

## **Klassische und innovative Anwendungen von Coxiben**

*Vom 16. bis 18. März 2011 organisierte die Firma Merial zum 7. Mal ein internationales Symposium zum Thema Schmerzmanagement. Über 100 praktizierende Tierärzte, Spezialisten und Wissenschaftler aus ganz Europa trafen sich in Athen, um über die breiten Anwendungsmöglichkeiten von selektiven COX-2-Inhibitoren (Coxibe) zu diskutieren. Der Einsatz der Coxibe bei Osteoarthritis, akuten Schmerzen nach Operationen und in der Krebstherapie stand dabei im Mittelpunkt des Interesses. Bei der Behandlung von Tumorerkrankungen wird von der Inhibition von COX-2 über die Schmerzbehandlung hinausgehendes therapeutisches Potential vermutet, mit dem sich die Krebstherapie im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes möglicherweise effektiver gestalten lässt.*

### **Coxibe bei Osteoarthritis**

Sowohl beim jungen als auch beim älteren Patienten mit Osteoarthritis ist die konservative Therapie der chirurgischen in den meisten Fällen vorzuziehen.<sup>2, 8</sup> Dabei sind die Schmerzlinderung und die Entzündungshemmung das zentrale Ziel der Osteoarthritis-Therapie, um die Beweglichkeit des Hundes zu erhalten und seine Lebensqualität zu verbessern.<sup>2, 8</sup>

Grundlage der idealerweise multimodalen Therapie ist die Versorgung mit hochwirksamen und gut verträglichen NSAIDs. Optimal ergänzt wird die Schmerztherapie durch verschiedene diätetische und physiotherapeutische Anwendungen.<sup>1</sup> Die Zusammenstellung der therapeutischen Maßnahmen sollte dabei individuell auf den Patienten zugeschnitten werden.

Die Anwendung von Coxiben, wie z. B. Firocoxib, wird in der Osteoarthritis-Therapie empfohlen, weil diese durch ihre hervorragende Wirksamkeit überzeugen und darüber hinaus besser verträglich sind als weniger selektive NSAIDs.<sup>2</sup> Dies gilt gerade auch in der Langzeitanwendung und bei Risikopatienten wie zwei aktuelle Studien mit geriatrischen und zum Teil vorerkrankten Tieren beweisen. Die Laborwerte der Tiere blieben bei beiden Studien im Normbereich und die Nebenwirkungsrate war gering. Selbst bei regelmäßigen endoskopischen Untersuchungen in einer Studie konnte keine Schleimhautschädigung im Gastrointestinaltrakt durch die Dauermedikation mit Firocoxib festgestellt werden<sup>6,10</sup>

### **Operationen: Akuter Schmerz**

Schmerzen im Rahmen von Operationen werden beim Tier häufig noch unterschätzt, weil die Schmerzwahrnehmung der Patienten beziehungsweise ihre Möglichkeit Schmerzreaktionen zu zeigen durch die Anästhesie ausgeschaltet ist.<sup>4</sup> Tatsächlich ist die Schmerzmessung selbst beim wachen Tier außerordentlich schwierig. Die derzeit üblichen einfachen linearen Skalen müssen in Zukunft durch komplexere und auf die Spezies abgestimmte Verfahren abgelöst werden.<sup>13</sup>

Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass eine präoperative Versorgung des Patienten mit Firocoxib die postoperativen Schmerzen erheblich verringern und so zu einer besseren Rekonvaleszenz des Tieres nach dem Eingriff beitragen kann.<sup>4</sup>

Denn der präoperative Einsatz der Coxibe verhindert das Entstehen von Entzündungen und Schmerzreaktionen in der Peripherie und die Ausbildung einer Schmerzbahnung. Die Erfahrung zeigt, dass Tiere, die erst nach der Operation analgetisch versorgt werden, wesentlich höhere Dosierungen an Analgetika benötigen, als Tiere, deren Schmerzreaktionen bereits vor dem Eingriff medikamentös unterbunden werden.<sup>4</sup>

Bei einer doppelt verblindeten Studie zur Rekonvaleszenz bei Zahnextraktionen führte der prä- und postoperative Einsatz von Firocoxib zu einer effektiven Schmerzlinderung. Darüber hinaus hemmte Firocoxib den Heilungsprozess störende Entzündungsreaktionen.<sup>15</sup>

In der Ophthalmologie haben die Coxibe neben ihren bekannten schmerzlindernden und entzündungshemmenden Wirkungen besonderen Zusatznutzen. So zeigen aktuelle Studien, dass der Einsatz von Coxiben einer Trübung der hinteren Linsenkapsel bei einer Staroperation oder der Einsprossung von Gefäßen in die Choroidea und Retina vorbeugen kann.<sup>3</sup>

## **Schmerztherapie bei Krebspatienten**

Mehr als 50% der Hunde mit einer Krebserkrankung leiden schätzungsweise unter Schmerzen. Neben den direkten Tumorschmerzen können paraneoplastische Syndrome, therapeutische Maßnahmen, z. B. Chemo- oder Radiotherapie, sowie Begleiterscheinungen der Krebserkrankung, z. B. Entzündungen oder pathologische Knochenbrüche, Schmerzen zur Folge haben.<sup>9</sup>

Chronische Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität von Krebspatienten in erheblichem Maße. Daher ist die effektive Linderung von Schmerzen eine zentrale Aufgabe der Krebstherapie. In einem frühen Stadium ist eine Therapie mit NSAIDs insbesondere spezifischen COX-2 Inhibitoren, wie beispielsweise Firocoxib, aufgrund ihrer starken schmerzlindernden Potenz zu empfehlen.<sup>9</sup>

Tierische Krebspatienten werden jedoch häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium in der Praxis vorgestellt. In den späten Stadien hat in vielen Fällen bereits eine zentrale Schmerzsensibilisierung stattgefunden.<sup>9</sup>

Daher wird für Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung eine Schmerzbekämpfung in Form einer umgedrehten Pyramide empfohlen, d. h. die Schmerztherapie sollte zu Beginn breit angelegt und multimodal sein. Sobald sich der Zustand des Patienten bessert, kann die Dosis einzelner Medikamente schrittweise reduziert oder einzelne Präparate können unter Umständen ganz abgesetzt werden.<sup>9</sup>

Für eine breit angelegte Schmerztherapie kommen je nach Einzelfall Kombinationen aus NSAIDs und Opioiden mit beispielsweise Lokalanästhetika oder Glukokortikoiden sowie zentralwirksamen Medikamenten wie Antiepileptika, Antidepressiva oder Antiarrhythmika zum Einsatz. Begleitende physiotherapeutische Maßnahmen tragen zur Schmerzlinderung und zur Erhöhung der Lebensqualität bei.<sup>9</sup>

Um unerwünschte Wechselwirkungen zwischen den eingesetzten Arzneimitteln möglichst zu vermeiden, werden innerhalb der Kombinationstherapie vor allem Coxibe (z. B. Firocoxib) empfohlen, weil sie vergleichsweise nebenwirkungsarm und insbesondere schonend für Nieren und Gastrointestinaltrakt sind.

### **###Kasten:**

Beispiel für eine Kombinations-Schmerztherapie bei einem 8 Jahre alten Rottweiler mit einem Osteosarkom:

- NSAID:
  - Firocoxib: 5 mg/kg/d
- Adjuvant:
  - Gabapentin: 5- 10mg/kg/ 8-12 h
  - Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität
    - Pamidronat: 1-1,5mg/kg aufgelöst und langsam einmal pro Monat
    - Oder: Zoledronat: 0,15 – 0,25 mg/kg/i.v. langsam/28 d
- Schwache oder starke Opioide:
  - Tramadol 3-5 mg/kg/8–12 h

- Oder: Fentanylpflaster 2–5 µg/kg/h
- Oder: Morphin, Dosis nach Wirkung

Beispiel aus: Pastor J (2011): Analgesia of the dog with cancer, Proceedings, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens, Greece

### ####Kasten Ende

#### Hemmung des Krebswachstums?

Der European Pain Management Award 2010 der Firma Merial ging an Volker Harra aus Wien für seine Arbeit „Management eines Osteosarkoms bei einer Katze mit einem selektiven COX-2 Inhibitor (Firocoxib) – ein Fallbericht“ und damit an eine Arbeit, in der sowohl die klassischen als auch die innovativen Möglichkeiten des Coxibe Einsatzes in der Onkologie beleuchtet werden.

Denn der Preisträger beschreibt die Effekte des Einsatzes von Firocoxib bei einer Katze mit einem Osteosarkom. Nachdem mit Carprofen und Meloxicam keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wurde, setzte Harra Firocoxib ein. Hierbei zeigte sich, dass mit Firocoxib nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität der Katze erreicht wurde, sondern auch, dass der Tumor aufhörte zu wachsen.<sup>5</sup>

Harras Fallbericht gehört damit zu einer ganzen Reihe starker Hinweise darauf, dass Coxibe bei Krebspatienten nicht nur Schmerzen lindern und Entzündungen hemmen, sondern eventuell auch das Tumorwachstum abbremsen können.<sup>5, 11,12, 14,16</sup>

Auch die Tatsache, dass eine Überexpression der COX-2 ein Malignitätskennzeichen bei verschiedenen Neoplasien darstellt und als prognostischer Indikator bei felines und caninen Tumoren dienen kann, spricht dafür, dass Coxibe in der Krebstherapie eventuell mehr leisten können.<sup>11,12, 14,16</sup>

Darüber hinaus hat man festgestellt, dass COX-2 mit einer ganzen Reihe pathologischer Prozesse im Rahmen neoplastischer Prozesse verbunden ist. Diskutiert werden folgende pathologische Mechanismen:

- Eine Förderung der Angiogenese und damit des Wachstums und der Metastasierung des Tumors.
- Eine Erhöhung der Invasivität und Metastasierung von Tumoren im Zusammenhang mit Tumordinfiltrativen Makrophagen.
- Eine Förderung der Metastasierung im Zusammenhang mit T-Lymphozyten (CD3 und CD4) und deren Interleukin Produktion.
- Eine Erniedrigung der Apoptoserate der Tumorzellen.

- Eine Immunsuppression.
- Entzündliche Prozesse.<sup>11,12, 14,16</sup>

Verschiedene Autoren empfehlen die Gabe von Coxiben als adjuvante Therapie nach Operationen, insbesondere bei malignen Mammatumoren, malignen Melanomen, Osteosarkomen und Karzinomen.<sup>5, 11,12, 14,16</sup> Dabei kann der Einsatz der Coxibe auch in Kombination mit Chemotherapeutika und/oder Radiotherapie erfolgen.<sup>14, 16</sup>

Besonders vielversprechend scheint der Einsatz der Coxibe im Rahmen der metronomischen Therapie. Im Gegensatz zur klassischen hochdosierten Chemotherapie und großen zeitlichen Abständen zwischen den Behandlungen arbeitet man bei der metronomischen Therapie mit Chemotherapeutika in Tablettenform und niedriger Dosierung in Dauermedikation. Die metronomische Therapie hemmt ebenso wie die Coxibe vor allem die Angiogenese im Tumor.<sup>14</sup> Beim Hund gibt es derzeit erst zwei Studien zur metronomischen Therapie.

Gerade in der Veterinärmedizin bietet die metronomische Therapie viele Vorteile, weil sie durch die niedrige Dosierung der Chemotherapeutika nebenwirkungsarm ist. Darüber hinaus ist sie kostengünstiger und einfacher durchzuführen, weil der Tierhalter die Tablettengabe übernehmen kann.<sup>14</sup>

### **Ausblick**

Aufgrund ihrer hervorragenden schmerzlindernden und entzündungshemmenden Eigenschaften werden Coxibe sowohl bei der Kurzzeitanwendung als auch zur Dauermedikation empfohlen. Coxibe zeichnen sich dabei gegenüber klassischen NSAIDS durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Ihre gute Verträglichkeit macht es möglich, Coxibe nicht nur über längere Zeiträume und bei Risikopatienten zu verwenden, sondern auch gemeinsam mit verschiedenen anderen Wirkstoffen im Rahmen einer multimodalen Therapie einzusetzen.

Bei Krebserkrankungen lindern Coxibe effektiv die Schmerzen des Patienten und erhöhen damit seine Lebensqualität signifikant. Das gesicherte Wissen um die zusätzlichen Wirkungen von Coxiben in der Krebstherapie ist aber noch gering. Aktuelle Fallberichte über den Einsatz von Coxiben bei der Therapie verschiedener maligner Tumore in der Human- und Veterinärmedizin geben jedoch Anlass zur Hoffnung, dass spezifische COX-2 Inhibitoren, wie Firocoxib, im Rahmen multimodaler Therapien dazu beitragen können, dass das Tumorwachstum stagniert oder, dass unter den besten Umständen sogar eine Tumorremission stattfindet. Diese Erwartungen müssen in weiteren Studien bestätigt werden.

Die kompletten Vorträge sowie weitere Präsentationen des Symposiums 2011 werden in Kürze auf der Seite **[www.pet-pain-control.com](http://www.pet-pain-control.com)** hinterlegt.

## Liste der Vorträge alphabetisch nach Autor

1. Conrozier T (2011): Medical management of osteoarthritis in human medicine, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
2. Conzemius M (2011): Pain Management Methods for Treating Osteoarthritis, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
3. Dulaurent T (2011): The use of NSAIDs and Coxibs in veterinary ophthalmology, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
4. Flaherty D (2011) Multimodal approach to surgical pain in veterinary medicine, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
5. Harra V (2011) Management of an osteosarcoma in a cat using a selective COX-2 inhibitor (Firocoxib) – a casereport, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
6. Joubert K (2011): The effects of Firocoxib in geriatric dogs with OA over a period of 90 days, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
7. Levieuge A (2011) Use of Firocoxib in shoulder osteoarthritis treated by arthroscopy in a dog, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
8. Marcellin-Little D (2011): The obvious often overlooked: osteoarthritis in the young, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
9. Pastor J (2011): Analgesia of the dog with cancer, Proceedings Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011

10. Pépin C (2011) Tolerance of Firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
11. Queiroga F (2011) Canine Melanomas and NSAIDs: Are we facing a new therapeutic approach?, Proceedings Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
12. Queiroga F (2011) Use of Cox-2 Inhibitoren in Canine Mammary Tumors: When and how to use them? Proceedings Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
13. Reid J (2011): Pain scoring in dogs, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
14. Serres F (2011): Place of COX-2 inhibitors in metronomic therapy, Proceedings Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
15. Thibault J.C. (2011): Clinical efficacy of Firocoxib in the control of dental pain, Abstracts Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011
16. Vignoli M (2011): Combination of Cox-2 Inhibitors and radiotherapy in Treatment of cancers overexpressing COX-2, Proceedings Classic and Novel Use of Coxibs in Veterinary Medicine, 7<sup>th</sup> Merial European Pain Management Symposium, Athens Greece 16. – 18 März 2011