



KONSENSLEITLINIEN DER IFSM UND AAFP

Langzeitanwendung von NSAIDs bei Katzen



NSAIDs und Katzen: Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) bilden eine wichtige Wirkstoffklasse in der Katzenmedizin, die eine analgetische, anti-inflammatorische und anti-pyretische Wirkung aufweisen. Die meisten veröffentlichten Daten zur Anwendung von NSAIDs bei dieser Tierart beziehen sich auf die kurzzeitige (oftmals perioperative) Behandlung. Jedoch gibt es immer mehr Belege für deren Bedeutung bei der Behandlung chronischer Schmerzen von Katzen (z.B. in Zusammenhang mit degenerativen Gelenkerkrankungen). Einige NSAIDs wurden vor Kurzem in einigen Ländern für die Langzeitanwendung bei Katzen zugelassen. Der Großteil unserer Erkenntnisse zum Wirkmechanismus oder zu mit NSAIDs assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde aus der Anwendung bei anderen Tierarten gewonnen und es liegen nur wenige veröffentlichte Daten zur Anwendung bei Katzen vor.

Leitlinien: Diese Leitlinien wurden von einem Gremium aus Experten zusammengestellt, das die aktuelle Literatur zur Langzeitanwendung von NSAIDs bei Katzen und anderen Tierarten gesichtet und auf Grundlage dieser Informationen Leitlinien zu deren Anwendung erstellt hat. Ziel ist es, Veterinärmedizinern praktische Informationen an die Hand zu geben, um eine angemessene NSAID-Therapie in all den Fällen zu fördern, in denen die Katze aus der Anwendung dieser Arzneimittel einen Nutzen ziehen wird.

Einleitung

Schmerzen haben bei Katzen sowohl physiologisch als auch emotional zahlreiche negative Auswirkungen.^{1,2} Heutzutage gilt es als anerkannt, dass es „gute Schmerzen“ nicht gibt: also Schmerzen nach einer Operation oder während der Behandlung eines Traumas oder einer Erkrankung, die z.B. eine möglicherweise gesundheitsschädliche Bewegung nach der Operation verhindern. Schmerzen verzögern die Genesung, wirken sich negativ auf das Wohlbefinden des Patienten aus und stören die Bindung zwischen dem Tier und seinem Halter sowie dem Praxisteam.^{1,3}

In Studien wurde die Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) bei Katzen mit akuten, insbesondere perioperativen Schmerzen untersucht.⁴⁻⁷ Umfragen zeigten, dass Tierärzte Schmerzen bei Hunden eher behandelten als bei Katzen.^{8,9} Gründe hierfür waren die schwierigere Feststellung von Schmerzen, mangelndes Wissen hinsichtlich der Anwendung von Analgetika sowie befürchtete Nebenwirkungen bei Katzen. Zur Behandlung chronischer Schmerzen bei Katzen gibt es weitaus weniger Veröffentlichungen. Es ist jedoch anerkannt, dass die Anzeichen unauffällig sein können (z.B. Zurückgezogenheit, reduzierte Beweglichkeit, verminderte Interaktion mit Menschen und anderen Tieren, Inappetenz und Aggressionen).¹⁰⁻¹²

Als chronisch gelten Schmerzen, wenn sie mehr als 2–3 Wochen, oftmals über Monate oder Jahre hinweg anhalten und über die vorhergesehene Heilungszeit hinweg fortauern. Wichtig ist, dass chronische Schmerzen von ihrem

Auslöser unabhängig werden und maladaptiv sein können, sodass der Schweregrad der Schmerzen nicht zwingend mit der beobachteten Pathologie oder dem einzelnen Empfinden übereinstimmt und nicht mit der Heilung assoziiert ist.¹² Eine multimodale Analgesie wird bevorzugt empfohlen. Jedoch wird deutlich, dass NSAIDs bei der Behandlung von Katzen mit chronischen Schmerzen, insbesondere muskuloskelettaler Schmerzen, eine ebenso wichtige Rolle spielen werden, wie dies bereits beim Menschen und beim Hund der Fall ist.^{10,13-16} Noch bis vor Kurzem gab es nur eine begrenzte Anzahl von NSAIDs, die für eine Kurzzeitanwendung (für wenige Tage) bei Katzen zugelassen waren, während für die Behandlung von Hunden mit degenerativer Gelenkerkrankung (Arthrose) ein breites Spektrum an NSAIDs zur Verfügung steht. Als dieser Artikel verfasst wurde, war mindestens ein NSAID (Meloxicam) in vielen Ländern weltweit zur Langzeitanwendung bei Katzen zugelassen und veränderte so die Möglichkeiten zur Behandlung von Schmerzen bei dieser Tierart. Ein zweites NSAID, Robenacoxib, wurde für die Behandlung von Katzen über eine Dauer von bis zu 6 Tagen zugelassen (siehe Tabelle 1, Seite 529). Es besteht nur geringer Zweifel, dass künftig weitere NSAIDs für die Langzeitanwendung zugelassen werden, da die Notwendigkeit und die Bedeutung einer solchen NSAID-Therapie bei dieser Tierart erkannt wurden.^{10,11,13-15,18}

Tierärzte sind sich ihrer Pflicht, das Wohlbefinden des Tieres zu steigern und seine Leiden zu lindern, bewusst. Jedoch werden sie auch oft an den hippokratischen Grundsatz erinnert, der besagt: „Erstens: Füge keinen Schaden

Andrew H Sparkes
BVetMed PhD DipECVIM MRCVS
Vorsitzender des Gremiums,
International Society
of Feline Medicine

Reidun Heiene
DVM PhD MRCVS
Associate Professor,
Fachbereich Companion Animals
Clinical Sciences,
Norwegian School of Veterinary
Sciences, Oslo, Norway

B. Duncan X. Lascelles
BSc BVSc PhD MRCVS CertVA
DSAS(ST) DipECVS DipACVS
Associate Professor der Chirurgie,
Direktor, Comparative Pain
Research Laboratory,
Direktor, Integrated Pain
Management Service,
North Carolina State University
College of Veterinary Medicine,
Raleigh, NC 27606, USA

Richard Malik
DVSc DipVetAn MVetClinStud
PhD FACVSc FASM
Centre for Veterinary Education,
The University of Sydney,
Camperdown, NSW 2006, Australia

Llibertat Real Sampietro
DVM
Clinica Veterinaria Bendinat,
Mallorca, Spain

Sheilah Robertson
BVMS (Hons) PhD CVA DACVA
DECVA MRCVS
Abteilung Anesthesia and
Pain Management,
College of Veterinary Medicine,
University of Florida, Gainesville,
Florida 32610, USA

Margie Scherk
DVM DABVP (Feline Practice)
CatsINK, Vancouver, BC, Canada

Polly Taylor
MA VetMB PhD DVA MRCVS
Taylor Monroe, Ely, Großbritannien

zu“. Dieser Grundsatz wird zu Recht angewendet, um zu hinterfragen, ob eine Maßnahme mehr Schaden anrichtet, als sie Nutzen bringt und daher im Zweifelsfall unterlassen werden sollte. Jedoch muss auch bedacht werden, dass durch Verweigerung einer Behandlung mit Arzneimitteln wie Analgetika in manchen Fällen ein größerer Schaden angerichtet wird, weil die Schmerzen und Leiden des Tieres nicht behandelt werden. Bei der Erstellung dieser Leitlinien war das internationale Expertengremium darauf bedacht, die aktuelle Literatur zur Langzeitanwendung von NSAIDs bei Katzen zu sichten und eine praktische Anleitung zu deren Anwendung zu geben. Das übergeordnete Ziel ist dabei, eine umfassende und angemessene NSAID-Therapie zu fördern, wenn Katzen von der Anwendung dieser Arzneimittel profitieren. Jedoch wurde der Großteil der Erkenntnisse zum Wirkmechanismus oder zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus der Anwendung bei anderen Tierarten gewonnen, da nur wenige veröffentlichte Daten zur Anwendung bei Katzen vorliegen.

Häufige Ursachen für chronische Schmerzen und Entzündungen bei Katzen

Eine der Schwierigkeiten bei der Behandlung von Katzen mit Schmerzen ist es, diese zunächst einmal festzustellen. Deshalb ist es wichtig, die Hauptursachen zu kennen und Anzeichen und Verhaltensweisen, die möglicherweise auf Schmerzen hindeuten, gezielt zu erkennen. Verursacht etwas beim Menschen Schmerzen, dann führt es sehr wahrscheinlich auch bei einer Katze zu Schmerzen.

Degenerative Gelenkerkrankung

Degenerative Gelenkerkrankungen (Arthrose) sind vermutlich die häufigste Ursache für Schmerzen bei Katzen und waren in den vergangenen 10 Jahren Gegenstand zahlreicher bedeutsamer Studien.^{11,15,16,18–24} Aus diesen Studien wird ersichtlich, dass Arthrose sehr häufig auftritt, wobei bis zu 60–90 % der Katzen radiologische Veränderungen aufweisen (Abb. 1 und 2).^{18,24} Diese Studien zeigen, dass sowohl die Wirbelsäule als auch die Gelenke des appendikulären Skeletts betroffen sind und dass Arthrose besonders häufig bei älteren Katzen auftritt.^{18,24} Besonders häufig betroffen sind Hüft-, Knie-, Schulter-, Ellbogen-, Sprung- und Wirbelsäulengelenke, wobei auch andere Gelenke betroffen sein können. Studien, die auf radiologischen Veränderungen beruhen, sind jedoch nur begrenzt aussagekräftig, da die beobachteten Veränderungen nicht zwingend der klinischen Erkrankung bzw. dem Schweregrad der Erkrankung oder der Schmerzen entsprechen. Dennoch erkennen manche Tierhalter nicht, dass eine klinische Erkrankung vorliegt, weil sie möglicherweise annehmen, die Katze würde lediglich alt werden. Selbst aufmerksame



Abb. 1 (a, b): Degenerative Gelenkerkrankung des Ellbogens bei einer Katze

Abb. 2: Dorsoplantare (a) und mediolaterale (b) Röntgenaufnahmen des Sprunggelenks einer Schottischen Faltohrkatze mit schwerer Osteochondrodysplasie, die den Verlust der Gelenkspalte und eine hochgradige plantare Exostose zeigen. Mit freundlicher Genehmigung von Kim Kendall

Abb. 3: Watson, eine Katze mit Arthrose, die sichtbar den Nutzen einer täglichen NSAID-Therapie genießt

Schmerzen verzögern die Rekonvaleszenz, wirken sich negativ auf das Wohlbefinden des Patienten aus und stören die Bindung zum Tierhalter und Tierarzt-Team.



Tierhalter, die sich mit Katzen auskennen, bringen ohne veterinärmedizinische Beobachtungen und Kenntnisse die Beschwerden nicht mit Arthrose in Verbindung.

Ohne medizinische Behandlung leiden Katzen mit Arthrose jahrelang an Schmerzen und haben Beschwerden, die ihre Lebensqualität und die Bindung zwischen Mensch und Katze stark beeinträchtigen. Es ist sehr wichtig, dass ältere Katzen insbesondere auf Arthrose untersucht werden. Dies sollte anhand der Anamnese und einer allgemeinen klinischen Untersuchung oder, gegebenenfalls, durch radiologische und therapeutische Maßnahmen geschehen. Gewichtskontrolle, Bewegung und Veränderungen im Umfeld können bei Katzen mit Arthrose hilfreich sein, ebenso wie andere medikamentöse Therapien. Das berichtete überlegende Ansprechen auf NSAIDs^{13,21,23} zeigt, dass ein großer Bedarf an einer sicheren und wirksamen NSAID-Therapie der großen Kohorte älterer Katzen mit Arthrose besteht (Abb. 3).

Andere Erkrankungen

Bei Katzen gibt es zahlreiche weitere Erkrankungen, bei denen eine Behandlung lang-

anhaltender Entzündungen und Schmerzen wichtig ist. Dazu zählen verschiedene Tumorerkrankungen (Abb. 4a), insbesondere solche, bei denen eine gezielte Behandlung nicht möglich ist, oder Fälle, in denen die antineoplastische Wirkung von NSAIDs von Vorteil sein könnte.²⁵⁻²⁸ Weitere häufige, mit chronischen Schmerzen assoziierte Erkrankungen, bei denen NSAIDs als Teil der Therapie eingesetzt werden können, sind Traumata, lymphoplasmazytäre Gingivostomatitis (Abb. 5),²⁹ idiopathische Zystitis,^{30,31} Hauterkrankungen und Uveitis (Abb. 6). Bei letzterer kann sowohl eine topische und/oder systemische NSAID-Therapie von Nutzen sein.³² Aufgrund ihrer anti-pyretischen Wirkung können NSAIDs in manchen Fällen auch zur Fiebersenkung nützlich sein. Liegt keine genaue Diagnose vor, kann eine kurzzeiti-

ge diagnostische Therapie mit einem NSAID in manchen Fällen angebracht sein und kann bei Therapieansprechen zur Diagnose und weiteren Behandlung leiten. Eine Einwilligung des Tierhalters und zeitnahe Kontrolle des Patienten sind besonders in solchen Fällen zwingend erforderlich.

NSAIDs und die Cyclooxygenase-/Lipoxygenase-Hemmung

Zum therapeutischen Nutzen von NSAIDs zählt deren anti-pyretische, analgetische und anti-inflammatorische Wirkung. Sie entfalten diese Wirkung größtenteils durch Hemmung der Produktion von Prostaglandinen (PGs) und Leukotrienen (LTs), die durch die Enzyme Cyclooxygenase (COX) bzw. 5-Lipoxygenase (5-LOX) erfolgt.³³⁻³⁵ Die meisten NSAIDs hemmen

Verursacht etwas dem Menschen Schmerzen, dann führt es sehr wahrscheinlich auch bei einer Katze zu Schmerzen.



Abb. 4: Übergangsepithelkarzinom der Harnblase (a) und multifokale Osteomyelitis mit Knochenläsionen (b) bei zwei Katzen. Die Tumormasse der ersten Katze wurde chirurgisch reduziert und es wurde eine anschließende Piroxicam-Therapie eingeleitet. Die zweite Katze erhielt Meloxicam in Kombination mit Antibiotika. Mit freundlicher Genehmigung von Randolph Baral (a) und Emma Hughes (b)

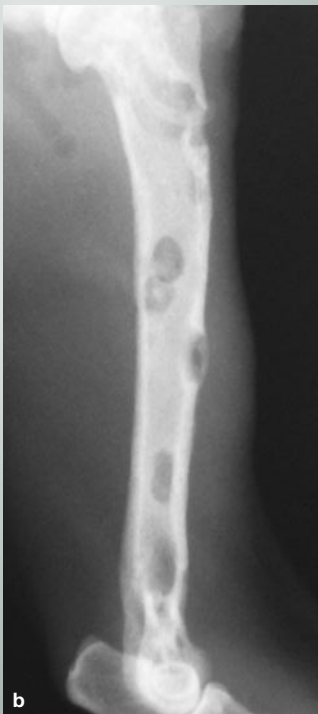


Abb. 5 (a-c): Hochgradige und schmerzhaft ulzeröse und proliferative Gingivostomatitis bei drei Katzen (c). Mit freundlicher Genehmigung von Alberto Barneto

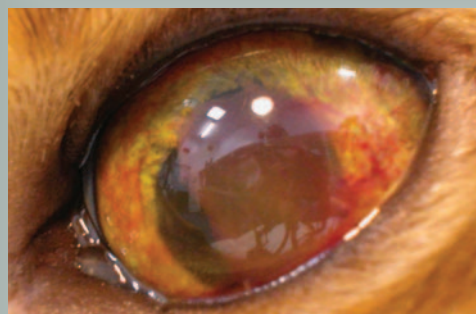
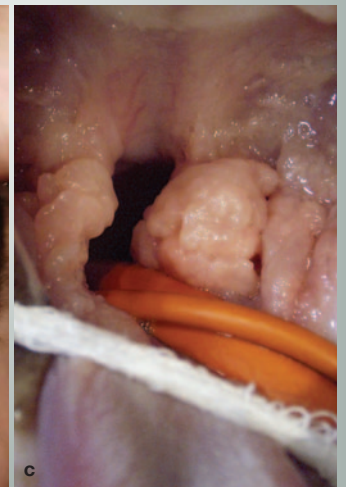
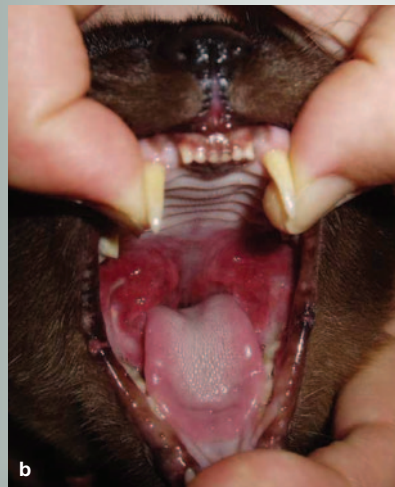


Abb. 6: Uveitis bei einer Katze mit Toxoplasmose. Mit freundlicher Genehmigung von Carolyn O'Brien

primär die Wirkung der COX-Enzyme. Auch wenn einige NSAIDs auch LOX-Enzyme hemmen, ist diese Wirkung bei derzeit zugelassenen Medikamenten für Katzen, verglichen mit der COX-Hemmung, im Allgemeinen kurzfristig, und es liegen keine Belege für eine zusätzliche klinische Wirksamkeit vor. In Zukunft könnten duale COX-/LOX-Hemmer mit einer höheren Wirksamkeit verfügbar sein.³⁶⁻³⁸

Festgestellt wurde, dass zwei unterschiedliche COX-Isoformen (COX-1 und COX-2) für die Produktion der Prostaglandine verantwortlich sind (Abb. 7).³⁵ Auch eine dritte Isoform wurde entdeckt, die man zunächst COX-3 benannte, nun aber als Variante von COX-1 bezeichnet, die offenbar bei der zentralen Kontrolle von Schmerzen eine Rolle spielt.³⁸ Phospholipase A₂ ist das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym, das den COX-Signalweg initiiert, indem es Arachidonsäure (AA) aus den membrangebundenen Phospholipiden freisetzt. Beide COX-Isoformen wandeln über identische Enzymreaktionen AA in PGG₂ und PGH₂ um. Im Anschluss an diese ersten Vorgänge fungiert PGH₂ als intermediäres Substrat bei der Biosynthese von Prostaglandinen, Prostacyclin und Thromboxanen durch spezifische Synthasen und Isomerasen. COX-1 wandelt AA in zahlreiche Moleküle um, darunter Thromboxane (TX), wie Thromboxan A₂ (TXA₂), Prostaglandine, wie PGD₂, PGE₂ und PGF₂, sowie Prostacyclin (PGI₂). Die COX-2 Aktivität führt zu einem begrenzteren Spektrum von Prostaglandinen, insbesondere PGE₂-, und Prostacyclin.

Prostaglandine spielen bei vielen physiologischen Körperfunktionen eine wichtige Rolle, u. a. bei vaskulärer Homöostase, dem Schutz der Magenschleimhaut, der Entwicklung und Durchblutung der Nieren, bei der



Blutgerinnung, der Reproduktion, dem Knochenstoffwechsel, der Wundheilung, der Entwicklung und dem Wachstum von Nervenzellen sowie bei Immunreaktionen. Sie sind auch an pathophysiologischen Prozessen wie Schmerzen, Entzündungen und der Tumorprogression beteiligt. Jedoch wurde der Großteil der Erkenntnisse aus der Anwendung bei anderen Tierarten gewonnen, weil nur wenige katzenspezifische Daten vorliegen.

Expression von COX-Enzymen

Sowohl COX-1 als auch COX-2 zählen zu den konstitutiv exprimierten (sie kommen normalerweise in ziemlich konstanter Konzentration im Gewebe vor) sowie induzierten Enzymen (Auftreten und/oder Erhöhung der Konzentration meist als Reaktion auf einen Auslöser und oftmals mit einer Entzündung assoziiert). COX-1 gilt als überwiegend konstitutiv, da es in fast alle Gewebetypen exprimiert wird und an der Produktion der Prostaglandine beteiligt ist. Dabei übernimmt es sogenannte „House-keeping“ Funktionen, wie die zytoprotektive Wirkung in der Magenschleimhaut, die physiologische Thrombozytenfunktion und die Aufrechterhaltung der renalen Perfusion.³⁹ Die konstitutive Expression von COX-2 scheint eingeschränkter zu sein,^{39,40} obwohl das Enzym zusammen mit COX-1 im zentralen Nervensystem, in den Nieren, im vaskulären Endothel, im Fortpflanzungssystem und im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) vorkommt. In diesen Regionen trägt die Wirkung von COX-2 zu homöostatischen Funktionen bei.^{35,41} Vermutlich spielt COX-2 eine wichtige Rolle bei der Heilung geschädigter Schleimhaut im GI-Trakt. Eine konstitutive Expression im

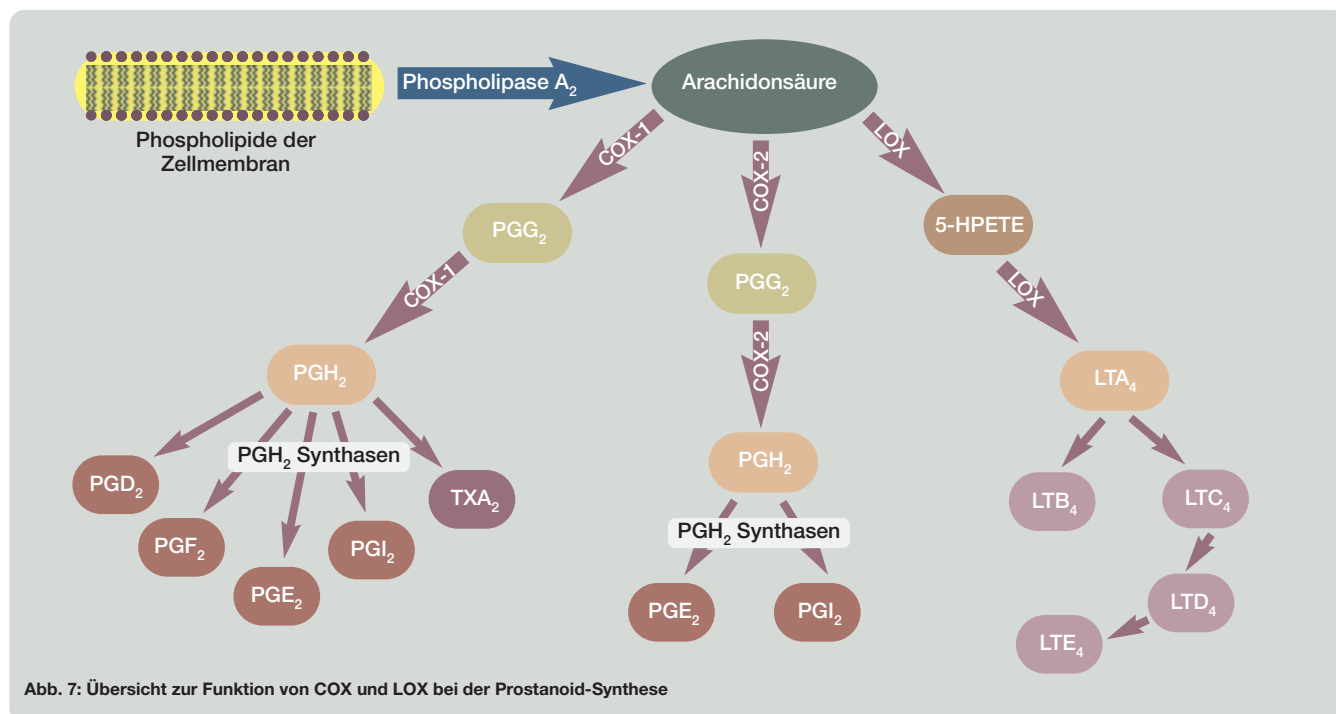


Abb. 7: Übersicht zur Funktion von COX und LOX bei der Prostanoid-Synthese

GI-Trakt des Hundes wurde nachgewiesen,^{42,43} jedoch liegen keine Informationen zu Katzen vor.

COX-1 ist das vorherrschende konstitutiv produzierte Enzym, während es sich bei COX-2 vorwiegend um ein induzierbares Enzym handelt, das bei einer Entzündung eine zentrale Rolle spielt und dann in wesentlich höherem Maße synthetisiert wird.⁴⁴ Die Expression von COX-2 kann auch bei bestimmten Neoplasien ansteigen. Bei Katzen wurden variable Expressionen bei Übergangsepithelkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, Mammakarzinomen und Pankreaskarzinomen berichtet.^{25–28,45–47} Ebenso wie COX-2 eine gewisse konstitutive Expression aufweist, spielt bei der Entzündungsreaktion auch die COX-1-Expression eine Rolle.^{39,40}

COX- und LOX-Selektivität sowie Nebenwirkungen von NSAIDs

Die Hemmung von COX-1, dem maßgeblich mit homöostatischen Funktionen assoziierten Enzym, wird als Ursache für die meisten durch NSAIDs bedingten Nebenwirkungen, wie Magenulzera und Blutdyskrasie, beschrieben. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen wurden NSAIDs entwickelt, die COX-2 stärker hemmen als COX-1, sogenannte „COX-2 präferentielle“ (oder „COX-1 schonende“) NSAIDs. Wirkstoffe mit einem vernachlässigbar geringen Effekt auf COX-1 werden als „COX-2 selektive Hemmstoffe“ und nicht als „COX-2-präferentielle Hemmstoffe“ bezeichnet, wobei es für diese Bezeichnungen keine anerkannten, präzisen Definitionen gibt.⁴⁸

Jedoch wurde aus humanmedizinischen Studien schnell ersichtlich, dass COX-2 präferentielle oder COX-2-selektive NSAIDs einige mit der COX-1-Hemmung assoziierte Nebenwirkungen reduzieren, aber dennoch unerwünschte Reaktionen, wie akute Niereninsuffizienz, thromboembolische Erkrankungen und Magenulzera auftreten,^{49,50} die der physiologischen Funktion von COX-2 in zahlreichen Gewebetypen entsprechen. So werden beispielsweise COX-1 und COX-2 in den Nieren von Säugetieren exprimiert. Sie kommen in verschiedenen Zellen der Nieren vor (Macula densa, kortikaler Tubulus ascendens, medulläre interstitielle Zellen) und übernehmen verschiedene Funktionen. Beide sind jedoch für den Erhalt der Nierenfunktion während einer Hypovolämie von Bedeutung.⁵⁰ Außerdem wurde postuliert, dass eine COX-Hemmung mit einer erhöhten LOX-Aktivität einhergeht, was zu Nebenwirkungen an der Schleimhaut des GI-Trakts führen kann. Des Weiteren wurde vermutet, dass duale Hemmstoffe möglicherweise mit weniger Nebenwirkungen im GI-Trakt assoziiert sind als COX-1- oder COX-2-Hemmstoffe.

Wengleich die COX-/LOX-Selektivität eines NSAIDs maßgeblich sein kann, sind damit nicht alle möglichen Nebenwirkungen aufgehoben. In der Tat ist die Bewertung der COX-/LOX-

Selektivität nicht der einzige zu berücksichtigende Faktor bei dem Versuch, die Sicherheit eines NSAIDs zu prognostizieren.

Dabei gibt es einige weitere Aspekte zu berücksichtigen. Erstens: Das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung kann von der Konzentration des Wirkstoffs im Gewebe abhängen. Wenn die extrazelluläre Flüssigkeit einen niedrigeren pH-Wert aufweist als die intrazelluläre Flüssigkeit, kann bei leicht sauren Wirkstoffen, wie es die meisten NSAIDs sind, eine „Ionenfalle“ auftreten. Dabei sammelt sich der Wirkstoff intrazellulär an (z.B. in der Magenschleimhaut).⁵¹ Dies findet je nach Wirkstoff in unterschiedlichem Ausmaß statt, jedoch kann diese lokale Akkumulation die Prävalenz von Nebenwirkungen beeinflussen. Zweitens: Sowohl hinsichtlich der Expression als auch der Verteilung der COX-Enzyme wurden Unterschiede zwischen den Tierarten festgestellt.^{52–55} Zu Katzen liegen zwar nur sehr wenige spezifische Daten vor, doch könnten Katzen aufgrund dieser Speziesunterschiede für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in anderer Weise anfällig sein.

Drittens: Die berichtete COX-Selektivität eines NSAIDs variiert stark je nach Art des zur Messung der COX-1 und COX-2 Aktivität eingesetzten in vitro Assays. Diese Ergebnisse unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Tierart, von der das Ausgangsmaterial für das Assay gewonnen wurde. Selbst wenn das Assay an Gewebeproben der Zieltierart durchgeführt wird, liefern unterschiedliche Assays unterschiedliche Ergebnisse.^{36,38,56} Zudem können zwischen den Tierarten bestehende Unterschiede in der Metabolisierung von Wirkstoffen eine unterschiedliche Selektivität zur Folge haben. Beim Hund wirkt Tepoxalin nur kurzfristig als dualer Hemmstoff. Bei der Katze hingegen weist die Pharmakokinetik von Tepoxalin darauf hin, dass es über das gesamte kinetische Profil potentiell ein ausgewogener COX- und LOX-Hemmstoff ist.³⁸

Auch andere Faktoren, z.B. das Alter, beeinflussen das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Bei älteren Menschen besteht bekanntermaßen das höchste Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration. Außerdem gelten in der Humanmedizin bereits bestehende Niereninsuffizienzen, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Lebererkrankungen als relative Kontraindikationen für die Anwendung von NSAIDs. Jedoch ist beim geriatrischen Patienten die Behandlung von Schmerzen entscheidend für die Lebensqualität. Deshalb sollte eine sorgfältige Auswahl des NSAID und der Dosis sowie die Anwendung von Begleittherapien in Betracht gezogen werden (wie Protonenpumpeninhibitoren zur Unterstützung des Magenschleimhautschutzes, andere Analgetika zur Modulierung anderer Bereiche des Schmerzsignalweges und zur Reduzierung der benötigten NSAID-Dosis sowie eine Flüssigkeitstherapie zur Minimierung der

Wichtige Aspekte zur Bewertung chronischer Schmerzen sind die Einbeziehung der Tierhalter und deren Beobachtungen.



Empfehlungen des Gremiums

COX-2 Selektivität

- ❖ Übereinstimmend mit den Erkenntnissen zu anderen Tierarten lassen Studien zur Anwendung von NSAIDs bei Katzen keinen Unterschied bei der anti-inflammatorischen und analgetischen Wirkung zwischen nicht-selektiven COX-Hemmstoffen und verschiedenen selektiven COX-2-Hemmstoffen vermuten.
- ❖ Die Anwendung von Wirkstoffen mit einer höheren COX-2 Selektivität hilft bei Katzen vermutlich genauso wie bei anderen Tierarten, einige mögliche, mit einer COX-1-Suppression assoziierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie gastrointestinale Reizungen bzw. Ulzerationen und Thrombozytenhemmung, zu vermeiden. Jedoch schließt eine selektive COX-2-Hemmung die Möglichkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht vollständig aus und kann, verglichen mit einem nicht-selektiven Hemmer, möglicherweise keine nierenschützende Wirkung entfalten.
- ❖ Vermutlich sind eine duale COX- und LOX-Hemmung mit einer stärkeren Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen assoziiert, als eine alleinige COX-Hemmung. Jedoch schließt eine duale Hemmung die Möglichkeit von Nebenwirkungen vermutlich nicht vollkommen aus.



Effekte einer Hypovolämie), bevor von einer Behandlung von Schmerzen sowohl beim Menschen⁵⁷⁻⁶⁰ als auch beim Tier⁶¹ gänzlich abgesehen wird. Die Auswahl der Patienten, die Titration der Dosis sowie ein fortlaufendes Monitoring zum Erkennen früher Anzeichen einer Toxizität sind dabei maßgeblich.^{62,63}

Welche Folgen ergeben sich für Katzen?

Aufgrund der tierartspezifischen Unterschiede bei der Expression von COX-Enzymen und den *in-vitro*-Assays zur COX-Selektivität wäre eine Verallgemeinerung der Ergebnisse einer einzigen Studie nicht angebracht.⁶⁴ Angesichts all dieser Variablen überrascht es nicht, dass die Fragen, ob ein selektiver COX-Hemmstoff oder ein dualer COX-/LOX-Hemmstoff besser oder welche COX-/LOX-Selektivität und welches Profil eines NSAIDs zur Anwendung bei Katzen „ideal“ wäre, nicht so einfach beantwortet werden können. Dies kann in der Tat von dem Krankheitsverlauf und individuell von dem zu behandelnden Tier abhängen. Trotz dieser Vorbehalte und angesichts der wenigen zurzeit vorliegenden, spezifischen Daten zu Katzen, können wir nur vorsichtig Erkenntnisse aus den zu anderen Tierarten vorliegenden Daten ableiten.

Der praktische Einsatz von NSAIDs bei Katzen

Über die Frage der COX-Selektivität hinaus sind viele weitere Faktoren bei der Auswahl und Anwendung von NSAIDs zur Langzeitbehandlung von Katzen entscheidend.

Compliance

Einer Katze Arzneimittel zu verabreichen kann für Tierhalter eine Herausforderung darstellen, doch hängt eine adäquate Therapie von deren guten Compliance ab. Viele Katzen erhalten neben den NSAIDs weitere Arzneimittel. Der Aufwand für die Verabreichung kann für Tierhalter abschreckend wirken und zu einer unregelmäßigen Gabe führen. Um eine

Die Behandlung kann so angepasst werden, dass die maximale klinische Wirkung erzielt wird, wenn die Katze am aktivsten ist. Alternativ können Tierhalter das Arzneimittel verabreichen, um die Ruhe- und Schlafenszeit zu fördern, wenn es für den Haushalt am passendsten erscheint.



Langzeitanwendung zu erleichtern, sollte das Arzneimittel idealerweise sehr schmackhaft sein und freiwillig von der Katze aufgenommen werden, z.B. mit dem Futter oder als Leckerli. Viele Hersteller von Tierarzneimitteln betreiben diesbezüglich intensive Forschung.⁶⁵ Veröffentlichte Studien weisen darauf hin, dass Meloxicam Suspension für Katzen besonders palatable ist,^{13,16} wobei es laut einer Studie signifikant schmackhafter ist als Ketoprofen Tabletten.¹⁶ Andere Arzneimittel können spezifische Geschmacksstoffe enthalten, die von individuellen Katzen gut akzeptiert werden. Dennoch müssen die weltweit unterschiedlichen Bestimmungen und Richtlinien zur Zulassungskonformität bei der Arzneimittelherstellung befolgt,⁶⁶ und die mögliche Auswirkung der Herstellung auf die Bioverfügbarkeit und die Stabilität bzw. Haltbarkeit berücksichtigt werden.

Zudem müssen Tierhalter das Arzneimittel beständig verabreichen und dürfen keine Gabe vergessen. Aufgrund der langanhaltenden Wirkung zahlreicher NSAIDs bei Katzen sollte die Verabreichung zu einer festen Zeit an jedem Behandlungstag erfolgen. Kreative Erinnerungssysteme können dabei helfen, sicherzustellen, dass die Katze ihr Medikament am richtigen Tag bzw. den richtigen Tagen, zur richtigen Zeit und in der richtigen Dosis erhält. Die Gabe des Arzneimittels mit der täglichen Futterration (schon allein aus Sicherheitsaspekten) kann für Tierhalter als automatische Erinnerung dienen und fördert die Beteiligung der Tierhalter am Monitoring.

Dosierung – Intervall, Häufigkeit, Zeitpunkt und geringste effektive Dosis

Für zahlreiche NSAIDs liegen Daten zur Pharmakokinetik bei kurzzeitiger Anwendung bei Katzen vor und bilden die Grundlage zur Bestimmung des Dosierungsintervalls. Während viele NSAIDs durch Glukuronidierung in der Leber metabolisiert werden und der relative Mangel an Glucuronyltransferase-Enzymen bei

Katzen die Halbwertszeit einiger dieser Wirkstoffe verlängern kann,^{37,56} werden andere, wie Piroxicam und Meloxicam,^{56,67} durch Oxidation metabolisiert. Einzeldosen vieler zugelassener NSAIDs zur Behandlung akuter Schmerzen bei Katzen scheinen eine Wirkungsdauer von etwa 18–20 Stunden zu haben.⁵⁶ Jedoch ist nicht bekannt, ob eine solche verlängerte Pharmakokinetik für eine ausreichende Wirksamkeit notwendig ist. Zum Beispiel weisen Meloxicam und Robenacoxib eine Serumhalbwertszeit von etwa 24 bzw. 2 Stunden auf.^{68,69} Doch wurde die Wirksamkeit beider Wirkstoffe mit ihren europäischen Zulassungen zur einmal täglichen Behandlung muskuloskelettaler Schmerzen bei Katzen belegt.

Für die meisten bei Katzen angewendeten NSAIDs ist nicht bekannt, ob eine wiederholte langfristige Dosierung die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik des Wirkstoffs verändert. In einer Studie schien die tägliche Verabreichung von Flunixin über 7 Tage zu einer schnelleren Metabolisierung des Wirkstoffs nach 7 Tagen zu führen und die pharmakodynamischen Effekte zu reduzieren.⁷⁰ Bei der täglichen Verabreichung von Meloxicam über 7 Tage schien dies jedoch nicht der Fall zu sein.⁶⁸ Zudem sind Daten zur Wirksamkeit bei täglicher Dosierung im Vergleich zu einer Dosierung an jedem 2. Tag oder einer noch selteneren Dosierung nur aus Einzelberichten verfügbar. Hierzu liegen noch keine veröffentlichten kontrollierten Studien vor. In einer unverblindeten Studie wurde eine tägliche Dosis Meloxicam, die unter der zugelassenen Dosis lag und über einen Zeitraum von 5,8 Monaten (Mittelwert) verabreicht wurde, als klinisch wirksam erachtet und war mit minimalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert.¹³ Die Wirksamkeit wurde allerdings weder objektiv noch mit einem validierten Bewertungssystem beurteilt. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass aufgrund der von Katze zu Katze variierenden Pharmakokinetik bei der Verabreichung verschiedener NSAIDs eine tägliche Dosis für einige Katzen angemessen ist, während für andere Katzen längere Intervalle geeignet sein können.

Leider gibt es keine geeignete Möglichkeit, festzustellen, bei welchen Katzen die Metabolisierung „schneller“ erfolgt und bei welchen langsamer. Zudem hält die anti-inflammatorische und analgetische Wirkung dieser Wirkstoffe oftmals länger an als anhand ihrer Serumhalbwertszeit zu erwarten ist. Dies ist wahrscheinlich die Folge ihrer hohen Proteinbindung, die dazu führt, dass NSAIDs in entzündetem Gewebe länger vorliegen als im Plasma. Dies könnte selbst bei Wirkstoffen mit relativ kurzer Halbwertszeit eine einmal tägliche Dosierung ermöglichen.^{38,69} Tatsächlich wurde bei einer tierexperimentellen Studie zur Anwendung von Robenacoxib bei Katzen eine Akkumulation im Entzündungsgewebe nachge-

Empfehlungen des Gremiums

Dosierungsfrequenz

- ❖ Zur Vermeidung möglicher Nebenwirkungen sollten Tierhalter darauf aufmerksam gemacht werden, die Dosierung auf die „geringste effektive Dosis“ zu reduzieren, die bei ihrer Katze möglich ist und, dass sich diese Dosis mit der Zeit ändern kann. Oftmals liegt diese Dosierung unter der zugelassenen Dosis.^{13,14,21}
- ❖ Bei übergewichtigen oder adipösen Katzen ist es vernünftig, die Initialdosis eines NSAIDs anhand der fettfreien Körpermasse oder des Idealgewichts zu berechnen.
- ❖ Soll die Gesamtdosis des NSAIDs reduziert werden, scheint es vernünftig, die zugelassene Dosis zu reduzieren, aber die zugelassene Dosierungsfrequenz, soweit möglich, beizubehalten.
- ❖ Das Gremium ist der Meinung, dass eine intermittierende Therapie, z.B. 2–3 Mal wöchentlich anstatt einer täglichen Gabe, besser ist als überhaupt keine Therapie. In Einzelfällen erscheint dieses Vorgehen bei Katzen wirksam zu sein. Dennoch besteht das Risiko, dass über lange Zeiträume hinweg kein wirksamer oder nur ein suboptimaler Therapieerfolg erzielt wird.
- ❖ Das zwischenzeitliche Absetzen des Arzneimittels, eine weniger häufige Dosierung oder eine reduzierte Dosis können den Tierhaltern jeweils dabei helfen, die Wirksamkeit des Arzneimittels zu bewerten.
- ❖ Das Gremium sieht nur wenige Gründe für eine Intervalltherapie mit NSAIDs, es sei denn, der zugrundeliegende Erkrankungsprozess variiert im Schweregrad so stark, dass keine dauerhafte analgetische/anti-inflammatorische Behandlung erforderlich ist.



wiesen.⁶⁷ Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass eine festgelegte mg/kg-Dosis und ein Dosierungsplan bei jeder Katze gleichermaßen wirksam sind. Der unterschiedliche Schweregrad der Schmerzen kann außerdem im Laufe der Zeit die erforderliche Dosis ändern.

Wenig Beachtung erhielt bisher die Untersuchung der besten Tageszeit zur Verabreichung eines NSAIDs bei Katzen, um eine bestmögliche Wirksamkeit zu erreichen, das sogenannte Chronotherapie-Konzept.⁷¹ Theoretisch kann eine langfristige Verabreichung zu einem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Steady-State führen. Jedoch können immer noch „Hochs und Tiefs“ auftreten. Wenn die stärkste Wirkung auf eine Lahmheit z.B. 5 Stunden nach Verabreichung eintritt, kann die Behandlung so angepasst werden, dass die maximale klinische Wirkung erzielt wird, wenn die Katze am aktivsten ist. Der Behandlungszeitpunkt kann deshalb von der Lebensweise der Katze abhängig sein. Alternativ könnte der Tierhalter auch der Meinung sein, dass sich die Katze zum Zeitpunkt der „stärksten Wirkung“ am wohlsten fühlt und länger ruht, und deshalb das Arzneimittel dann verabreichen, wenn es für den Haushalt am passendsten erscheint, die Ruhe- und Schlafenszeit der Katze zu fördern.



Empfehlungen des Gremiums

Dosierungsgenauigkeit

❖ Flüssige Formulierungen ermöglichen die genaueste Dosierung und die beste Dosisanpassung bei der Anwendung von NSAIDs bei Katzen. Arzneimittelhersteller sind dazu aufgefordert, diesen Applikationsweg weiter zu verfolgen.

❖ Die Anwendung einer speziellen und mit eindeutigen Markierungen versehenen Dosierspritze zur Verabreichung der Flüssigkeit (Abb. 8) sollte gefördert werden, um eine versehentliche Überdosierung des Arzneimittels zu vermeiden, wenn es direkt aus dem Behältnis verabreicht wird.

Dosierungsgenauigkeit

Die Dosierungsgenauigkeit hängt von der Formulierung des Arzneimittels ab. Flüssige Arzneimittel können leichter abgemessen und in kleinen Mengen verabreicht werden. Auf diese Weise wird eine stufenweise Erhöhung oder Reduktion der Dosis unter Umständen leichter erreicht. Hingegen können unterschiedliche Dispensierverfahren möglicherweise zu Dosisschwankungen führen. Tabletten oder Kapseln sind nicht immer einfach zu zerteilen und deshalb kann die Verabreichung einer kleinen Dosis problematisch und ungenau sein. Ganze Tabletten entsprechen bei Katzen unterschiedlichen Gewichts unterschiedlichen Dosierungen. Dies ist unproblematisch, wenn ein Wirkstoff, wie Robenacoxib, für diesen Dosisbereich zugelassen ist, kann aber ein Problem darstellen, wenn eine genaue Zieldosis erforderlich ist. Wiederholte subkutane Injektionen können bei einigen Katzen und für einige Tierhalter eine weitere Möglichkeit darstellen. Jedoch gibt es zurzeit keine NSAIDs, die für eine Langzeitanwendung mit dieser Applikationsform zugelassen sind.

Umstellung von Arzneimitteln

Es liegen nur wenige objektive Daten zur bestmöglichen Vorgehensweise bei einer Umstellung der Behandlung von einem NSAID auf ein anderes vor, zudem gibt es keine spezifischen

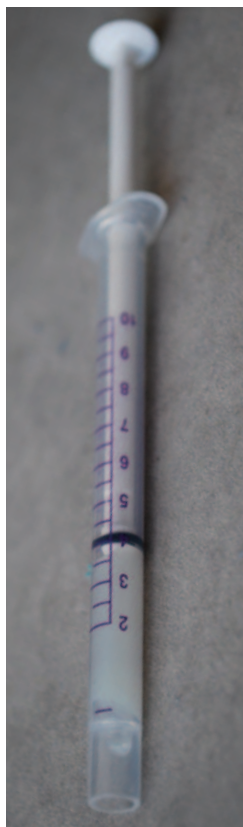


Abb. 8: Die Verwendung einer spezifischen Dosierspritze ist empfehlenswert

Informationen bei Katzen. Aufgrund der COX-2-abhängigen adaptiven Mechanismen, die während einer Therapie mit Aspirin auftreten können, gilt die Umstellung von Aspirin auf ein anderes NSAID bei anderen Tierarten als bedenklich^{38,61} und es besteht Unsicherheit in Bezug auf die Notwendigkeit oder den Zeitpunkt einer „Auswasch“-Phase bei der Anwendung anderer NSAIDs.^{38,61}

Überprüfung der Wirksamkeit

Obwohl derzeit Studien durchgeführt werden, gibt es keine validierte Bewertungsmethode für akute oder chronische Schmerzen bei Katzen.⁷² Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von NSAIDs bei Katzen mit muskuloskelettalen Schmerzen stellten eine verbesserte Bewegungsfähigkeit und insbesondere die Bereitschaft zu springen und die Sprunghöhe die offensichtlichsten Anzeichen einer Besserung dar.^{13,21} In einer anderen Studie wurde bei Verabreichung eines NSAIDs eine gesteigerte Bewegungsfähigkeit festgestellt.¹⁵ Ein wichtiger Aspekt bei der Bewertung chronischer Schmerzen ist die Beteiligung des Tierhalters und seine Beobachtung des Haustiers, insbesondere weil sich Schmerzen bei einzelnen Katzen in unterschiedlicher Weise äußern können.^{56,73} Postuliert wurden vier Verhaltensfaktoren, nämlich Bewegungsfähigkeit, Aktivität, Fellpflege und Stimmung, die sowohl für Tierärzte als auch für Tierhalter besonders hilfreich sind, chronische muskuloskelettale Schmerzen zu bewerten und das Ansprechen auf die Therapie zu überwachen.²³

Bei der Behandlung von Tieren mit chronischen Erkrankungen kann eine Gesamtbewertung der Lebensqualität nützlich sein. Dabei werden unter anderem auch Schmerzen berücksichtigt. Möglicherweise muss eine individuelle Bewertungsmethode konzipiert werden, denn für jede Katze sind unterschiedliche Faktoren wichtig: Kann die Katze auf Bäume klettern, jagen, mit anderen Tieren im Haushalt spielen usw.?¹⁵ Dies war der Grundgedanke bei der Festlegung patientenspezifischer Wirksamkeitskriterien bei einer kürzlich durchgeführten Studie.¹⁵ Tierhalter sollten regelmäßig Tagebuch über die Aktivitäten der Katze führen, da Änderungen der Bewegungsfähigkeit und des Verhaltens

Empfehlungen des Gremiums

Wechsel zwischen NSAIDs

❖ Bei der Umstellung von Aspirin auf ein anderes NSAID sollte als Vorsichtsmaßnahme eine Auswaschphase von etwa 7–10 Tagen eingehalten werden.

❖ Erfolgt die Umstellung zwischen anderen NSAIDs, kann eine Auswaschphase von 3–5 Tagen eine sinnvolle Vorsichtsmaßnahme darstellen, jedoch unter Umständen länger, wenn das vorhergehende NSAID eine lange Halbwertszeit hat. Gegebenenfalls sollte in dieser Zeit eine zusätzliche adjuvante Therapie mit anderen Analgetika in Betracht gezogen werden.



TABELLE 1 Für die systemische Anwendung bei Katzen zugelassene NSAIDs
(Anmerkung: Nicht alle Wirkstoffe sind in allen Ländern zugelassen und Veterinärmediziner sollten die nationalen Informationen und Bestimmungen berücksichtigen)

NSAID	COX- Selektivität§	Darreichungsform	Dosis	Art der Anwendung	Frequenz	Zugelassene Indikationen	Behandlungsdauer
Carprofen	COX-2 präferentiell	Injektionslösung, 50 mg/ml	4 mg/kg (= 0,08 ml/kg)	s.c., i.v.	Einmal	Postoperative Schmerzen	Einmalige Gabe
Ketoprofen	Keine	Injektionslösung, 10 mg/ml	2 mg/kg (= 0,2 ml/kg)	s.c.	q24h	Linderung akuter Schmerzen und Entzündungen, die mit muskuloskelettalen und anderen schmerzhaften Erkrankungen einhergehen	Bis zu 3 Tage
		Tabletten, 5mg	1 mg/kg (= 1 Tablette/5kg)	p.o.	q24h		Bis zu 5 Tage, ± Injektionslösung kann stattdessen an Tag 1 angewen- det werden
Meloxicam	COX-2 präferentiell	Injektionslösung, 5 mg/ml	0,3 mg/kg (= 0,06 ml/kg)	s.c.	Einmal	Postoperative Schmerzen nach einer Ovariohysterektomie und kleineren Weichteiloperationen	Einmalige Gabe
		Injektionslösung, 2 mg/ml	0,2 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	s.c.	Einmal	Leichte bis mittelschwere postoperative Schmerzen	Anschließend 0,05 mg/kg q24h p.o. über 4 Tage möglich
		Orale Suspension, 0,5 mg/ml	0,1 mg/kg (= 0,2 ml/kg) Tag 1, danach 0,05 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	p.o.	q24h	Entzündungen und Schmerzen bei chronischen muskuloskelettalen Erkrankungen	Unbegrenzt
Robenacoxib	COX-2 selektiv	Tabletten, 6 mg	1 mg/kg (= 1 Tablette/6 kg)	p.o.	q24h	Mit muskuloskelettalen Erkrankungen einhergehende Schmerzen und Entzündungen	Bis zu 6 Tage
		Injektionslösung, 20 mg/ml	2 mg/kg (= 1 ml/10 kg)	s.c.	Einmal	Schmerzen und Entzündungen nach Weichteiloperationen	Einmalige Gabe
Tolfenaminsäure	Keine?	Tabletten, 6 mg	4 mg/kg (= 1 Tablette/1,5 kg)	p.o.	q24h	Behandlung fiebriger Syndrome	3 Tage
		Injektionslösung, 40 mg/ml	4 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	s.c.	q24h	Adjuvante Therapie von Erkrankungen der oberen Atemwege	2 Tage oder einmalige Gabe, gefolgt von Tabletten (s.o.)
Acetylsalicylsäure*	Keine	Tabletten/ Kapletten	1–25 mg/kg	p.o.	q72h	Entfällt	Unbegrenzt

* Anmerkung: Aspirin ist NICHT zur Anwendung bei Katzen zugelassen. Allerdings wird es hier genannt, da es häufig zur Anwendung bei Katzen als anti-thrombotischer Wirkstoff empfohlen wird, um insbesondere eine mit Kardiomyopathie assoziierte Thromboembolie zu vermeiden. Empfohlen werden Dosierungen mit einer großen Bandbreite (üblicherweise in einem Bereich von 5-75 mg/Katze alle 3 Tage), deren Wirksamkeit noch nicht belegt ist.

§ COX-2 präferentiell = größere Suppression von COX-2 als von COX-1; COX-2 selektiv = kaum COX-1-Suppression bei therapeutischen Dosen

Eine Vielzahl anderer (nicht zugelassener) Dosierungsschemata wurde für eine Reihe von NSAID bei Katzen zusätzlich zu den Dosierungsschemata für weitere Analgetika befürwortet. Einen Überblick zu kürzlich erteilten Empfehlungen geben die Referenzen 10, 11 und 57

unmerklich auftreten und sich langsam entwickeln können. Tierhalter können das Verhalten ihrer Katze am besten beurteilen und beobachten. Daher ist in einigen Fällen eventuell nur über die Betrachtung von Tagebucheinträgen Bedarf für eine Therapieanpassung ersichtlich.

NSAIDs und Begleiterkrankungen Nierenerkrankungen

Prostaglandine spielen bei der Physiologie der Nieren von Säugetieren eine wichtige Rolle,

denn sie unterstützen die Autoregulierung des vaskulären Tonus, der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Reninproduktion und der Natrium-Wasser-Homöostase. Bei normaler renaler Hämodynamik spielen Prostaglandine scheinbar jedoch eine geringe Rolle. Dies zeigte auch eine kürzlich durchgeführte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit einer 5-tägigen Therapie mit Meloxicam bei gesunden erwachsenen Katzen, basierend auf Clearance Studien mit Iohexol, keine Veränderung der GFR.⁷⁴

Ebenso wurde die Sicherheit unter Anästhesie bei gesunden Katzen belegt, bei denen eine Routineversorgung zur Vermeidung einer Hypovolämie und einer Hypotonie erfolgte.⁵ Bei einem verminderten renalen Blutfluss sind Prostaglandine jedoch entscheidend für die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion und der GFR. Beim Menschen kann eine Prostaglandinhemmung durch NSAIDs den renalen Blutfluss und die GFR reduzieren und als mögliche Komplikation zu einer akuten Niereninsuffizienz (ANI) führen.⁷⁵

Sowohl COX-1 als auch COX-2-Enzyme scheinen bei der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings können ihre relative Bedeutung und physiologische Rolle zwischen den Tierarten variieren.^{56,74} So zeigte eine kürzlich durchgeführte Immunhistochemie-Studie eine höhere COX-2 Expression in den Nieren von Hunden mit chronischer Nierenerkrankung als von Katzen.⁵⁵ Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Tendenz von NSAIDs, eine ANI zu verursachen, zwischen den Tierarten variieren kann. Bei Menschen gilt das Risiko einer ANI als gering und besteht sowohl bei nicht-selektiven als auch bei COX-2-selektiven NSAIDs, wobei dieses Risiko zwischen den einzelnen Wirkstoffen variieren kann.^{50,75–79} Allgemein ist das Risiko einer durch NSAIDs verursachten ANI beim Menschen erhöht, wenn Erkrankungen vorliegen, die zu einer renalen Hypoperfusion führen (z.B. Dehydratation, Hypovolämie, kongestives Herzversagen), wenn der Patient älter ist (okkulte Nierenerkrankung) und eine renale Vorerkrankung besteht, bei einer Begleittherapie (z.B. mit Diuretika, ACE [Angiotensin Converting Enzymes]-Hemmstoffen) und wenn höhere Dosierungen der NSAIDs verabreicht werden. Die resultierende ANI ist normalerweise reversibel, vorausgesetzt, sie wird rechtzeitig erkannt.^{50,63,76,77,79–81} Beim Menschen geht mit der Anwendung von NSAIDs auch ein geringes Risiko einer Hyperkaliämie einher, das bei Patienten mit bestehender Nierenerkrankung und Patienten, die kaliumhaltige Ergänzungsmittel einnehmen, höher ist.^{50,57,75}

In der Humanmedizin ist die Rolle der NSAIDs bei chronischer Nierenerkrankung (CNI) weitaus weniger geklärt. Während einige Studien darauf hindeuteten, dass NSAIDs einen Risikofaktor bei der Entwicklung einer CNI (sogenannte „analgetische Nephropathie“)^{82–84} oder bei der Progression einer bestehenden CNI⁸⁵ darstellen können, wurde in anderen Studien kein Kausalzusammenhang belegt^{86,87} und es wurde auf die Schwierigkeiten bei der Interpretation von Studiendaten hingewiesen.⁸⁸ Deuteten Studien auf einen Zusammenhang zwischen CNI und der Anwendung von NSAIDs hin, dann schien das Risiko gering zu sein. Bei intensiver Anwendung eines oder mehrerer NSAIDs steigt es möglicherweise an.^{85,88,89}

In zwei retrospektiven Studien wurde die Sicherheit von NSAIDs bei insgesamt 76 älteren Katzen, einschließlich einiger Katzen mit stabiler CNI bewertet. In beiden Studien erhielten Katzen Meloxicam oral (etwa 0,02 mg/kg/Tag) als Langzeittherapie zur Behandlung von Osteoarthritis. In eine Studie wurden drei Katzen mit einer CNI im IRIS-Stadium 3 (*International Renal Interest Society* – IRIS)⁹⁰ und weitere 10 Katzen ohne CNI aufgenommen und ihre Kreatininkonzentration im Serum überwacht.¹³ In die andere Studie wurden 22 Katzen mit einer



Empfehlungen des Gremiums

Nierenerkrankungen

- ✦ Basierend auf Daten zu Katzen und anderen Tierarten, ist das Risiko eine ANI während einer bestimmungsgemäßen NSAID-Therapie bei Katzen zu entwickeln gering und wird nicht durch die Anwendung COX-selektiver Wirkstoffe aufgehoben.
- ✦ Die Überwachung renaler Serumparameter sowie Urinparameter vor und nach Beginn der NSAID-Therapie wird als Vorsichtsmaßnahme bei dem Versuch, eine ANI im Falle des Auftretens bereits im Frühstadium zu erkennen, dringend empfohlen (siehe Abschnitt zur Überwachung).
- ✦ Risikofaktoren für eine renale Toxizität beim Menschen gelten vermutlich auch bei Katzen. Wird ein erhöhtes Risiko für eine renale Toxizität vermutet, sollte immer die geringste effektive Dosis verabreicht werden (dies kann mit adjuvanten Analgetika-Therapien unterstützt werden). Sinnvoll ist außerdem ein engmaschigeres Monitoring.
- ✦ NSAIDs sollten mit dem Futter verabreicht werden. Bei ausbleibender Futteraufnahme sollte von einer Therapie abgesehen werden (siehe Empfehlungen bei gastrointestinalen Erkrankungen). Bei Katzen mit einer Prädisposition für eine Dehydratation, z.B. Katzen mit CNI, ist die Gabe von Feucht- statt Trockenfutter eine gute Vorsichtsmaßnahme zur Optimierung der Flüssigkeitsaufnahme.
- ✦ Besondere Risikofaktoren wie Dehydratation und Hypovolämie sollten immer vor Beginn der Therapie therapiert werden. Ist in der Zwischenzeit die Anwendung von Analgetika erforderlich, können alternativ z.B. Opiode angewendet werden. Besonders sollte darauf geachtet werden, eine gute renale Perfusion auch dann zu gewährleisten, wenn während der Therapie eine Anästhesie erforderlich ist.
- ✦ Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass zumindest bestimmte NSAIDs in wohlüberlegten Dosierungen bei Katzen mit stabiler CNI sicher angewendet werden können. Ist eine Therapie mit Analgetika indiziert, sollte aufgrund dieser Erkrankung nicht darauf verzichtet werden. Weitere Daten, insbesondere zu Katzen mit fortgeschrittener Nierenerkrankung, wären sehr nützlich und diesbezügliche Pharmakovigilanz-Studien sind dringend erforderlich.
- ✦ Eine Kombination aus Herz- und Nierenerkrankungen ist problematisch. Aufgrund des erhöhten Risikos einer ANI ist bei Anwendung von NSAIDs in dieser Situation Vorsicht geboten. Es kann vernünftig sein, die Anwendung anderer Analgetika als NSAIDs in Betracht zu ziehen. Das mögliche Risiko einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen sollte jedoch in Fällen, die eine Therapie mit Analgetika erfordern, deren Einsatz nicht einschränken.
- ✦ Da bei anderen Tierarten während einer NSAID-Therapie das Risiko besteht, eine Hyperkaliämie zu entwickeln, insbesondere in Fällen von Niereninsuffizienz oder wenn kaliumhaltige Ergänzungsmittel verabreicht werden, ist eine Überwachung des Kaliumspiegels während der Therapie empfehlenswert.

CNI der IRIS-Stadien 1–3 aufgenommen.¹⁴ Beide Studien zeigten bei den behandelten Katzen im Vergleich zu der entsprechenden alters- und krankheitsspezifischen Kontrollgruppe keinerlei signifikante Unterschiede bei der Entwicklung oder Progression einer Nierenfunktionsstörung, über einen Zeitraum von durchschnittlich 6 Monaten¹³ oder von mehr als 1 Jahr.¹⁴ In einer anderen Studie wurden 73 Katzen untersucht, die eine durchschnittliche Dosis von 0,2–0,3 mg/kg/Tag Piroxicam über einen Zeitraum von 1 bis 38 Monaten erhielten. In dieser Studie wurde innerhalb des ersten Monats der Therapie bei 43 Katzen, denen Proben zur Nachkontrolle entnommen wurden, keine signifikante Veränderung der renalen oder hepatischen Serumparameter beobachtet.⁹¹ Während einer Verlängerung der Therapie wurde bei fünf von 58 Katzen unter Piroxicam eine Niereninsuffizienz festgestellt. Da diesen Katzen jedoch auch andere Arzneimittel verabreicht wurden, sie unter neoplastischen Erkrankungen litten und es sich um eine ältere Population ohne Kontrollgruppe handelte, war es unmöglich festzustellen, ob einer dieser Fälle direkt mit der Piroxicam-Therapie zusammenhing.⁹¹ Nachgewiesen wurde, dass Katzen mit CNI höhere Konzentrationen zirkulierenden Gastrins aufweisen,⁹² und dass bei diesen Katzen deshalb ein erhöhtes Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen besteht, wenn NSAIDs verabreicht werden.

Gastrointestinale Erkrankungen

Aufgrund der physiologischen Rolle von COX bei der Aufrechterhaltung der normalen Barrierefunktion der Magenschleimhaut waren Blutungen des oberen GI-Trakts die häufigsten mit einer NSAID-Applikation assoziierten, schwerwiegenden Komplikationen beim Menschen. Tatsächlich gilt der GI-Trakt als die Lokalisation, in der die NSAID-Toxizität sowohl beim Menschen als auch beim Tier, einschließlich Katzen, am höchsten ist.^{13,16,21,48,57,93} Bei einer Studie zur Langzeitanwendung von Piroxicam

Empfehlungen des Gremiums

Gastrointestinale Erkrankungen

✦ Vermutlich weisen COX-1-schonende NSAIDs, wie bei anderen Tierarten, ein besseres Sicherheitsprofil auf, als nicht-selektive Wirkstoffe. Da gastrointestinale Schmerzen und Beschwerden klinisch schwer festzustellen sind, empfiehlt das Gremium bei der Langzeitbehandlung von Katzen eine routinemäßige Anwendung COX-1-schonender NSAIDs.

✦ NSAIDs sollten Katzen üblicherweise mit dem Futter oder nach dem Fressen verabreicht werden. Inappetenz oder Anorexie können erste Anzeichen gastrointestinaler Nebenwirkungen sein und deshalb ist ein Abbruch der Behandlung bei inappetenten Patienten sinnvoll. Bei inappetenten oder anorektischen Katzen besteht außerdem ein erhöhtes Risiko einer Dehydratation, die bei Fortsetzung der Therapie das Risiko renaler Nebenwirkungen erhöhen würde.



an 73 Katzen mit Neoplasien⁹¹ war Erbrechen die am häufigsten berichtete Nebenwirkung und trat im ersten Monat bei 16 % der Katzen auf. Jedoch gab es Belege dafür, dass andere Therapien (z.B. mit chemotherapeutischen Wirkstoffen) zur berichteten Prävalenz beitrugen. Bei Langzeitanwendung einer oralen Dosis Meloxicam von 0,1 mg/Katze, wurde bei 2/46 Katzen (4 %) Erbrechen beobachtet.¹⁴ Eine direkte topische Schädigung der gastrointestinalen Schleimhaut kann ebenfalls auftreten und gastrointestinale Nebenwirkungen begünstigen.^{38,59} Obwohl es keine tierexperimentellen Studien bei Katzen gibt, spielt COX-1 beim Menschen und bei anderen Tierarten eine bedeutende Rolle für den Schleimhautschutz. Jedoch wird auch die COX-2-Expression als wichtig erachtet, insbesondere bei der Regeneration geschädigter Schleimhaut.^{48,49,94,95}

Zu den bekannten Faktoren, die das Risiko einer unerwünschten gastrointestinalen Reaktion beim Menschen vergrößern, zählen hohe NSAID-Dosierungen, das spezifische angewendete NSAID, ein höheres Alter, vorhergehende NSAID assoziierte gastrointestinale Erkrankungen, Lebererkrankungen, bereits bestehende Magen-Darm-Ulzera und die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien oder Glukokortikoiden.^{57,59,63,77} Einige dieser Risikofaktoren wurden auch bei Hunden beobachtet.³⁸ Beim Menschen besteht die Vorbeugung gegen mit NSAIDs assoziierte gastrointestinale Nebenwirkungen hauptsächlich aus zwei Maßnahmen: die Anwendung COX-1-schonender Wirkstoffe und/oder eine Kombinationstherapie aus NSAID und schleimhautschützenden Wirkstoffen, wie Prostaglandin-Analoga (z.B. Misoprostol) oder Protonenpumpeninhibitoren (z.B. Omeprazol).^{49,57,59,62,63,77} Bei Katzen sind mit NSAIDs assoziierte intestinale Ulzerationen und Perforationen des Magens und des Darms bekannt. Da derzeit keine speziesspezifischen Studien vorliegen, gelten die aus Humanstudien gewonnenen Daten als relevant.

Empfehlungen des Gremiums

Kardiovaskuläre Erkrankungen

✦ Die Risiken einer NSAID-Therapie bei Katzen mit kardiovaskulären Erkrankungen sind unbekannt.

✦ Auf Grundlage von Humanstudien empfiehlt das Gremium eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks bei Katzen mit Hypertonie, die eine NSAID-Therapie erhalten. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz sollten ebenfalls sorgfältig überwacht werden und das NSAID sollte auf die auf die geringste effektive Dosis reduziert werden.

✦ Angesichts der relativ hohen Prävalenz thromboembolischer Erkrankungen bei Katzen sollte weiter untersucht werden, ob eine Langzeitanwendung hochgradig selektiver COX-2-Hemmer dieses auch beim Menschen festgestellte Risiko, erhöht.



Kardiovaskuläre Erkrankungen

Beim Menschen kann die Hemmung der COX-Aktivität durch NSAIDs zahlreiche potentielle, kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen. Diese treten selten auf, führen jedoch gelegentlich zu einer Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz und/oder Hypertonie aufgrund einer Wasser- und Salzretention, die durch die Suppression von COX-1 und COX-2 in den Nieren vermittelt wird. Außerdem gehören dazu auch eine reduzierte Thrombozytenaggregation und Blutungen infolge der Hemmung der COX-1-vermittelten Thromboxan-Synthese sowie thromboembolische Erkrankungen infolge der Hemmung der COX-2-vermittelten endothelialen Prostacyclin-Synthese.^{77,96-98} Während die *ex-vivo*-Hemmung von Thromboxan für die Anwendung einer Reihe von NSAIDs bei Katzen belegt wurde, ist es in Studien nicht gelungen, einen klinischen Nutzen bei der Vorbeugung thromboembolischer Erkrankungen oder bei der Begünstigung unerwünschter Blutungen zu belegen.^{56,99} Derzeit liegen keine Daten zu einem möglichen Effekt einer NSAID-Therapie auf den Blutdruck oder eine Herzinsuffizienz bei Katzen vor, ebenso wenig wie zu der Frage, ob COX-2 selektive Wirkstoffe in einzelnen Fällen eine prothrombotische Wirkung haben können, wie solche mit Neigung zur Entwicklung einer Thromboembolie.

Lebererkrankungen

Beim Menschen tritt eine durch NSAIDs verursachte Hepatotoxizität nur selten auf. Sie gilt als idiosynkratische Reaktion, die durch Hypersensitivität oder eine metabolische Aberration, möglicherweise aufgrund eines genetischen Polymorphismus, verursacht wird. Bei Anwendung von Salizylaten ist jedoch das Auftreten dosisabhängig und vorhersehbar.^{77,100,101} Bei Patienten, die andere potentiell hepatotoxische Wirkstoffe erhalten, kann das Risiko erhöht sein und variiert zwischen den



Empfehlungen des Gremiums

Lebererkrankungen

- ❖ Da NSAIDs bei anderen Tierarten in seltenen Fällen eine Hepatotoxizität verursachen können, wird bei langfristig mit NSAIDs behandelten Katzen eine routinemäßige Überwachung der biochemischen Parameter, einschließlich der Leberenzyme, empfohlen.
- ❖ Bei Katzen mit bereits bestehenden Lebererkrankungen sollte eine Reduktion der Dosis (Titration) erwogen werden. Bestehen schwerwiegende Leberfunktionsstörungen (z.B. belegt durch leicht bis stark erhöhte Gallensäuren), und/oder einer Hypoalbuminämie (unabhängig von der Ursache), sollten NSAIDs, wenn überhaupt, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

unterschiedlichen NSAIDs, wobei sich eine Toxizität üblicherweise innerhalb der ersten 6–12 Behandlungswochen entwickelt.¹⁰⁰⁻¹⁰² Eine idiosynkratische Hepatotoxizität wurde auch bei mit NSAIDs behandelten Hunden berichtet.¹⁰³

Bei Katzen wurde keine schwere Hepatotoxizität infolge einer klinischen Anwendung von NSAIDs berichtet, was jedoch schlicht die seltenere Verschreibung von NSAIDs bei dieser Tierart widerspiegeln kann.⁵⁶ Obwohl NSAIDs in der Leber metabolisiert werden, scheint eine bereits bestehende Lebererkrankung keine Prädisposition für eine NSAID-induzierte Hepatotoxizität darzustellen.³⁸ Da die Signalwege zur Metabolisierung von Wirkstoffen bei Lebererkrankungen oftmals gut erhalten sind, ist der Verzicht auf eine NSAID-Therapie bei solchen Patienten möglicherweise nicht zwingend erforderlich, sofern keine Hinweise auf eine signifikante Leberfunktionsstörung vorliegen.³⁸ Beim Menschen wird jedoch eine Reduzierung der Dosis bei Patienten mit schwerer bzw. fortgeschrittener Lebererkrankung empfohlen.¹⁰⁴ Ebenso kann beim Menschen eine bereits bestehende, fortgeschrittene Lebererkrankung ein Risikofaktor für mit NSAIDs assoziierte renale und gastrointestinale Nebenwirkungen sein.^{63,81}

Empfehlungen des Gremiums

Medikamentelle Begleittherapie

- ❖ Das Gremium empfiehlt, wann immer möglich, die gleichzeitige Anwendung von NSAIDs und Glukokortikoiden zu vermeiden. Bei kurzwirksamen Glukokortikoiden ist vor Beginn einer NSAID-Therapie eine Auswaschphase von etwa 5 Tagen angemessen.⁶¹ Wurden langwirksame Steroide angewendet, sollten längere Auswaschphasen eingeplant werden.
- ❖ NSAIDs sind hochgradig proteingebunden und besitzen das Potenzial, andere proteingebundene Wirkstoffe zu verdrängen. Daher sollten proteingebundene Wirkstoffe mit einer geringen Sicherheitsbreite, wie Warfarin, Digoxin, Antikonvulsiva wie Phenobarbital sowie chemotherapeutische Wirkstoffe, wenn überhaupt, nur mit äußerster Vorsicht gleichzeitig mit NSAIDs angewendet werden.
- ❖ Basierend auf den Daten zu anderen Tierarten ist es wahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und/oder Diuretika mit NSAIDs das Risiko renaler Nebenwirkungen erhöht. Bei der Anwendung solcher Kombinationen ist Vorsicht geboten und ein engmaschigeres Monitoring sowie eine Verabreichung der geringsten effektiven NSAID-Dosis erforderlich. Die Gabe von Analgetika, wie Opioiden, sollte als Alternative zu NSAIDs oder unterstützend zur Minimierung der erforderlichen NSAID-Dosis in Betracht gezogen werden.

NSAIDs und medikamentöse Begleittherapien

Glukokortikoide

Bei gleichzeitiger Anwendung von Glukokortikoiden und NSAIDs besteht ein bei Menschen und Hunden gut bekanntes, erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen.^{38,56} Wobei beim Menschen das Risiko für ein Magenulcussschätzungsweise um das 2- bis 15-fache erhöht ist.^{59,63}

ACE-Hemmer und Diuretika

Bei Anwendung von ACE-Hemmern (und/oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten) und/oder Diuretika zusammen mit einem NSAID, besteht beim Menschen ein anerkanntes Risiko für akute NSAID-assoziierte renale Nebenwirkungen.^{63,75,81,105} Außerdem wurde belegt, dass das Risiko höher ist, wenn alle drei Wirkstoffe gleichzeitig angewendet werden.¹⁰⁵ Sowohl ACE-Hemmer als auch NSAIDs können jeweils zu einer veränderten renalen Hämodynamik und zu einer reduzierten GFR führen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann sich das Risiko demnach summieren. Die Anwendung von Diuretika kann zu einer Volumendepletion führen und die Abhängigkeit der Nieren von Prostaglandinen zur Aufrechterhaltung der GFR erhöhen.¹⁰⁵

Antikoagulanzen

Obwohl COX-1-hemmende NSAIDs die Thromboxan-Produktion unterdrücken und die Thrombozytenaggregation reduzieren können, führt dies beim Menschen nur selten zu klinisch

signifikanten Blutungen und wurde bisher bei Katzen nicht berichtet.^{56,61,63} Dennoch können NSAIDs die Wirkung von Warfarin und anderer, hochgradig proteingebundener Wirkstoffe aufgrund der kompetitiven Proteinbindung in hohem Maße potenzieren.⁶³ Von einer gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe sollte abgesehen werden.

TABELLE 2 Empfohlenes Monitoring bei Katzen mit einer NSAID-Langzeittherapie

Parameter	Immer erforderlich	Empfohlener Mindeststandard	Optimales Monitoring (falls möglich)
Anamneseerhebung	✓	✓	✓
Vollständige klinische Untersuchung (einschließlich Blutdruckmessung, soweit möglich)	✓	✓	✓
Hämatologie:			
Hämatokrit		✓	
Großes Blutbild			✓
Serumchemie:			
Gesamtprotein, Gesamtalbumin			✓
Harnstoff		✓	✓
Kreatinin		✓	✓
ALT, ALP		✓	✓
AST, GGT, Gallensäuren			✓
Na, K			✓
Urinanalyse:			
Spezifisches Gewicht		✓	✓
„Urinstick“-Biochemie		✓	✓
Protein-Kreatinin-Quotient			✓
Sedimentanalyse			✓

Empfehlungen des Gremiums

Screening vor Beginn der Therapie

✚ Vor Beginn einer NSAID-Therapie sind eine gründliche Anamneseerhebung sowie eine klinische Untersuchung zwingend erforderlich. Dabei sollten insbesondere mögliche NSAID-Therapie beeinflussende Erkrankungen und Arzneimittel berücksichtigt werden. Sofern möglich, sollte auch immer der Blutdruck gemessen werden (Abb. 9).

✚ Idealerweise sollten Laboruntersuchungen die klinische Untersuchung ergänzen. Im Mittelpunkt der Laboruntersuchungen sollten renale und hepatische Parameter sowie der Plasmaprotein- und Hämatokrit-Wert stehen (siehe Tabelle 2). Die letztgenannten Parameter können als „Hilfsmarker“ für gastrointestinale Blutungen und/oder Schleimhautschädigungen dienen. Dies hilft, mögliche Probleme zu identifizieren und bildet Basiswerte für spätere Vergleiche.

✚ Bei der klinischen Untersuchung und den Laboruntersuchungen festgestellte Auffälligkeiten schließen die Anwendung von NSAIDs nicht zwingend aus. Jedoch müssen Risiko und Nutzen, eine Therapie einzuleiten, mit dem Tierhalter besprochen werden. Die Begleiterkrankungen können anschließende Empfehlungen zum Monitoring beeinflussen.



Abb. 9: Blutdruckmessungen sollten möglichst beim Screening vor einer NSAID-Therapie der Katze durchgeführt werden

Monitoring von Katzen bei Langzeittherapie mit NSAIDs

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) in Verbindung mit der Anwendung von NSAIDs betreffen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt, Leber, Nieren und die Thrombozytenfunktion. Jedoch weisen Erkenntnisse aus der Langzeitanwendung dieser Wirkstoffe bei Hunden darauf hin, dass diese Wirkstoffklasse oftmals nicht richtig und ohne Screening und Monitoring angewendet wird.¹⁰⁶

In den meisten Fällen sind die Notwendigkeit und der Nutzen einer NSAID-Therapie eindeutig, doch auch Screening und Monitoring sind für Tierärzte, Tierhalter und Patienten wichtig, um die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von UAWs zu minimieren. Bis weitere Daten, vor allem aus Studien zur Pharmakovigilanz, vorliegen, müssen die vorgeschlagenen Screening-



Empfehlungen des Gremiums

Klassifizierung der Patienten

Die klinische Identifizierung von Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für NSAID-assoziierte UAWs ist wichtig. Nicht unbedingt, um eine Therapie zu vermeiden, sondern um eine vorsichtigeren Dosierung und ein intensiveres, angepasstes Monitoring zu gewährleisten. Das Gremium vermutet, vor allem aufgrund der Erkenntnisse aus der Humanmedizin, dass ein wachsames Monitoring in folgenden Fällen erforderlich sein kann:

- ❖ Vermutlich besteht ein erhöhtes Risiko für renale UAWs bei Katzen mit funktionellem Volumenmangel (renale Hypoperfusion, einschließlich einer anästhesie-assoziierten Hypotonie) sowie bei älteren Katzen (z.B. > 8–10 Jahre), Katzen mit gleichzeitiger kardiovaskulärer, renaler oder hepatischer Erkrankung und Katzen, die eine Begleittherapie mit ACE-Hemmern, Diuretika oder Beta Blockern erhalten. Wie beim Menschen, kann bei Patienten, die kaliumhaltige Ergänzungsmittel erhalten, das Risiko einer durch NSAID bedingten Hyperkaliämie höher sein.
- ❖ Vermutlich besteht ein erhöhtes Risiko gastrointestinaler UAWs bei älteren Katzen sowie bei Katzen mit vorhergehenden NSAID-verursachten gastrointestinalen Symptomen, bei Katzen mit Nierenerkrankungen, mit Glukokortikoiden oder Antikoagulantien behandelten Katzen sowie bei Katzen mit gastrointestinaler Vorerkrankung oder einer gleichzeitigen Leber- bzw. anderen schweren Erkrankung.
- ❖ Vermutlich besteht ein erhöhtes Risiko hepatischer UAWs bei älteren Katzen sowie bei Katzen mit Nierenerkrankungen oder bei mit multiplen Arzneimitteln behandelten Katzen.
- ❖ Vermutlich besteht ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer UAWs bei älteren Katzen sowie bei Katzen mit Hypertonie oder Katzen mit renaler oder kardialer Vorerkrankung. Bei instabilen Erkrankungen wie kongestiver Herzinsuffizienz oder thromboembolischen Erkrankungen ist besondere Vorsicht geboten.
- ❖ Das Gremium empfiehlt, bei Patienten mit einem vermuteten höheren Risiko einer UAW das NSAID mit größerer Vorsicht und möglichst in der geringsten effektiven Dosis anzuwenden und ein engmaschigeres Monitoring zu gewährleisten (siehe Tabelle 2).

und Monitoringpläne zur Langzeitanwendung von NSAIDs bei Katzen auf Erkenntnissen zur Anwendung dieser Wirkstoffe sowohl bei Tieren als auch beim Menschen basieren. Wichtig ist, dass die Pläne an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden.

Empfehlungen des Gremiums

Therapiebegleitendes Monitoring

- ❖ Katzen sollten während einer NSAID-Therapie routinemäßig überwacht werden (Tabelle 2). Dem Gremium ist allerdings bewusst, dass der Umfang des Monitorings von vielen Faktoren beeinflusst wird. Dazu zählen das vermutete Risiko des einzelnen Patienten, finanzielle Einschränkungen sowie die Compliance des Tierhalters. Des Weiteren können mehrere Besuche in der Tierklinik für einige Katzen einen großen Stress bedeuten. Alle Empfehlungen müssen an den Einzelfall angepasst werden.
- ❖ Die Beteiligung des Tierhalters am therapiebegleitenden Monitoring ist sehr wichtig. Tierhalter müssen auf Anzeichen aufmerksam gemacht werden, die einen sofortigen Abbruch der Therapie und/oder das Aufsuchen eines Veterinärmediziners notwendig machen. Idealerweise sollte eine Tierhalter-Broschüre, wie sie diesen Leitlinien beigelegt ist (Abb. 10) oder die der Arzneimittelhersteller bereitstellt, solche Informationen enthalten.
- ❖ Das Gremium empfiehlt, NSAIDs immer mit oder nach der Fütterung zu verabreichen, um das mögliche Risiko für UAWs zu reduzieren. Bei ausbleibender Futteraufnahme, sollte von einer Therapie abgesehen werden.
- ❖ Empfohlen wird, jede Katze nach den ersten 5–7 Tagen der Therapie, bei möglichen Bedenken früher, erneut zu untersuchen. Obwohl sie selten vorkommt, kann eine akute Niereninsuffizienz lebensbedrohlich sein und wird innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn erkennbar. In einigen Fällen kann ein Telefongespräch mit dem Tierhalter ausreichen.
- ❖ Eine routinemäßige Nachuntersuchung jeder Katze (Tabelle 2) wird 2–4 Wochen nach Beginn der NSAID-Therapie empfohlen. Danach sollte die Häufigkeit der Nachuntersuchungen anhand der vermuteten Risiken und den Charakteristika der Patienten festgelegt werden.
- ❖ Bei Patienten mit niedrigem Risiko empfiehlt das Gremium, grundsätzlich mindestens alle 6 Monate eine Nachuntersuchung durchzuführen (Tabelle 2).
- ❖ Bei Patienten mit erhöhtem Risiko empfiehlt das Gremium, je nach vermutetem Risiko, grundsätzlich alle 2–6 Monate eine Nachuntersuchung durchzuführen (Tabelle 2).
- ❖ Das mögliche Risiko für UAWs ist ein dynamischer Prozess, daher sollte der Tierarzt den Status des Patienten bei jeder Kontrolle anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung sowie gegebenenfalls der Laborergebnisse neu bewerten und eine Entscheidung über das geeignetste fortlaufende Monitoring treffen.

Schmerzmittel (NSAIDs) und Ihre Katze

Ihrer Katze wurde ein Schmerzmittel, ein sogenanntes nicht-steroidales, entzündungshemmendes Arzneimittel (oder nicht-steroidales Antirheumatikum – NSAID) verschrieben. Diese Arzneimittel werden häufig bei Mensch und Tier angewandt, um Schmerzen zu lindern, Fieber zu senken und Entzündungen zu heilen, die häufig mit einer degenerativen Gelenkerkrankung einhergehen. Die Behandlung von Schmerzen ist ein wesentlicher Punkt für das Wohlergehen Ihrer Katze. Viele Katzen haben einen großen Nutzen von diesen Arzneimitteln: bessere Beweglichkeit, weniger Schmerzen, mehr Appetit und eine bessere Lebensqualität.

Degenerative Gelenkerkrankung (Arthrose) bei Katzen

Eine degenerative Gelenkerkrankung (einschließlich einer Osteoarthritis) tritt insbesondere bei älteren Katzen häufig auf. Wie bei anderen Erkrankungen auch sind die Anzeichen dieser Erkrankung bei Katzen nicht offensichtlich.

Zu den Beschwerden und Verhaltensänderungen von Katzen mit Arthrose zählen:

- ➔ **Reduzierte Aktivität** (z.B. die Katze schläft mehr, bewegt sich nicht so viel, spielt oder jagt weniger)
- ➔ **Verminderte Beweglichkeit** (z.B. zeigt die Katze weniger Bereitschaft zu springen, springt nicht mehr so hoch, hat Schwierigkeiten beim Benutzen der Katzentoilette, weist Steifheit und manchmal offensichtliche Lähmungen auf)
- ➔ **Seltenerer Fellpflege** (die Katze verbringt weniger Zeit mit der Fellpflege oder hat Schwierigkeiten dabei, weist ein schlechtes Fell, eingewachsene Krallen auf)
- ➔ **Veränderte Persönlichkeit** (die Katze sucht weniger Kontakt zu Menschen oder anderen Haustieren, zieht sich zurück, ist „verstimmt“)
- ➔ **Sonstige Anzeichen** (dazu gehören u.a. aggressives Verhalten oder Knurren bei Berührung und Appetitverlust)

Diese Veränderungen zu erkennen macht Sie und Ihr Haustier aufmerksamer gegenüber möglicherweise bestehenden Schmerzen und einer Arthrose. Außerdem können Sie besser überwachen, ob eine Behandlung hilft oder nicht.

Ist die Anwendung von NSAIDs bei Katzen sicher?

NSAIDs spielen eine wesentliche Rolle bei der Behandlung vieler Katzen. Allerdings sollten Sie aufgrund der Unterschiede zwischen Katzen und anderen Tieren nur ein Arzneimittel anwenden, das von Ihrem Tierarzt ausdrücklich für Ihre Katze verordnet wurde. Viele bei Menschen angewendete Arzneimittel, wie Aspirin, Ibuprofen und Paracetamol/Acetaminophen, können für Katzen hochgradig giftig und Ihre Verabreichung lebensbedrohend sein.

Unerwünschte Ereignisse können bei NSAIDs ebenso wie bei allen anderen Arzneimitteln beobachtet werden. Manche Tiere weisen möglicherweise ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse auf (z.B. ältere Katzen und Katzen mit bestimmten anderen Erkrankungen). Ihr Tierarzt empfiehlt Ihnen in



diesem Fall möglicherweise eine engmaschigere Überwachung und eine sorgfältige Anpassung der Therapie, um für Ihre Katze die niedrigste wirksame Dosis des Arzneimittels zu bestimmen.

Auf welche unerwünschten Ereignisse muss ich achten?

Zugelassene NSAIDs haben sich als sicher in der Anwendung bei Katzen erwiesen. Dennoch können unerwünschte Ereignisse auftreten. Die meisten verlaufen leicht, aber manche können auch schwerwiegend sein. Wie bei anderen Tierarten auch können sie den Magen-Darm-Trakt, die Nieren, das Herz-Kreislauf-System oder die Leber betreffen. Unerwünschte Ereignisse können zu einer Reihe von Symptomen führen, einschließlich:

- ➔ Appetitverlust
- ➔ Übelkeit oder Erbrechen
- ➔ Lethargie und Teilnahmslosigkeit/Depression
- ➔ Veränderter Durst und/oder veränderte Blasenentleerung
- ➔ Durchfall und/oder schwarz verfärbter Stuhl
- ➔ Gelbfärbung der Haut, des Zahnfleisches oder des Weißen im Auge

Was muss ich wissen?

- ✓ Stellen Sie sicher, dass Sie wissen, in welchen Mengen, wie oft und über welchen Zeitraum das Arzneimittel verabreicht werden muss. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Tierarzt.
- ✓ Verabreichen Sie das Medikament immer mit oder nach dem Fressen. Ihr Tierarzt empfiehlt Ihnen möglicherweise, mehr Dosenfutter anstelle von Trockenfutter zu geben, um eine gute Flüssigkeitsaufnahme zu gewährleisten, da eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme wichtig ist.
- ✓ Frisst Ihre Katze nicht, dann VERABREICHEN Sie ihr KEIN Arzneimittel. Suchen Sie Ihren Tierarzt auf.
- ✓ Klären Sie mit Ihrem Tierarzt, welche Überwachung für die Sicherheit Ihrer Katze nötig sein könnte: Wie oft sollte Ihre Katze wieder untersucht, welche Blut- und Urintests sollten wie oft durchgeführt werden.
- ✓ Geben Sie Ihrer Katze nie gleichzeitig irgendein anderes Arzneimittel, ohne zuvor mit Ihrem Tierarzt gesprochen zu haben.
- ✓ Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Bedenken haben oder eine mögliche Nebenwirkung beobachten, BEENDEN Sie die Einnahme des Arzneimittels und setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Tierarzt in Verbindung.

Sicherheit hat Vorrang: Falls Sie irgendwelche Zweifel haben, BEENDEN Sie die Einnahme des Arzneimittels und SPRECHEN Sie mit Ihrem Tierarzt.



www.isfm.net

ISFM UND AAFP
IHRE STRATEGISCHEN PARTNER FÜR DIE GESUNDHEIT UND DAS
WOHLERGEHEN IHRER KATZE
GEMEINSAM VERBESSERN WIR DIE LEBENSQUALITÄT VON KATZEN WELTWEIT



www.catvets.com



Abb. 10. Tierhalter-Informationsbroschüre zur Erklärung der sicheren Anwendung von NSAIDs. Die Original-Broschüre kann unter www.isfm.net/toolbox heruntergeladen werden

Tests und Screening vor der Behandlung

Eine gründliche Untersuchung des Patienten vor Beginn der Behandlung ist wichtig, um Begleiterkrankungen oder Begleittherapien festzustellen, die einen Einfluss auf die NSAID-Gabe haben können. Dies ist auch die Gelegenheit, um die Einwilligung des Tierhalters einzuholen.

Screening während der Behandlung

Bei Hunden treten die meisten NSAID-assoziierten UAWs zwischen 14–30 Tagen (Zeitspanne: 3–90 Tage) nach Beginn der Behandlung auf.¹⁰⁷ Als erwiesen gilt jedoch, dass die Zeit bis zur Entwicklung einer UAW stark variiert, was möglicherweise vom jeweiligen Wirkstoff, der Dosis und dem individuellen Patienten abhängt. Beim Menschen wird eine Hepatotoxizität normalerweise in den ersten 6 Monaten der Behandlung berichtet, wobei mehr als 60 % der Fälle in den ersten 3 Monaten auftreten.¹⁰² Eine akute Niereninsuffizienz wird hingegen normalerweise frühzeitig berichtet, oftmals innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Therapie.⁷⁸

Basierend auf einer bestimmungsgemäßen Anwendung von NSAIDs bei anderen Tierarten, ist die Prävalenz von UAWs bei gesunden

Patienten gering. Jedoch treten bestimmte UAWs in manchen Patientengruppen häufiger auf, die deshalb als Gruppen mit „höherem“ oder „geringerem“ Risiko eingestuft werden können. Dieser Ansatz ermöglicht eine Anpassung der Behandlungs- und Monitoringpläne an die bekannten Risiken.^{57,59,60,62,63,81} Entscheidend ist, dass UAWs normalerweise reversibel sind, wenn sie umgehend erkannt und behandelt werden. Die Kategorisierung von Patienten in Gruppen mit höherem oder niedrigerem Risiko für UAWs hat klare Vorteile und sollte auch bei Katzen erfolgen, auch wenn diese Einstufung zurzeit zum Großteil auf Erkenntnissen zu UAWs bei anderen Tierarten beruhen muss, weil keine spezifischen Daten zu Katzen vorliegen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und deren Meldung (Pharmakovigilanz)

Treten unerwünschte oder unerwartete Arzneimittelwirkungen auf, müssen diese angemessen behandelt werden. Werden gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet, muss die NSAID-Therapie abgebrochen und eine angemessene, unterstützende Therapie eingeleitet werden, bis alle Schleimhautläsionen abgeheilt sind. Wird die Therapie wieder eingesetzt, sollte die geringste effektive Dosis verabreicht und die

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind normalerweise reversibel, wenn sie umgehend erkannt und behandelt werden.



ZUSAMMENFASSUNG

- ❖ NSAIDs wurden erst kürzlich in einigen Ländern für die Langzeitanwendung bei Katzen zugelassen.
- ❖ Das Gremium ist der Ansicht, dass diese Wirkstoffe bei der Behandlung chronischer Schmerzen bei Katzen eine wesentliche Rolle spielen. Zurzeit liegen jedoch nur wenige spezifische Daten zu Katzen vor.
- ❖ Bisher liefern Publikationen zur mittel- bis langfristigen Anwendung des COX-1 schonenden Wirkstoffs Meloxicam bei älteren Katzen und Katzen mit chronischer Nierenerkrankung ermutigende Daten, dass diese Wirkstoffe sicher eingesetzt werden können. Sie sollten zur Linderung von Schmerzen angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- ❖ Weitere Daten sind erforderlich und würden zweifelsohne die hier vorgestellten Leitlinien ergänzen. Das Gremium hofft jedoch, dass diese Empfehlungen eine rationale und sichere Langzeitanwendung von NSAIDs bei Katzen fördern und die Lebensqualität der Patienten mit schmerzhaften Erkrankungen verbessern.



gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (0,7–1,0 mg/kg oral alle 24 Stunden) oder Misoprostol (5,0 µg/kg oral alle 8 Stunden),^{99,108} und/oder eines anderen NSAIDs in Betracht gezogen werden, wenn die Zulassung dies erlaubt.

Hepatotoxizität und akute Niereninsuffizienz sind, sofern sie rechtzeitig festgestellt werden, bei anderen Tierarten normalerweise reversibel, wenn die Behandlung abgebrochen und eine angemessene unterstützende Therapie eingeleitet wird. Dies verdeutlicht, wie wichtig das Monitoring der Patienten und das Einbeziehen der Tierhalter in diesen Prozess ist. Beim Menschen wird ein Abbruch der NSAID-Therapie empfohlen, wenn die ALT-Konzentration um das Dreifache erhöht ist. Eine geringere Erhöhung kann ein sorgfältigeres Monitoring erfordern, wobei weitere Untersuchungen notwendig sind, wenn die ALT-Konzentration nicht auf den Ausgangswert zurückgeht.⁵⁷ Die Wiederaufnahme einer alternativen NSAID-Therapie nach einer Hepatotoxizität oder einer akuten Niereninsuffizienz sollte mit äußerster Vorsicht erfolgen. Bei anderen Tierarten wurde in Verbindung mit einer NSAID-Therapie ein erhöhter Blutdruck nachgewiesen. Der Blutdruck von Katzen sollte überwacht und gegebenenfalls eine blutdrucksenkende Therapie eingeleitet oder diese intensiviert werden.

Alle UAWs sollten dem entsprechenden Pharmaunternehmen und der Zulassungsbehörde mitgeteilt werden, um dem Patienten zu helfen und einen genauen Datenabgleich zu ermöglichen, damit wir weitere Erkenntnisse erhalten, wann und warum UAWs auftreten.

Danksagungen

Boehringer Ingelheim Animal Health GmbH stellte freundlicherweise Fördergelder zur Verfügung, um die Entwicklung dieser Leitlinien zu fördern.

Referenzen

- 1 Hellyer P, Rodan I, Brunt J, et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 466–80.
- 2 ACVA. American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 628–30.
- 3 Mathews K. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 729–55, v.
- 4 Slingsby L, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolafenamic acid. *J Small Anim Pract* 2000; **41**: 447–50.
- 5 Carroll G, Howe L, Peterson K. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; **226**: 913–19.
- 6 Taylor P, Robertson S, Dixon M. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 313–18.
- 7 Benito-De-La-Vibora J, Lascelles B, Garcia-Fernandez P, et al. Efficacy of tolafenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 2008; **35**: 501–10.
- 8 Lascelles B, Capner C, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999; **145**: 601–4.
- 9 Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, et al. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; **31**: 154–63.
- 10 Robertson S. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; **38**: 1267–90.
- 11 Lascelles B, Robertson S. DJD-associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort? *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 200–12.
- 12 Robertson S, Lascelles B. Long-term pain in cats: how much do we know about this important welfare issue? *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 188–99.
- 13 Gunew M, Menrath V, Marshall R. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J Feline Med Surg* 2008; **10**: 235–41.
- 14 Gowan R. Retrospective analysis of the long-term use of meloxicam in aged cats with musculoskeletal disorders and the effect on renal function [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; **23**: 1347.
- 15 Lascelles B, Hansen B, Roe S, et al. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2007; **21**: 410–16.
- 16 Lascelles B, Henderson A, Hackett I. Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J Small Anim Pract* 2001; **42**: 587–93.
- 17 Beale B. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; **34**: 271–89.
- 18 Lascelles B. Feline degenerative joint disease. *Vet Surg* 2010; **39**: 2–13.
- 19 Allan G. Radiographic features of feline joint diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 281–302.
- 20 Hardie E, Roe S, Martin F. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994–1997). *J Am Vet Med Assoc* 2002; **220**: 628–32.
- 21 Clarke S, Bennett D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006; **47**: 439–45.
- 22 Clarke S, Mellor D, Clements D, et al. Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet Rec* 2005; **157**: 793–99.
- 23 Bennett D, Morton C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease

- before and after analgesic therapy. *J Feline Med Surg* 2009; **11**: 997–1004.
- 24 Slingerland L, Hazewinkel H, Meij B, et al. Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *Vet J*. In press, 2010. doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.014.
- 25 Beam S, Rassnick K, Moore A, et al. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; **40**: 496–500.
- 26 Dibernardi L, Dore M, Davis J, et al. Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; **76**: 245–50.
- 27 Hayes A, Scase T, Miller J, et al. COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol* 2006; **135**: 93–99.
- 28 Hayes A, Adams V, Scase T, et al. Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. *J Small Anim Pract* 2007; **48**: 394–99.
- 29 Healey K, Dawson S, Burrow R, et al. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 373–81.
- 30 Buffington C, Westropp J, Chew D, et al. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2006; **8**: 261–68.
- 31 Gerber B, Boretti F, Kley S, et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; **46**: 571–77.
- 32 Giuliano E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; **34**: 707–23.
- 33 Lees P, Giraudel J, Landoni M, et al. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; **27**: 491–502.
- 34 Lees P, Landoni M, Giraudel J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; **27**: 479–90.
- 35 Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; **18**: 790–804.
- 36 Clark T. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; **36**: 1061–85.
- 37 Maddison J. Cats and NSAIDs – what are the issues? *Ir Vet J* 2007; **60**: 174–78.
- 38 Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; **38**: 1243–66.
- 39 Crofford L. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; **49** (suppl): 15–19.
- 40 Wallace J. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999; **107**: 11S–16S; discussion 16S–17S.
- 41 Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001; **41**: 299–332.
- 42 Wooten J, Blikslager A, Marks S, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 1243–49.
- 43 Wooten J, Blikslager A, Ryan K, et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2008; **69**: 457–64.
- 44 Claria J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2005; **11**: 3431–47.
- 45 Landolfi J, Terio K. Transitional cell carcinoma in fishing cats (*Prionailurus viverrinus*): pathology and expression of cyclooxygenase-1, -2, and p53. *Vet Pathol* 2006; **43**: 674–81.
- 46 Millanta F, Citi S, Della Santa D, et al. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **98**: 115–20.
- 47 Newman S, Mrkonjich L. Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas. *J Vet Diagn Invest* 2006; **18**: 590–93.
- 48 Bergh M, Budsberg S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005; **19**: 633–43.
- 49 Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; **78**: 96–110.
- 50 Harris RJ. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 10D–17D.
- 51 Ellis G, Blake D. Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. *Ann Rheum Dis* 1993; **52**: 241–43.
- 52 Radi Z. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol* 2009; **37**: 34–46.
- 53 Khan K, Venturini C, Bunch R, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 1998; **26**: 612–20.
- 54 Sellers R, Senese P, Khan K. Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition. *Drug Chem Toxicol* 2004; **27**: 111–22.
- 55 Yabuki A, Endo Y, Fujiki M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-1 in kidneys of dogs and cats with renal failure. Bulletin of the Faculty of Agriculture-Kagoshima University (Japan). 2007.
- 56 Lascelles B, Court M, Hardie E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007; **34**: 228–50.
- 57 Bush T, Shlotzhauer T, Imai K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med* 1991; **155**: 39–42.
- 58 Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; **22**: 185–200.
- 59 Schoenfeld P, Kimmey M, Scheiman J, et al. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications – guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 1273–85.
- 60 Dubois R, Melmed G, Henning J, et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 197–208.
- 61 Lascelles B, Mcfarland J, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005; **6**: 237–51.
- 62 Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 481–96.
- 63 Tannenbaum H, Davis P, Russell A, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ* 1996; **155**: 77–88.
- 64 Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-

- inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 773–81.
- 65 Thombre A. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; **56**: 1399–1413.
- 66 Papich M. Drug compounding for veterinary patients. *AAPS J* 2005; **7**: E281–87.
- 67 Thoulon F, Narbe R, Johnston L, et al. Metabolism and excretion of oral meloxicam in the cat [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; **23**: 695.
- 68 Lher T, Narbe R, Jons O, et al. Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; **33**: doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01134.x.
- 69 Giraudel J, King J, Jeunesse E, et al. Use of a pharmacokinetic/ pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *Vet Pharmacol Ther* 2009; **32**: 18–30.
- 70 Taylor P, Lees P, Reynoldson J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of flunixin in the cat: a preliminary study. *Vet Rec* 1991; **128**: 258.
- 71 Smolensky M, Peppas N. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; **59**: 828–51.
- 72 Zamprognò H, Hansen B, Bondell H, et al. Development of a questionnaire to assess degenerative joint disease associated-pain in cats: item generation and questionnaire format. *Am J Vet Res*. In Press, 2010.
- 73 Lascelles B, Hansen BD, Thomson A, et al. Evaluation of a digitally integrated accelerometer-based activity monitor for the measurement of activity in cats. *Vet Anaesth Analg* 2008; **35**: 173–83.
- 74 Goodman L, Brown S, Torres B, et al. Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 826–30.
- 75 Weir M. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; **69** (suppl 1): S153–58.
- 76 Griffin M, Yared A, Ray W. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 488–96.
- 77 Laine L, White W, Rostom A, et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **38**: 165–87.
- 78 Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2159–73.
- 79 Winkelmayer W, Waikar S, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* 2008; **121**: 1092–98.
- 80 Juhlin T, Jonsson B, Högglund P. Renal effects of aspirin are clearly dose-dependent and are of clinical importance from a dose of 160 mg. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 892–98.
- 81 Leloir J, Bombardier C, Burgess E, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002; **18**: 1301–8.
- 82 Morlans M, Laporte JR, Vidal X, et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; **30**: 717–23.
- 83 Perneger T, Whelton P, Klag M. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1675–79.
- 84 Rexrode K, Buring J, Glynn R, et al. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; **286**: 315–21.
- 85 Gooch K, Culleton B, Manns B, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; **120**: 280.e1–280.e7.
- 86 Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 473–84.
- 87 Van Der Woude FJ, Heinemann L, Graf H, et al. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. *BMC Nephrol* 2007; **8**: 15.
- 88 McLaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 933–49.
- 89 Forel C, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1801–8.
- 90 IRIS. International Renal Interest Society – Staging of CKD. http://www.wiris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKDpdf. Accessed May 2010.
- 91 Bulman-Fleming JC, Turner T, Rosenberg M. Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 262–68.
- 92 Goldstein R, Marks S, Kass P, et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 826–28.
- 93 Cariou M, Halfacree Z, Lee K, et al. Successful surgical management of spontaneous gastric perforations in three cats. *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 36–41.
- 94 Jones C, Budberg S. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; **217**: 721–29.
- 95 Tomlinson J, Bliklager A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. *J Am Vet Med Assoc* 2003; **222**: 946–51.
- 96 Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; **115**: 1634–42.
- 97 Glusko P, Bielinska A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular diseases: are we going to see the revival of cyclooxygenase-2 selective inhibitors? *Pol Arch Med Wewn* 2009; **119**: 231–35.
- 98 Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; **19**: 102–7.
- 99 Carroll G, Simonson S. Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; **41**: 347–54.
- 100 Aithal GP, Day C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 563–75.
- 101 Rubenstein J, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 373–80.
- 102 O'Connor N, Dargan P, Jones A. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM* 2003; **96**: 787–91.
- 103 Macphail C, Lappin M, Meyer D, et al. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **212**: 1895–1901.
- 104 Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; **64**: 1147–61.
- 105 Loboz K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **59**: 239–43.
- 106 Lascelles B, Bliklager A, Fox S, et al. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; **227**: 1112–17.
- 107 Hampshire V, Doddy F, Post L, et al. Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 2004; **225**: 533–36.
- 108 Kuehn NF. North American Companion Animal Formulary. North American Compendiums, Inc; 2008.