

Safety of Cartrophen vet in the dog, review of adverse reaction reports in the UK

R.L.Hannon, J.G. Smith, D Cullis-Hill, P. Gosh, and M.J. Hope Cawdery.

I artikeln redovisar författarna en översikt av Veterinary Medicines Directory's rapport om biverkningar (SARs) för Cartrophen vet (N-pentosan polysulfat 100 mg/ml) i Storbritanien under åren 1991-1999. Av 161 inkomna anmälningar klassas 28 som troligen produktrelaterade, 54 var möjligen produktrelaterade, 71 var sannolikt inte produktrelaterade och 8 blev oklassificerade. Under antagandet att endast 10% av biverkningsfall rapporteras blir den uppskattade verkliga frekvensen av troliga och möjliga SARs av Cartrophen vet 0,074% baserat på individuell dos basis. Sextiotvå (62) fall (38,5%) angav illamående och 22 av dessa angav illamående 5-15 minuter efter administrering. I 68 fall angavs allmän nedstämdhet, 10 fall letargi/och eller mild depression och eller mild inappetens som varade upp till 2 dagar efter administrering. Sex fall ansågs beror på samtidig medicinering med carprofen (Rimadyl). Sammanfattningsvis konstaterades att Cartrophen vet hade en låg incidens biverkningar och att dessa var av mild och övergående natur. I de fall blödningar setts som biverkan fanns oftast allvarliga tumörsjukdomar med i bilden.

Inledning

Cartrophen klassas som Disease Modifying Osteoarthritis Drug (DMAOD). De primära farmakologiska aktiviteterna hos NaPPS riktar sig mot brosk, periartikulär vävnad och blodkärl. Eftersom Cartrophen även har effekt på blodets koagulation, fibrinolytisk effekt samt påverkan på lipid/kolesterolsystemet så skulle i princip preparatet kunna ge upphov till "hematological abnormalities". Målet med denna undersökning var att utreda om de rapporterade SARs kunde relateras till kända farmakologiska egenskaper hos NaPPS, speciellt påverkan på blodets koagulation och fibrinolytisk aktivitet. Biverkningarna klassificerades i 4 olika kategorier; troligen produktrelaterade, möjligen produktrelaterade, oklassificerade och troligen ej produktrelaterade. Vidare har man antagit att de rapporterade biverkningarna endast utgjorde 10% av den verkliga frekvensen biverkningar. Av de 161 rapporterna rörde 159 hund och 2 katt.

Resultat.

Under antagandet att endast 10% av SARs skulle ha rapporterats (på grund av underrapportering), blir den verkliga frekvensen troligen och möjligen produktrelaterade SARs 0,074% på individuell dosbasis för perioden 1991-1999. Noterbart är att frekvensen rapporterade biverkningar var högre då Cartrophen vet var nytt på marknaden. Bland raser var rapporterade SARs högst hos Labrador retriever och Schäfer.

Ingen skillnad i fördelning på kön kunde iakttagas.

Fördelningen på ålder:

12,1-15 år	6,3%
9,1-12 år	35,9%
6,1-9 år	25,8%
3,1-6 år	16,4%
0-3 år	15,6%

Klassificering av SARs

Troligen produktrelaterade	28 fall
Möjligen produktrelaterade	54 fall
Oklassificerade	8 fall
Troligen ej produktrelaterade	71 fall

Bland de troligen produktrelaterade SARs ingick symptomen kräkningar och nedstämdhet (22 resp 10 fall). Bland de möjligen produktrelaterade ingick symptomen kräkningar (23 fall) nedstämdhet (29 fall), dödsfall 12 fall och blödningar (12 fall). Bland de 71 rapporterna av troligen ej produktrelaterade SARs ingår som de beskriver symptom som inte kan relateras med kända farmakologiska eller toxiska egenskaper hos produkten.

Dödsfall

Totala antalet rapporterade dödsfall var 29. Inga dödsfall föll i kategorin troligen produktrelaterade, 12 fall (inkluderande 7 fall med eutanasi) föll i kategorin möjligen produktrelaterade och 12 fall i kategorin troligen inte produktrelaterade. Fem rapporter föll i kategorin oklassificerade. I 15 obducerade fall konstateras kraftiga patologiska förändringar vilka ansågs vara orsak till dödsfallen och något samband med Cartrophen behandlingen ansågs ej föreligga. Av de tolv fallen av dödsfall tillhörande kategorin möjligen produktrelaterade blev inte alla obducerade men bland diagnoserna fanns blödande hemangiosarcom, teliangiectasi, mjält tumörer, renal amyloidos, levertumörjuvertumör, nodulär hyperplasi och leverförfettning samt blödningar från lever.

Blödningar

Blödningar rapporterades i 27 fall. Fyra av de 27 fallen med rapporterade blödningar angav samtidig behandling med NSAID. I 8 av de 27 fallen förelåg malign tumörsjukdom. Det faktum att inga spontana lokala eller generella blödningar hänförliga till Cartrophen rapporterades stöds av de kontrollerade studier som tillverkaren utfört på 7 olika koagulationsparametrar vid doserna 3, 15 och 30 mg/kg kroppsvikt. Vid jämförelse med NSAID är frekvensen SARs för Cartrophen låg. Författarna drar slutsatsen att den låga frekvensen SARs för NaPPS visar att behandling med Cartrophen vet förknippas med låg frekvens biverkningar av mild och övergående karaktär.

Kommentar från tillverkaren:

Cartrophen vet har marknadsförts i Storbritanien i mer än 15 år. Under 2003 såldes i Storbritanien c: a 40.000 injektionsflaskor Cartrophen vet á 10 ml. Detta motsvarar en behandlingskur med 4 injektioner till 200.000 hundar á 15 kg.