kroppsvikt med 14 dagar mellan första och andra dosen och sedan med 30 dagars doseringsintervall. (Läkemedelindustriföreningen, 2011; Wirén, 2011) Halveringstiden för mavacoxib är mycket lång, cirka 44 dagar, detta på grund av dess stora distributionsvolym (1,6 L/kg) och mycket låga clearance (2,7 mL\*h/kg). I cirka 5% av populationen ser man dessutom en längre halveringstid på över 80 dagar. Substansens biotillgänglighet är cirka 46% men ökar till hela 87,4% vid samtidigt intag av mat. (Cox et al., 2010)

I en säkerhetsstudie på mavacoxib med åtta hundar i varje behandlingsgrupp konstaterades att vid en dos på 25 mg/kg gav mavacoxib allvarliga biverkningar (perforering av mag- och tarmkanalen) men att substansen tolererades väl vid dosen 15 mg/kg (Krautmann et al., 2009). Payne-Johnson et al. gjorde 2009 en jämförande studie av effekt och säkerhet mellan mavacoxib och karprofen. Privatägda hundar från Tyskland och Frankrike (n= 583) deltog i studien där hälften behandlades med karprofen och hälften med mavacoxib under 164 dagar. Resultatet visade att båda substanserna uppnådde samma effekt och säkerhet. Författarna konstaterade att mavacoxibs halveringstid är längre för hundar med OA än för försökshundar (beagle), antagligen på grund av att privatägda hundar med OA ofta är både större och äldre än försökshundarna (Payne-Johnson et al., 2009).

## Firocoxib

Previcox<sup>®</sup> med den aktiva substansen firocoxib används för behandling av hund med OA. Den har en COX1:2-kvot på 342-430 (McCann et al., 2004) vilket är det högsta värde ett nu godkänt NSAID-preparat har. I en jämförande studie (Pollmeier et al., 2006) av 218 friska hundar som behandlades med karprofen respektive firocoxib i 30 dagar utvärderade man fyra parametrar för hälsa. Både behandlande veterinär och hundägare bedömde resultatet av behandlingen och var överens i betygsättningen. Studien kan ses som ett stödande bevis till teorin att selektiva COX2-hämmare fördelaktligen kan användas. Pollmeier *et al.* (2006) konstaterar i rapporten att firocoxib var effektiv, säker och lämplig för behandling av smärta vid OA hos hund. En signifikant förbättring kunde dessutom påvisas hos hundarna som behandlades med firocoxib jämfört med de som behandlades med karprofen efter 30 dagar. Studien var dubbelblindad och hade tydliga och relevanta inklusions- och exklusionskriterier för vilka hundar som fick ingå i studien som skedde på flera kliniker i Frankrike, Tyskland och Schweiz.

I en studie som gjorts av Steagall et al. (2007) där man utredde biverkningar på friska hundar (6 st) som behandlades med firocoxib i 28 dagar konstateras att inga av de medverkande hundarna uppvisade några tecken på biverkningar. Man använde sig av en studiedesign där man administrerade firocoxib (5 mg/kg) i 28 dagar och sedan väntade 21 dagar för att behandla en ny omgång med placebo (laktos) för att varje hund skulle kunna fungera som sin egen kontroll. Undersökning efter behandling bestod av bland annat endoskopi och blodprover. (Steagall et al., 2007)

Genom att först inducera synovit med uratkristallinjektion en timme före första behandling och sedan jämföra resultatet av behandlingen med firocoxib (Previcox<sup>®</sup>) och karprofen (Rimadyl<sup>®</sup>) kunde Hazewinkel et al (2008) genom kraftmätningsskiva<sup>2</sup> konstatera att firocoxib gav en signifikant större förbättring av hältan jämfört med karprofen och placebo. Kraftmätningsskiva är en metod där vikten som djuret lägger på benet mäts. Detta anses vara ett objektiva sätt att utvärdera graden av hälsa hos hundar. Det ska tilläggas att denna studie var kort och endast pågick i åtta timmar med två behandlingar men ändå påvisade en klar förbättring av hältan (hälsa som inducerats av uratkristallinjektion är reversibel och återgår helt till normaltillstånd efter 24 h). (Hazewinkel et al., 2008)

Det finns mycket få långtidsstudier på äldre hundar med OA trots att det framförallt är dessa som drabbas. I en studie av Joubert (2009) studerades firocoxibs (Previcox<sup>®</sup>) effekt under 90 dagar hos hundar över sju år med OA. Författaren kom då fram till att firocoxib har god analgetisk effekt och trots att en högriskpopulation användes i studien kunde minimala biokemiska förändringar detekteras och få hundar uppvisade biverkningar i mag- och tarmkanalen i enighet med tidigare rapporter. (Joubert, 2009)

---

<sup>2</sup> force plate analysis

## DISKUSSION

Användandet av coxiber vid behandling av OA hos hund är ett mycket intressant område och relativt nytt inom veterinärmedicinen. Coxiber har endast funnits sex år på den svenska marknaden och ett fåtal vetenskapliga artiklar finns att luta sig mot. På humansidan har coxiber använts mycket längre än på veterinärsidan och även nya sorters biverkningar har visat sig (Carlo Patrono, 2009). Påverkan på hjärta och kärl i riskgrupper blev efter några års användning påtaglig inom humanvården och detta är en av riskerna man sett inför införandet hos hund. Det kan även tänkas att det finns riskgrupper bland hundar, att vissa raser eller andra grupper av hundar som löper ökad risk att drabbas av dessa biverkningar. Än så länge finns inga indikationer på att biverkningar av detta slag är vanligare vid behandling med coxiber jämfört med traditionella NSAID hos hund. Betydligt färre behandlingar sker per år inom veterinärmedicinen jämfört med humanmedicinen vilket kan innebära att det tar avsevärt längre tid innan några nya biverkningar upptäcks. Dessutom kan eventuell bristfällig biverkningsrapportering leda till att det tar längre tid att upptäcka avvikelser. På humansidan kan det konstateras att man trots allt lyckats med den ursprungliga intentionen: att minska biverkningsfrekvensen i mag- och tarmkanalen (Carlo Patrono, 2009).

Varken studier på mavacoxib eller firocoxib har indikerat ökad biverkningsfrekvens hos hund inom något område. Dock har inga studier gjorts där eventuella uppkomster av biverkningar på hjärta/kärl studerats ingående. Det finns evidens för att högre COX2-selektivitet, då framför allt vid studier på firocoxib, har behandlings fördelar gentemot NSAID med lägre COX1:2-kvot.

När hundar med OA behandlas är behandlingen sällan kortvarig. Studier på behandlingar i upp till 90 dagar har förekommit. I verkligheten kan behandlingsperioder vara betydligt längre än så vilket också ökar risken för biverkningar. Detta ska tas i åtanke vid insättandet av mindre beprövade läkemedel så som de nämnda coxiberna.

Selektiva COX2-inhibitorer är fördelaktiga i användningen vid behandling av OA på hund (Hazewinkel et al., 2008). Andelen som fick biverkningar var klart färre hos hundarna i firocoxib-gruppen jämfört med karprofen samt att förbättringen i den gruppen var klart större, vilket gör att användningen är helt klart att föredra framför behandling med oselectiva NSAID under de förhållanden som var under studien.

Av de äldre NSAID-preparaten har meloxicam och karprofen en klart lägre biverkningefrekvens jämfört med ketoprofen som är en oselectiv NSAID. Rapporter om ketoprofenets användning med en lägre dos, från 1/4 och ända ner till 1/10 av idag rekommenderad dos, har rapporterats ge tillfredsställande effekt på humansidan. Viss evidens finns att sänkt dos hos hund finns ner till 1/4 av den nuvarande rekommenderade dosen ger goda resultat både med avseende på biverkningar och önskad effekt (Hazewinkel et al., 2003).

Studier på hundars hjärta och kärl i samband med NSAID-behandling efterfrågas och om coxiber skulle visa sig vara fria från hjärt/kärlbiverkningar på hund – vad är det då som skiljer sig mellan hund och människa?

Några av de studier som granskats är finansierade eller genomförda av läkemedelsföretag vilket är en anledning att misstänka bias i rapporterna i form av utelämnande av negativa fynd. Jag funnit att de studier som är med i detta arbete är av god kvalitet och mycket informativa och tydliga. I studier på hundar med OA är de studerade hundarna ofta privatägda vilket ger stora begränsningar i kontroll och behandling. Många gånger finns det heller ingen form av placebokontrollgrupp att jämföra resultaten med vilket också är en osäkerhetsfaktor.

När det gäller användning av mavacoxibpreparat diskuteras det i litteraturen om risken som dess långa halveringstid medför. I de fall biverkningar uppstår kommer substansen att finnas kvar i kroppen längre då utsöndringen sker mycket långsamt och skulle i värsta fall kunna ge biverkningar i långa perioder (veckor) och mer om det drabbar en hund som har en längre halveringstid än normalvärdet. Detta ska ställas i relation till det goda *compliance* som fås i de fall där administrering av tabletter är svårt och den minskade stressen för djur som är svåra att behandla dagligen. Om det är värt att ta risken är svårbedömt och mer forskning om mavacoxibs biverkningar krävs för att bedöma nackdelarnas vikt. I nuläget bör man också överväga preparatets pris. Då coxiber är nya på marknaden har de också ett högre pris som ska vägas samman med dess positiva egenskaper.

Coxiber ser för närvarande ut att ha en god framtid inom veterinärmedicinen förutsatt att inga nya biverkningar dyker upp efter en tids utökad användning. Jag vill se mer forskning på området för att få en säkrare användning, mer fokus på längre behandlingar och specifik utredning om hundar drabbas av biverkningar på hjärta/kärl i samband med behandling med coxiber. Denna granskning av dagens forskning kring NSAIDs COX-selektivitet vid behandling av OA hos hund kan konstatera att COX2-selektiva NSAID-preparat verkar ge lägre frekvens biverkningar men att inte heller dessa läkemedel är helt biverkningsfria.

## REFERENSER

- Carlo Patrono, B.R. (2009). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Past, present and future. *Pharmacological research* 59(5), 285-289.
- Cox, S.R., Lesman, S.P., Boucher, J.F., Krautmann, M.J., Hummel, B.D., Savides, M., Marsh, S., Fielder, A. & Stegemann, M.R. (2010). The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33(5), 461-470.
- 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), 34-43.
- Forsyth, S.F., Guilford, W.G., Haslett, S.J. & Godfrey, J. (1998). Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 39(9), 421-424.
- H. P. Rang, M.M.D., J. M. Ritter, R. J. Flower (2007). *Pharmacology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier
- Hazewinkel, H.A.W., van den Brom, W.E., Theuse, L.F.H., Pollmeier, M. & Hanson, P.D. (2003). Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Veterinary Record* 152(1), 11-14.
- Hazewinkel, H.A.W., van den Brom, W.E., Theyse, L.F.H., Pollmeier, M. & Hanson, P.D. (2008). Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. *Research in Veterinary Science* 84(1), 74-79.
- Innes, J., O'Neill, T. & Lascelles, D. (2010). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of canine osteoarthritis. *In Practice* 32(4), 126-137.
- Joubert, K.E. (2009). The effects of Previcox (firocoxib) in geriatric dogs in a period of 90 days. *S. Afr. Vet. Association*.
- Krautmann, M.J., Boucher, J.F., Cox, S.R., Savides, M.C. & Stegemann, M.R. (2009). Target animal safety studies of mavacoxib in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32, 104-105.
- Lascelles, B.D.X., King, S., Roe, S., Marcellin-Little, D.J. & Jones, S. (2009). Expression and Activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in Joint Tissues from Dogs with Naturally Occurring Coxofemoral Joint Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research* 27(9), 1204-1208.
- Luna, S.P.L., Basilio, A.C., Steagall, P.V.M., Machado, L.P., Moutinho, F.Q., Takahira, R.K. & Brandao, C.V.S. (2007). Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 68(3), 258-264.
- Läkemedelindustriföreningen FASS. [online] Available from: [www.fass.se](http://www.fass.se). [Accessed 2011-02-20].
- Mansa, S., Palmer, E., Grondahl, C., Lonaas, L. & Nyman, G. (2007). Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 160(13), 427-430.
- McCann, M.E., Andersen, D.R., Zhang, D.H., Brideau, C., Black, W.C., Hanson, P.D. & Hickey, G.J. (2004). In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research* 65(4), 503-512.
- Payne-Johnson, M., Boucher, J.F. & Stegemann, M.R. (2009). Efficacy and safety of mavacoxib in the treatment of pain and inflammation associated with degenerative joint disease in dogs presented as veterinary patients. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32, 106-107.



- Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleishman, C. & Hanson, P.D. (2006). Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 159(17), 547-551.
- Sjaastad, O., Hove, K., Sand, O. (2003). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian veterinary press.
- Steagall, P.V.M., Mantovani, F.B., Ferreira, T.H., Salcedo, E.S., Moutinho, F.Q. & Luna, S.P.L. (2007). Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 30(3), 218-223.
- Wirén, M. [online]
- Wooten, J.G., Blikslager, A.T., Marks, S.L., Mac Law, J., Graeber, E.C. & Lascelles, D.X. (2009). Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 70(10), 1243-1249.