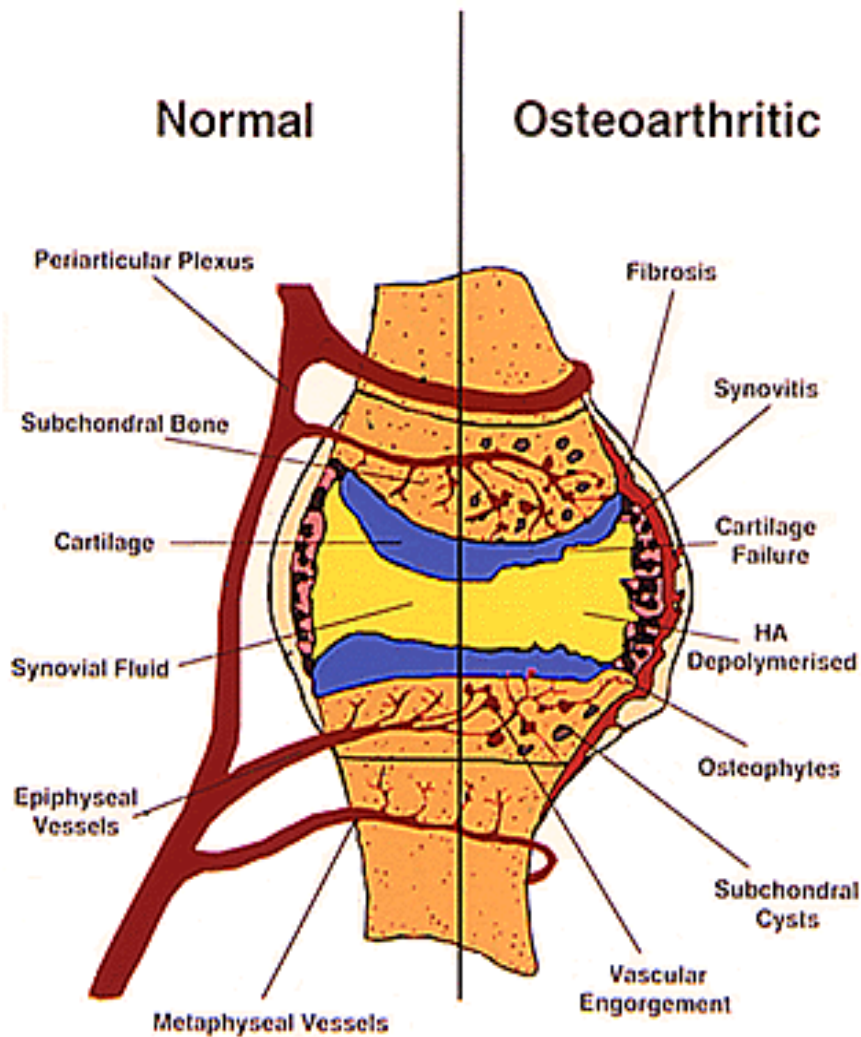


Fagdyrlæge Hovedopgave Oktober 2005.

Undersøgelse af klinisk effekt ved behandling med
Cartrophen Vet. og Rimadyl Vet. på hunde med
Osteoartrose, Osteochondrose eller Hofteledsdysplasi.



**Dyrlæge Mogens Allan Nielsen.
Brunder Dyrehospital.**

Sammendrag/Resume:

Med baggrund i ønsket om flere behandlingsmuligheder for hunde med osteoartrose (OA), Osteochondrose (OD) samt hofteledsdysplasi (HD), blev Cartrophen Vet.(Pentosan natriumpolysulfat) og Rimadyl Vet.(Carprofen) undersøgt i en klinisk undersøgelse på i alt 3 dyreklinikker/dyrehospitaler i Nordjylland. Der blev inkluderet i alt 37 hunde, hvor dyrlæger og ejer bedømte såvel halthed som smerte over en 8 ugers periode.

Alle diagnoser blev verificeret ved røntgen undersøgelser. Valget af behandling var frit for ejeren, og ikke blindet. Cartrophen Vet blev indgivet 4 gange med en uges interval, 1 ml/33 kg hund, Rimadyl Vet. tyggetabletter blev indgivet i alt 4 uger med 4 mg/kg/dag. Halthed og smerte blev bedømt i uge 0,1,2,3,og 7. Dyrlægen manipulerede de involverede led og observerede hunden i klinikken, for at vurdere en "score" fastlagt fra 0-4 for halthed og 1 -5 for smerte. En detaljeret forsøgsprotokol blev udfyldt og returneret sammen med de relevante røntgenbilleder til Brunder Dyrehospital, hvor en database med alle oplysninger vedr. anamnese, behandling, røntgen billeder samt score dyrlæge/ejer blev oprettet. De numeriske scoreværdier er valgt ud fra et tilsvarende dobbelt blindet klinisk forsøg. Resultaterne for de to forsøgsgrupper blev evalueret med uparret t – test samt Mann Whitney Rank Sum Test, og fordelingen af alder, vægt, smerte samt haltheds diagnoser med udgangspunkt ved uge 0 blev sammenlignet med uge 7, samt fra uge til uge.

Der var 26 hunde i Cartrophen Vet. gruppen, hvoraf 11(42 %) hunde blev totalt haltfri/smertefri. Der var 11 hunde i Rimadyl Vet. gruppen, hvoraf 1 (9 %) hund blev totalt haltfri/smertefri. Ved Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks, fremstod begge grupper med signifikant forbedring ($P < 0,05$) af såvel halthed som smerte, allerede fra uge 1. Virkningen var signifikant i alle uger i forhold til uge 0 (Dunns Method).

Der var 6 hunde(23 %) med milde bivirkninger som lethargi eller appetitløshed i få dage efter injektion med Cartrophen Vet. Der var ingen bivirkninger iblandt de 11 Rimadyl behandlede hunde.

Konklusionen blev at den nye behandlings mulighed med det sygdomsmodificerende antiosteoartrose præparat(DMAOD) Cartrophen Vet repræsenterer en ny og væsentlig mulighed for at behandle kroniske degenerative ledlidelser OA/OD, samt HD tilfælde. Haltfrihed/smertefrihed blev hyppigere opnået ved tidlig diagnostik og behandling i alle sygdomsgrupper.

Indledning:

Formål med undersøgelsen:

A)At vurdere den kliniske effekt på 1)Halthed og 2)Smerte ved behandling med Cartrophen Vet. og Rimadyl Vet. hos hunde. De udvalgte sygdomme er:1) Osteoartrose (OA). 2) Osteochondrose (OD/OCD).3) Hofteledsdysplasi (HD).

B)Sammenligning af et sygdoms modificerende antiosteoartrose præparat (DMAOD), Cartrophen Vet., og et velbeskrevet NSAID præparat, Rimadyl Vet. tyggetabletter. Herunder vurdering af bivirkninger under forsøget samt ved evt. langtidsbehandling.

Ved fremkomsten af en række nye chondroprotective stoffer igennem de seneste år, f.eks. Cartrophen Vet., synes en klinisk veldokumenteret undersøgelse i Danmark på de ovenfor skitserede sygdomsgrupper at være relevant. Der har således ikke været mange kliniske undersøgelser veterinært(1,2,3,4,5,6,7).Bivirkninger er indenfor EU kun registreret regelmæssigt i England/UK (8). Årsagerne til OA er mangfoldige:1) Osteochondrose (OD)eller osteochondritis dissecans(OCD). 2)Dysplasi i albueled eller hofteled.3)Mekanisk/traumatisk skade af led/ledbrusk.4) Rheumatisk eller Septisk ledbetændelse. 5) Cirkulationsforstyrrelser. 6) Kronisk smerte og neurogene smerter. 7) Obesitet samt diabetes mellitus. 8) Alder og genetisk samt hormonel prædisposition (6,9,10,11,12). Eksempler fra klinisk praksis: 1)OD/OCD i skulder, albue, forfod, knæ, haseled. 2)Hofteledsdysplasi og albueledsdysplasi. 3)OA forandringer i de nævnte led i pkt. 1 + 2. 4)Septisk arthritis og rheumatoid

arthritis.5)Cruciatum ruptur. 6)Lumbosacral instabilitet L7/S1.7)Traumer eller påkørselsskader på led, ligamenter eller knogler.

Grundet ovenstående mange årsager til OA, samt den progressive degenerative (og dermed mangeårige udvikling) er management & behandling af OA en sammensat og kompliceret opgave som også kan involvere en række kosttilskud(12,13,14).

Sammenligning med et tidligere klinisk undersøgt præparat i NSAID gruppen, Rimadyl Vet.

(Carprofen), med god virkning på OA og HD hunde blev valgt fordi dette NSAID er undersøgt klinisk i Danmark, Norge og Sverige de seneste 5 år samt undersøgt ved forsøgsmodeller(15,16,17,18,19,20).

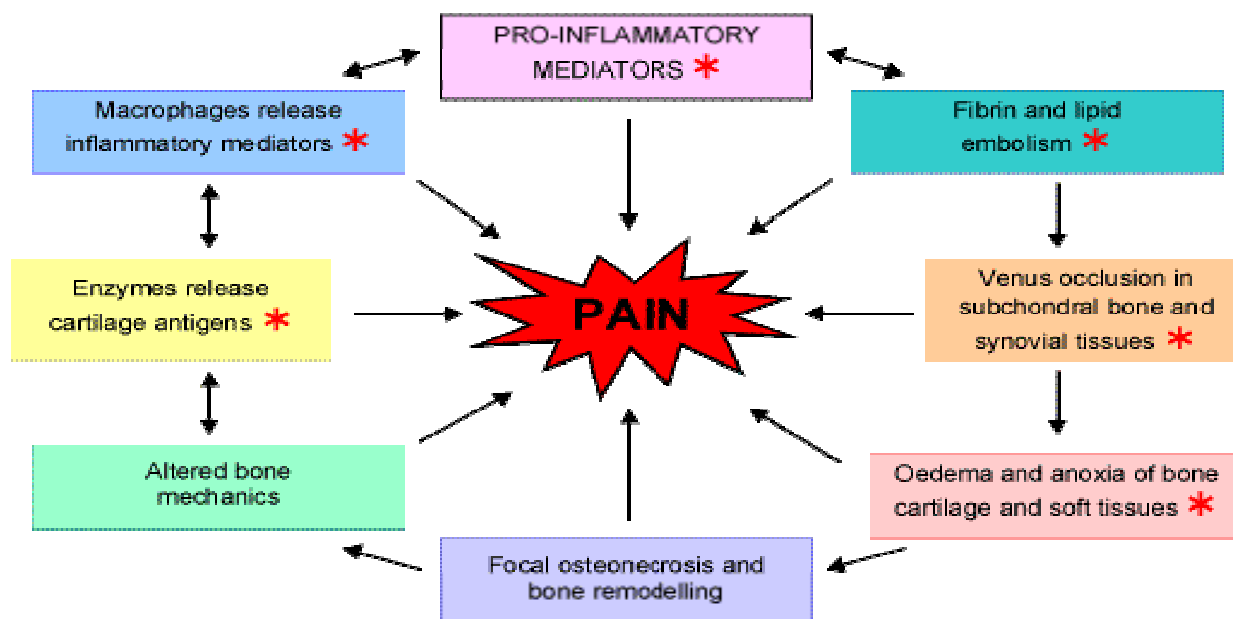
Osteoartrose (OA) ses relativt hyppigt hos både hund og kat. Det estimeres at helt op til 20 % af en population kan have lidelsen i større eller mindre grad, og især katte med OA er et overset problem(11,13). Grunden hertil kan være det langsomme og progredierende forløb af OA, og at hele smertebedømmelsen hos hunde (og især katte) er meget subjektiv i klinisk praksis(13,15,16,20).

Hovedsymptomet ved OA tilstande er SMERTE samt deraf følgende HALTHED. Nedenstående figur 1 sammenfatter overordnet smerte bidragene ved OA tilstand i et eller flere led, men mere detaljeret fremkaldes ledsmerter også af specifikke receptorer. Disse deles i alt i 4 klasser der er ansvarlige for at sikre stabile forhold under såvel statiske som dynamiske belastninger af led (9,11). Her omtales 3 områder, der alle har relation til de neurogene faktors bidrag ved udvikling af OA.

A)Smertereceptorer til følesansen, med A og C nervefibre, hvor de sidste er frie nerve ender uden myelinskeder. Der bruges kemiske stimuli til at lave en impuls for C fibre.(Prostaglandiner, Substans P, Bradykinin samt Cytokiner). Der ses forøget følsomhed ved OA hvilket kan skabe hypertonus eller spasmer omkring de muskler som stabiliserer leddene. Øget følsomhed omkring rygmarvens dorsale horn, med udskillelse af neuropeptider ved kroniske smerter øger følsomheden. Wind-up smerter er udtryk for forlænget depolarisation i det dorsale horn = centralt forøget følsomhed(13,17).

B)Mekanoreceptorer til balance/positionering af leddet. A fibre er myeliniserede. Instabilitet af et led fremmer smerteopfattelsen fra receptorerne. Selv ved "normal" belastning opleves smerte(9).

C)Smerter fra subchondralt knoglevæv, fremkaldt af cirkulationsforstyrrelser. Potenseres af neuropeptiderne samt de frigivne signalstoffer fra smertereceptorerne. Forøget tryk intraosseøst, hypoxi, samt forøget mælkesyre niveau er væsentlige årsager til smerte sammen med vasodilatation(1,6,9,10,11).



**Figur 1. Hovedsymptom ved OA= Smerte
Cartrophens påvirkning markeret rødt.(1)**

Fordi de tidlige forandringer i alle de valgte sygdomme bla. forekommer i ledbrusken, beskrives denne detaljeret sammen med led opbygningen, for at sandsynliggøre en patogenese ved OA.

Ledbrusk: Et avaskulært, aneuralt samt alymfatisk væv. Det består af 5 % chondrocytter samt 95 % bruskmatrix. **Bruskmatrix** består af 3 grundsubstanser: a)Collagen, b)Proteoglycan c) Vand.

a) Collagen er stakke af monomere proteiner (polypeptid kæder).

b) Proteoglycan monomer er bygget op af en kerne af protein, hvortil er knyttet glycosamin glycan kæder(Disaccharider bundet sammen af S og C grupper). Disse er f.eks. Chondrotinsulfate, Keraten sulfate og Dermatan sulfate.

c)Negativ ladning på proteoglycanerne giver et stort molekyle sammen med collagen fibrillerne, og dette indebærer stort indhold af vandmolekyler(optil 50 gange tørvægten), hvilket er ansvarlig for ledbruskens evne (turgiditet) til at omsætte de mange kræfter et led er udsat for(11).

Ledbrusken er zone opdelt, med i alt 4 zoner.

Zone 1, virker som en coating af ledbrusken. Tidlige ændringer her kaldes ”fibrillering”

Zone 2 + 3 indeholder høj mængde proteoglycan for at være ekstra støddæmpende. Langsomt tryk giver ”blød” led brusk, imens hurtigt tryk giver ”fastere” ledbrusk.

Zone 4 er det ”osteochondrale junction”, et calcificeret lag af den nederste ledbrusk. Vigtig for udveksling og overførsel af tryk til subchondrale knoglevæv som kan deformeres op til 10 gange mere end almindeligt knoglevæv(11).

Ledkapsel og Synovium: (Neurogen opbygning er opdelt i 4 og allerede omtalt)

Deles i 3 lag: a) synovial membran, b)subsynovial membran og c)fibrøs ledkapsel.

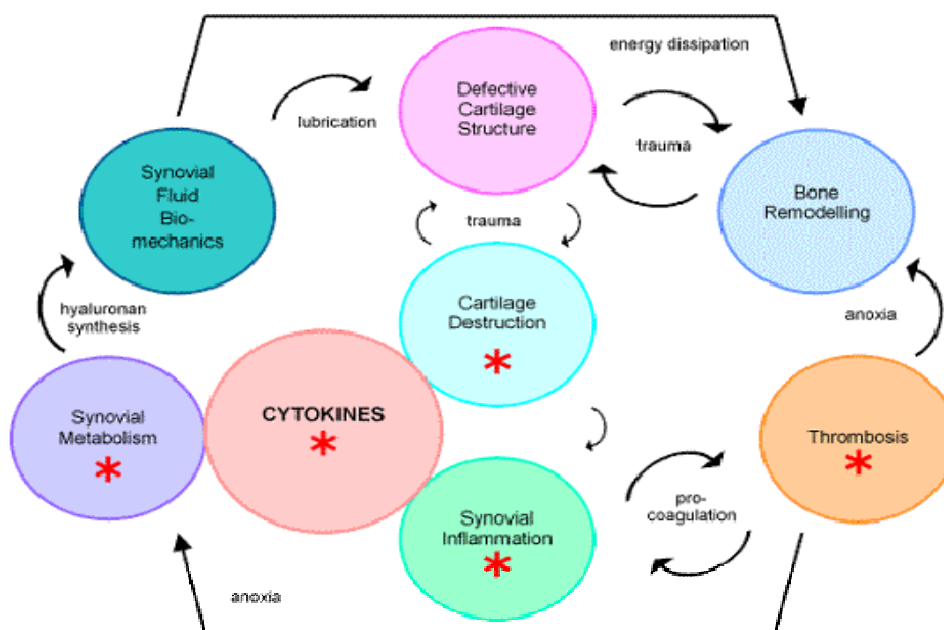
a)Type A synoviecytter er macrofag lign celler, Type B producerer hyaluron og enzymer til nedbrydning.

b)Fibroblaster ses i subsynovial membran, der er vaskulariseret samt indeholder frie nerveender. Giver bevægelse imellem de øvrige to lag.

c) Den fibrøse ledkapsel sidder direkte fast på knoglevævet ved en fibrocartilær insertion. Der ses endvidere ligamenter inkorporeret, og der er talrige nervefibre samt en vis vaskularisering(9,11).

Ved normale tilstande hindrer synovial membranen at inflammationsceller og proteiner er til stede i ledspalten.

Ændringer i synovium, med bla. invasion af lymfocytter, ses forud for nedbrydning af ledbrusken(11).



**Figur Nr.2. Sandsynlig Patogenese ved Osteoartrose.(1)
Cartrophens indvirkning markeret rødt.**

Patogenese forslag ved OA: Overblik på Figur 2 (frit efter Cullis-Hill)

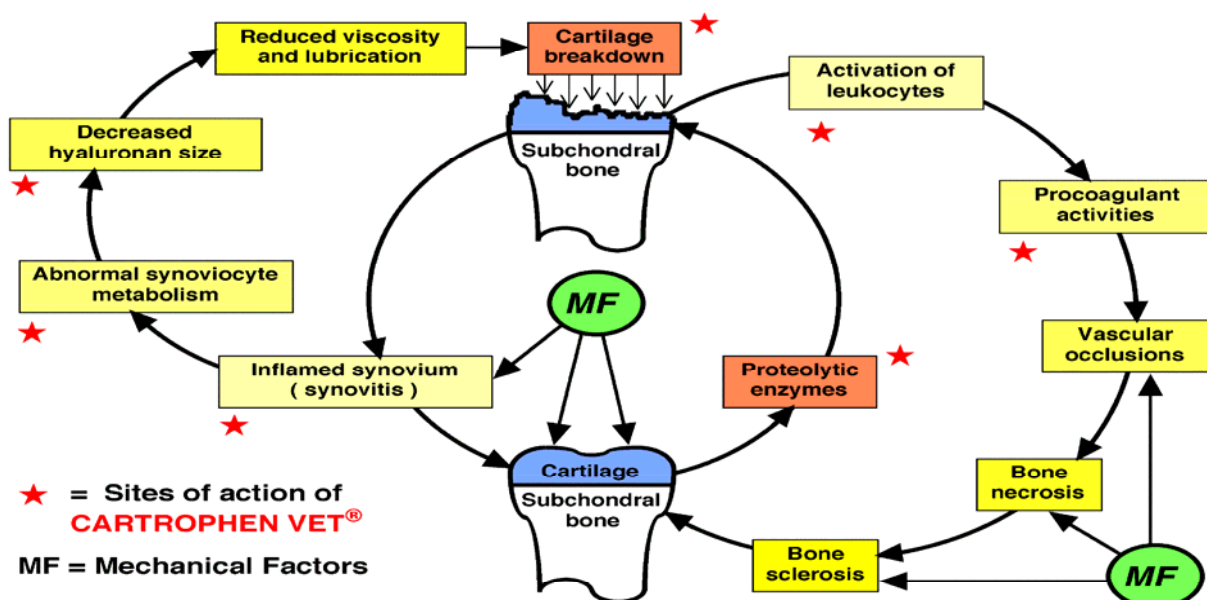
- 1) Inflammation af synovium. Bruskskader ("fibrillation"). Skader på ledkapsel, cirkulationsforstyrrelser.
- 2) Cataboliske > anaboliske processer. Chondrocytters produktion af proteoglycan, collagen og dermed "bruskmatrix" falder. Hyaluronsyre mængden falder og viskositeten nedsættes over tid.
- 3) Antigen effekt af brusk nedbrydningsprodukter giver aktivering/migration af leukocytter, monocytter samt lymfocytter.
- 4) Fibrindannelser (komplement kaskaden) forstærker cirkulationsforstyrrelserne fra inflammationen og giver mikrotromber i subchondrale benvæv.
- 5) Proteolytiske enzymer (metalloproteinaser), prostaglandiner (PGE2) samt cytokiner (interleukin 1 + 6, TNFalfa) og frie radikaler giver tilsammen en "inflammations suppe" der forstærker smerterne.
- 6) Der opstår osteofytter, skader i overgangen til subchondralt benvæv og fissurdannelse i knoglevævet (1,4,6,10,11).

Behandlingsmuligheder ved OA:

NSAID: Virkningen er velbeskrevet og Rimadyl Vet. (carprofen) er et af flere nyere potente produkter, med mere selektiv hæmning af cyclooxygenase (COX2/COX1) enzymer, i forholdet > 100/1. Herved dæmpes syntesen af prostaglandiner (PG) via arakidonsyrekaskaden. Især PGE2 dæmpning samt undertrykkelsen af Wind-up effekten i rygmargens dorsale horn er vigtige virkninger, og dermed årsag til helt eller delvist fjernelse af smerter ved OA tilstande i angrebne led (9,12,13,17,18,19,20). På grund af behovet for langtidsbehandling omtales også mulige bivirkninger i diskussionen (21,22,23,24).

DMAOD: Ideen bag disse produkter er en chondroprotectiv samt antiinflammatoriske effekt.

Cartrophen Vet: Stoffet består af Pentosan natriumpolysulfate (NaPPS) og foreligger i en opløsning på 100 mg / ml. Den forventede effekt, efter 4 x injektion, strækker sig fra 6 – 12 mdr. Stoffet er udvundet fra "beachwood hemicellulose" og har været brugt i human behandling igennem 40 år som behandling ved bla. infarkter samt OA i knæled og fingerled. Virkning er dokumenteret in vitro (6,7) og in vivo (1,4,5,6).



Figur 3. Cartrophen Vet. & OA(1).

Cartrophens virkning ved OA tilstande (akut/kronisk inflammation i led): Figur 3.(frit efter Cullis-Hill)

- 1) Dæmpning af inflammation, ved undertrykkelse af prostaglandiner, metalloproteinaser, aggrecanaser.
- 2) Hæmning af neutrofile granulocytters samt macrofagers aktivitet, herunder hæmning af lysosomale enzymer samt hyaluronidase og collagenase.
- 3) Stimulering af chondrocytter til normal produktion af proteoglycan,
- 4) Stimulation af synovium til normal produktion af hyaluron
- 5) Forbedring af cirkulation med opløsning af mikrotromber og derved nedsat stase i subchondralt knoglevæv især (1,4,5,6,7).

Materiale og metoder:

Undersøgelsen af hunde med halthed/smerte blev foretaget på 3 hospitaler/klinikker i Nordjylland, i perioden marts 2004 til oktober 2005, hovedparten på Brunder Dyrehospital. Desuden deltog Løkken Dyreklinik samt Hobrovejens Dyrehospital, repræsenteret af fagdyrlægerne Niels Østergaard og Thomas Larsen.

Der blev udfærdiget en detaljeret forsøgsprotokol med inklusions kriterier samt eksklusions kriterier for patienterne. Smerte og halthedsscore skemaer blev gennemgået sammen med de involverede dyrlæger før opstarten af forsøget. Scoreskemaerne er ikke valideret ved andre forsøg, men er beskrivende ud fra "Lickert" skala, med i alt 5 tegninger af typen "Smiley".

Protokollen er vedlagt i appendix. Her ses scoreskemaerne for både halthed og smerte(Bilag 3).

Hunde med halthed og varierende grad af smerter blev alle undersøgt grundigt klinisk og røntgenologisk for at underbygge diagnoserne. Alle indsamlede data blev fra protokollerne lagt i en central database og de analoge røntgen billeder overført ved digital fotografering. De blev placeret i mapper med samme case nummer som de øvrige oplysninger i databasen.

De krævede røntgenologiske tegn på OA, OD var f.eks.: 1) Osteofyt dannelser. 2) Ledspalte forandringer (forsnævring/uklarheder). 3) Øget tegning i periost samt uskarpe (muse ædte) kanter.

4) Osteochondritis dissecans. 5) Scleroseringer i subchondralt knoglevæv. 6) Bløddelshævelser eller forkalkninger omkring de forandrede led. 7) Osteochondrose forandringer ved fossa glenoidale i skulderleddet. 8) Albueledsdisplasi med ununited processus anconeus eller coronoideus (UAP/FCP)

Hunde med akutte haltheder uden synlige forandringer på røntgenbilleder blev ikke medtaget. For HD hunde skulle bedømmelsen være min. C-V eller C-H eller værre. Der sås dog ofte sekundær OA tillige. Hunde med lumbosacral instabilitet og lændesmerter blev medtaget ved specifik forandring omkring L7/S1 og ventral exostose. Røntgenbilleder blev taget i 2 plan på alle ekstremitetsled samt ved columnæ, og ved HD hunde blev der yderligere taget lateralt lændebillede samt begge knæled.

Hovedparten af hunde var uden behandling før forsøget, men for tidligere behandlede hunde blev beregnet en "wash out" periode på 14 dage for NSAID og 28 dage for prednisolon eller anden steroid behandling. For tilskuds præparater som Livets olie, Artroflex, Ingefær mv. var der 8 dages "wash out". Haltheds samt smertescore blev gennemført uge 0,1,2,3, samt 7. Halthedsscore fra 0 – 4. Smerte score fra 1 – 5. Jo lavere værdier desto bedre. Haltfri = 0, Springhalt = 4. Smertefri = 1.

Bedømmelsen var delt i tre områder: A) Visuel inspektion. B) Led manipulation C) Ejers daglige opsyn med hunden i hvile, rejse/lægge sig, samt alm. luftning eller kraftig motion/træning. Scoren er valgt ud fra de tidligere undersøgelser af Cartrophen Vet. imod Rimadyl Vet.(1,3,4).

Ved tvivl omkring korrekt score blev hundene observeret udendørs ved klinikbesøg, for at kunne vurdere om manipulation eller løb i snor sammen med ejer gav øget eller fornyet halthed.

Rimadyl Vet. gruppen blev brugt som "kontrol gruppe", da en god virkning på OA og HD tilfælde allerede var etableret igennem kliniske undersøgelser (16,17,18,19,20). Endvidere undgik man etiske problemer med smerter i op til 8 uger på placebo. Det var op til den enkelte ejer at vælge behandlingen på enten Cartrophen Vet 1 ml/33 kg 4 x med en uges interval, eller Carprofen/Rimadyl tygge tabletter 100 mg, 4 mg/kg dagligt i 28 dage. Beslutningen blev taget efter diagnosen var verificeret ved røntgen. Ejer blev detaljeret udspurgt om evt. bivirkninger ved de 4 konsultationer uge 1, 2, 3 samt 7.

Bivirkninger efter 1 behandling blev ikke registreret, da alle hunde var bedøvet ved røntgenoptagelse.

Behandlingen med injektion blev startet (uge 0) med enten Cartrophen Vet.(100mg/ml)1 ml/33 kg eller Rimadyl Vet.(50 mg/ml), 1 ml/12,5 kg.

Alle ejere skulle overholde samtlige kontroller, samt tablet kontrol ved de 11 Rimadyl vet. patienter. Der blev i databasen noteret ejers villighed ("compliance") til at medvirke i undersøgelsen.

Resultater:

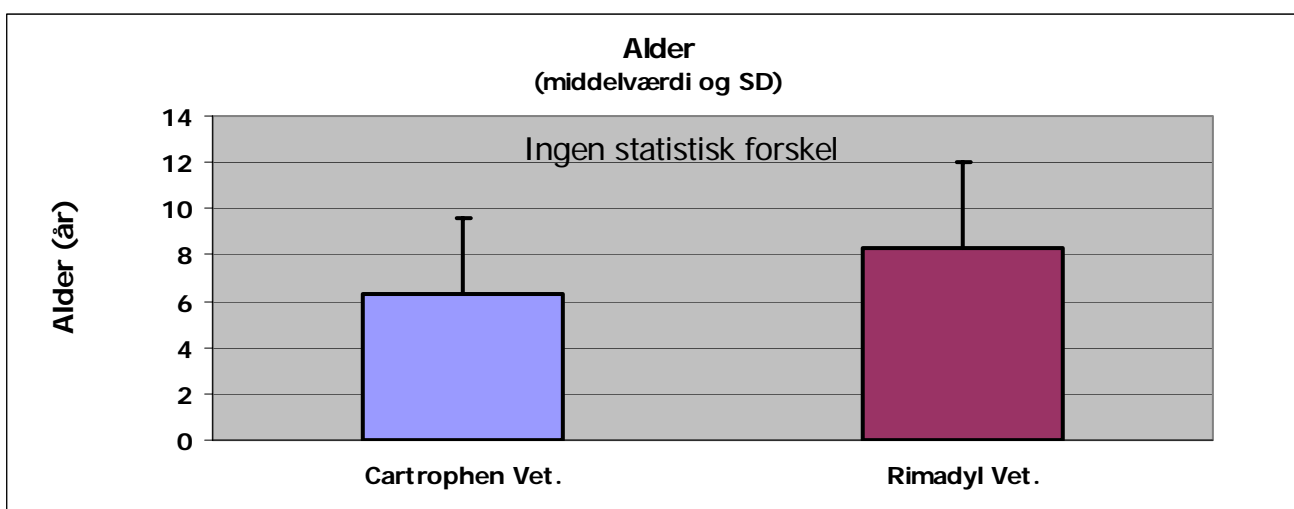
I alt 37 hunde blev inkluderet i undersøgelsen.

Heraf 26 på Brunder Dyrehospital, 5 på Løkken Dyreklinik og 6 på Hobrovejens Dyrehospital. En schæfer hvalp(Nr. 38, HD samt OA albuer) på 6 mdr. blev aflivet grundet aggressivitet og bid af mindre børn. Denne blev registreret med basis data, men uden scoringer på halthed/smerte i uge 3 og 7.

Database udskrifter til statistiske analyser af resultater fremgår af appendix side 15 og 16(Bilag1+2).

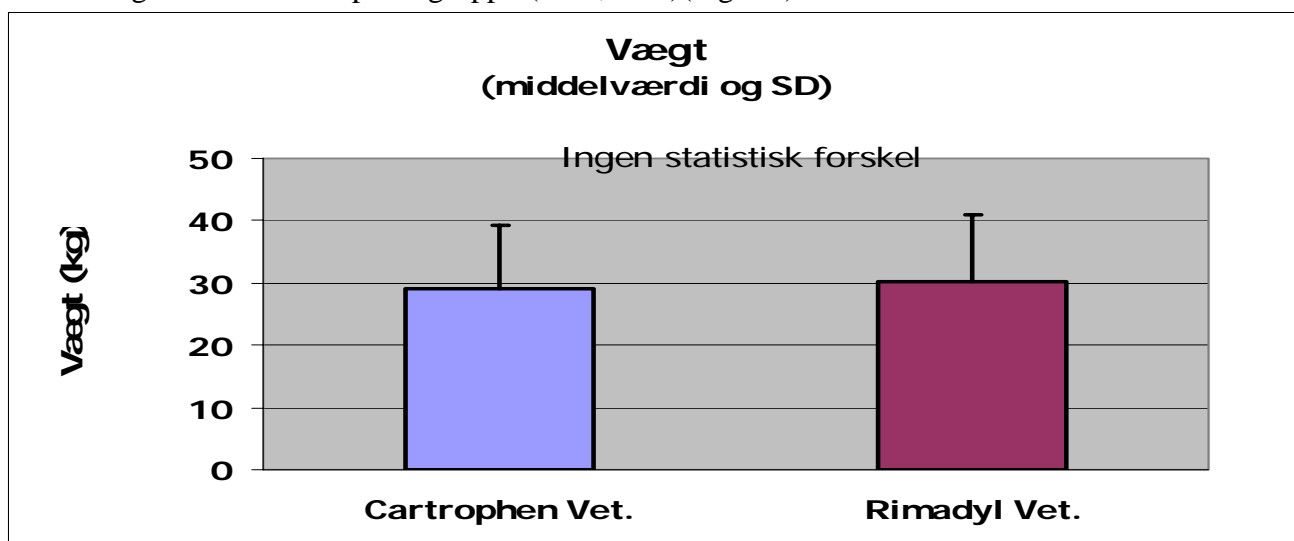
Totalt blev der 26 hunde i Cartrophen gruppen (forkortet C i søjlediagrammer) samt 11 hunde i Rimadyl gruppen (forkortet R i søjlediagrammer).

1) Alders gennemsnit er 6,3 år i C- gruppen og 8,3 år i R- gruppen. Ved uparret t test sås ingen signifikant forskel på de to grupper($P=0,1210$) (Figur 4).



Figur 4. Aldersvariation.

2) Vægt gennemsnittet er 29,2 kg i C – gruppen og 30,3 kg i R – gruppen. Ved uparret t test sås ingen statistisk signifikant forskel på de to grupper($P=0,7716$)(Figur 5).



Figur 5. Vægtvariation.

3) Tabel 1 og 2 viser fordelingen af diagnoser samt små/store hunde (% andele) i de to grupper.

Tabel 1. Diagnoser og vægtfordeling Cartrophen gruppen.

Cartrophen Vet. Racer	Antal	Hofteledsdisplasi.	Osteoartrose/Osteochondrose.	Total
Små hunde (<25 kg)	7 (27 %)	1 (3,85 %)	6 (23,08 %)	26,92 %
Store hunde (>25 kg)	19 (73 %)	9 (34,61 %)	10 (38,46 %)	73,08 %
Antal	26	10	16	26
Procent	100 %	38,46 %	61,54 %	100 %

Tabel 2. Diagnoser og vægtfordeling Rimadyl gruppen.

Rimadyl Vet. Racer	Antal	Hofteledsdisplasi.	Osteoartrose/Osteochondrose.	Total
Lille Hund (<25 kg)	3 (27,27 %)	2 (18,18 %)	1 (9,09 %)	27,27 %
Stor Hund (> 25 kg)	8 (72,72 %)	1 (9,09 %)	7 (63,63 %)	72,73 %
Antal	11	3	8	11
Procent	100 %	27,27 %	72,73 %	100 %

4) Ved sammenligning af udgangspunktet for de to grupper C (Cartrophen Vet.) og R(Rimadyl Vet.) til tiden 0 (uge 0) for dyrlæge haltheds score (DH) og dyrlæge smertescore (DS), sås ved Mann–Whitney Rank Sum Test at gruppen af tal (scores) ikke var normalfordelt, samt at der ikke var statistisk signifikant forskel ($P=0,1061$). Ved samme sml. for ejer halthedscore (EH) sås en lille signifikant forskel ($P=0,0389$), idet C gruppen scorede lidt lavere fra start end R gruppen. Medianen var lavere for C gruppen For ejer smertescore (ES) sås igen ingen signifikant forskel på de to grupper ($P=0,2438$), og begge tal grupper (scores) var ikke normalfordelt. Resultaterne i pkt. 1 - 4 viste at de to grupper var sammenlignelige, og ikke statistisk signifikant forskellige i udgangspunktet uge 0.

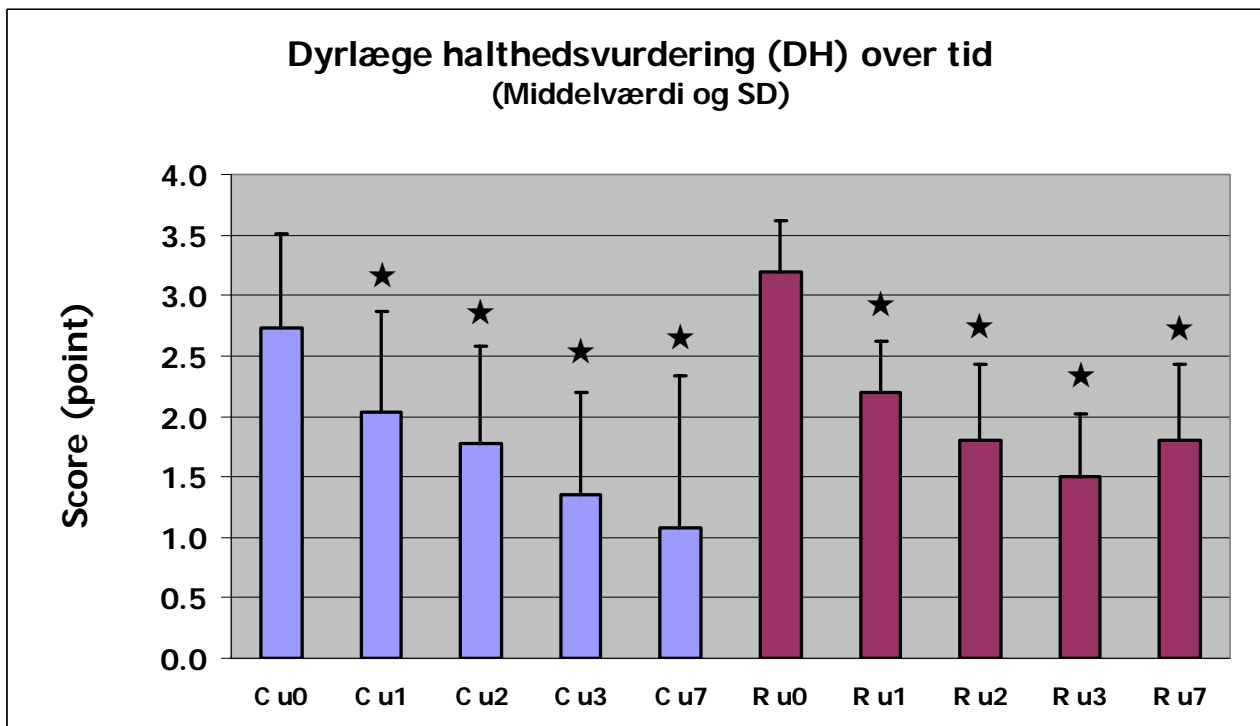
Hvorledes de 2 præparater påvirkede halthedscore og smertescore over forsøgsperioden på i alt 8 uger blev undersøgt ved **Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks**. Der blev lavet gentagne målinger på det samme dyr, og en Median blev fastlagt for de enkelte uger 0,1,2,3,7.

5) For DH (dyrlæge halthedscore) i C (Cartrophen gruppen) sås et signifikant fald fra uge 0 (u_0) til uge 7 (u_7). ($X^2=65,8$, $P<0,0001$). Ved sml. af de enkelte uger, **T – test, ANOVA**, hvor grupper af scores fra de enkelte uger blev testet imod hinanden, sås at der var signifikant fald i alle uger ($P<0,05$) målt imod uge 0. (**Dunns Method**). Der var altså signifikant effekt (mærket ”**”) allerede fra uge 1 med behandling. For DH, R (Rimadyl gruppen) sås også signifikant fald fra uge 0 til uge 7. ($X^2=32,1$, $P<0,0001$). Ved sml. af de enkelte uger imod uge 0 sås et signifikant fald i alle uger ($P<0,05$), altså signifikant effekt fra uge 1 med behandling (Figur 6).

På søjlediagrammet for Cartrophen Vet. (C) bemærkes det lavere startpunkt for såvel halthed i forhold til diagrammet for Rimadyl Vet. (R). Det kontinuerlige fald i score værdier (forbedring af haltheden) ses at være gennemgående for alle uger, også 4 uger efter behandlingens ophør.

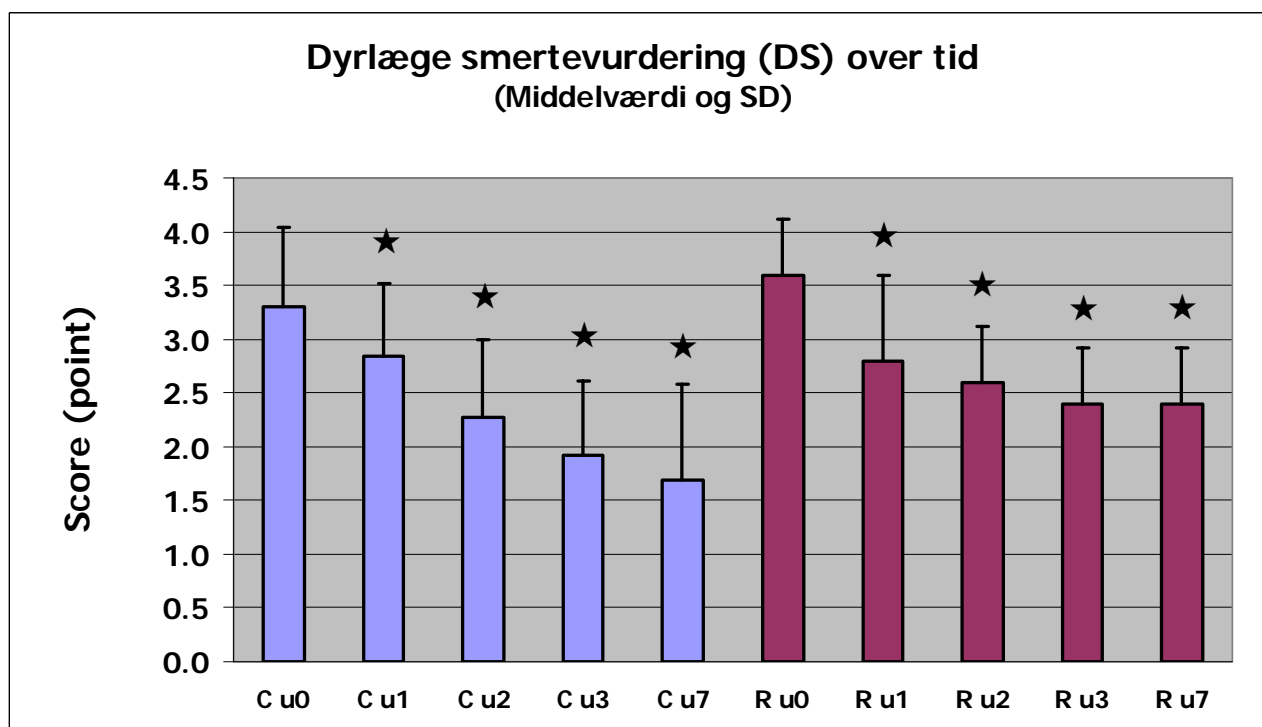
På søjlediagrammet for Rimadyl Vet. stopper det kontinuerlige fald ved behandlingens ophør i uge 3, og der ses ikke yderligere bedring fra uge 3 til uge 7. Dog er der stadig mindre halthed i forhold til uge 0.

Dette mønster for diagrammerne ses også for DS (dyrlæge smertescore), med kontinuerlig forbedring for Cartrophen Vet. i alle uger, hvorimod der er stagnerende forbedring for Rimadyl Vet. efter uge 3, altså efter ophør af tablet behandlingen.



Figur 6. Halthed Dyrlæge Cartrophen (C) og Rimadyl (R). Uge (U) 0 – 7.

6) For DS (dyrlæge smerte), C (Cartrophen gruppen), sås signifikant fald fra uge 0 til 7. ($X^2=70$, $P<0,0001$). Ved sammenligning af de enkelte uger, sås et signifikant fald i alle uger ($P<0,05$), og der var et signifikant fald fra uge 1. For DS (dyrlæge smerte), R (Rimadyl gruppen) sås signifikant fald fra uge 0 til 7. ($X^2=29,5$, $P<0,0001$), og ugerne målt imod uge 0 viste signifikant fald ($P<0,05$), samt signifikant fald fra uge 1 (Figur 7). Se i øvrigt kommentar under pkt. 5).



Figur 7. Smerte Dyrlæge. Cartrophen (C) og Rimadyl (R). Uge (U) 0 – 7.

7) For at sml. de to gruppers behandlingseffekt på DH og DS over tid, fra uge 0 til uge 7, blev der foretaget en Mann - Whitney Rank Sum Test på Cartrophen versus Rimadyl. Her sås ingen signifikant statistisk forskel på "baseline changes", altså den samlede ændring i halvheds score fra uge til uge, som de to præparater har fremkaldt.(Tabel 3) Det samme gjaldt for DS over tid.(Tabel 4)

Tabel 3: DH vurdering af ÆNDRING under behandling: R versus C. Mann Whitney RANK Sum Test

Tidspunkt	Score ændring R (n = 10) Median (25 og 75 %)	Score ændring C (n = 26) Median (25 og 75 %)	P-værdi
Delta uge 1 (uge 0 – uge 1)	1 (0-1)	1 (1-1)	0.21
Delta uge 2 (uge 0 – uge 2)	1 (0-1)	1 (1-2)	0.12
Delta uge 3 (uge 0 – uge 3)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.18
Delta uge 7 (uge 0 – uge 7)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.54

Tabel 4: DS vurdering af ÆNDRING under behandling: R versus C. Mann Whitney RANK Sum Test

Tidspunkt	Score ændring R (n = 10) Median (25 og 75 %)	Score ændring C (n = 26) Median (25 og 75 %)	P-værdi
Delta uge 1 (uge 0 – uge 1)	0 (0-1)	0 (1-1)	0.24
Delta uge 2 (uge 0 – uge 2)	1 (1-1)	1 (0-2)	1.00
Delta uge 3 (uge 0 – uge 3)	1 (1-1)	2 (1-2)	0.45
Delta uge 7 (uge 0 – uge 7)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.15

8) **Ingen eller mangelfuld respons på behandling i C gruppen:** To hunde (Nr. 25 + 26) med kraftigt udviklet gonitis fra Løkken Dyreklinik. Desuden to hunde (Nr.29 + 31) med lumbosacral instabilitet og OA L7/S1 fra Hobrovejens Dyrehospital, der kun svarede kortvarigt ved uge 3 men faldt tilbage uge 7. Totalt 15 % (Bilag 2).

Ingen eller mangelfuld respons på behandling i R gruppen: En hvalp (Nr. 38) 6 mdr. med HD + UAP begge albuer. Hunden blev aflivet efter 2 ugers behandling. Totalt 9 % (Bilag 2).

9) **Bivirkninger C gruppen:** Der blev fundet 6 hunde med milde bivirkninger ud af 26 hunde, hvilket svarede til 23 %. De var fordelt som 3 tilfælde af nedsat appetit og 3 tilfælde af lethargi (midlertidig træthed) lige efter injektionstidspunktet. De beskrevne symptomer var kortvarige og sås kun ved behandlingens begyndelse.

Bivirkninger R gruppen: Der blev ingen bivirkninger beskrevet, af de for NSAID typiske GI bivirkninger. Der blev ikke lavet klinisk kemi på de undersøgte patienter, grundet det relativt korte behandlingsforløb.

10) Øvrige resultater:

Det fremgår at der er 3 gange så mange større hunde (>25 kg) som mindre hunde (<25kg) i begge grupper (Tabel 1 + 2). Desuden ses at der er flere hanhunde (22 stk.) end tævehunde (15 stk.) (Bilag 1). Ved afslutning af forsøget var 11 hunde i Cartrophengruppen haltfri og smertefri (42 %), og 1 hund i Rimadylgruppen (9 %) haltfri og smertefri(Bilag 2, markerede).

Diskussion:

Det var intentionen at samle to numerisk lige store grupper af hunde på ca. 25 stk. i hver gruppe. Dette blev nået med Cartrophen Vet. gruppen, men ikke med Rimadyl Vet. gruppen grundet mangel på tid. Endvidere var det ønsket med en "parret" undersøgelse, således at grupperne var så ens som muligt, hvilket ligeledes ikke blev opnået. Resultaterne i figur 4 + 5 over alders/vægtvariationen samt tabel 1 og 2 over fordelingen imellem diagnosegrupperne overordnet, HD samt OA/OD, viser dog henholdsvis ingen statistisk forskel, samt en procentmæssig nogenlunde ens fordeling.

Derudover er der lavet statistisk undersøgelse af udgangspunktet i haltheds og smertescore for såvel dyrlæger samt for ejere, hvilket kun havde en enkelt signifikant afvigelse, nemlig en lidt lavere bedømmelse af halthedsscore fra ejers side i Cartrophen Vet. gruppen.

Diagnosernes fordeling imellem de enkelte grupper viste sig også i praksis svær, da ingen hunde med osteochondrose(OD) eller osteochondritis dissicans(OCD) ikke samtidigt havde begyndende OA forandringer på røntgen billederne. Derfor er grupperne OA/OD/OCD resultatmæssigt slået sammen i tabel 1 og 2, men detaljer ved diagnoserne er der redegjort for i databasen(Bilag 1,Diagnose).

I alt 3 hunde med lumbosacral instabilitet og OA forandringer omkring L7/S1 samt 1 hund med spondylose L1-2 samt L 4-5 blev inkluderet under ovennævnte gruppe. Kun 2 hunde (Nr. 33 + 36), en fra hver gruppe, svarede positivt på behandlingen med Rimadyl Vet.. Da disse hunde ofte kan være svære at behandle i praksis på grund af kraftige smerter, ser undertegnede dog forsigtigt positivt på NSAID behandlingen. Der var som sagt ingen blivende virkning af Cartrophen Vet. behandlingen på de 2 øvrige hunde med samme diagnose (Nr.29 +31).

For HD gruppen var der flere hunde (Nr.8,13,15,40,28) uden OA forandringer, og det var især disse hunde som blev haltfri/smertefri ved begge behandlingstyper. Tendensen var at tidlig diagnosticering og behandling gav bedre resultater, og dette var mere udpræget i Cartrophen Vet. gruppen hvor der blev fundet hunde til undersøgelsen over en 18 måneders periode, hvilket bla. inkluderede 2 knapt udvoksede hunde(Nr. 6 + 10). For OA/OD/OCD gruppen blev ligeledes flere hunde haltfri/smertefri (Nr.3,4,5,11,14,18,27) men heraf dog flere med ret udprægede kroniske OA forandringer.

Det ville være ideelt med enkelt eller dobbelt blindede forsøg for at gøre ”bias” så lille som muligt. I praksis var det ikke overkommeligt, men ejer valgte selv behandlingen efter ”neutral” fremlægning af behandlingsmuligheder fra sin egen dyrlæge. Der var klart en tendens til at ville prøve en ”ny” behandling som Cartrophen Vet., idet en del ejere var imod konstant at medicinere deres hund. Dels var en større viden om NSAID præparaters bivirkninger humant og veterinært kendt af flere ejere. Generelt var såvel dyrlæger som ejere kritisk indstillet overfor behandlingsmulighederne, og en forbedring af hundens niveau for såvel halthed og smerte skulle være sammenfaldende både klinisk samt ved observation i hjemmet, under luftning, motion samt evt. træning eller jagt.

Det største problem omkring sådanne kliniske undersøgelser af halthed og smerte var dog klart den subjektive målemetode med sammensætning af ikke validerede scores samt at flere dyrlæger deltog(15).Mere præcise teknikker som ”force plate gate analysis” på halthed eller VAS scores som det kendes humant kunne underbygge de positive resultater yderligere. En direkte vurdering af synovie i de afficerede led var også oplagt på uge 0 samt 3 og 7, men både tidskrævende samt belastende for de involverede hunde på grund af ekstra anæstesi. En interessant, men temmelig invasiv og dyr teknik som artroskopi, til vurdering af brusk ophelingseffekt ved uge 0 samt uge 7 ville tilsvarende opklare mange relevante spørgsmål især omkring Cartrophen Vet. chondroprotective egenskaber.

Ved andre numerisk større undersøgelser på f.eks. Rimadyl Vet. ses dog tilsvarende at mangle kontrolgrupper, dobbelt blinding samt ovennævnte mere krævende undersøgelser(17,18).

Selvom der blev lavet i alt 5 bedømmelser over 8 uger i undersøgelsen, kunne man ønske sig dels en kontinuerlig behandling med Rimadyl Vet. over f.eks. 3 – 6 mdr. , sammenholdt med en opfølgning af begge grupper af hunde efter 6 mdr. Dog er det fastslået at mere end 85 % af de hunde som vil svare positivt på behandling med NSAID præparater har udvist denne reaktion indenfor 28 dage(17).

I øvrigt viste mine undersøgelses resultater for både haltheds og smertescore et ”signifikant” fald indenfor de 8 ugers undersøgelse, for både Cartrophen Vet. samt Rimadyl Vet. grupperne for mere end 85 % hunde(Bilag 2, 5 hunde med samlet score 0, 1 eller mangler/aflivet).

Der var ved gennemgang af haltheds og smertescore kun ganske få afvigelser imellem dyrlæge og ejers bedømmelser, så kun dyrlægernes resultater er medtaget i database udskrifterne(Bilag 2). I praksis kunne der indimellem fremkaldes halthed ved manipulation i klinikken som ejer ikke havde kunnet observere i hjemmet, men der var aldrig mere end 1 scores forskel fra uge til uge.

Cartrophens baggrund i kliniske studier er endnu langt fra så vel undersøgt som det gælder for NSAID præparater, men her skal nævnes 3 veterinære kliniske afprøvninger af henholdsvis 40, 19 og 104 hunde(1,2,4,5). Derudover er der omtalt 4 humane studier med henholdsvis 114, 23, 50 samt 86 patienter, alle med OA (6). De nævnte afprøvninger er alle dobbelte blindede forsøg med deraf følgende høj sandhedsværdi. De viser samstemmende positive resultater med reduceret halvhed og smerte hos hunde, og forbedret ledfunktion, nedsat led stivhed samt bedre gangresultater for mennesker, vurderet udfra VAS validerede smerte skalaer(6).

Derudover er Cartrophen Vet. undersøgt i en række laboratorium forsøg, hvor forskellige in vitro modeller påviser antiinflammatoriske egenskaber, samt påvirkning af molekylvægten for hyaluronsyre i OA påvirkede led, hvor molekylvægten generelt er for lav (6,7). Der er også lavet flere forsøg med undersøgelser af chondroprotective egenskaber, hvor modeller af cruciatum ruptur på såvel rotter og får er undersøgt. Gruppen af Cartrophen Vet. behandlede dyr havde markant færre skader på ledbrusken, bedømt ved farvning, efter at forsøgsdyrene var aflivet og obduceret.

Carprofen eller Rimadyl Vet. er undersøgt i relativt store populationer af hunde, men ofte uden regulære kontrolgrupper, eller undersøgt og vurderet overfor andre NSAID produkter eller opioider(15,16,17,18,19,20). De længste forsøg har typisk varet fra 1 til 6 mdr., men enkelte har testet op imod 12 mdr.(17). Ved gennemførelsen af behandling for OA er det vigtigt at overveje aspekter omkring evt. bivirkninger ved de brugte lægemidler, da behandlingen ofte kan betegnes som "livslang".

For Cartrophen var der indsamlet rapporter omkring bivirkninger i UK, perioden 1991 til 1999(8). Heraf fremgik et meget lavt antal indberetninger, trods de 4 behandlinger pr. patient pr. år. Frekvensen var omkring 0,5 %, og tilfældene omfattede typisk opkastninger(indenfor 1 -2 timer) eller let appetitløshed eller lethargi i et par dage efter injektionen. Blødningstiden blev kortvarigt forhøjet i 2 – 8 timer efter indgift, men selv ved dosis på 10 gange det anbefalede (30 mg / kg), sås der ikke spontane blødninger, og alle værdier var normale indenfor 24 timer(8).

Den samme type ret milde tilfælde med appetitløshed og lethargi(træthed/nedstemthed) i 2 – 3 dage var de eneste bivirkninger registreret i min undersøgelse, og hverken ejere eller dyrlæger fandt disse milde bivirkninger problematiske. Mange ejere huskede først dette ved detaljeret udspørgning i klinikken.

For NSAID generelt, samt særligt Rimadyl/Carprofen var den typiske bivirkningsfrekvens omkring 3 – 5 % (15,16,17,18). For langtidsforsøg gennemført i Norge/Sverige med 90 dages behandling med Carprofen 4 mg / kg / dag blev registreret 10 % bivirkninger, heraf hovedparten med typiske GI forstyrrelser som opkast og diarre, men også mere alvorlige blødningsforstyrrelser samt toksisk leverpåvirkning. 4 hunde ud af 515 blev aflivet på grund af disse tilbagevendende problemer med GI blødninger(17,18).

Hepatotoxicose var rapporteret som specifik følgevirkning af Rimadyl/Carprofen. Der var omtalt 21 tilfælde, hvoraf 13 var Labrador hunde(23). De kliniske tegn opstod fra 5 – 30 dage efter opstart af behandling, og alle tilfælde blev verificerede med undersøgelser for typiske leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP, TBIL, ALB) samt leverbiopsi på 18 ud af 21 hunde. Hos den samme gruppe af hunde sås tegn på Renal Toxicose med akut interstitiel nefritis, pappilær nekrose og akut/kronisk nyreskade(23).

Forståelsen af dynamikken omkring COX enzymer samt undersøgelsen af prostaglandiner (PG) er i dag mangelfuld. Betragtningen af COX 1 som fysiologisk PG danner og COX 2 som inflammations PG danner, forklarer ikke problemerne omkring kroniske betændelsesformer, som f.eks. OA eller Rheumatoid Arthritis / Sclerose (humant). Desuden omtales en variant af COX 1 enzymet, COX 3(13,22).

Typisk har man undersøgt prostaglandiner af PGE typen, her især PGE 2, men kun i kortere perioder. Arakidonsyre omdannes via COX1/COX 2 til PHG, hvilket herefter danner øvrige PG typer. En ny gruppe af PG, kaldet "Cyclopentone Prostaglandiner", specielt PGD 2 samt PGJ 2, ses at være sammenfaldende med peak værdier af COX 2 omkring afslutning af akut inflammation, hvor der samtidigt begynder sårheling etc.(22).

Således kan problemerne omkring manglende opheling af mavesår eller cornea sår forklares derved, at de specifikke COX 2 hæmmere hindrer denne dannelse af cyclopentone prostaglandiner. Muligvis kan visse inflammationsformer have tendens til at blive kroniske ved COX 2 brug igennem længere tid(13,21,22).

COX 2 enzymer synes at være forbundet med en immunmedierende rolle omkring colitis. Således ses perforerende sår at udvikle sig i modeller på marsvin/mus ved brug af COX 2 hæmmerne(22).

Fra andre undersøgelser på dyre modeller med fraktur heling hvor der bruges forskellige NSAID produkter, ses hæmning af osteoblaste/osteoclaste. Dette medfører problemer omkring opheling af frakturer, ligamenter, sener, samt hud hos rotter i diverse forsøgsmodeller (21). Der ses nedsættelse af blodflow på omkring 35 % i hvile, hos rotter behandlet med Carprofen, og 43 % ved behandling med Romefen(21).

Brugen af midler til ophævelse af smerter hos hunde/katte med OA/OD/OCD eller HD, kan forekomme sent i aldersforløbet. Aldersgruppen for OA er typisk fra 7 – 9 år i gennemsnit, hvilket giver større følsomhed for permanent medicinering, via nedsat lever/nyrefunktion. Gennemsnits alderen for de undersøgte hunde i min undersøgelse var 6,3 år i Cartrophen gruppen og 8,3 år i Rimadyl gruppen. Jo værre symptomerne er, desto større er bruskskaderne ofte, og dermed er alle negative indvirkninger på dette område hos de ældste hunde ønskelige at undgå. Rimadyl Vet og Metacam er dog anset for at være neutrale omkring forringelser af ledbrusk syntese(12). Langtidsforsøg mangler dog.

På baggrund af de fundne resultater i mit eget kliniske forsøg er der ikke umiddelbart registreret ovennævnte bivirkninger på Rimadyl behandling, men forsøgsperioden er også kun 28 dage. Iblant de 26 hunde i Cartrophen gruppen var 2 hunde som tidligere havde udvist typiske GI bivirkninger på NSAID behandling med Rimadyl og Metacam. Disse responderede fint på Cartrophen og havde ingen bivirkninger ved injektionerne i undersøgelsen.

Det er naturligvis også vigtigt at understøtte med vægtreduktion, god fodring ("mobility diets"), fysioterapi samt velundersøgte kosttilskud når der er konstateret ovennævnte lidelser som i undersøgelsen. Dette med baggrund i den progredierende proces som foregår i led med OA, uanset hvad den primære lidelse måtte være (OD/OCD, HD mv.)(12,13,14).

Anbefalinger omkring behandling for kroniske smerter ved OA, OD/OCD og HD tilstande:

- 1) Man kan vælge at bruge Cartrophen som alternativ til NSAID, hvilket kan mindske tabet af ledbrusk samtidig med en sufficient smerte og halvheds behandling(1,4,6,7).
- 2) Der kan vælges specifikke COX 2 hæmmere som har en minimal indvirkning på ledbrusk udviklingen, f.eks. Carprofen (Rimadyl vet.) eller Metacam (12,19). Dosis af disse NSAID til langtidsbehandling kan ofte nedsættes til det halve af anbefalet startdosis (13,17,18,19).
- 3) Ved kombination med NSAID og opioider kan der tillige opnås virkelig god smertedæmpning ved tilstande med OA eller kirurgi smerter. Dette er især vigtigt omkring heling af fraktur samt sener og hud. (5,13,17,24). Dosis kan muligvis halveres, hvilket nedsætter bivirkningerne væsentligt.
- 4) Kombination af flere behandlings regimer, f.eks. behandling med NSAID ved akut opblussen af smerter, samt efterbehandling med Cartrophen. Naturligvis skal overvejelser angående forlænget blødning gennemtænkes, så midlerne normalt ikke bruges samtidigt (12,13,22).
- 5) Det er oplagt at bruge Cartrophen som efterbehandling til led kirurgi(OD/OCD), hvor ledbruskskader ofte giver anledning til OA indenfor kortere tidsrum (5,6,22,24). Samme kan anbefales ved ligament skader som cruciatumruptur eller andre traumer, hvor hypermobile led, eller immobiliserede led også giver anledning til OA i løbet af få uger(5,6,21,22,24).
- 6) Understøttende behandling til OA patienter som f.eks. Glucosaminer, MSM, New Zealand Green Lipped Mussel, Omega 3/6 fedtsyrer i forholdet 1/5 – 1/10 har alle vist større eller mindre effekt i retning af nedsættelse af smerter, sænkning af PGE niveau, samt reduktion af de cataboliske processer og forbedring af de anaboliske processer for ledbruskdannelse(6,12,14).
- 7) Endvidere findes et alternativ til Cartrophen Vet kaldet Adequan. Det består af glycosaminglycan polysulfat ester (GAGPS) og skal bruges ved indsprøjtning 2 x ugentligt i 4 uger. Midlet har haft gode resultater for HD hunde i amerikansk undersøgelse, og opfattes som chondroprotektivt (12,14).
- 8) NSAID behandling bør begrænses til kortere perioder, typisk 5 - 10 dage, omkring kirurgisk behandling for ikke at kompromittere sårheling, knogle samt ligament heling (21,22,24).

Konklusion:

Cartrophen Vet. nedsætter såvel halthed som smerter signifikant ved hunde med OA/OD/OCD samt ved HD tilfælde. Der var manglende respons på 2 tilfælde af lumbosacral instabilitet med OA forandringer i regionen L7+ S1.

Især ved tidlig indsats, lettere RGT forandringer og mindre udpræget halthed, opnåedes tilfælde af totalt haltfri/smertefri hunde. I alt 11 hunde blev totalt haltfri efter behandling, hvilket var 42 %. De var fordelt på 5 HD hunde samt 6 OA/OD hunde(knæ, has, albue, skulder samt hofteled).

De beskrevne bivirkninger på 6 hunde (23 %) var milde og midlertidige, med lethargi samt appetitløshed i en til to dage efter injektion.

Rimadyl Vet. nedsætter såvel halthed som smerter signifikant ved hunde med OA/OD/OCD samt HD. Der blev ikke registreret typiske GI bivirkninger på nogen af de behandlede hunde.

Ved sml. imellem de to produkter ses effekten af Cartrophen Vet. på såvel halthed som smerte at være på samme niveau eller bedre som det klinisk velundersøgte præparat Rimadyl Vet.

Litteraturliste:

1. **Smith JG, Hannon RL, Brunner L, Gebiski V and Cullis Hill D (2002), A multicentre clinical study of the efficacy of sodium pentosan polysulfate and carprofen in canine osteoarthritis (osteoarthrosis) conducted at Freien University, Berlin, Germany - Veterinærmoetet pp 123-130**
2. **Smith JG, Hannon RL, Brunner L, Gebiski V and Cullis-Hill D (2001), A randomised, double-blind, comparator clinical study of the efficacy of sodium pentosan polysulfate injection and carprofen capsules in arthritic dogs. Poster presentation at the Sixth World Congress of the Osteoarthritis Research Society International (OARSI), Washington, USA - Osteoarthritis and Cartilage 9 (Suppl B): S21-S22**
3. **Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd. - Report on Carthrophen Vet Injection open clinical trial in Japan**
4. **Read RA, Cullis-Hill D and Jones MP (1996) "Systematic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis"- Journal of Small Animal Practice 37: 108-114**
5. **Bouck GR, Miller CW and Taves CL (1995) "A comparison of Surgical and Medical Treatment of Fragmented Coronoid Process and Osteochondritis Dissecans of the Canine Elbow"- Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology 8: 177-183**
6. **Ghosh P (1999) "The Pathology of Osteoarthritis and the Rationale for the use of Pentosan Polysulfate for its Treatment" –Seminars in Arthritis and Rheumatism 28(4): 211-267**
7. **Shen B, Shimmon S, Smith MM and Ghosh P (2003) "Biosensor analysis of the molecular interactions of pentosan polysulfate and of sulfated glycosaminoglycans with immobilized elastase, hyaluronidase and lysozyme using surface plasmon resonance (SPR) technology" – Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis 31: 83-93**
8. **Hannon RL, Smith JG, Cullis-Hill D, Ghosh P and Cawdery MH (2003) " Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK" - Journal of Small Animal Practice 44: 202-208**
9. **Caron, J.P. (1996) Neurogenic factors in joint pain and disease pathogenesis. In "Joint Disease of the Horse", editors CW. McIlwraith and GW. Trotter, WB. WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 70-80**

10. Ghosh, P. & Cheras, P. (2001) Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 15(5), 693-710
11. Johnston, S.A. (1997) Osteoarthritis: Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27(4), 699-723
12. MCLAughlin, R. (2000) Management of chronic osteoarthritic pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30, 933-7-949
13. Steven C. Budsberg, DVM (2005) NSAID Treatment for Arthritis, *Small Animal – Orthopedics: The North American Veterinary Conference* pp 741-743
14. Brian S. Beale, DVM (2005) Nutraceutical Treatment in Dogs and Cats, *Small Animal – Orthopedics: The North American Veterinary Conference* pp 701-704
15. Søren Mansa (2004) Smerte og Smetebehandling: *Dyrlægemedisinet* p.8-12
16. Luc R. Borer, Dr med vet, John E. Peel, BVSc, Wolfgang Seewald, Rd sc math, Peter Schwaller, Dr med vet, David E. Spreng, PD, Dr med vet (2003) Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis: *AJVR*, Vol. 64, No. 11, pp. 1429-1436
17. Carsten Grøndahl & Søren Mansa (2000) Behandling af osteoarthrose: *Dansk Veterinærtidsskrift*, 83, 24, 15/12 pp 15-20
18. Lars Lønnaas, veterinær, dr. scient, Goerel Nyman, VMD, & Eleonor Palmer, leg veterinær (1999) Antiinflammatorisk och analgetisk behandling vid artros hos hund, Erfarenheter vid kontinuerlig behandling med carprofen. *Svensk Veterinær tidning*, Volym 51, Nr. 14 pp 707-711
19. Steven M. Fox, DVM, MBA, PhD. & Spencer A. Johnson, VMD (1997) Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs: *Hip Dysplasia Symposium*, *JAVMA*, Vol. 210, No. 10, pp 1493-1496
20. V.J. Lipscomb, F. S. Aliabadi, P. Lees, M.J. Pead, P. Muir (2002) Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis: *The Veterinary Record* pp 684-688
21. Biopharm Australia Pty Ltd (2004) NSAIDs Can they do more harm than good? www.arthritis.au.com
22. Colville-Nash PR, Gilroy DW (2001). Potential adverse effects of cyclooxygenase-2 inhibition: Evidence from animal models of inflammation. *Biodrugs* 15(1): 1-9
23. MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CRL, Armstrong PJ (1998). Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212(12): 1895-1901'
24. Grosse, M., Kohn, B., Nürnberger, M., Ungemach, F.R., & Brunnberg, L. (1999) Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Meloxicam nach der Operation des Kreuzbandrisses beim Hund. *Kleintierpraxis* 44, 155-164

Appendix : Bilag 1 – 3

Bilag 1: Databaseudskrift 1, side 15.

Bilag 2: Databaseudskrift 2, side 16.

Bilag 3: Forsøgsprotokol side 17 – 19.

Appendix side 15 .Bilag 1. Database udskrift.

Klinik	ID Hund	Hund Race	Alder	Vægt	Køn	Diagnose			Behandling	Osteofytter	Forandring Ledspalte
						HD	OA	OD			
Brunder Dyrehospital	1	Kleiner Munsterlænder	10	33	Han		/		Cartrophen	+	-
Brunder Dyrehospital	2	Labrador	11	40	Han	/			Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	3	Ruhåret Hønsehund	7	26	Hun		/		Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	4	Blanding	10	28	Hun		/		Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	5	Mastiff Blanding	4	52	Steriliseret		/	/	Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	6	Boxer	1	26	Han		/	/	Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	7	Blanding	9	37	Kastrat		/	/	Cartrophen	-	+
Brunder Dyrehospital	8	Schæfer	2	40	Kastrat	/			Cartrophen	-	+
Brunder Dyrehospital	9	Labrador blanding	7	23	Hun		/		Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	10	Gld. Retriver	1	30	Han	/			Cartrophen	-	-
Brunder Dyrehospital	11	Kleiner Munsterlænder	11	22	Steriliseret		/		Cartrophen	-	+
Brunder Dyrehospital	12	Schæfer	4	32	Hun	/	/		Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	13	Labrador	7	40	Hun	/			Cartrophen	-	-
Brunder Dyrehospital	14	Puddel	8	6	Hun		/		Cartrophen	-	+
Brunder Dyrehospital	15	Labrador	10	31	Hun	/			Cartrophen	+	-
Brunder Dyrehospital	16	Beagle	6	20	Han		/	/	Cartrophen	-	+
Brunder Dyrehospital	17	Cocker Spaniel	6	15	Kastrat	/	/		Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	18	Langhåret Gravhund	10	9	Han		/	/	Cartrophen	+	+
Brunder Dyrehospital	19	Mastiff/Boxer blanding	2	33	Han	/			Cartrophen	+	-
Brunder Dyrehospital	22	Cocker Spaniel	11	15	Hun	/			Rimadyl tab.	+	+
Brunder Dyrehospital	23	Cairn Terrier	13	10	Han	/	/		Rimadyl tab.	+	+
Brunder Dyrehospital	24	Tysk Korthåret	11	46	Hun		/		Rimadyl tab.	+	+
Brunder Dyrehospital	35	Labrador Blanding.	3	27	Hun		/		Rimadyl tab.	+	+
Brunder Dyrehospital	36	Collie	10	37	Han		/		Rimadyl tab.	-	+
Brunder Dyrehospital	38	Schæfer	1	22	Hun	/	/	/	Rimadyl tab.	+	+
Brunder Dyrehospital	40	Gld. Retriver	6	37	Han	/			Rimadyl tab.	+	-
Hobrovejens	29	Golden retriever	9	36	Hun		/		Cartrophen	-	+
Hobrovejens	30	Dalmatiner	7	33	Han		/		Rimadyl tab.	+	+
Hobrovejens	31	Finsk Laphund	9	22	Han		/		Cartrophen	-	+
Hobrovejens	32	Labrador Retriver	10	38	Hun		/		Rimadyl tab.	+	+
Hobrovejens	33	Golden Retriver	11	35	Han		/		Rimadyl tab.	+	+
Hobrovejens	37	Chow Chow	3	30	Han		/		Cartrophen	+	+
Løkken dyreklinik	25	Ruhåret Hønsehund	7	33	Han		/		Cartrophen	+	+
Løkken dyreklinik	26	Berner -Sennen	5	38	Han		/		Cartrophen	+	+
Løkken dyreklinik	27	Golden Retriver	4	32	Han	/	/		Cartrophen	+	+
Løkken dyreklinik	28	Labrador Blanding	1	25	Han	/			Cartrophen	-	-
Løkken dyreklinik	39	Labrador Bld.	8	33	Han		/	/	Rimadyl tab.	+	+

Appendix side 16. Bilag 2. Database udskrift.

Klinik	ID hund	Behandling	Dyrlæge haltheds score uge 0	Dyrlæge haltheds score uge 7	Dyrlæge smerte score uge 0	Dyrlæge smerte score uge 7	Fald Score Totalt (Uge 0 - Uge 7)	Haltfri	Smertefri
Brunder Dyrehospital	1	Cartrophen	3	1	4	1	5		+
Brunder Dyrehospital	2	Cartrophen	4	2	5	3	4		
Brunder Dyrehospital	3	Cartrophen	4	0	4	1	7	+	+
Brunder Dyrehospital	4	Cartrophen	3	0	3	1	5	+	+
Brunder Dyrehospital	5	Cartrophen	2	0	3	1	4	+	+
Brunder Dyrehospital	6	Cartrophen	2	1	3	2	2		
Brunder Dyrehospital	7	Cartrophen	2	1	4	2	3		
Brunder Dyrehospital	8	Cartrophen	2	0	3	1	4	+	+
Brunder Dyrehospital	9	Cartrophen	2	1	3	2	2		
Brunder Dyrehospital	10	Cartrophen	3	1	3	2	3		
Brunder Dyrehospital	11	Cartrophen	3	0	3	1	5	+	+
Brunder Dyrehospital	12	Cartrophen	2	1	2	1	2		+
Brunder Dyrehospital	13	Cartrophen	2	0	4	1	5	+	+
Brunder Dyrehospital	14	Cartrophen	3	0	3	1	5	+	+
Brunder Dyrehospital	15	Cartrophen	3	0	3	1	5	+	+
Brunder Dyrehospital	16	Cartrophen	2	1	4	1	4		+
Brunder Dyrehospital	17	Cartrophen	3	1	4	2	4		
Brunder Dyrehospital	18	Cartrophen	3	0	3	1	5	+	+
Brunder Dyrehospital	19	Cartrophen	3	2	3	2	2		
Brunder Dyrehospital	22	Rimadyl tab.	3	2	4	2	3		
Brunder Dyrehospital	23	Rimadyl tab.	3	2	4	3	2		
Brunder Dyrehospital	24	Rimadyl tab.	4	2	4	3	3		
Brunder Dyrehospital	35	Rimadyl tab.	3	1	3	2	3		
Brunder Dyrehospital	36	Rimadyl tab.	3	2	4	2	3		
Brunder Dyrehospital	38	Rimadyl tab.	3		3				
Brunder Dyrehospital	40	Rimadyl tab.	3	0	3	1	5	+	+
Hobrovejens Dyrehospital	29	Cartrophen	4	4	4	3	1		
Hobrovejens Dyrehospital	30	Rimadyl tab.	4	3	4	3	2		
Hobrovejens Dyrehospital	31	Cartrophen	4	4	4	4	0		
Hobrovejens Dyrehospital	32	Rimadyl tab.	3	2	4	3	2		
Hobrovejens Dyrehospital	33	Rimadyl tab.	3	1	3	2	3		
Hobrovejens Dyrehospital	37	Cartrophen	3	2	4	2	3		
Løkken dyreklinik	25	Cartrophen	3	3	3	3	0		
Løkken dyreklinik	26	Cartrophen	3	3	3	3	0		
Løkken dyreklinik	27	Cartrophen	2	0	2	1	3	+	+
Løkken dyreklinik	28	Cartrophen	1	0	2	1	2	+	+
Løkken dyreklinik	39	Rimadyl tab.	3	2	3	2	2		

Fagdyrlæge Hovedopgave

Undersøgelse af klinisk effekt ved behandling med Cartrophen Vet. inj. eller Rimadyl Vet. på hunde med OA, OD eller HD.

Ejer	Fornavn		Titel	Hr./Fru/Frk.
	Efternavn			
	Telefon		Journal nummer	
Hund	Navn		Alder	
	Race		Vægt	
	Chip eller tatovering		Køn	
Klinik	Klinik			
	Dyrlæge			
	Email		Telefon	
	Behandling	<input type="checkbox"/> Cartrophen Inj. (1 ml / 33kg hver uge i 4 uger) Starttidspunkt: Dato. <input type="checkbox"/> Rimadyl tab. (Dosis 4 mg / kg dagligt)		
	Diagnose			
	RGT fund			

Dyrlæge Vurdering	Uge 0	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 7
Halthed (Index 0-4)					
Smerte v. manipulation (Index 1-4)					

Ejer Vurdering	Uge 0	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 7
Halthed (Index 0-4)					
Smerte (Index 1-5)					

Anamnese:

- Har hunden været halt før: Ja/Nej.
- Hvis ja, hvor længe: _____ Uger/Måneder/År.
- Hvilken behandling: NSAID/Steroid/Cartrophen/Andet/Ingen.
- Pause før behandlings start: _____ Uger/Måneder.
- Hvad bruges hunden til: Familie/Jagt/Brugshund/Skødehund.

Klinisk undersøgelse:

- Generelle kommentarer til helbredsundersøgelse.
- Halthed på et eller flere ben. J/N Følbar hævelse omkring led J/N. (kun lemmer)
- Ataxi, slingerhed, nedsat aktivitet. J/N
- Muskelatrofi synlig J/N
- Nuværende halthed akut/kronisk. J/N
- Hundens smerte & halthed vurderes efter skemaer side 3.
- **Anæstesi:**
- Zoletil mikstur J/N
- Domitor/Antisedan/Turbogesic J/N.
- Andet. J/N

Røntgenundersøgelse & Diagnose: Hvilke lemmer/led er afficeret.

- Forben (albue/skulder/forfod),
- Bagben (knæ/has/bagfod),
- Hofteled (h/v),
- Nakkehvirvler,
- Lændehvirvler.
- Placering af osteofytter og forkalkninger.
- Ledspalteforandringer J/N. Andre forandringer J/N. Hvis Ja, hvilke.

Behandling:

- Opstartsdato samt valg af behandling. I protokollen side 1 noteres begge dele.
- Ved Carprofen/Rimadyl Injektion på første dagen samt tyggetabletter i 4 uger.
- Ved Cartrophen Vet. Injektion på første dagen samt hver af flg. 4 uger.

Bivirkninger: J/N. Hvis Ja beskriv hvilke samt tidspunkt for indtræden.

- Bedes noteret løbende fra uge til uge.
- Hvis behandling seponeres mere end en dag skal dette noteres.

Ejers evne og villighed til at gennemføre forsøget samt den aftalte behandling:

- Overholdes aftalt dosis (Rimadyl) J/N, (tabletter optælles sidste dag). Aftalte kontroller(Cartrophen/Rimadyl) J/N. Hvis Nej, venligst begrund:
- Holder ejer observationer på hunden J/N
- Er der enighed om resultatet efter uge 4 J/N, uge 8 J/N.

Halhed Score (Index 0 – 4):

Dyrlæge klinik/manipulation. Ejer ved alm. Observation.

- ✚ 0: Ingen synlig halthed overhovedet. Kan manipuleres og eller motioneres kraftigt/længe uden halthed.
- ✚ 1: Ingen halthed i hvile, eller efter manipulation. Let halthed efter langvarig/kraftig motion.
- ✚ 2: Let halthed i hvile, og øget halthed ved manipulation eller efter almindelig motion/luftning i snor.
- ✚ 3: Støtte halthed kontinuerligt og uvillighed til motion. Manipulation gør hunden spring halt og hunden er uvillig til manipulationen. Hunden kan ikke springe eller motionere langvarigt.
- ✚ 4: Spring halt kontinuerligt, vil kun nødtigt bruge benet, kan ikke luftes eller motioneres normalt. Kraftigt modværge og vokalisering ved forsøg på manipulation i klinikken. Hunden bevæger sig nødtigt.
- ✚ **Den veterinære bedømmelse kan ske ved udendørs luftning af hunden samt direkte vurdering af evt. støtte eller spring halthed i klinikken både før og efter manipulation.**

Smerte Score (Index 1 – 5):

Dyrlæge klinik/manipulation. Ejer ved alm. Observation.

- ✚ 1: Ingen smerte overhovedet, heller ikke ved manipulation. Hunden kan springe og motionere ubegrænset.
- ✚ 2: Ingen smerte i hvile/gang ej heller ved lægge/rejse sig. Ingen smerte ved manipulation. Hunden kan motionere / luftes normalt i snor. Enkelte smerteytringer eller kortvarig forbigående halthed efter hård motion eller spring.
- ✚ 3: Let smerte efter langvarig motion eller spring. Let smerte ved manipulation. Ingen smerte i hvile.
- ✚ 4: Tydelig og tiltagende smerte ved motion/spring. Forøget smerte ved manipulation. Let smerte i hvile og ved rejse/lægge sig. Generelt motions uvillighed.
- ✚ 5: Tydelig smerte i hvile eller ved mindste brug af benet. Kraftig modværge ved manipulation. Hunden vil artikulere smerte ved manipulation eller forsøger at bide. Skal hjælpes ved urinering og defækering.

Inklusionskriterier:

- ❖ Patienten er klinisk rask ved undersøgelse og ikke har modtaget anden behandling i min.2-4 uger før forsøgets start.
- ❖ Det tilstræbes at de OA eller HD patienter som behandles er nye sygdomstilfælde, samt at røntgen diagnoserne fremviser typiske tegn på OA.
- ❖ Der vedlægges 2 sider med radiografisk evaluering, for at få så præcise diagnoser som muligt. Er der tvivl kan der rettes henvendelse indenfor den første uge, efter at behandling er opstartet.
- ❖ Alle oplysninger vedr. stamdata samt anamnese o.s.v. bedes udfyldt for at kunne lave en database til statistiske evalueringer.

Eksklusionskriterier:

- ❖ Brug af kosttilskud: Artroflex, Livets olie, Ingefær eller andet så længe de 8 ugers forsøgsperiode løber.
- ❖ Manglende overholdelse af kontrol og behandling indenfor 1 - 2 dages variation. (Ejer holdes motiveret ved at modtage betaling fra start og ved f.eks. at udlevere tabletterne i mindre doser)
- ❖ Modtagelse af anden behandling af smertestillende præparater. (f.eks. steroid)
- ❖ Hvis anden sygdom indtræffer, der bevirker at forsøgsprotokollen seponeres.
- ❖ Ved bivirkninger som er alvorlige eller gentagne, således at patientens almentilstand påvirkes.