



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Utvärdering av behandling med firocoxib och karprofen till hund med osteoartrit

Carolina Kullgren

Uppsala

2012

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2012:53*

Utvärdering av behandling med firocoxib och karprofen till hund med osteoartrit

Carolina Kullgren

Handledare: Carina Ingvast-Larsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Biträdande handledare: Agneta Egenvall, Institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Inga-Britt Spångberg, Universitetsdjursjukhuset, SLU

Examinator: Stina Ekman, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Kurskod: EX0234, Nivå X, 30hp*

Nyckelord: Previcox, Rimadyl, NSAID, biverkningar

Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>

ISSN 1652-8697

Examensarbete 2012:53

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	6
Summary	7
Inledning	8
Litteraturoversikt	8
Osteoartrit	8
Den normala leden	9
Patogenes	9
Behandling	11
NSAID	11
Farmakokinetik	11
Verkningsmekanism	12
Isoenzymerna COX-1 och COX-2.....	12
Effekt av NSAID vid osteoartrit	13
Biverkningar av NSAID	14
Karprofen	17
Firocoxib.....	20
Material och metoder	23
Design	23
Patienturval	23
Inklusions- och exklusionskriterier	23
Storleksurval och urvalsprocess.....	23
Enkät	24
Statistisk analys.....	25
Resultat	25
Beskrivning av behandlingsgrupperna.....	25
Biverkningar	26
Effekt	31
Diskussion.....	32
Konklusion.....	36
Tack till	36
Litteraturförteckning	36
Bilaga 1	43
Bilaga 2	50

SAMMANFATTNING

En stor andel av våra hundar utvecklar osteoartrit och behandlas ofta under lång tid med *non steroidal antiinflammatory drugs* (NSAID). NSAID ger smärtlindring genom att hämma cyclooxygenas (COX). Det är dock välkänt att biverkningar, främst i form av gastrointestinala problem, förekommer vid behandling med denna typ av läkemedel. Firocoxib, ett relativt nytt NSAID till hund, utvecklades med intentionen att orsaka färre gastrointestinala biverkningar, genom att mer selektivt hämma COX-2 och därmed bevara den slemhinneskyddande effekten av COX-1 i gastrointestinkanalen. Dock är det i dagsläget inte klarlagt huruvida NSAID med en högre selektivitet för COX-2 är förknippade med en lägre biverkningsfrekvens hos hund, jämfört med NSAID som är mindre selektiva. Syftet med studien var främst att utvärdera huruvida firocoxib orsakade färre biverkningar än karprofen, men även att jämföra behandlingseffekten av läkemedlen. Djurägare till 49 hundar som behandlats med firocoxib och djurägare till 99 hundar som behandlats med karprofen besvarade en enkät, angående misstänkta biverkningar och behandlingseffekter av respektive läkemedel.

42,9 % av hundarna som behandlats med firocoxib och 23,2 % av hundarna som behandlats med karprofen fick kräkningar och/eller diarré. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant. 24,5 % i firocoxibgruppen och 14,1 % i karprofengruppen var tvungna att avbryta behandlingen på grund av biverkningar. Det sågs inga signifikanta skillnader mellan firocoxib och karprofen avseende behandlingseffekter.

En stor andel av hundarna som behandlats med firocoxib hade någon gång haft gastrointestinala störningar vid behandling med annat NSAID. Vid jämförelse av behandlingsgrupperna som inte haft biverkningar av annat NSAID fick en signifikant större andel av hundarna som behandlats med firocoxib diarré, jämfört med de som behandlats med karprofen. Den här enkätstudien ger inget stöd för att firocoxib skulle vara ett säkrare alternativ än karprofen avseende gastrointestinala biverkningar. Mer omfattande studier är önskvärda för att få ytterligare information om säkerhetsprofilen jämfört med andra NSAID.

SUMMARY

Many dogs develop osteoarthritis and Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) are commonly used for long periods to alleviate the symptoms of this condition. NSAID reduce inflammation and pain by inhibiting the cyclooxygenase (COX) enzymes. However adverse reactions, mainly gastrointestinal, are associated with these drugs. Firocoxib, a fairly new NSAID for dogs, was developed with the intention to cause fewer gastrointestinal adverse effects, by more selectively inhibiting COX-2 and thereby keep the protective effects of COX-1 in the gastrointestinal mucosa. However it is still not known whether highly COX-2 selective NSAIDs are safer in dogs than less selective ones. The object of this study was to evaluate whether firocoxib was associated with fewer adverse effects than carprofen and to compare the therapeutic efficacy of these drugs. Owners of 49 dogs treated with firocoxib and owners of 99 dogs treated with carprofen responded to a questionnaire, regarding suspected adverse reactions and efficacy of the drugs.

42,9 % of the dogs treated with firocoxib and 23,2 % of the dogs treated with carprofen showed vomiting and/or diarrhoea during treatment and this difference was statistically significant. Treatment was discontinued due to adverse effects in 24,5 % of the dogs treated with firocoxib and 14,1 % of the dogs treated with carprofen. There were no significant differences in efficacy among treatment groups.

A large proportion of the dogs treated with firocoxib had previously shown gastrointestinal adverse reactions to NSAID. When comparing the treatment groups without previous adverse reactions to NSAID, significantly more dogs treated with firocoxib developed diarrhoea during treatment. With respect to gastrointestinal adverse events, the present study does not support firocoxib as a safer alternative compared to carprofen. Additional controlled studies are required to further evaluate the safety profile of firocoxib.

INLEDNING

Osteoartrit är ett mycket vanligt problem hos våra hundar som orsakar ledsmärta och nedsatt rörelsefunktion. *Non steroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) används i stor utsträckning för att förbättra livskvaliteten hos hundar drabbade av detta tillstånd och många hundar står på kontinuerlig behandling. NSAID ger snabbt en god smärtlindring, men dessvärre orsakar de biverkningar, främst i form av gastrointestinala störningar, hos en del individer.

Både den terapeutiska effekten och de flesta toxiska effekter av NSAID beror på en blockering av prostaglandin- och tromboxansyntesen genom en hämning av cyclooxygenas (COX). Det finns flera olika isoenzymer av COX. COX-1 ansvarar för produktionen av en mängd prostaglandiner som är viktiga för basala, fysiologiska funktioner, medan COX-2 främst induceras vid inflammation (Papich, 2008; Innes et al., 2010b).

Firocoxib är ett relativt nytt veterinärmedicinskt NSAID som är höggradigt COX-2 selektivt och tillhör den kemiska gruppen coxiber. Coxiberna utvecklades enligt hypotesen att man genom att enbart hämma COX-2, utan att påverka COX-1, skulle få en god terapeutisk effekt utan att få problem med biverkningar (Bergh & Budsberg, 2005; Papich, 2008). Inom humanmedicinen har coxiberna visats ge färre gastrointestinala biverkningar jämfört med äldre NSAID (Simon et al., 1999; Bombardier et al., 2000; Bombardier, 2002; Laine et al., 2008). Denna gynnsamma säkerhetsprofil har dock ännu ej visats hos hund. I ett flertal studier har klinisk effekt och säkerhet vid firocoxibbehandling utvärderats och firocoxib har då haft liknande biverkningsmönster som andra NSAID (Hanson et al., 2006; Ryan et al., 2006; Joubert, 2009; Ryan et al., 2010; Autefage et al., 2011; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011). Det finns få komparativa studier där firocoxib jämförts med mindre selektiva NSAID. I en randomiserad fältstudie inkluderande 218 hundar har effekt och säkerhetsprofil hos firocoxib och karprofen, som är det NSAID som använd mest i Sverige idag, jämförts. Inga signifikanta skillnader sågs på biverkningsfrekvensen mellan läkemedlen, varken avseende ett specifikt symptom eller andelen hundar som fick biverkningar (Pollmeier et al., 2006).

Är det motiverat att sätta in firocoxib vid NSAID-behandling av hundar med osteoartrit, i synnerhet till hundar som inte kan behandlas med andra NSAID på grund av att de får gastrointestinala problem, men även som ett förstahandsalternativ? Är risken för biverkningar mindre vid behandling med firocoxib än vid annan NSAID behandling?

Syftet med studien är i första hand att utvärdera om firocoxib ger färre biverkningar än karprofen vid långtidsbehandling, men även att jämföra effekten av behandlingarna på hundar med osteoartrit.

LITTERATURÖVERSIKT

Osteoartrit

Osteoartrit är en ledsjukdom med typiska degenerativa förändringar i synovialleder. Den har ett långsamt progressivt förlopp som leder till kliniska symptom, i form av hälta och nedsatt ledfunktion. Tillståndet är mycket vanligt

förekommande hos hund. Degenerativ ledsjukdom och osteoartros är andra namn på samma tillstånd (Johnston, 1997).

Osteoartrit kan vara primär eller sekundär och skadan som initierar utvecklingen kan uppstå om en normal led utsätts för onormal mekanisk belastning eller på grund av normal fysiologisk belastning på en onormal led. Hos hund är tillståndet nästan alltid sekundärt, vilket innebär att det finns en bakomliggande orsak, i form av en utvecklingskada eller en förvärvad skada i leden (Mansa et al., 2007). Det finns flera kongenitala tillstånd som kan leda till sekundär osteoartrit, exempelvis osteokondrosis dissekans, armbågsledsdysplasi och höftledsdysplasi (Martinez, 1997). Ledinvolverande frakturer, ledluxationer, korsbandsskador och andra ligamentskador är förvärvade tillstånd som kan orsaka ökad belastning och därmed osteoartrit (Martinez & Coronado, 1997). Det kan således finnas många olika orsaker som initierar artrosutvecklingen, men alla leder till samma slutstadium med nedbrytning av ledbrosk, osteofytbildning och en låggradig inflammation (Johnston, 1997).

Den normala leden

Synovialleder begränsas av en tjock, fibrös ledkapsel. Synovialmembranet är ledkapselns inre skikt som producerar synovialvätskan. Den finns normalt i en liten mängd i leden och ger näringsförsörjning åt kondrocyterna samt smörjer ledytorna. Ligament, som består av fibrös bindväv, stabiliserar leden (Sjaastad et al., 2003).

Det hyalina brosket som finns i synovialleder är varken kärl- eller nervförsörjt och ger leden en slät och elastisk belastningsyta. Ledbrosket består till mindre än 5 % av kondrocyter, resten utgörs av extracellulärmatris. Det är kondrocyterna som producerar och upprätthåller extracellulärmatris, som främst består av kollagen, proteoglykaner och vatten. Kollagenfibrillerna är organiserade i ett komplicerat nätverk, som ger strukturellt stöd åt broskmatrix och kan stå emot höga dragkrafter. Proteoglykaner har en hög affinitet för vatten, vilket gör att de kan uppta en mycket stor volym. Nätverket av kollagenfibriller begränsar dock proteoglykanernas förmåga att expandera, vilket ger brosket ett svälltryck och en enastående förmåga att motstå kompressionskrafter. Samverkan mellan kollagenfibriller och proteoglykaner ger brosket dess unika förmåga att kunna utstå den belastning som en led utsätts för och fördela kraften över det underliggande subkondrala benet. När det blir en störning i den normala uppbyggnaden av komponenterna i ledbrosket förändras dess funktion, vilket leder till de förändringar som är typiska för osteoartrit (Johnston, 1997).

Patogenes

Patogenesen för osteoartrit är mycket komplex och den är ännu inte fullt klarlagd. Olika biokemiska och biomekaniska faktorer samverkar vid uppkomsten och fortskridandet av tillståndet (Johnston, 1997; Intema et al., 2010). Osteoartrit har tidigare inte klassats som ett inflammatoriskt tillstånd. Dock är det numera känt att det föreligger en låggradig inflammation i leden, som har betydelse för den degenerativa processen och orsakar ledsmärta, ledsvullnad och stelhet (Goldring & Goldring, 2007; Heinegård & Saxne, 2011). Osteoartrit är en sjukdom i hela leden och omfattar inte bara förändringar i ledbrosket utan även i ledkapseln, det subkondrala benet samt i ligament och muskler kring leden (Johnston, 1997).

Den initierande skadan leder till frisättning av proinflammatoriska cytokiner, såsom interleukin-1 β (IL-1 β) och *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), samt proteolytiska enzymer. Frisättningen sker främst från kondrocyter i ledbrösket, men även från synovialmembranet. Det är framförallt matrix metalloproteaser (MMP) som orsakar nedbrytning av ledbrösket (Goldring & Goldring, 2007). I normalt ledbrösk är det en jämvikt mellan anabola och katabola processer. Vid osteoartrit orsakar cytokiner och andra signalsubstanser att denna balans rubbas och de katabola processerna överskrider de anabola (Heinegård & Saxne, 2011). Degenerationen leder till att det kollagena nätverket förstörs. Degenerativa förändringar sker också i kondrocyterna och de proteoglykaner som bildas är onormala och trots att syntesen ökar är nedbrytningen omfattande, vilket leder till en mindre mängd och sämre kvalitet på proteoglykanerna. Förändringarna kan slutligen leda till att brösket blir helt nedbrutet så att det subkondrala benet blottas (Johnston, 1997).

En annan av de tidigaste förändringarna vid osteoartrit är att vatteninnehållet i matrix ökar. Man tror att detta beror på att det kollagena nätverket, som normalt sett begränsar proteoglykanernas förmåga att expandera, förstörs. Proteoglykanerna kommer därmed dra till sig onormalt mycket vatten (Johnston, 1997).

Tidigt i utvecklingen sker en ruggning av broskytan, då kollagenfibriller som sträcker sig parallellt med ledytan separeras. Detta leder till att det ytligaste brosklagret förstörs och därmed förändras broskets biomekaniska egenskaper. Underliggande brosk utsätts för onormal belastning och skador uppstår då i de djupare lagren, vilket leder till fissurer som kan nå det subkondrala benet (Johnston, 1997).

Man tror att den skleros av subkondralt ben som uppstår vid osteoartrit beror på att benet utsätts för stora krafter när brosket degenererats och därmed förlorat sina stötdämpande egenskaper. Skleros av subkondralt ben ses främst i senare stadier av osteoartrit och verkar inte vara en initierande faktor till uppkomsten av broskförändringarna. Dock kan sklerosen ha betydelse för fortskridandet av tillståndet, eftersom den leder till att brosket inte kan deformeras normalt vid belastning och därmed utsätts för krafter som leder till ytterligare skador (Johnston, 1997; Intema et al., 2010). I tidig osteoartrit har tvärtom en tunnare subkondral platta observerats som verkar ha ett samband med degenerationen av ledbrösket (Intema et al., 2010).

Fragment kan frigöras när brosket bryts ned och orsaka ett inflammationssvar i synovian med en frisättning av cytokiner och prostaglandiner till följd. Synoviten kan bidra till fortskridandet av sjukdomen, då frisättningen av proteaser och cytokiner kan accelerera den degenerativa processen (Krasnokutsky et al., 2008). Ledkapseln förtjockas och blir fibrotiserad vid OA, vilket orsakar ett minskat rörelseomfång, smärta och stelhet (Johnston, 1997).

Osteofytbildning är vanligt vid osteoartrit och de uppstår oftast i ledperiferin. Det finns ofta ett samband mellan broskskador i leden och förekomst av osteofyter. Osteofyter uppstår troligtvis då mesenkymala stamceller i periostet, vid gränsen mellan ben och brosk, blir aktiverade. Flera faktorer kan ha betydelse, men det verkar som att tillväxtfaktorer (TGF β) är betydelsefulla för att inducera

osteofytbildning. Osteofyten täcks av ett lager fibroblastlika celler och innanför detta lager sker en proliferation av celler som differentierar till kondrocyter. Kondrocyterna som finns centralt hypertrofierar följt av endokondral benbildning. En fullt utvecklad osteofyt är integrerad med det subkondrala benet och täcks av brosk. Osteofyter kan orsaka smärta och nedsatt ledfunktion, men kan också finnas utan att orsaka några symtom eller till och med ha en gynnsam effekt vid osteoartrit, genom att öka ledytan och stabilisera leden. Osteofytbildningen har i experimentiella studier visats kunna börja redan 3 dagar efter att osteoartrit inducerats (Van der Kraan & Van den Berg, 2007).

Behandling

Det finns idag ingen behandling, med vilken man kan bota osteoartrit och det går inte att återställa de förändringar som uppstått i leden. Behandlingen går framförallt ut på att lindra symtomen och i viss mån bromsa fortskridandet av den degenerativa processen (Intema et al., 2010).

Osteoartrit kan behandlas på olika sätt och ofta kombinerar man olika metoder. Medicinsk behandling är en viktig del, främst med NSAID, men även andra smärtlindrande och inflammationshämmande läkemedel kan användas. Dessutom kompletteras läkemedelsbehandlingen många gånger med exempelvis sjukgymnastik, glukosamin och andra fodertillskott, viktprogram samt kontroll av hundens aktivitetsnivå. Kirurgisk behandling används främst för att korrigera en bakomliggande orsak, såsom korsbandsruptur eller fragmenterad processus coronoideus. Behandlingen är ofta livslång och målet är att minska smärtan och förbättra funktionen för att uppnå en högre och acceptabel livskvalitet (Aragon et al., 2007; Sanderson et al., 2009).

NSAID

NSAID har en omfattande användning både inom human- och veterinärmedicinen för att behandla akut och kronisk smärta. Syntetiskt framställda antiinflammatoriska läkemedel har använts sedan senare delen av 1800-talet (Lees et al., 2004). Acetylsalicylsyra, ett klassiskt NSAID, marknadsfördes som Aspirin 1899 för behandling av kronisk smärta orsakat av osteoartrit (Lees et al., 2004; Patrono & Rocca, 2009; Innes et al., 2010b). Det har forskats mycket på denna grupp av läkemedel och man försöker hela tiden utveckla nya typer av NSAID med bättre effekt och säkerhetsprofil. Trots detta kvarstår problemen med biverkningar främst i form av gastrointestinala störningar och påverkan på njurar och lever (Bergh & Budberg, 2005).

Farmakokinetik

De flesta NSAID har generellt sett liknande farmakokinetiska egenskaper. De har en god biotillgänglighet vid oral, intramuskulär och subkutan administrering. Plasmaproteinbindningsgraden är hög, vilket leder till en liten distributionsvolym då det mesta av läkemedlet finns i blodet bundet till protein (Lees et al., 2004). Nyare NSAID kan dock ha avvikande egenskaper. Exempelvis har coxiberna firocoxib och mavacoxib en större distributionsvolym än de äldre, traditionella NSAID-preparaten (McCann et al., 2004; Cox et al., 2010). Man ser stora skillnader mellan arter avseende clearance och halveringstider och det är möjligt att stora skillnader föreligger även mellan raser (Lees et al., 2004).

Verkningsmekanism

Den antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska effekten av NSAID, liksom problemen med biverkningar av dessa läkemedel har varit välkända långt innan man visste de bakomliggande mekanismerna (Lees et al., 2004). Det var först 1971 som man upptäckte att den primära verkningsmekanismen för NSAID är att de hämmar COX (Vane, 1971). COX är ett enzym som katalyserar ett tidigt steg i arakidonsyrakaskaden, den serie av reaktioner som leder till prostaglandin- och tromboxansyntes. Arakidonsyrakaskaden initieras vid cellskada, då arakidonsyra frisätts från fosfolipider i cellmembranet, under inverkan av fosfolipas A₂. COX omvandlar arakidonsyra till en instabil prostaglandin, prostaglandin G₂ (PGG₂), som sedan omvandlas till prostaglandin H₂ (PGH₂). PGH₂ är prekursor till olika prostaglandiner och tromboxan A₂, som är viktiga för många fysiologiska funktioner, men som även orsakar inflammation och smärta. Hämmningen av COX medför därmed att bildningen av prostaglandiner blockeras, vilket ger NSAID dess smärtlindrande och antiinflammatoriska effekter, men även de klassiska biverkningarna av NSAID beror på detta (Lees et al., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Innes et al., 2010b).

Isoenzymerna COX-1 och COX-2

1991 upptäckte man att det finns två olika isoenzymer av cyclooxygenas, COX-1 och COX-2 (Kujubu et al., 1991; O'Banion et al., 1991; Xie et al., 1991).

COX-1 finns konstitutivt i de flesta vävnader, exempelvis i gastrointestinalkanalen, njurar och trombocyter, och står för det mesta av den basala prostaglandinproduktionen som reglerar viktiga fysiologiska funktioner i kroppen (Lees et al., 2004; Wilson et al., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Papich, 2008; Innes et al., 2010b).

COX-2 har däremot kallats den inducerbara isoformen av cyclooxygenas eftersom uttrycket uppregleras kraftigt vid inflammation (Bergh & Budsberg, 2005; Grubb, 2010; Innes et al., 2010b). Cytokiner och andra inflammationsmediatorer stimulerar uttrycket av COX-2 bland annat i makrofager och inflammatoriska celler (Bergh & Budsberg, 2005; Papich, 2008; Innes et al., 2010b).

Hur stor affinitet ett NSAID har till de olika isoenzymerna av COX varierar med substans. I in vitro studier har det fastställts i vilken grad COX-1 respektive COX-2 hämmas genom att cellsystem har utsatts för ökande koncentrationer av läkemedlet och därefter har enzymaktiviteten mätts (Papich, 2008; Innes et al., 2010b). Aktiviteten av COX-1 kan bestämmas genom att mäta tromboxan B₂ (TxB₂) och aktiviteten av COX-2 genom att mäta prostaglandin E₂ (PGE₂) (Brideau et al., 2001; Streppa et al., 2002). Förhållandet mellan de koncentrationer av läkemedlet som krävs för att hämma 50 % av aktiviteten av respektive enzym brukar kallas COX-1:COX-2-kvot. Ju högre värde över 1 desto mer selektivt hämmar läkemedlet COX-2 jämfört med COX-1. Ett värde under 1 indikerar att läkemedlet är selektivt för COX-1 (Brideau et al., 2001; Streppa et al., 2002; Papich, 2008; Innes et al., 2010b). Dessa värden är dock motsägelsefulla mellan olika studier och varierar mycket beroende på vilken teknik och vilka cellsystem man använt. Studier på helblod från aktuellt djurslag anses vara den bästa metoden för att fastställa COX-1:COX-2-kvoten för ett NSAID, eftersom den bäst motsvarar den fysiologiska situationen och tar hänsyn till komponenter i blodet,

såsom plasmaproteiner, som kan påverka in vivo (Brideau et al., 2001; Streppa et al., 2002; Papich, 2008). Selektiviteten för COX-2 respektive COX-1 för olika substanser kan skilja mellan djurslag (Brideau et al., 2001).

Efter upptäckten att det finns olika isoenzymer av cyklooxygenas har man försökt få fram NSAID som enbart hämmar COX-2 utan att påverka COX-1. Den bakomliggande tanken är att på detta sätt erhålla smärtlindring och hämma inflammationen, utan att hämma viktiga fysiologiska funktioner. De biverkningar som uppstod vid NSAID-behandling kopplades till hämningen av COX-1, medan den terapeutiska effekten kopplades till hämningen av COX-2 (Lees et al., 2004; Bergh & Budsberg, 2005; Papich, 2008; Innes et al., 2010b). Redan innan upptäckten av COX-2 godkändes ett antal substanser till hund, exempelvis karprofen och meloxicam, som verkade ha en bättre säkerhetsprofil jämfört med äldre NSAID. Dessa har senare visats hämma COX-2 i en större utsträckning än COX-1 hos hund. Man har arbetat för att utveckla NSAID med ännu högre selektivitet för COX-2, då det antogs att detta skulle innebära en ytterligare bättre säkerhetsprofil. Detta ledde till utvecklandet av en ny klass NSAID, coxiberna, som är höggradigt COX-2 selektiva (Lees et al., 2004; Clark, 2006; Innes et al., 2010b).

Man har upptäckt att även COX-2 finns konstitutivt i vissa vävnader, bland annat i njurar, gastrointestinalkanalen och i delar av centrala nervsystemet. Enzymet är viktigt för funktionen i dessa organ (Bergh & Budsberg, 2005; Grubb, 2010; Innes et al., 2010b). Få studier har jämfört säkerhetsprofilen på hund mellan olika NSAID. Det har inte visats att substanser som är höggradigt selektiva för COX-2 ger färre biverkningar än de som är mindre selektiva (Papich, 2008).

Effekt av NSAID vid osteoartrit

Osteoartrit orsakar smärta från drabbade leder. Ledbrosket saknar innervering, men det finns rikligt med nociceptorer i omkringliggande strukturer, främst i ledkapseln, men även i senor och ligament. Nedbrytning av ledbrosket leder till att även smärtreceptorer i det subkondrala benet stimuleras (Johnston, 1997).

Vid osteoartrit uppstår en ond cirkel då smärtan gör att hunden inte använder den drabbade leden, vilket leder till atrofi av musklerna kring leden och därmed en ökad belastning på ledkapsel, ligament och ledbrosk. Detta orsakar ytterligare smärta och destruktion av ledbrosket med frisättning av inflammatoriska mediatorer. Vid behandling av osteoartrit är det viktigt att bryta denna onda cirkel (Johnston, 1997).

NSAID används frekvent för att behandla smärtan och inflammationen vid osteoartrit och det är den enda behandlingen som, i vetenskapliga studier av hög kvalitet, har starkt bevisat god effekt på de kliniska symtomen (Aragon et al., 2007; Sanderson et al., 2009). I Sverige finns idag 7 olika NSAID som är godkända för långtidsbehandling av osteoartrit hos hund; karprofen, meloxicam, ketoprofen, firocoxib, robenacoxib, cimicoxib och mavacoxib (Läkemedelsindustriföreningen, 2012).

Den smärtlindrande effekten av NSAID beror främst på hämningen av den COX-2-medierade prostaglandinsyntesen (Bergh & Budsberg, 2005). Vid osteoartrit stimuleras uttrycket av COX-2 av proinflammatoriska cytokiner, såsom IL-1 och

TNF- α och det har visats att leder drabbade av osteoartrit har ett ökat uttryck av COX-2 i synovian och det subchondrala benet jämfört med friska leder (Goldring & Goldring, 2007; Lascelles et al., 2009). Detta leder till en förhöjd koncentration av PGE₂ i synovialvätskan vid osteoartrit (Goldring & Goldring, 2007; Innes et al., 2010b).

Prostaglandiner, såsom PGE₂, stimulerar inte nociceptorerna direkt, men de gör dem känsligare för smärtmediatorer som bradykinin och histamin. Detta leder till en sänkt smärttröskel och en ökad smärtekänslighet, så kallad primär hyperalgesi (Johnston, 1997; Bergh & Budsberg, 2005; Lees et al., 2004).

Smärtan vid osteoartrit leder till central sensitisering, vilket innebär en ökad retbarhet i neuronerna i ryggmärgens dorsalthorn, som leder till att smärtimpulserna förstärks. Även denna process orsakar en ökad smärtekänslighet och fenomen som allodynii (stimuli som normalt sett inte orsakar smärta, exempelvis sträckningar, rörelse och tryck, upplevs som smärtsamma) och sekundär hyperalgesi (även stimuli från området i närheten av den skadade vävnaden orsakar smärta) (Neugebauer & Schaible, 1990; Samad et al., 2001; Veiga et al., 2004). Det har visats att COX-2 har en roll vid utvecklingen av central sensitisering och processen kan förhindras om dessa enzym hämmas (Samad et al., 2001; Veiga et al., 2004).

Vid behandling av osteoartrit kan NSAID förskrivas kontinuerligt eller som intermittent behandling vid behov. En fördel med kontinuerlig behandling är att då hunden använder leden mer föreligger minskad risk för muskelatrofi och därmed potentiellt sett en långsammare sjukdomsutveckling. Det finns ett visst stöd i litteraturen för långtidsbehandling av osteoartrit med NSAID. Det har i ett flertal studier både visats vara fördelaktigt avseende behandlingseffekt och har inte inneburit en ökad risk för biverkningar jämfört med korttidsbehandling (Innes et al., 2010a).

Biverkningar av NSAID

Biverkningarna vid NSAID-behandling är i hög grad kopplade till hämningen av COX och prostaglandinproduktionen. Alla typer av NSAID kan orsaka biverkningar som i vissa fall kan vara dödliga, eftersom prostaglandiner har viktiga fysiologiska funktioner, bland annat i gastrointestinalkanalen, njurarna, centrala nervsystemet och i hjärt- kärlsystemet (Clark, 2006; Innes et al., 2010b).

Av de 379 fall som rapporterades till Läkemedelsverket under 2009 och 2010, angående läkemedelsbiverkningar hos hund, gällde 52 rapporter NSAID. 31 av dessa fall gällde karprofen, 16 fall gällde meloxicam och 5 fall gällde firocoxib. I 8 av dessa fall ledde NSAID-behandlingen till biverkningar som orsakade att hunden avled (Tjälve, 2011). Incidensen av biverkningar hos hund vid NSAID behandling är okänd. Publicerade studier inkluderar ofta säkerhetsdata, men låg kvalitet på dessa data och avsaknad av placebogrupp gör att biverkningsfrekvensen kopplat till läkemedlet inte kunnat bestämmas (Innes et al., 2010a).

Gastrointestinala störningar

Alla NSAID kan orsaka skador i gastrointestinalkanalerna, speciellt vid höga doser. Gemensamt för samtliga NSAID, oberoende av COX-1/COX-2-kvot, är att de vanligaste rapporterade biverkningarna är gastrointestinala, i form av kräkningar, diarré och inappetens. Biverkningar från mag-tarmkanalen är också den vanligaste anledningen till varför man tvingas avbryta NSAID-behandlingen (Papich, 2008).

Exakt hur vanliga dessa biverkningar på hund är vet man inte. Inom humanvården får mellan 8 och 61 % gastrointestinala symtom vid NSAID-behandling. Ca 10 % får avbryta behandlingen på grund av dessa symtom. Biverkningar är vanligast i början av behandlingen och minskar hos de flesta patienter under den första månaden. Riskfaktorer för allvarliga gastrointestinala biverkningar i samband med NSAID behandling hos människa är hög ålder, tidigare problem med magsår, behandling med flera olika NSAID eller höga doser NSAID samt samtidig behandling med glukokortikoider eller antikoagulantia (Neiger, 2003).

Olika mekanismer kan förklara den skadliga effekten som NSAID kan ha på mag-tarmkanalen. Dels kan läkemedlet orsaka en lokal irritation direkt på slemhinnan. Dock är det hämningen av COX och blockeringen av prostaglandinsyntesen som har störst betydelse (Bergh & Budberg, 2005; Papich, 2008). Under basala förhållanden produceras prostaglandin i alla delar av gastrointestinalkanalerna (Clark, 2006). Dessa prostaglandiner har en slemhinneskyddande effekt, då de minskar utsöndringen av saltsyra från parietalcellerna i magsäcken samt stimulerar bikarbonatsekretionen och ökar mucusproduktionen i epitelcellerna. Prostaglandiner har även en vasodilaterande effekt och ökar därmed perfusionen av slemhinnan. En hämning av dessa försvarsmekanismer ger en ökad risk för skador i den gastrointestinala slemhinnan. Prostaglandinerna i gastrointestinalkanalerna bildas främst via COX-1 (McKellar et al., 1990; Clark, 2006; Papich, 2008). Dock har man visat att även COX-2 finns konstitutivt uttryckt i slemhinnan i pylorus och duodenum hos hund (Wooten et al., 2008; Wooten et al., 2009).

I ett flertal experimentella studier har man jämfört påverkan av olika NSAID på slemhinnan i gastrointestinalkanalerna. I en endoskopistudie på friska hundar under 28 dagar visades ett NSAID med högre selektivitet för COX-2 än för COX-1 orsaka färre skador i den gastroduodenala slemhinnan än aspirin, som är ett oselektivt NSAID (Reimer et al., 1999). I en studie där 8 friska hundar under tre dagar behandlades med NSAID med varierande COX-2 selektivitet sågs, vid endoskopering och histologi, inget samband mellan graden av selektivitet och skador på slemhinnan i magsäck eller duodenum. Ingen av behandlingarna hade heller någon signifikant effekt på prostaglandinproduktionen i den gastroduodenala slemhinnan (Wooten et al., 2009). I en annan studie noterades dock signifikanta skillnader mellan olika NSAID på syntesen av prostaglandin i slemhinnan. Graden av påverkan på prostaglandinsyntesen verkade vara kopplad till COX-2 selektiviteten, där de lägsta prostaglandinkoncentrationerna sågs efter behandling med ett oselektivt NSAID (Wooten et al., 2008).

NSAID har beskrivits som en av de vanligaste predisponerande orsakerna till gastroduodenala ulcerationer hos hund (Stanton & Bright, 1989). NSAID-orsakade sår i gastrointestinalkanalerna hos hund uppstår främst i pylorusregionen och främre delen av duodenum (Stanton & Bright, 1989; Lascelles et al., 2005).

Lindriga ulcerationer ger milda och ospecifika symtom, men i värsta fall kan skadorna leda till perforation av slemhinnan, vilket ofta har en dödlig utgång (Lascelles et al., 2005).

I en retrospektiv studie samlade Cariou et al. (2009) information om 15 hundar med spontana gastroduodenala perforationer, för att hitta relaterade riskfaktorer. 12 av hundarna hade behandlats med NSAID, ingen hade fått högre än rekommenderad dos, och hos 10 av dem var det den enda identifierade predisponerande riskfaktorn. NSAID-behandling var således den klart vanligaste riskfaktorn för utveckling av gastroduodenala perforationer i denna studie. 5 hundar hade behandlats med karprofen, 5 med meloxicam, 1 med meloxicam följt av firocoxib och 1 med tepoxalin. Denna studie indikerar att även NSAID med selektivitet för COX-2 kan inducera uppkomsten av gastroduodenala perforationer. Lascelles et al. (2005) har granskat fall av gastrointestinala perforationer som rapporterats i samband med behandling med ett COX-2 selektivt NSAID (deracoxib). Av totalt 29 hundar hade 26 fått en högre dos än den rekommenderade och/eller fått ett annat NSAID eller kortikosteroider i nära anslutning till behandlingen. I majoriteten av fallen var kräkningar det första noterade symtomet och 69 % av hundarna dog eller avlivades till följd av perforationen.

COX-2 är uppreglerat i inflammerad gastrointestinal vävnad och i periferin av magsår under läkning (Reuter et al., 1996; Takahashi et al., 1998). I en studie på råttor med experimentellt inducerad colit, minskade prostaglandinsyntesen i slemhinnan och skadorna i colon förvärrades vid behandling med COX-2-selektivt läkemedel. Efter en veckas behandling ledde skadorna till perforation av slemhinnan (Reuter et al., 1996). I studier på möss och råttor har det visats att behandling med en selektiv COX-2 hämmare försämrade läkningen av experimentellt inducerade sår i magsäcksslemhinnan (Mizuno et al., 1997; Schassmann et al., 1998). Genom att inhibera COX-2 förhindras flera steg i läkningsprocessen av slemhinnesår. Bland annat hämmas angiogenesen samt proliferation och migration av epitelceller i slemhinnan. Mekanismerna som stör sår-läkningen är både prostaglandinberoende och icke-prostaglandinberoende (Schassmann et al., 1998; Goodman et al., 2009). COX-2 verkar ha en viktig roll när det gäller slemhinneskyddet och läkningsprocessen i gastrointestinalkanalen, vilket innebär att en hämning av COX-2 med NSAID kan vara skadlig, särskilt vid förekomst av inflammation eller ulcerationer (McKellar et al., 1990; Reuter et al., 1996; Mizuno et al., 1997; Bergh & Budsberg, 2005; Wooten et al., 2009).

Inom humanmedicinen är det i flera stora studier visat att NSAID som selektivt hämmar COX-2 ger en markant minskning av gastrointestinala biverkningar jämfört med oselektiva NSAID (Simon et al., 1999; Bombardier et al., 2000; Bombardier, 2002; Laine et al., 2008). Motsvarande studier saknas dock inom veterinärmedicinen och det har ej visats att högggradigt COX-2 selektiva NSAID ger färre gastrointestinala biverkningar på hund, än de som är mindre selektiva (Innes et al., 2010b).

Njurskador

Alla NSAID kan ge upphov till njurskador, främst hos predisponerade djur vilka har nedsatt perfusion av njuren till följd av exempelvis uttorkning, anestesi, chock eller njursjukdom (Papich, 2008; Innes et al., 2010b). Man har sett att NSAID

behandling av hypovolemiska hundar kan påverka njurfunktionen (Surdyk et al., 2011).

Båda isoformerna av COX är viktiga för njurfunktionen och finns konstitutivt uttryckt i njurarna där de bidrar till prostaglandinsyntesen. NSAID-behandling har ingen större påverkan på njurarna hos friska individer, men exempelvis vid hypovolemi, då njuren är beroende av prostaglandiner och deras vasodilaterande effekt för att upprätthålla GFR och det renala blodflödet, kan hämningen av COX med NSAID orsaka njurinsufficiens och njursvikt. Påverkan på njurarna kan uppstå redan tidigt under NSAID-behandlingen. COX-2 uppregleras i njurarna bland annat vid hypovolemi och njurpåverkan vid behandling med NSAID kopplas i störst utsträckning till hämningen av COX-2. Detta innebär att selektiva COX-2 hämmare troligtvis påverkar njurarna på samma sätt som oselectiva NSAID (Brater, 2002).

Leverskador

Alla NSAID kan i sällsynta fall orsaka leverskador. Dessa är framförallt idiosynkratiska och oberoende av dos. Mekanismen är inte känd, men det misstänks vara en immunmedierad reaktion hos speciellt känsliga individer. Även dosrelaterade leverskador förekommer, främst i samband med akut överdosering (McKellar et al., 1990; MacPhail et al., 1998; Bergh & Budsberg, 2005; Papich, 2008). NSAID metaboliseras i levern och leversjukdom anses därför vara en kontraindikation till NSAID behandling. Dock finns inga belägg för att leversjukdom är predisponerande för NSAID-inducerad leverskada (Papich, 2008).

Kardiovaskulära störningar

I trombocyter finns enbart uttryck av COX-1, som där omvandlar arakidonsyra till TxA₂. TxA₂ har en proaggregatorisk och vasokonstriktiv effekt och en hämning av COX-1 kan leda till en ökad blödningstid och försämrad koagulationsförmåga. Hos människor utnyttjas denna effekt till att förhindra utveckling av hjärtinfarkt (Clark, 2006).

COX-2 finns konstitutivt uttryckt i endotelet och det är möjligt att selektiva COX-2 hämmare minskar koncentrationen av prostaglandin I₂ (PGI₂), som har en antiaggregatorisk och vasodilaterande effekt. Balansen mellan PGI₂ och TxA₂ skulle därmed rubbas, eftersom effekten av TxA₂ ej påverkas av COX-2. Detta skulle innebära en ökad risk för trombbildning i kärlen, vilket kan förklara de kardiovaskulära biverkningar man sett hos människor vid behandling med COX-2 selektiva NSAID och som lett till att sådana läkemedel dragits in (Bombardier et al., 2000; Laine et al., 2008; Innes et al., 2010b). Motsvarande problem finns dock ännu inte beskrivet hos hund (Blois et al., 2010; Innes et al., 2010b).

Karprofen

Karprofen används frekvent på smådjurskliniker runt om i Sverige och är med god marginal det NSAID till hund som det förskrivs mest av. 2010 såldes över 150 000 förpackningar till en sammanlagd kostnad av nästan 30 miljoner kronor (Renberg, pers.medd., 2011). I Sverige har karprofen varit godkänt för behandling av sjukdomar i muskulatur, leder och skelett samt för behandling av postoperativ smärta hos hund sedan 1997 (Läkemedelsverket, 2012). Det finns idag flera olika

läkemedel med karprofen som aktiv substans; Rimadyl, Canidryl, Carprodyl, Dolagis och Norocarp (Läkemedelsverket, 2012).

Farmakodynamiska egenskaper

Karprofen tillhör gruppen propionsyraderivat och har sin främsta verkan på COX-2 (Fox & Johnston, 1997). I litteraturen kan man hitta varierande COX-1:COX:2 kvoter för karprofen, allt ifrån att vara oselektivt, med värden på omkring 1, till att vara över 100 gånger mer selektivt för COX-2 (Kay-Mugford et al., 2000; Brideau et al., 2001). Metoderna för dessa studier har dock varierat och vid studier på helblod från hund har karprofen visats vara 6 -17 gånger mer selektivt för COX-2 än för COX-1 (Brideau et al., 2001; Streppa et al., 2002; Wilson et al., 2004). Karprofen har även i en in vivo studie visats ha sin huvudsakliga verkan på COX-2 hos hund, då behandling med karprofen inte påverkade TxA₂ produktionen i trombocyter samtidigt som koncentrationen av PGE₂ i helblod och i synovialvätskan minskade (Sessions et al., 2005). Karprofen har, förutom inhiberingen av COX, även andra effekter på molekylärnivå, exempelvis hämmas vissa cytokiner, men betydelsen av detta är osäker (Fox & Johnston, 1997; Lees et al., 2004).

Klinisk effekt och säkerhetsprofil

I litteraturen finns starkt vetenskapligt stöd för att karprofen kan minska kliniska symtom vid osteoartrit (Sanderson et al., 2009). Karprofen har i ett flertal separata studier visats ha god terapeutisk effekt med förhållandevis låg biverkningsfrekvens.

I en experimentell studie där osteoartrit inducerats på hund minskade karprofen signifikant osteofytbildning och broskskador jämfört med obehandlade hundar (Pelletier et al., 2000).

Karprofens effektivitet vid behandling av osteoartrit visades i en placebokontrollerad studie där 36 hundar behandlades under 2 veckor. Karprofenbehandlade hundar hade signifikant bättre resultat än placebo, både med en objektiv metod genom kraftmätningsskiva och genom subjektiva metoder där behandlingen utvärderades av veterinär respektive djurägare (Vasseur et al., 1995).

I en placebokontrollerad fältstudie har karprofen visats ha god effekt för att behandla symtomen vid osteoartrit då 112 hundar behandlades under 2 veckor. 79 % bedömdes ha haft en positiv effekt av behandlingen, både av veterinär och djurägare. Få biverkningar rapporterades och dessa var likartade hos karprofenbehandlade hundar och placebo (Holtsinger et al., 1992).

Långtidsbehandling med karprofen utvärderades hos 750 hundar med osteoartrit. Studien saknade kontrollgrupp. I slutet av behandlingen på 3 månader hade 26 % av hundarna blivit ohalt och hos ytterligare 48 % hade hältan förbättrats. 12 % avbröt studien på grund av att behandlingen inte hade någon effekt. 3 % avbröt studien till följd av biverkningar. Det var främst problem med kräkningar och/eller diarré som ledde till att behandlingen avbröts, men även minskad aptit och slöhet förekom. En hund blev aggressiv och 2 hundar visade tecken på levertoxikos. Hundarna blev återställda efter att behandlingen sattes ut, men hos en hund med levertoxikos krävdes intensivbehandling (Mansa et al., 2007).

I en studie, som även den saknade kontrollgrupp, utvärderades effekten och säkerheten vid 4 månaders kontinuerlig behandling med karprofen på hundar med osteoartrit. 110 hundar deltog, varav 97 fullföljde studien. 2 hundar (2%) var tvungna att avbryta studien till följd av gastrointestinala biverkningar och 1 på grund av försämring av osteoartriten. Effekten på kliniska symtom utvärderades av veterinär med hjälp av visuell analog skala (VAS), där en positiv effekt definierades som ett mer än 20 mm lägre värde på skalan. Andelen hundar med positiv effekt av behandlingen, ökade med behandlingstiden. Vid studiens slut sågs en förbättring av de kliniska symtomen hos 74 % av hundarna. Hos 5 hundar (5%) sågs biverkningar som ansågs vara kopplat till karprofenbehandlingen. Samtliga biverkningar var gastrointestinala. Inga signifikanta förändringar sågs på hematologi, njur- eller levervärden i blodprov (Autefage & Gosselin, 2007).

Av de biverkningar som rapporterats till Läkemedelsverket under 2009 och 2010 var kräkningar och diarré, som i vissa fall var blodblandade, den vanligaste observationen hos karprofenbehandlade hundar. I 22 av de 31 rapporterade fallen rörde det sig om gastrointestinala biverkningar. Oftast återhämtade sig hundarna, men i 5 fall ledde biverkningarna av karprofen till att hunden avlivades. Av dessa hade en hund kräkningar och blodig diarré, en hade ett perforerande slemhinnesår i övergången mellan pylorus och duodenum, en hade ett perforerande duodenalsår, en fick akut njur- och leversvikt och en utvecklade vaskulit som ledde till utbredda nekroser och erytem på buken. Hur lång tid hundarna behandlats innan de letala biverkningarna uppstod varierade från fyra dagar till ett par år (Tjälve, 2011).

Biverkningar orsakade av karprofenbehandling vid osteoartrit, utvärderades i en klinisk studie, där 13 hundar behandlades med karprofen och 9 hundar behandlades med placebo i 2 månader. Karprofen orsakade inga förändringar på vikt, njurparametrar eller leverenzym. Däremot sågs en övergående sänkning av totalprotein och albumin i serum jämfört med placebo, som skulle kunna förklaras av en förändrad permeabilitet i gastrointestinalslemhinnan orsakat av karprofen. Inga signifikanta skillnader sågs mellan grupperna avseende observerade biverkningar, i form av kräkningar, diarré eller hudreaktioner. Däremot hade hundarna i den karprofenbehandlade gruppen bättre aptit än hundarna i placebogruppen (Raekallio et al., 2006).

Biverkningar hos hund vid långtidsbehandling med karprofen och 4 andra NSAID har utvärderats i en placebokontrollerad studie. Man dokumenterade skador i magsäcksslemhinnan via gastroskopi, påverkan på njur- och leverparametrar i blod och urin, ockult blod i avföring samt blödnings- och koagulationstid. De hundar som behandlats med karprofen hade lägst frekvens ockult blod i avföringen (1 av 6 hundar efter 30 dagar och 3 av 6 hundar efter 90 dagar) och minst skador på slemhinnan i magsäcken (1 av 6 efter 90 dagar). Enligt den här studien hade karprofen en bättre gastrointestinal säkerhetsprofil framförallt jämfört med oselektiva NSAID, men även jämfört med meloxicam. Inga tecken på njur- eller leverpåverkan sågs, men det var för få hundar för att kunna dra någon säker slutsats utifrån detta. Det fanns endast 6 hundar i varje behandlingsgrupp och de var friska tikar i åldern 1-5 år och därmed inte representativa för hundpopulationen med osteoartrit (Luna et al., 2007).

Karprofen kan i sällsynta fall orsaka en idiosynkratisk cytotoxisk hepatocellulär reaktion hos hund, även vid behandling med terapeutiska doser. I en studie finns 21 fall beskrivna och labrador retrievern var överrepresenterad. Hundarna hade ej haft symtom på leverskada innan karprofen sattes in. Symtom uppstod cirka 20 dagar efter att behandlingen påbörjats, främst i form av inappetens, kräkningar och ikterus. Hundarna fick även förhöjda nivåer av leverenzymmer i serum. Hos 18 av hundarna bekräftades leverskadan histopatologiskt. Graden av leverskada var oberoende av dos och behandlingstid. De flesta hundarna blev helt återställda efter understödjande vård och avbrytandet av karprofenbehandlingen, men 4 dog eller avlivades (MacPhail et al., 1998). Sporadiska fall av karprofeninducerad levertoxikos har även beskrivits i kliniska studier (Mansa et al., 2007; Moreau et al., 2003).

Firocoxib

Firocoxib är ett relativt nytt NSAID, som har varit godkänt inom EU sedan 2004 med indikationen att behandla smärta och inflammation i samband med osteoartrit hos hund (European Medicines Agency, 2010). Försäljningen av firocoxib har i Sverige ökat de senaste åren och ligger nu på tredje plats över de mest sålda NSAID-preparaten till hund, efter karprofen och meloxicam. 2010 såldes över 5000 förpackningar till en sammanlagd kostnad av nästan 1 miljon kronor (Renberg, pers.medd., 2011).

Farmakodynamiska egenskaper

Firocoxib är ett höggradigt COX-2 selektivt NSAID som tillhör gruppen coxiber. Coxiberna är den första NSAID-klassen som utvecklades med intentionen att få en bättre säkerhetsprofil, avseende gastrointestinala biverkningar, genom att inte påverka aktiviteten av COX-1 i slemhinnan (Bergh & Budsberg, 2005; Papich, 2008; Patrono & Rocca, 2009). I en studie på helblod från hund beräknades en COX-1:COX-2-kvot på 384 för firocoxib, vilket gör den till det mest COX-2 selektiva NSAID-preparatet hos hund (McCann et al., 2004). Firocoxibkoncentrationer som ger 80-100 % hämning av aktiviteten hos COX-2 orsakar ingen hämning av COX-1 aktiviteten, vilket antyder att firocoxib, vid terapeutiska koncentrationer, har minimal påverkan på COX-1 (McCann et al., 2004).

Klinisk effekt och säkerhetsprofil

Det finns starkt stöd i litteraturen för att firocoxib har god effekt vid osteoartrit (Sanderson et al., 2009). En rad studier har gjorts som utvärderat den kliniska effekten och säkerheten vid firocoxibbehandling.

I flera experimentella studier har firocoxib visats ha god analgetisk effekt på hund, då synovit inducerats genom intraartikulär uratkristallinjektion. Effekten på håltan har bedömts både subjektivt och med en objektiv metod genom kraftmätningsskiva (McCann et al., 2004; Drag et al., 2007; Hazewinkel et al., 2008). I en av dessa studier var effekten av firocoxib likvärdig med effekten av karprofen och signifikant bättre än placebo (McCann et al., 2004). I en annan var behandlingen med firocoxib jämförbar med karprofen, deracoxib och meloxicam. Dock var det endast vid firocoxibbehandling som hundarna inte visade någon håltan vid bedömning 4 timmar efter att synoviten inducerats, då påverkan av uratkristallinjektionen var som störst (Drag et al., 2007). I ytterligare en studie

fick firocoxibbehandlade hundar signifikant bättre resultat på kraftmätningsskalan än placebo efter 3 timmar och signifikant bättre än både placebo och karprofen 7 timmar efter administrering (Hazewinkel et al., 2008).

En stor fältstudie med firocoxib till hundar med osteoartrit utfördes efter registreringen. Efter 40 dagars behandling hade tillståndet förbättrats hos drygt 90 % av hundarna enligt både veterinär och djurägare. Dock saknades kontrollgrupp, vilket gör att inga säkra slutsatser kan dras angående behandlingseffekten av firocoxib utifrån den här studien. Av de 1002 hundar som inkluderades fick 3 % avbryta behandlingen på grund av gastrointestinala biverkningar. Kräkningar var den vanligaste biverkningen som ledde till avbruten behandling. Dessutom fick 2 % av hundarna avbryta på grund av förhöjda njur- eller levervärden i blodet (Ryan et al., 2006).

I fältstudier där behandling av 128 hundar med firocoxib under 30 dagar jämfördes med behandling med etodolac, ett oselektivt NSAID, visades firocoxib ha god effekt för att behandla osteoartrit. Det sågs en större förbättring på hålla, smärta vid manipulation och ledrörlighet med firocoxibbehandling jämfört med etodolacbehandling. Hundarna som behandlats med firocoxib tenderade att få färre biverkningar. Det var 9,4 % av hundarna som fick biverkningar under firocoxibbehandlingen och nästan dubbelt så stor andel fick biverkningar under etodolacbehandling. Signifikant färre hundar fick diarré av de som behandlats med firocoxib jämfört med etodolac (Hanson et al., 2006).

I en klinisk studie, som saknade kontrollgrupp, utvärderades effekten och säkerhetsprofilen hos firocoxib vid behandling under 90 dagar. I studien ingick 16 äldre hundar med osteoartrit, varav 4 hade haft gastrointestinala besvär tidigare. Alla variabler avseende effekt av behandlingen förbättrades signifikant och enligt djurägarens bedömning sågs en förbättring hos samtliga hundar, varav den hos 62 % upplevdes som stor. Under behandlingen fick 5 hundar lindrig diarré och en hund fick kräkningar, men inga av dessa biverkningar var så allvarliga att hunden behövde avbryta studien och problemen försvann efter att behandlingen avslutats. Inga signifikanta förändringar sågs på njurmarkörer. Endoskopering visade att det inte heller uppstod några signifikanta gastrointestinala skador under behandlingen, även om 4 hundar hade mer slemhinneskador under behandlingen än de hade innan firocoxib sattes in (Lecoindre & Pepin-Richard, 2011).

Då 195 hundar, som fått diagnosen osteoartrit, behandlades med firocoxib under 4 veckor visades behandlingen ha god effekt både enligt djurägare och veterinär. Det var 2 hundar (1 %) som fick avbryta behandlingen på grund av biverkningar som kopplades till läkemedlet. Symtomen var kräkningar, blodig avföring och trötthet (Ryan et al., 2010).

Joubert (2009) utvärderade effekten av firocoxib hos 45 hundar äldre än sju år vid behandling av osteoartrit under 90 dagar. Det var 2 hundar som avbröt behandlingen, efter 7 respektive 60 dagar, på grund av gastrointestinala biverkningar i form av diarré. En annan hund avbröt efter 60 dagar, till följd av inappetens och avmagring. Av de 33 hundar som fullföljde studien fick 39 % biverkningar, främst i form av diarré och kräkningar. Signifikanta förbättringar sågs på de flesta undersökta variabler avseende effekten, även från behandlingsdag 30 och framåt. Den här studien tyder på att firocoxib har god

analgetisk effekt vid osteoartrit och att lång tids behandling kan ge fortsatt förbättring av symtomen.

I en klinisk studie utvärderades effekten och säkerheten hos firocoxib, då 39 hundar med osteoartrit behandlades kontinuerligt under ett års tid. Endast 25 hundar fullföljde studien. Totalt fick 10 % avbryta på grund av biverkningar relaterade till behandlingen, varav 2 hundar fick gastrointestinala biverkningar och 2 hade höga kreatininkoncentrationer i serum. Enligt djurägarna hade 96 % av de hundar som fullföljde studien förbättrats dag 360. Hos ungefär hälften sågs en förbättring på hältan från dag 90 till dag 360, men den största effekten sågs inom de tre första månaderna. Då kontrollgrupp saknades och relativt få hundar slutförde studien är resultaten dock osäkra (Autefage et al., 2011).

Under 2009 och 2010 rapporterades i Sverige 5 fall av biverkningar hos hund av firocoxib till Läkemedelsverket. Av dessa hade 4 hundar kräkningar och/eller diarré, varav 2 hade blodig diarré och 3 hade påverkat allmäntillstånd. Alla hundarna återhämtade sig, men för en krävdes intensivvård. Det femte fallet var en hund som blev vinglig, dreglade, skakade, fick kraftigt påverkat allmäntillstånd och hade kraftig trombocytopeni. Trots behandling blev den så dålig att den avlivades. Det bedömdes som osäkert om symtomen i detta fall berodde på firocoxib-behandlingen eller ej (Tjälve, 2011).

I en studie på 6 friska hundar som behandlades med firocoxib under 28 dagar utvärderades förekomsten av biverkningar genom endoskopering, blodprov och avföringsprov. Ingen av hundarna fick några biverkningar av behandlingen, vilket antyder att firocoxib tolererades väl hos dessa hundar. Dock var det så få hundar som ingick i studien att resultaten ej kan extrapoleras till hela hundpopulationen (Steagall et al., 2007).

I en experimentell studie på 6 hundar utvärderades under en vecka påverkan av firocoxibbehandling på läkningen av inducerade slemhinnesor i fundus och pylorus. 2 av hundarna kräktes 1 respektive 2 gånger under behandlingen. Signifikant försämrad läkning av sår i pylorus sågs vid firocoxibbehandling jämfört med placebo. Däremot sågs inga signifikanta skillnader mellan firocoxib och placebo på prostaglandinsyntesen i slemhinnan. Detta indikerar att påverkan på sår läkningen av firocoxib skedde genom en prostaglandinberoende mekanism (Goodman et al., 2009).

Det finns mycket få kliniska studier som jämfört behandling med firocoxib och karprofen, avseende effekt och biverkningsfrekvens. I en dubbelblindad fältstudie jämfördes firocoxib och karprofen vid behandling av 218 hundar med osteoartrit under 30 dagar. Både firocoxib och karprofen hade effekt hos en mycket stor andel av hundarna. Inga signifikanta skillnader sågs mellan läkemedlen, förutom på andelen hundar där hältan förbättrats med mer än 2 grader, där effekten av firocoxib var bättre än effekten av karprofen. Biverkningar observerades vid minst ett tillfälle hos 20 % av hundarna som behandlades med firocoxib och hos 31,5 % av hundarna som behandlades med karprofen. Gastrointestinala symtom var vanligast. Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan behandlingarna varken avseende förekomst av minst ett symtom eller avseende specifika symtom. Sammanfattningsvis var firocoxib ur effektivitets och säkerhetssynpunkt

likvärdigt med eller, i vissa avseenden, bättre än karprofen (Pollmeier et al., 2006).

MATERIAL OCH METODER

Design

Studien utfördes i form av en enkätundersökning för djurägare, vars hundar behandlats med firocoxib (Previcox, Merial, www.merial.com) respektive karprofen (Rimadyl vet., Pfizer, www.pfizer.com). Hundägarnas uppfattning om behandlingseffekter och misstänkta biverkningar av respektive läkemedel jämfördes i en retrospektiv studie.

Patienturval

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier för att ingå i studien var att hunden under perioden januari 2010 - september 2011 hade ordinerats behandling med Previcox eller Rimadyl under minst 28 dagar. Previcox är det enda läkemedlet till hund med firocoxib som aktiv substans. Det finns fem olika läkemedel godkända till hund som innehåller karprofen, varav Rimadyl är det som används mest. Ett annat kriterium för att inkluderas var att hunden utifrån anamnes, kliniska fynd och röntgenförändringar skulle ha diagnosticerats med osteoartrit i en eller flera leder. Även hundar som fått diagnosen osteoartrit och som haft tidigare problem med gastrointestinala besvär, exempelvis till följd av behandling med annat NSAID, inkluderades då dessa hundar ansågs av särskilt intresse.

Exklusionskriterier var att hunden hade diagnosticerats med en annan sjukdom, exempelvis diabetes eller njursvikt. Hunden fick inte under behandlingstiden ha stått på behandling med andra smärtstillande läkemedel, såsom tramadol eller pentosanpolysulfat. Även de hundar som, samtidigt med insättandet av NSAID, sattes på behandling med ett slemhinneskyddande preparat uteslöts.

Storleksurval och urvalsprocess

Urvalet till studien skedde utifrån patientregister från Universitetsdjursjukhuset SLU, Uppsala (www.slu.se/sv/universitetsdjursjukhuset), Djursjukhuset Albano, Stockholm (www.djursjukhusen.se/vara-djursjukhus/djursjukhuset-albano), Regiondjursjukhuset Bagarmossen, Stockholm (www.djursjukhusen.se/vara-djursjukhus/regionssjukhus-bagarmossen) och Djurkliniken Roslagstull, Stockholm (www.djurklinikenroslagstull.se). Målsättningen var att hitta 100 hundar till varje behandlingsgrupp. Ur journalsystemet Trofast (www.trofast.nu) togs listor fram på alla hundar som förskrivits Previcox respektive Rimadyl under perioden 1 januari 2010- 30 september 2011.

Listorna från Universitetsdjursjukhuset, Albano och Bagarmossen innehöll tillsammans ca 200 patienter som förskrivits Previcox. På Roslagstull, som använder sig av journalsystemet DoLittle (<http://www.brasoft.nu/dolittle>), var det ej möjligt att söka baserat på årtalsbegränsning. Listan därifrån omfattade därför alla patienter vars journaler nämnde Previcox, totalt 50 st. Samtliga journaler på Previcoxlistorna studerades.

På Rimadyllistorna, från Universitetsdjursjukhuset, kontrollerades diagnosfliken på alla journalnummer, totalt ca 2000. De ca 400 journaler, där diagnosen kunde härledas till ledproblem, gicks igenom för att se om patienten kunde inkluderas. Det var ej möjligt att på rimlig tid göra på motsvarande sätt på de övriga klinikerna då listorna bestod av tusentals journalnummer. Därför gjordes sökningar på diagnoser, utifrån de som förekom i Previcoxgruppen (Kroniskt deformerande artros i bogled, armbågsled, höftled, knäled, falangled samt flera leder, korsbandsskada och fragmentering av processus coronoideus). För de patienter som även fanns med på Rimadyllistorna gicks journalen igenom.

Journalerna granskades, avseende inklusions- och exklusionskriterierna, för att se vilka patienter som var lämpliga att ingå i studien. För utvalda hundar noterades, förutom djurägarens kontaktuppgifter, även ras, kön, ålder, diagnos, datum för insatt behandling, datum för eventuell operation och om det framgick av journalen om hunden haft gastrointestinala besvär tidigare, haft biverkningar av annat NSAID eller haft biverkningar under behandlingen.

På de aktuella klinikerna fanns det inte tillräckligt många Previcoxpatienter, som uppfyllde kriterierna för att ingå i studien. En stor andel föll bort då de samtidigt satts på slemhinneskyddande läkemedel på grund av tidigare gastrointestinala problem. För ökad power valdes därför dubbelt så många Rimadylpatienter som Previcoxpatienter ut.

Totalt 55 Previcoxbehandlade hundar och 110 Rimadylbehandlade hundar valdes ut att delta i studien och postenkäter skickades ut till djurägarna. De djurägare som ej besvarat enkäten ringdes upp och frågorna ställdes via telefon. Försök att nå dessa djurägare skedde under 2 veckors tid. Vid behov gjordes upprepade försök vid olika tidpunkter.

Enkät

En enkät, bestående av totalt 22 frågor angående behandlingen med läkemedlet, utformades (se Bilaga 1). De flesta frågorna hade fasta svarsalternativ. Det fanns dock möjlighet att efter varje fråga lämna kommentarer.

Den första delen av enkäten handlade om vilka eventuella biverkningar djurägaren sett efter att behandlingen sattes in. Frågorna rörde de vanligaste symtomen, som kan ses som biverkningar av NSAID; minskad aptit, kräkningar, diarré, trötthet, ökad törst och ökad urinering. Djurägaren fick också svara på om behandlingen fått avbrytas på grund av biverkningar och i så fall vilka biverkningar som lett till att behandlingen avbröts.

Följande del handlade om effekter som djurägaren upplevt av behandlingen. Dessa frågor berörde dels om djurägaren sett förbättringar av typiska symtom vid osteoartrit, i form av minskad hälta och minskad stelhet efter att ha legat ned, men även om man sett skillnad i vanliga, dagliga aktiviteter hos hunden, såsom om hunden orkade gå längre sträckor, var mer villig att röra sig, hade en ökad förmåga att hoppa i och ur bilen och gå i trappor.

Resterande frågor gav kompletterande information angående behandlingstid, huruvida hunden fått andra läkemedel samtidigt som behandlingen pågått, om hunden haft problem med kräkningar och/eller diarré innan behandlingen sattes in

och om hunden någon gång haft biverkningar av andra läkemedel. Denna information bedömdes på förhand vara viktig vid sammanställningen och tolkningen av resultaten.

Statistisk analys

Enkätsvaren sammanställdes och statistisk bearbetning utfördes i Microsoft Excel (version 2007, Microsoft Corporation). Data fördes in i kalkylblad och deskriptiv statistik beräknades. Tvågrupps t-test användes för att avgöra om det var skillnad i ålder mellan grupperna. För övriga variabler användes chitvå-test för att bestämma om skillnader förelåg mellan behandlingsgrupperna. Signifikansnivå sattes till $p < 0,05$.

RESULTAT

Beskrivning av behandlingsgrupperna

Postenkäten besvarades av 28 djurägare i Previcoxgruppen och 60 djurägare i Rimadylgruppen. Genom telefonintervjuer erhöles svar från ytterligare 21 personer i Previcoxgruppen och 39 personer i Rimadylgruppen. Totalt besvarade 49 djurägare till Previcoxbehandlade hundar och 99 djurägare till Rimadylbehandlade hundar enkäten. Bortfallet var 6 hundar i Previcoxgruppen (11 %) och 11 hundar i Rimadylgruppen (10 %).

Hundarnas ålder då behandlingen sattes in varierade i Previcoxgruppen från 7 månader till 14 år och medelåldern var $7,3 \pm 3,6$ år. I Rimadylgruppen varierade åldern från 7 månader till 12 år, med en medelålder på $5,7 \pm 3,4$ år. Det var en signifikant skillnad i ålder mellan grupperna ($p=0,01$). Previcoxgruppen utgjordes av 18 tikar (37 %) och 31 hanhundar (63 %). Rimadylgruppen utgjordes av 41 tikar (41 %) och 58 hanhundar (59 %).

Det fanns 28 olika raser representerade i Previcoxgruppen, varav 6 labrador retrievrar (12 %), 4 schäfrar (8 %) och 3 golden retrievrar (6 %). I Rimadylgruppen fanns det 34 olika raser representerade, varav 19 labrador retrievrar (19 %), 10 golden retrievrar (10 %), 9 rottweilers (9 %) och 8 schäfrar (8 %). Övriga raser utgjorde var för sig mindre än 5 % av respektive behandlingsgrupp. Därutöver var 7 i Previcoxgruppen (14 %) och 15 i Rimadylgruppen (15 %) blandrashundar.

I Previcoxgruppen hade 15 hundar fått diagnosen osteoartrit i knälederna (30,6 %), 9 i armbågslederna (18,4 %), 4 i höftlederna (8,2 %), 4 i boglederna (8,2 %), 3 i falanglederna (6,1 %) och 14 hundar hade diagnosticerats med osteoartrit i flera olika leder (28,6 %). I Rimadylgruppen hade 36 hundar fått diagnosen osteoartrit i knälederna (36,4 %), 27 i armbågslederna (27,3 %), 7 i höftlederna (7,1 %), 5 i haslederna (5,1 %), 2 i carpallederna (2,0 %), 2 i falanglederna (2,0 %), 1 i boglederna (1,0 %) och 19 hundar hade diagnosticerats med osteoartrit i flera olika leder (19,2 %).

Hos en stor andel av hundarna framgick det av journalen att det fanns en känd bakomliggande orsak till osteoartriten. I Previcoxgruppen hade 9 hundar fått diagnosen korsbandsskada (18,4 %), 2 hade fått diagnosen höftledsdysplasi (4,1 %), 2 hade fått diagnosen osteokondros (4,1 %) och 2 hade diagnosticerats med fragmenterad processus coronoideus (4,1 %). I Rimadylgruppen hade 36 hundar

fått diagnosen korsbandsskada (36,4 %), 8 hade diagnosticerats med fragmenterad processus coronoideus (8,1 %), 7 hade fått diagnosen osteokondros (7,1 %) och 2 hade fått diagnosen höftledsdysplasi (2,0 %).

Enligt journaluppgifter hade 12 hundar i Previcoxgruppen (24,4 %) och 52 hundar i Rimadylgruppen (52,5 %) opererats i minst en led.

I Tabell 1 visas behandlingstiden med Previcox respektive Rimadyl, alternativt hur länge sedan läkemedlet sattes in i de fall hunden fortfarande stod på behandling. Kategorin som behandlats kortare tid än en månad består av hundar som fick avbryta behandlingen på grund av biverkningar. Det framgår också hur många hundar som fått något annat läkemedel samtidigt som NSAID-behandlingen pågick. I de flesta fall rörde det sig om antibiotika i samband med ledkirurgi. Några hundar fick ett slemhinneskyddande preparat på grund av att de utvecklade gastrointestinala biverkningar. Trots detta fick NSAID-behandlingen avbrytas i samtliga fall utom ett. Hos den hunden upphörde biverkningarna då Rimadyl kombinerades med ett slemhinneskyddande läkemedel. Detta bedömdes som en avbruten behandling.

Tabell 1. Behandlingstid med Previcox och Rimadyl samt antal hundar i respektive behandlingsgrupp som samtidigt behandlats med annat läkemedel

Variabel	Ev kategori	Previcox (n=49)		Rimadyl (n=99)		P-värde chi2
		Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Behandlingstid	< 1 mån	6	12,2	11	11,1	0,61
	1-2 mån	13	26,5	37	37,4	
	3-11 mån	14	28,6	22	22,2	
	> 1 år	16	32,7	29	29,3	
Andra läkemedel		8	16,3	12	12,1	

Biverkningar

Previcox används mer frekvent till hundar som haft gastrointestinala besvär vid behandling med ett annat NSAID, vilket framgår av Tabell 2. Skillnaden i andelen hundar som haft biverkningar av annat NSAID var signifikant mellan behandlingsgrupperna ($p < 0,0001$).

Tabell 2. Hundar i respektive behandlingsgrupp som haft biverkningar av annat NSAID

Substans	Previcox (n=49)		Rimadyl (n=99)		Förekommande biverkningar
	Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Karprofen	17	34,7			Kräkningar med eller utan blod, diarré, blodig avföring
Firocoxib			3	3,0	Kräkningar, diarré, blodig avföring
Meloxicam	8	16,3	3	3,0	Kräkningar med eller utan blod, diarré, blodig avföring, trötthet, aptitlöshet, apati, förstoppning
Robenacoxib	1	2,0		1,0	Diarré
Minns ej			1	7,0	Diarré
Totalt	26	53,0	7	7,0	

I Tabell 3 visas hur ofta hundarna hade haft problem med kräkningar och diarré innan behandlingen med Previcox respektive Rimadyl sattes in.

Tabell 3. Hundar i respektive behandlingsgrupp som haft problem med kräkningar och diarré före insatt behandling

Variabel	Previcox (n=49)		Rimadyl (n=99)		P-värde chi2
	Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Problem med kräkningar tidigare					0,59
Ej haft kräkningar	39	79,6	81	81,8	
Enstaka gånger per år	3	6,1	9	9,1	
Enstaka gånger i månaden	5	10,2	7	7,1	
Enstaka gånger i veckan	2	4,1	1	1,0	
Flera gånger i veckan	0	0,0	1	1,0	
Dagligen	0	0,0	0	0,0	
Problem med diarré tidigare					0,07
Ej haft diarré	30	61,2	80	80,8	
Enstaka gånger per år	9	18,4	7	7,1	
Enstaka gånger i månaden	7	14,3	11	11,1	
Enstaka gånger i veckan	1	2,0	0	0,0	
Flera gånger i veckan	1	2,0	1	1,0	
Dagligen	1	2,0	0	0,0	

Misstänkta biverkningar som hundarna uppvisade efter insatt behandling och andelen hundar som fick biverkningar som ledde till avbruten behandling redovisas i Tabell 4. Variablerna ökad frekvens kräkningar respektive diarré innebär att djurägaren angivit att hunden hade problem oftare efter insatt NSAID-behandling än vad denne angivit att hunden hade haft före behandlingen sattes in.

I Previcoxgruppen fick 28,6 % av hundarna kräkningar efter insatt behandling, vilket var en signifikant större andel än i Rimadylgruppen där 15,2 % fick kräkningar (p=0,05). Det var vanligare att hundarna som behandlades med

Previcox hade kräkningar varje dag jämfört med hundarna som behandlades med Rimadyl (p=0,01). Andelen hundar i Previcoxgruppen med kräkningar som ledde till avbruten behandling var mer än 3 gånger större än i Rimadylgruppen.

Efter insatt behandling fick 36,7 % i Previcoxgruppen och 23,2 % i Rimadylgruppen diarré. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var inte signifikant (p=0,08).

Tabell 4. Biverkningar efter insatt behandling med Previcox (n=49) respektive Rimadyl (n=99)

Variabel	Ev kategori	Previcox		Rimadyl		P-värde chi2
		Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Minskad aptit		5	10,2	7	7,1	0,51
Kräkningar	Inga kräkningar	35	71,4	84	84,8	0,06
	Enstaka ggr/månad	4	8,2	5	5,1	
	Enstaka ggr/vecka	1	2,0	4	4,0	
	Flera ggr/vecka	4	8,2	5	5,1	
	Dagligen	5	10,2	1	1,0	
Kräkningar som lett till avbruten behandling		9	18,4	5	5,1	0,01
Ökad frekvens kräkningar		12	24,5	11	11,1	0,03
Diarré	Ingen diarré	31	63,3	76	76,8	0,28
	Enstaka ggr/månad	6	12,2	8	8,1	
	Enstaka ggr/vecka	4	8,2	3	3,0	
	Flera ggr/vecka	4	8,2	3	3,0	
	Dagligen	4	8,2	9	9,1	
Ökad frekvens diarré		15	30,6	18	18,2	0,09
Ökad frekvens kräkningar o/e diarré		21	42,9	23	23,2	0,01
Ökad frekvens kräkningar o/e diarré	Kräkningar o diarré	6	12,2	6	6,1	
	Enbart kräkningar	6	12,2	5	5,1	
	Enbart diarré	9	18,4	12	12,1	
	Ej kräkningar/diarré	28	57,1	76	76,8	
Trötthet		10	20,4	28	28,3	0,30
En eller flera biverkningar	Inga biverkningar	26	53,1	58	58,6	0,38
(avseende kräkningar, diarré, nedsatt aptit, trötthet)	En biverkning	13	26,5	24	24,2	
	Två biverkningar	4	8,2	12	12,1	
	Tre biverkningar	3	6,1	4	4,0	
	Fyra biverkningar	3	6,1	1	1,0	
Ökad törst och/eller urinering	Ökad törst o urinering	7	14,3	7	7,1	0,20
	Enbart ökad törst	7	14,3	11	11,1	
	Enbart ökad urinering	0	0,0	5	5,1	
	Ej ökad törst/urinering	35	71,4	76	76,8	
Avbruten behandling pga biverkningar		12	24,5	14	14,1	0,12

Ökad törst sågs hos 28,6 % i Previcoxgruppen och 18,2 % i Rimadylgruppen. Ökad urinering sågs hos 14,3 % i Previcoxgruppen och 12,1 % i Rimadylgruppen. Totalt fick 28,6 % i Previcoxgruppen och 23,2 % i Rimadylgruppen ökad törst

och/eller urinering. Skillnaderna mellan behandlingsgrupperna avseende ökad törst och urinering var inte signifikanta.

Av de 28 djurägare i Rimadylgruppen, som uppgav att deras hund varit tröttare sedan behandlingen sattes in, menade 5 personer att hunden blev påtagligt tröttare direkt. Det var 3 djurägare som kommenterade att hunden var tröttare i början av behandlingen, men sedan blev piggare. Under behandlingen med Rimadyl blev 3 hundar lite slöare än tidigare och en annan beskrevs ha sovit mycket. Det var 2 djurägare som var osäkra på om tröttheten berodde på hög ålder, men tyckte att tröttheten blivit mer uttalad efter insatt behandling.

För 4 av de 10 hundar i Previcoxgruppen, som uppgavs ha blivit tröttare efter insatt behandling, kommenterade djurägaren att hunden blev trött direkt när behandlingen sattes in. En av dessa blev extremt trött och ville bara ligga. En hund blev piggare när behandlingen avbröts. En djurägare var osäker på om tröttheten berodde på hundens ålder. En annan hund var trött och hade problem att andas under behandlingen. Denna hund dog 1 år gammal i hjärtsvikt, ca 3 månader efter att behandlingen med Previcox avslutats.

Hur lång tid det tog efter insatt behandling innan hundarna fick problem med kräkningar och diarré samt hur stor andel som fick blodiga kräkningar och diarréer framgår av Tabell 5. Oftast uppstod besvären direkt när behandlingen sattes in, men i vissa fall kunde det ta upp till ett år innan hunden fick dessa symtom.

Tabell 5. Tid efter insatt behandling med Previcox respektive Rimadyl som kräkningar och diarré uppstod samt andelen blodiga kräkningar och diarréer

Variabel	Kategori	Previcox			Rimadyl		
		Totalt antal	Antal	Andel (%)	Totalt antal	Antal	Andel (%)
Kräkningar	Direkt	11	4	36,4	13	2	15,4
	Efter några dagar	11	2	18,2	13	2	15,4
	Efter en vecka	11	1	9,1	13	1	7,7
	Efter några veckor	11	1	9,1	13	0	0,0
	Efter några månader	11	0	0,0	13	2	15,4
	Efter ett år	11	1	9,1	13	2	15,4
	Ej mer problem än tidigare	11	2	18,2	13	4	30,8
Blodiga kräkningar		14	1	7,1	15	0	0,0
Diarré	Direkt	11	5	45,5	19	6	31,6
	Efter några dagar	11	2	18,2	19	2	10,5
	Efter en vecka	11	1	9,1	19	1	5,3
	Efter några veckor	11	0	0,0	19	3	15,8
	Efter några månader	11	0	0,0	19	0	0,0
	Efter ett år	11	0	0,0	19	2	10,5
	Ej mer problem än tidigare	11	3	27,3	19	5	26,3
Blodig diarré		18	2	11,1	23	3	13,0

De vanligaste biverkningar som djurägaren uppgett som orsak till att behandlingen avbröts redovisas i Tabell 6. Flera symtom kan ha angivits och för samtliga hundar utom en hade djurägaren uppgett kräkningar, diarré, trötthet eller

inappetens som en anledning till avbruten behandling. Hunden som ej hade något av ovanstående symtom hade behandlats med Rimadyl vid två olika tillfällen. Båda gångerna fick behandlingen avbrytas på grund av att hunden fick rödsprängda ögon.

Tabell 6. Biverkningar som angetts som orsak till avbruten behandling

Symtom	Previcox (n=12)		Rimadyl (n=14)		P-värde chi2
	Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Kräkningar	9	75,0	5	35,7	0,05
Diarré	8	66,7	9	64,3	0,90
Trötthet	3	25,0	2	14,3	
Inappetens	1	8,3	2	14,3	

I Tabell 7 och Tabell 8 har behandlingsgrupperna delats upp i undergrupper, utefter vilka som har haft biverkningar av annat NSAID och vilka som inte har haft biverkningar av annat NSAID.

Inga signifikanta skillnader sågs mellan grupperna som haft biverkningar av annat NSAID, men det fann en tendens till att en större andel hundar i Previcoxgruppen fick en ökad frekvens kräkningar efter insatt behandling. (Tabell 7)

Tabell 7. Biverkningar efter insatt behandling med Previcox och Rimadyl hos hundar som haft biverkningar av annat NSAID

Variabel	Previcox (n=26)		Rimadyl (n=7)		P-värde chi2
	Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Avbruten behandling	9	34,6	2	28,6	0,76
Ökad frekvens kräkningar	9	34,6	0	0,0	0,07
Ökad frekvens diarré	7	26,9	3	42,9	0,42
En eller flera biverkningar	13	50,0	5	71,4	0,31

Av Tabell 8 framgår det att hos hundarna som inte hade haft biverkningar av något annat NSAID var andelen som fick en ökad frekvens diarré efter insatt behandling dubbelt så stor i Previcoxgruppen som i Rimadylgruppen. Innan NSAID-behandlingen sattes in hade 17,4 % av hundarna i Previcoxgruppen och 13,1 % av hundarna i Rimadylgruppen haft problem med diarré oftare än enstaka gånger per år.

Tabell 8. Biverkningar efter insatt behandling med Previcox (n=23) och Rimadyl (n=92) hos hundar som inte haft biverkningar av annat NSAID

Variabel	Ev kategori	Previcox		Rimadyl		P-värde chi2
		Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Avbruten behandling		3	13,0	12	13,0	1,00
Ökad frekvens kräkningar		3	13,0	11	12,0	0,56
Ökad frekvens diarré		8	34,8	15	16,3	0,05
Problem med diarré tidigare	Nej	13	56,5	73	79,3	0,06
	Enstaka/år	6	26,1	7	7,6	
	Enstaka/mån	4	17,4	11	12,0	
	Flera/vecka	0	0,0	1	1,1	
Diarré som lett till avbruten behandling		3	13,0	7	7,6	0,41
En eller flera biverkningar		10	43,5	36	39,1	0,70

Effekt

Många djurägare har av olika anledningar haft svårt att utvärdera effekten av behandlingen. För att få ett mer rättvisande resultat har därför i efterhand en extra kategori, "vet ej", lagts till effektfrågorna. Under denna kategori har alla de hundar placerats som opererats i samband med insatt behandling, haft intensiv sjukgymnastik, ej haft problem med den aktuella funktionen, haft väldigt mycket biverkningar eller haft restriktioner under rehabiliteringen och inte fått utföra det som efterfrågats.

Behandlingseffekter av Previcox respektive Rimadyl som djurägaren sett hos sin hund visas i Tabell 9. Den effekt som störst andel av djurägarna i båda grupperna upplevde, var att hunden blev mindre halt efter insatt behandling. 6 djurägare i Previcoxgruppen och 17 djurägare i Rimadylgruppen angav hur lång tid det tog efter insatt behandling innan de såg effekt på hältan. I Previcoxgruppen uppgav 3 djurägare att det tog ett par dagar, 2 att det tog en vecka och 1 att det tog några veckor innan effekt på hältan sågs. I Rimadylgruppen uppgav 7 djurägare att de såg effekt på hältan efter en dag, 7 såg effekt efter ett par dagar, 1 såg effekt efter en vecka och 2 såg effekt efter några veckor. Enligt 1 djurägare i Previcoxgruppen och 2 djurägare i Rimadylgruppen sågs enbart en tillfällig förbättring av hältan. 3 djurägare kommenterade att deras hund blev ohalt efter att behandlingen med Previcox sattes in. En djurägare skrev att hunden inte gärna gick utan Rimadyl och en annan tyckte att hunden blev haltare när Rimadyl sattes ut.

Tabell 9. Effekt av behandling med Previcox (n=49) och Rimadyl (n=99)

Variabel	Kategori	Previcox		Rimadyl		P-värde chi2
		Antal	Andel (%)	Antal	Andel (%)	
Mindre halt	Ja	37	75,5	75	75,8	0,49
	Nej	7	14,3	9	9,1	
	Vet ej	5	10,2	15	15,2	
Gladare	Ja	26	53,1	49	49,5	0,85
	Nej	14	28,6	28	28,3	
	Vet ej	9	18,4	22	22,2	
Mer villig att röra sig	Ja	33	67,3	56	57,1	0,39
	Nej	9	18,4	18	18,4	
	Vet ej	7	14,3	23	23,5	
Orkar gå längre sträckor	Ja	27	55,1	51	51,5	0,79
	Nej	13	26,5	25	25,3	
	Vet ej	9	18,4	23	23,2	
Minskad stelhet	Ja	26	53,1	51	51,5	0,23
	Nej	16	32,7	23	23,2	
	Vet ej	7	14,3	25	25,3	
Ökad förmåga att hoppa i/ur bil	Ja	17	34,7	39	39,4	0,20
	Nej	17	34,7	21	21,2	
	Vet ej	15	30,6	39	39,4	
Klärar bättre av att gå i trappor	Ja	19	38,8	45	45,5	0,45
	Nej	15	30,6	21	21,2	
	Vet ej	15	30,6	33	33,3	

DISKUSSION

Närmare hälften av hundarna i båda grupperna hade en eller flera misstänkta biverkningar, i form av kräkningar, diarré, nedsatt aptit och/eller trötthet. Det framgick inte alltid hur allvarliga symtomen varit och det är osäkert hur stor andel av dem som i själva verket orsakats av läkemedlet. Ungefär var fjärde hund som behandlats med Previcox och var sjunde hund som behandlats med Rimadyl hade så allvarliga biverkningar att behandlingen fick avbrytas. Hos de övriga har problemen, oavsett om de var läkemedelsorsakade eller ej, inte bedömts orsaka så stora besvär att de övervägde nyttan med behandlingen.

Det har tidigare gjorts flera säkerhetsstudier när det gäller firocoxib till hund. Den rapporterade frekvensen på avbruten behandling, till följd av biverkningar, varierar från 1 % till 8 % (Ryan et al., 2006; Joubert, 2009; Ryan et al., 2010; Autefage et al., 2011). I två större studier på karprofen har andelen hundar som fått avbryta behandlingen varit 2 % respektive 3 % (Autefage & Gossellin, 2007; Mansa et al., 2007). Dessa siffror är väsentligt lägre än andelen hundar som fick avbryta behandlingen i den här studien. I föregående studier har i regel riskpatienter, exempelvis hundar med gastrointestinala störningar, exkluderats vilket till viss del kan förklara skillnaden i antalet hundar som fått avbryta behandlingen på grund av biverkningar. Man ska inte heller glömma att

läkemedelsföretagen ligger bakom de flesta av de studier som gjorts, vilket kan ge en något vinklad bild i rapporterna.

Firocoxib orsakade i allmänhet få biverkningar i de säkerhetsstudier som utfördes vid utvecklandet av läkemedlet. Dock var säkerhetsmarginalen relativt låg, då doser på 3 gånger den rekommenderade ofta orsakade biverkningar som ibland var allvarliga. Bland annat utvecklades duodenala slemhinnesår vid dessa doser (European Medicines Agency, 2007). I en fältstudie där 39 hundar långtidsbehandlades med firocoxib dog en hund, på grund av ett perforerande slemhinnesår i duodenum, några dagar efter att den av misstag fått dubbel dos (Autefage et al., 2011). Detta indikerar att rätt dosering är viktig för att minska risken för biverkningar av firocoxib. I denna studie är doseringen av läkemedlen ej kontrollerade och det är möjligt att en del hundar fått doser som är över den rekommenderade, vilket skulle kunna vara en bidragande orsak till den höga biverkningsfrekvensen.

Ungefär var fjärde hund i båda behandlingsgrupperna uppgavs ha fått ökad urinerings och/eller ökad törst efter att behandlingen sattes in. Detta är en relativt stor andel, vilket kan tyckas oroväckande med tanke på att NSAID kan orsaka njurskador. Polyuri och polydipsi är dock ett ospecifikt mått på njurpåverkan och listan på orsaker till dessa symtom är lång. Om hunden hade problem med diarré eller kräkningar skulle detta i sig kunna påverka vätskebalansen och leda till att hunden drack mer. Även om hundägare i allmänhet troligtvis har en bra uppfattning om förändringar i dessa beteenden, finns också risken att de funderar extra när de får frågan och då erinrar sig förändringar som kanske varit obetydliga.

Hos många av hundarna i båda behandlingsgrupperna sågs kräkningar och/eller diarré efter insatt behandling. Hos 43 % i Previcoxgruppen och 23 % i Rimadylgruppen hade hunden oftare besvär efter att behandlingen satts in än vad den haft tidigare. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var signifikant. Hur stor andel som i själva verket berodde på läkemedlet går dock inte att säga. Akut gastroenterit är mycket vanligt hos hundar och orsakas oftast av att de ätit något olämpligt. Ofta fanns dock ett direkt samband med att läkemedlet sattes in och att besvären uppkom. Om problemen försvann när behandlingen sattes ut är det ännu mer sannolikt med ett orsakssamband och om upprepade försök gjorts med samma resultat är det troligaste att besvären orsakats av läkemedlet.

Det fanns även signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna, avseende andelen hundar som fått kräkningar oftare efter insatt behandling, än vad de haft tidigare. En större andel hundar i Previcoxgruppen fick kräkningar dagligen och kräkningarna ledde oftare till avbruten behandling än hos hundarna i Rimadylgruppen. Kräkningar var den vanligaste anledningen till att behandlingen med Previcox fick avbrytas, i 75 % av fallen angavs kräkningar som en orsak. Även i flera tidigare publicerade studier har kräkningar varit den vanligaste biverkningen som orsakat att firocoxibbehandlingen avbrutits (Hanson et al., 2006; Ryan et al., 2006; Ryan et al., 2010).

När man jämför behandlingsgrupperna generellt är resultaten dock osäkra, då det fanns en stor skillnad mellan grupperna när det gäller hundarnas bakgrund. Betydligt fler i Previcoxgruppen hade haft biverkningar av något annat NSAID.

Detta innebär att en större andel av hundarna i Previcoxgruppen troligtvis var mer känsliga för NSAID och därför hade större sannolikhet att utveckla biverkningar. Därför delades behandlingsgrupperna upp i undergrupper, en som hade haft biverkningar av annat NSAID och en som inte hade haft biverkningar av annat NSAID. Dessa grupper jämfördes avseende de variabler, som sannolikt kan påverkas av detta.

Bland hundarna som hade haft biverkningar av annat NSAID sågs inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna, men det fanns en tendens till att Previcoxpatienterna i större utsträckning fick kräkningar efter insatt behandling. Då framförallt Rimadylpatienterna var få är resultaten dock osäkra.

Hos grupperna som inte haft biverkningar av annat NSAID, sågs en signifikant skillnad mellan läkemedlen i hur stor andel som oftare hade problem med diarré efter insatt behandling, än vad de hade haft tidigare. Orsaken till att de Previcoxbehandlade hundarna i större utsträckning fick en ökad frekvens diarré är oklar. Kanske det föreligger en skillnad även mellan grupperna som inte haft biverkningar tidigare? Det fanns en tendens till att hundarna i Previcoxgruppen oftare hade haft problem med diarré innan behandlingen sattes in. Detta skulle i så fall kunna innebära att de hade en känsligare mag- tarmkanal och var mer utsatta vid NSAID-behandling. Dock sågs denna skillnad enbart om även diarré enstaka gånger per år klassades som att hunden haft problem. Det kan ifrågasättas om hundar som bara har diarré någon gång årligen är onormalt känsliga. Det beror givetvis på hur allvarliga symtomen varit och det framgår inte alltid av enkätsvaren. En del djurägare kommenterade dock att hunden enbart fått diarré om den ätit något konstigt, exempelvis ruttet rådjur. Det verkar också som att de Rimadylbehandlade hundarna i större utsträckning fick en allvarligare diarré, då det vid en jämförelse avseende hur stor andel som fick diarré som ledde till avbruten behandling inte fanns någon signifikant skillnad mellan grupperna.

Inga signifikanta skillnader sågs mellan grupperna avseende effekt av behandlingen. Hur pålitliga resultaten är kan dock diskuteras då det är många faktorer, bland annat kirurgi, sjukgymnastik och glukosamintillskott, som samverkar med NSAID-behandlingen och som inte tagits hänsyn till. Ett stort antal av hundarna i studien hade genomgått operation i samband med att NSAID sattes in och det är därför svårt för djurägaren att avgöra hurvida det var läkemedlet eller operationen i sig som hade effekt. För att kompensera för detta lades ett tredje alternativ till, "vet ej", men det hade blivit mer korrekt om det från början, förutom ja/ nej-alternativen, även hade funnits ett alternativ för osäkerhet. Dessutom är det okänt hur länge hundarna haft symtom innan behandlingen sattes in, vilket kan påverka resultatet. I en studie har det visats att tiden hunden varit halt innan insatt behandling påverkade effekten. Hundar med långvarig smärta svarade sämre och långsammare på NSAID-behandlingen än vad hundar med mer akut smärta gjorde (Mansa et al., 2007). Effekten av både karprofen och firocoxib för att behandla osteoartrit på hund har dock visats i ett flertal kontrollerade studier och i jämförande studier har firocoxib haft likvärdig eller, i vissa avseenden, bättre effekt än karprofen (Holtsinger et al., 1992; Vasseur et al., 1995; Moreau et al., 2003; McCann et al., 2004; Hanson et al., 2006; Pollmeier et al., 2006; Hazewinkel et al., 2008).

En vanlig anledning till att Previcoxpatienterna exkluderades under urvalsprocessen var att de samtidigt med NSAID-behandlingen även sattes på ett slemhinneskyddande preparat. Detta kan tyckas motsägelsefullt då motiveringen för att sätta in Previcox är att det ska vara ett snällare alternativ för gastrointestinalkanalen och då torde inga sådana garderingar behövas.

Det blev svårare än förväntat att hitta hundar som behandlats med Rimadyl. Det finns en mängd olika diagnoskoder i Trofast, som kan användas vid osteoartrit. På klinikerna där inte samtliga journaler på Rimadyllistorna kontrollerades finns det en risk att patienter som skulle ha kunnat inkluderas i studien missades, eftersom sökningarna endast innefattade ett begränsat antal diagnoskoder. Svårigheterna att hitta Rimadylpatienter kan även till viss del bero på att det de senaste åren registrerats flera billigare generika och det har blivit vanligare att dessa förskrivs av ekonomiska skäl, speciellt vid långtidsbehandling som är vanligt vid behandling av osteoartrit.

Hundarna i Previcoxgruppen var äldre än hundarna i Rimadylgruppen. Detta skulle kunna vara en återspeglning av verkligheten. Karprofen är det NSAID som i dagsläget används mest och det är troligtvis det första alternativet som sätts in på en hund som inte behandlats med NSAID tidigare. Det är därför sannolikt att fler unga hundar behandlas med karprofen, vilket kan vara en orsak till åldersskillnaden. Det är möjligt att åldersskillnaden påverkade resultatet. Äldre individer har troligtvis en ökad risk att utveckla biverkningar vid NSAID-behandling. Samtidigt fanns det fler unga hundar i Rimadylgruppen och dessa är förmodligen mer benägna att äta något olämpligt och på så vis utveckla kräkningar och diarré av andra orsaker än just NSAID-behandlingen. Vidare skulle detta beteende kunna leda till en ökad risk för biverkningar om de fått en irritation i slemhinnan som kan förvärras av NSAID.

Det var inte alltid som uppgifterna från journalen, avseende tidigare biverkningar av andra NSAID och symtom som förekommit under behandlingen, stämde överens med vad djurägaren angett. Det är inte självklart vem som har rätt i dessa fall. I journalen kan bakgrundsfakta saknas och missuppfattningar mellan veterinär och djurägare kan ske. Det går dock inte att komma ifrån att djurägaren i sig kan utgöra en felkälla. Särskilt då det ibland gått lång tid sedan läkemedlet sattes in, i vissa fall flera år, kan det vara svårt att korrekt komma ihåg hur hunden reagerade i början. I de fall hunden i olika perioder behandlats med olika läkemedel kan det också vara svårt att minnas vilket läkemedel som gett vilka effekter och eventuella biverkningar. Dessutom kan djurägaren helt ha glömt bort att en händelse inträffat. I de fall allvarigare biverkningar förekommit är det dock troligare att djurägaren minns rätt.

Det är av intresse att reda ut huruvida hundar som har haft biverkningar av andra NSAID, eller har kroniska gastrointestinala besvär, klarar att behandlas med Previcox utan att utveckla biverkningar. I denna studie fick hälften av de hundar som haft biverkningar av annat NSAID, biverkningar även av Previcox och mer än en tredjedel var tvungna att avbryta behandlingen. För enstaka individer var Previcox ett bättre alternativ, men denna studie antyder att Previcox generellt sett inte är säkrare än Rimadyl. Det vore önskvärt att ytterligare utvärdera huruvida hundar, som är mer benägna att utveckla biverkningar vid NSAID-behandling, bättre tål firocoxib än andra NSAID. Det är dock troligtvis svårt att få en

tillräckligt stor kontrollgrupp med hundar som haft biverkningar av annat NSAID. Karprofen väljs oftast som förstahandsalternativ och dessa hundar har i regel inte haft biverkningar tidigare. För att minska risken för minnesfel hos djurägaren skulle man kunna göra en prospektiv studie, där djurägaren vid insättandet av behandlingen ombeds notera alla misstänkta biverkningar man ser. Det skulle dock ta betydligt längre tid att få ett tillräckligt stort material och studien skulle behöva sträckas ut över en lång tidsperiod.

Det verkar ha blivit en sanning att firocoxib skulle ge mindre risk för biverkningar trots att denna teori saknar vetenskapligt stöd hos hundar. Detta avspeglas i att firocoxib oftast förskrivs till hundar som haft biverkningar av annat NSAID. Denna studie indikerar att firocoxib inte har en bättre säkerhetsprofil än karprofen. Detta stöds av tidigare publicerade studier som inkluderat säkerhetsdata för firocoxib och karprofen. De rapporterade biverkningsfrekvenserna har varit jämförbara mellan dessa läkemedel (Hanson et al., 2006; Ryan et al., 2006; Autefage & Gossellin, 2007; Mansa et al., 2007; Joubert, 2009; Ryan et al., 2010; Autefage et al., 2011). I en fältstudie har man jämfört behandling med firocoxib och karprofen på hund och fann då inga signifikanta skillnader, i förekomst av biverkningar, mellan behandlingarna (Pollmeier et al., 2006). Utifrån dessa resultat är det inte motiverat att sätta in firocoxib som ett förstahandsalternativ vid osteoartrit på hund, speciellt inte om man tar hänsyn till ekonomiska aspekter. Att behandla med firocoxib blir betydligt dyrare än att behandla med de billigaste läkemedlen innehållande karprofen. Detta är också något som kommenterats av flera djurägare som svarat på enkäten.

KONKLUSION

Den här enkätstudien ger inget stöd för att firocoxib skulle vara ett säkrare alternativ än karprofen avseende gastrointestinala biverkningar. Mer omfattande studier är önskvärda för att få ytterligare information om säkerhetsprofilen jämfört med andra NSAID.

TACK TILL...

Jag vill tacka min huvudhandledare Carina Ingvast-Larsson och mina biträdande handledare Agneta Egenvall och Inga-Britt Spångberg för all hjälp med genomförandet av det här examensarbetet.

Stort tack också till Universitetsdjursjukhuset, SLU, Djursjukhuset Albano, Regiondjursjukhuset Bagarmossen och Djurkliniken Roslagstull för att jag fått komma till Er och använda Ert patientregister. Särskilt tack till Lisa Fredriksson, Susanne Larsson och Michèle Läck som hjälpt till att ta fram listor på hundar som behandlats med Previcox och Rimadyl.

Slutligen vill jag tacka alla fantastiska djurägare som besvarat enkäten och visat stort engagemang.

LITTERATURFÖRTECKNING

Aragon, C.L., Hofmeister, E.H. & Budsberg, S.C. (2007). Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230(4), 514-521.

- Autefage, A. & Gossellin, J. (2007). Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire* 158(03), 119-127.
- Autefage, A., Palissier, F., Asimus, E. & Pepin-Richard, C. (2011). Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 168(23), 617-621.
- Bergh, M.S. & Budsberg, S.C. (2005). The coxib NSAIDs: Potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 633-643.
- Blois, S.L., Allen, D.G., Wood, R.D. & Conlon, P.D. (2010). Effects of aspirin, carprofen, deracoxib and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentrations in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71(3), 349-358.
- Bombardier, C. (2002). An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *American journal of cardiology* 89(6A), 3D-9D.
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M.B., Hawkey, C.J., Hochberg, M.C., Kvien, T.K. & Schnitzer, T.J. (2000). Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 343(21), 1520-1528.
- Brater, D.C. (2002). Anti-inflammatory agents and renal function. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 32(3), 33-42.
- Brideau, C., Van Staden, C. & Chan, C.C. (2001). In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research* 62(11), 1755-1760.
- Cariou, M., Lipscomb, V.J., Brockman, D.J., Gregory, S.P. & Baines, S.J. (2009). Spontaneous gastroduodenal perforation in dogs -a retrospective study of 15 cases. *Veterinary Record* 165, 436-441.
- 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.
- Clark, T.P. (2006). The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36(5), 1061-1085.
- Drag, M., Kunkle, B.N., Romano, D. & Hanson, P.D. (2007). Efficacy of firocoxib in preventing urate-induced synovitis, pain and inflammation in dogs. *Veterinary Therapeutics* 8(1), 41-50.
- European Medicines Agency. Hemsida. [online](2007-03-15). Tillgänglig: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000082/WC500063226.pdf [2012-04-14].
- European Medicines Agency. Hemsida. [online](2010-02-17). Tillgänglig: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/000082/vet_med_000165.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c&source=homeMedSearch [2011-11-24].
- Fox, S.M. & Johnston, S.A. (1997). Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210(10), 1493-1498.

- Goldring, M.B. & Goldring, S.R. (2007). Osteoarthritis. *Journal of Cellular Physiology* 213, 626-634.
- Goodman, L., Torres, B., Punke, J., Reynolds, L., Speas, A., Ellis, A. & Budsberg, S. (2009). Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23(1), 56-62.
- Grubb, T. (2010). What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain? *Topics in Companion Animal Medicine* 25(1), 10-19.
- Hanson, P.D., Brooks, K.C., Case, J., Conzemius, M., Gordon, W., Schuessler, J., Shelley, B., Sifferman, R., Drag, M., Alva, R., Bell, L., Romano, D. & Fleishman, C. (2006) Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Veterinary Therapeutics* 7(2), 127-140.
- 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.
- Heinegård, D. & Saxne, T. (2011). The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 7, 50-56.
- Holtsinger, R.H., Parker, R.B., Beale, B.S. & Friedman, R.L. (1992). The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V™) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 5(4), 140-144.
- Innes, J.F., Clayton, J. & Lascelles, B.D.X. (2010a). Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 166(8), 226-230.
- Innes, J.F., O'Neill, T. & Lascelles, D. (2010b). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of canine osteoarthritis. *In Practice* 32, 126-137.
- Intema, F., Hazewinkel, H.A.W., Gouwens, D., Bijlsma, J.W.J., Weinans, H., Lafeber, F.P.J.G. & Mastbergen, S.C. (2010). In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-menisectomy model. *Osteoarthritis and Cartilage* 18(5), 691-698.
- Johnston, S.A. (1997). Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27(4), 699-723.
- Joubert, K.E. (2009). The effects of firocoxib (Previcox™) in geriatric dogs over a period of 90 days. *Journal of the South African Veterinary Association* 80(3), 179-184.
- Kay-Mugford, P., Benn, S.J., LaMarre, J. & Conlon, P. (2000). In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 61(7), 802-810.
- Krasnokutsky, S., Attur, M., Palmer, G., Samuels, J. & Abrahamson, S.B. (2008). Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 16(3), S1-S3.
- Kujubu, D.A., Fletcher, B.S., Varnum, B.C., Lim, R.W. & Herschman, H.R. (1991). TIS10, A phorbol ester tumor promoter-inducible messenger-RNA from swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase cyclooxygenase homolog. *Journal of biological chemistry* 266(20), 12866-12872.
- Laine, L., White, W.B., Rostom, A. & Hochberg, M. (2008). COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 38(3), 165-187.

- Lascalles, B.D.X., Blikslager, A.T., Fox, S.M. & Reece, D. (2005). Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227(7), 1112-1117.
- Lascalles, 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.
- Lecoindre, O. & Pepin-Richard, C. (2011). Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34(2), 190-192.
- Lees, P., Landoni, M.F., Giraudel, J. & Toutain, P.L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27(6), 479-490.
- Luna, S.P.L., Basílio, A.C., Steagall, P.V.M., Machado, L.P., Moutinho, F.Q., Takahira, R.K. & Brandão, 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.
- Läkemedelsindustriföreningen. FASS. [online](2012). Tillgänglig: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/sok_lakemedel.jsp?expanded=QM_QM01_QM01A#QM01A [2012-04-14].
- Läkemedelsverket. Hemsida. [online](2012). Tillgänglig: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sok-lakemedelsfakta/?substance=carprofen&category=2&usersearch=1> [2012-04-14].
- Läkemedelsverket. Hemsida. [online](2012-03-25). Tillgänglig: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Sok-lakemedelsfakta/Veterinara-lakemedel-A-O/?letter=82> [2012-04-14].
- MacPhail, C.M., Lappin, M.R., Meyer, D.J., Smith, S.G., Webster, R.L. & Armstrong, P.J. (1998). Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212(12), 1895-1901.
- Mansa, S., Palmér, E., Grøndahl, C., Lønaas, L. & Nyman, G. (2007). Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 160, 427-430.
- Martinez, S.A. (1997). Congenital conditions that lead to osteoarthritis in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27(4), 735-758.
- Martinez, S.A., Coronado, G.S. (1997). Acquired conditions that lead to osteoarthritis in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27(4), 759-775.
- McCann, M.E., Andersen, D.R., Zhang, D., 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.
- McKellar, Q.A., Pearson, T., Bogan, J.A., Galbraith, E.A., Lees, P., Ludwig, B. & Tiberghien, M.P. (1990). Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 31(9), 443-448.
- Mensing, D. & Volmer, P.A. (2009). Toxicology brief: Managing acute carprofen toxicosis in dogs and cats. *Veterinary medicine* 104(7), 325-333.
- Mizuno, H., Sakamoto, C., Matsuda, K., Wada, K., Uchida, T., Noguchi, H., Akamatsu, T. & Kasuga, M. (1997). Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions

- and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 112(2), 387-397.
- Moreau, M., Dupuis, J., Bonneau, N.H. & Desnoyers, M. (2003). Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 152(11), 323-329.
- Neiger, R. (2003). Editorial: NSAID-induced gastrointestinal adverse effects in dogs -can we avoid them?. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 259-261.
- Neugebauer, V. & Schaible, H.G. (1990). Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *Journal of Neurophysiology* 64(1), 299-311.
- O'Banion, M.K., Sadowski, H.B., Winn, V. & Young, D.A. (1991). A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *Journal of Biological Chemistry* 266, 23261-23267.
- Papich, M.G. (2008). An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38(6), 1243-1266.
- Patrono, C. & Rocca, B. (2009). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Past, present and future. *Pharmacological Research* 59(5), 285-289.
- Pelletier, J.P., Lajeunesse, D., Jovanovic, D.V., Lascau-Coman, V., Jolicoeur, F.C., Hilal, G., Fernandes, J.C. & Martel-Pelletier, J. (2000). Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *Journal of rheumatology* 27(12), 2893-2902.
- 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.
- Raekallio, M.R., Hielm-Björkman, A.K., Kejonen, J., Salonen, H.M. & Sankari, S.M. (2006). Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228(6), 876-880.
- Reimer, M.E., Johnston, S.A., Leib, M.S., Duncan, R.B., Reimer, D.C., Marini, M. & Gimbert, K. (1999). The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13(5), 472-477.
- Renberg, T. Apotekens Service AB. Personligt meddelande, 2011-06-16.
- Reuter, B.K., Asfaha, S., Buret, A., Sharkey, K.A. & Wallace, J.L. (1996). Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of Cyclooxygenase-2. *Journal of Clinical Investigation* 98(9), 2076-2085.
- Ryan, W.G., Carithers, D., Moldave, K. & Bell, M. (2010). Field comparison of canine NSAIDs firocoxib and deracoxib. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 8(2), 114-123.
- Ryan, W.G., Moldave, K. & Carithers, D. (2006). Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Veterinary Therapeutics* 7(2), 119-126.
- Samad, T.A., Moore, K.A., Sapirstein, A., Billet, S., Allchorne, A., Poole, S., Bonventre, J.V. & Woolf, C.J. (2001). Interleukin-1 beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 410(6827), 471-475.
- Sanderson, R.O., Beata, C., Flipo, R-M., Genevois, J-P., Macias, C., Tacke, S., Vezzoni, A. & Innes, J.F. (2009). Systemic review of the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 164(14), 418-424.

- Schassmann, A., Peskar, B.M., Stettler, C., Netzer, P., Stroff, T., Flogerzi, B. & Halter, F. (1998). Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *British Journal of Pharmacology* 123(5), 795-804.
- Sessions, J.K., Reynolds, L.R. & Budsberg, S.C. (2005). In vivo effects of carprofen, deracoxib and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 66(5), 812-817.
- Simon, L.S., Weaver, A.L., Graham, D.Y., Kivitz, A.J., Lipsky, P.E., Hubbard, R.C., Isakson, P.C., Verburg, K.M., Yu, S.S., Zhao, W.W. & Geis, G.S. (1999). Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis-A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 282(20), 1921-1928.
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K. & Sand, O. (2003). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Stanton, M.E. & Bright, R.M. (1989). Gastroduodenal ulceration in dogs- retrospective study of 43 cases and literature-review. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 3(4), 238-244.
- 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.
- Streppa, H.K., Jones, C.J. & Budsberg, S.C. (2002). Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *American Journal of Veterinary Research* 63(1), 91-94.
- Surdyk, K.K., Sloan, D.L. & Brown, S.A. (2011). Evaluation of the renal effects of ibuprofen and carprofen in euvolemic and volume-depleted dogs. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 9(2), 129-136.
- Takahashi, S., Shigeta, J.I., Inoue, H., Tanabe, T. & Okabe, S. (1998). Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcers in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 275(5), G1137-G1145.
- Tjälve, H. (2011). Läkemedelsbiverkningar hos djur 2009 och 2010, del 2: Biverkningar rapporterade hos hund. *Svensk Veterinärtidning* (14), 11-18.
- Van der Kraan, P.M. & Van den Berg, W.B. (2007). Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis and Cartilage* 15(3), 237-244.
- Vane, J.R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature-New Biology* 231(25), 232-235.
- Vasseur, P.B., Johnson, A.L., Budsberg, S.C., Lincoln, J.D., Toombs, J.P., Whitehair, J.G. & Lentz, E.L. (1995). Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal antiinflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206(6), 807-811.
- Veiga, A.P., Duarte, I.D., Avila, M.N., da Motta, P.G., Tatsuo, M.A., Francischi, J.N. (2004). Prevention by celecoxib of secondary hyperalgesia induced by formalin in rats. *Life Sciences* 75(23), 2807-2817.
- Wilson, J.E., Chandrasekharan, N.V., Westover, K.D., Eager, K.B. & Simmons, D.L. (2004). Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research* 65(6), 810-818.

- Wooten, J.G., Blikslager, A.T., Marks, S.L., Mac Law, J., Graeber, E.C. & Lascelles, B.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.
- Wooten, J.G., Blikslager, A.T., Ryan, K.A., Marks, S.L., Mac Law, J. & Lascelles, B.D.X. (2008). Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research* 69(4), 457-464.
- Xie, W.L., Chipman, J.G., Robertson, D.L., Erikson, R.L. & Simmons, D.L. (1991). Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by messenger-RNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(7), 2692-2696.

BILAGA 1

Enkätundersökning till djurägare: Utvärdering av behandling med läkemedlen Previcox respektive Rimadyl

Hej!

Jag heter Carolina Kullgren och är veterinärstudent vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala. Jag gör nu mitt examensarbete om biverkningar och behandlingseffekt vid behandling av artros på hund och jämför där två olika antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Jag har gått igenom journaler på hundar, som besökt djursjukhus med anledning av ledproblem. Du är en av dem som har blivit utvald att delta i studien.

Artros är en ledsjukdom som innebär mycket lidande för många av våra hundar. Vid artros har det bildats pålagringar i en led, ofta på grund av ”felaktiga” belastningsförhållanden som kan ha uppkommit genom en defekt i leden eller en yttre skada. Artros behandlas med antiinflammatoriska läkemedel, som minskar smärtan och ska därmed ge möjlighet till ett fullvärdigt liv för hunden, trots sjukdomen. Ett problem med dessa läkemedel är att en del hundar får biverkningar, framförallt i form av minskad aptit, diarréer och kräkningar. Det finns flera läkemedel på marknaden som kan användas vid behandling av artros. Previcox är ett relativt nytt läkemedel och användningen har ökat markant de senaste åren. Rimadyl är ett annat, något äldre och ofta använt antiinflammatoriskt läkemedel.

För att kunna genomföra studien behöver jag din hjälp med att fylla i bifogad enkät. Med din hjälp får vi bättre möjlighet att besvara frågan hur vi bäst kan behandla ledbesvär hos hund. Om du har möjlighet att delta ber jag dig sända tillbaka ifylld enkät i det bifogade frankerade svarskuvertet så snart som möjligt, men inte senare än 16 november.

Om jag inte fått något svar från dig, kommer jag prova att ringa upp för att om möjligt avtala en tid för att ställa frågorna via telefon. Du kan då givetvis välja att avböja medverkan i studien. Jag är dock tacksam om du tar dig tid att besvara enkäten, då det är viktigt att så många som möjligt medverkar. Detta för att kunna dra användbara slutsatser från studien.

Journalunderlaget visar inte alltid om din hund är avliden och jag beklagar om så är fallet. Jag hoppas att du ändå kan tänka dig att delta i studien, då din medverkan är värdefull.

Alla personuppgifter kommer att behandlas konfidentiellt och enkätsvaren kommer inte att kunna kopplas till en enskild djurägare eller hund. Kodnumret är endast till för att jag ska veta vilka som besvarat enkäten och kommer senare att tas bort.

Du är mycket välkommen att kontakta mig via mail om du undrar över någon enkätfråga eller har andra funderingar angående studien; v05caku1@stud.slu.se

Vänliga hälsningar,

Carolina Kullgren

Utvärdering av behandling med Previcox/Rimadyl

Frågorna (med något undantag) avser tiden **efter** att behandling med Previcox/Rimadyl påbörjats. Efter varje fråga är det möjligt att göra kommentarer. Vi värdesätter mycket om du där skriver ned, till exempel, när i förhållande till behandlingen och hur mycket problem/förbättringar som förekom, i de fall detta ej framgår av de uppföljande frågorna.

Biverkningar av behandling med Previcox/Rimadyl

Efter insatt behandling (gäller fråga 1-6):

1. Har din hund haft minskad aptit?

- Ja Nej

Kommentar:

2. Har din hund haft kräkningar?

- Ja Nej

Om ja, hur ofta?

- Dagligen
 Flera gånger i veckan
 Enstaka gånger i veckan
 Enstaka gånger i månaden

Hur lång tid efter insatt behandling uppstod kräkningarna?

.....

Har det varit blod i kräkningarna?

Kommentar:

3. Har din hund haft diarré?

- Ja Nej

Om ja, hur ofta?

- Dagligen
 Flera gånger i veckan
 Enstaka gånger i veckan

Enstaka gånger i månaden

Hur lång tid efter insatt behandling uppstod diarrén?

Har det varit blod i avföringen?

Kommentar:

4. Har din hund varit tröttare?

Ja Nej

Kommentar:

5. Har din hund haft ökad törst?

Ja Nej

Kommentar:

6. Har din hund kissat mer eller oftare?

Ja Nej

Kommentar:

7. Har behandlingen fått avbrytas på grund av biverkningar?

Ja Nej

Om ja, vilka biverkningar ledde till att behandlingen avbröts?

.....

Kommentar:

8. Övriga kommentarer angående biverkningar av behandlingen:

.....

.....

Effekt av behandling med Previcox/Rimadyl

Efter insatt behandling (gäller fråga 9-15):

9. Tycker du att din hund har blivit mindre halt?

Ja Nej

Kommentar:

10. Upplever du din hund som gladare?

Ja Nej

Kommentar:

11. Har din hund blivit mer villig att röra sig?

Ja Nej

Kommentar:

12. Orkar din hund gå längre sträckor?

Ja Nej

Kommentar:

13. Har din hund visat minskad stelhet efter att ha legat?

Ja Nej

Kommentar:

14. Har din hund en ökad förmåga att hoppa i/ur bilen?

Ja Nej

Kommentar:

15. Klarar din hund bättre av att gå i trappor?

Ja Nej

Kommentar:

16. Övriga kommentarer angående effekt av behandlingen:

.....
.....

Övriga frågor

17. Hur länge stod din hund/har din hund stått på behandlingen?

.....

18. Har din hund behandlats med något annat läkemedel samtidigt som behandlingen med Previcox/Rimadyl pågått?

Ja Nej

Om ja, vilket läkemedel?

.....

Kommentar:

19. Har din hund haft problem med kräkningar innan behandlingen sattes in?

Ja Nej

Om ja, hur ofta?

- Dagligen
- Flera gånger i veckan
- Enstaka gånger i veckan
- Enstaka gånger i månaden
- Enstaka gånger per år

Kommentar:

20. Har din hund haft problem med diarré innan behandlingen sattes in?

Ja Nej

Om ja, hur ofta?

- Dagligen
- Flera gånger i veckan
- Enstaka gånger i veckan
- Enstaka gånger i månaden
- Enstaka gånger per år

Kommentar:

21. Har din hund någon gång haft biverkningar av andra läkemedel?

Ja Nej

Om ja, vilket läkemedel?

Vilka biverkningar gav läkemedlet?

.....

Kommentar:

22. Övriga kommentarer:

.....

.....

**Ett stort tack för att du tog dig tid att besvara
frågorna!**

BILAGA 2

Sammanställning av kommentarer från djurägare angående biverkningar av behandlingen med Previcox (firocoxib):

- Hunden är mycket känslig för mediciner och mat, blir lätt dålig i magen. Men hon tål Previcox, kräks till och med mindre efter att ha börjat med Previcox än innan.
- Har haft dålig mage tidigare, kräktes och hade diarré varje månad. Sedan Previcox sattes in har det blivit bättre. Har nu kräkningar och diarré ungefär var tredje månad.
- Fick Rimadyl tidigare och det funkade inte, fick blodiga diarréer som slutade med inläggning. Inga biverkningar av Previcox.
- Hunden har känslig mage och får diarré om fått i sig något konstigt. Dock inga biverkningar av Previcox.
- Hund med känslig mage. Fick slemhinneskyddande medicin att ge ihop med Previcox, men behövde ej ge den.
- Hunden fick biverkningar av Rimadyl som det tog 3 veckor att hämta sig ifrån. Bytte till Tramadol (en opioid) men hade ej bra effekt av det. Bytte därför till Previcox, som hunden stod på i 1 månad. Hade under denna tid diarré, tappade i vikt och var matt på ögonen. Höll upp med behandlingen i 2 månader, men hunden blev då sämre i hältan. Previcox sattes in igen. Hunden fick kräkningar efter 2 dagar och gjorde därför uppehåll i en vecka. Satte därefter in Previcox igen, men hunden började då kräkas efter 6 timmar och behandlingen avbröts.
- Hunden har blivit känslig i magen på grund av NSAID-behandling och står fortfarande på dietfoder.
- Hunden började kräkas massor efter 1 års behandling. Gick då ned till halv dos, vilket gick bra i 3 månader. Därefter började hunden kräkas igen och behandlingen avbröts.
- Blev kraftigt påverkad av Previcox. Två försök gjordes med samma resultat; hunden blev somnolent, bara låg stilla och varken åt eller drack.
- Bytte till Previcox på grund av kräktes av Rheumocam. Kräktes även av Previcox. Kräkningarna upphörde ca 1 vecka efter att behandlingen avbrutits.
- Hunden blev lite bättre i magen efter att vi slutat ge Previcox.

Sammanställning av kommentarer från djurägare angående biverkningar av behandlingen med Rimadyl (karprofen):

- Hund som haft känslig mage hela livet. Problemen har inte blivit värre efter att Rimadyl sattes in.
- Gjort 2 försök med Previcox då veterinär sagt att det är snällare mot magen. Hunden kräktes båda gångerna. Därefter bytt tillbaka till Rimadyl.
- Hunden fick blodiga kräkningar av Rimadyl efter knäoperation, men har för övrigt klarat behandlingen bra.

- Cytotec (ett slemhinneskyddande läkemedel) sattes in på grund av kräkningar av Rimadyl, funkade bra kombinerat med detta.
- Bytt till Previcox på grund av kräkningar och diarré av Rimadyl. Inga biverkningar av Previcox.
- Hunden har normalt sett "stenkista", men fick diarré av Rimadyl. Även provat ge Rimadyl kombinerat med Cytotec, men fick ändå diarré. Försökte med Previcox tillsammans med Cytotec när hunden varit bra i magen i en 1 vecka, men fick diarré direkt.
- Har endast haft diarré tidigare om ätit något konstigt och har då blivit bra efter en dag. Det var stor skillnad på den diarré som hunden fick vid Rimadylbehandlingen.
- Kopplar diarrén, kräkningarna och den nedsatta aptiten till Rimadylbehandlingen och skulle ej ge hunden det igen. Biverkningarna försvann i samband med att Rimadyl togs bort.
- Fick blodig diarré av Rimadyl. Hunden blev jättedålig och fick ligga inne 3 dygn. Bytte därefter till Metacam, vilket funkar bra.
- Fick kräkningar av Rimadyl och bytte då till Previcox kombinerat med Cytotec. Detta funkade bättre. Hunden hade fortsatt dålig aptit, men kräktes ej.
- Fick rödsprängda ögon av Rimadyl. Provade med Rimadyl i två omgångar, bytte därefter till Metacam.
- Fick kraftiga biverkningar av Rimadyl med vattentunn diarré många gånger per dag. Bytte till Previcox, kombinerat med Cytotec, när varit bra ett dygn. Detta fungerade bra, men fick blodig avföring efter 2-3 mån. Slutade med medicinen och blev bra. Är osäker på om biverkningarna berodde på Previcox eller fiskolja, som hunden fick samtidigt i en hög dos. Hunden har haft blodig avföring vid ett senare tillfälle när han fick fiskolja.
- Fick diarré av Rimadyl. Hunden har en mycket känslig mage och får diarré direkt om hon får i sig något annat än sitt torrfoder. Efter att ha halverat dosen fungerar det bättre.
- Hunden blev jättehungrig av Rimadyl.

Sammanställning av kommentarer från djurägare angående effekten av behandlingen med Previcox (firocoxib):

- 14 djurägare betonar att Previcox hade en bra effekt och 1 djurägare anger att effekten var mycket bra.
- 4 djurägare upplevde ingen effekt av Previcox.
- Mycket bättre än Rimadyl, det märktes tydligt när hunden ej fått Previcox på ett par dagar.
- Stod tidigare på Rimadyl, men blev sämre i lederna och fick bära henne. Bytte till Previcox och blev snabbt mycket bättre.
- Bytt tillbaka till Rimadyl då upplever att det funkar bättre.

- Hunden blev sämre om den ej fick Previcox skriver 2 djurägare.
- Har uppehåll i behandlingen ibland- märker då att hunden blir sämre efter ca 2 veckor.
- Slutat stressdricka och slutat slicka på tassarna.
- Snabb effekt!

Sammanställning av kommentarer från djurägare angående effekten av behandlingen med Rimadyl (karprofen):

- 17 djurägare framhåller att Rimadyl hade en bra effekt. 6 djurägare uppger effekten som mycket bra, varav en skriver att hunden inte kunde gå innan Rimadyl sattes in.
- 7 djurägare upplevde ingen positiv effekt av Rimadyl.
- Blev som en valp.
- Såg tydlig skillnad när Rimadyl sattes in.
- Kunde knappt gå tidigare, men blev snabbt bra när Rimadyl sattes in. Efter att Rimadyl sattes ut är hunden fortsatt bra, men är lite stel ibland.
- Bytte till Rimadyl pga dålig effekt av Metacam efter att ha stått på det i 2 år. Fick ett år extra tack vare Rimadyl, men avlivades då på grund av att hon började kräkas och fick ondare.
- Hade bra hjälp av Rimadyl sista åren
- Mycket bra effekt det första året, därefter gradvis sämre när hunden blivit äldre.
- Det tog lång tid innan hunden blev så gott som bra, fortfarande lite stel efter vila.
- Hältan kom tillbaka direkt när vi slutade ge Rimadyl.
- Upplever att Rimadyl haft effekt på smärtan, men har inte sett förbättringar enligt frågorna.
- Effekten kopplas snarare till att hunden gått ned i vikt än till Rimadylbehandlingen- upplevde ingen positiv effekt av Rimadyl.
- Tillräckligt bra effekt för att fortsätta behandlingen.
- Ingen effekt av Rimadyl. Bytt till Metacam som hade bättre effekt.

Övriga kommentarer angående behandlingen med Previcox (firocoxib):

3 djurägare framhåller att Previcox är ett dyrt läkemedel. En av dessa har bytt till att behandla sin hund med Loxicom, delvis på grund av kostnaden och delvis på grund av att det är lättare att justera dosen. En annan har på grund av kostnaden gjort uppehåll i behandlingen, men ska sätta in den igen då hunden blivit sämre när den ej fått Previcox.