

# **Tierärztliche Hochschule Hannover**

**Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>,  
Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> bei der Behandlung akuter  
postoperativer Schmerzen nach chirurgischer Versorgung von  
Kreuzbandrupturen bei Hunden und bei der Behandlung  
chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der caninen  
degenerativen Gonarthropathie**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades  
einer Doktorin der Veterinärmedizin  
- Doctor medicinae veterinariae -  
( Dr. med. vet. )

vorgelegt von  
Sonja Möller  
Hannover

Hannover 2011

Wissenschaftliche Betreuung: PD Dr. Sabine Kramer  
Klinik für Kleintiere

1. Gutachterin: PD Dr. Sabine Kramer

2. Gutachterin/Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Bäumer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2011

*Meinen Eltern*



Ergebnisse dieser Dissertation werden in folgenden international anerkannten Fachzeitschriften mit Gutachtersystem (peer review) zur Veröffentlichung eingereicht:

- Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift  
**Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> bei der Behandlung der degenerativen Gonarthropathie des Hundes**  
Sonja Möller, Katharina Maria Imholt, Michael Fehr, Andrea Meyer-Lindenberg, Reinhard Mischke, Karl Rohn, Sabine Kramer
- Veterinary Record  
**Evaluation of carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone in acute postoperative and chronic osteoarthritic pain in dogs**  
S. Möller, K. M. Imholt, M. Fehr, A. Meyer-Lindenberg, R. Mischke, K. Rohn, S. Kramer

Eine Mitwirkung als Co-Autorin erfolgte in folgender Veröffentlichung:

- Tierärztliche Praxis (akzeptiert nach Revision am 21.06.2011)  
**Lahmheits- und Osteoarthroseentwicklung nach Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) und potenzielle prognostische Einflussfaktoren**  
**Eine retrospektive Langzeitstudie**  
K. M. Imholt, S. Möller, M. Fehr, A. Meyer-Lindenberg

Teilergebnisse dieser Dissertation wurden in Form eines Posters auf folgendem Fachkongress präsentiert:

- 57. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin, 2011  
**Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> bei der Behandlung der degenerativen Gonarthropathie des Hundes**



## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>Manuskript I.....</b>	<b>18</b>
	2.1 Zusammenfassung.....	19
	2.2 Summary .....	20
	2.3 Einleitung.....	21
	2.4 Material und Methoden.....	23
	2.4.1 Patienten .....	23
	2.4.2 Studienprotokoll .....	25
	2.4.2.1 Ganganalyse auf dem Laufband.....	26
	2.4.2.2 Orthopädische Beurteilung durch den Tierarzt.....	27
	2.4.2.3 Orthopädische Beurteilung durch den Patientenbesitzer .....	28
	2.4.2.4 Radiologische Untersuchung .....	28
	2.4.2.5 Blut-, Urin- und Kotanalyse.....	29
	2.4.2.6 Nebenwirkungen .....	29
	2.4.3 Statistik.....	29
	2.5 Ergebnisse .....	31
	2.5.1 Klinische Daten .....	31
	2.5.2 Ganganalyse auf dem Laufband .....	31
	2.5.3 Orthopädische Beurteilung durch den Tierarzt .....	35
	2.5.4 Orthopädische Beurteilung durch den Patientenbesitzer.....	36
	2.5.5 Radiologische Untersuchung.....	38
	2.5.6 Blut- Urin- und Kotanalyse .....	38
	2.5.7 Nebenwirkungen.....	40
	2.6 Diskussion.....	42
	2.7 Beurteilung.....	54
	2.8 Danksagung.....	55
	2.9 Literaturverzeichnis .....	55
<b>3.</b>	<b>Manuskript II.....</b>	<b>65</b>
	3.1 Abstract .....	66

## Inhaltsverzeichnis

3.2	Introduction.....	67
3.3	Materials and Methods.....	68
3.3.1	Study protocol .....	68
3.3.2	Statistical analysis .....	73
3.4	Results.....	74
3.4.1	Clinical data.....	74
3.4.2	Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS).....	75
3.4.3	Gait analysis .....	75
3.4.4	Orthopaedic evaluation by the veterinary investigator.....	78
3.4.5	Orthopaedic evaluation by the owner.....	79
3.4.6	Radiographic examination.....	80
3.4.7	Blood, urine, faeces analyses.....	80
3.4.8	Adverse reactions .....	82
3.5	Discussion .....	83
3.6	Acknowledgements.....	87
3.7	References.....	88
<b>4.</b>	<b>Übergreifende Diskussion.....</b>	<b>92</b>
4.1	Material und Methoden.....	93
4.2	Ergebnisse .....	100
4.2.1	Wirksamkeit .....	100
4.2.2	Verträglichkeit.....	105
4.3	Schlussbetrachtung .....	109
4.4	Ausblick .....	111
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>113</b>
<b>6.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>116</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>119</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>150</b>



### 1. Einleitung

Die degenerative Arthropathie des Hundes ist eine Erkrankung synovialer Gelenke verbunden mit Knorpeldegeneration, Synovitis, Knochenumbau, Lahmheit und Schmerz (BENNETT 1984; JOHNSTON u. BUDSBERG 1997; MAY 1994). Man unterscheidet eine seltene idiopathische und eine sekundäre Form, ausgelöst unter anderem durch Gelenktraumata oder primär degenerative Prozesse wie eine Kreuzbandruptur (MAY 1994).

Für die Wahl einer geeigneten Behandlung der degenerativen Arthropathie ist ein Verständnis der Gelenkanatomie, -physiologie und -pathologie erforderlich.

Die Gelenkflächen sind mit hyalinem Knorpel überzogen, welcher aus Chondrozyten und extrazellulärer Matrix besteht. Die extrazelluläre Matrix setzt sich wiederum zusammen aus Kollagen, das als ihr Gerüst fungiert, und Proteoglykanen, die eine Wasserretention bewirken. Ein Proteoglykanmonomer besteht aus einem Kernprotein verbunden mit Glukosaminoglykanketten, überwiegend Chondroitinsulfat, Keratansulfat und Dermatansulfat. Der Proteoglykankomplex ist wiederum verbunden mit Hyaluronsäure (BOOTHE 2001). Die negativ geladenen Glukosaminoglykane und der Überschuss an Proteoglykanen in der Knorpelmatrix im Vergleich zur externen Flüssigkeit bewirken die hydrophilen Eigenschaften der Proteoglykane (JOHNSTON 1997). Bei Ausübung von Druck auf den Knorpel tritt Wasser aus dem Knorpel aus, bis ein Gleichgewicht zwischen dem ausgeübten Druck und dem durch die Proteoglykane generierten osmotischen Druck entsteht. Das austretende Wasser bewirkt hierbei eine Schmierung des Gelenks (JOHNSTON 1997). Die Fähigkeit von Gelenkknorpel unterschiedlichen Belastungen standzuhalten ist auf die Kombination aus Kollagenfasern, die Zugkräften standhalten können, und Proteoglykanen, die Kompressionskräften standhalten können, zurückzuführen (BROOM 1988). Der Gelenkknorpel scheint seine Beschaffenheit an das Ausmaß der einwirkenden Kräfte anzupassen: in Bereichen hoher Belastung ist der Knorpel härter als in Bereichen geringer Belastung (SWANN u. SEEDHOM 1993).

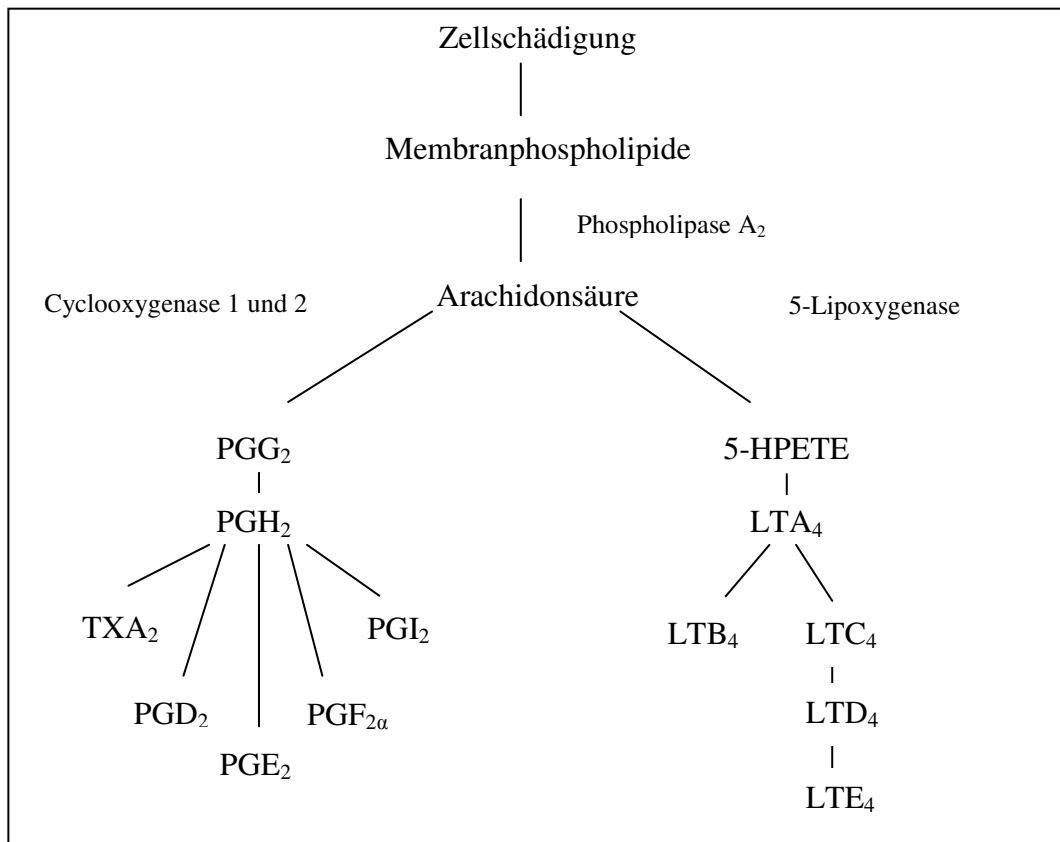
Exzessive Belastung in Bereichen von weichem Gelenkknorpel kann zur Schädigung der Knorpelmatrix und damit zur degenerativen Arthropathie führen (JOHNSTON 1997). Im Anfangsstadium der degenerativen Arthropathie kommt es zu einem Aufrauen des Gelenkknorpels in den belasteten Bereichen auf Grund des Verlusts an Proteoglykanen und der Demaskierung des Kollagengerüsts. Dieser Prozess wird als Fibrillation bezeichnet

## Einleitung

(GREISON et al. 1982; THOMPSON 2007). Die Fibrillation tritt zunächst nur in der oberflächlichen Knorpelschicht auf, bei andauernder Belastung treten schließlich vertikale Fissuren in der tieferen Schicht auf, welche bis zum subchondralen Knochen reichen können (AYDELOTTE u. KUETTNER 1993). Die auf diese Weise beschädigten Chondrozyten und Synovialzellen schütten Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aus, die wiederum zu einer gesteigerten Produktion von Metalloproteinasen führen, welche den Knorpelabbau vorantreiben (JOHNSTON 1997). Die entstehende Imbalance zwischen katabolischen und anabolischen Prozessen bewirkt eine fortschreitende Matrixdegradation (BLUTEAU et al. 2001; TETLOW et al. 2001). Die Abgabe von Knorpelabbauprodukten, von Membranfragmenten beschädigter Chondrozyten sowie von Zytokinen und Eikosanoiden ins Gelenk führt zu Synovitis (NALBANT et al. 2003).

Für die Vermittlung von Entzündung und Schmerz sind aus der Gruppe der Eikosanoide die Prostaglandine und Leukotriene maßgeblich mitverantwortlich, die über die Arachidonsäurekaskade gebildet werden: In Folge der Membranschädigung von Chondrozyten und Synoviozyten kommt es zur Freisetzung von Membranphospholipiden, von denen durch das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> Arachidonsäure abgespalten wird. Vermittelt durch das Enzym Cyclooxygenase entstehen aus der Arachidonsäure über die instabilen Zwischenprodukte Prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) und Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) die Prostaglandine D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2 $\alpha$</sub> , I<sub>2</sub> sowie Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (SMITH u. MARNETT 1991). Auf einem alternativen Abbauweg wird Arachidonsäure durch das Enzym 5-Lipoxygenase zu 5-Hydroperoxiarachidonsäure (5-HPETE) umgesetzt. Dieses wird zunächst zu Leukotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) metabolisiert, aus welchem dann die Leukotriene B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> und E<sub>4</sub> entstehen (JOHNSTON u. FOX 1997) (Abb. 1).

## Einleitung



**Abbildung 1:** Synthese der klinisch relevanten Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane aus Arachidonsäure

Prostaglandine und Leukotriene sind an zahlreichen physiologischen und pathologischen Vorgängen des Körpers beteiligt. Im Gastrointestinaltrakt haben Prostaglandine eine zytoprotektive Wirkung (MILLER 1983; ROBERT et al. 1979; ROBERT et al. 1967): So reduzieren PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> die Sekretion von Magensäure durch die Belegzellen des Magens (ROBERT et al. 1967) und steigern die Durchblutung der Magenschleimhaut (KONTUREK et al. 1980); PGE<sub>2</sub> stimuliert zudem die Freisetzung von viskösem Schleim (JOHANSSON u. KOLLBERG 1979) und Magensäure neutralisierendem Bikarbonat (TAKEUCHI et al. 1999). Das Gefäßsystem betreffend bewirkt PGI<sub>2</sub> eine Vasodilatation (FITZGERALD et al. 1983) und Thrombolysen (SIMMONS et al. 2004) und ist damit der Gegenspieler von TXA<sub>2</sub>, welches eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation hervorruft (MONCADA et al. 1976). PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> hingegen können je nach Gefäßbett eine Vasodilatation oder eine

## Einleitung

Vasokonstriktion bewirken (FITZGERALD et al. 1983). In der Niere führen PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> zu einer Vasodilatation und regulieren so den renalen Blutfluss (SIMMONS et al. 2004); zusätzlich fördern sie die Reninfreisetzung (OSBORN et al. 1984). PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> sind die Prostaglandine, die hauptsächlich verantwortlich sind für die Vermittlung von Entzündung und Schmerz (HIGGS et al. 1978). Sie erhöhen die Gefäßpermeabilität (WILLIAMS u. PECK 1977), sind an der Entstehung vom Erythem beteiligt (SOLOMON et al. 1968) und führen zu Hyperalgesie. Prostaglandine vermitteln Schmerz also nicht direkt, sondern setzen die Reizschwelle der Nozizeptoren herab, so dass die Wirkung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Bradykinin über die sensibilisierten nozizeptiven Rezeptoren potenziert wird (FERREIRA 1972; STOCK et al. 2001). An der Vermittlung von Entzündung ist auch PGD<sub>2</sub> beteiligt, und zwar zum einen bei der Einleitung der frühen Entzündungsphase und zum anderen bei der Beendigung der Entzündungsantwort (SANDIG et al. 2007). LTB<sub>4</sub> hat eine chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten, indem es deren Adhäsion an Endothelzellen stimuliert (HOOVER et al. 1984; SOTER et al. 1983). LTC<sub>4</sub> und LTD<sub>4</sub> bewirken eine Bronchokonstriktion (LEWIS u. AUSTEN 1983) und führen gemeinsam mit LTE<sub>4</sub> zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität (SOTER et al. 1983).

Die am häufigsten eingesetzten antiinflammatorischen Medikamente zur Behandlung der degenerativen Arthropathie sind nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und Glukokortikoide (JOHNSTON u. BUDSBERG 1997; JOHNSTON u. FOX 1997).

Die antiinflammatorische Wirkung von NSAIDs beruht auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, während Kortikosteroide das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> und somit die Bildung von Arachidonsäure, dem Vorläufer von Prostaglandinen und Leukotrienen, hemmen (JOHNSTON u. FOX 1997; VANE 1971). Das Enzym Cyclooxygenase liegt in mindestens zwei Isoformen vor, COX-1 und COX-2 (KUJUBU et al. 1991; MASFERRER et al. 1990; XIE et al. 1991). Die COX-1 wird in fast allen Geweben konstitutiv exprimiert und ist überwiegend physiologisch aktiv, indem sie unter anderem Magenschleimhautschutz, Nierendurchblutung und Gefäßhämostase vermittelt (VANE et al. 1998). Die COX-2 hingegen wird vor allem durch Entzündungsmediatoren wie Serumwachstumsfaktoren, Zytokine und Mitogene induziert (HAZEWINKEL et al. 2008; WILSON et al. 2004).

## Einleitung

Klassische NSAIDs hemmen beide COX-Isoformen, was neben einer antiinflammatorischen und analgetischen Wirkung Nebenwirkungen wie Magenschleimhautirritationen, Leber- und Nierenschädigungen sowie eine verlängerte Blutungszeit nach sich ziehen kann (POLLMEIER et al. 2006). Unter der Annahme, dass die COX-1 überwiegend für die Vermittlung homöostatischer Mechanismen verantwortlich ist, während die COX-2 vor allem eine Rolle bei Entzündungsvorgängen und der damit zusammenhängenden Vermittlung von Schmerz spielt, wurde in der Vergangenheit verstärkt nach Wirkstoffen gesucht, welche möglichst selektiv die COX-2 hemmen.

Entsprechend ihrer Selektivität zur Hemmung der beiden COX-Isoformen, werden NSAIDs in nichtselektive, präferentielle und selektive COX-Inhibitoren unterteilt. Die sogenannte COX-1/COX-2  $IC_{50}$ -Rate gibt die Wirkstoffkonzentrationen an, die benötigt werden um 50 Prozent der jeweiligen Enzymaktivität zu hemmen (LEES 2003). Ein NSAID mit einer COX-1/COX-2  $IC_{50}$ -Rate  $> 1$  hemmt die COX-2 demnach bereits bei geringeren Wirkstoffkonzentrationen als die COX-1. Ein nichtselektiver COX-Inhibitor zeigt keine bedeutsamen Unterschiede in der COX-1- oder COX-2-Hemmung, ein präferentieller COX-2-Inhibitor ist 2-100fach selektiver für COX-2 und ein selektiver COX-2-Inhibitor ist mehr als 100fach selektiver für COX-2 mit fehlender COX-1-Aktivität über ein breites Dosisintervall (HANSON u. MADDISON 2008). So zählt beim Hund Rimadyl<sup>®</sup> mit einer COX-1/COX-2  $IC_{50}$ -Rate zwischen 6,5 und 15 zu den präferentiellen und Previcox<sup>®</sup> mit einer COX-1/COX-2  $IC_{50}$ -Rate von 350-430 zu den selektiven COX-2-Inhibitoren, während Phen-Pred<sup>®</sup> mit einer COX-1/COX-2  $IC_{50}$ -Rate von etwa 0,6 für Phenylbutazon und unter Einbeziehung der inhibitorischen Wirkung von Prednisolon auf die Phospholipase A<sub>2</sub> und zusätzlich auf die COX-2 zu den nichtselektiven COX-Inhibitoren zählt (BRIDEAU et al. 2001; CROFFORD 1997; LI et al. 2004; MASFERRER u. SEIBERT 1994; MCCANN et al. 2004; RICKETTS et al. 1998).

Die Vermutung, dass mit höherer COX-2-Selektivität und gleichzeitig geringerer Beeinflussung der COX-1 die Verträglichkeit und gegebenenfalls auch die Wirksamkeit eines NSAIDs zunimmt, ist als solche allerdings nicht mehr haltbar.

So lassen die Ergebnisse einiger Studien vermuten, dass die COX-1 neben ihrer physiologischen Funktion zu einem gewissen Maß auch am Entzündungsgeschehen beteiligt ist, da sie, wenn auch nur in geringem Ausmaß, auch in entzündetem Gewebe exprimiert wird

## Einleitung

(SIEGLE et al. 1998; WALLACE et al. 1998). REDDY et al. (1997) konnten zeigen, dass die PGD<sub>2</sub>-Produktion innerhalb der ersten 30 Minuten nach einem inflammatorischen Stimulus fast ausschließlich von COX-1 abhängt. Auch innerhalb der darauffolgenden 2-4 Stunden trägt die COX-1 noch zur PGD<sub>2</sub>-Produktion bei, wenn auch die mehrheitliche Produktion zu diesem Zeitpunkt bereits auf einer gesteigerten COX-2-Expression beruht.

Genauso wie gezeigt werden konnte, dass die COX-1 die frühe Phase des Entzündungsgeschehens fördert, gibt es Hinweise dafür, dass die COX-2 gegen Ende einer inflammatorischen Antwort antiinflammatorische Prostaglandine (PGD<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub>) anstelle von proinflammatorischen Prostaglandinen (PGE<sub>2</sub>) produziert und dass eine COX-2-Inhibition zu diesem Zeitpunkt zu einem Persistieren der Entzündung führt (GILROY et al. 1999). Desweiteren wird die COX-2 in einigen Geweben wie ZNS (BEICHE et al. 1996; PERI et al. 1995), Niere (HARRIS et al. 1994; KHAN et al. 1998; KOMHOFF et al. 1997), und Genitaltrakt (CHAKRABORTY et al. 1996; GIBB u. SUN 1996; Lim et al. 1997; SAWDY et al. 1997) auch konstitutiv exprimiert und erfüllt dort homöostatische Funktionen, welche durch eine COX-2-Hemmung beeinträchtigt werden. REUTER et al. (1996) konnten in einem Rattenmodell einer Colitis zeigen, dass die Anwendung eines selektiven COX-2-Hemmers zu einer signifikanten Hemmung der mukosalen Prostaglandinsynthese und einer deutlichen Verschlimmerung der Colitis bis hin zur Perforation führte. Auch bei Hunden führte die Anwendung präferentieller und selektiver COX-2-Inhibitoren zu Perforationen des Gastrointestinaltraktes, insbesondere wenn Dosisempfehlungen nicht eingehalten wurden oder wenn die Präparate parallel mit anderen NSAIDs oder Glukokortikoiden verabreicht wurden (DUERR et al. 2004; ENBERG et al. 2006; LASCELLES et al. 2005a; MOREAU et al. 2005; REED 2002). In einem Rattenmodell führte eine selektive COX-2-Inhibition nachweislich zu einer langsameren Heilung gastrointestinaler Schleimhautläsionen (MIZUNO et al. 1997; REUTER et al. 1996). Die langsamere Heilung gastrointestinaler Schleimhautläsionen unter COX-2-Inhibition konnten GOODMAN et al. (2009) auch bei Hunden nachweisen.

Da die genaue Relation der Beteiligung von COX-1 und COX-2 an homöostatischen und inflammatorischen Mechanismen noch nicht geklärt scheint, stellt sich die Frage, inwieweit die COX-Selektivität eines NSAIDs mit dessen Sicherheit in Bezug auf Nebenwirkungen zusammenhängt und ob ein Zusammenhang zwischen COX-Selektivität und Wirksamkeit eines NSAIDs besteht. In einer Studie von POLLMEIER et al. (2006) am Hund wurde die

## Einleitung

Wirksamkeit von Previcox® höher eingestuft als die des Rimadyls®. Im Gegensatz dazu zeigen aber langjährige Erfahrungen aus der Humanmedizin, dass nichtselektive NSAIDs und selektive COX2-Hemmer eine vergleichbare Wirksamkeit haben (BOMBADIER et al. 2000; FITZGERALD u. PATRONO 2001; SILVERSTEIN et al. 2000; WRIGHT 2002).

Das fortgeschrittene Stadium der degenerativen Arthropathie ist verbunden mit chronischen Schmerzen (GENEVOIS 2009). Die Gewebeschädigung und fortlaufende Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im Gelenk führen zur peripheren Sensibilisierung, einer erhöhten Sensibilität peripherer Nozizeptoren für Schmerzstimuli. Diese Herabsetzung der Reizschwelle der Nozizeptoren führt zu einer erhöhten Schmerzempfindung gegenüber normalerweise nicht (Allodynie) oder nur gering (Hyperalgesie) schmerzhaften Stimuli (MUIR 2009). Eine anhaltende periphere Sensibilisierung zieht eine zentrale Sensibilisierung, eine erhöhte Erregbarkeit von Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, nach sich (INNES et al. 2010a; MENÉTREY u. BESSON 1982; NEUGEBAUER u. SCHAIBLE 1990). Es wurde gezeigt, dass NSAIDs diesen Prozess hemmen können, so dass eine Langzeitanwendung von NSAIDs zu einer nachhaltigen Rückführung der Entwicklung einer peripheren und zentralen Sensibilisierung und somit zu einer reduzierten Schmerzempfindung führen sollte (INNES et al. 2010a; VEIGA et al. 2004). Die bessere Schmerzkontrolle bei einer Langzeitanwendung von NSAIDs stellt den zentralen Ansatzpunkt bei der Therapie der degenerativen Arthropathie dar: Gelenkschmerz zieht eine verminderte Gelenknutzung nach sich, was wiederum zur Muskelatrophie führt. Durch die verringerte Muskelmasse erhöht sich der mechanische Druck auf Gelenkkapsel, -bänder und -knorpel. Die Knorpelschädigung bewirkt die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, welche zur Herabsetzung der Reizschwelle der Nozizeptoren und damit zu Hyperalgesie führen. Folglich führen bereits minimale Stimuli im periartikulären Gewebe zu Schmerz, was wiederum zu einer verminderten Gelenknutzung und zunehmenden Muskelatrophie führt (JOHNSTON 1997). Ziel einer Langzeittherapie der degenerativen Arthropathie mit NSAIDs ist es, diesen Teufelskreis zu durchbrechen. Aktuellen Empfehlungen zufolge sollte die Therapie fortgeschrittener Stadien der degenerativen Arthropathie eine Behandlung mit NSAIDs über mindestens 6 Wochen umfassen (GENEVOIS 2009). Da die Anwendung von NSAIDs mit potentiellen Nebenwirkungen verbunden ist, stellt sich allerdings die Frage nach der Verträglichkeit von NSAIDs bei einer solch langen Anwendungsdauer.

## Einleitung

Neben ihrer Verwendung zur Behandlung chronischer Schmerzen kommen NSAIDs auch bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen zum Einsatz (GRISNEAUX et al. 1999; LASCELLES et al. 1998; MATHEWS et al. 2001). Die Zerstörung von Gewebe und Nerven führt zur Sensibilisierung und Erregung von Nozizeptoren in der Peripherie und damit zum akuten Schmerzerlebnis (URE et al. 1992). Im Rahmen der Meran-Konferenz über Schmerz nach Chirurgie und Trauma wurde akuter Schmerz folgendermaßen definiert: „Akuter postoperativer Schmerz wird durch eine Inzision oder ihre Folgen hervorgerufen. Der Höhepunkt des Schmerzes liegt dabei in den ersten postoperativen Wochen, anschließend nimmt er bis zum 0-Niveau ab. Schmerz, der über den ersten postoperativen Monat bestehen bleibt, muss als chronisch angesehen werden und bedarf anderer Behandlungsweisen.“ (NEUGEBAUER u. TROIDL 1989). Der Grad postoperativer Schmerzen ist vor allem abhängig von der Art des operativen Eingriffs: während Operationen wie Thorakotomien, Gliedmaßenamputationen oder Gehörgangsablationen mit starken Schmerzen verbunden sind, werden Kastrationen, Ovariohysterektomien oder auch Operationen zur Versorgung eines Kreuzbandrisses mit moderaten Schmerzen verbunden (HENKE u. ERHARDT 2001). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass NSAIDs effektiv bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen im Zusammenhang mit der chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur sind (GRISNEAUX et al. 1999; HORSTMAN et al. 2004; LAREDO et al. 2004).

Eine Kreuzbandruptur ist die häufigste Ursache von Hinterhandlahmheiten beim Hund und wird seit langem als ein Bona-Fide-Modell der degenerativen Arthropathie bei Hunden angesehen (COMERFORD et al. 2011; BRANDT et al. 1991a; BRANDT et al. 1991b; POND u. NUKI 1973). MCDEVITT et al. (1977) konnten zeigen, dass bereits eine Woche nach experimenteller Durchtrennung des Kreuzbandes degenerative Veränderungen wie eine Aufrauung des Gelenkknorpels oder Osteophytenbildung auftreten. Da eine Kreuzbandruptur nur selten traumatisch bedingt auftritt, sondern üblicherweise die Folge einer Degeneration des Ligaments ist, zeigt die Mehrzahl der Hunde mit Kreuzbandriss bereits bei der Erstvorstellung in Praxis oder Klinik Anzeichen einer degenerativen Arthropathie (BENNETT et al. 1988; PAATSAMA 1988; VASSEUR 1985). Auf Grund der degenerativen Natur der Erkrankung und der damit assoziierten chronischen Schmerzen stellt sich die Frage,



## Einleitung

ob eine ausschließliche Therapie der akuten postoperativen Schmerzen ausreichend ist, um eine dauerhafte Schmerzfreiheit der Patienten zu erzielen.

Ziel der vorliegenden Studie war daher der klinische Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> als NSAIDs mit unterschiedlicher COX-1/COX-2-Selektivität bei Hunden. Im Rahmen der ersten Teilstudie wurde die Wirksamkeit bei der Linderung chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Gonarthropathie nach bereits länger zurück liegender Kreuzbandoperation untersucht und im Rahmen der zweiten Teilstudie wurde zum einen die Wirksamkeit bei der Linderung akuter postoperativer Schmerzen im Zusammenhang mit der chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur und zum anderen die Wirksamkeit bei der Linderung chronischer Schmerzen verbunden mit der auch bei diesen Patienten existierenden degenerativen Gonarthropathie eruiert. Dabei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Stärke der analgetischen Effekte eines NSAIDs nimmt mit steigender COX2-Selektivität zu
2. Die Nebenwirkungen nehmen mit steigender COX2-Selektivität ab und
3. Auf Grund der degenerativen und chronischen Natur einer Kreuzbandruptur ist eine Schmerztherapie in der akuten postoperativen Phase allein nicht ausreichend um bei Hunden, die einer Operation zur chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur unterzogen werden, eine dauerhafte Schmerzfreiheit zu gewährleisten.

## 2. Manuskript I

### **Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> bei der Behandlung der degenerativen Gonarthropathie des Hundes**

Comparison of efficacy and compatibility of Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup> in the treatment of stifle osteoarthritis in dogs

Sonja Möller<sup>1</sup>, Katharina Imholt<sup>1</sup>, Reinhard Mischke<sup>1</sup>, Karl Rohn<sup>2</sup>, Sabine Kramer<sup>1</sup>

Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>1</sup>

Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>2</sup>

## 2.1 Zusammenfassung

Zielsetzung dieser randomisierten Doppelblindstudie war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit dreier NSAIDs mit unterschiedlicher COX1/COX2-Selektivität bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie im Rahmen einer Langzeitevaluation. Zu diesem Zweck wurden 44 Hunde mit degenerativer Gonarthropathie nach länger zurück liegender Kreuzbandrissoperation untersucht. Die Patienten wurden einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten das entsprechende Medikament über einen Zeitraum von acht Wochen, anschließend wurde das Präparat über zwei Wochen ausgeschlichen. Die Patienten wurden vier, acht und zwölf Wochen nach Beginn der Medikation nachuntersucht. Zu diesen Zeitpunkten wurden eine Ganganalyse auf dem Laufband mit Beurteilung der vertikalen Bodenreaktionskräfte (GRF), eine orthopädische Beurteilung durch Tierarzt und Patientenbesitzer sowie eine Blut- (Hämatologie und klinisch-chemische Parameter), Kot- (okkultes Blut) und Urinuntersuchung (UPC) durchgeführt. Innerhalb der drei Behandlungsgruppen zeigte sich die größte Verbesserung der GRF im Zeitverlauf in der Rimadyl®-Gruppe. Hinsichtlich der orthopädischen Beurteilung durch den Tierarzt zeigte sich in Woche 4 eine signifikante Verbesserung der Gesamtscores für Rimadyl® und in Woche 8 für Rimadyl® und Previcox®. Der Gesamtscore der Besitzerbeurteilung besserte sich signifikant in den Wochen 2 bis 12 für Rimadyl®, in den Wochen 1 bis 12 für Previcox® und in den Wochen 2 bis 4 für Phen-Pred®.

Im Gruppenvergleich zeigte Phen-Pred® in Woche 4 signifikant niedrigere Werte der maximalen vertikalen Kraft und des vertikalen Impulses als Rimadyl® und Previcox®. Bezüglich der Besitzerbeurteilung wies Rimadyl® in den Wochen 5 und 6 gegenüber Previcox® und in den Wochen 1 bis 6 gegenüber Phen-Pred® einen signifikant höheren Gesamtscore auf.

Phen-Pred® schien somit am effektivsten bei der Behandlung der degenerativen Gonarthropathie des Hundes bei einem Anwendungszeitraum von 8 Wochen, da es sich zu einzelnen Zeitpunkten im Hinblick auf einzelne ganganalytische Parameter sowie die subjektive Beurteilung durch den Patientenbesitzer signifikant besser darstellte als Rimadyl® und Previcox®. Mit einer experimentellen Ereignisrate von 1,2 zeigte die Phen-Pred®-Gruppe allerdings auch die höchste Inzidenz an Nebenwirkungen.

**Schlüsselwörter:** Nichtsteroidale Antiphlogistika, Schmerz, Ganganalyse, Nebenwirkungen

## 2.2 Summary

The aim of this randomized double-blind study was to compare the long-term efficacy and safety of three NSAIDs with different COX1/COX2 selectivity in the treatment of canine osteoarthritis. For this purpose, 44 dogs with stifle osteoarthritis after surgery for cranial cruciate ligament rupture, which was carried out a longer time ago, were examined. The patients were assigned to one of the three treatment groups and were given the according medication for a period of eight weeks; afterwards, it was tapered over a period of two weeks. The patients were reexamined four, eight and twelve weeks after the beginning of drug administration. At these times gait analysis on a treadmill with evaluation of vertical ground reaction forces (GRF), an orthopaedic evaluation by the veterinary investigator and the owner as well as blood (haematology and biochemical parameters), faeces (occult blood) and urine analyses (UPC) were performed.

Within the treatment groups the greatest improvement over time concerning GRF was seen in Rimadyl. As for the orthopaedic evaluation by the veterinary investigator there was a significant improvement of overall scores for Rimadyl in week 4 and for Rimadyl<sup>®</sup> and Previcox<sup>®</sup> in week 8. The overall score of the evaluation by the owner improved significantly in weeks 2 to 12 for Rimadyl, in weeks 1 to 12 for Previcox and in weeks 2 to 4 for Phen-Pred.

Comparison of treatment groups evinced significantly lower values of peak vertical force and vertical impulse for Phen-Pred in week 4 compared to Rimadyl und Previcox. In terms of the evaluation by the owner Rimadyl had significantly higher overall scores in weeks 5 and 6 compared to Previcox and in weeks 1 to 6 compared to Phen-Pred.

Thus, Phen-Pred appeared to be most effective in alleviating chronic osteoarthritic pain, as it came off significantly better than carprofen and firocoxib at certain time spots concerning certain parameters of gait analysis or evaluation by the owners. However, with an experimental event rate of 1.2 the highest incidence of adverse reactions was also seen in Phen-Pred<sup>®</sup> patients.

**Keywords:** nonsteroidal antiinflammatory drugs, pain, gait analysis, adverse reaction

### 2.3 Einleitung

Die degenerative Arthropathie ist eine progressive Gelenkerkrankung, charakterisiert durch Zerstörung von Gelenkknorpel, Knochenumbau, Osteophytenbildung, Entzündung und Schmerz (Johnston, 1997). Die am häufigsten eingesetzten antiinflammatorischen Medikamente zur Behandlung der degenerativen Arthropathie sind nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und Kortikosteroide (Johnston und Fox, 1997). Die antiinflammatorische Wirkung von NSAIDs beruht auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase, während Kortikosteroide das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> und somit die Bildung von Arachidonsäure, dem Vorläufer von Prostaglandinen und Leukotrienen, hemmen (Johnston und Fox, 1997; Vane, 1971). Das Enzym Cyclooxygenase liegt in mindestens zwei Isoformen vor, COX-1 und COX-2 (Kujubu et al., 1991; Masferrer et al., 1990; Xie et al., 1991). Die COX-1 wird in fast allen Geweben konstitutiv exprimiert und ist überwiegend physiologisch aktiv; so vermittelt sie unter anderem Magenschleimhautschutz, Nierendurchblutung und Gefäßhämostase (Vane et al., 1998). Die COX-2 stellt überwiegend eine durch Entzündungsmediatoren induzierbare Form des Enzyms dar (Hazewinkel et al., 2008; Wilson et al., 2004), in einigen Geweben wie ZNS, Niere und Genitaltrakt wird sie aber auch konstitutiv exprimiert (Chakraborty et al., 1996; Harris et al., 1994; Peri et al., 1995). Grundsätzlich hemmen NSAIDs beide COX-Isoformen und können durch die Inhibition sowohl homöostatisch wirksamer als auch proinflammatorischer Prostaglandine und der damit zusammenhängenden engen therapeutischen Breite zum Auftreten von Nebenwirkungen wie Magenschleimhautirritationen, Leber- und Nierenschädigungen sowie einer verlängerten Blutungszeit führen (Pollmeier et al., 2006). In der Vergangenheit wurde vermehrt nach Wirkstoffen gesucht, welche möglichst selektiv die COX-2 hemmen und somit analgetisch und antiinflammatorisch wirken ohne unerwünschte Effekte auf durch COX-1 vermittelte homöostatische Mechanismen. Die Selektivität eines NSAIDs zur Hemmung von COX-1 bzw. COX-2 wird als COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>-Rate angegeben (Lees, 2003). Hierbei werden die Konzentrationen eines Wirkstoffes, die benötigt werden um 50 Prozent der jeweiligen Enzymaktivität zu hemmen, einander gegenübergestellt. Eine COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>-Rate > 1 deutet darauf hin, dass die COX-2 bereits bei geringeren Wirkstoffkonzentrationen gehemmt wird als die COX-1. Mit einer COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>-Rate zwischen 6,5 und 15 zählt

Rimadyl® zu den präferentiellen und Previcox® mit einer COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>-Rate von 350-430 zu den selektiven COX-2-Inhibitoren, während Phen-Pred® mit einer COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>-Rate von etwa 0,6 für Phenylbutazon und unter Einbeziehung der inhibitorischen Wirkung von Prednisolon auf die Phospholipase A<sub>2</sub> und zusätzlich auf die COX-2 zu den nichtselektiven COX-Inhibitoren zählt (Brideau et al., 2001; Crofford, 1997; Li et al., 2004; Masferrer und Seibert, 1994; McCann et al., 2004; Ricketts et al., 1998).

Das fortgeschrittene Stadium der degenerativen Arthropathie ist verbunden mit chronischen Schmerzen (Genevois, 2009). Durch die Prozesse der peripheren und schließlich auch zentralen Sensibilisierung kommt es zu einer Herabsetzung der Reizschwelle von Nozizeptoren und dadurch zur Hyperalgesie (Innes et al., 2010a; Muir, 2009). Der anhaltende Schmerz bewirkt eine verminderte Gelenkbelastung und Muskelatrophie. Letztere führt zu einer stärkeren Belastung von Gelenkkapsel, -bändern und -knorpel, so dass es schließlich zur weiteren Schädigung dieser Strukturen kommt (Johnston, 1997). Um diesen Circulus vitiosus zu durchbrechen, ist eine Langzeittherapie der degenerativen Arthropathie mit NSAIDs erforderlich, die eine bessere Schmerzkontrolle erlaubt, eine größere Verbesserung der Mobilität bewirkt und den Krankheitsprozess durch eine verbesserte Gelenknutzung, die beispielsweise zu einer Reduktion der Muskelatrophie führt, potentiell verlangsamt (Innes et al., 2010a). Aktuellen Empfehlungen zufolge sollte sich eine solche Langzeittherapie über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen erstrecken (Genevois, 2009). In diesem Zusammenhang stellt sich allerdings die Frage, wie sicher die Anwendung von NSAIDs über einen solch langen Behandlungszeitraum ist.

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl® und Previcox® bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (Hanson et al., 2006; Mansa et al., 2007; Moreau und Dupuis, 2003; Pollmeier et al., 2006; Raekallio und Hielm-Bjorkman, 2006; Ryan et al., 2006). Der Autorin ist allerdings lediglich eine Langzeitstudie bekannt, in welcher ein direkter Vergleich zwischen Rimadyl® und Previcox® gezogen wurde (Pollmeier et al., 2006), wobei Previcox® bei vergleichbarer Verträglichkeit eine bessere Wirksamkeit aufwies als Rimadyl®. Für die Langzeitanwendung von Phen-Pred® zur Behandlung der degenerativen Arthropathie existieren nach Wissen der Autorin bisher keine Literaturangaben, aber in Kurzzeitstudien konnten auch diesem Präparat

eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt werden (Engelke et al., 1995; Kietzmann et al., 1996).

Ziel der vorliegenden Studie war daher der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> am Beispiel der degenerativen Gonarthropathie des Hundes im Rahmen einer Langzeitevaluation. Dabei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Stärke der analgetischen Effekte eines NSAIDs nimmt mit steigender COX2-Selektivität zu und
2. die Nebenwirkungen nehmen mit steigender COX2-Selektivität ab.

## 2.4 Material und Methoden

### 2.4.1 Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 44 Hunde unterschiedlicher Rassen, Alters- und Gewichtsklassen mit degenerativer Gonarthropathie untersucht (Tab.1). Die Gonarthropathie war Folge eines Kreuzbandrisses, welcher mittels Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO), Kapselraffung mit Fasziendopplung (KR) oder lateraler Fadenzügelung (FZ) versorgt worden war. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation auch Meniskusläsionen, so dass eine segmentelle Resektion des kaudalen Horns des Innenmeniskus vorgenommen worden war. Die Tabellen 1.1 – 1.3 geben einen Überblick über die klinischen Daten der Patienten in den drei Behandlungsgruppen.

**Tabellen 1.1 - 1.3:** Verteilung von Rasse, Gewicht (kg) und Alter (Jahre) sowie angewandte Operationsmethode, vergangene Zeit seit der Operation (Monate), Lahmheitsdauer (Monate), Lahmheitsgrad zu Studienbeginn und Arthrosegrad der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> oder Phen-Pred<sup>®</sup>

1.1	Rimadyl <sup>®</sup>							
	Rasse	Gewicht	Alter	OP	Z.p.OP	LHD	LG	AG
	Dogo Canario	43	10	KR	37	37	2	2
	Schäferhund	42	4	FZ	4	4	4	1
	Bernhardiner	69	6	FZ	55	12	2	2
	Deutsch Kurzsh.	30	7	FZ	26	26	2	2
	Retriever	33,15	8	KR	25	19	2	3
	Mischling	46	9	KR	46	12	2	2
	Labrador	39	4	TPLO	31	31	4	3
	Retriever	30	6	TPLO	11	11	4	2
	Retriever	32,1	6	KR	14	14	2	1
	Mischling	39	2	KR	16	16	2	1
	Mischling	38,4	9	KR	3	3	2	3
	Mischling	31,8	7	KR	5	5	4	2
	Retriever	51,6	6	KR	54	12	2	3
<b>MW</b>		<b>40,4</b>	<b>6,5</b>		<b>25,2</b>	<b>15,5</b>	<b>2,6</b>	<b>2,08</b>
<b>SA</b>		<b>10,8</b>	<b>2,3</b>		<b>18,5</b>	<b>10,3</b>	<b>1,0</b>	<b>0,76</b>

# Manuskript I

1.2	Previcox®							
	Rasse	Gewicht	Alter	OP	Z.p.OP	LHD	LG	AG
	Mischling	9,1	8	KR	27	12	2	1
	Schnauzer	21,8	9	KR	15	9	4	1
	Mischling	31	4	FZ	21	21	4	2
	Schnauzer	54,1	7	TPLO	25	22	2	2
	Bobtail	46	8	TPLO	38	35	2	2
	Boerboel	43	8	TPLO	46	1,5	2	2
	Mischling	41,6	3	KR	9	9	2	2
	Retriever	42,5	8	KR	3	3	4	2
	Bern. Sennenh.	38,5	7	TPLO	8	12	2	2
	Dobermann	33	9	FZ	62	12	2	3
	Airdale Terrier	26	10	FZ	38	38	2	2
	Dogo Canario	33,6	5	FZ	33	32	2	3
	Schäferhund	44	9	FZ	48	36	2	3
	Schäferhund	40,7	9	TPLO	69	12	4	2
	Bern. Sennenh.	53,3	3	FZ	18	12	2	2
	Bord. Dogge	62	6	TPLO	13	1	2	2
<b>MW</b>		<b>38,8</b>	<b>7,1</b>		<b>29,6</b>	<b>16,7</b>	<b>2,5</b>	<b>2,07</b>
<b>SA</b>		<b>13,1</b>	<b>2,2</b>		<b>19,5</b>	<b>12,5</b>	<b>0,9</b>	<b>0,59</b>
1.3	Phen-Pred®							
	Rasse	Gewicht	Alter	OP	Z.p.OP	LHD	LG	AG
	Boxer	35,7	4	TPLO	13	1	2	2
	Mischling	28	3	FZ	16	16	4	2
	Retriever	32	8	KR	22	16	2	3
	Boxer	28,5	11	FZ	69	69	6	4
	Schäferhund	30,8	11	KR	49	12	2	4
	Mischling	13,7	9	KR	21	12	2	1
	Schäferhund	34,2	2	KR	1	1	2	1
	Rottweiler	32	7	FZ	51	51	4	2
	Deutsch Drahth.	31	11	FZ	70	58	2	3
	JRT	9,8	6	KR	13	2	4	1
	Retriever	32,1	6	KR	11	11	2	1
	Schnauzer	53	6	TPLO	23	20	2	2
	Retriever	30	6	TPLO	10	10	4	2
	Dogo Canario	33,6	6	FZ	33	32	2	3
	Schnauzer	10,1	5	TPLO	5	5	2	1
<b>MW</b>		<b>29</b>	<b>6,7</b>		<b>27,1</b>	<b>21,1</b>	<b>2,8</b>	<b>2,13</b>
<b>SA</b>		<b>11</b>	<b>2,8</b>		<b>22,4</b>	<b>21,6</b>	<b>1,3</b>	<b>1,06</b>

MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, OP = Operationsmethode, KR = Kapselraffung mit Fasziendopplung, FZ = laterale Fadenzügelung, TPLO = Tibial Plateau Leveling Osteotomie, Z.p.OP = Zeit post OP, LHD = Lahmheitsdauer, LG = Lahmheitsgrad zu Studienbeginn, AG = Arthrosegrad zu Studienbeginn

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten eine durch Ganganalyse auf einem Laufband bestätigte Hinterhandlahmheit aufweisen, deren Ursache auf Grund radiologischer oder klinischer Hinweise im Kniegelenk lag. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Hunde mit weiteren orthopädischen Erkrankungen, gastrointestinalen Erkrankungen, Blutungsstörungen, beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion sowie Hunde, die innerhalb der letzten 7 Tage mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, innerhalb der letzten 14 Tage mit



Kurzzeitkortikosteroiden oder innerhalb der letzten 30 Tage mit Mittel- oder Langzeitkortikosteroiden behandelt worden waren.

#### **2.4.2 Studienprotokoll**

Die Studie wurde als randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt.

Die Patienten wurden einer von drei Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe 1 Carprofen (Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer GmbH, D), Gruppe 2 Firocoxib (Previcox<sup>®</sup>, Merial GmbH, D) oder Gruppe 3 Phenylbutazon-Prednisolon (Phen-Pred<sup>®</sup>, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, D). Patienten aus Gruppe 1 erhielten Carprofen-Kautabletten in einer Dosierung von 4 mg/kg KGW 1x tgl. p.o., Patienten aus Gruppe 2 erhielten Firocoxib-Kautabletten in einer Dosierung von 5 mg/kg KGW 1x tgl. p.o. und Patienten aus Gruppe 3 erhielten Phenylbutazon-Prednisolon-Tabletten in einer Dosierung von 1 Tabl./15 kg KGW ( $\triangleq$  3,33 mg Phenylbutazon/kg KGW und 0,1 mg Prednisolon/kg KGW) 2x tgl. p.o. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über 10 Wochen, wobei die Tabletten über 8 Wochen in der oben angegebenen Dosierung verabreicht und anschließend durch Halbierung der Ausgangsdosis in Woche 9 und Viertelung der Ausgangsdosis in Woche 10 ausgeschlichen wurden. Die Tabletten wurden von einem ausgewiesenen Klinikmitarbeiter in einheitlichen Behältnissen mit entsprechender Dosierungsanleitung an die Patientenbesitzer ausgehändigt. Die Besitzer wurden angehalten, nicht mit dem untersuchenden Tierarzt über die Medikamentendosierung zu sprechen um sicherzustellen, dass weder Patientenbesitzer noch Untersucher Kenntnis von der Behandlungsgruppe hatten. Bei Erstvorstellung sowie nach 4, 8 und 12 Wochen wurden die Patienten im Hinblick auf folgende Parameter untersucht: Ganganalyse auf dem Laufband, orthopädische Beurteilung durch Tierarzt und Patientenbesitzer, radiologische Untersuchung, Blut-, Urin- und Kotanalyse.

#### **2.4.2.1 Ganganalyse auf dem Laufband**

Es erfolgte eine Untersuchung der vertikalen Bodenreaktionskräfte mit einem instrumentierten Laufband (Bertec Corporation, Modell TM-07-B, Columbus, USA) bei einer Messfrequenz von 1000 Hertz und eine anschließende Datenanalyse mit Hilfe des Computerprogramms Vicon Nexus<sup>®</sup> (Vicon Motion Systems Ltd, Oxford, UK).

Das Laufband besteht aus vier separaten Riemen mit darunter angeordneten Kraftmessplatten, mit Hilfe derer die Kräfte jeder Gliedmaße einzeln erfasst werden können. Die Patienten wurden je nach Größe bei einer Laufgeschwindigkeit von 0,5 bzw. 0,65 m/s untersucht, indem durchschnittlich 4 – 8 Aufnahmen à 20 Sekunden angefertigt wurden. Für die Auswertung wurde eine Folge von 10 konsekutiven Schritten gewählt, bei denen alle Pfoten auf den zugehörigen Laufbandriemen fußen. Die Schritte wurden im Hinblick auf die maximale vertikale Kraft (PVF), die mittlere vertikale Kraft (MVF) und den vertikalen Impuls (VI) analysiert. Aus den Daten wurde anhand der Formel  $SIz (\%) = 100 - [(F_l/F_c) * 100]$  ( $F_l$  = Messwert der lahmen Gliedmaße,  $F_c$  = Messwert der kontralateralen Gliedmaße) ein Symmetrieindex für jeden der drei Parameter (PFz, MFz und IFz) errechnet, wobei ein SI von 0% einer absoluten Symmetrie beider Gliedmaßen entsprach (Budsberg et al., 1993; Vobornik et al., 2009). Um einen Vergleich der Daten von Probanden mit unterschiedlichem Körpergewicht zu ermöglichen, wurden die Kräfte in Relation zum Körpergewicht normiert und in Prozent des Körpergewichts (% KGW) ausgedrückt (Budsberg et al., 1987; O'Connor, 1989). Für eine prozentuale Darstellung der Lahmheitsverringerung wurden die Symmetrieindices der Ganganalyse an Tag 0 auf 100% normiert und die Symmetrieindices der Folgeuntersuchungen entsprechend angepasst.

### 2.4.2.2 Orthopädische Beurteilung durch den Tierarzt

Anhand eines Scoringsystems erfolgte eine Lahmheitsevaluierung durch den untersuchenden Tierarzt. Zusätzlich wurde das Kniegelenk hinsichtlich Palpations- und Manipulationsschmerz, periartikulärer Verdickung und Krepitation beurteilt (Abb. 1).

In Anlehnung an Pollmeier et al. (2006) wurde für jeden Patienten zu jedem der vier Untersuchungszeitpunkte ein Gesamtscore errechnet, der sich aus der Addition der für die einzelnen Parameter vergebenen Punkte ergab.

Um die Bedeutung der Lahmheit für das klinische Bild zu betonen, wurde der erteilte Lahmheitsscore mit dem Faktor 2 multipliziert. Nahm der Gesamtscore im Verhältnis zum Ausgangsscore ab, so wurde dies als „Verbesserung“ gewertet; nahm er dagegen zu oder blieb er gleich, so wurde dies als „keine Verbesserung“ gewertet. Daraus ergab sich die Anzahl der Hunde pro Gruppe, die unter der Therapie eine Verbesserung zeigten.

<b><u>I. Lahmheit (x2)</u></b>		<b><u>II. Reaktion auf Palpation</u></b>		<b><u>III. Periartikuläre Verdickung</u></b>	
Keine Lahmheit erkennbar	0	Keine Reaktion	0	Nicht verdickt	0
Lahmheit gerade sichtbar	1	Dreht den Kopf	1	Etwas verdickt	1
Lahmheit deutlich sichtbar	2	Zieht Bein weg/winselt	2	Deutlich verdickt	2
Hüpfen auf drei Beinen mit abwechselnder Belastung der betroffenen Extremität	3	Versucht zu beißen	3	Hochgradig verdickt	3
Hüpfen auf drei Beinen, vollständige Entlastung	4				
<b><u>IV. Flexion/Extension</u></b>		<b><u>V. Krepitation</u></b>			
Nicht schmerzhaft	0	Keine Krepitation bei passiver Bewegung des Gelenks			0
Schmerzhaft bei maximaler Flexion/Extension	1	Gelegentlich geringgradige Krepitation in den letzten Phasen der Flexion/Extension			1
Schmerzhaft bei minimaler Flexion/Extension	2	Phasenweise mittelgradige Krepitation bei Flexion/Extension			2
Schmerzhaft bei jeglicher Manipulation	3	Hochgradige Krepitation in allen Bewegungsphasen			3

**Abbildung 1:** Scoringsystem zur subjektiven orthopädischen Beurteilung der Patienten mit degenerativer Arthropathie durch den Tierarzt [modifiziert nach Pollmeier et al. (2006)]

### 2.4.2.3 Orthopädische Beurteilung durch den Patientenbesitzer

Die Patientenbesitzer wurden gebeten bis einschließlich Woche 8 in wöchentlichem Abstand sowie in Woche 12 einen Beurteilungsbogen bezüglich Lahmheit, Bereitwilligkeit zur Bewegung, Problemen beim Hinlegen, Aufstehen, nach dem Ruhen und nach Bewegung auszufüllen sowie Art und Zeitpunkt des Auftretens etwaiger Nebenwirkungen zu notieren (Abb. 2). Wie die subjektive orthopädische Beurteilung durch den Tierarzt erfolgte auch die Besitzerbeurteilung anhand eines Scoringsystems; die Auswertung erfolgte analog zur Beurteilung durch den Tierarzt.

<u>Lahmheit (x2)</u>		<u>Bereitwilligkeit zur Bewegung</u>	
keine Lahmheit erkennbar	0	sehr bereitwillig	0
Lahmheit gerade sichtbar	1	bereitwillig	1
Lahmheit deutlich sichtbar	2	zögernd	2
Hüpfen auf 3 Beinen mit abwechselnder Belastung des betroffenen Beines	3	widerstrebend	3
Hüpfen auf 3 Beinen, vollständige Entlastung	4	bewegt sich gar nicht	4
<u>Der Hund...</u>		<u>Ausmaß, zu welchem der Hund...</u>	
<b>...legt sich hin...</b> mit Leichtigkeit/problemlos		<b>...Probleme hat, sich nach dem Ruhen zu bewegen</b>	
	0	keine Probleme	0
vorsichtig	1	sehr selten	1
verzögert	2	hin und wieder	2
mit Schwierigkeiten	3	meistens	3
mit großen Schwierigkeiten	4	immer	4
<b>...steht aus der Liegeposition auf...</b>		<b>...Probleme hat, sich nach Aktivität zu bewegen</b>	
	0	keine Probleme	0
mit Leichtigkeit	0	sehr selten	1
vorsichtig	1	hin und wieder	2
verzögert	2	meistens	3
mit Schwierigkeiten	3	immer	4
mit großen Schwierigkeiten	4		

**Abbildung 2:** Scoringsystem zur subjektiven orthopädischen Beurteilung der Patienten mit degenerativer Arthropathie durch den Patientenbesitzer [modifiziert nach Pollmeier et al. (2006) und Hielm-Björkman et al. (2003)]

### 2.4.2.4 Radiologische Untersuchung

Zwecks Evaluation des Arthrosegrades zu Studienbeginn wurden Röntgenbilder des betroffenen Kniegelenks in medio-lateralem und posterior-anteriorem Strahlengang angefertigt. Es erfolgte eine Beurteilung der Osteophytenbildung anhand einer fünfstufigen ordinalen Skala (Likert-Skala), bei der „0“ für keine, „1“ für geringgradige, „2“ für mittelgradige, „3“ für hochgradige und „4“ für höchstgradige Osteophytenbildung steht (für die Beurteilung siehe Rayward et al., 2004).

#### **2.4.2.5 Blut-, Urin- und Kotanalyse**

Es erfolgte eine Analyse der hämatologischen Parameter Leukozytenzahl, Hämatokrit und Thrombozytenzahl aus EDTA-Vollblut mit Hilfe des automatischen Zellzählgerätes VetABC CLASSIC (scil animal care company, Viernheim).

Am Untersuchungstag erfolgte zudem ein Screening der klinisch-chemischen Parameter Glutamat-Pyruvat-Transaminase, (GPT) Glutamatdehydrogenase (GLDH), alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweiß und aus Lithium-Heparin-Plasma im Analysenautomaten Hitachi912 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim) um potentielle Nebenwirkungen zeitnah erkennen und die NSAID-Behandlung, falls erforderlich, frühzeitig abbrechen zu können. Zusätzlich wurde Lithium-Heparin-Plasma abpipettiert und bei -20°C tiefgekühlt aufbewahrt, so dass nach Beendigung der Studie die Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter im Hitachi912 in einer Serie erfolgen konnte um die Inter-Assay-Variabilität zu minimieren; für die statistische Analyse wurden die hierbei erhobenen Werte herangezogen.

Zu jedem Untersuchungstermin wurde Spontanurin aufgefangen, ebenfalls bis Studienende bei -20°C tiefgekühlt aufbewahrt und mittels Hitachi912 in einer Serie die UPC bestimmt. Am Untersuchungstag erfolgte zudem die Untersuchung einer Stuhlprobe auf okkultes Blut mittels hemoFEC (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Test auf okkultes Blut im Stuhl). Der Auswertung wurden die Referenzwerte des Labors der Klinik für Kleintiere, Tierärztliche Hochschule Hannover, zu Grunde gelegt.

#### **2.4.2.6 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen, die im Behandlungszeitraum auftraten, wurden notiert und für jede Behandlungsgruppe wurde eine experimentelle Ereignisrate (EER) ermittelt, indem die Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen addiert und durch die Patientenzahl je Behandlungsgruppe dividiert wurde.

#### **2.4.3 Statistik**

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) analysiert. Die Daten der Patienten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und visueller Beurteilung der Residuenplots auf Normalverteilung untersucht. Bei Ablehnung der

Normalverteilungsannahme fanden für die entsprechenden Parameter in den weiteren Analysen verteilungsfreie nichtparametrische Verfahren Anwendung. Bei den normalverteilten Parametern erfolgte ein Vergleich zwischen den drei Arzneimittelgruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse für unabhängige Stichproben mit post-hoc tukey-test zum Vergleich jeweils zweier Arzneimittelgruppen. Bei den nicht normalverteilten Parametern erfolgte ein Vergleich der drei Arzneimittelgruppen durch eine nichtparametrische Varianzanalyse für unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Test). Ergaben sich hier signifikante Unterschiede zwischen den Arzneimittelgruppen, wurde der Wilcoxon-Two-Sample Rangsummentest zum Vergleich jeweils zweier Arzneimittelgruppen durchgeführt. Die Verlaufsuntersuchung innerhalb der drei Arzneimittelgruppen wurde mittels Varianzanalyse nach Friedman für gepaarte Beobachtungen geprüft. Ergaben sich signifikante Unterschiede, wurde mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen (signed rank test) ermittelt, wann signifikante Veränderungen im Verhältnis zu Tag 0 auftraten.

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Arthrosegrad bzw. Lahmheitsdauer vor Therapiebeginn und dem Behandlungserfolg besteht, wurde eine Rangkorrelation nach Spearman angewandt. Der Vergleich der Lahmheitsbeurteilungen durch Tierarzt und Patientenbesitzer erfolgte ebenfalls mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen. Das Signifikanzniveau für alle Tests wurde auf 5% (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$ ) festgelegt. Die normal verteilten Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung, die nicht normal verteilten als Median, 1. und 3. Quartil angegeben.

## 2.5 Ergebnisse

### 2.5.1 Klinische Daten

Die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen ( $\pm$ SD) von Gewicht und Alter sowie die Geschlechtsverteilung der Patienten in den drei Behandlungsgruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Im Gruppenvergleich zeigten die Patienten aus der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe ein signifikant geringeres Gewicht als die Patienten aus der Rimadyl<sup>®</sup>- und Previcox<sup>®</sup>-Gruppe.

**Tabelle 2:** Mittelwert (MW) und Standardabweichung ( $\pm$ SD) von Gewicht (kg) und Alter (Jahre) sowie Geschlechtsverteilung der Patienten mit degenerativer Arthropathie

	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)	Geschlecht	
	MW ( $\pm$ SD)	MW ( $\pm$ SD)	männlich	weiblich
<b>Rimadyl<sup>®</sup></b> (n=13)	40,4 (10,8)	6,5 (2,3)	6	7
<b>Previcox<sup>®</sup></b> (n=16)	38,8 (13,1)	7,1 (2,2)	10	6
<b>Phen-Pred<sup>®</sup></b> (n=15)	30,3 (9,9) <sup>a</sup>	6,8 (2,9)	6	9

<sup>a</sup>Signifikanz zwischen den Arzneimittelgruppen (zu den jeweils anderen beiden Gruppen)

### 2.5.2 Ganganalyse auf dem Laufband

In der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung ( $p < 0,05$ ) der maximalen und der mittleren vertikalen Kraft nach 4, 8 und 12 Wochen sowie des vertikalen Impulses nach 4 und 8 Wochen. In der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe stellte sich eine signifikante Besserung ( $p < 0,05$ ) der mittleren vertikalen Kraft nach 4 und 8 Wochen sowie des vertikalen Impulses nach 4 Wochen dar. Die Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe wies eine signifikante Verbesserung ( $p < 0,05$ ) der maximalen und der mittleren vertikalen Kraft nach 4 Wochen und des vertikalen Impulses nach 8 Wochen auf. Nach Absetzen der Medikation bzw. in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe bereits ab Woche 8 zeigte sich in allen drei Behandlungsgruppen tendenziell eine Verschlechterung aller drei Symmetrieindices; im Vergleich zu Woche 8 war diese jedoch nicht statistisch signifikant. Die Darstellung von Median, 1. und 3. Quartil der drei Symmetrieindices in den Behandlungsgruppen im Zeitverlauf sowie die Darstellung der zugehörigen prozentualen Verbesserung der Symmetrieindices in den Behandlungsgruppen im Verhältnis zu Tag 0 finden sich in Abbildung 3 und in den Tabellen 3 und 4.

**Tabelle 3:** Median, 1./3. Quartil der Symmetrieindices (SI) von maximaler vertikaler Kraft (PVF), mittlerer vertikaler Kraft (MVF) und vertikalem Impuls (VI) der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> oder Phen-Pred<sup>®</sup>, angegeben in Prozent des Körpergewichts (% KGW)

	Rimadyl <sup>®</sup>						
	PVF		MVF		VI		n=x
Tag 0	20,53	12,20/29,56	21,51	13,15/33,88	27,46	18,54/41,19	12
Woche 4	10,24 <sup>b</sup>	7,45/12,40	12,10 <sup>b</sup>	6,76/15,77	14,15 <sup>b</sup>	12,21/18,92	12
Woche 8	6,31 <sup>b</sup>	3,55/13,41	8,74 <sup>b</sup>	3,09/16,44	11,81 <sup>b</sup>	10,26/20,79	12
Woche 12	10,56 <sup>b</sup>	5,97/19,43	9,87 <sup>b</sup>	7,12/23,60	18,25	11,49/30,64	12
	Previcox <sup>®</sup>						
	PVF		MVF		VI		n=x
Tag 0	13,03	9,74/16,74	14,56	12,35/18,96	16,99	13,53/23,52	15
Woche 4	11,02	7,16/17,67	8,45 <sup>b</sup>	5,14/17,79	14,32 <sup>b</sup>	7,38/24,83	15
Woche 8	6,68	2,43/14,26	6,29 <sup>b</sup>	2,36/19,61	7,70	4,60/25,89	15
Woche 12	11,91	5,58/16,51	12,33	9,37/16,60	15,84	12,31/23,10	15
	Phen-Pred <sup>®</sup>						
	PVF		MVF		VI		n=x
Tag 0	13,35	11,08/19,41	15,08	11,51/21,27	16,76	13,74/20,43	12
Woche 4	4,15 <sup>b</sup>	2,83/7,56	6,28 <sup>b</sup>	3,83/8,61	6,58	5,84/9,37	12
Woche 8	4,12	3,26/8,74	11,13	4,01/12,13	10,93 <sup>b</sup>	4,13/4,15	10
Woche 12	8,76	5,06/10,34	10,83	2,13/11,97	14,24	4,30/21,21	10

<sup>b</sup>Signifikanz innerhalb einer Arzneimittelgruppe im Verhältnis zu Tag 0

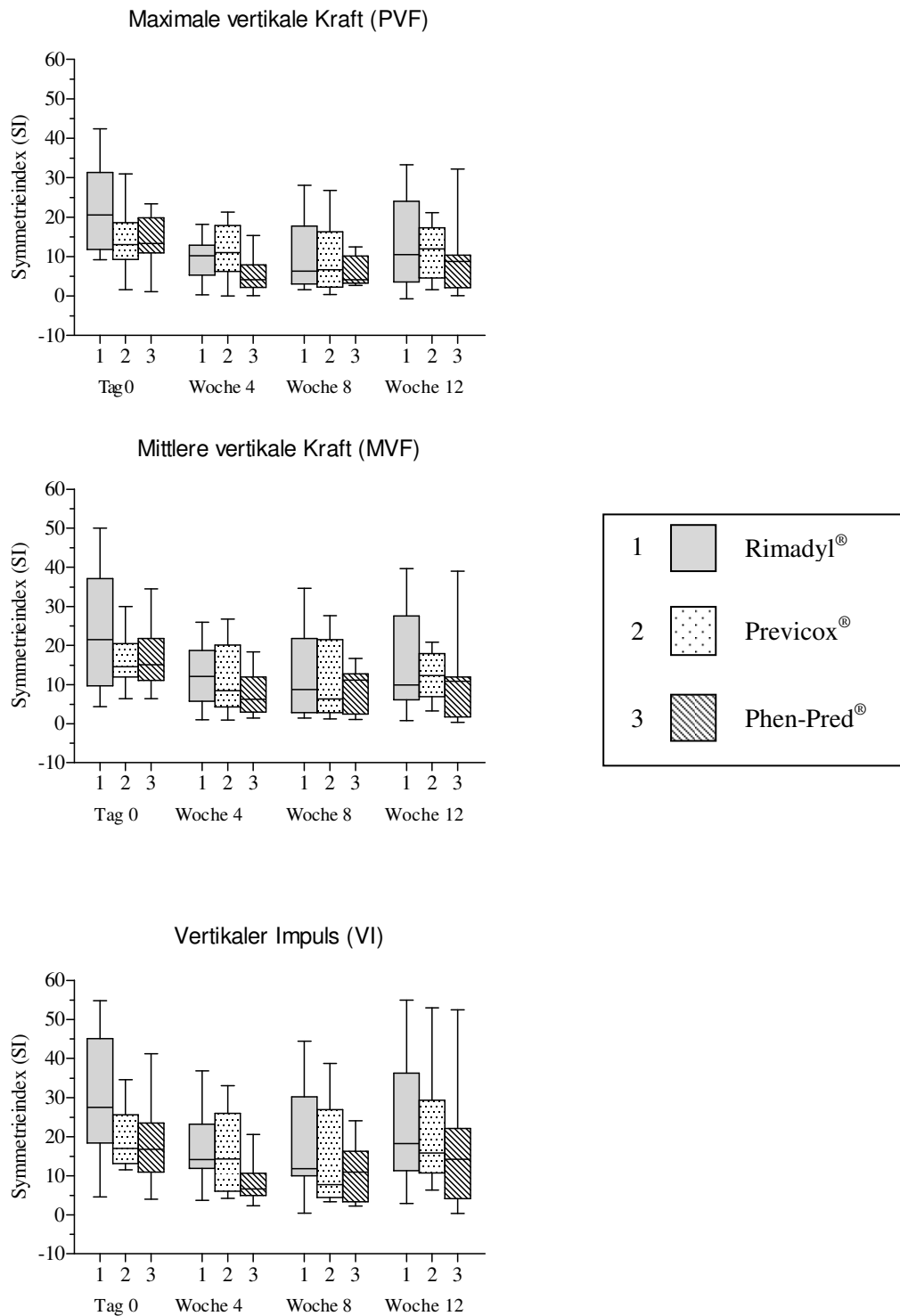
**Tabelle 4:** Prozentuale Verbesserung (im Verhältnis zu Tag 0) der Symmetrieindices (SI) von maximaler vertikaler Kraft (PVF), mittlerer vertikaler Kraft (MVF) und vertikalem Impuls (VI) der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> oder Phen-Pred<sup>®</sup>

	PVF			MVF			VI		
	Rimadyl <sup>®</sup>	Previcox <sup>®</sup>	Phen-Pred <sup>®</sup>	Rimadyl <sup>®</sup>	Previcox <sup>®</sup>	Phen-Pred <sup>®</sup>	Rimadyl <sup>®</sup>	Previcox <sup>®</sup>	Phen-Pred <sup>®</sup>
	(n=12)	(n=15)	(n=*)	(n=12)	(n=15)	(n=*)	(n=12)	(n=15)	(n=*)
<b>Woche 4</b>	50,1 <sup>b</sup>	15,4	69,0 <sup>b</sup>	43,7 <sup>b</sup>	42,0 <sup>b</sup>	58,4 <sup>b</sup>	48,5 <sup>b</sup>	15,7 <sup>b</sup>	60,7
<b>Woche 8</b>	69,3 <sup>b</sup>	48,8	69,0	59,4 <sup>b</sup>	56,8 <sup>b</sup>	26,2	57,0 <sup>b</sup>	54,7	34,8 <sup>b</sup>
<b>Woche 12</b>	48,6 <sup>b</sup>	8,6	34,0	54,1 <sup>b</sup>	15,3	28,2	33,6	6,8	15,0

\* n=12 in Woche 4; n=10 in Woche 8/12

<sup>b</sup>Signifikanz innerhalb einer Arzneimittelgruppe im Verhältnis zu Tag 0





**Abbildung 3:** Darstellung des Verlaufs der Symmetrieindices (SI) von maximaler vertikaler Kraft (PVF), mittlerer vertikaler Kraft (MVF) und vertikalem Impuls (VI) der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl®, Previcox® oder Phen-Pred®

Im Gruppenvergleich zeigte die Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe nach 4 Wochen die maximale vertikale Kraft und den vertikalen Impuls betreffend signifikant niedrigere Werte ( $p < 0,05$ ) als die beiden anderen Behandlungsgruppen. Signifikant höhere Werte ( $p < 0,05$ ) für den vertikalen Impuls zeigte die Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe zudem bereits an Tag 0 im Vergleich zur Previcox<sup>®</sup>- und Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe. Die Signifikanzen im Gruppenvergleich sind unter Angabe der p-Werte in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5:** Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) der Symmetrieindices von maximaler vertikaler Kraft (PVF), mittlerer vertikaler Kraft (MVF) und vertikalem Impuls (VI) der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> oder Phen-Pred<sup>®</sup>

	Rimadyl <sup>®</sup> - Previcox <sup>®</sup>			Rimadyl <sup>®</sup> - Phen-Pred <sup>®</sup>			Previcox <sup>®</sup> - Phen-Pred <sup>®</sup>		
	PVF	MVF	VI	PVF	MVF	VI	PVF	MVF	VI
<b>Tag 0</b>			p = 0,0269			p = 0,0303			
<b>Woche 4</b>				p = 0,0175		p = 0,0051	p = 0,0084		p = 0,0285
<b>Woche 8</b>									
<b>Woche 12</b>									

### 2.5.3 Orthopädische Untersuchung durch den Tierarzt

Der Gesamtscore der subjektiven orthopädischen Untersuchung durch den Tierarzt zeigte eine signifikante Verbesserung ( $p < 0,05$ ) zu Tag 0 in der Rimadyl®-Gruppe in den Wochen 4 und 8 sowie in der Previcox®-Gruppe in Woche 8 (Tab. 6). In der Rimadyl®-Gruppe kam es nach Absetzen der Medikation zu einer signifikanten Verschlechterung ( $p < 0,05$ ) des Gesamtscores im Verhältnis zu Woche 8. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der tierärztlichen Beurteilung.

**Tabelle 6:** Median (1./3. Quartil) des Gesamtscores der subjektiven orthopädischen Beurteilung der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl®, Previcox® oder Phen-Pred® durch den Tierarzt

Gesamtscore			
	Rimadyl® (n=12)	Previcox® (n=15)	Phen-Pred® (n=*)
<b>Tag 0</b>	6 (5/6)	5 (4/6,75)	4 (3/5)
<b>Woche 4</b>	4 (3/6) <sup>b</sup>	4 (3/6,5)	4 (3/5,25)
<b>Woche 8</b>	2,5 (2/5) <sup>b</sup>	3,5 (3/4,75) <sup>b</sup>	3,5 (3/4,75)
<b>Woche 12</b>	4 (3/6) <sup>c</sup>	5 (4/5,75)	4 (3/5,75)

\* n=12 in Woche 4; n=10 in Woche 8/12

<sup>b</sup>Signifikante Besserung innerhalb der Arzneimittelgruppe im Verhältnis zu Tag 0

<sup>c</sup>Signifikante Verschlechterung innerhalb der Arzneimittelgruppe im Verhältnis zu Woche 8

Die Anzahl und Prozentzahl der Hunde in den drei Behandlungsgruppen zu den vier Untersuchungszeitpunkten, deren Gesamtscore der subjektiven orthopädischen Beurteilung durch den Tierarzt sich im Verhältnis zu Tag 0 verbessert hat, ist in Tabelle 7 dargestellt.

Die zahlenmäßig größte Verbesserung der Patienten zeigte sich zu allen Untersuchungszeitpunkten in der Rimadyl®-Gruppe. In Woche 8 hatten sich in der Rimadyl®- und Previcox®-Gruppe signifikant mehr ( $p < 0,05$ ) Patienten verbessert als in der Phen-Pred®-Gruppe.

**Tabelle 7:** Anzahl und Prozentzahl der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl®, Previcox® oder Phen-Pred®, deren Gesamtscore der orthopädischen Beurteilung durch den Tierarzt sich im Verhältnis zu Tag 0 gebessert hat

	Rimadyl® (n=12)	Previcox® (n=14)	Phen-Pred® (n=*)
<b>Woche 4</b>	9 (75,0%)	8 (57,1%)	7 (58,3%)
<b>Woche 8</b>	11 (91,7%)	11 (78,6%)	4 (40,0%)
<b>Woche 12</b>	8 (66,7%)	6 (42,9%)	5 (50,0%)

\* n=12 in Woche 4; n=10 in Woche 8/12

### 2.5.4 Orthopädische Beurteilung durch den Patientenbesitzer

Der Gesamtscore der subjektiven orthopädischen Beurteilung durch den Patientenbesitzer verbesserte sich signifikant ( $p < 0,05$ ) im Verhältnis zu Tag 0 in der Rimadyl®-Gruppe in den Wochen 2 bis 12, in der Previcox®-Gruppe in den Wochen 1 bis 12 und in der Phen-Pred®-Gruppe in den Wochen 2 bis 4. Nach Absetzen der Medikation ergab sich eine signifikante Verschlechterung ( $p < 0,05$ ) des Gesamtscores im Verhältnis zu Woche 8 in der Previcox®- und Phen-Pred®-Gruppe. Die größte Verbesserung im Zeitverlauf hinsichtlich aller sechs beurteilten Parameter zeigte sich in der Previcox®-Gruppe. Im Gruppenvergleich zeigte die Rimadyl®-Gruppe in den Wochen 5 und 6 einen signifikant höheren ( $p < 0,05$ ) Gesamtscore als die Previcox®-Gruppe und in den Wochen 1 bis 6 als die Phen-Pred®-Gruppe.

Die Darstellung von Median, 1. und 3. Quartil des Gesamtscores der Beurteilung durch den Patientenbesitzer in den drei Behandlungsgruppen im Zeitverlauf findet sich in Tabelle 8. Die Signifikanzen im Gruppenvergleich sind unter Angabe der p-Werte in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 8:** Median (1./3. Quartil) des Gesamtscores der subjektiven orthopädischen Beurteilung der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl®, Previcox® oder Phen-Pred® durch den Patientenbesitzer

	Rimadyl® (n=12)	Previcox® (n=14)	Phen-Pred® (n=*)
<b>Tag 0</b>	11(7,0/13,0)	11,5(7,5/13,5)	9(7,0/10,0)
<b>Woche 1</b>	11(6,0/11,3)	8,5(6,3/11,8) <sup>b</sup>	8(5,0/9,0)
<b>Woche 2</b>	9(6,0/12,0) <sup>b</sup>	6,5(4,0/9,0) <sup>b</sup>	6(4,0/8,0) <sup>b</sup>
<b>Woche 3</b>	7,5(5,8/10,0) <sup>b</sup>	5(3,3/8,5) <sup>b</sup>	5(3,3/7,0) <sup>b</sup>
<b>Woche 4</b>	8(4,8/9,0) <sup>b</sup>	5(3,3/6,8) <sup>b</sup>	2,5(0,0/5,3) <sup>b</sup>
<b>Woche 5</b>	8(5,5/9,0) <sup>b</sup>	4,5(3,0/6,0) <sup>b</sup>	3(0,5/5,5)
<b>Woche 6</b>	8(4/9,3) <sup>b</sup>	4(2,3/6,0) <sup>b</sup>	4(0,5/6,0)
<b>Woche 7</b>	7(3,8/8,8) <sup>b</sup>	4(2,3/6,0) <sup>b</sup>	4(0,5/6,0)
<b>Woche 8</b>	7(3,8/8) <sup>b</sup>	5(2,0/6,0) <sup>b</sup>	4(1,0/7,5)
<b>Woche 12</b>	7(5,0/9,0) <sup>b</sup>	6(3,3/11,5) <sup>b,c</sup>	8(6,0/10,0) <sup>c</sup>

\* n=12 Tag 0, Wochen 1-4; n=10 Wochen 5-8, 12

<sup>b</sup>Signifikante Besserung innerhalb der Arzneimittelgruppe im Verhältnis zu Tag 0

<sup>c</sup>Signifikante Verschlechterung innerhalb der Arzneimittelgruppe im Verhältnis zu Woche 8

**Tabelle 9:** Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) in der subjektiven orthopädischen Beurteilung der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> oder Phen-Pred<sup>®</sup> durch den Patientenbesitzer

	Rimadyl <sup>®</sup> - Previcox <sup>®</sup>	Rimadyl <sup>®</sup> - Phen- Pred <sup>®</sup>	Previcox <sup>®</sup> - Phen- Pred <sup>®</sup>
<b>Tag 0</b>			
<b>Woche 1</b>		p=0,0183	
<b>Woche 2</b>		p=0,0276	
<b>Woche 3</b>		p=0,0359	
<b>Woche 4</b>		p=0,0108	
<b>Woche 5</b>	p=0,0279	p=0,0151	
<b>Woche 6</b>	p=0,0374	p=0,0340	
<b>Woche 7</b>			
<b>Woche 8</b>			
<b>Woche 12</b>			

Die zahlenmäßig größte Verbesserung der Patienten zeigte sich in der Rimadyl<sup>®</sup>- und Previcox<sup>®</sup>-Gruppe. Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Die Anzahl und Prozentzahl der Hunde in den drei Behandlungsgruppen zu den vier Untersuchungszeitpunkten, deren Gesamtscore der subjektiven orthopädischen Beurteilung durch den Patientenbesitzer sich im Verhältnis zu Tag 0 verbessert hat, ist in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Anzahl und Prozentzahl der Hunde in den drei Behandlungsgruppen zu den vier Untersuchungszeitpunkten, deren Gesamtscore der orthopädischen Beurteilung durch den Patientenbesitzer sich im Verhältnis zu Tag 0 gebessert hat

	Rimadyl <sup>®</sup> (n=12)	Previcox <sup>®</sup> (n=14)	Phen-Pred <sup>®</sup> (n=*)
<b>Woche 1</b>	6 (50%)	7 (50%)	5 (50%)
<b>Woche 2</b>	8 (66,7%)	11 (78,6%)	8 (66,7%)
<b>Woche 3</b>	11 (91,7%)	12 (85,7%)	9 (75%)
<b>Woche 4</b>	11 (91,7%)	12 (85,7%)	9 (75%)
<b>Woche 5</b>	11 (91,7%)	12 (85,7%)	7 (70%)
<b>Woche 6</b>	10 (83,3%)	12 (85,7%)	7 (70%)
<b>Woche 7</b>	10 (83,3%)	12 (85,7%)	7 (70%)
<b>Woche 8</b>	11 (91,7%)	12 (85,7%)	7 (70%)
<b>Woche 12</b>	8 (66,7%)	9 (64,3%)	5 (50%)

\* n=12 Wochen 1-4; n=10 Wochen 5-8 und 12

Der direkte Vergleich der subjektiven orthopädischen Lahmheitsbeurteilung durch Tierarzt und Patientenbesitzer ergab keine signifikanten Unterschiede.

### **2.5.5 Radiologische Untersuchung**

Der Arthrosegrad und die Lahmheitsdauer der Patienten in den drei Behandlungsgruppen zu Studienbeginn sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Lahmheitsdauer und Arthrosegrad; je länger die Lahmheit der Patienten besteht, desto stärker sind die Arthrosen ausgebildet. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf den Arthrosegrad und die Lahmheitsdauer zu Studienbeginn. Die Gegenüberstellung von Arthrosegrad zu Studienbeginn bzw. Lahmheitsdauer vor Studienbeginn und dem Therapieerfolg bezogen auf die subjektive Lahmheitsbeurteilung durch den behandelnden Tierarzt und bezogen auf die objektive Lahmheitsbeurteilung mittels vertikaler Bodenreaktionskräfte ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lahmheitsdauer bzw. Arthrosegrad und Lahmheitsgrad der Patienten zu Studienbeginn festgestellt werden.

### **2.5.6 Blut-, Urin- und Kotanalyse**

Bei den klinisch-chemischen Parametern stellte sich in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe nach 8 Behandlungswochen eine signifikante Erhöhung ( $p < 0,05$ ) der alkalischen Phosphatase (AP) sowohl im Verhältnis zu Tag 0 als auch im Vergleich zur Rimadyl<sup>®</sup>- und Previcox<sup>®</sup>-Gruppe dar. Alle anderen Blutwerte sowie die UPC-Werte lagen zu den Untersuchungszeitpunkten in allen drei Behandlungsgruppen im Referenzbereich (Tab. 11). Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ergab keine positiven Ergebnisse.

**Tabelle 11:** Median, (1./3. Quartil) der hämatologischen und klinisch-chemischen Blutwerte sowie der UPC der Hunde mit degenerativer Arthropathie bei 8wöchiger Behandlung mit Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> oder Phen-Pred<sup>®</sup>

<b>Rimadyl<sup>®</sup></b> (n=13)	Tag 0	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Referenzwert
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	6,7(5,7/7,3)	5,9(5,0/8,1)	5,9(5,7/7,9)	7,7(5,8/8,9)	6 - 12
Hämatokrit	47(45/48)	45(43/48)	45(43/48)	46(42/47)	40 - 55
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	334(257/362)	308(212/334)	279(241/333)	323(284/428)	150 - 500
GPT (U/l)	16(13/20)	15(13/20)	16(13/19)	16(14/18)	< 50
GLDH (U/l)	0,9(0,5/1,4)	1,4(0,7/2,7)	1,6(1,0/1,9)	1,6(1,1/2,3)	< 6
AP (U/l)	31(21/54)	32(18/44)	33(23/51)	46(32/56)	< 150
Bilirubin (mg/dl)	0,07(0,04/0,10)	0,06(0,03/0,08)	0,07(0,03/0,09)	0,06(0,04/0,09)	< 0,2
Urea (mg/dl)	42(40/51)	40(36/46)	41(40/47)	43(39/45)	20 - 50
Kreatinin (mg/dl)	0,81(0,77/0,88)	0,82(0,73/0,89)	0,79(0,74/0,97)	0,78(0,78/0,84)	< 1,4
GE (g/dl)	6,7(5,9/7,0)	6,4(5,9/6,7)	6,4(6,1/6,6)	6,8(6,3/7,3)	6,0 - 7,6
Albumin (g/dl)	3,6(3,3/3,7)	3,7(3,2/3,8)	3,5(3,2/3,7)	3,5(3,5/3,6)	2,5 - 4,4
UPC	0,07(0,05/0,12)	0,06(0,05/0,14)	0,06(0,05/0,09)	0,07(0,05/0,07)	< 0,5
<b>Previcox<sup>®</sup></b> (n=15)	Tag 0	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Referenzwert
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	7,1(5,8/7,9)	6,2(5,8/7,1)	7,4(5,9/8,3)	6,2(5,9/7,1)	6 - 12
Hämatokrit	47(45/50)	47(43/49)	45(42/48)	47(46/49)	40 - 55
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	301(221/308)	260(224/306)	284(207/312)	239(215/279)	150 - 500
GPT (U/l)	14(13/18)	18(14/19)	18(15/24)	17(15/31)	< 50
GLDH (U/l)	0,9(0,8/1,2)	1,3(1,0/1,5)	1,4(0,9/2,5)	1,4(1,2/2,2)	< 6
AP (U/l)	46(39/68)	44(40/71)	58(40/102)	55(40/63)	< 150
Bilirubin (mg/dl)	0,15(0,11/0,17)	0,14(0,13/0,16)	0,14(0,12/0,19)	0,11(0,09/0,18)	< 0,2
Urea (mg/dl)	39(34/41)	39(36/47)	44(36/50)	36(31/44)	20 - 50
Kreatinin (mg/dl)	0,90(0,78/0,97)	0,90(0,78/1,10)	1,00(0,83/1,10)	0,95(0,76/1,05)	< 1,4
GE (g/dl)	6,4(6,3/6,6)	6,1(5,8/6,7)	6,3(6,0/6,5)	6,6(6,5/6,8)	6,0 - 7,6
Albumin (g/dl)	3,5(3,3/3,8)	3,3(3,3/3,7)	3,6(3,1/3,8)	3,8(3,5/4,0)	2,5 - 4,4
UPC	0,07(0,04/0,19)	0,07(0,05/0,11)	0,07(0,04/0,11)	0,04(0,03/0,15)	< 0,5
<b>Phen-Pred<sup>®</sup></b> (n=*)	Tag 0	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Referenzwert
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	5,8(5,5/7,1)	7,5(6,4/8,7)	6,2(6,0/8,2)	5,8(5,5/6,4)	6 - 12
Hämatokrit	44(43/47)	43(41/45)	44(42/45)	46(41/48)	40 - 55
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	270(231/390)	296(271/445)	302(272/419)	309(278/493)	150 - 500
GPT (U/l)	17(13/21)	29(20/30)	34(19/47)	20(16/24)	< 50
GLDH (U/l)	1,3(0,5/2,2)	2,8(2,0/6,0)	3,5(1,7/7,5)	1,6(0,7/2,0)	< 6
AP (U/l)	46(30/65)	148(134/272)	207(149/366)	78(59/88)	< 150
Bilirubin (mg/dl)	0,14(0,11/0,15)	0,13(0,11/0,15)	0,12(0,10/0,13)	0,13(0,09/0,14)	< 0,2
Urea (mg/dl)	38(31/50)	42(40/47)	47(31/51+D10)	39(33/45)	20 - 50
Kreatinin (mg/dl)	0,86(0,79/0,99)	0,71(0,62/0,78)	0,69(0,62/0,76)	0,80(0,72/0,96)	< 1,4
GE (g/dl)	6,2(5,8/6,3)	6,4(6,3/6,7)	6,3(6,2/6,5)	6,2(5,9/6,4)	6,0 - 7,6
Albumin (g/dl)	3,4(3,4/3,5)	3,8(3,7/4,0)	3,8(3,6/3,9)	3,4(3,3/3,5)	2,5 - 4,4
UPC	0,06(0,05/0,08)	0,08(0,03/0,23)	0,06(0,06/0,33)	0,08(0,04/0,16)	< 0,5

\* n=12 in Woche 4; n=10 in Woche 8/12

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GLDH = Glutamatdehydrogenase, AP = alkalische Phosphatase, GE = Gesamteiweiß, UPC = Urin Protein:Kreatinin-Verhältnis

### 2.5.7 Nebenwirkungen

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die im Untersuchungszeitraum aufgetretenen Nebenwirkungen in den drei Behandlungsgruppen sowie über die Anzahl der Patienten, die auf Grund von Nebenwirkungen die Studie verließen.

**Tabelle 12:** Im Untersuchungszeitraum aufgetretene Nebenwirkungen in den drei Behandlungsgruppen

	<b>Rimadyl®</b> (n=13)	<b>Previcox®</b> (n=16)	<b>Phen-Pred®</b> (n=15)
<b>Vomitus</b>		1	3 <sup>z</sup>
<b>Vomitus und LE-Erhöhung</b>			1
<b>Diarrhoe</b>			1 <sup>y</sup>
<b>blutige Diarrhoe</b>			1 <sup>y</sup>
<b>Diarrhoe und Juckreiz</b>	1		
<b>Juckreiz, Nervosität und LE-Erhöhung</b>		1	
<b>LE-Erhöhung</b>	1	1	
<b>Polyphagie und Nervosität</b>			1
<b>PD/PU</b>			1
<b>Harninkontinenz</b>			1 <sup>y</sup>
<b>Polyphagie, Polyurie und LE-Erhöhung</b>			1 <sup>y</sup>
<b>Polyphagie, Polydipsie, Vomitus, Diarrhoe</b>			1
<b>Dermatitis</b>	1 <sup>y</sup>		

LE-Erhöhung = Leberenzymerrhöhung, PD/PU = Polydipsie/Polyurie

<sup>y</sup> = aus der Studie ausgeschlossen

<sup>z</sup> = 1/3 aus der Studie ausgeschlossen

In der Rimadyl®-Gruppe beendete ein Patient die Studie fünf Tage nach Beginn der Tablettengabe, da der Hund, ein Futtermittelallergiker, eine eitrige Dermatitis entwickelte, welche nach Absetzen des Präparats und paralleler Antibiotikumtherapie innerhalb von 14 Tagen abheilte. Die übrigen 12 Patienten beendeten die Studie, wobei ein Patient einmalig Durchfall sowie Juckreiz über eine Woche nach Beginn der Tablettengabe und ein weiterer eine Erhöhung der GLDH in Woche 4 auf 9,2 U/l zeigte. Die experimentelle Ereignisrate (EER) lag in der Rimadyl®-Gruppe bei 0,31.

In der Previcox®-Gruppe musste ein Patient in Woche 4 aus der Studie ausgeschlossen werden, da ein Kreuzbandriss im anderen Kniegelenk diagnostiziert wurde. 15 Patienten beendeten die Studie, von denen einer nach sieben Behandlungswochen über zwei Tage Vomitus zeigte, ein weiterer Patient zeigte Juckreiz und Nervosität während des gesamten



Behandlungszeitraums sowie einen Anstieg der alkalischen Phosphatase auf 182 U/l nach 8 Behandlungswochen und ein dritter Patient wies nach 8 Behandlungswochen eine Erhöhung der GPT auf 203 U/l und der GLDH auf 11,4 U/l auf. Die EER lag in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe bei 0,31.

In der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe wurden drei Patienten innerhalb der ersten Woche von der Studie ausgeschlossen; ein Patient entwickelte einen Tag nach Beginn der Tablettengabe Diarrhoe, einer zeigte Vomitus und der dritte entwickelte eine Polydipsie und Polyurie bis hin zur Harninkontinenz, so dass sich die Besitzer zum Studienabbruch entschlossen. Bei einem weiteren Patienten entschieden sich die Patientenbesitzer nach 4 Behandlungswochen zum Studienabbruch auf Grund starker Polyphagie und Polyurie sowie eines Anstiegs der GPT auf 80 U/l und der GLDH auf 17 U/l; die AP lag bei 208 U/l. Ein fünfter Patient wurde auf Grund von blutigem Durchfall in der 6. Behandlungswoche von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen 10 Patienten beendeten die Studie, wobei zwei dieser Patienten einmalig Vomitus zeigten, einer Polydipsie und Polyurie und ein weiterer Polyphagie und Nervosität entwickelte. Ein Patient entwickelte nach 8 Wochen einen Anstieg der Leberenzyme (GPT 82 U/l, GLDH 8,6 U/l, AP 220 U/l) und zeigte einmalig Vomitus, ein weiterer Patient zeigte Polyphagie und Polydipsie über den gesamten Behandlungszeitraum, einmalig Vomitus und nach 8 Wochen eine Erhöhung der Leberenzyme (GPT 84 U/l, GLDH 9,7 U/l, AP 301 U/l). In der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe lag die EER bei 1,2.

## 2.6 Diskussion

Die degenerative Arthropathie des Hundes ist eine progressive Erkrankung synovialer Gelenke verbunden mit chronischer Entzündung und Schmerz, für deren fortgeschrittene Stadien eine Behandlung mit NSAIDs über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen empfohlen wird (Genevois, 2009). Ziel der vorliegenden Studie war daher der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> als NSAIDs mit unterschiedlicher COX-Selektivität bei der Behandlung chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Gonarthropathie des Hundes bei einem Anwendungszeitraum von acht Wochen. Dabei wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Stärke der analgetischen Effekte eines NSAIDs nimmt mit steigender COX2-Selektivität zu und 2. die Nebenwirkungen nehmen mit steigender COX2-Selektivität ab.

Für die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten mit degenerativer Gonarthropathie als Folge einer Kreuzbandruptur ausgewählt. Diese Beschränkung auf ein Gelenk sollte der besseren Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse unter den Patienten dienen. Zahlreiche Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von NSAIDs bei der Behandlung der degenerativen Arthropathie des Hundes nahmen hinsichtlich der Patientenrekrutierung keine Beschränkung auf ein Gelenk vor, sondern nahmen Patienten mit degenerativer Arthropathie in unterschiedlichen Gelenken in die Studien auf (Autefage und Gossellin, 2007; Autefage et al., 2011; Mansa et al., 2007; Moreau et al., 2010; Pollmeier et al., 2006; Ryan et al., 2006). Während der Studieneinschluss von Patienten mit unterschiedlichen betroffenen Gelenken sicherlich die Gesamtzahl der Studienpatienten erhöht, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse fraglich. So besteht bereits beim gesunden Hund eine unterschiedliche Gewichtsverteilung zwischen Vorder- und Hintergliedmaßen: etwa 60% des Körpergewichts werden von den Vordergliedmaßen und etwa 40% von den Hintergliedmaßen getragen (Budsberg et al., 1987). Ganganalytische Studien konnten zeigen, dass es bei Hunden mit Gelenkerkrankungen zu einer Umverteilung des Körpergewichts auf die nicht erkrankten Gliedmaßen kommt. Bei Hunden mit Kreuzbandruptur resultiert aus der Entlastung der instabilen Gliedmaße eine kompensatorische Überbelastung der kontralateralen Seite (Jevens et al., 1993; Rumph et al., 1995), bei Hunden mit Hüftgelenkdysplasie kommt es zu einer Umverteilung des Körpergewichts auf die kontralaterale Beckengliedmaße und auf die Schultergliedmaße der erkrankten Körperseite

(Hofmann, 2002). Hunde mit frakturiertem Processus coronoideus weisen dagegen eine Mehrbelastung der kontralateralen Schultergliedmaße und beider Beckengliedmaßen auf, Patienten mit isoliertem Processus anconaeus zeigen eine Mehrbelastung der kontralateralen Schultergliedmaße und der Beckengliedmaße der gesunden Körperseite (Hofmann, 2002). Je nach erkranktem Gelenk kommt es also zu einer unterschiedlichen Umverteilung des Gewichts auf die verbleibenden drei Gliedmaßen. Dies macht die vergleichende Untersuchung vertikaler Bodenreaktionskräfte von Hunden mit degenerativer Arthropathie in unterschiedlichen Gelenken unmöglich. Da die Messung der vertikalen Bodenreaktionskräfte eine objektive Methode der Lahmheitsbeurteilung darstellt, welche den subjektiven Methoden der Lahmheitsbeurteilung überlegen ist (Quinn et al., 2007), sollte sie – wie in der vorliegenden Studie - fester Bestandteil von Vergleichsstudien zur Wirksamkeit von pharmazeutischen Präparaten bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie sein. Die Beschränkung auf ein Gelenk bei der Rekrutierung von Probanden mit degenerativer Arthropathie erscheint uns somit essentiell.

Diese Einschränkung in Bezug auf die Patientenrekrutierung zog allerdings in der vorliegenden Studie einen hinsichtlich Rasse, Alter, Gewicht, Lahmheitsdauer und Arthrosegrad heterogenen Patientenpool sowie eine insgesamt geringe Probandenzahl nach sich. Wenn auch nur im Hinblick auf das Gewicht ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen vorlag, so deuten die hohen Standardabweichungen für das Alter [Rimadyl®: 6,5 ( $\pm 2,3$ ) Jahre, Previcox®: 7,1 ( $\pm 2,2$ ) Jahre und Phen-Pred®: 6,8 ( $\pm 2,9$ ) Jahre] und das Gewicht [Rimadyl®: 40,4 ( $\pm 10,8$ ) kg, Previcox®: 38,8 ( $\pm 13,1$ ) kg und Phen-Pred®: 30,3 ( $\pm 9,9$ ) kg] auch auf ein hohes Maß an Inhomogenität innerhalb der Behandlungsgruppen hin. Ein heterogener Patientenpool erschwert wiederum die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. So zeigte in vorliegender Studie die Phen-Pred®-Gruppe ein geringeres Körpergewicht im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen. Moreau et al. (2010) konnten in einer ganganalytischen Studie an Hunden mit degenerativer Arthropathie zeigen, dass mit zunehmendem Körpergewicht die per Kraftmessplatten gemessenen Werte der maximalen vertikalen Kraft ansteigen. Da im Rahmen der vorliegenden Studie nicht die absoluten Werte der mittels Laufbandanalyse ermittelten vertikalen Bodenreaktionskräfte verglichen wurden, sondern die Werte in Relation zum Körpergewicht normiert und in Prozent des Körpergewichts ausgedrückt und erst dann verglichen wurden, ist die

unterschiedliche Gewichtsverteilung in den drei Behandlungsgruppen allerdings zu vernachlässigen.

Weitere Faktoren, die Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen könnten, sind die Lahmheitsdauer vor sowie der Arthrosegrad zu Studienbeginn. In der vorliegenden Studie zeigten sich diesbezüglich zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, aber auch hier deuten die hohen Standardabweichungen für den Arthrosegrad [Rimadyl<sup>®</sup>: 2,08 ( $\pm$ 0,76), Previcox<sup>®</sup>: 2,07 ( $\pm$ 0,59) und Phen-Pred<sup>®</sup>: 2,13 ( $\pm$ 1,06)] und die Lahmheitsdauer [Rimadyl<sup>®</sup>: 15,5 ( $\pm$ 10,3) Monate, Previcox<sup>®</sup>: 16,7 ( $\pm$ 12,5) Monate und Phen-Pred<sup>®</sup>: 21,1 ( $\pm$ 21,6) Monate] auf eine hohe Inhomogenität innerhalb der Gruppen hin. Bezüglich des Einflusses der Lahmheitsdauer konnten Mansa et al. (2007) in einer Studie zur Wirksamkeit von Carprofen bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie zeigen, dass die Behandlung von Hunden mit einer Lahmheitsdauer unter 6 Monaten signifikant schneller ( $p < 0,01$ ) anschluss als die Behandlung von Hunden mit einer Lahmheitsdauer von mehr als 6 Monaten; sie kamen zu dem Schluss, dass es sich schwieriger und langwieriger gestaltet, chronische Schmerzen zu lindern als akute. In der vorliegenden Studie wurde kein Zusammenhang zwischen der Lahmheitsdauer vor Studienbeginn und dem Therapieerfolg festgestellt. Dies lässt sich unter Umständen dadurch erklären, dass 34 der 44 Patienten eine Lahmheitsdauer von mehr als 6 Monaten bzw. 29 der Patienten sogar eine Lahmheitsdauer von 12 Monaten oder mehr aufwiesen und die Lahmheitsdauer somit nicht breit genug gefächert war, um einen signifikanten Zusammenhang herzustellen. Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Arthrosegrad und Therapieerfolg würde man erwarten, dass bei Patienten mit hohem Arthrosegrad eine längere Therapiedauer erforderlich ist, um ein gutes Behandlungsergebnis zu erzielen als bei Patienten mit geringer Arthrosebildung. In zahlreichen human- wie veterinärmedizinischen Studien konnte allerdings sowohl mit subjektiven Scoringsystemen als auch mit objektiven Messmethoden gezeigt werden, dass kein Zusammenhang zwischen Arthrosegrad und Gliedmaßenfunktion besteht (Budsberg, 1997; Cobb et al., 1957; Gordon et al., 2003; Roy et al., 1992). Dies konnte auch in vorliegender Studie bestätigt werden, in der keine Korrelation zwischen Arthrosegrad und dem Verlauf der Lahmheit gefunden werden konnte.

Eine Limitierung vorliegender Studie stellt allerdings die höhere Ausgangslahmheit der Patienten der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Behandlungsgruppen dar

(signifikant war dies allerdings nur für den vertikalen Impuls). So zeigte sich unter Rimadyl® eine signifikante Verringerung der vertikalen Bodenreaktionskräfte zu annähernd allen Untersuchungszeitpunkten im Verhältnis zu Tag 0. Da allerdings auch die Ausgangslahmheit höher lag als in der Previcox® - und Phen-Pred®-Gruppe, stellt sich die Frage, wie sich der Behandlungserfolg bei vergleichbarer Ausgangslahmheit im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen im Zeitverlauf dargestellt hätte.

Für die Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von NSAIDs bei der Behandlung der degenerativen Arthropathie stehen sowohl subjektive als auch objektive Methoden zur Verfügung.

Für subjektive Schmerzbeurteilungen können visuelle Analogskalen (VAS), einfache deskriptive Skalen (SDS) und numerische Beurteilungsskalen (NRS) genutzt werden (Taylor und Houlton, 1984; Taylor und Herrtage, 1986; Waterman und Kalthum, 1988; Nolan und Reid, 1993). Es existiert kein Goldstandard für die Beurteilung von Schmerzen in der Veterinärmedizin und alle zur Verfügung stehenden Schmerzskalen haben eine subjektive Komponente und sind somit anfällig für Irrtümer und Voreingenommenheit seitens der Beobachter (Mich und Hellyer, 2009). Gegenüber der VAS und der SDS hat die NRS den Vorteil, dass die Patienten auf Grund der verschiedenen beurteilten Kategorien gründlicher evaluiert werden, so dass ein vollständigeres Gesamtbild des Schmerzempfindens entsteht (Mich und Hellyer, 2009). Zudem ist die NRS gegenüber der VAS dahingehend transparenter, dass Beurteilungen besser nachvollzogen werden können und somit eine bessere Vergleichbarkeit von Studien möglich ist. Unabhängig von der Wahl der zu verwendenden Skala konnte gezeigt werden, dass eine starke Variabilität in der Beurteilung zwischen verschiedenen Untersuchern besteht, so dass eine Beurteilung der Patienten durch nur einen Untersucher für eine akkurate Analyse essentiell ist (Quinn et al., 2007).

In der vorliegenden Studie erfolgte daher eine subjektive orthopädische Beurteilung der Patienten durch jeweils dieselbe untersuchende Tierärztin anhand einer bereits in anderen Studien verwendeten numerischen Beurteilungsskala (Autefage et al., 2011; Pollmeier et al., 2006) sowie eine subjektive Beurteilung der Hunde durch die Patientenbesitzer, ebenfalls anhand einer numerischen Beurteilungsskala.

Quinn et al. (2007) konnten in einer Studie zum Vergleich von VAS, NRS und Analyse vertikaler Bodenreaktionskräfte mittels Kraftmessplatten zeigen, dass eine subjektive

Lahmheitsbeurteilung grundsätzlich keinen akkuraten Ersatz einer objektiven Lahmheitsbeurteilung darstellt. Daher wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich zu den subjektiven Methoden auch eine objektive Methode der Schmerzbeurteilung angewandt, in Form einer Evaluierung der vertikalen Bodenreaktionskräfte mit Hilfe eines instrumentierten Laufbandes. Die Analyse von Bodenreaktionskräften gilt als wertvolle Methode der objektiven Lahmheitserfassung bei Hunden (Bockstahler et al., 2005; Rumph et al., 1995). Die gemessenen Werte für die maximale vertikale Kraft (PVF), die mittlere vertikale Kraft (MVF) und den vertikalen Impuls (VI) wurden in Relation zum Körpergewicht normiert und in Prozent des Körpergewichts (% KGW) ausgedrückt (Budsberg et al., 1987; O'Connor, 1989). Dies ermöglicht den direkten Vergleich der Bodenreaktionskräfte von Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht und erlaubt somit eine gewisse Relativierung des Nachteils eines heterogenen Probandenpools. Die Berechnung eines Symmetrieindex für PVF, MVF und VI erleichtert den Vergleich der Belastungsverhältnisse innerhalb eines kontralateralen Extremitätenpaares, da die erhaltenen Werte ein Maß für die Symmetrie des untersuchten Gliedmaßenpaares darstellen (Vobornik et al., 2009). Der Symmetrieindex erlaubt eine einfache Darstellung von Lahmheiten (Budsberg et al., 1993) und eignet sich insbesondere zur Beurteilung von Heilungsverläufen. Im Rahmen von klinischen Studien ohne Gangbildevaluierung der Probanden vor der orthopädischen Erkrankung erweist sich der Symmetrieindex als adäquate Methode, Lahmheitsverläufe zu beurteilen (Böddeker, 2010).

In der vorliegenden Studie zeigte sich im Zeitverlauf in allen drei Behandlungsgruppen ein Behandlungserfolg im Hinblick auf die Ganganalyse. Dabei wurde die maximale Verbesserung aller Parameter nach 8 Wochen erreicht. Die prozentuale Verbesserung von PVF, MVF und VI lag zu diesem Zeitpunkt bei 69,3%, 59,4% bzw. 57% in der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe, bei 48,8%, 56,8% bzw. 54,7% in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe und bei 69%, 26,2% bzw. 34,8% in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe. Absolut gesehen zeigte die Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe die größte Verbesserung, ohne sich jedoch in ihren Endergebnissen nach 4 und 8 Wochen von den beiden anderen Gruppen zu unterscheiden. Ursächlich dafür ist in dieser Gruppe ein höherer Ausgangswert der Lahmheit (signifikant nur für VI) im Vergleich zu den anderen Gruppen. Auf Grund dieser unterschiedlichen Ausgangssituation kann nur spekuliert werden, ob Rimadyl<sup>®</sup> bei einer vergleichbaren Ausgangssituation im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zu einem besseren Endresultat geführt und sich damit von diesen unterschieden

hätte. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist daher leider keine abschließende Beurteilung möglich, unter Umständen könnten sie aber als ein Hinweis auf eine bessere Wirksamkeit von Rimadyl<sup>®</sup> gedeutet werden. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen müssen hier Klarheit schaffen.

Auf Grund der bis dato geringen Zahl ganganalytischer Langzeitstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von NSAIDs gestaltet sich ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien schwierig. Auch unterschiedliche Methoden hinsichtlich der Erhebung der Daten (Laufband vs. Kraftmessplatte, Schrittgeschwindigkeit vs. Trab, Angabe der Kräfte als SI vs. Angabe der Kräfte in Prozent Körpergewicht vs. Angabe der Kräfte als absolute Zahlen) erschweren den Vergleich. Moreau et al. (2003) verglichen die klinische Wirksamkeit von Carprofen, Meloxicam und eines Nutrazeutikums bei der Behandlung der degenerativen Arthropathie des Hundes und evaluierten PVF und VI an Tag 0 sowie nach 4 und 8 Wochen. Es wurden Hunde mit Arthropathie unterschiedlicher Gelenke in die Studie aufgenommen. In der Gonarthropathiegruppe zeigte sich unter Carprofen eine signifikante Verbesserung der PVF nach 8 Behandlungswochen, Normalwerte wurden jedoch nicht erreicht, während Meloxicam nach 8 Wochen eine signifikante Verbesserung von PVF und VI aufwies und hierbei auch Normalwerte erreicht wurden. In der vorliegenden Studie ergab sich für Carprofen bereits nach 4 Behandlungswochen eine signifikante Besserung aller GRF, für Firocoxib hinsichtlich MVF und VI und für Phenylbutazon-Prednisolon hinsichtlich PVF und MVF; Normalwerte wurden jedoch – in Analogie zur Studie von Moreau et al. (2003) - auch nach 8 Behandlungswochen in keiner der drei Behandlungsgruppen erreicht.

Da auch bei gesunden Hunden Abweichungen von einer absoluten Symmetrie der Gliedmaßenpaare auftreten, wird ein Symmetrieindex zwischen 4 und 6% bei den Hintergliedmaßen als normal angesehen (Budsberg et al., 1993). In der vorliegenden Studie lagen die SI der vertikalen Bodenreaktionskräfte nach 8 Wochen in der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe zwischen 6,31 (PVF) und 11,81 (VI), in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe zwischen 6,29 (MVF) und 7,7 (VI) und in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe zwischen 4,12 (PVF) und 11,13 (MVF). Demnach näherten sich die SI der vertikalen Bodenreaktionskräfte in Woche 8 zwar in allen drei Behandlungsgruppen dem Normalbereich an, Normalwerte wurden allerdings nur für den VI in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe in den Wochen 4 und 8 erreicht. Dies deutet darauf hin, dass eine achtwöchige Behandlungsdauer der degenerativen Arthropathie mit NSAIDs bei chronischen

Verlaufsformen nicht ausreichend ist, um eine vollständige Normalisierung des Gangbildes zu bewirken. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen zudem, dass die vertikalen Bodenreaktionskräfte in allen drei Behandlungsgruppen nach Absetzen der Medikamente in Woche 10 bzw. in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe zum Teil bereits trotz in gleicher Dosierung fortgeführter Therapie in Woche 8 tendenziell wieder schlechter wurden. Dies ist als zusätzlicher Hinweis zu deuten, dass eine achtwöchige Therapie der degenerativen Arthropathie des Hundes mit NSAIDs unter Umständen nicht ausreichend ist, um einen nachhaltigen Therapieerfolg zu erzielen. Möglicherweise ist eine deutlich längere Therapie, unter Umständen in einigen Fällen sogar eine dauerhafte, gegebenenfalls dosisreduzierte, Therapie erforderlich, um bessere und nachhaltigere Ergebnisse zu erzielen.

Auch im Rahmen der subjektiven Einschätzung durch die untersuchende Tierärztin und den Patientenbesitzer kam es zu einer Verbesserung des orthopädischen Gesamtscores innerhalb der 8 Behandlungswochen.

In der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe hatten sich bezüglich der tierärztlichen Beurteilung zu diesem Zeitpunkt 91,7% der Patienten verbessert, in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe 78,6% und in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe 40%. Absolut gesehen ist in vorliegender Studie die Verbesserung laut tierärztlicher Beurteilung für Carprofen (75% der Patienten nach 4 Wochen) und Firocoxib (57,1% der Patienten nach 4 Wochen) etwas geringer als zuvor in anderen Studien berichtet (Pollmeier et al., 2006; Ryan et al., 2006). Bei Pollmeier et al. (2006) zeigten unter Carprofen nach 30 Tagen 92,4% der Patienten eine Verbesserung, unter Firocoxib 92,5% und bei Ryan et al. (2006) verbesserten sich unter Firocoxib nach 40 Tagen 92,8% der Patienten. Diese Unterschiede in den Beurteilungen können vermutlich durch die unterschiedliche Patientenrekrutierung erklärt werden. Während ein Studieneinschluss bei Pollmeier et al (2006) voraussetzte, dass die Patienten eine mindestens seit vier Wochen bestehende Lahmheit aufwiesen, lag die durchschnittliche Lahmheitsdauer der Patienten in der vorliegenden Studie bei 18 Monaten. Da es sich langwieriger und schwieriger gestaltet, Langzeitschmerz zu beheben als Kurzeitschmerz (Mansa et al., 2007), ist die längere Lahmheitsdauer der Patienten in der vorliegenden Studie möglicherweise eine Erklärung der im Vergleich zu anderen Studien schlechteren Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der Präparate.



Gleiches kann auch für die subjektive Beurteilung durch den Patientenbesitzer gelten, bei der nach 4 und 8 Wochen unter Carprofen jeweils 91,7%, unter Firocoxib jeweils 85,7% und unter Phen-Pred 75% bzw. 70% der Patienten eine Verbesserung zeigten, welche somit wiederum geringer war als in der Studie von Pollmeier et al. (2006), in der unter Carprofen nach 30 Tagen eine Verbesserung von 92,4% und unter Firocoxib von 96,2% der Patienten zu verzeichnen war oder auch als in der Studie von Ryan et al. (2006), in der sich nach 40 Tagen 90,8% der Patienten unter Firocoxib verbessert hatten.

Ähnlich wie die objektive orthopädische Beurteilung mittels Ganganalyse konnte auch die subjektive orthopädische Beurteilung durch Tierarzt und Patientenbesitzer nach 8 Behandlungswochen keine vollständige Lahmheitsfreiheit feststellen und auch hier ergab sich nach Absetzen der Medikamente in allen drei Behandlungsgruppen eine Verschlechterung der Lahmheit. Letztere war bei der tierärztlichen Beurteilung für Rimadyl® und bei der Besitzerbeurteilung für Previcox® und Phen-Pred® signifikant.

Das Ausbleiben einer vollständigen Lahmheitsfreiheit konnte mittels subjektiver Beurteilung auch in anderen NSAID-Studien mit einer Behandlungsdauer von mehr als 8 Wochen festgestellt werden (Autefage und Gosselin, 2007; Autefage et al., 2011; Mansa et al., 2007). Bei Mansa et al. (2007) wurden nach 84tägiger Behandlung mit Carprofen lediglich 24% der Hunde als lahmheitsfrei eingestuft. Autefage und Gosselin (2007) beurteilten nach 120tägiger Firocoxibadministration 74% der Patienten als verbessert. In einer Studie zur Wirksamkeit von Previcox bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie untersuchten Autefage et al. (2011) die Wirksamkeit von Previcox bei einem Behandlungszeitraum von 360 Tagen. Der Mittelwert des orthopädischen Gesamtscores der tierärztlichen Beurteilung (unter Verwendung des gleichen Scoringsystems wie in der vorliegenden Studie) lag nach 360 Tagen bei 2,8 ( $\pm 1,7$ ) im Vergleich zu 7,1 ( $\pm 1,8$ ) an Tag 0. Laut Beurteilung durch die Patientenbesitzer wurden an Tag 360 96% der Patienten als verbessert eingestuft. Somit konnte selbst bei einem solch langen Behandlungszeitraum keine vollständige Lahmheitsfreiheit der Hunde erzielt werden. Eine Einschränkung der genannten Studien liegt allerdings darin, dass die Beurteilung der Wirksamkeit auf einer rein subjektiven Einschätzung beruht und zusätzlich keine objektiven Methoden der Lahmheitsbeurteilung wie Kraftmessplatte oder Laufband herangezogen wurden.

Sowohl klinische als auch experimentelle Studien haben gezeigt, dass die alleinige Anwendung von NSAIDs unter Umständen nicht ausreicht um die chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Arthropathie vollständig zu lindern (Budsberg et al., 1999; Holtsinger et al., 1992; Lascelles, 2002; Vasseur et al., 1995), so dass zunehmend ein multimodaler Ansatz zur Therapie der mit der degenerativen Arthropathie verbundenen chronischen Schmerzen gewählt wird (Lamont, 2008; Lascelles, 2002). Die multimodale Schmerztherapie kann neben der Anwendung von NSAIDs die Anwendung weiterer Präparate wie Opioide, NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Amantadin) oder Ca<sup>++</sup>-Kanalblocker aus der Gruppe der Antikonvulsiva (z.B. Gabapentin) umfassen (Johnston et al., 2008; Lascelles et al., 2008). Auch sogenannte DMOADs (=disease-modifying osteoarthritis drugs) wie Glykosaminoglykanpolysulfat oder Pentosanpolysulfat, die das Fortschreiten der degenerativen Arthropathie verlangsamen oder verhindern sollen, und auch Nutrazeutika, also Futterzusätze wie Chondroitin- oder Glukosaminsulfat, die den Gelenkstoffwechsel positiv beeinflussen sollen, kommen zunehmend zum Einsatz (de Haan et al., 1994; Fujiki et al., 2007; McCarthy et al., 2007; Moreau und Dupuis, 2003; Read et al., 1996).

Die Ergebnisse oben genannter Studien deuten darauf hin, dass ein multimodaler Ansatz zu einer höheren und nachhaltigeren Effektivität bei der Therapie der degenerativen Arthropathie des Hundes führen kann als eine ausschließliche Therapie mit NSAIDs. Es sind allerdings weitere Studien erforderlich, um zu eruieren, ob eine multimodale Schmerztherapie auch eine Dosisreduktion von NSAIDs erlaubt, wodurch es dann gegebenenfalls zu einer Reduktion der NSAID-bedingten Nebenwirkungen kommen könnte.

Der direkte Vergleich der subjektiven orthopädischen Lahmheitsbeurteilung durch Tierarzt und Patientenbesitzer ergab keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Lahmheitsbeurteilung anhand einer numerischen Beurteilungsskala erfolgt ist, welche klar definierte Lahmheitskategorien vorgibt und somit wenig Eigeninterpretation erforderlich macht. Auch in anderen Studien wurden die Ergebnisse der Beurteilungen von Hunden mit degenerativer Arthropathie durch Tierarzt und Besitzer als vergleichbar eingestuft (Autefage und Gossellin, 2007; Mansa et al., 2007; Wiseman et al., 2001). Bei Mansa et al. (2007) wurden nach 84tägiger Behandlung mit Carprofen 73,5% der Patienten durch die untersuchenden Tierärzte und 74,3% der Patienten durch die Patientenbesitzer als verbessert eingestuft. Bei einer genaueren Unterteilung dieser

Verbesserung in „klinisch erfolgreich“, „zufrieden“ und „sehr zufrieden“ waren zahlenmäßig mehr Tierärzte als Patientenbesitzer „sehr zufrieden“ mit dem Behandlungsergebnis. Hierfür machten Mansa et al. (2007) die Tatsache verantwortlich, dass die Patientenbesitzer im Gegensatz zu den Tierärzten ihre Hunde täglich sahen und somit auch Rückfälle beobachteten und in die Beurteilung miteinfließen ließen, von denen die Tierärzte durch ihre nur punktuelle Beobachtung der Patienten nichts mitbekamen. Die Bedeutung der Beurteilung von Verhaltensänderungen durch den Patientenbesitzer bei der Evaluation chronischer Schmerzen von Hunden konnte in Studien herausgestellt werden (Hielm-Bjorkman et al., 2003; Wiseman et al., 2001). Der Arbeitskreis der Association of the Veterinary Teachers and Research Workers empfiehlt eine kombinierte Schmerzbeurteilung aus Beobachtungen einer Person, die in der Lage ist auch geringfügige Veränderungen von Gemütszustand, Verhalten und Bewegung des Tieres zu erfassen (Besitzer) und aus der Interpretation dieser Beobachtungen durch eine Person mit Erfahrung in der Schmerzbeurteilung (Tierarzt).

Die häufigsten in der Literatur beschriebenen mit NSAIDs in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art und umfassen Übelkeit, Vomitus, Diarrhoe, Abdominalschmerz, okkultes Blut in Fäzes, Lethargie und Schwäche (Innes et al., 2010b; Lascelles et al., 2005a; Lascelles et al., 2005b; Stanton und Bright, 1989). In der vorliegenden Studie sollten gastroduodenale Schädigungen mittels eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl detektiert werden. Eine bessere Möglichkeit des Verzeichnens gastrointestinaler Läsionen als die Untersuchung auf okkultes Blut in Fäzes, welche das Risiko falsch positiver Ergebnisse bei fleischbasierten Diäten birgt, und welche keine 100 %ige Sensitivität und Spezifität aufweisen kann, ist die Endoskopie (Boston et al., 2003; Narita et al., 2006; Vasseur et al., 1995). So können Patienten endoskopisch sichtbare gastrointestinale Läsionen aufweisen, ohne dass sie klinische Anzeichen von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der NSAID-Applikation zeigen (Luna et al., 2006; Moreau und Dupuis, 2003). Ebenso können Untersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl negativ ausfallen, obwohl erosive und ulzerative Läsionen im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind (Moreau und Dupuis, 2003). So kann auch in vorliegender Studie das Vorhandensein gastrointestinaler Läsionen trotz des Ausbleibens positiver Ergebnisse bei der Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ohne endoskopische Kontrolle nicht ausgeschlossen werden. Die Einbeziehung endoskopischer Untersuchungen in klinische Studien ist allerdings aufwendig und nicht ohne weiteres durchführbar.

Gastrointestinale Perforation, Ulzeration und Blutung konnten mit einer NSAID-induzierten Verringerung PGE<sub>2</sub>-mediierter schleimhautprotektiver Mechanismen in Zusammenhang gebracht werden (Bertolini et al., 2001). Da die Erhaltung der Schleimhautintegrität des Gastrointestinaltraktes hauptsächlich auf COX1-Aktivität beruht, ist davon auszugehen, dass COX2-selektive NSAIDs mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sind (Curry et al., 2005). So konnte gezeigt werden, dass die selektive Inhibition von PGE<sub>2</sub> durch COX2-Hemmer zwar zur verminderten Prostaglandinproduktion in Entzündungsgebieten, nicht jedoch im oberen Gastrointestinaltrakt führt (Golden und Abramson, 1999; Portanova et al., 1996). In endoskopischen Untersuchungen konnte Wright (2002) zeigen, dass COX2-selektive NSAIDs zu einer geringeren Rate an Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes führen als andere NSAIDs. Andererseits führt eine selektive COX2-Inhibition nachweislich zu einer langsameren Heilung gastrointestinaler Schleimhautläsionen (Mizuno et al., 1997). Wallace et al. (2000) konnten zeigen, dass zur Verursachung signifikanter Schleimhautschäden im Gastrointestinaltrakt parallel die COX1 und die COX2 gehemmt werden müssen. Letzteres kann auch die Erklärung dafür sein, dass in der vorliegenden Studie die höchste Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Vomitus und Diarrhoe in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe auftrat. Das Ausbleiben gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Anwendung von Phen-Pred<sup>®</sup> in anderen Studien (Engelke et al., 1995; Kietzmann et al., 1996) kann unter Umständen auf die deutlich kürzere Behandlungsdauer von sieben Tagen bei regulärer Dosierung zurückgeführt werden. Die niedrige Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Carprofen und Firocoxib wurde bereits in anderen Studien dokumentiert und stimmt somit mit den vorliegenden Ergebnissen überein (Autefage et al., 2011; Hanson et al., 2006; Raekallio und Hielm-Bjorkman, 2006; Ryan et al., 2006).

Weitere häufige mit der Verwendung von NSAIDs einhergehende Nebenwirkungen sind renaler Natur. In der vorliegenden Studie wurde die Nierenfunktion mittels Harnstoff- und Kreatininbestimmung aus Plasma bzw. mittels UPC-Bestimmung aus Spontanurin überprüft. Die Messung von Harnstoff- und Kreatininwerten aus Plasma ist eine häufig verwendete Methode zur Überprüfung der Nierenfunktion, da sie einfach durchzuführen ist; allerdings stellen diese Parameter keine sonderlich sensitiven Marker einer herabgesetzten Nierenfunktion dar. Sensitivere Methoden zur Überprüfung der Nierenfunktion sind die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und die Szintigraphie (Raekallio und Hielm-

Bjorkman, 2006). Im Rahmen der vorliegenden Studie war in keiner der drei Behandlungsgruppen, weder mittels der wenig sensitiven Harnstoff- und Kreatininbestimmung im Plasma, noch mittels der sensitiveren UPC-Bestimmung im Urin, eine Nierenfunktionsstörung nachweisbar. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Langzeitstudien zur Sicherheit von NSAIDs überein, in denen ebenfalls kein Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und UPC-Werte über den Referenzbereich hinaus festgestellt wurde (Autefage et al., 2011; Lecoindre und Pepin-Richard, 2010; Raekallio et al., 2006; Steagall et al., 2007).

Da NSAIDs in der Leber metabolisiert werden, kann es unabhängig von der COX-Selektivität zum Auftreten von Hepatotoxizität kommen. Klinische Anzeichen einer Hepatotoxizität umfassen Anorexie, Vomitus und Ikterus verbunden mit Hyperbilirubinämie und einer drei- bis vierfach erhöhten Serumaktivität von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und alkalischer Phosphatase (AP) (Lascelles et al., 2005b; MacPhail et al., 1998). Auch die Anwendung von Glukokortikoiden ist mit einer dosisabhängigen Erhöhung von GPT, AP und  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) verbunden, wobei die im Kombinationspräparat Phen-Pred<sup>®</sup> verwendete Menge Prednisolon mit 0,2 mg/kg KGW als sehr gering anzusehen ist (DeNovo und Prasse, 1983; Solter et al., 1994). Obgleich im Rahmen dieser Studie lediglich geringe bis moderate Erhöhungen der Leberenzyme aufgetreten sind und obwohl die gemeldete Rate an NSAID-bedingter Hepatotoxizität gering ist, sollte die Möglichkeit ihres Auftretens nicht unterschätzt und bei einer Langzeittherapie mit NSAIDs in regelmäßigen Abständen die biochemischen Blutparameter kontrolliert werden (Lascelles et al., 2005b).

Dermatologische Nebenwirkungen auf NSAIDs sind bei Hunden selten (O'Brien und Bagby, 1985). Mellor (2005) beschreibt den Fall eines zehn Monate alten Mastiffs, welcher 48 h nach Carprofenapplikation multiple erythematöse, z.T. ulzerierte Läsionen an Bauch, mukokutanen Übergängen und allen vier Gliedmaßen zeigte und bei dem eine neutrophile Dermatitis mit Vaskulitis sowie immunmediierter hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie diagnostiziert wurde. Der im Rahmen der vorliegenden Studie aufgetretene Fall einer eitrigen Dermatitis, welche sich ebenfalls durch das multiple Auftreten erythematöser, teils ulzerierter Läsionen auszeichnete, konnte, da die Besitzer nicht vor Ort waren, leider nicht weiter untersucht werden. Als der Patient drei Wochen nach Absetzen des Rimadyls<sup>®</sup> nachuntersucht werden konnte, waren die Läsionen abgeheilt und es konnten keine Abweichungen

hämatologischer oder biochemischer Blutparameter festgestellt werden. Da es sich bei dem Patienten um einen Futtermittelallergiker handelte, stellt sich die Frage, ob die Dermatitis auch eine Reaktion auf andere Inhaltsstoffe der Carprofen-Kautablette gewesen sein könnte.

Alle aufgetretenen Nebenwirkungen zusammengefasst ergab sich für die Rimadyl<sup>®</sup>- und Previcox<sup>®</sup>-Gruppe eine EER von 0,31. Dies stimmt mit den Ergebnissen eines Reviews von Innes et al. (2010) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Langzeittherapie der caninen degenerativen Arthropathie mit NSAIDs überein, in welchem eine EER zwischen 0 und 0,31 für die Anwendung von NSAIDs ermittelt wurde. Die EER von Phen-Pred<sup>®</sup> lag mit 1,2 deutlich darüber. In der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe traten zudem die schwerwiegendsten bzw. am längsten anhaltenden Nebenwirkungen auf, was dazu führte, dass 5 der 15 Patienten vorzeitig aus der Studie herausgenommen wurden. Da in der vorliegenden Studie unter Phen-Pred<sup>®</sup>-Applikation bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen bereits eine hohe Rate an Nebenwirkungen aufgetreten ist, könnte sich eine noch längere Therapiedauer bei diesem Präparat im Hinblick auf die potentiellen Nebenwirkungen problematisch gestalten. Nach den Ergebnissen vorliegender Studie scheint Phen-Pred<sup>®</sup> somit auf Grund der überdurchschnittlich hohen Rate an Nebenwirkungen nicht für eine Langzeittherapie geeignet.

## **2.7 Beurteilung**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass alle drei Präparate eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Arthropathie zeigten. Im Gruppenvergleich schien Phen-Pred<sup>®</sup> am effektivsten, da es sich zu einzelnen Zeitpunkten im Hinblick auf einzelne ganganalytische Parameter sowie die subjektive Beurteilung durch den Patientenbesitzer signifikant besser darstellte als Rimadyl<sup>®</sup> und Previcox<sup>®</sup>. Da bei achtwöchiger Behandlung in keiner der drei Behandlungsgruppen eine vollständige Lahmheitsfreiheit erreicht werden konnte, erscheint eine längerfristige NSAID-Therapie sowie unter Umständen ein multimodaler Therapieansatz erforderlich, um einen nachhaltigen Behandlungserfolg zu erzielen. Auf Grund der überdurchschnittlich hohen Rate an Nebenwirkungen bei achtwöchiger Therapie erscheint Phen-Pred<sup>®</sup> nicht zur Langzeitanwendung bei der Therapie der caninen degenerativen Arthropathie geeignet.

## 2.8 Danksagung

Die Autoren danken der CP-Pharma Handelgesellschaft mbH, Burgdorf, der Merial GmbH, Hallbergmoos und der Pfizer Deutschland GmbH, Berlin für die Unterstützung des Projekts.

## 2.9 Literaturverzeichnis

**Autefage A, Gosselin J (2007):** Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Révue Méd Vét* 158: 119-127.

**Autefage A, Palissier FM, Asimus E, Pepin-Richard C (2011):** Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 168: 617.

**Bertolini A, Ottani A, Sandrini A (2001):** Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 44: 437-450.

**Bockstahler BA, Skalicky M, Peham C, Müller M, Lorinson D (2005):** Reliability of ground reaction forces on a treadmill system in healthy dogs. *Vet J* 173: 373-378.

**Böddeker J (2010):** Evaluierung des Therapieerfolgs zweier chirurgischer Interventionen am rupturierten Ligamentum cruciatum craniale beim Hund anhand der vergleichenden Untersuchung ganganalytischer Parameter. Hannover, Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Kleintiere, Diss.

**Boston SE, Moens NM, Kruth SA, Southorn EP (2003):** Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *Am J Vet Res* 64: 1369-1375.

**Brideau C, van Staden C, Chan CC (2001):** In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. *Am J Vet Res* 62: 1755-1760.

**Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados M, Ehrich EW, Gijon-Banos J, Kvien TK, van Rijswijk MH, Warner T, Zeidler H (1999):** Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)* 38: 779-788.

**Budsberg SC (1997):** Outcome assessment in clinical trials involving medical management of osteoarthritis in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27: 815-823.

**Budsberg SC, Johnston SA, Schwarz PD, DeCamp CE, Claxton R (1999):** Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214, 206-210.

**Budsberg SC, Jevens DJ, Brown J, Foutz TL, DeCamp CE, Reece L (1993):** Evaluation of limb symmetry indices, using ground reaction forces in healthy dogs. *Am J Vet Res* 54: 1569-1574.

**Budsberg SC, Verstraete MC, Soutas-Little RW (1987):** Force plate analysis of the walking gait in healthy dogs. *Am J Vet Res* 48: 915-918.

**Chakraborty I, Das SK, Wang J, Dey SK (1996):** Developmental expression of the cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol* 16: 107-122.

**Cobb S, Merchant WR, Rubin T (1957):** The relationship of symptoms to osteoarthritis. *J Chron Dis* 5: 197-204.

**Crofford LJ (1997):** COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol Suppl* 49: 15-19.

**Curry SL, Cogar SM, Cook JL (2005):** Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc* 4: 298-309.



**de Haan JJ, Goring RL, Beale BS (1994):** Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet Surg* 23: 177-181.

**DeNovo RC, Prasse KW (1983):** Comparison of serum biochemical and hepatic functional alterations in dogs treated with corticosteroids and hepatic duct ligation. *Am J Vet Res* 44: 1703-1709.

**Engelke A, Meyer-Lindenberg A, Kietzmann M, Lehmacher W, Nolte I (1995):** Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Phenylbutazon/Prednisolon im Vergleich zum Monopräparat Phenylbutazon bei Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Hund. *Kleintierprax* 40: 669-679.

**Fujiki M, Shineha J, Yamanokuchi K, Misumi K, Sakamoto H (2007):** Effects of treatment with polysulfated glycosaminoglycan on serum cartilage oligomeric matrix protein and C-reactive protein concentrations, serum matrix-metalloproteinase-2 and -9 activities, and lameness in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res* 68: 827-833.

**Genevois JP (2009):** Optimal approaches for managing canine osteoarthritis. Symposium on canine osteoarthritic pain and Trocoxil<sup>®</sup>, London 1996

**Golden BD, Abramson SB (1999):** Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheum Dis Clin North Am* 25: 359-378.

**Gordon WJ, Conzemius MG, Riedesel E, Besancon MF, Evans R, Wilke V, Ritter MJ (2003):** The relationship between limb function and radiographic osteoarthritis in dogs with stifle osteoarthritis. *Vet Surg* 32: 451-454.

**Hanson PD, Brooks KC, 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. *Vet Ther* 7: 127-140.

**Hanson PD, Maddison JE (2008):** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and chondroprotective agents. In: Maddison JE, Page SW, Church DB (Hrsg.), Small animal clinical pharmacology. W.S. Saunders, Philadelphia, 287-308

**Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD (1994):** Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. J Clin Invest 94: 2504-2510.

**Hazewinkel HA, van den Brom WE, Theyse LF, Pollmeier M, Hanson PD (2008):** Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. Res Vet Sci 84: 74-79.

**Hielm-Björkman AK, Kuusela E, Liman A, Markkola A, Saarto E, Huttunen P, Leppaluoto J, Tulamo RM, Raekallio M (2003):** Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. J Am Vet Med Assoc 222: 1552-1558.

**Hofmann DC (2002):** Ganganalytisches Profil verschiedener Gelenkerkrankungen beim Hund: -Kreuzbandruptur -Hüftdysplasie - Fragmentierter Processus coronoideus - Isolierter Processus anconaeus. München, Ludwig-Maximilians-Universität, Tierärztliche Fakultät, Diss.

**Holtsinger SA, Parker RB, Beale BS, Friedman, RL (1992):** The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V<sup>TM</sup>) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. Vet Comp Orthop Traumatol 5: 140-144.

**Innes JF, Clayton J, Lascelles BD (2010a):** Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. Vet Rec 166: 226-230.

**Innes JF, O'Neill T, Lascelles BD (2010b):** Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of canine osteoarthritis. In Practice 32: 126-137.

**Jevens DJ, Hauptmann JG, DeCamp CE, Budsberg SC, Soutas-Little RW (1993):** Contribution to variance in force-plate analysis of gait in dogs. Am J Vet Res 54: 612-615.

**Johnston SA (1997):** Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathophysiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27: 699-723.

**Johnston SA, Fox SM (1997):** Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 210: 1486-1492.

**Johnston SA, McLaughlin RM, Budsberg SC (2008):** Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1449-1470.

**Kietzmann M, Meyer-Lindenberg A, Engelke A, Nolte I (1996):** Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines oral verabreichten Kombinationspräparates mit den Inhaltsstoffen Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 103: 14-16.

**Kujubu DA, Gletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman, HR (1991):** TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem*: 266: 12866-12872.

**Lamont LA (2008):** Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38: 1173-1186.

**Lascelles BD, Main DC (2002):** Surgical trauma and chronically painful conditions - within our comfort level but beyond theirs? *J Am Vet Med Assoc* 221: 215-222.

**Lascelles BD, Blikslager AT, Fox SM, Reece D (2005a):** Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *J Am Vet Med Assoc* 227: 1112-1117.

**Lascelles BD, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Little DJ, Davidson G, Boland E, Carr J (2008):** Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med* 22: 53-59.

**Lascelles BD, McFarland JM, Swann H (2005b):** Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 6: 237-251.

**Lecoindre O, Pepin-Richard C (2010):** Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days. *J Vet Pharmacol Therap* 34: 190-192.

**Lees P (2003):** Pharmacology of drugs used to treat osteoarthritis in veterinary practice. *Inflammopharmacology* 11: 385-399.

**Li J, DeMello KM, Cheng H, Sakya SM, Bronk BS, Rafka RJ, Jaynes BH, Ziegler CB, Kilroy C, Mann DW, Nimz EL, Lynch MP, Haven ML, Kolosko NL, Minich ML, Li C, Dutra JK, Rast B, Crosson RM, Morton BJ, Kirk GW, Callaghan KM, Koss DA, Shavnya A, Lund LA, Seibel SB, Petras CF, Silvia A (2004):** Discovery of a potent, selective and orally active canine COX-2 inhibitor, 2-(3-difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine. *Bioorg Med Chem Lett* 14: 95-98.

**Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandao CV (2006):** Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 68: 258-264.

**MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ (1998):** Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 212: 1895-1901.

**Mansa S, Palmér E, Grondahl C, Lonaas L, Nyman G (2007):** Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 160: 427-430.

**Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P (1990):** Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 86: 1375-1379.

**McCann ME, Andersen DR, Zhang DH, Brideau C, Black WC, Hanson PD, Hickey GJ (2004):** In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res* 65: 503-512.

**McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C (2007):** Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J* 174: 54-61.

**Mellor PJ, Roulois AJ, Day MJ, Blacklaws BA, Knivett SJ, Herrtage ME (2005):** Neutrophilic dermatitis and immune-mediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. *J Small Anim Pract* 46: 237-242.

**Mich PM, Hellyer PW (2009):** Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In: Gaynor JS, Muir WW (Hrsg.), *Handbook of Veterinary Pain Management*. Mosby Elsevier, St. Louis, 78-109.

**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: 387-397.

**Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M (2003):** Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 152: 323-329.

**Moreau M, Troncy E, Bichot S, Lussier B (2010):** Influence of changes in body weight on peak vertical force in osteoarthritic dogs: a possible bias in study outcome. *Vet Surg* 39: 43-47.

**Muir WW (2009):** Physiology and pathophysiology of pain. In: Gaynor JS, Muir WW (Hrsg.), *Handbook of veterinary pain management*. Mosby Elsevier, St Louis, 13-41.

**Narita T, Sato R, Tomizawa N, Tani K, Komori S, Hara S (2006):** Safety of reduced-dosage ketoprofen for long-term oral administration in healthy dogs. *Am J Vet Res* 67: 1115-1120.

**Nolan AM, Reid J (1993):** Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet Rec* 133: 240-242.

**O'Brien WM, Bagby GF (1985):** Rare adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 12: 13-20.

**O'Connor BL, Visco DM, Heck DA, Myers SL, Brandt KD (1989):** Gait alterations in dogs after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum* 32: 1142-1147.

**Peri KG, Hardy P, Li DY, Varma DR, Chemtob S (1995):** Prostaglandin G/H synthase-2 is a major contributor of brain prostaglandins in the newborn. *J Biol Chem* 270: 24615-24620.

**Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson PD (2006):** Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 159: 547-551.

**Portanova JP, Zhang Y, Anderson GD, Hauser SD, Masferrer JL, Seibert K, Gregory SA, Isakson PC (1996):** Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo. *J Exp Med* 184: 883-891.

**Quinn MM, Keuler NS, Lu Y, Faria ML, Muir P, Markel MD (2007):** Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Vet Surg* 36: 360-367.

**Raekallio MR, Hielm-Björkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM (2006):** Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 228: 876-880.

**Rayward RM, Thomson DG, Davies JV, Innes JF, Whitelock RG (2004):** Progression of osteoarthritis following TPLO surgery: a prospective radiographic study of 40 dogs. *J Small Anim Pract* 45: 92-97.

**Read RA, Cullis-Hill D, Jones MP (1996):** Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis. *J Small Anim Pract* 37: 108-114.

**Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB (1998):** Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 59: 1441-1446.

**Roy RG, Wallace LJ, Johnston GR, Wickstrom SL (1992):** A retrospective evaluation of stifle osteoarthritis in dogs with bilateral medial patellar luxation and unilateral repair. *Vet Surg* 21: 475-479.

**Rumph PF, Kincaid SA, Visco DM, Baird DK, Kammermann JR, West MS (1995):** Redistribution of vertical ground force in dogs with experimentally induced chronic hindlimb lameness. *Vet Surg* 24: 384-389.

**Ryan WG, Moldave K, Carithers D (2006):** Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Vet Ther* 7: 119-126.

**Solter PF, Hoffmann WE, Chambers MD, Schaeffer DJ, Kuhlenschmidt MS (1994):** Hepatic total 3 $\alpha$ -hydroxy bile acids concentration and enzyme activities in prednisone-treated dogs. *Am J Vet Res* 55: 1086-1092.

**Stanton ME, Bright RM (1989):** Gastroduodenal ulceration in dogs: retrospective study of 43 cases in literature review. *J Vet Intern Med* 3: 238-244.

**Steagall PV, Mantovani FB, Ferreira TH, Salcedo ES, Moutinho FQ, Luna SP (2007):** Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 30: 218-223.

**Taylor PM, Herrtage ME (1986):** Evaluation of some drug combinations for sedation in the dog. *J Small Anim Pract* 27: 325-333.

**Taylor PM, Houlton, JF (1984):** Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J Small Anim Pract* 25: 437-451.

**Vane JR (1971):** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 231: 232-235.

**Vane JR, Bakhle YS, Botting RM (1998):** Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 97-120.

**Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL (1995):** Randomized, controlled trial of the efficacy of caprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 206: 807-811.

**Vobornik A, Bockstahler B, Müller M, Peham C (2009):** Ganganalytische Untersuchung hinsichtlich des Einflusses von Ergänzungsfuttermitteln bei Osteoarthrose bedingten Lahmheiten des Hundes. *Kleintierprax* 54: 14-24.

**Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N (2000):** NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 119: 706-714.

**Waterman AE, Kalthum W (1988):** Pharmacokinetics of intramuscularly administered pethidine in dogs and the influence of anaesthesia and surgery. *Vet Rec* 124: 293-296.

**Wilson JE, Chandrasekharan NV, Westover KD, Eager KB, Simmons DL (2004):** Determination of expression of cyclooxygenase-1 and-2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 65: 810-818.

**Wiseman ML, Nolan AM, Reid J, Scott EM (2001):** Preliminary study on owner-reported behaviour changes associated with chronic pain in dogs. *Vet Rec* 149: 423-424.

**Wright JM (2002):** The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 167: 1131-1137.

**Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL (1991):** Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 2692-2696.



### 3. Manuskript II

## **Evaluation of carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone in acute postoperative and chronic osteoarthritic pain in dogs**

Sonja Möller<sup>1</sup>, Katharina Imholt<sup>1</sup>, Michael Fehr<sup>1</sup>, Andrea Meyer-Lindenberg<sup>2</sup>, Reinhard Mischke<sup>1</sup>, Karl Rohn<sup>3</sup>, Sabine Kramer<sup>1</sup>

Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>1</sup>

Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilian-Universität München<sup>2</sup>

Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>3</sup>

### **3.1 Abstract**

In a randomized, double-blind study 40 dogs undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture by use of a capsular-fascial imbrication method were administered carprofen (4mg/kg/day), firocoxib (5mg/kg/day) or phenylbutazone-prednisolone (6.66mg/kg/day and 0.2mg/kg/day) orally for 8 consecutive weeks. In the direct postoperative period a short form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale and gait analysis of vertical ground reaction forces (GRF) were applied to evaluate the level of acute pain. In weeks 4, 8 and 12, approximately, assessments were made of GRF, haematological and biochemical variables, faecal occult blood, and orthopaedic improvement as evaluated by the veterinary investigator and owners to evaluate the level of chronic pain and drug safety. In this study firocoxib seemed superior to carprofen in alleviating acute postoperative pain with comparable efficacy to phenylbutazone-prednisolone, whereas phenylbutazone-prednisolone appeared to be most effective in alleviating chronic osteoarthritic pain, as it came off significantly better than carprofen and firocoxib at certain time spots concerning certain parameters of gait analysis or evaluation by the veterinary investigator and the owners. However, there was a great relapse in lameness in the phenylbutazone-prednisolone group after the cessation of treatment which was also observed to a lesser extent in firocoxib, indicating that eight weeks of NSAID treatment might not be enough to obtain permanent lameness resolution. With an experimental event rate of 0.57 the highest rate of adverse reactions was observed in phenylbutazone-prednisolone patients, which implies that this drug is not suitable for longterm use in dogs.

### **3.2 Introduction**

Cranial cruciate ligament rupture (CCLR) is the most common cause of hindlimb lameness in the dog (Comerford and others 2011). It has long been recognised as a bona fide model of osteoarthritis in dogs, and McDevitt and others (1977) could show that osteoarthritic changes like roughening of articular cartilage and osteophyte formation occur as early as one week after experimental transection of the cranial cruciate ligament (Brandt and others 1991a; Brandt and others 1991b; Pond and Nuki 1973). Canine CCLR is usually the result of degeneration of the ligament, whereas acute ruptures due to traumatic incidences are rare (Paatsama 1988; Vasseur 1985). Consequently, due to the degenerative nature of the disease, by the time of initial presentation, the majority of dogs with cruciate disease has well established osteoarthritis (Bennett and others 1988). Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids are the most frequently applied drugs in the treatment of osteoarthritis (Johnston and Fox 1997). Osteoarthritis is associated with chronic pain, for the relief of which a minimum treatment period with NSAIDs of six weeks is recommended (Genevois 2009).

Carprofen belongs to the arylpropionic acid class of NSAIDs and was shown to be COX-2 preferential (Brideau and others 2001; Ricketts and others 1998). Clinical trials have demonstrated for carprofen to improve limb function measured both subjectively and objectively in clinical trials of dogs with osteoarthritis (Mansa and others 2007; Moreau and Dupuis 2003). Firocoxib is an NSAID developed specifically for veterinary use with 350 to 430-fold COX-2 selectivity by in vitro canine whole blood assay (McCann and others 2004). Pollmeier and others (2006) suggest that firocoxib may have some superiority in owner and veterinary investigator subjective evaluations regarding lameness resolution compared with carprofen in dogs with lameness associated with osteoarthritis. Phenylbutazone-prednisolone is comprised of an NSAID and a glucocorticoid, a combination said to possess a synergistic antiinflammatory effect and at the same time enabling a dose reduction of the compounds, thereby decreasing the risk of potential side effects (Engelke and others 1995; Kietzmann and others 1996). Short-term clinical trials showed phenylbutazone-prednisolone to be effective in the treatment of pain associated with musculoskeletal diseases in dogs (Engelke and others 1995).

The aim of this study was to compare efficacy and safety of carprofen as a preferential COX-2 inhibitor, firocoxib as a selective COX-2 inhibitor and phenylbutazone-prednisolone as a non-selective COX inhibitor administered for eight consecutive weeks following surgical repair of CCLR in alleviating acute postoperative and chronic osteoarthritic pain. Our hypotheses were as follows:

1. The analgesic effect increases with increasing COX-2 selectivity
2. Adverse effects decrease with increasing COX-2 selectivity and
3. For dogs undergoing surgery for CCLR NSAID application in the acute postoperative period only is not sufficient for obtaining permanent analgesia due to the degenerative and chronic nature of the disease.

### **3.3 Materials and Methods**

For dogs to be enrolled in the study they had to be diagnosed with unilateral CCLR, which was to be surgically treated by a capsular-fascial imbrication technique. Patients had to be free from other orthopaedic or gastrointestinal diseases, bleeding disorders as well as impaired liver or renal function. Additionally, dogs were excluded if they had received NSAIDs within the previous 7 days, short-acting glucocorticoids within the last 14 days or middle- or long-acting glucocorticoids within the last 30 days.

Owners were required to sign an informed consent before the beginning of treatment and before surgery was performed.

#### **3.3.1 Study protocol**

Having been diagnosed with unilateral CCLR, patients were assessed by the veterinary investigator with regard to lameness, reaction to palpation, periarticular swelling, pain on flexion/extension of the joint, and crepitus. Scoring was based on a scale from 0 (normal) to 3 or 4 (severe), respectively, for each evaluated variable (figure 1). Additionally, owners assessed their dogs for lameness, reluctance to move, difficulty in lying down or getting up, as well as problems after resting or activity. Again, scoring was based on a scale from 0 (normal) to 4 (severe) for each variable (figure 2). In accordance with Pollmeier and others (2006) an overall clinical score was calculated for veterinary investigator and owner assessment for each dog and visit by adding the scores given for each separate variable; in order to put more

weight on lameness as part of the clinical picture, the factor of 2 was applied to this variable. If the overall score decreased in value relative to the baseline score, the animal was considered “improved”; if the value remained the same or increased, it was considered “not improved”. The overall improvement of the clinical scores were presented as the number and percentage of dogs showing an improvement compared to day 0.

**Figure 1:** Scoring system used by the veterinary investigator for the subjective orthopaedic assessment of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture [modified according to Pollmeier and others (2006)]

<b><u>I. Lameness (x2)</u></b>		<b><u>II. Reaction to palpation</u></b>		<b><u>III. Periarticular swelling</u></b>	
No lameness	0	No reaction	0	No swelling	0
Mild lameness (occasional gait abnormality)	1	Turns the head	1	Mild swelling	1
Moderate lameness (obvious gait abnormality)	2	Withdraws limb	2	Moderate swelling	2
Moderate lameness (occasionally non-weight-bearing)	3	Tries to bite	3	Severe swelling	3
Severe lameness (consistently non-weight-bearing)	4				
<b><u>IV. Pain on flexion/extension</u></b>		<b><u>V. Crepitus</u></b>			
Not painful	0	No crepitus in passive motion of the joint		0	
Painful at maximum flexion/extension	1	Occasional crepitation in the last phases of flexion/extension		1	
Painful at minimum flexion/extension	2	Moderate crepitus at flexion/extension		2	
Painful at any manipulation	3	Severe crepitus in all phases of movement		3	

**Figure 2:** Scoring system used by the owner for the subjective orthopaedic assessment of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture [modified according to Pollmeier and others (2006) and Hielm-Bjorkman and others (2003)]

<b><u>Lameness (x2)</u></b>		<b><u>Reluctance to move</u></b>	
No lameness	0	very willing	0
Mild lameness (occasional gait abnormality)	1	unhesitant	1
Moderate lameness (obvious gait abnormality)	2	hesitant or reluctant	2
Moderate lameness (occasionally non-weight-bearing)	3	very reluctant	3
Severe lameness (consistently non-weight-bearing)	4	does not move at all	4
<b><u>The dog...</u></b>		<b><u>Extent to which the dog has...</u></b>	
<b><u>...lies down...</u></b>		<b><u>...problems in moving after rest</u></b>	
without any problems	0	no problems	0
carefully	1	rarely	1
hesitantly	2	every now and then	2
with difficulty	3	often	3
with great difficulty	4	always	4
<b><u>...gets up...</u></b>		<b><u>...problems in moving after activity</u></b>	
without any problems	0	no problems	0
carefully	1	rarely	1
hesitantly	2	every now and then	2
with difficulty	3	often	3
with great difficulty	4	always	4

In order to obtain an objective orthopaedic assessment in addition to subjective assessments by veterinary investigator and owners, gait analysis of vertical ground reaction forces (GRF) was carried out on an instrumented treadmill<sup>1</sup>. Patients were lead on the treadmill with a velocity of 0.5 to 0.65 m/s according to their height, and 4 – 8 trials of 20 seconds each were recorded. Ten consecutive steps were analysed with regard to peak vertical force (PVF), mean vertical force (MVF) and vertical impulse (VI). Based on the formula  $SIz (\%) = 100 - [(F_l/F_c) * 100]$  ( $F_l$  = measured value of the lame extremity,  $F_c$  = measured value of the contralateral extremity) a symmetry index was calculated for each of the three parameters (PVF, MVF, VI), an SI of 0% representing absolute symmetry of both hind limbs (Budsberg and others 1993; Vobornik and others 2009). In order to allow a comparison of data of patients with different body weights, vertical forces were normalised by the dogs' individual body weight and expressed as percentage of body weight (% BW) (Budsberg and others 1987; O'Connor 1989). For a percentual exemplification of lameness improvement symmetry

<sup>1</sup> Bertec Corporation, model 4060-08, Columbus, USA

indices of the initial gait analysis were normalised to 100 % and symmetry indices calculated at the reassessments were converted accordingly.

Furthermore, on the initial visit blood samples were taken for determination of white blood cell count (WBCC), packed-cell volume (PCV), platelets, glutamic pyruvic transaminase (GPT), glutamate dehydrogenase (GLDH), alkaline phosphatase (AP), bilirubin, urea, creatinine, total protein (TP) and albumin. Additionally, urinalysis and a test for faecal occult blood were performed. In order to minimize the inter-assay variability, plasma and urine were frozen at -20°C until analysis of biochemical variables and urine protein:creatinine ratio (UPC). Interpretation of the values obtained was based on the reference values of the laboratory at the Small Animal Clinic, University of Veterinary Medicine Hannover.

In order to determine whether there is a connection between the degree of osteophyte formation or the duration of lameness on entering the study and lameness improvement under medication, mediolateral and posterior anterior radiographs of the affected joint were taken and a radiographic score evaluating osteophyte formation was applied, ranging from 0 to 4: 0 no osteophyte formation, 1 mild osteophyte formation, 2 moderate osteophyte formation, 3 severe osteophyte formation, and 4 most severe osteophyte formation (for grading examples see Rayward and others 2004).

Dogs were randomly and blindly allocated to one of three treatment groups with NSAIDs and were administered either carprofen 4 mg/kg/d, firocoxib 5 mg/kg/d or phenylbutazone-prednisolone (6.66 mg/kg/d phenylbutazone and 0.2 mg/kg/d prednisolone) starting approximately 2 hours prior to surgery.

Approximately 30 minutes before induction of anaesthesia, acepromacin (0.05 mg/kg) was administered intramuscularly. Anaesthesia was induced by intravenous administration of levomethadon 0.6 mg/kg and propofol 1 – 5 mg/kg and maintained with isoflurane. All dogs obtained ceftiofur 2 mg/kg s.c. at the time of induction. The performance of surgery was restricted to two experienced surgeons. A capsular-fascial imbrication method was performed by means of a lateral parapatellar arthrotomy. The joint was cleaned up and partial meniscectomy was performed in all patients due to meniscal lesions. While the calcaneus was rotated maximally inward, the joint was stabilised by two U-shaped sutures in capsule and fascia lata each (Allgoewer and others 2000). In the end, the wound was sutured sequentially. Beginning 24 hours after surgery, dogs were administered ceftiofur 2 mg/kg s.c. once a day

for four days and, having been discharged on day four, cefixim, 10mg/kg p.o. twice daily for another seven days.

Patients were hospitalised for 4 days after surgery and a modified version of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS) (Murrell and others 2008) was applied once a day approximately 2 hours after NSAID administration in order to assess the level of pain (figure 3). Before being discharged on day 4 after surgery, gait analysis of vertical ground reaction forces was carried out.

**Figure 3:** Glasgow Composite Measure Pain Scale for the evaluation of acute postoperative pain in dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture

<b><u>A. Look at the dog in kennel. Is the dog?</u></b>		<b><u>B. Put lead on dog and lead out of kennel. When the dog walks/rises, is it?</u></b>	
(i) quiet	0	(iii) normal	0
crying or whimpering	1	lame	1
groaning	2	slow or reluctant	2
screaming	3	stiff	3
(ii) ignoring any wound or painful area	0	it refuses to move	4
looking at wound or painful area	1		
licking wound or painful area	2		
rubbing wound or painful area	3		
chewing wound or painful area	4		
<b><u>C. Apply gentle pressure 5cm around painful area. Does it?</u></b>		<b><u>D. Overall. Is the dog?</u></b>	
(iv) do nothing	0	(v) happy and content/bouncy	0
look around	1	quiet	1
flinch	2	indifferent or nonresponsive	
growl or guard area	3	to surroundings	2
snap	4	nervous, anxious or fearful	3
cry	5	depressed or nonresponsive	
		to stimulation	4
		(vi) comfortable	0
		unsettled	1
		restless	2
		hunched or tense	3
		rigid	4

NSAID treatment was continued for 8 consecutive weeks and afterwards tapered over two weeks. Patients were reassessed in weeks 4, 8 and 12 and on each visit subjective orthopaedic assessments by the veterinary investigator, gait analysis, evaluation of haematological and biochemical variables, including examinations of urine samples for UPC, and of faeces for occult blood were carried out. Additionally, owners evaluated their dogs in weekly intervals and wrote down any adverse reactions observed. An overview of the examinations undertaken is given in table 1.



**Table 1:** Overview of the examinations undertaken in the course of the study

	day 0	days 1-4	weeks 1-3	week 4	weeks 5-7	week 8	week 12
x-ray	x						
GCMPS		x					
gait analysis	x	day 4		x		x	x
orthop. eval. VI	x			x		x	x
orthop. eval. Owner	x		x	x	x	x	x
blood analysis	x			x		x	x
urine analysis	x			x		x	x
faeces analysis	x			x		x	x

GCMPS = Glasgow composite measure pain scale, orthop. eval. VI = orthopaedic evaluation by the veterinary investigator, orthop. eval.. owner = orthopaedic evaluation by the owner

### 3.3.3 Statistical analysis

Data were tested for normal distribution by use of the Kolmogorov-Smirnov-test. In the normally distributed parameters a comparison of the three treatment groups was carried out by means of a one way ANOVA with post hoc analysis (tukey test) for comparison of two treatment groups. When the assumption of normal distribution was rejected, a nonparametric ANOVA for independent samples (Kruskal-Wallis-test) was used for comparison of the three treatment groups. If the Kruskal-Wallis-test showed significant differences between treatment groups, a Wilcoxon-Two-Sample-Rank-Sum test was carried out to test for differences between two treatment groups. In order to compare the dogs' response to the treatment within each treatment group at the three times of reassessment, a Friedman test for paired observations was performed. If the Friedman test showed significant differences, a Wilcoxon signed rank test was performed to determine, at which time spots significant differences were observed compared to day 0.

To evaluate whether there is a connection between the radiographic degree of osteophyte formation or the duration of lameness before entering the study and the outcome concerning the treatment, a Spearman's rank correlation test was employed.

For all used tests the significance level alpha for rejecting the null hypothesis (no differences between samples) was 5%, i.e. the critical p-value must be < 0.05. Normally distributed parameters were presented as mean and standard deviation, not normally distributed parameters were presented as median, 1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartiles.

### 3.4 Results

#### 3.4.1 Clinical data

Mean and standard deviation ( $\pm$ sd) of weight, age, duration of lameness, lameness score and degree of osteophyte formation of the patients in the three treatment groups on entering the study are shown in table 2. There were no significant differences between treatment groups.

**Table 2:** Mean and standard deviation ( $\pm$ sd) of weight (kg), age (years), duration of lameness (months) as well as lameness score and degree of osteophyte formation of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	carprofen						firocoxib					
	breed	weight	age	LD	LS	OF	breed	Weight	age	LD	LS	OF
	Golden Retriever	39.0	5.5	36	2	3	Golden Retriever	31.0	2.0	6	3	1
	Mixed Breed	32.5	9.6	2	4	1	Mixed Breed	28.8	6.6	1	1	2
	Boxer	26.4	1.3	3	3	1	Mixed Breed	36.0	6.3	0.25	3	0
	Spaniel	8.8	9.2	0.5	2	1	Mixed Breed	15.2	10.0	0.75	2	1
	Mixed Breed	4.0	10.2	1	4	0	Hovawart	39.5	8.1	2	1	3
	Mixed Breed	12.6	13.3	1	2	1	Mixed Breed	34.5	7.1	1	3	3
	Malinois	37.0	5.4	12	1	2	Dachshund	9.3	7.1	1	2	2
	Beagle	18.1	11.1	0.25	3	1	Doberman	33.6	6.8	12	3	3
	Beagle	22.5	9.0	12	2	2	Mixed Breed	15.0	11.6	1	3	1
	Jack Russel Terrier	9.2	9.0	1	2	2	Golden Retriever	35.0	6.0	4	4	2
	Swiss Mountain Dog	45.6	5.1	2	2	2	Poodle	23.3	6.7	1	4	0
	Mixed Breed	36.5	4.0	1	3	1	Bulldog	28.3	2.6	1	2	1
	German shorth. Pointer	38.0	10.3	0.25	2	0						
	French Mastiff	50.0	6.8	2	2	1						
<b>mean</b>		<b>27.2</b>	<b>7.6</b>	<b>6.6</b>	<b>2.4</b>	<b>1.3</b>		<b>27.5</b>	<b>6.7</b>	<b>3.0</b>	<b>2.6</b>	<b>1.6</b>
<b>SD</b>		<b>14.8</b>	<b>3.4</b>	<b>10.6</b>	<b>0.9</b>	<b>0.8</b>		<b>9.7</b>	<b>2.6</b>	<b>3.6</b>	<b>1.0</b>	<b>1.1</b>
	phenylbutazone-prednisolone											
	breed	weight	age	LD	LS	OF						
	Entleb. Mountain Dog	27.0	4.1	1	2	0						
	Mixed Breed	27.5	5.5	9	4	1						
	Staffordsh. Bull Terrier	25.9	1.6	2	2	1						
	Mixed Breed	12.0	6.2	0.5	1	0						
	Golden Retriever	25.6	9.2	4	2	3						
	Beagle	21.0	5.8	2	2	1						
	Labrador Retriever	38.5	7.7	0.25	2	1						
	Labrador Retriever	37.5	2.3	1	2	1						
	Bulldog	23.0	1.6	1	3	1						
	Border Collie	23.8	4.3	3	3	2						
	Mixed Breed	29.0	7.9	1	3	2						
	West Highl. White Terr.	9.4	5.8	2	1	3						
	Mixed Breed	19.3	9.3	1	2	0						
	Collie	17.7	7.3	0.25	4	0						
<b>mean</b>		<b>24.1</b>	<b>5.6</b>	<b>2.5</b>	<b>2.4</b>	<b>1.1</b>						
<b>SD</b>		<b>8.2</b>	<b>2.6</b>	<b>2.4</b>	<b>0.9</b>	<b>1.0</b>						

LD = duration of lameness, LS = lameness score, OF = osteophyte formation

### 3.4.2 Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS)

Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartile) of overall pain scores given on the first four days after surgery to dogs in the three treatment groups are shown in table 3. Evaluating the level of pain by use of the GCMPS, there were no significant differences neither within nor between treatment groups. Generally, low scores were given for all individual categories (medians ranging from 0 to 1) in all treatment groups.

**Table 3:** Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartile) of overall pain scores of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture on the first four days after surgery in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	<b>carprofen</b> (n=14)	<b>firocoxib</b> (n=11)	<b>phen.-pred.</b> (n=13)
<b>day 1</b>	1.0(1.0/2.0)	3.0(0.5/4.0)	2.5(1.0/4.0)
<b>day 2</b>	1.0(1.0/1.8)	1.0(0.0/2.5)	2.5(1.0/3.8)
<b>day 3</b>	1.0(1.0/1.8)	2.0(0.5/3.0)	2.0(1.0/3.0)
<b>day 4</b>	1.0(0.3/1.0)	1.0(0.5/2.5)	1.5(1.0/2.8)

### 3.4.3 Gait analysis

On day 4 after surgery all treatment groups showed a tendential worsening of GRF, which was significant ( $p < 0.05$ ) only for carprofen. Afterwards, caprofen showed a significant improvement ( $p < 0.05$ ) of PVF in weeks 8 and 12 and of VI in week 12. The firocoxib group evinced a continuous improvement of GRF under drug administration, albeit without any significances. Phenylbutazone-prednisolone patients showed a significant improvement ( $p < 0.05$ ) of PVF in weeks 8 and 12, and of MVF and VI in week 8. After cessation of treatment there was a tendency for deterioration of MVF and VI in the firocoxib group and of all GRF in the phenylbutazone-prednisolone group, however, this was not statistically significant. Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartile) for symmetry indices of PVF, MVF and VI in the three treatment groups at times of reassessment and the according percentage of improvement in symmetry indices in comparison to day 0 are displayed in figure 4 and tables 4 and 5.

Comparison of treatment groups showed that phenylbutazone-prednisolone patients displayed significantly lower ( $p < 0.05$ ) values for PVF in week 8 and for MVF in week 4 than carprofen patients. The least increase of vertical ground reaction forces on day 4 after surgery was displayed in the firocoxib group with significantly lower ( $p < 0.05$ ) GRF compared to carprofen patients.

**Table 4:** Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartile) for symmetry indices of peak vertical force (PVF), mean vertical force (MVF) and vertical impulse (VI) of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture in percentage of bodyweight (% BW) in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	<b>Carprofen</b>						n=x
	PVF		MVF		VI		
day 0	46.34	37.98/68.12	43.55	34.59/68.85	53.56	37.47/78.00	13
day 4	67.89	55.98/72.06	68.57	61.18/73.12	76.87 <sup>b</sup>	69.73/79.50	13
week 4	46.27	31.25/53.76	54.72	29.50/57.64	52.88	42.24/64.17	13
week 8	27.89 <sup>b</sup>	24.20/33.53	28.88	24.36/37.24	37.20	31.82/42.82	12
week 12	27.34 <sup>b</sup>	22.44/29.66	22.11	20.22/37.75	35.94 <sup>b</sup>	27.22/44.15	11
	<b>Firocoxib</b>						n=x
	PVF		MVF		VI		
day 0	43.37	26.49/53.14	43.85	23.48/61.13	50.87	34.12/73.85	12
day 4	47.99	34.91/62.76	47.20	28.48/60.18	53.70	40.74/67.86	12
week 4	34.85	22.14/48.84	22.08	19.68/49.14	31.33	24.43/57.22	12
week 8	25.09	12.80/35.52	19.99	13.53/41.25	28.65	17.45/45.14	12
week 12	19.62	6.47/35.39	24.97	9.87/33.72	35.56	15.66/43.11	12
	<b>phenylbutazone-prednisolone</b>						n=x
	PVF		MVF		VI		
day 0	33.23	25.76/49.35	35.31	26.13/43.47	45.05	32.56/55.76	13
day 4	59.62	34.73/76.57	55.45	41.81/71.03	64.19	53.43/82.31	13
week 4	27.44	7.12/56.52	21.32	11.02/42.61	31.74	12.68/59.02	11
week 8	10.46 <sup>b</sup>	8.06/26.78	17.14 <sup>b</sup>	7.77/23.38	20.60 <sup>b</sup>	9.75/34.19	11
week 12	22.57 <sup>b</sup>	15.99/36.07	26.08	16.69/42.12	32.49	21.77/51.16	11

<sup>b</sup>significance within a treatment group in comparison to day 0

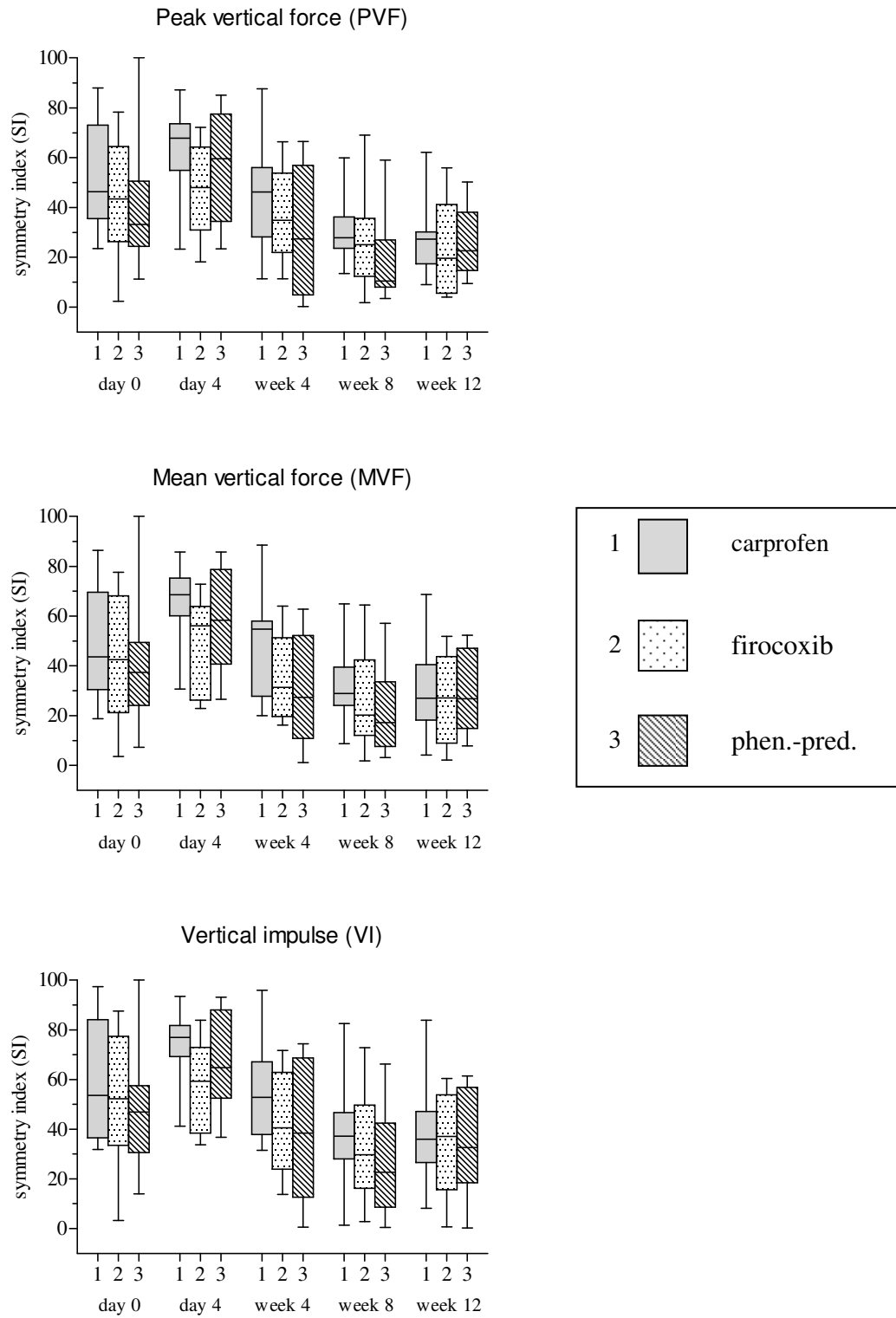
**Table 5:** Percentage of improvement in symmetry indices of peak vertical force (PVF), mean vertical force (MVF) and vertical impulse (VI) of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture in comparison to baseline values in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	PVF			MVF			VI		
	carprofen	firocoxib	phen.-pred.	carprofen	firocoxib	phen.-pred.	carprofen	firocoxib	phen.-pred.
	n=*	n=12	n=**	n=*	n=12	n=**	N=*	n=12	n=**
week 4	0.2	19.6	17.4	-25.6	49.6	39.6	1.3	38.4	29.5
week 8	39.8	42.1	68.5	33.7	54.4	51.5	30.5	43.7	54.3
week 12	41.0	54.8	32.1	37.8	43.1	24.1	32.9	30.1	27.9

\*n=13 on days 0, 4 and week 4, n=12 in week 8, n=11 in week 12

\*\*n=13 on days 0 and 4, n=11 in weeks 4,8 and 12

**Figure 4:** Symmetry indices of peak vertical force (PVF), mean vertical force (MVF) and vertical impulse (VI) of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone



### 3.4.4 Orthopaedic evaluation by the veterinary investigator

There was a significant improvement ( $p < 0.05$ ) of overall scores for the orthopaedic evaluation by the veterinary investigator for carprofen patients in weeks 8 and 12 and for firocoxib and phenylbutazone-prednisolone patients in weeks 4, 8 and 12 (table 6). Comparison of treatment groups showed a significantly lower ( $p < 0.05$ ) overall score for dogs in the phenylbutazone-prednisolone group in comparison to dogs in the firocoxib group in week 8.

**Table 6:** Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartiles) overall orthopaedic scores of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture evaluated by the veterinary investigator in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	Carprofen (n=*)	Firocoxib (n=12)	phen.-pred. (n=**)
day 0	8 (6.0/8.0)	9 (7.0/10.3)	8 (5.0/8.0)
week 4	6 (4.0/7.0)	6 (5.0/6.5) <sup>b</sup>	4.5 (3.0/5.5) <sup>b</sup>
week 8	6 (3.5/6.0) <sup>b</sup>	6 (4.0/6.3) <sup>b</sup>	4 (2.8/5.0) <sup>b</sup>
week 12	4 (2.8/6.0) <sup>b</sup>	4.5 (4.0/6.0) <sup>b</sup>	4 (2.0/5.3) <sup>b</sup>

\*n=13 on day 0 and week 4, n=12 in week 8, n=11 in week 12

\*\*n=13 on day 0, n=11 in weeks 4,8 and 12

<sup>b</sup>significance within a treatment group in comparison to day 0

The greatest percentage of patients having improved for overall orthopaedic score by week 8 was seen in phenylbutazone-prednisolone patients with 90.9% compared to 75% in carprofen patients and 83.3% in firocoxib patients. After cessation of treatment there was a relapse of percentage of improved patients in phenylbutazone-patients, whereas in the firocoxib group the percentage of patients improved stayed constantly at 83.3% and in the carprofen group it increased to 90.9%. Comparison of treatment groups showed no significant differences in percentage of improved patients at reassessment times. The number and percentage of patients having improved for overall orthopaedic scores in the three treatment groups at times of reassessment are shown in table 7.

**Table 7:** Number and percentage of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture having improved in overall orthopaedic scores evaluated by the veterinary investigator in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	<b>carprofen</b> (n=*)	<b>Firocoxib</b> (n=12)	<b>phen.-pred.</b> (n=**)
<b>week 4</b>	9 (69.2%)	10 (83.3%)	6 (54.5%)
<b>week 8</b>	9 (75.0%)	10 (83.3%)	10 (90.9%)
<b>week 12</b>	10 (90.9%)	10 (83.3%)	7 (63.6%)

\*n=13 on day 0 and week 4, n=12 in week 8, n=11 in week 12

\*\*n=13 on day 0, n=12 in weeks 4, 8 and 12

### 3.4.5 Orthopaedic evaluation by the owner

There was a significant improvement ( $p < 0.05$ ) of overall scores for the orthopaedic evaluation by the owner for carprofen and phenylbutazone patients as of week 2 and for firocoxib patients as of week 1 (table 8). Comparison of treatment groups showed a significantly lower ( $p < 0.05$ ) overall score for dogs in the phenylbutazone-prednisolone group in comparison to dogs in the carprofen group in weeks 3, 4 and 7 and to dogs in the firocoxib group in week 7.

By week 7 100% of patients had improved for overall orthopaedic scores as evaluated by the owner in all three treatment groups and improvement stayed at 100% of patients in all treatment groups after cessation of treatment. The number and percentage of patients having improved for overall orthopaedic scores in the three treatment groups at times of reassessment are shown in table 9.

**Table 8:** Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartiles) overall orthopaedic scores of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture evaluated by the owner in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	<b>Carprofen</b> (n=*)	<b>firocoxib</b> (n=12)	<b>phen.-pred.</b> (n=**)
<b>day 0</b>	15(12.0/17.5)	16(12.5/18.0)	12.5(9.8/16.5)
<b>week 1</b>	15(11.5/17.5)	11(10.0/15.5) <sup>b</sup>	11.5(9.8/14.3)
<b>week 2</b>	11(9.0/14.0) <sup>b</sup>	9(5.8/13.3) <sup>b</sup>	8.5(5.8/11.8) <sup>b</sup>
<b>week 3</b>	10(7.5/12.0) <sup>b</sup>	10.5(5.0/12.0) <sup>b</sup>	6(3.5/8.5) <sup>b</sup>
<b>week 4</b>	8(7.5/11.5) <sup>b</sup>	7(4.0/12.8) <sup>b</sup>	5(3.5/7.0) <sup>b</sup>
<b>week 5</b>	8(6.0/10.0) <sup>b</sup>	5.5(3.3/10.8) <sup>b</sup>	5(2.0/7.0) <sup>b</sup>
<b>week 6</b>	6(4.0/9.0) <sup>b</sup>	6.5(4.0/9.3) <sup>b</sup>	3(1.0/6.5) <sup>b</sup>
<b>week 7</b>	4(3.0/9.0) <sup>b</sup>	6.5(4.3/8.5) <sup>b</sup>	3(0.0/6.0) <sup>b</sup>
<b>week 8</b>	4(2.0/9.0) <sup>b</sup>	6(1.0/7.8) <sup>b</sup>	4(1.0/6.0) <sup>b</sup>
<b>week 12</b>	5(2.0/9.0) <sup>b</sup>	6(4.0/7.0) <sup>b</sup>	2(2.0/5.0) <sup>b</sup>

\*n=13 on day 0 and weeks 1-4, n=12 in weeks 5-8, n=11 in week 12

\*\*n=13 on day 0, n=12 in weeks 1 and 2, n=11 in weeks 3-8 and 12

**Table 9:** Number and percentage of dogs with osteoarthritis undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture having improved in overall orthopaedic scores evaluated by the veterinary investigator in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	<b>carprofen</b> (n=*)	<b>firocoxib</b> (n=12)	<b>phen.-pred.</b> (n=**)
<b>week 1</b>	4 (30.8%)	10 (83.3%)	6 (50.0%)
<b>week 2</b>	13 (100%)	10 (83.3%)	11 (91.7%)
<b>week 3</b>	13 (100%)	10 (83.3%)	11 (100%)
<b>week 4</b>	13 (100%)	11 (91.7%)	11 (100%)
<b>week 5</b>	12 (100%)	12 (100%)	10 (90.9%)
<b>week 6</b>	12 (100%)	12 (100%)	10 (90.9%)
<b>week 7</b>	12 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
<b>week 8</b>	12 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
<b>week 12</b>	11 (100%)	12 (100%)	11 (100%)

\*n=13 on day 0 and weeks 1-4, n=12 in week 5-8, n=11 in week 12

\*\*n=13 on day 0, n=12 in weeks 1 and 2, n=11 in weeks 3-8 and 12

### 3.4.6 Radiographic examination

The degree of osteophyte formation and duration of lameness on entering the study in the three treatment groups is displayed in table 2. There were no significant differences in osteophyte formation or duration of lameness between treatment groups. Comparison of osteophyte formation or duration of lameness on entering the study and lameness improvement under medication did not yield any significant association.

### 3.4.7 Blood, urine, faeces analyses

4 and 8 weeks after the beginning of drug administration the phenylbutazone-prednisolone group had significantly higher ( $p < 0.05$ ) values for alkaline phosphatase in comparison to day 0 and in comparison to the other two treatment groups. All other blood values and UPC values were within the reference range (table 10). Tests for occult blood in faeces were negative.



**Table 10:** Median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartile) of haematological and biochemical values and UPC in dogs with osteoarthritis due to cranial cruciate ligament rupture in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

<b>carprofen</b> (n=*)	day 0	week 4	week 8	week 12	RR
WBCC (10 <sup>3</sup> /μl)	8.9(7.5/10.2)	6.7(5.6/7.8)	6.2(5.4/8.4)	6.4(6.0/7.6)	6 - 12
PCV (%)	49(44/51)	48(45/52)	47(44/49)	50(47/52)	40 - 55
Platelets (10 <sup>3</sup> /μl)	292(258/370)	270(231/329)	290(267/355)	268(246/331)	150 - 500
GPT (U/l)	23(17/30)	20(14/23)	20(15/30)	27(15/33)	< 50
GLDH (U/l)	3.1(2.1/4.5)	3.3(1.8/7.0)	2.8(2.1/4.6)	3.6(2.2/4.9)	< 6
AP (U/l)	66(46/180)	62(41/194)	62(44/100)	55(44/136)	< 150
Bilirubin (mg/dl)	0.10(0.08/0.12)	0.10(0.05/0.11)	0.10(0.10/0.16)	0.09(0.05/0.11)	< 0.2
Urea (mg/dl)	34(30/36)	39(33/46)	42(29/47)	48(42/50)	20 - 50
Creatinine (mg/dl)	0.70(0.62/0.86)	0.79(0.73/0.92)	0.86(0.70/0.98)	0.78(0.70/0.95)	< 1.4
TP (g/dl)	6.9(6.6/7.2)	6.8(6.4/7.2)	7.1(6.6/7.6)	6.8(6.6/7.0)	6.0 - 7.6
Albumin (g/dl)	3.8(3.7/3.9)	4.0(3.9/4)	4.1(4.0/4.3)	4.0(3.8/4.1)	2.5 - 4.4
UPC	0.13(0.10/0.28)	0.09(0.08/0.16)	0.10(0.07/0.19)	0.08(0.05/0.15)	< 0.5
<b>firocoxib</b> (n=12)	day 0	week 4	week 8	week 12	RR
WBCC (10 <sup>3</sup> /μl)	8.9(7.2/9.4)	5.9(5.7/6.7)	6.6(5.9/8.3)	5.8(5.6/7.0)	6 - 12
PCV (%)	48(48/51)	48(45/50)	48(47/50)	47(42/49)	40 - 55
Platelets (10 <sup>3</sup> /μl)	304(252/371)	277(248/313)	288(228/324)	268(212/331)	150 - 500
GPT (U/l)	23.5(18.5/35.3)	15(13/23.4)	21.5(17.9/27.8)	17(15/32.3)	< 50
GLDH (U/l)	2.3(1.6/4)	2(1.6/2.8)	2.7(1.9/3.5)	2(1.9/3.5)	< 6
AP (U/l)	53(34.3/83.3)	47(29.5/67)	40(33.5/61.8)	43(31/78)	< 150
Bilirubin (mg/dl)	0.09(0.08/0.14)	0.1(0.09/0.1)	0.06(0.05/0.1)	0.13(0.09/0.13)	< 0.2
Urea (mg/dl)	39.5(36.3/50.3)	45(41/50.5)	46(37.8/56.5)	39.5(35.5/49.3)	20-50
Creatinine (mg/dl)	0.84(0.78/0.9)	0.95(0.79/1.09)	0.96(0.84/1.25)	0.95(0.81/1.17)	< 1.4
TP (g/dl)	7(6.5/7.4)	6.5(6.2/6.8)	7(6.5/7.4)	7(6.5/7.5)	6.0-7.6
Albumin (g/dl)	3.7(3.6/3.9)	3.9(3.6/4.1)	4.1(3.9/4.6)	4.2(3.9/4.6)	2.5-4.4
UPC	0.1(0.06/0.2)	0.07(0.05/0.12)	0.08(0.05/0.14)	0.07(0.05/0.09)	< 0.5
<b>phen.-pred.</b> (n=**)	day 0	week 4	week 8	week 12	RR
WBCC (10 <sup>3</sup> /μl)	8.4(7.9/9.8)	7.9(6.1/9.3)	5.8(5.6/8.1)	7.1(5.9/8.8)	6 - 12
PCV (%)	49(44/50)	47(45/50)	46(44/48)	46(43/49)	40 - 55
Platelets (10 <sup>3</sup> /μl)	289(252/351)	360(330/376)	343(275/377)	333(317/380)	150 - 500
GPT (U/l)	16.5(14.3/26.8)	17(14/18)	19(16.6/24)	16.5(14/17.8)	< 50
GLDH (U/l)	2(1.4/3)	3.1(2.2/4.5)	2.8(2/5.4)	1.9(1.4/2)	< 6
AP (U/l)	47.5(37.3/91.8)	199(106.5/315.3)	202.5(55.8/352.5)	82(54/181.5)	< 150
Bilirubin (mg/dl)	0.06(0.04/0.11)	0.06(0.03/0.09)	0.07(0.04/0.08)	0.07(0.05/0.12)	< 0.2
Urea (mg/dl)	40(36/44)	42.5(35.3/50.5)	42(39/49)	35(30.8/44.8)	20-50
Creatinine (mg/dl)	0.87(0.73/1.01)	0.71(0.59/0.77)	0.68(0.56/0.7)	0.85(0.72/0.93)	< 1.4
TP (g/dl)	6.5(6.3/7)	6.6(6.3/6.9)	6.5(6/6.7)	6.1(5.9/6.6)	6.0-7.6
Albumin (g/dl)	3.7(3.5/4)	4.2(3.9/4.4)	4.2(3.9/4.3)	3.8(3.6/3.9)	2.5-4.4
UPC	0.11(0.08/0.16)	0.18(0.11/0.38)	0.13(0.12/0.46)	0.11(0.08/0.32)	< 0.5

\*n=13 on day 0 and week 4, n=12 in week 8, n=11 in week 12

\*\*n=13 on day 0, n=11 in weeks 4, 8 and 12

RR = reference range, WBCC = white blood cell count, PCV = packed-cell volume, GPT = glutamic pyruvic transaminase, GLDH = glutamate dehydrogenase, AP = alkaline phosphatase, TP = total protein, UPC = Urine creatinine protein ratio

### 3.4.8 Adverse reactions

In the carprofen group one of the dogs dropped out of the study as it developed anorexia and excessive weight loss within the first 10 days after surgery. Another dog dropped out after 4 weeks of treatment due to cranial cruciate ligament rupture on the contralateral limb, and a third dog dropped out after 8 weeks of drug administration due to elevated liver enzymes (GPT 207 U/l, GLDH 56,5 U/l and AP 350 U/l). The other 11 patients completed the study, just one showing diarrhoea for two days.

In the firocoxib group all 12 patients completed the study, one patient showed vomitus and diarrhoea for two days during the second week of treatment.

In the phenylbutazone-prednisolone group one patient dropped out of the study due to haematochezia in the first week of drug administration. The other 13 patients completed the study, one showing diarrhoea once, two showing polyphagia, polydipsia and polyuria. One of the latter had an elevated rate of skin scaling after tapering the drug. Another possible adverse reaction, which was coincidentally discovered in one patient on a routine check two weeks after tapering of phenylbutazone-prednisolone, was a leucopenia of  $2.95 \times 10^3/\mu\text{l}$ , a lymphopenia of 2% and a thrombocytopenia of  $25 \times 10^3/\mu\text{l}$ , values for red blood cell count and packed-cell volume were within reference range, reticulocytes were at 8‰. Values were controlled in regular intervals and eight weeks later white blood cell count was at  $6.17 \times 10^3/\mu\text{l}$ , lymphocytes were still at 2.2% and platelets were at  $310 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

The overall experimental event rate (EER) in this study was 0.33; the EER for the carprofen group was 0.21, the one for the firocoxib group was 0.17, and the one for the phenylbutazone-prednisolone group was 0.57.

An overview of the adverse reactions observed in the three treatment groups and the number of patients dropping out of the study due to adverse reactions is given in table 11.

**Table 11:** Adverse reactions observed in dogs with osteoarthritis due to cranial cruciate ligament rupture in a 12-week trial comparing carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone

	<b>carprofen</b>	<b>firocoxib</b>	<b>phen.-pred.</b>
	(n=*)	(n=12)	(n=14)
<b>Haematochezia</b>			1x
<b>diarrhoea</b>	1		1
<b>vomitus and diarrhoea</b>		1	
<b>anorexia</b>	1x		
<b>elevated liver enzymes</b>	1x		
<b>PD/PU, polyphagia</b>			1
<b>PD/PU, polyphagia, skin scaling</b>			1
<b>leucopenia, lymphopenia, thrombocytopenia</b>			1

\*n=14 on day 0 and weeks 1-4, n=13 in weeks 5- 8 and 12

PD/PU = polydipsia and polyuria

x = drop out

### 3.5 Discussion

The aim of this study was to compare efficacy and safety of three NSAIDs with different COX selectivities administered for eight consecutive weeks following surgical repair of CCLR in alleviating acute postoperative and chronic osteoarthritic pain.

Only dogs with CCLR that was to be surgically treated by a capsular-fascial imbrication technique were included in the study. This restraint in inclusion criteria was performed for two reasons: firstly, using patients undergoing surgery for CCLR enabled the evaluation of the efficacy of NSAIDs in alleviating both acute postoperative pain and chronic pain associated with osteoarthritis. McDevitt and others (1977) could show that osteoarthritic changes occur as early as one week after transection of the cranial cruciate ligament. The mean duration of lameness of the patients included in the present study was 4.1 ( $\pm 6.7$ ) months and the majority of dogs had well established signs of osteoarthritis including osteophyte formation. Secondly, restriction to one joint, one surgical technique and two experienced surgeons should facilitate the comparison of results. Studies using gait analysis could demonstrate that in dogs with joint disease there was a different redistribution of weight to the remaining three limbs depending on the joint affected (Hofmann 2002; Jevens and others 1993; Rumph and others 1995). Therefore, comparing lameness attributable to osteoarthritis in different joints does not seem reasonable. The restricted inclusion criteria led to a heterogenous pool of patients concerning breed, weight, age, degree of osteoarthritis and duration of lameness on entering the study. These are all factors shown to potentially have an impact on lameness improvement (Budsberg and others 1987; Mansa and others 2007; Moreau and others 2010). However, analysing clinical data of the patients participating in the

present study, no significant differences were found between treatment groups, thus providing a good initial situation for obtaining comparable data.

For evaluating the efficacy of carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone in alleviating acute postoperative pain, a short form of the GCMPS and gait analysis of GRF on day 4 after surgery were used.

The GCMPS was proven to be a valid method of measuring acute pain in dogs (Morton and others 2005; Murrell and others 2008). According to values derived from application of the GCMPS, all three medications demonstrated a good efficacy in relieving acute postoperative pain with no significant differences over time or between treatment groups. This could be attributed to the low given scores as of the first day after surgery, which indicated that patients did not show any signs of discomfort or pain. In this study, however, the GCMPS was only applied once a day for a period of four days. In order to get a more accurate picture of acute postoperative pain, the GCMPS would have to be applied in shorter time intervals, concentrating especially on the first 24 hours after surgery, as it is generally accepted that surgical pain is most severe in the early postoperative period and then gradually declines as the inflammatory response wanes (Hellyer and Gaynor 1998). Shih and others (2008) could demonstrate in a study on dogs which underwent surgery for ovariohysterectomy and were administered either carprofen, buprenorphine or both that most pain scores were 0 24 hours after surgery, and although orthopaedic surgery is associated with a more severe level of pain than soft tissue surgery (Mich and Hellyer 2009), this indicates that an evaluation period of every 24 hours might not be sufficient to observe differences of efficacy in alleviating pain in NSAIDs.

Analysis of GRF has proven to be a valuable tool for objectively evaluating lameness in dogs (Bockstahler and others 2005; Rumph and others 1995). On day four after surgery there was an increase of SI for PVF, MVF and VI in all three treatment groups. This increase might be attributable to the surgical technique applied, as there is a high density of nociceptors in the joint capsule which becomes highly traumatized by the use of the imbrication method. In a study comparing GRF after TPLO and an imbrication method, Bøddeker (2010) found a similar increase of SI in the imbrication group but not in the TPLO group. This underlines the painful character of the imbrication method, in which a parapatellar lateral arthrotomy with luxation of the patella is performed, in comparison to TPLO, in which a caudomedial mini arthrotomy is performed. In the present study the firocoxib group showed significantly less increase of GRF on day 4 compared to the carprofen group. This is in agreement with other studies using gait analysis which showed firocoxib to be more effective than carprofen in

alleviating acute pain associated with experimental induction of synovitis (Drag and others 2007; Hazewinkel and others 2008).

For evaluating the efficacy of carprofen, firocoxib and phenylbutazone-prednisolone in alleviating chronic osteoarthritic pain, GRF and a numerical rating scale used by the veterinary investigator and the owners were applied.

After 8 weeks of treatment according to gait analysis and orthopaedic evaluation by the veterinary investigator phenylbutazone-prednisolone appeared to be the drug most effective in alleviating chronic pain. To date there are no clinical studies evaluating the longterm application of phenylbutazone-prednisolone, but shortterm trials have shown it to be effective in the treatment of pain associated with musculoskeletal diseases in dogs (Engelke and others 1995).

Due to the low number of studies using gait analysis to compare the efficacy of different NSAIDs, a direct comparison to other studies is difficult. Furthermore, different methods in obtaining the data (treadmill vs. force plate, differences in velocity, presentation of forces as symmetry indices vs. presentation of forces in percentage of body weight vs. presentation of forces as absolute values) make a comparison of studies even harder. In a study conducted by Moreau and others (2003), comparing the clinical efficacy of carprofen, meloxicam and a nutraceutical by means of evaluating PVF and VI in gait analysis, there was a significant improvement of PVF for carprofen and of PVF and VI for meloxicam after eight weeks of treatment; however, values returned to normal only for meloxicam, but not for carprofen, which is consistent with the results of the present study with none of the gait analytical parameters returning to normal in none of the treatment groups.

The fact that no complete lameness resolution could be observed - even after 8 weeks of consecutive NSAID application - neither by objective nor subjective evaluations is in accordance with other studies evaluating the efficacy of NSAIDs for an even longer period of time (84, 120 or even 360 days), which did not obtain complete lameness resolution even after such long periods of consecutive NSAID treatment (Autefage and Gosselin 2007; Autefage and others 2011; Mansa and others 2007). This supports our hypothesis, that for dogs undergoing surgery for CCLR the alleviation of the acute postoperative pain alone is not sufficient and that those patients need to be treated as chronic pain patients.

Concerning the subjective orthopaedic evaluation, improvement for carprofen and firocoxib patients was worse concerning the evaluation by the veterinary investigator and better concerning the owners' evaluation than previously reported in other studies at comparable assessment times (Pollmeier and others 2006; Ryan and others 2006). The lesser improvement

assigned to the patients by the veterinary investigator might be related to differences in case selection. Whereas for enrollment in the study by Pollmeier and others (2006) a minimum lameness duration of one month was required, mean lameness duration in the present study was 4.1 months. As Mansa and others (2007) could show that longterm pain is more difficult to relieve and responds more slowly than acute pain, this might be the explanation for the lesser improvement of patients in terms of the evaluation by the veterinary investigator compared to other studies. The better improvement assigned to the patients by the owners compared to the veterinary investigator and to other studies might be due to the high lameness scores assigned to the patients on day 0.

Gastrointestinal toxicity is the most common adverse effect associated with NSAID administration (Lascelles and others 2005; Stanton and Bright 1989). This corresponds with the results obtained in this study, the majority of adverse reactions observed being diarrhoea and vomitus. The most striking adverse reaction observed in the present study was the combination of leucopenia, lymphopenia and thrombopenia in a dog in the phenylbutazone-prednisolone group after the cessation of treatment. Neutrophilia and lymphopenia have been reported previously as potential adverse reactions associated with the application of glucocorticoids (Moore and others 1992; Smith 2002) and phenylbutazone has been implicated in pancytopenia, anaemia and thrombocytopenia in dogs (Badame and others 1984; Watson and others 1980). As pancytopenia is a serious potential adverse reaction, the possibility of its occurrence should be borne in mind when administering phenylbutazone-prednisolone. In a review of safety and efficacy of longterm NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis Innes and others (2010) generally found a low rate of adverse effects in longterm NSAID application. Although in that review a direct comparison of longterm and shortterm NSAID administration was not possible, an overall experimental event rate in the use of NSAIDs for the treatment of canine osteoarthritis between 0 and 0.31 (mean 0.11) was established. This is in agreement with the EERs found for carprofen and firocoxib in the present study; however, phenylbutazone-prednisolone demonstrated a higher EER (0.57).

In summary, it can be stated that in this study all three drugs evaluated demonstrated a good efficacy in the treatment of acute postoperative and chronic osteoarthritic pain. However, firocoxib seemed superior to carprofen in alleviating acute postoperative pain, whereas phenylbutazone-prednisolone took up a centre position, as it was not different neither to carprofen nor to firocoxib. In the alleviation of chronic osteoarthritic pain phenylbutazone-prednisolone showed significantly better results than carprofen and firocoxib at certain time spots concerning certain parameters of gait analysis or subjective evaluation by the veterinary

investigator and the owners. Furthermore, after cessation of treatment, there was a great relapse in lameness in the phenylbutazone-prednisolone group which was observed to a lesser extent in firocoxib patients, too, indicating that the treatment of canine osteoarthritis with NSAIDs for eight consecutive weeks might not be enough to obtain permanent lameness resolution. This implies that an even longer treatment period and possibly a multimodal approach in the treatment of chronic osteoarthritic pain might be required. However, regarding the high rate of adverse reactions observed in the phenylbutazone-prednisolone group, it remains questionable whether this drug is suitable for longterm administration.

### **3.6 Acknowledgements**

The authors thank CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, Germany, Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany and Pfizer Deutschland GmbH, Berlin, Germany for supporting the project.

### 3.7 References

- ALLGOEWER, I., RICHTER, A., GRÜNING, G., MEUTSTEGE, F. J., WAIBL, H. & BRUNNBERG, L. (2000) Zwei intra-extraartikuläre Stabilisationsverfahren zur Therapie der Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale im Vergleich: Methode (mod.) nach FLO und Methode nach MEUTSTEGE. *Kleintierpraxis* 45, 95-103
- AUTEFAGE, A. & GOSSELIN, J. (2007) Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Révue Médecine Vétérinaire* 158, 119-127
- AUTEFAGE, A., PALISSIER, F. M., ASIMUS, E. & PEPIN-RICHARD, C. (2011) Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 168, 617
- BADAME, F. G., VAN SLYKE, W. & HAYES, M. A. (1984) Reversible phenylbutazone-induced pancytopenia in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* 25, 269-270
- BENNETT, D., TENNANT, B., LEWIS, D. G., BAUGHAN, J., MAY, C. & CARTER, S. (1988) A reappraisal of anterior cruciate ligament disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 29, 275-297
- BOCKSTAHLER, B. A., SKALICKY, M., PEHAM, C., MÜLLER, M. & LORINSON, D. (2005) Reliability of ground reaction forces on a treadmill system in healthy dogs. *The Veterinary Journal* 173, 373-378
- BÖDDEKER, J. (2010) Evaluierung des Therapieerfolgs zweier chirurgischer Interventionen am rupturierten Ligamentum cruciatum craniale beim Hund anhand der vergleichenden Untersuchung ganganalytischer Parameter. Hannover, Tierärztliche Hochschule, Klinik für Kleintiere, Diss
- BRANDT, K. D., BRAUNSTEIN, E. M., VISCO, D. M., O'CONNOR, B., HECK, D. & ALBRECHT, M. (1991a) Anterior (cranial) cruciate ligament transection in the dog: a bona fide model of osteoarthritis, not merely of cartilage injury and repair. *The Journal of Rheumatology* 18, 436-446
- BRANDT, K. D., MYRES, S. I., BURR, D. & ALBRECHT, M. (1991b) Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis & Rheumatism* 34, 1560-1570
- 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, 1755-1760
- BUDSBERG, S. C., JEVENS, D. J., BROWN, J., FOUTZ, T. L., DECAMP, C. E. & REECE, L. (1993) Evaluation of limb symmetry indices, using ground reaction forces in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 54, 1569-1574
- BUDSBERG, S. C., VERSTRAETE, M. C. & SOUTAS-LITTLE, R. W. (1987) Force plate analysis of the walking gait in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 48, 915-918
- COMERFORD, E. J., SMITH, K. & HAYASHI, K. (2011) Update on the aetiopathogenesis of canine cranial cruciate ligament disease. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 24, 91-98
- 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, 41-50



- ENGELKE, A., MEYER-LINDENBERG, A., KIETZMANN, M., LEHMACHER, W. & NOLTE, I. (1995) Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Phenylbutazon/Prednisolon im Vergleich zum Monopräparat Phenylbutazon bei Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Hund. *Kleintierpraxis* 40, 669-679
- GENEVOIS, J.-P. (2009) Optimal approaches for managing canine osteoarthritis. *Proceedings: Symposium on canine osteoarthritic pain and Trocoxil<sup>®</sup>*, London, 2009
- 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, 74-79
- HELLYER, P. W. & GAYNOR, J. S. (1998) Acute postsurgical pain in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 20, 140-153
- HJELM-BJORKMAN, A.K., KUUSELA, E., LIMAN, A., MARKKOLA, A., SAARTO, E., HUTTUNEN, P., LEPPALUOTO, J., TULAMO, R.M. & RAEKALLIO, M. (2003) Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 1552-1558
- HOFMANN, D. C. (2002) Ganganalytisches Profil verschiedener Gelenkerkrankungen beim Hund: -Kreuzbandruptur -Hüftdysplasie - Fragmentierter Processus coronoideus - Isolierter Processus anconaeus. München, Ludwig-Maximilians-Universität, Tierärztliche Fakultät, Diss.
- JEVENS, D. J., HAUPTMANN, J. G., DECAMP, C. E., BUDSBERG, S.C. & SOUTAS-LITTLE, R.W. (1993) Contribution to variance in force-plate analysis of gait in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 54, 612-615
- JOHNSTON, S. A. & FOX, S. M. (1997) Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 1486-1492
- KIETZMANN, M., MEYER-LINDENBERG, A., ENGELKE, A. & NOLTE, I. (1996) Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines oral verabreichten Kombinationspräparates mit den Inhaltsstoffen Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 103, 14-16
- LASCELLES, B. D. X., MCFARLAND, J. M. & SWANN, H. (2005) Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Veterinary Therapeutics* 6, 237-251
- MANSA, S., PALMÉR, E., GRONDAHL, C., LONAAS, L. & NYMAN, G. (2007) Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 427-430
- MCCANN, M. E., ANDERSEN, D. R., ZHANG, D. H., BRIDEAU, C., BLACK, W. C., HANSON, P. D. & HICKEY, G. J. (2004) In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research* 65, 503-512
- MCDEVITT, C.A., GILBERTSON, E.M. & MUIR, H. (1977) An experimental model of osteoarthritis; early morphological and biochemical changes. *Journal of Bone and Joint Surgery* 59, 24-35
- MICH, P. M. & HELLYER, P. W. (2009) Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In Handbook of Veterinary Pain Management. Eds J. S. GAYNOR, W. W. MUIR. St. Louis, Mosby Elsevier
- MOORE, G. E., MAHAFFEY, E. A. & HOENIG, M. (1992) Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 53, 1033-1037

- MOREAU, M., DUPUIS, J., BONNEAU, N.H. & DESNOVERS, M. (2003) Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 152, 323-329
- MOREAU, M., TRONCY, E., BICHOT, S. & LUSSIER, B. (2010) Influence of changes in body weight on peak vertical force in osteoarthritic dogs: a possible bias in study outcome. *Veterinary Surgery* 39, 43-47
- MORTON, C. M., REID, J., SCOTT, E. M., HOLTON, L. L. & NOLAN, A. M. (2005) Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 66, 2154-2166
- MURRELL, J. C., PSATHA, E. P., SCOTT, E. M., REID, J. & HELLEBREKERS, L. J. (2008) Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Veterinary Record* 162, 403-408
- O'CONNOR, B. L., VISCO, D.M., HECK, D.A., MYERS, S.L. & BRANDT, K.D. (1989) Gait alterations in dogs after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis & Rheumatism* 32, 1142-1147
- PAATSAMA, S. (1988) Long-standing and traumatic ligament injuries and meniscal ruptures of the canine stifle. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2, 54-56
- 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, 547-551
- POND, M. J. & NUKI, G. (1973) Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. *Annals of the Rheumatic Diseases* 32, 387-388
- QUINN, M.M., KEULER, N.S., LU, Y., FARIA, M.L., MUIR, P. & MARKEL, M.D. (2007) Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Veterinary Surgery* 36, 360-367
- RAYWARD, R. M., THOMSON, D. G., DAVIES, J. V., INNES, J. F. & WHITELOCK, R. G. (2004) Progression of osteoarthritis following TPLO surgery: a prospective radiographic study of 40 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 45, 92-97
- RICKETTS, A. P., LUNDY, K. M. & SEIBEL, S. B. (1998) Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research* 59, 1441-1446
- RUMPH, P. F., KINCAID, S. A., VISCO, D. M., BAIRD, D. K., KAMMERMANN, J. R. & WEST, M. S. (1995) Redistribution of vertical ground force in dogs with experimentally induced chronic hindlimb lameness. *Veterinary Surgery* 24, 384-389
- 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, 119-126
- SHIH, A.C., ROBERTSON, S., ISAZA, N., PABLO, L. & DAVIES, W. (2008) Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 35, 69-79
- SMITH, M. O. (2002) Glucocorticoids. In Handbook of veterinary pain management. Eds J. S. GAYNOR, W. W. MUIR. St. Louis, Mosby Elsevier
- STANTON, M. E. & BRIGHT, R. M. (1989) Gastroduodenal ulceration in dogs: retrospective study of 43 cases in literature review. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 3, 238-244
- VASSEUR, P.B., POOL, R.R., ARNOSZKY, S.P. & LAU, R.E. (1985) Correlative biomechanical and histologic study of the cranial cruciate ligament in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 46, 1842-1854

- VOBORNIK, A., BOCKSTAHLER, B., MÜLLER, M. & PEHAM, C. (2009)  
Ganganalytische Untersuchung hinsichtlich des Einflusses von Ergänzungsfuttermitteln bei Osteoarthrose bedingten Lahmheiten des Hundes. *Kleintierpraxis* 54, 14-24
- WATSON, A. D., WILSON, J. T., TURNER, D. M. & CULVENOR, J. A. (1980)  
Phenylbutazone-induced blood dyscrasias suspected in three dogs. *Veterinary Record* 107, 239-241

### 4. Übergreifende Diskussion

Die degenerative Arthropathie des Hundes ist eine progressive Erkrankung synovialer Gelenke verbunden mit chronischer Entzündung und Schmerz, für deren fortgeschrittene Stadien eine Behandlung mit NSAIDs über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen empfohlen wird (GENEVOIS 2009).

In einem Review zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Langzeittherapie der caninen degenerativen Arthropathie mit NSAIDs ermittelten INNES et al. (2010a) einen positiven Effekt einer länger als 28tägigen Behandlung auf die klinische Wirksamkeit. In die Beurteilung wurden sieben Studien mit einbezogen, welche eine Kurzzeittherapie mit NSAIDs (Anwendung über weniger als 28 Tage) mit einer Langzeittherapie verglichen, wobei in sechs Studien eine bessere Wirksamkeit bei längerer Behandlungsdauer gezeigt werden konnte und eine Studie keinen Unterschied feststellte (AUTEFAGE u. GOSSELLIN 2007; HANSON et al. 2006; LIPSCOMB et al. 2002; MANSA et al. 2007; MOREAU u. DUPUIS 2003; POLLMEIER et al. 2006; RYAN et al. 2006). Im Hinblick auf eine Langzeittherapie mit NSAIDs stellt sich unweigerlich die Frage, ob diese mit einer höheren Inzidenz an Nebenwirkungen verbunden ist als eine Kurzzeittherapie. In oben genanntem Review ermittelten INNES et al. (2010a) grundsätzlich eine niedrige Rate an Nebenwirkungen bei einer Langzeitanwendung von NSAIDs. Ein direkter Vergleich zwischen Langzeit- und Kurzzeitanwendung gestaltete sich auf Grund der unterschiedlichen Art der Erfassung von Nebenwirkungen und wegen des überwiegenden Fehlens von Placebokontrollen in den Studien allerdings schwierig. Generell konnte eine experimentelle Ereignisrate zwischen 0 und 0.31 ermittelt werden. Die häufigsten NSAID-assoziierten Nebenwirkungen sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin sind gastrointestinaler Art (BERGH u. BUDSBERG 2005). Durch die Einführung COX-2 präferentieller und selektiver NSAIDs konnte die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen in der Humanmedizin um etwa 50% gesenkt werden (KAWAI 1998; SCHEIMAN 1996) und auch in der Veterinärmedizin gibt es Hinweise dafür, dass die Anwendung präferentieller COX-2-Hemmer mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden ist als die Anwendung nicht selektiver NSAIDs (LUNA et al. 2006).

Neben ihrer Verwendung zur Behandlung chronischer Schmerzen kommen NSAIDs auch bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen zum Einsatz (GRISNEAUX et al. 1999;

LASCELLES et al. 1998; MATHEWS et al. 2001). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass NSAIDs effektiv bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen im Zusammenhang mit der chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur sind (GRISNEAUX et al. 1999; HORSTMAN et al. 2004; LAREDO et al. 2004).

Ziel der vorliegenden Studie war daher der klinische Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> als NSAIDs mit unterschiedlicher COX-1/COX-2-Selektivität bei Hunden. Im Rahmen der ersten Teilstudie wurde die Wirksamkeit bei der Linderung chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Gonarthropathie nach länger zurück ligender Kreuzbandoperation untersucht und im Rahmen der zweiten Teilstudie wurde zum einen die Wirksamkeit bei der Linderung akuter postoperativer Schmerzen im Zusammenhang mit der chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur und zum anderen die Wirksamkeit bei der Linderung der bei diesen Patienten zusätzlich existierenden chronischen Schmerzen verbunden mit der degenerativen Gonarthropathie eruiert.

### **4.1 Material und Methoden**

Die vorliegenden Studien wurden als randomisierte Doppelblindstudien durchgeführt um eine Beeinflussung der subjektiven Beurteilungen durch Tierarzt und Patientenbesitzer auf Grund einer möglichen Voreingenommenheit gegenüber den eingesetzten Medikamenten zu verhindern. Allerdings wurden die Präparate nicht in eine einheitliche Abgabeform überführt, sondern Rimadyl<sup>®</sup> und Previcox<sup>®</sup> in Form von Kautabletten zur einmal täglichen Anwendung und Phen-Pred<sup>®</sup> als Tabletten zur zweimal täglichen Anwendung abgegeben. Die Ausgabe der Tabletten erfolgte in einheitlichen Gefäßen durch einen eingewiesenen Klinikmitarbeiter und die Patientenbesitzer wurden angehalten, nicht mit der untersuchenden Tierärztin oder dem Haustierarzt über Aussehen und Dosierung der Tabletten zu sprechen, dennoch konnte eine Entblindung während der laufenden Studie auf Grund der unterschiedlichen Tablettenform und -größe sowie auf Grund des unterschiedlichen Applikationsintervalls nicht völlig ausgeschlossen werden.

Bei der Auswahl der Probanden erfolgte bewusst eine Beschränkung auf Hunde mit degenerativer Gonarthropathie bzw. auf Hunde mit Kreuzbandriss, welcher nach der Methode der Kapselraffung mit Fasziendopplung versorgt werden sollte. Diese Beschränkung auf ein

## Übergreifende Diskussion

Gelenk bzw. auf ein Gelenk und eine Operationsmethode und in diesem Zusammenhang auch auf zwei erfahrene Chirurgen sollte der besseren Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse unter den Patienten dienen. Während der Studieneinschluss von Patienten mit unterschiedlichen betroffenen Gelenken sicherlich die Gesamtzahl der Studienpatienten erhöht hätte, wäre die Vergleichbarkeit der Ergebnisse fraglich gewesen. So besteht bereits beim gesunden Hund eine unterschiedliche Gewichtsverteilung zwischen Vorder- und Hintergliedmaße: etwa 60% des Körpergewichts werden von den Vordergliedmaßen und etwa 40% von den Hintergliedmaßen getragen (BUDSBERG et al. 1987). Ganganalytische Studien konnten zeigen, dass es bei Hunden mit Gelenkerkrankungen zu einer Umverteilung des Körpergewichts auf die nicht erkrankten Gliedmaßen kommt. Bei Hunden mit Kreuzbandruptur resultiert aus der Entlastung der instabilen Gliedmaße eine kompensatorische Überbelastung der kontralateralen Seite (JEVENS et al. 1993; RUMPH et al. 1995), bei Hunden mit Hüftgelenksdysplasie kommt es zu einer Umverteilung des Körpergewichts auf die kontralaterale Beckengliedmaße und auf die Schultergliedmaße der erkrankten Körperseite (HOFMANN 2002). Hunde mit frakturiertem Processus coronoideus weisen dagegen eine Mehrbelastung der kontralateralen Schultergliedmaße und beider Beckengliedmaßen auf und Patienten mit isoliertem Processus anconaeus zeigen eine Mehrbelastung der kontralateralen Schultergliedmaße und der Beckengliedmaße der gesunden Körperseite (HOFMANN 2002). Je nach erkranktem Gelenk kommt es also zu einer unterschiedlichen Umverteilung des Gewichts auf die verbleibenden drei Gliedmaßen. Dies macht die vergleichende Untersuchung vertikaler Bodenreaktionskräfte von Hunden mit degenerativer Arthropathie in unterschiedlichen Gelenken schwierig.

In einer ganganalytischen Vergleichsstudie von lateraler Fadenzügelung, Kapselraffung und Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) zwei und sechs Monate post OP konnten CONZEMIUS et al. (2005) zeigen, dass die chirurgische Methode der Behandlung einer Kreuzbandruptur einen Einfluss auf die Gliedmaßenfunktion nach der Operation hat. Patienten, die mittels Kapselraffung versorgt wurden, wiesen zwei und sechs Monate nach der Operation signifikant geringere vertikale Bodenreaktionskräfte auf und zeigten somit eine schlechtere Belastung der operierten Gliedmaße als Patienten, die mittels Fadenzügelung oder TPLO versorgt wurden. JEVENS et al. (1996) verglichen die vertikalen Bodenreaktionskräfte

## Übergreifende Diskussion

bei Hunden mit experimentell zugefügter Kreuzbandruptur über fünf Monate nach chirurgischer Versorgung mit einer intra- und einer extrakapsulären Methode und stellten fest, dass die Patienten, die mittels extrakapsulärer Technik versorgt wurden, zu allen Untersuchungszeitpunkten post OP signifikant niedrigere Bodenreaktionskräfte aufwiesen als vor der Durchtrennung des Kreuzbandes, während sich bei Patienten, die mittels intrakapsulärer Technik versorgt wurden, fünf Monate post OP kein Unterschied mehr in den vertikalen Bodenreaktionskräften im Vergleich zu den Werten vor der Durchtrennung des Kreuzbandes zeigte. Den Ergebnissen dieser Studien zufolge hat auch die angewandte Operationsmethode zur Versorgung einer Kreuzbandruptur einen Einfluss auf die Gliedmaßenfunktion im Anschluss an die Operation, weshalb bei der zweiten Teilstudie ausschließlich Hunde mit Kreuzbandriss rekrutiert wurden, welcher nach der Technik der Kapselraffung mit Fasziendopplung versorgt wurde.

Ein weiterer Faktor, der bei der chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur Einfluss auf das Ergebnis hinsichtlich der Gliedmaßenfunktion nehmen kann, ist eine Meniskusverletzung. Meniskusverletzungen treten mit einer Prävalenz von etwa 77% in der Folge einer Kreuzbandruptur bei Hunden auf, wobei die Verletzungen vor allem das kaudale Horn des Innenmeniskus betreffen und meist in Form eines länglichen Risses, eines sogenannten Korbhenkelrisses, vorkommen (RALPHS u. WHITNEY 2002). Während Meniskusverletzungen eine mechanische Dysfunktion im Gelenk, eine direkte Schädigung von Gelenkknorpel sowie Entzündung und Degradation bewirken können, was zu Schmerz, Lahmheit und fortschreitender degenerativer Arthropathie führen kann, führt die Entfernung von Meniskusgewebe zu einer verminderten Belastbarkeit, Schockabsorption, Kongruenz, Stabilität, Gewebsernährung und zu einer verminderten chondroprotektiven Funktion des Meniskus im Gelenk (COOK u. POZZI 2010). Es ist demnach wichtig, dass so viel geschädigtes Meniskusgewebe wie nötig entfernt wird, während so viel intaktes Meniskusgewebe wie möglich erhalten bleibt (COOK u. POZZI 2010). Da die Patienten in der zweiten Teilstudie einen vergleichbaren Grad einer Meniskusläsion aufwiesen, wurde bei allen eine Teilmenisektomie durchgeführt, so dass auch in Bezug auf mögliche Meniskusverletzungen und daraus resultierende negative Einflüsse auf die Gelenkfunktion eine einheitliche Ausgangssituation geschaffen wurde.

## Übergreifende Diskussion

Die Beschränkung hinsichtlich der Patientenrekrutierung auf das Kniegelenk bzw. auf eine Operationsmethode der Kreuzbandruptur zog in beiden Studien einen bezüglich Rasse, Alter Gewicht, Lahmheitsdauer und Arthrosegrad heterogenen Probandenpool sowie eine insgesamt geringe Probandenzahl nach sich. Der statistische Vergleich der Patientendaten in den drei Behandlungsgruppen ergab in der ersten Teilstudie allerdings lediglich in Bezug auf das Gewicht der Probanden signifikant niedrigere Werte für Patienten der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe im Vergleich zu Patienten der Rimadyl<sup>®</sup>- oder Previcox<sup>®</sup>-Gruppe, während sich in der zweiten Teilstudie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der oben genannten Parameter zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. In beiden Teilstudien deuten jedoch hohe Standardabweichungen hinsichtlich der genannten Parameter auf ein hohes Maß an Inhomogenität innerhalb der Behandlungsgruppen hin. Unterschiede in Gewicht, Lahmheitsdauer oder Arthrosegrad sind mögliche Faktoren, welche die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen erschweren können. MOREAU et al. (2010) konnten in einer ganganalytischen Studie an Hunden mit degenerativer Arthropathie zeigen, dass mit zunehmendem Körpergewicht die per Kraftmessplatten gemessenen Werte der maximalen vertikalen Kraft ansteigen. Da im Rahmen der vorliegenden Teilstudien nicht die absoluten Werte der mittels Laufbandanalyse ermittelten vertikalen Bodenreaktionskräfte verglichen wurden, sondern die Werte in Relation zum Körpergewicht normiert und in Prozent des Körpergewichts ausgedrückt und erst dann verglichen wurden, ist die unterschiedliche Gewichtsverteilung in den drei Behandlungsgruppen der ersten Teilstudie allerdings zu vernachlässigen. Bezüglich des Einflusses der Lahmheitsdauer konnten MANSA et al. (2007) in einer Studie zur Wirksamkeit von Carprofen bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie zeigen, dass die Behandlung von Hunden mit einer Lahmheitsdauer unter 6 Monaten signifikant schneller ( $p < 0,01$ ) anschluss als die Behandlung von Hunden mit einer Lahmheitsdauer von mehr als 6 Monaten; sie kamen zu dem Schluss, dass es sich schwieriger und langwieriger gestaltet, chronische Schmerzen zu lindern als akute. Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Arthrosegrad und Therapieerfolg würde man erwarten, dass bei Patienten mit starkem Arthrosegrad eine längere Therapiedauer erforderlich ist um ein gutes Behandlungsergebnis zu erzielen als bei Patienten mit geringer Arthrosebildung. In zahlreichen Human- wie veterinärmedizinischen Studien konnte allerdings sowohl mit subjektiven Scoringsystemen als auch mit objektiven Messmethoden gezeigt werden, dass



kein Zusammenhang zwischen Arthrosegrad und Gliedmaßenfunktion besteht (BUDSBERG, 1997; COBB et al., 1957; GORDON et al., 2003; ROY et al., 1992). Dies konnte auch in den vorliegenden Studien bestätigt werden, in denen keine Korrelation zwischen Arthrosegrad und dem Verlauf der Lahmheit gefunden werden konnte.

Eine Limitierung der ersten Teilstudie stellt allerdings die höhere Ausgangslahmheit der Patienten der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe (signifikant nur für den vertikalen Impuls) im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen dar. So zeigte sich unter Rimadyl<sup>®</sup> eine signifikante Verringerung der vertikalen Bodenreaktionskräfte zu annähernd allen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zu Tag 0, da allerdings auch die Ausgangslahmheit höher lag als in der Previcox<sup>®</sup>- und Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe, stellt sich die Frage, wie sich der Behandlungserfolg bei vergleichbarer Ausgangslahmheit im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen im Zeitverlauf dargestellt hätte.

Für die Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von NSAIDs bei der Behandlung der degenerativen Arthropathie stehen sowohl subjektive als auch objektive Methoden zur Verfügung.

Für subjektive Schmerzbeurteilungen können visuelle Analogskalen (VAS), einfache deskriptive Skalen (SDS) und numerische Beurteilungsskalen (NRS) genutzt werden (Taylor und Houlton, 1984; Taylor und Herrtage, 1986; Waterman und Kalthum, 1988; Nolan und Reid, 1993). Es existiert kein Goldstandard für die Beurteilung von Schmerzen in der Veterinärmedizin und alle zur Verfügung stehenden Schmerzskalen haben eine subjektive Komponente und sind somit anfällig für Irrtümer und Voreingenommenheit seitens der Beobachter (MICH u. HELLYER 2009). Die NRS besteht aus mehreren Kategorien (beispielsweise Verhalten, Bewegung und Lautgebung) mit beschreibenden Schmerzdefinitionen der einzelnen Kategorien (MICH u. HELLYER 2009). Die VAS gilt zwar als sensitivste Skala zur Schmerzbeurteilung (LASCELLES et al. 1994, HOLTON et al. 1998b, FIRTH u. HALDANE 1999), allerdings hat die NRS gegenüber der VAS und der SDS den Vorteil, dass die Patienten auf Grund der verschiedenen beurteilten Kategorien gründlicher evaluiert werden, so dass ein vollständigeres Gesamtbild des Schmerzempfindens entsteht (MICH u. HELLYER 2009). Zudem ist die NRS gegenüber der VAS dahingehend transparenter, dass Beurteilungen besser nachvollzogen werden können und somit eine bessere Vergleichbarkeit von Studien möglich ist. Unabhängig von der Wahl der zu

verwendenden Skala konnte gezeigt werden, dass eine starke Variabilität in der Beurteilung zwischen verschiedenen Untersuchern besteht, so dass eine Beurteilung der Patienten durch nur einen Untersucher für eine akkurate Analyse essentiell ist (QUINN et al. 2007).

In den vorliegenden Studien erfolgte daher eine subjektive orthopädische Beurteilung der Patienten durch jeweils dieselbe untersuchende Tierärztin anhand einer bereits in anderen Studien verwendeten numerischen Beurteilungsskala (AUTEFAGE et al. 2011; POLLMEIER et al. 2006) sowie eine subjektive Beurteilung der Hunde durch die Patientenbesitzer, ebenfalls anhand einer numerischen Beurteilungsskala. In der zweiten Teilstudie wurde zusätzlich eine Schmerzbeurteilung der Patienten in den ersten vier Tagen post OP anhand einer Kurzform der Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS) durchgeführt, da sich diese als gute Methode zur Evaluation akuter postoperativer Schmerzen erwies (MURRELL et al. 2008). Es handelt sich hierbei um eine Schmerzskala, die auf der Beobachtung spezifischer Verhaltensweisen basiert, welche mit dem Vorhandensein von Schmerzen in Verbindung gebracht werden. Der Vorteil dieser Skala besteht darin, dass der Untersucher lediglich das Vorhandensein oder die Abwesenheit klar definierter Verhaltensweisen identifizieren muss. Durch die klaren Vorgaben ist wenig eigene Interpretation der Verhaltensweisen des Patienten durch den Untersucher erforderlich und vereinfacht somit den Vergleich der Beurteilungen im Zeitverlauf. Auf eine Einbeziehung physiologischer Parameter wie Herzfrequenz, Respirationsrate oder Blutdruck wurde in dieser Studie bewusst verzichtet, da sie bei hospitalisierten Patienten auf Grund der ungewohnten Umgebung und Personen verändert sein können und somit schlechte Schmerzindikatoren darstellen (HOLTON et al. 1998b).

QUINN et al. (2007) konnten in einer Studie zum Vergleich von VAS, NRS und Analyse vertikaler Bodenreaktionskräfte mittels Kraftmessplatten zeigen, dass eine subjektive Lahmheitsbeurteilung grundsätzlich keinen akkuraten Ersatz einer objektiven Lahmheitsbeurteilung darstellt. Daher wurde in den vorliegenden Studien zusätzlich zu den subjektiven Methoden auch eine objektive Methode der Schmerzbeurteilung angewandt, in Form einer kinetischen Ganganalyse mit Hilfe eines instrumentierten Laufbandes. Mit Hilfe der kinetischen Ganganalyse werden die auf den Körper wirkenden Kräfte und die daraus resultierenden Bewegungen analysiert (DECAMP 1997; OFF 1992). Die Bodenreaktionskräfte sind hierbei jene Kräfte, die beim Aufsetzen der Extremität auf den

Boden bzw. auf Kraftmessplatte oder Laufband übertragen werden (DECAMP 1997). Sie unterteilen sich in die vertikale Kraft ( $F_z$ ; Auftrittskräfte), die kraniokaudale Kraft ( $F_y$ ; Brems- und Beschleunigungskräfte) und die mediolaterale Kraft ( $F_x$ ; Seitwärtskräfte). Die vertikale Kraft macht mit etwa 83% den größten Anteil der Bodenreaktionskräfte beim Hund aus und ist die Kraft, die am häufigsten zur Ganganalyse bei Tieren herangezogen wird (MCLAUGHLIN 2001; OFF u. MATIS 1997b). Die vertikalen Bodenreaktionskräfte setzen sich zusammen aus maximaler vertikaler Kraft (PVF), mittlerer vertikaler Kraft (MVF) und vertikalem Impuls (VI). Die maximale vertikale Kraft entsteht durch das Auftreten der Extremität und das Abbremsen der kinetischen Energie, die mittlere vertikale Kraft gibt den Mittelwert der Kraft während der Standbeinphase an und der vertikale Impuls stellt das Integral der Fläche unter der Kraft-/Zeitkurve dar (BUDSBERG et al. 1987; MCLAUGHLIN et al. 2001; RUMPH et al. 1994).

Die Analyse von mittels Kraftmessplatten ermittelten Bodenreaktionskräften gilt als wertvolle Methode der objektiven Lahmheitserfassung bei Hunden (BOCKSTAHLER et al. 2005; RUMPH et al. 1995). Die Erhebung der kinetischen Parameter mit Hilfe eines instrumentierten Laufbandes hat gegenüber der Verwendung von Kraftmessplatten den Vorteil, dass eine konstante Laufbandgeschwindigkeit eingestellt werden kann, denn wie RIGGS et al. (1993) zeigen konnten, führen bereits Variationen von 0,3 m/s zu signifikanten Veränderungen der vertikalen Bodenreaktionskräfte. In den vorliegenden Studien wurden die Patienten in Schrittgeschwindigkeit untersucht, da im Schritt die größtmögliche Kontinuität der Bewegung vorliegt (HOTTINGER et al. 1996). Für die Untersuchungen wurde je nach Hundegröße eine Laufbandgeschwindigkeit von 0,5 bzw. 0,65 m/s gewählt, was zum einen die Komfortgeschwindigkeit der orthopädisch beeinträchtigten Patienten berücksichtigt (BREBNER et al. 2006) und zum anderen um die Gefahr einer präoperativen Verschlechterung der Symptomatik beziehungsweise einer postoperativen Verletzung zu minimieren. Ein weiterer Vorteil eines instrumentierten Laufbandes gegenüber Kraftmessplatten besteht darin, dass die Möglichkeit der Erfassung einer hohen Anzahl konsekutiver Fußungen nicht durch ein begrenztes Messfeld limitiert ist (BELLI et al. 2001). Die gemessenen Werte für die maximale vertikale Kraft (PVF), die mittlere vertikale Kraft (MVF) und den vertikalen Impuls (VI) wurden in den vorliegenden Studien in Relation zum Körpergewicht normiert und in Prozent des Körpergewichts (% KGW) ausgedrückt

(BUDSBERG et al. 1987; O'CONNOR 1989). Dies ermöglicht den direkten Vergleich der Bodenreaktionskräfte von Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht und erlaubt somit eine gewisse Relativierung des Nachteils eines heterogenen Probandenpools. Die Berechnung eines Symmetrieindex für PVF, MVF und VI erleichtert den Vergleich der Belastungsverhältnisse innerhalb eines kontralateralen Extremitätenpaares, da die erhaltenen Werte ein Maß für die Symmetrie des untersuchten Gliedmaßenpaares darstellen (VOBORNIK et al. 2009). Der Symmetrieindex erlaubt eine einfache Darstellung von Lahmheiten (BUDSBERG et al. 1993) und eignet sich insbesondere zur Beurteilung von Heilungsverläufen. Im Rahmen von klinischen Studien ohne Gangbildevaluierung der Probanden vor der orthopädischen Erkrankung erweist sich der Symmetrieindex als adäquate Methode, Lahmheitsverläufe zu beurteilen (BÖDDEKER 2010).

In den vorliegenden Studien wurde eine Kombination aus subjektiven und objektiven Methoden zur Erfassung der Wirksamkeit angewandt um ein möglichst umfassendes Bild der drei evaluierten Medikamente zu liefern.

## **4.2 Ergebnisse**

### **4.2.1 Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von NSAIDs bei der Linderung akuter postoperativer Schmerzen im Zusammenhang mit der chirurgischen Versorgung einer Kreuzbandruptur wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (GRISNEAUX et al. 1999; HORSTMAN et al. 2004; LAREDO et al. 2004). Unter Verwendung der GCMPS ergaben sich im Rahmen der zweiten Teilstudie keine Unterschiede hinsichtlich der Effektivität der Linderung akuter postoperativer Schmerzen zwischen den drei Behandlungsgruppen. Allerdings wurde der GCMPS in der zweiten Teilstudie lediglich einmal täglich innerhalb der ersten vier Tage nach der Operation angewandt. Da operationsbedingte Schmerzen in der frühen postoperativen Periode am stärksten sind und schwächer werden, sobald die Entzündungsantwort nachlässt, sollte die GCMPS allerdings in kürzeren Zeitabständen, insbesondere innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation, angewandt werden um ein genaueres Bild der postoperativen Schmerzen zu liefern (HELLYER u. GAYNOR 1998). SHIH et al. (2008) konnten in einer Studie an Hunden, die einer Ovariohysterektomie unterzogen wurden und entweder Carprofen, Buprenorphin oder eine Kombination beider Wirkstoffe erhielten, zeigen, dass die

## Übergreifende Diskussion

meisten Schmerzscores 24 Stunden nach der Operation bei Null lagen und obwohl orthopädische Eingriffe mit einem höheren Schmerzlevel assoziiert sind als Weichteiloperationen (MICH u. HELLYER 2009), deutet dies darauf hin, dass ein Evaluierungsintervall von 24 Stunden nicht ausreichend ist um Unterschiede zwischen NSAIDs bezüglich der Wirksamkeit bei der Linderung akuter postoperativer Schmerzen zu beobachten.

An Tag 4 post OP kam es in allen drei Behandlungsgruppen zu einem Anstieg der Bodenreaktionskräfte im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert, obgleich dieser lediglich für Rimadyl<sup>®</sup> signifikant war. Der geringste Anstieg der Bodenreaktionskräfte lag in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe vor, die sich dadurch signifikant von der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe, nicht jedoch von der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe unterschied. Die bessere Wirksamkeit von Previcox gegenüber Rimadyl bei der Linderung akuter Schmerzen stimmt mit den Ergebnissen anderer ganganalytischer Studien überein (DRAG et al. 2007; HAZEWINKEL et al. 2008).

Der beobachtete Anstieg der Bodenreaktionskräfte an Tag 4 hängt möglicherweise mit der gewählten Operationstechnik zusammen, da die Gelenkkapsel eine hohe Dichte an Nozizeptoren aufweist und im Zuge der Kapselraffung stark traumatisiert wird. In einer Studie zum Vergleich des Einflusses der Operationsmethode auf den Therapieerfolg der chirurgischen Versorgung von Kreuzbandrupturen stellte BÖDDEKER (2010) einen vergleichbaren Anstieg der Symmetrieindices in der Kapselraffungs- nicht jedoch in der TPLO-Gruppe fest. Dies unterstreicht den schmerzhaften Charakter der Kapselraffung, im Zuge derer eine parapatellare laterale Arthrotomie mit Luxation der Patella durchgeführt wird, wohingegen bei der TPLO lediglich eine kaudomediale Miniarthrotomie Anwendung findet.

Bezüglich der Wirksamkeit bei der Behandlung chronischer Schmerzen in Verbindung mit der degenerativen Arthropathie zeigte sich in beiden Studien im Zeitverlauf in allen drei Behandlungsgruppen ein Behandlungserfolg im Hinblick auf die Ganganalyse. Dabei wurde in der ersten Teilstudie die maximale Verbesserung aller Parameter der Ganganalyse nach 8 Wochen erreicht. In der zweiten Teilstudie zeigte sich die maximale Verbesserung aller Parameter in der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe in Woche 12, in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe in Woche 8 und in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe für PVF in Woche 12 sowie für MVF und VI in Woche 8. Im Gruppenvergleich schien Phen-Pred<sup>®</sup> in beiden Teilstudien am effektivsten bei der Linderung

## Übergreifende Diskussion

chronischer Schmerzen, da es sich gegenüber Rimadyl® und Previcox® zu einzelnen Zeitpunkten im Hinblick auf einzelne ganganalytische Parameter signifikant besser darstellte. Auf Grund der bis dato geringen Zahl ganganalytischer Langzeitstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von NSAIDs gestaltet sich ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien schwierig. Auch unterschiedliche Methoden hinsichtlich der Erhebung der Daten (Laufband vs. Kraftmessplatte, Schrittgeschwindigkeit vs. Trab, Angabe der Kräfte als SI vs. Angabe der Kräfte in Prozent Körpergewicht vs. Angabe der Kräfte als absolute Zahlen) erschweren den Vergleich. MOREAU et al. (2003) verglichen die klinische Wirksamkeit von Carprofen, Meloxicam und eines Nutraceuticals bei der Behandlung der degenerativen Arthropathie des Hundes und evaluierten PVF und VI an Tag 0 sowie nach 4 und 8 Wochen. Es wurden Hunde mit Arthropathie unterschiedlicher Gelenke in die Studie aufgenommen. In der Gonarthropathiegruppe zeigte sich unter Carprofen eine signifikante Verbesserung der PVF nach 8 Behandlungswochen, Normalwerte wurden jedoch nicht erreicht, während Meloxicam nach 8 Wochen eine signifikante Verbesserung von PVF und VI aufwies und hierbei auch Normalwerte erreicht wurden. In der ersten Teilstudie ergab sich für Carprofen bereits nach 4 Behandlungswochen eine signifikante Besserung aller GRF, für Firocoxib hinsichtlich MVF und VI und für Phenylbutazon-Prednisolon hinsichtlich PVF und MVF, während in der zweiten Teilstudie für Phen-Pred nach 8 Behandlungswochen eine signifikante Besserung aller GRF und für Rimadyl von PVF vorlag; Normalwerte wurden jedoch – in Analogie zur Studie von MOREAU et al. (2003) - auch nach 8 Behandlungswochen in keiner der beiden Teilstudien erreicht.

Das Ausbleiben einer vollständigen Lahmheitsfreiheit konnte mittels subjektiver Beurteilung auch in anderen NSAID-Studien mit einer Behandlungsdauer von mehr als 8 Wochen festgestellt werden (AUTEFAGE u. GOSSELLIN 2007; AUTEFAGE et al., 2011; MANSA et al., 2007). Bei MANSA et al. (2007) wurden nach 84tägiger Behandlung mit Carprofen lediglich 24% der Hunde als lahmheitsfrei eigenstuft. AUTEFAGE u. GOSSELLIN (2007) beurteilten nach 120tägiger Firocoxibadministration 74% der Patienten als verbessert. In einer Studie zur Wirksamkeit von Previcox bei der Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie untersuchten AUTEFAGE et al. (2011) die Wirksamkeit von Previcox bei einem Behandlungszeitraum von 360 Tagen. Der Mittelwert des orthopädischen Gesamtscores der tierärztlichen Beurteilung (unter Verwendung des gleichen Scoringsystems wie in der

## Übergreifende Diskussion

vorliegenden Studie) lag nach 360 Tagen bei 2,8 ( $\pm 1,7$ ) im Vergleich zu 7,1 ( $\pm 1,8$ ) an Tag 0. Laut Beurteilung durch die Patientenbesitzer wurden an Tag 360 96% der Patienten als verbessert eingestuft. Somit konnte selbst bei einem solch langen Behandlungszeitraum keine vollständige Lahmheitsfreiheit der Hunde erzielt werden. Eine Einschränkung der genannten Studien liegt allerdings darin, dass die Beurteilung der Wirksamkeit auf einer rein subjektiven Einschätzung beruht und zusätzlich keine objektiven Methoden der Lahmheitsbeurteilung wie Kraftmessplatte oder Laufband herangezogen wurden.

Desweiteren zeigte sich nach Absetzen der Medikation in der ersten Teilstudie in allen drei Behandlungsgruppen bzw. für Phen-Pred<sup>®</sup> bereits nach 8 Wochen trotz in gleicher Dosierung fortgeführter Therapie und in der zweiten Teilstudie für Phen-Pred<sup>®</sup> und in geringerem Ausmaß auch für Previcox<sup>®</sup> entsprechend der objektiven Lahmheitsbeurteilung mittels Laufband eine Verschlechterung der Lahmheit. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass eine achtwöchige Therapie der degenerativen Arthropathie des Hundes mit NSAIDs unter Umständen nicht ausreichend ist um einen nachhaltigen Therapieerfolg zu erzielen. Möglicherweise ist eine deutlich längere Therapie, unter Umständen in einigen Fällen sogar eine dauerhafte, gegebenenfalls dosisreduzierte, Therapie oder eine multimodale Schmerztherapie erforderlich um bessere und nachhaltigere Ergebnisse zu erzielen.

In Bezug auf die tierärztliche Beurteilung wiesen in der ersten Teilstudie nach 4 und 8 Wochen in der Rimadyl-Gruppe 75 bzw. 91,7% der Patienten, in der Previcox-Gruppe 57,1 bzw. 78,6% und in der Phen-Pred-Gruppe 58,3 bzw. 40% eine Verbesserung des Gesamtscores im Verhältnis zum Ausgangswert auf, während in der zweiten Studie nach 4 und 8 Wochen in der Rimadyl-Gruppe 69,2 bzw. 75 %, in der Previcox-Gruppe jeweils 83% und in der Phen-Pred-Gruppe 54,5 bzw. 90,9% der Patienten eine Verbesserung zeigten.

Somit zeigte sich in Bezug auf die tierärztliche Beurteilung in beiden Studien eine geringere Verbesserung als zuvor in anderen Studien berichtet (POLLMEIER et al. 2006; RYAN et al. 2006). Die Unterschiede können in beiden Teilstudien vermutlich durch die unterschiedliche Patientenrekrutierung im Vergleich zu anderen Studien erklärt werden. Während ein Studieneinschluss bei POLLMEIER et al. (2006) voraussetzte, dass die Patienten eine mindestens seit vier Wochen bestehende Lahmheit aufwiesen, lag die durchschnittliche Lahmheitsdauer der Patienten in der ersten Teilstudie bei 18 und in der zweiten Teilstudie bei 4 Monaten. Da es sich langwieriger und schwieriger gestaltet, Langzeitschmerz zu beheben

## Übergreifende Diskussion

als Kurzzeitschmerz (MANSA et al. 2007), ist die längere Lahmheitsdauer der Patienten in den vorliegenden Studien möglicherweise eine Erklärung der im Vergleich zu anderen Studien schlechteren Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der Präparate.

In Bezug auf die Beurteilung durch den Patientenbesitzer wiesen in der ersten Teilstudie nach 4 und 8 Wochen in der Rimadyl-Gruppe jeweils 91,7 % der Patienten, in der Previcox-Gruppe jeweils 85,7% und in der Phen-Pred-Gruppe 75 bzw. 70% eine Verbesserung des Gesamtscores im Verhältnis zum Ausgangswert auf, während in der zweiten Studie nach 4 und 8 Wochen in der Rimadyl- und Phen-Pred-Gruppe jeweils 100 %, in der Previcox-Gruppe 91,7 bzw. 100 % der Patienten eine Verbesserung zeigten.

Somit zeigte sich im Hinblick auf die Beurteilung durch den Patientenbesitzer in der ersten Teilstudie eine geringere und in der zweiten Teilstudie eine größere Verbesserung als zuvor in anderen Studien berichtet (POLLMEIER et al. 2006; RYAN et al. 2006). Während sich dies in der ersten Teilstudie wiederum mit der unterschiedlichen Patientenrekrutierung und längeren Lahmheitsdauer der Patienten im Vergleich zu anderen Studien erklären lässt, könnte die deutlichere Verbesserung der Patienten in der zweiten Teilstudie gegenüber anderen Studien darin begründet sein, dass sie Patienten mit degenerativer Arthropathie umfasste, welche zusätzlich einer chirurgischen Intervention bedurften, so dass ihnen die Patientenbesitzer an Tag 0 einen hohen Lahmheitsscore zuwiesen.

Der direkte Vergleich der subjektiven orthopädischen Lahmheitsbeurteilung durch Tierarzt und Patientenbesitzer in der ersten Teilstudie ergab keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Lahmheitsbeurteilung anhand einer numerischen Beurteilungsskala erfolgt ist, welche klar definierte Lahmheitskategorien vorgibt und somit wenig Eigeninterpretation erforderlich macht. Auch in anderen Studien wurden die Ergebnisse der Beurteilungen von Hunden mit degenerativer Arthropathie durch Tierarzt und Besitzer als vergleichbar eingestuft (AUTEFAGE u. GOSSELLIN 2007; MANSA et al. 2007; WISEMAN et al. 2001). Bei MANSA et al. (2007) wurden nach 84tägiger Behandlung mit Carprofen 73,5% der Patienten durch die untersuchenden Tierärzte und 74,3% der Patienten durch die Patientenbesitzer als verbessert eingestuft. Bei einer genaueren Unterteilung dieser Verbesserung in „klinisch erfolgreich“, „zufrieden“ und „sehr zufrieden“ waren zahlenmäßig mehr Tierärzte als Patientenbesitzer „sehr zufrieden“ mit dem Behandlungsergebnis. Hierfür machten MANSA et al. (2007) die Tatsache verantwortlich, dass die Patientenbesitzer im



Gegensatz zu den Tierärzten ihre Hunde täglich sahen und somit auch Rückfälle beobachteten und in die Beurteilung miteinfließen ließen, von denen die Tierärzte durch ihre nur punktuelle Beobachtung der Patienten nichts mitbekamen. Die Bedeutung der Beurteilung von Verhaltensänderungen durch den Patientenbesitzer bei der Evaluation chronischer Schmerzen von Hunden konnte in Studien herausgestellt werden (HIELM-BJÖRKMAN et al. 2003; WISEMAN et al. 2001). Der Arbeitskreis der Association of the Veterinary Teachers and Research Workers empfiehlt eine kombinierte Schmerzbeurteilung aus Beobachtungen einer Person, die in der Lage ist auch geringfügige Veränderungen von Gemütszustand, Verhalten und Bewegung des Tieres zu erfassen (Besitzer) und aus der Interpretation dieser Beobachtungen durch eine Person mit Erfahrung in der Schmerzbeurteilung (Tierarzt).

### **4.2.2 Verträglichkeit**

Die häufigsten in der Literatur beschriebenen mit NSAIDs in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art und umfassen Übelkeit, Vomitus, Diarrhoe, Abdominalschmerz, okkultes Blut in Fäzes, Lethargie und Schwäche (Innes et al., 2010b; Lascelles et al., 2005a; Lascelles et al., 2005b; Stanton und Bright, 1989). In den vorliegenden Studien sollten gastroduodenale Schädigungen mittels eines Tests auf okkultes Blut im Stuhl detektiert werden. Eine bessere Möglichkeit des Verzeichnens gastrointestinaler Läsionen als die Untersuchung auf okkultes Blut in Fäzes, welche das Risiko falsch positiver Ergebnisse bei fleischbasierten Diäten birgt, und welche keine 100 %ige Sensitivität und Spezifität aufweisen kann, ist die Endoskopie (Boston et al., 2003; Narita et al., 2006; Vasseur et al., 1995). So können Patienten endoskopisch sichtbare gastrointestinale Läsionen aufweisen, ohne dass sie klinische Anzeichen von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der NSAID-Applikation zeigen (Luna et al., 2006; Moreau und Dupuis, 2003). Ebenso können Untersuchungen auf okkultes Blut im Stuhl negativ ausfallen, obwohl erosive und ulzerative Läsionen im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind (Moreau und Dupuis, 2003). So kann auch in vorliegenden Studien das Vorhandensein gastrointestinaler Läsionen trotz des Ausbleibens positiver Ergebnisse bei der Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ohne endoskopische Kontrolle nicht ausgeschlossen werden. Die Einbeziehung endoskopischer Untersuchungen in klinische Studien ist allerdings aufwendig und nicht ohne weiteres durchführbar.

Gastrointestinale Perforation, Ulzeration und Blutung konnten mit einer NSAID-induzierten Verringerung PGE<sub>2</sub>-mediierter schleimhautprotektiver Mechanismen in Zusammenhang gebracht werden (Bertolini et al., 2001). Da die Erhaltung der Schleimhautintegrität des Gastrointestinaltraktes hauptsächlich auf COX1-Aktivität beruht, ist davon auszugehen, dass COX2-selektive NSAIDs mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sind (Curry et al., 2005). So konnte gezeigt werden, dass die selektive Inhibition von PGE<sub>2</sub> durch COX2-Hemmer zwar zur verminderten Prostaglandinproduktion in Entzündungsgebieten, nicht jedoch im oberen Gastrointestinaltrakt führt (Golden und Abramson, 1999; Portanova et al., 1996). In endoskopischen Untersuchungen konnte Wright (2002) zeigen, dass COX2-selektive NSAIDs zu einer geringeren Rate an Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes führen als andere NSAIDs. Andererseits führt eine selektive COX2-Inhibition nachweislich zu einer langsameren Heilung gastrointestinaler Schleimhautläsionen (Mizuno et al., 1997). Wallace et al. (2000) konnten zeigen, dass zur Verursachung signifikanter Schleimhautschäden im Gastrointestinaltrakt parallel die COX1 und die COX2 gehemmt werden müssen. Letzteres kann auch die Erklärung dafür sein, dass in der vorliegenden Studie die höchste Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Vomitus und Diarrhoe in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe auftrat. Das Ausbleiben gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Anwendung von Phen-Pred<sup>®</sup> in anderen Studien (Engelke et al., 1995; Kietzmann et al., 1996) kann unter Umständen auf die deutlich kürzere Behandlungsdauer von sieben Tagen bei regulärer Dosierung zurückgeführt werden. Die niedrige Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Carprofen und Firocoxib wurde bereits in anderen Studien dokumentiert und stimmt somit mit den vorliegenden Ergebnissen überein (Autefage et al., 2011; Hanson et al., 2006; Raekallio und Hielm-Bjorkman, 2006; Ryan et al., 2006).

Weitere häufige mit der Verwendung von NSAIDs einhergehende Nebenwirkungen sind renaler Natur. In den vorliegenden Studien wurde die Nierenfunktion mittels Harnstoff- und Kreatininbestimmung aus Plasma bzw. mittels UPC-Bestimmung aus Spontanurin überprüft. Die Messung von Harnstoff- und Kreatininwerten aus Plasma ist eine häufig verwendete Methode zur Überprüfung der Nierenfunktion, da sie einfach durchzuführen ist; allerdings stellen diese Parameter keine sonderlich sensitiven Marker einer herabgesetzten Nierenfunktion dar. Sensitivere Methoden zur Überprüfung der Nierenfunktion sind die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und die Szintigraphie (Raekallio und Hielm-

Bjorkman, 2006). Im Rahmen der vorliegenden Studie war in keiner der drei Behandlungsgruppen, weder mittels der wenig sensitiven Harnstoff- und Kreatininbestimmung im Plasma, noch mittels der sensitiveren UPC-Bestimmung im Urin, eine Nierenfunktionsstörung nachweisbar. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Langzeitstudien zur Sicherheit von NSAIDs überein, in denen ebenfalls kein Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und UPC-Werte über den Referenzbereich hinaus festgestellt wurde (Autefage et al., 2011; Lecoindre und Pepin-Richard, 2010; Raekallio et al., 2006; Steagall et al., 2007).

Da NSAIDs in der Leber metabolisiert werden, kann es unabhängig von der COX-Selektivität zum Auftreten von Hepatotoxizität kommen. Klinische Anzeichen einer Hepatotoxizität umfassen Anorexie, Vomitus und Ikterus verbunden mit Hyperbilirubinämie und einer drei- bis vierfach erhöhten Serumaktivität von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und alkalischer Phosphatase (AP) (LASCELLES et al. 2005b; MACPHAIL et al. 1998). Auch die Anwendung von Glukokortikoiden ist mit einer dosisabhängigen Erhöhung von GPT, AP und  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) verbunden, wobei die im Kombinationspräparat Phen-Pred<sup>®</sup> verwendete Menge Prednisolon mit 0,2 mg/kg KGW als sehr gering anzusehen ist (DENOVO u. PRASSE, 1983; SOLTER et al. 1994). Obgleich im Rahmen der vorliegenden Studien lediglich geringe bis moderate Erhöhungen der Leberenzyme aufgetreten sind und obwohl die gemeldete Rate an NSAID-bedingter Hepatotoxizität gering ist, sollte die Möglichkeit ihres Auftretens nicht unterschätzt und bei einer Langzeittherapie mit NSAIDs in regelmäßigen Abständen die biochemischen Blutparameter kontrolliert werden (LASCELLES et al. 2005b). Dermatologische Nebenwirkungen auf NSAIDs sind bei Hunden selten (O'BRIEN u. BAGBY, 1985). MELLOR (2005) beschreibt den Fall eines zehn Monate alten Mastiffs, welcher 48 h nach Carprofenapplikation multiple erythematöse, z.T. ulzerierte Läsionen an Bauch, mukokutanen Übergängen und allen vier Gliedmaßen zeigte und bei dem eine neutrophile Dermatitis mit Vaskulitis sowie immunmediierter hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie diagnostiziert wurde. Der im Rahmen der ersten Teilstudie aufgetretene Fall einer eitrigen Dermatitis, welche sich ebenfalls durch das multiple Auftreten erythematöser, teils ulzerierter Läsionen auszeichnete, konnte, da die Besitzer nicht vor Ort waren, leider nicht weiter untersucht werden. Als der Patient drei Wochen nach Absetzen des Rimadyls<sup>®</sup> nachuntersucht werden konnte, waren die Läsionen abgeheilt und es konnten keine

## Übergreifende Diskussion

Abweichungen hämatologischer oder biochemischer Blutparameter festgestellt werden. Da es sich bei dem Patienten um einen Futtermittelallergiker handelte, stellt sich die Frage, ob die Dermatitis auch eine Reaktion auf andere Inhaltsstoffe der Carprofen-Kautablette gewesen sein könnte.

Die auffallendste Nebenwirkung in der zweiten Teilstudie war die kombinierte Leukopenie, Lymphopenie und Thrombopenie eines Hundes in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe nach Absetzen der Medikation. Auch andere Studien brachten Blutbildveränderungen bei Hunden mit der Anwendung von Phenylbutazon und Glukokortikoiden in Verbindung (BATAME et al. 1984; MOORE et al. 1992; WATSON et al. 1980). So stellten BATAME et al. (1984) bei einem Dackel, der über vier Monate auf Grund einer Spondylosis intermittierend mit Phenylbutazon (200mg/Tag) behandelt worden war, eine Panzytopenie auf Grund einer Knochenmarkshypoplasie fest, die sich allerdings nach Absetzen der Medikation – wie auch bei dem Patienten der zweiten Teilstudie – als reversibel erwies. Watson et al. (1980) meldeten drei Fälle von Blutdyskrasie bei Hunden. Zwei der Hunde starben an Panzytopenie bzw. nichtregenerativer Anämie und Thrombopenie, der dritte entwickelte eine Panzytopenie, erholte sich allerdings wieder. Ein Zusammenhang mit einer Phenylbutazonapplikation wurde vermutet, obwohl zwei der Hunde zusätzlich zum Phenylbutazon auch andere Medikamente erhielten, die beim Menschen ebenfalls eine Blutdyskrasie hervorrufen können. Moore et al. (1992) stellten bei 35tägiger Therapie von 12 Hunden mit Prednisolon (0,55 mg/kg 2x tgl. p.o.) eine signifikante Verringerung der Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten nach 2 und 4 Wochen bzw. der Thrombozyten nach 4 Wochen fest. Vier Wochen nach Absetzen des Prednisolons hatten sich die Werte wieder normalisiert. Da eine Panzytopenie eine ernstzunehmende, wenn auch potentiell reversible, Nebenwirkung einer Phenylbutazon- bzw. Prednisolontherapie darstellt, sollte die Möglichkeit ihres Auftretens bei einer Applikation von Phen-Pred<sup>®</sup> bedacht werden.

Mit einer experimentellen Ereignisrate (EER) von 1,2 in der ersten und 0,57 in der zweiten Studie stellte sich Phen-Pred<sup>®</sup> in beiden Studien im Vergleich zu Rimadyl<sup>®</sup> (EER: 0,31 in der ersten und 0,21 in der zweiten Studie) und Previcox<sup>®</sup> (EER: 0,31 in der ersten und 0,17 in der zweiten Studie) als das Präparat dar, unter dessen Anwendung die meisten Nebenwirkungen auftraten. Die geringere Anzahl an aufgetretenen Nebenwirkungen in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe in der zweiten Studie im Vergleich zur ersten lässt sich unter Umständen mit dem geringeren

Durchschnittsalter der Patienten in der zweiten Studie erklären ( $5,6 \pm 2,6$  Jahre in der zweiten Studie im Vergleich zu  $7,6 \pm 2,9$  Jahren in der ersten Studie). So konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass unter anderem eine verminderte Leber- und Nierenfunktion und eine verminderte metabolische Rate Veränderungen in geriatrischen Patienten darstellen, die zu einer verminderten Medikamentenclearance und einer erhöhten Anfälligkeit für Nebenwirkungen führen können (AUCOIN 1989; MOSIER 1989). INNES et al. (2010a) ermittelten für NSAIDs eine generelle EER zwischen 0 und 0,31. Während die im Rahmen dieser Untersuchung ermittelten Raten für Rimadyl<sup>®</sup> und Previcox<sup>®</sup> somit im Schnitt lagen, wies Phen-Pred<sup>®</sup> in beiden Studien eine überdurchschnittlich hohe EER auf.

### 4.3 Schlussbetrachtung

Im Hinblick auf die eingangs aufgestellten Hypothesen zeigten alle drei untersuchten Präparate eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung akuter postoperativer und chronischer Schmerzen verbunden mit der degenerativen Arthropathie. Allerdings stellte sich Previcox<sup>®</sup> in der zweiten Teilstudie hinsichtlich der Linderung akuter postoperativer Schmerzen bei der objektiven Beurteilung mittels Ganganalyse signifikant besser dar als Rimadyl<sup>®</sup>, während Phen-Pred<sup>®</sup> eine Mittelstellung einnahm und sich weder von Rimadyl<sup>®</sup> noch von Previcox<sup>®</sup> unterschied. Bei der Linderung chronischer Schmerzen verbunden mit der degenerativen Arthropathie zeigte Phen-Pred<sup>®</sup> in beiden Teilstudien sowohl gegenüber Rimadyl<sup>®</sup> als auch gegenüber Previcox<sup>®</sup> zu einzelnen Zeitpunkten in Bezug auf einzelne ganganalytische Parameter sowie in Bezug auf die subjektive Beurteilung durch Tierarzt oder Patientenbesitzer signifikant bessere Resultate. Da sich die mögliche Überlegenheit von Phen-Pred<sup>®</sup> allerdings während des zwölfwöchigen Untersuchungszeitraumes nur punktuell und nicht durchgehend zeigte, sind weitere Studien an größeren Patientenzahlen erforderlich um diese Ergebnisse zu validieren. Die Hypothese, dass die Wirksamkeit von NSAIDs mit steigender COX-2-Selektivität zunimmt, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Während Rimadyl<sup>®</sup> und Previcox<sup>®</sup> in beiden Studien eine vergleichbare und im Vergleich zu anderen Studien durchschnittliche Rate an Nebenwirkungen aufwiesen, scheint Phen-Pred<sup>®</sup> auf Grund der überdurchschnittlich hohen Rate an Nebenwirkungen nicht zur Langzeitanwendung bei der Therapie der caninen degenerativen Arthropathie geeignet. Die

## Übergreifende Diskussion

hohe Nebenwirkungsrate unter Phen-Pred<sup>®</sup>-Applikation scheint die These zu unterstützen, dass eine präferentielle oder selektive COX-2-Hemmung mit einer geringeren Anzahl an Nebenwirkungen verbunden ist als eine nichtselektive COX-Hemmung.

Da bei einem achtwöchigen Behandlungszeitraum in beiden Studien in keiner der Behandlungsgruppen eine vollständige Lahmheitsfreiheit erreicht werden konnte und bereits während des Ausschleichens der Medikation eine tendenzielle Verschlechterung zu beobachten war, erscheint eine längerfristige NSAID-Therapie und unter Umständen auch ein multimodaler Therapieansatz erforderlich um einen nachhaltigen Behandlungserfolg zu erzielen. Das Ausbleiben einer Lahmheitsfreiheit acht Wochen nach chirurgischer Versorgung der Kreuzbandruptur bestätigt zudem die Hypothese, dass bei Hunden mit Kreuzbandruptur eine alleinige postoperative Schmerztherapie nicht ausreichend ist, sondern dass diese Patienten als chronische Schmerzpatienten behandelt werden sollten.

### 4.4 Ausblick

Sowohl klinische als auch experimentelle Studien haben gezeigt, dass die alleinige Anwendung von NSAIDs unter Umständen nicht ausreicht um die chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Arthropathie vollständig zu lindern (BUDSBERG et al. 1999; HOLTSINGER et al. 1992; LASCELLES 2002; VASSEUR et al. 1995). Wie in der Humanmedizin wird daher zunehmend auch in der Veterinärmedizin ein multimodaler Ansatz zur Linderung der mit der degenerativen Arthropathie verbundenen chronischen Schmerzen gewählt (FREEDMAN 2002; LAMONT 2008; LASCELLES 2002; MANEK u. LANE 2000; SCHNITZER 1998). Da die Schmerzübertragung verschiedene Wege, Mechanismen und Transmittersysteme umfasst (MANNION u. WOOLF 2000; MUIR u. WOOLF 2001; WOOLF u. SALTER 2000), erscheint eine kombinierte Therapie verschiedener analgetischer Präparate und Techniken, welche unterschiedliche Bereiche der Schmerzübertragung beeinflussen, sinnvoll. Die multimodale Schmerztherapie kann neben der Anwendung von NSAIDs die Anwendung weiterer Präparate wie Opioide, NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Amantadin) oder Ca<sup>++</sup>-Kanalblocker aus der Gruppe der Antikonvulsiva (z.B. Gabapentin) umfassen (JOHNSTON et al. 2008). LASCELLES et al. (2008) konnten zeigen, dass eine kombinierte Therapie von Meloxicam und Amantadin bei Hunden mit refraktärem chronischen Schmerz im Zusammenhang mit degenerativer Arthropathie zu einem höheren Aktivitätslevel der Patienten führte als eine alleinige Therapie mit Meloxicam. Auch sogenannte DMOADs (=disease-modifying osteoarthritis drugs) wie Glykosaminoglykanpolysulfat oder Pentosanpolysulfat, die das Fortschreiten der degenerativen Arthropathie verlangsamen oder verhindern sollen, und auch Nutrazeutika, also Futterzusätze wie Chondroitin- oder Glukosaminsulfat, die den Gelenkstoffwechsel positiv beeinflussen sollen, kommen zunehmend zum Einsatz (DE HAAN et al. 1994; FUJIKI et al. 2007; MOREAU u. DUPUIS 2003; READ et al. 1996). In einer Studie von MCCARTHY et al. (2007) zur Ermittlung der Wirksamkeit einer kombinierten Behandlung mit Chondroitin- und Glukosaminsulfat bei der Therapie der caninen degenerativen Arthropathie konnte eine signifikante Verbesserung des Schmerz- und Lahmheitsscores sowie des Scores für den Gesamtzustand der Patienten 70 Tage nach Beginn der Behandlung nachgewiesen werden. Die Ergebnisse oben genannter Studien deuten darauf hin, dass ein multimodaler Ansatz zu einer höheren und nachhaltigeren Effektivität bei der Therapie der degenerativen Arthropathie

## Übergreifende Diskussion

des Hundes führen kann als eine ausschließliche Therapie mit NSAIDs. Es sind allerdings weitere Studien erforderlich um zu eruieren, ob eine multimodale Schmerztherapie auch eine Dosisreduktion von NSAIDs erlaubt, wodurch es dann gegebenenfalls zu einer Reduktion der NSAID-bedingten Nebenwirkungen kommen könnte.



## 5. Zusammenfassung

**Sonja Möller**

### **Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen nach chirurgischer Versorgung von Kreuzbandrupturen und bei der Behandlung chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Gonarthropathie bei Hunden**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> als NSAIDs mit unterschiedlicher COX-Selektivität bei der Behandlung akuter postoperativer Schmerzen (Teilstudie II) sowie chronischer Schmerzen im Zusammenhang mit der degenerativen Gonarthropathie des Hundes bei einem Anwendungszeitraum von acht Wochen (Teilstudien I und II).

Zu diesem Zweck wurden in der ersten Teilstudie 44 Hunde mit degenerativer Gonarthropathie nach bereits länger zurück liegender Kreuzbandrissoperation und in einer zweiten Teilstudie 40 Hunde mit Kreuzbandriss, der nach der Methode der Kapselraffung mit Faziendopplung versorgt werden sollte, untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und verblindet einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten das entsprechende Medikament über einen Zeitraum von acht Wochen, anschließend wurde das Präparat über zwei Wochen ausgeschlichen. Die 44 Patienten mit degenerativer Arthropathie (Teilstudie I) wurden vier, acht und zwölf Wochen nach Beginn der Medikation nachuntersucht. Zu diesen Zeitpunkten wurden eine Ganganalyse auf dem Laufband mit Beurteilung der vertikalen Bodenreaktionskräfte, eine orthopädische Beurteilung durch Tierarzt sowie eine Blut- (Blutbild und klinische Chemie), Kot- (okkultes Blut) und Urinuntersuchung (UPC) durchgeführt. Zusätzlich beurteilten die Patientenbesitzer ihre Hunde in wöchentlichem Intervall und notierten etwaige auftretende Nebenwirkungen. Das gleiche Untersuchungsprotokoll wurde auch bei den 40 Hunden mit Kreuzbandruptur (Teilstudie II) angewandt; bei diesen erfolgte zusätzlich eine Beurteilung der akuten postoperativen Schmerzen mittels Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS) in den ersten vier

## Zusammenfassung

Tagen sowie eine zusätzliche Ganganalyse auf dem Laufband am vierten Tag nach der Operation.

Die Untersuchung der 44 Patienten mit degenerativer Arthropathie (Teilstudie I) ergab bezüglich der Ganganalyse nach 4 Behandlungswochen eine signifikante Besserung der maximalen vertikalen Kraft (PVF) für Rimadyl<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup>, der mittleren vertikalen Kraft (MVF) für alle drei Behandlungsgruppen und des vertikalen Impulses (VI) für Rimadyl<sup>®</sup> und Previcox<sup>®</sup>. Nach 8 Behandlungswochen zeigte sich eine signifikante Besserung der PVF für Rimadyl<sup>®</sup>, der MVF für Rimadyl<sup>®</sup> und Previcox<sup>®</sup> und des VI für Rimadyl<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup>. Hinsichtlich der orthopädischen Beurteilung durch den Tierarzt zeigte sich in Woche 4 eine signifikante Verbesserung des Gesamtscores in der Rimadyl<sup>®</sup>- und in Woche 8 in der Rimadyl<sup>®</sup>- und in der Previcox<sup>®</sup>-Gruppe. In Bezug auf die orthopädische Beurteilung durch den Patientenbesitzer verbesserte sich der Gesamtscore signifikant für Rimadyl<sup>®</sup> in den Wochen 2 bis 12, für Previcox<sup>®</sup> in den Wochen 1 bis 12 und für Phen-Pred<sup>®</sup> in den Wochen 2 bis 4. Im Gruppenvergleich ergaben sich für Phen-Pred<sup>®</sup> in Woche 4 signifikant niedrige Werte der ganganalytischen Parameter PVF und VI im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen. Rimadyl<sup>®</sup> zeigte in den Wochen 5 und 6 die Besitzerbeurteilung betreffend einen signifikant höheren Gesamtscore als Previcox und in den Wochen 1 bis 6 als Phen-Pred<sup>®</sup>. Die höchste Inzidenz an Nebenwirkungen zeigte sich mit einer experimentellen Ereignisrate von 1,2 in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe.

Im Rahmen der Evaluierung akuter postoperativer Schmerzen ergab die Untersuchung der 40 Kreuzbandrisspatienten (Teilstudie II) mittels GCMPS eine vergleichbar gute Wirksamkeit aller drei Präparate bei der Linderung akuter Schmerzen, Gruppenunterschiede lagen nicht vor. Die Ganganalyse zeigte am vierten Tag nach der Operation signifikant niedrigere vertikale Bodenreaktionskräfte der Previcox<sup>®</sup>- im Vergleich zur Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe. Im Hinblick auf die Evaluierung chronischer Schmerzen ergab die Ganganalyse in der zweiten Studie nach 8 Behandlungswochen eine signifikante Verbesserung der maximalen vertikalen Kraft für Rimadyl<sup>®</sup> und der maximalen und mittleren vertikalen Kraft sowie des vertikalen Impulses für Phen-Pred<sup>®</sup>. Hinsichtlich der orthopädischen Beurteilung durch den Tierarzt zeigte sich in Woche 4 eine signifikante Verbesserung für Previcox<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> und in Woche 8 für allen drei Behandlungsgruppen. Die Besitzerbeurteilung zeigte eine signifikante Verbesserung der Gesamtscores für Rimadyl<sup>®</sup> und Phen-Pred<sup>®</sup> in den Wochen 2 bis 12 und

## Zusammenfassung

für Previcox<sup>®</sup> in den Wochen 1 bis 12. Im Gruppenvergleich ergaben sich für Phen-Pred<sup>®</sup> in Woche 4 signifikant niedrige Werte des ganganalytischen Parameters MVF und in Woche 8 der PVF im Vergleich zu Rimadyl<sup>®</sup>. Bei der tierärztlichen Beurteilung zeigte Phen-Pred<sup>®</sup> in Woche 8 einen signifikant niedrigeren Gesamtscore als Previcox<sup>®</sup>. Bei der Beurteilung durch den Patientenbesitzer zeigte Phen-Pred<sup>®</sup> in den Wochen 3, 4 und 7 einen signifikant geringeren Gesamtscore als Rimadyl<sup>®</sup> und in Woche 7 als Previcox<sup>®</sup>. In der zweiten Studie zeigte sich die höchste Rate an Nebenwirkungen mit einer experimentellen Ereignisrate von 0,57 ebenfalls in der Phen-Pred<sup>®</sup>-Gruppe.

Somit zeigten alle drei untersuchten Präparate eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung akuter postoperativer und chronischer Schmerzen verbunden mit der degenerativen Arthropathie. Allerdings stellte sich Previcox<sup>®</sup> in der zweiten Teilstudie hinsichtlich der Linderung akuter postoperativer Schmerzen bei der objektiven Beurteilung mittels Ganganalyse signifikant besser dar als Rimadyl<sup>®</sup>, während Phen-Pred<sup>®</sup> eine Mittelstellung einnahm und sich weder von Rimadyl<sup>®</sup> noch von Previcox<sup>®</sup> unterschied. Bei der Linderung chronischer Schmerzen verbunden mit der degenerativen Arthropathie zeigte Phen-Pred<sup>®</sup> in beiden Teilstudien sowohl gegenüber Rimadyl<sup>®</sup> als auch gegenüber Previcox<sup>®</sup> zu einzelnen Zeitpunkten in Bezug auf einzelne ganganalytische Parameter sowie in Bezug auf die subjektive Beurteilung durch Tierarzt oder Patientenbesitzer signifikant bessere Resultate.

Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Studie konnte mit einer achtwöchigen NSAID-Behandlung keine vollständige Lahmheitsfreiheit erreicht werden, vielmehr zeigte sich nach Absetzen der Medikamente in beiden Studien und in allen drei Behandlungsgruppen (mit Ausnahme der Rimadyl<sup>®</sup>-Gruppe in der zweiten Studie) wieder eine tendenzielle Verschlechterung der Lahmheit. Dies deutet darauf hin, dass eine länger als achtwöchige Behandlung der caninen degenerativen Arthropathie mit NSAIDs und unter Umständen ein multimodaler Therapieansatz erforderlich ist um eine vollständige und nachhaltige Schmerz- und damit Lahmheitsfreiheit zu erzielen. Auf Grund der überdurchschnittlich hohen Rate an Nebenwirkungen bei achtwöchiger Therapie erscheint Phen-Pred<sup>®</sup> allerdings trotz der vergleichbar überlegenen Wirksamkeit nicht zur Langzeitanwendung bei der Therapie der caninen degenerativen Arthropathie geeignet. Um das Risiko NSAID-assoziiertes Nebenwirkungen bei einer Langzeitanwendung zu reduzieren, sollte gegebenenfalls ein multimodaler Ansatz der Schmerztherapie in Erwägung gezogen werden.

## 6. Summary

**Sonja Möller**

### **Comparison of efficacy and compatibility of Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup> in the treatment of acute postoperative pain after surgery for cranial cruciate ligament rupture and in the treatment of chronic pain associated with osteoarthritis of the canine stifle**

The aim of the present work was to compare the efficacy and compatibility of Rimadyl<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup>, being NSAIDs with different COX selectivity, in the treatment of acute postoperative pain (study I) and chronic pain (studies I and II) associated with osteoarthritis of the canine stifle in eight weeks of drug administration.

For this purpose a first study on 44 dogs with osteoarthritis of the stifle after surgery for cranial cruciate ligament rupture, which was carried out a longer time ago, and a second study on 40 dogs with cranial cruciate ligament rupture which was to be surgically treated by use of a capsular-fascial imbrication method with partial resection of the medial meniscus were conducted. The patients were randomly and blindly assigned to one of the three treatment groups and were administered the according drug for a period of eight weeks; afterwards, drugs were tapered over a period of two weeks. The 44 patients with osteoarthritis (study I) were reexamined four, eight and twelve weeks after the beginning of drug administration. At these times gait analysis on a treadmill with evaluation of vertical ground reaction forces, an orthopaedic evaluation by the veterinary investigator as well as blood (blood count and clinical chemistry), faeces (occult blood) and urine analyses (UPC) were performed. Additionally, owners evaluated their dogs in weekly intervals and wrote down any adverse reactions observed.

The same study protocol was applied to the 40 dogs undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture (study II); additionally, in these patients a short form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS) was applied in the first four days after surgery and vertical ground reaction forces were measured on day four after surgery in order to evaluate the acute postoperative pain.

## Summary

Concerning gait analysis, the examination of the 44 patients with osteoarthritis (study I) showed a significant improvement of peak vertical force (PVF) for Rimadyl<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup>, of mean vertical force (MVF) for all treatment groups and of vertical impulse (VI) for Rimadyl<sup>®</sup> and Previcox<sup>®</sup> after 4 weeks of treatment. After 8 weeks of drug administration there was a significant improvement of peak vertical force for Rimadyl<sup>®</sup>, of mean vertical force for Rimadyl<sup>®</sup> and Previcox<sup>®</sup> and of vertical impulse for Rimadyl<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup>. As for the orthopaedic evaluation of the veterinary investigator there was a significant improvement of overall scores in Rimadyl<sup>®</sup> patients in week 4 and in Rimadyl<sup>®</sup> and Previcox<sup>®</sup> patients in week 8. Concerning the orthopaedic evaluation by the owner there was a significant improvement of overall scores for Rimadyl<sup>®</sup> as of week 2, for Previcox<sup>®</sup> as of week 1 and for Phen-Pred<sup>®</sup> in weeks 2 to 4. Comparison of treatment groups showed significantly lower values for PVF and VI in Phen-Pred<sup>®</sup> patients compared to the other two treatment groups in week 4. Concerning the orthopaedic evaluation by the owner Rimadyl<sup>®</sup> showed a significantly higher overall score in weeks 5 and 6 compared to Previcox<sup>®</sup> and in weeks 1 to 6 compared to Phen-Pred<sup>®</sup>. With an experimental event rate of 1.2 the highest incidence of adverse reactions was seen in Phen-Pred<sup>®</sup> patients.

In terms of the evaluation of acute postoperative pain (study II) in the 40 patients undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture, all three drugs showed a comparably good ability to alleviate acute pain according to the evaluation by use of the GCMPS with no significant differences between treatment groups. Gait analysis on the fourth day after surgery revealed significantly lower vertical ground reaction forces in Previcox<sup>®</sup> patients compared to Rimadyl<sup>®</sup> patients. Concerning the evaluation of chronic pain, after 8 weeks of treatment gait analysis showed a significant improvement of peak vertical force for Rimadyl<sup>®</sup> and of peak vertical force, mean vertical force and vertical impulse for Phen-Pred<sup>®</sup>. The orthopaedic evaluation by the veterinary investigator showed a significant improvement of the overall orthopaedic score for Previcox<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup> in week 4 and for all three treatment groups in week 8. The orthopaedic evaluation by the owners showed a significant improvement of overall scores for Rimadyl<sup>®</sup> and Phen-Pred<sup>®</sup> as of week 2 and for Previcox<sup>®</sup> as of week 1. Comparison of the treatment groups showed significantly lower values for Phen-Pred<sup>®</sup> concerning MVF in week 4 and PVF in week 8 compared to Rimadyl<sup>®</sup>. The orthopaedic evaluation by the veterinary investigator showed a significantly lower overall score for Phen-

## Summary

Pred<sup>®</sup> compared to Previcox<sup>®</sup>. The orthopaedic evaluation by the owner showed a significantly lower overall score for Phen-Pred<sup>®</sup> compared to Rimadyl<sup>®</sup> in weeks 3, 4 and 7 and compared to Previcox<sup>®</sup> in week 7. In the second study, too, the highest rate of adverse reactions was found in Phen-Pred<sup>®</sup> patients with an experimental event rate of 0.57.

Thus, all three drugs evaluated demonstrated a good efficacy in the treatment of acute postoperative and chronic osteoarthritic pain. However, in the second study Previcox<sup>®</sup> seemed superior to Rimadyl<sup>®</sup> in alleviating acute postoperative pain, whereas Phen-Pred<sup>®</sup> took up a centre position, as it was not different neither to Rimadyl<sup>®</sup> nor to Previcox<sup>®</sup>. In the alleviation of chronic osteoarthritic pain Phen-Pred<sup>®</sup> showed significantly better results than Rimadyl<sup>®</sup> and Previcox<sup>®</sup> at certain time spots concerning certain parameters of gait analysis or subjective evaluation by the veterinary investigator and the owners.

In both studies no complete resolution of lameness could be found after eight weeks of NSAID administration, on the contrary, after cessation of treatment there was a tendency for an increase in lameness in all treatment groups in both studies (except for Rimadyl<sup>®</sup> in the second study). This indicates the need for a longer treatment period of canine osteoarthritis with NSAIDs in order to obtain a complete and permanent resolution of pain and lameness. Due to the above-average rate of adverse reactions observed with Phen-Pred<sup>®</sup> at eight weeks of drug administration, Phen-Pred<sup>®</sup> does not seem to be suitable for longterm treatment of canine osteoarthritis. In order to decrease the risk of NSAID-associated adverse reactions in longterm treatment, a multimodal management of canine osteoarthritis should be taken into consideration.

## 7. Literaturverzeichnis

AUCOIN, D. P. (1989):

Drug therapy in the geriatric animal: The effect of aging on drug disposition.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 19, 41-47

AUTEFAGE, A. u. J. GOSSELLIN (2007):

Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs.

Rev. Med. Vet. 158, 119-127

AUTEFAGE, A., F. M. PALISSIER, E. ASIMUS u. C. PEPIN-RICHARD (2011):

Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis.

Vet. Rec. 168, 617

AYDELOTTE, M. B. u. K. E. KUETTNER (1993):

Heterogeneity of articular chondrocytes and cartilage matrix.

In: J. F. WOESSNER u. D. S. HOWELL (Hrsg.): Joint cartilage degeneration. Basic and clinical aspects. Marcel Dekker, New York, S. 37

BADAME, F. G., W. VAN SLYKE u. M. A. HAYES (1984):

Reversible phenylbutazone-induced pancytopenia in a dog.

Can. Vet. J. 25, 269-270

BEICHE, F., S. SCHEUERER, K. BRUNE, G. GEISSLINGER u. M. GOPPELT-STRUEBE (1996):

Upregulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation.

FEBS Lett. 390, 165-169

BELLI, A., P. BUI, A. BERGER, A. GEYSSANT u. J. R. LACOUR (2001):

A treadmill ergometer for three-dimensional ground reaction forces measurement during walking.

J. Biomech. 34, 105-112

BENNETT, D. (1984):

Joint disease.

In: E. A. CHANDLER, J. B. SULTON u. D. J. THOMPSON (Hrsg.): Canine Medicine and Therapeutics.

Blackwell, Oxford, S. 132-176

BENNETT, D., B. TENNANT, D. G. LEWIS, J. BAUGHAN, C. MAY & S. CARTER (1988):

A reappraisal of anterior cruciate ligament disease in the dog.

J. Small Anim. Pract. 29, 275-297

BERGH, M. S. u. S. C. BUDSBERG (2005):

The coxib NSAIDs: Potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine.

J. Vet. Intern. Med. 19, 633-643

BLUTEAU, G., T. CONROZIER, P. MATHIEU, E. VIGNON, D. HERBAGE, u. F. MALLEIN-GERIN (2001):

Matrix metalloproteinase-1, -3, -13 and aggrecanase-1 and -2 are differentially expressed in experimental osteoarthritis.

Biochim. Biophys. Acta 1526, 147-158

BOCKSTAHLER, B. A., M. SKALICKY, C. PEHAM, M. MÜLLER u. D. LORINSON (2005):

Reliability of ground reaction forces on a treadmill system in healthy dogs.

Vet. J. 173, 373-378



BÖDDEKER, J. (2010):

Evaluierung des Therapieerfolgs zweier chirurgischer Interventionen am rupturierten Ligamentum cruciatum craniale beim Hund anhand der vergleichenden Untersuchung ganganalytischer Parameter.

Hannover, Tierärztliche Hochschule, Diss

BOMBARDIER, C., L. LAINE, A. REICIN, D. SHAPIRO, R. BURGOS-VARGAS, B. DAVIS, R. DAY, M. B. FERRAZ, C. J. HAWKEY, M. C. HOCHBERG, T. K. KVIEN u. T. J. SCHNITZER; VIGOR STUDY GROUP (2000):

Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 343, 1520-1528

BOOTHE, D. M. (2001):

Anti-inflammatory drugs.

In: BOOTHE, D. M. (Hrsg.): *Small animal clinical pharmacology and therapeutics.*

WS. Saunders, Philadelphia, S. 281-311

BOSTON, S. E., N. M. MOENS, S. A. KRUTH u. E. P. SOUTHORN (2003):

Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs.

*Am. J. Vet. Res.* 64, 1369-1375

BRANDT, K. D., E. M. BRAUNSTEIN, D. M. VISCO, B. O'CONNOR, D. HECK u. M. ALBRECHT (1991a):

Anterior (cranial) cruciate ligament transection in the dog: a bona fide model of osteoarthritis, not merely of cartilage injury and repair.

*J. Rheumatol.* 18, 436-446

## Literaturverzeichnis

BRANDT, K. D., S. I. MYRES, D. BURR u. M. ALBRECHT (1991b):

Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty four months after transection of the anterior cruciate ligament.

Arthritis Rheum. 34, 1560-1570

BREBNER, N. S., N. M. MOENS u. J. R. RUNCIMAN (2006):

Evaluation of a treadmill with integrated force plates for kinetic gait analysis of sound and lame dogs at a trot.

Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 19, 205-212

BRIDEAU, C., C. VAN STADEN u. C. C. CHAN (2001):

In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats.

Am. J. Vet. Res. 62, 1755-1760

BROOM, N. D. (1988):

Connective tissue function and malfunction: A biomechanical perspective.

Pathology 20, 93-104

BUDSBERG, S. C. (1997):

Outcome assessment in clinical trials involving medical management of osteoarthritis in small animals.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 815-823

BUDSBERG, S., S. A. JOHNSTON, P. D. SCHWARZ, C. E. DECAMP u. R. CLAXTON (1999):

Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 214, 206-210

BUDSBERG, S. C., D. J. JEVENS, J. BROWN, T. L. FOUTZ, C. E. DECAMP u. L. REECE (1993):

Evaluation of limb symmetry indices, using ground reaction forces in healthy dogs.

Am. J. Vet. Res. 54, 1569-1574

BUDSBERG, S. C., M. C. VERSTRAETE u. R. W. SOUTAS-LITTLE (1987):

Force plate analysis of the walking gait in healthy dogs.

Am. J. Vet. Res. 48, 915-918

CHAKRABORTY, I., S. K. DAS, J. WANG u. S. K. DEY (1996):

Developmental expression of the cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in the periimplantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids.

J. Mol. Endocrinol. 16, 107-122

COBB, S., W. R. MERCHANT u. T. RUBIN (1957):

The relationship of symptoms to osteoarthritis.

J. Chron. Dis. 5, 197-204

COMERFORD, E. J., K. SMITH & K. HAYASHI (2011):

Update on the aetiopathogenesis of canine cranial cruciate ligament disease.

Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 24, 91-98

CONZEMIUS, M. G., R. B. EVANS, M. F. BESANCON, W. J. GORDON, C. L.

HORSTMAN, W. D. HOEFLE, M. A. NIEVES u. S. D. WAGNER (2005):

Effect of surgical technique on limb function after surgery for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 226, 232-236

COOK, J. L. u. A. POZZI (2010):

Surgical treatment of concurrent meniscal injury.

In: P. MUIR (Hrsg): Advances in the canine cranial cruciate ligament.

Wiley-Blackwell, Ames, S. 217-222

CROFFORD, L. J. (1997):

COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions.

J. Rheumatol. Suppl. 49, 15-19

CURRY, S. L., S. M. COGAR u. J. L. COOK (2005):

Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 41, 298-309

DE HAAN, J. J., R. L. GORING u. B. S. BEALE (1994):

Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs.

Vet. Surg. 23, 177-181

DENOVO, R. C. u. K. W. PRASSE (1983):

Comparison of serum biochemical and hepatic functional alterations in dogs treated with corticosteroids and hepatic duct ligation.

Am. J. Vet. Res. 44, 1703-1709

DECAMP, C. E. (1997):

Kinetic and kinematic gait analysis and the assessment of lameness in the dog.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 825-840

DRAG, M., B. N. KUNKLE, D. ROMANO u. P. D. HANSON (2007):

Efficacy of firocoxib in preventing urate-induced synovitis, pain, and inflammation in dogs.

Vet. Ther. 8, 41-50

## Literaturverzeichnis

DUERR, F. M., A. P. CARR, T. N. BEBCHUK u. N. C. POPLE (2004):

Challenging diagnoses-icterus associated with a single perforating duodenal ulcer after long term nonsteroidal antiinflammatory drug administration in a dog.

Can. Vet. J. 45, 507-510

ENBERG, T. B., L. D. BRAUN u. A. B. KUZMA (2006):

Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam.

J. Vet. Emerg. Crit. Care 16, 34-43

ENGELKE, A., A. MEYER-LINDENBERG, M. KIETZMANN, W. LEHMACHER u. I. NOLTE (1995):

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Phenylbutazon/Prednisolon im Vergleich zum Monopräparat Phenylbutazon bei Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Hund.

Kleintierprax. 40, 669-679

FERREIRA, S. H. (1972):

Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia.

Nat. New. Biol. 240, 200-203

FIRTH, A. M. u. S. L. HALDANE (1999):

Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 5, 651-659

FITZGERALD, G. A. u. C. PATRONO (2001):

The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2.

N. Engl. J. Med. 345, 433-442

FITZGERALD, G. A., A. K. PEDERSEN u. C. PATRONO (1983):

Analysis of prostacyclin and thromboxane biosynthesis in cardiovascular disease.

Circulation 67, 1174-1177

FREEDMAN, G. M. (2002):

Chronic pain. Clinical management of common causes of geriatric pain.

Geriatrics 57, 36-41

FUJIKI, M., J. SHINEHA, K. YAMANOKUCHI, K. MISUMI u. H. SAKAMOTO (2007):

Effects of treatment with polysulfated glycosaminoglycan on serum cartilage oligomeric matrix protein and C-reactive protein concentrations, serum matrix-metalloproteinase-2 and 9 activities, and lameness in dogs with osteoarthritis.

Am. J. Vet. Res. 68, 827-833

GENEVOIS, J.-P. (2009):

Optimal approaches for managing canine osteoarthritis.

Symposium on canine osteoarthritic pain and Trocoxil<sup>®</sup>, London

GIBB, W. u. M. SUN (1996):

Localization of prostaglandin H synthase type 2 protein and mRNA in term human fetal membranes and decidua.

J. Endocrinol. 150, 497-503

GILROY, D. V., P. R. COLVILLE-NASH, D. WILLIS, J. M. CHIVERS, J. PAUL-CLARK

u. D. A. WILLOUGHBY (1999):

Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties.

Nat. Med. 5, 698-701

GOLDEN, B. D. u. S. B. ABRAMSON (1999):

Selective cyclooxygenase-2 inhibitors.

Rheum. Dis. Clin. North Am. 25, 359-378

## Literaturverzeichnis

GOODMAN, L., B. TORRES, J. PUNKE, L. REYNOLDS, A. SPEAS, A. ELLIS u. S. BUDSBERG (2009):

Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model.  
J. Vet. Intern. Med. 23, 56-62

GORDON, W. J., M. G. CONZEMIUS, E. RIEDESEL, M. F. BESANCON, R. EVANS, V. WILKE u. M. J. RITTER (2003):

The relationship between limb function and radiographic osteoarthritis in dogs with stifle osteoarthritis.  
Vet. Surg. 32, 451-454

GREISON, H. A., B. A. SUMMERS u. G. LUST (1982):

Ultrastructure of the articular cartilage and synovium in the early stages of degenerative joint disease in canine hip joints.  
Am. J. Vet. Res. 43, 1963-1971

GRISNEAUX, E., P. PIBAROT, J. DUPUIS u. D. BLAIS (1999):

Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 215, 1105-1110

HANSON, P. D., K. C. BROOKS, J. CASE, M. CONZEMIUS, W. GORDON, J. SCHUESSLER, B. SHELLEY, R. SIFFERMAN, M. DRAG, R. ALVA, L. BELL, D. ROMANO u. C. FLEISHMAN (2006):

Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions.  
Vet. Ther. 7, 127-140

HANSON, P. D. u. J. E. MADDISON (2008):

Nonsteroidal antiinflammatory drugs and chondroprotective agents.

In: J. E. MADDISON, S. W. PAGE u. D. B. CHURCH (Hrsg.): Small animal clinical pharmacology. W.S. Saunders, Philadelphia, S. 287-309

HARRIS, R. C., J.A. MCKANNA, Y. AKAI, H. R. JACOBSON, R. N. DUBOIS u. M. D. BREYER (1994):

Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat-kidney and increases with salt restriction. J. Clin. Invest. 94, 2504-2510

HAZEWINKEL, H. A., W. E. VAN DEN BROM, L. F. THEYSE, M. POLLMEIER u. P. D. HANSON (2008):

Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs.

Res. Vet. Sci. 84, 74-79

HELLYER, P. W. u. J. S. GAYNOR (1998):

Acute postsurgical pain in dogs and cats.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 20, 140-153

HENKE, J. u. W. ERHARDT (2001):

Das Problem Schmerz

In: Henke, J. u. W. Erhardt (Hrsg.): Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren.

Enke Verlag, Stuttgart, S. 1-6

HIELM-BJÖRKMAN, A. K., E. KUUSELA, A. LIMAN, A. MARKKOLA, E. SAARTO, P. HUTTUNEN, J. LEPPALUOTO, R. M. TULAMO u. M. RAEKALLIO (2003):

Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 222, 1552-1558



## Literaturverzeichnis

HIGGS, E. A., S. MONCADA u. J. R. VANE (1978):

Inflammatory effects of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and 6-oxo-PGF-<sub>1a</sub> in the rat paw.

Prostaglandins 16, 153-162

HOFMANN, D. C. (2002):

Ganganalytisches Profil verschiedener Gelenkerkrankungen beim Hund: -Kreuzbandruptur

Hüftdysplasie - Fragmentierter Processus coronoideus - Isolierter Processus anconaeus.

München, Ludwig-Maximilian-Universität, Diss

HOLTON, L. L., E. M. SCOTT, A. M. NOLAN, J. REID, E. WELSH u. D. FLAHERTY

(1998a):

Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 212, 61-66

HOLTON, L. L., E. M. SCOTT, A. M. NOLAN, J. REID u. E. WELSH (1998b):

Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale.

J. Small Anim. Pract. 39, 469-474

HOLTSINGER, S. A., R. B. PARKER u. B. S. BEALE (1992):

The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V<sup>TM</sup>) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease.

Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 5, 140-144

HOOVER, R. L., M. J. KARNOVSKY, K. F. AUSTEN, E. J. COREY u. R. A. LEWIS

(1984):

Leukotriene B<sub>4</sub> action on endothelium mediates augmented neutrophil/endothelial adhesion.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 2191-2193

HORSTMAN, C. L., M. G. CONZEMIUS, R. EVANS u. W. J. GORDON (2004):  
Assessing the efficacy of perioperative oral carprofen after cranial cruciate surgery using  
noninvasive, objective pressure platform gait analysis.

Vet. Surg. 33, 286-292

HOTTINGER, H. A., C. E. DECAMP, N. B. OLIVIER, J. G. HAUPTMAN u. R. W.  
SOUTAS-LITTLE (1996):

Noninvasive kinematic analysis of the walk in healthy large-breed dogs.

Am. J. Vet. Res. 57, 381-388

INNES, J. F., J. CLAYTON u. B. D. LASCELLES (2010a):

Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine  
osteoarthritis.

Vet. Rec. 166, 226-230

INNES, J. F., T. O'NEILL u. B. D. LASCELLES (2010b):

Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of canine osteoarthritis.

In Practice 32, 126-137

JEVENS, D. J., J. G. HAUPTMANN, C. E. DECAMP, S. C. BUDSBERG u. R. W.

SOUTAS-LITTLE (1993): Contribution to variance in force-plate analysis of gait in dogs.

Am. J. Vet. Res. 54, 612-615

JOHANSSON, C. u. B. KOLLBERG (1979):

Stimulation by intragastrically administered E<sub>2</sub> prostaglandins of human gastric mucus output.

Eur. J. Clin. Invest. 9, 229-232

JOHNSTON, S. A. (1997):

Osteoarthritis - Joint anatomy, physiology, and pathophysiology.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 699-723

JOHNSTON, S. A. u. S.C. BUDSBERG (1997):

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 841-862

JOHNSTON, S. A. u. S. M. FOX (1997):

Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 210, 1486-1492

JOHNSTON, S. A., R. M. MCLAUGHLIN u. S. C. BUDSBERG (2008):

Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 38, 1449-1470

KAWAI, S. (1998):

Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastrointestinal complications of various nonsteroidal antiinflammatory drugs: A clinical consideration.

Inflamm. Res. 47, 102-106

KHAN, K. N., C. M. VENTURINI, R. T. BUNCH, J. A. BRASSARD, A. T. KOKI, D. L. MORRIS, B. F. TRUMP, T. J. MAZIASZ u. C. L. ALDEN (1998):

Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity.

Toxicol. Pathol. 26, 612-620

KIETZMANN, M., A. MEYER-LINDENBERG, A. ENGELKE u. I. NOLTE (1996):

Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines oral verabreichten Kombinationspräparates mit den Inhaltsstoffen Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund.

Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 103, 14-16

KOMHOFF, M., J. J. GRONE, T. KLEIN, H. W. SEYERTH u. R. M. NÜSING (1997):  
Localization of cyclooxygenase-2 in adult and fetal human kidney: implication for renal  
function.

Am. J. Physiol. 272, F460-F468

KONTUREK, S. J., A. ROBERT, A. J. HANCHAR u. J. E. NEZAMIS (1980):

Comparison of prostacyclin and Prostaglandin E<sub>2</sub> on gastric acid secretion, gastrin release and  
mucosal blood flow in dogs.

Dig. Dis. Sci. 25, 673-679

KUJUBU, D. A., B. S. GLETCHER, B. C. VARNUM, R. W. LIM u. H. R. Herschman  
(1991):

TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a  
novel prostaglandin synthase.

J. Biol. Chem. 266, 12866-12872

LAMONT, L. A. (2008):

Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic  
therapies.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 38, 1173-1186

LAREDO, F. G., E. BELDA, J. MURCIANO, M. ESCOBAR, A. NAVARRO, K. J.

ROBINSON u. R. S. JONES (2004):

Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively  
to dogs undergoing orthopaedic surgery.

Vet. Rec. 155, 667-671

LASCELLES, B. D. (2002):

Surgical trauma and chronically painful conditions - within our comfort level but beyond  
theirs?

J. Am. Vet. Med. Assoc. 221, 215-222

## Literaturverzeichnis

- LASCELLES, B. D., A. T. BLIKSLAGER, S. M. FOX u. D. REECE (2005a):  
Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor:  
29 cases (2002-2003).  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 227, 1112-1117
- LASCELLES, B. D., S. J. BUTTERWORTH u. A. E. WATERMAN (1994):  
Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs.  
Vet. Rec. 134, 187-191
- LASCELLES, B. D., P. J. CRIPPS, A. JONES u. A. E. WATERMAN-PEARSON (1998):  
Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the  
prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy.  
Vet. Surg. 27, 568-582
- LASCELLES, B. D., J. S. GAYNOR, E. S. SMITH, S. C. ROE, D. J. MARCELLIN  
LITTLE, G. DAVIDSON, E. BOLAND u. J. CARR (2008):  
Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain  
in dogs.  
J. Vet. Intern. Med. 22, 53-59
- LASCELLES, B. D., J. M. MCFARLAND u. H. SWANN (2005b):  
Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs.  
Vet. Ther. 6, 237-251
- LEES, P. (2003):  
Pharmacology of drugs used to treat osteoarthritis in veterinary practice.  
Inflammopharmacology 11, 385-399

LEWIS, R. A. K. F. AUSTEN (1983):

The biologically active leukotrienes. Biosynthesis, metabolism, receptors, functions, and pharmacology.

J. Clin. Invest. 73, 889-897

LI, J., K. M. DEMELLO, H. CHENG, S. M. SAKYA, B. S. BRONK, R. J. RAFKA, B. H. JAYNES, C. B. ZIEGLER, C. KILROY, D. W. MANN, E. L. NIMZ, M. P. LYNCH, M L. HAVEN, N. L. KOLOSKO, M. L. MINICH, C. LI, J. K. DUTRA, B. RAST, R. M. CROSSON, B. J. MORTON, G. W. KIRK, K. M. CALLAGHAN, D. A. KOSS, A. SHAVNYA, L. A. LUND, S. B. SEIBEL, C. F. PETRAS u. A. SILVIA (2004):

Discovery of a potent, selective and orally active canine COX-2 inhibitor, 2-(3 difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 95-98

LIM, H., B. C. PARIA, S. K. DAS, J. E. DINCHUK, R. LANGENBACH, J. M. TRZASKOS u. S. K. DEY (1997):

Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice.

Cell 91, 197-208

LIPSCOMB, V. J., F. S. ALIABADI, P. LEES, M. J. PEAD u. P. MUIR (2002):

Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis.

Vet. Rec. 150, 684-689

LUNA, S. P., A. C. BASÍLIO, P. V. STEAGALL, L. P. MACHADO, F. Q. MOUTINHO, R. K. TAKAHIRA u. C. V. BRANDAO (2006):

Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs.

Am. J. Vet. Res. 68, 258-264

MACPHAIL, C. M., M. R. LAPPIN, D. J. MEYER, S. G. SMITH, C. R. WEBSTER u. P. J. ARMSTRONG (1998):

Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 212, 1895-1901

MANEK, N. J. u. N. E. LANE (2000):

Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management.

Am. Fam. Physician 61, 1795-1804

MANNION, R. J. u. C. J. WOOLF (2000):

Pain mechanisms and management: a central perspective.

Clin. J. Pain 16, 144-156

MANSA, S., E. PALMÉR, C. GRONDAHL, L. LONAAS u. G. NYMAN (2007):

Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis.

Vet. Rec. 160, 427-430

MASFERRER, J. L. u. K. SEIBERT (1994):

Regulation of Prostaglandin Synthesis by Glucocorticoids.

Receptor 4, 25-30

MASFERRER, J. L., B. S. ZWEIFEL, K. SEIBERT u. P. NEEDLEMAN (1990):

Selective Regulation of Cellular Cyclooxygenase by Dexamethasone and Endotoxin in Mice.

J. Clin. Invest. 86, 1375-1379

MATHEWS, K. A., G. PETTIFER, R. FOSTER u. W. MCDONELL (2001):

Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery.

Am. J. Vet. Res. 62, 882-888

MAY, S. A. (1994):

Degenerative joint disease (osteoarthritis, osteoarthrosis, secondary joint disease).

In: J. E. F. HOULTON u. R. W. COLLINSON (Hrsg.): Manual of Small Animal Arthrology.

Iowa State University Press, Ames, S. 62-74

MCCANN, M. E., D. R. ANDERSEN, D. H. ZHANG, C. BRIDEAU, W. C. BLACK, P. D. HANSON u. G. J. HICKEY (2004):

In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis.

Am. J. Vet. Res. 65, 503-512

MCCARTHY, G., J. O'DONOVAN, B. JONES, H. MCALLISTER, M. SEED u. C. MOONEY (2007):

Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis.

Vet. J. 174, 54-61

MCDEVITT, C.A., E. M. GILBERTSON u. H. MUIR (1977):

An experimental model of osteoarthritis; early morphological and biochemical changes.

J. Bone Joint Surg. Br. 59, 24-35

MCLAUGHLIN, R. M. (2001):

Kinetic and kinematic gait analysis in dogs.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 31, 193-201

MELLOR, P. J., A. J. ROULOIS, M. J. DAY, B. A. BLACKLAWS, S. J. KNIVETT u. M. E. HERRTAGE (2005):

Neutrophilic dermatitis and immune-mediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen.

J. Small Anim. Pract. 46, 237-242



MENÉTREY, D. u. J. M. BESSON (1982):

Electrophysiological characteristics of dorsal horn cells in rats with cutaneous inflammation resulting from chronic arthritis.

Pain 13, 343-364

METELMAN, L. A., P. D. SCHWARZ u. M. SALMAN (1995):

An evaluation of three different cranial cruciate ligament surgical stabilization procedures as they relate to postoperative meniscal injuries.

Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 8, 118-123

MICH, P. M. u. P. W. HELLYER (2009):

Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia.

In: J. S. GAYNOR u. W. W. MUIR (Hrsg.): Handbook of Veterinary Pain Management.

Mosby Elsevier, St Loius, S. 78-109

MILLER, T. A. (1983):

Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms.

Am. J. Physiol. 245, G601-G623

MIZUNO, H., C. SAKAMOTO, K. MATSUDA, K. WADA, T. UCHIDA, H. NOGUCHI, T. AKAMATSU u. M. KASUGA (1997):

Induction of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice.

Gastroenterology 112, 387-397

MONCADA, S., P. NEEDLEMAN, S. BUNTING u. J. R. VANE (1976):

Prostaglandin endoperoxide and thromboxane generating systems and their selective inhibition.

Prostaglandins 12, 323-329

MOORE, G. E., E. A. MAHAFFEY u. M. HOENIG (1992):

Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs.

Am.J. Vet. Res. 53, 1033-1037

MOREAU, M., S. DAMINET, J. MARTEL-PELLETIER, J. FERNANDES u. J. P.

PELLETIER (2005):

Superiority of the gastroduodenal safety profile of licofenole over rofecoxib, a COX-2 selective inhibitor, in dogs.

J. Vet. Pharmacol. Ther. 28, 81-86

MOREAU, M., J. DUPUIS, N. H. BONNEAU u. M. DESNOVERS (2003):

Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis.

Vet. Rec. 152, 323-329

MOREAU, M., E. TRONCY, S. BICHOT u. B. LUSSIER (2010):

Influence of changes in body weight on peak vertical force in osteoarthritic dogs: a possible bias in study outcome.

Vet. Surg. 39, 43-47

MOSIER, J. E. (1989):

Effect of aging on body systems of the dog.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 19, 1-12

MUIR, W. W. (2009):

Physiology and pathophysiology of pain.

In: J. S. GAYNOR u. W. W. MUIR (Hrsg.): Handbook of veterinary pain management.

Mosby Elsevier, St Louis, S. 13-41

MUIR, W. W. u. C. J. WOOLF (2001):

Mechanisms of pain and their therapeutic implications.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 219, 1346-1356

MURRELL, J. C., E. P. PSATHA, E. M. SCOTT, REID, J. u. L. J. HELLEBREKERS  
(2008):

Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands.

Vet. Rec. 162, 403-408

NALBANT, S., J. A. MARTINEZ, T. KITUMNUAYPONG, G. CLAYBURNE, M. SIECK  
u. H. R. SCHUMACHER (2003):

Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies.

Osteoarthritis Cartilage 11, 50-54

NARITA, T., R. SATO, N. TOMIZAWA, K. TANI, S. KOMORI u. S. HARA (2006):

Safety of reduced-dosage ketoprofen for long-term oral administration in healthy dogs.

Am. J. Vet. Res. 67, 1115-1120

NEUGEBAUER, E. u. H. TROIDL (1989):

Meran conference on pain after surgery and trauma. A consensus conference of various clinical disciplines and basic research.

Theor. Surg. 3, 220-226

NEUGEBAUER, V. u. H. G. SCHAIBLE (1990):

Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee.

J. Neurophysiol. 64, 299-311

## Literaturverzeichnis

NOLAN, A. M. u. J. REID (1993):

Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog.

Vet. Rec. 133, 240-242.

O'BRIEN, W. M. u. G. F. BAGBY (1985):

Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs.

J. Rheumatol. 12, 13-20

O'CONNOR, B. L., D. M. VISCO, D. A. HECK, S. L. MYERS u. K. D. BRANDT (1989):

Gait alterations in dogs after transection of the anterior cruciate ligament.

Arthritis Rheum. 32, 1142-1147

OFF, W. (1992):

New device for quality gait analysis in small animals.

6th ESVOT Congress, München

OFF, W. u. U. MATIS (1997b):

Ganganalyse beim Hund Teil 2: Aufbau eines Ganglabors und bewegungsanalytische Untersuchungen.

Tierärztl. Prax. 25, 303-311

OSBORN, J. L., U. C. KOPP, M. D. THAMES u. G. F. DIBONA (1984):

Interactions among renal nerves, prostaglandins, and renal arterial pressure in the regulation of renin release.

Am. J. Physiol. 247, F706-F713

PAATSAMA, S. (1988):

Long-standing and traumatic ligament injuries and meniscal ruptures of the canine stifle.

Vet. Radiol. 2, 54-56

## Literaturverzeichnis

PERI, K. G., P. HARDY, D. Y. LI, D. R. VARMA u. S. CHEMTOB (1995):

Prostaglandin G/H Synthase-2 Is a Major Contributor of Brain Prostaglandins in the Newborn.

J. Biol. Chem. 270, 24615-24620

POLLMEIER, M., C. TOULEMONDE, C. FLEISHMAN u. P. D. HANSON (2006):

Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis.

Vet. Rec. 159, 547-551

POND, M. J. u. G. NUKI (1973):

Experimentally-induced osteoarthritis in the dog.

Ann. Rheum. Dis. 32, 387-388

PORTANOVA, J. P., Y. ZHANG, G. D. ANDERSON, S. D. HAUSER, J. L. MASFERRER, K. SEIBERT, S. A. GREGORY u. P. C. ISAKSON (1996):

Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo.

J. Exp. Med. 184, 883-891

QUINN, M. M., N. S. KEULER, Y. LU, M. L. FARIA, P. MUIR, u. M. D. MARKEL (2007):

Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs.

Vet. Surg. 36, 360-367

RAEKALLIO, M. R., A. K. HIELM-BJORKMAN, J. KEIONEN, H.M. SALONEN u. S. M. SANKARI (2006):

Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 228, 876-880

RALPHS, S. C. u. W. O. WHITNEY (2002):

Arthroscopic evaluation of menisci in dogs with cranial cruciate ligament injuries: 100 cases (1999-2000).

J. Am. Vet. Med. Assoc. 221, 1601-1604

READ, R. A., D. CULLIS-HILL u. M. P. JONES (1996):

Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis.

J. Small Anim. Pract. 37, 108-114

REDDY, S. T. u. H. R. HERSCHMAN (1997):

Prostaglandin synthase-1 and prostaglandin synthase-2 are coupled to distinct phospholipases for the generation of prostaglandin D2 in activated mast cells.

J. Biol. Chem. 272, 3231-3237

REED, S. (2002):

Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced duodenal ulceration and perforation in a mature rottweiler.

Can. Vet. J. 43, 971-972

REUTER, B. K., S. ASFAHA, S. BURET, K. SHARKEY u. J. L. WALLACE (1996):

Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rats through inhibition of cyclooxygenase-2.

J. Clin. Invest. 98, 2067-2085

RICKETTS, A. P., K. M. LUNDY u. S. B. SEIBEL (1998):

Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Am. J. Vet. Res. 59, 1441-1446

RIGGS, C.M., C. E. DECAMP, R. W. SOUTAS-LITTLE, T. D. BRADEN u. M. A. RICHTER (1993):

Effects of subject velocity on force plate-measured ground reaction forces in healthy greyhounds at the trot.

Am. J. Vet. Res. 54, 1523-1526

ROBERT, A., J. E. NEZAMIS, C. LANCASTER u. A. J. HANCHAR (1979):

Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury.

Gastroenterology 77, 433-443

ROBERT, A., J. E. NEZAMIS u. J. P. PHILLIPS (1967):

Inhibition of gastric acid secretion by prostaglandins.

Am. J. Dig. Dis. 12, 1073-1076

ROY, R. G., L. J. WALLACE, G. R. JOHNSTON u. S. L. WICKSTROM (1992):

A retrospective evaluation of stifle osteoarthritis in dogs with bilateral medial patellar luxation and unilateral surgical repair.

Vet. Surg. 21, 475-479

RUMPH, P. F., S. A. KINCAID, D. M. VISCO, D. K. BAIRD, J. R. KAMMERMANN u. M. S. WEST (1995):

Redistribution of vertical ground force in dogs with experimentally induced chronic hindlimb lameness.

Vet. Surg. 24, 384-389

RUMPH, P. F., J. E. LANDER, S. A. KINCAID, D. K. BAIRD, J. R. KAMMERMANN, u. D. M. VISCO (1994):

Ground reaction force profiles from force platform gait analyses of clinically normal mesomorphic dogs at the trot.

Am. J. Vet. Res. 55, 756-761

RYAN, W. G., K. MOLDAVE u. D. CARITHERS (2006):

Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study.

Vet. Ther. 7, 119-126

SANDIG, H., J. E. PEASE u. I. SABROE (2007):

Contrary prostaglandins: the opposing roles of PGD<sub>2</sub> and its metabolites in leukocyte function.

J. Leukoc. Biol. 81, 372-382

SAWDY, R., D. SLATER, N. FISK, D. K. EDMONDS u. P. BENNETT (1997):

Use of a cyclooxygenase type-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery.

Lancet 350, 265-266

SCHEIMAN, J. M. (1996):

NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection.

Gastroenterol. Clin. North Am. 25, 279-298

SCHNITZER, T. J. (1998):

Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain.

Am. J. Med. 105, 45S-52S

SHIH, A. C., S. ROBERTSON, N. ISAZA, L. PABLO u. W. DAVIES (2008):

Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy.

Vet. Anaesth. Analg. 35, 69-79

SIEGLE, I., T. KLEIN, J. T. BACKMAN, J. G. SAAL, R. M. Nüsing u. P. Fritz (1998):

Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue.

Arthritis Rheum. 41, 122-129



## Literaturverzeichnis

SILVERSTEIN, F. E., G. FAICH, J. L. GOLDSTEIN, L. S. SIMON, T. PINCUS, A. WHELTON, R. MAKUCH, G. EISEN, N. M. AGRAWAL, W. F. STENSON, A. M. BURR, W. W. ZHAO, J. D. KENT, J. B. LEFKOWITH, K.M. VERBURG u. G. S. GEIS (2000):  
Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study.  
JAMA 284, 1247-1255

SIMMONS, D. L., R. M. BOTTING u. T. HLA (2004):  
Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition.  
Pharmacol. Rev. 56, 387-437

SMITH, W. L. u. L.J. MARNETT (1991):  
Prostaglandin endoperoxide synthase: Structure and catalysis.  
Biochim. Biophys. Acta 1083, 1-17

SOLOMON, L. M., L. JUHLIN u. M. E. KIRCHENBAUM (1968):  
Prostaglandins on cutaneous vasculature.  
J. Invest. Dermatol. 51, 280-282

SOLTER, P. F., W. E. HOFFMANN, M. D. CHAMBERS, D. J. SCHAEFFER u. M. S. KUHLENSCHMIDT (1994):  
Hepatic total 3 alpha-hydroxy bile acids concentration and enzyme activities in prednisone treated dogs.  
Am. J. Vet. Res. 55, 1086-1092

SOTER, N. A., R. A. LEWIS, E. J. COREY u. K.F. AUSTEN (1983):  
Local effects of synthetic leukotrienes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, and LTB<sub>4</sub>) in human skin.  
J. Invest. Dermatol. 80, 115-119

## Literaturverzeichnis

STANTON, M. E. u. R. M. BRIGHT (1989):

Gastroduodenal ulceration in dogs: retrospective study of 43 cases in literature review.

J. Vet. Intern. Med. 3, 238-244

STOCK, J. L., K. SHINJO, J. BURKHARDT, M. ROACH, K. TANIGUCHI, T.

ISHIKAWA, H. S. KIM, P. J. FLANNERY, T. M. COFFMAN, J. D. MCNEISH u. L. P.

Audoly (2001):

The prostaglandin E2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure.

J. Clin. Investig. 107, 325-331

SWANN, A. C. u. B.B. SEEDHOM (1993):

The stiffness of normal articular cartilage and the predominant acting stress levels:

Implications for the aetiology of osteoarthritis.

Br. J. Rheumatol. 32, 16-25

TAKEUCHI, K., H. UKAWA, S. KATO, O. FURUKAWA, H. ARAKI, Y. SUGIMOTO, A.  
ICHIKAWA, F. USHIKUBU u. S. NARUMIYA (1999):

Impaired duodenal bicarbonate secretion and mucosal integrity in mice lacking prostaglandin  
E-receptor subtype EP3.

Gastroenterology 117, 1128-1135

TAYLOR, P. M. u. M. E. HERRTAGE (1986):

Evaluation of some drug combinations for sedation in the dog.

J. Small Anim. Pract. 27, 325-333

TAYLOR, P. M. u. J. F. HOULTON (1984):

Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and  
pentazocine.

J. Small Anim. Pract. 25, 437-451

## Literaturverzeichnis

TETLOW, L. C., D. L. ADLAM u. D.E. WOOLLEY (2001):

Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes.

Arthritis Rheum. 44, 585-594

THOMPSON, K. (2007):

Bones and joints.

In: K. V. F. JUBB, P. C. KENNEDY u. N. C. PALMER (Hrsg.): Pathology of domestic animals.

Saunders, Philadelphia

URE, B. M., H. TROIDL, E. NEUGEBAUER u. M. EDELMANN (1992):

Akuter Schmerz in der Chirurgie: Die Bedeutung eines vernachlässigten Problems.

Langenbecks Arch Chir 377, 352-359

VANE, J. R. (1971):

Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs.

Nat. New Biol. 231, 232-235

VANE, J. R., Y. S. BAKHLE u. R. M. BOTTING (1998):

Cyclooxygenases 1 and 2.

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38, 97-120

VASSEUR, P. B., A. L. JOHNSON, S. C. BUDSBERG, J. D. LINCOLN, J. P. TOOMBS, J. G. WHITEHAIR u. E. L. LENTZ (1995):

Randomized, controlled trial of the efficacy of caprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 206, 807-811

## Literaturverzeichnis

- VASSEUR, P. B., R. R. POOL, S. P. ARNOSZKY u. R. E. LAU (1985):  
Correlative biomechanical and histologic study of the cranial cruciate ligament in dogs.  
Am. J. Vet. Res. 46, 1842-1854
- VEIGA, A. P., I. D. DUARTE, M. N. AVILA, P. G. DA MOTTA, M. A. TATSUO u.  
J. N. FRANCISCHI (2004):  
Prevention by celecoxib of secondary hyperalgesia induced by formalin in rats.  
Life Sci. 75, 2807-2817
- VOBORNIK, A., B. BOCKSTAHLER, M. MÜLLER u. C. PEHAM (2009):  
Ganganalytische Untersuchung hinsichtlich des Einflusses von Ergänzungsfuttermitteln  
bei Osteoarthritis bedingten Lahmheiten des Hundes.  
Kleintierprax 54, 14-24
- WALLACE, J. L., A. BAK, W. MCKNIGHT, S. ASFAHA, K.A. SHARKEY u. W. K.  
MACNAUGHTON (1998):  
Cyclooxygenase-1 contributes to inflammatory response in rats and mice: implications for  
gastrointestinal toxicity.  
Gastroenterology 115, 101-109
- WATERMAN, A. E. u. W. KALTHUM (1988):  
Pharmacokinetics of intramuscularly administered pethidine in dogs and the influence of  
anaesthesia and surgery.  
Vet. Rec. 124, 293-296
- WATSON, A. D., J. T. WILSON, D. M. TURNER u. J. A. CULVENOR (1980):  
Phenylbutazone-induced blood dyscrasias suspected in three dogs.  
Vet. Rec. 107, 239-241

## Literaturverzeichnis

WILLIAMS, T. J. u. M. J. PECK (1977):

Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation.

Nature 270, 530-532

WILSON, J. E., N. V. CHANDRASEKHARAN, K. D. WESTOVER, K. B. EAGER u. D. L. SIMMONS (2004):

Determination of expression of cyclooxygenase-1 and-2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Am. J. Vet. Res. 65, 810-818

WISEMAN, M. L., A. M. NOLAN, J. REID u. E. M. SCOTT (2001):

Preliminary study on owner-reported behavior changes associated with chronic pain in dogs.

Vet. Rec. 149, 423-424

WOOLF, C. J. u. M. W. SALTER (2000):

Neuronal plasticity: increasing the gain in pain.

Science 288, 1765-1769

WRIGHT, J. M. (2002):

The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs.

CMAJ 167, 1131-1137

XIE, W., J. G. CHIPMAN, D. L. ROBERTSON, R. L. ERIKSON u. D. L. SIMMONS (1991):

Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 2692-2696

## Danksagung

### **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Sabine Kramer für die Überlassung des interessanten Themas und für die stets freundliche und engagierte Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Dr. Nolte möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, neben und nach der Doktorarbeit in der Klinik für Kleintiere zu arbeiten.

Herrn Dr. Karl Rohn danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Bedanken möchte ich mich auch bei der CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, der Merial GmbH, Hallbergmoos und der Pfizer Deutschland GmbH, Berlin für die Unterstützung des Projekts.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Mitdoktorandin Katharina Imholt, mit der ich viele arbeitsame Stunden in der Klinik verbracht habe und die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Allen derzeitigen und ehemaligen Doktoranden möchte ich für viel Kaffee, jede Menge offene Ohren und die oftmals nötige Ablenkung danken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich jederzeit bedingungslos unterstützt haben und für mich da waren. Ohne sie wären mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.