



DOI 10.2376/0032-681X-2320

Anicura Stuttgart¹, Vetoquinol GmbH, Ismaning²

Peer-reviewed | Eingegangen: 26.01.2023 | Angenommen: 02.05.2023

NSAIDs in der Tumorthherapie beim Hund: Sind sie nur palliativ einzusetzen?

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) gehören zum klassischen pharmakologischen Spektrum einer wirksamen Schmerz- und Entzündungstherapie. Betrachtet man ihre aktuell zugelassenen Anwendungsgebiete, so stehen das perioperative Schmerzmanagement und die akute bis chronische Osteoarthritis-Therapie im Vordergrund. Obwohl dafür nicht zugelassen, besitzen sie eine direkte Wirksamkeit in der Behandlung von bestimmten Tumorerkrankungen. Eine Begründung liefern nicht nur die antiinflammatorischen, sondern auch ihre antineoplastischen Eigenschaften, die allerdings substanzspezifisch ausgeprägt sind.

Katja Winger¹, Wolf-Rüdiger Feuerstein²

Korrespondenzadresse: katja.winger@anicura.de

Einführung

NSAIDs werden aus klinischer Sicht primär zur Kontrolle der durch Entzündung verursachten Schmerzen eingesetzt. Ihre antiinflammatorischen, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften beruhen auf einer reversiblen Hemmung der am Entzündungsprozess beteiligten Cyclooxygenasen (COX). Welche dieser drei Eigenschaften im Vordergrund steht, variiert zwischen den einzelnen Stoffgruppen und ihren Derivaten erheblich (Papich 2008, KuKanich et al. 2012). Zudem können individuelle Patientenfaktoren (z. B. chronifizierender Schmerz, Genetik) die COX-Ansprechbarkeit und damit die klinische Wirkung beeinflussen (Lee et al. 2017, Fux 2021).

NSAIDs werden als COX-Hemmer angesprochen, die sich in ihrer Selektivität zu den COX-Isoformen – und hier insbesondere zur COX-2 – unterscheiden (Papich 2008, Carmichael 2011, KuKanich et al. 2012, Fux 2021). Die COX-2 spielt eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Eicosanoiden, zu denen Prostacycline, Thromboxane und Prostaglandine gehören, wobei Letztere eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung von Schmerz, Entzündung und Fieber einnehmen. Eine hohe COX-2-Selektivität besitzen die für den Hund zugelassenen Coxibe (Cimicoxib, Enflcoxib, Firocoxib, Mavacoxib, Robenacoxib), sie werden auch selektive COX-2-Hemmer genannt. Zu den präferenziellen, weniger COX-2-selektiven NSAIDs mit einer Zulassung beim Hund zählen Carprofen, Meloxicam und die Tolfenaminsäure. Metamizol und Phenylbutazon – ebenfalls für den Hund zugelassen – gelten als nichtselektive COX-Inhibitoren (Vetidata, <https://vetidata.de/public/>, Zugriff: Dezember 2022).

Der Einsatz von COX-Inhibitoren kann mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden sein, die eine Langzeittherapie potenziell limitieren und sich nicht nur aus der Hemmung der physiologischen Cyclooxygenase-Funktionen ableiten lassen. Neben Diarrhoe, Vomi-

tus, Inappetenz und Anorexie können Reizungen der Magen-Darm-Schleimhaut, Magenulzera sowie Blutdruckregulationsstörungen (Niere) und ein Anstieg von Leberenzymen als Nebenwirkungen auftreten (Papich 2008, KuKanich et al. 2012). Ihr Vorkommen scheint dabei nicht allein an den Grad der COX-2-Selektivität gebunden zu sein, sondern ist eher mit der Kontaktzeit des jeweils eingesetzten NSAIDs mit Epithel oder Mukosa in Verbindung zu bringen. Substanzen wie Robenacoxib (Kongara und Chambers 2018), aber auch das Cimicoxib (Jeunesse et al. 2013) zählen zu den Coxiben mit den kürzesten Plasmahalbwertszeiten beim Hund (orale Anwendung). Eine sich daraus ergebende Selektivität für entzündete Gewebe und folglich eine verkürzte Verweildauer des Pharmakons im gesunden Gewebe können deshalb angenommen werden (Kongara und Chambers 2018).

Nachfolgend werden die drei bekanntesten und zugelassenen NSAID-Anwendungsgebiete beim Hund im Überblick sowie aktuelle Erkenntnisse zu ihrer Wirkungsweise in der Tumorthherapie dargestellt.

Degenerative Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, OA)

Zum jetzigen Zeitpunkt stellen NSAIDs (präferenzielle und selektive COX-2-Hemmer) die Basis einer medikamentösen OA-Therapie beim Hund dar (KuKanich et al. 2012, Diehm und Tümsmeyer 2018). Chronifizieren degenerative Gelenkerkrankungen, führen sie meist zu einer Mischform aus akutem Schmerz (inflammatorisch, somatisch) und neuropathischen Anteilen. Aus therapeutischer Sicht können dann deutliche Unterschiede in der individuellen Wirksamkeit des eingesetzten NSAIDs bestehen, weshalb ein Wechsel innerhalb der NSAID-Klasse sinnvoll sein kann. Optional bietet sich auch eine Kombination mit einem Analgetikum (Opioid) an (Lascelles et al. 2005, Papich 2008).



Perioperative Schmerzkontrolle

Präferenzielle (Meloxicam, Carprofen) und COX-2-selektive NSAIDs (Cimicoxib, Firocoxib, Robenacoxib) sind für das perioperative Schmerzmanagement beim Hund zugelassen (Vetidata, <https://vetidata.de/public/>, Zugriff: Dezember 2022). Sie zählen zu den effektivsten Wirkstoffen in der Bekämpfung von postoperativen Schmerzen beim Hund (Murrell 2018). Darüber hinaus kann die Kombination mit einem Opioid ihre analgetische Wirkung in der postoperativen Phase signifikant verbessern (Slingsby und Waterman-Pearson 2001, Shih et al. 2008).

Sie sind kontraindiziert bei Patienten, die sich einer Magen-Darm-Operation unterziehen mussten, da die Gefahr für Ulzerationen und Wundheilungsstörungen signifikant erhöht ist (Goodman et al. 2009, Rushfeldt et al. 2011).

Eine weitere Überlegung gilt dem Zeitpunkt ihrer Verabreichung. Es zeigte sich, dass NSAIDs offenbar eine bessere postoperative Analgesie besitzen, wenn sie präoperativ (1–2 Stunden vor OP) und nicht unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff verabreicht werden (Lascelles et al. 1998, Flagherty 2013).

Antipyretische Therapie

Die antipyretischen Eigenschaften von NSAIDs werden durch Einflussnahme auf zentrale und periphere Thermoregulations-

mechanismen vermittelt. Ihre fiebersenkende Wirkung entsteht allerdings primär durch Eindämmung des Prostaglandin- E_2 -Spiegels im Hypothalamus. Darüber hinaus zählen sowohl die Unterdrückung von pyrogenen Zytokinen als auch die Freisetzung von endogenen, fiebersenkenden Mediatoren zum Spektrum der NSAID-Wirkungen (Aronoff und Neilson 2001, KuKanich et al. 2012). NSAIDs sollten generell mit Vorsicht bei ungeklärter Fieberursache eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn infektiöse Ursachen nicht ausgeschlossen werden können oder immunmedierte Erkrankungen wahrscheinlich sind. Die Wirkstoffe Tolfenaminsäure (Katze) und Metamizol (Pferd) besitzen eine Zulassung zur Fiebersenkung. Für den Hund liegt aktuell keine entsprechende Zulassung vor (Vetidata, <https://vetidata.de/public/>, Zugriff: Dezember 2022).

Antineoplastische Therapie

Präferenzielle und selektive NSAIDs haben inzwischen einen festen Platz in der Therapie bestimmter Tumorerkrankungen. Von objektiven Tumorremissionen wird dabei sowohl nach NSAID-Monotherapie als auch in der kombinierten Anwendung mit Chemotherapeutika berichtet. Inzwischen gehen aktuelle Lehrbücher der Kleintieronkologie auf diese Entwicklung ein und widmen der COX-Hemmer-Therapie ein eigenes Kapitel (Schmidt 2022). ▶

Dennoch gibt es bis dato kein veterinärmedizinisches NSAID mit einer Zulassung im onkologisch-therapeutischen Bereich. Auch lässt sich mit Bestimmtheit nicht sagen, welches NSAID in welchem Tumorsetting das am besten geeignete ist. Klinisch kontrollierte Studien liegen zwar vor, ihnen gemeinsam ist jedoch, dass sie meist retrospektiv, nicht randomisiert oder nur ein kleines Patientenkollektiv untersuchten.

In-vitro- und In-vivo-Daten

Eine Mikroumgebung, die reich an Entzündungszellen, Wachstumsfaktoren und Onkogenen ist, birgt ein erhöhtes neoplastisches Risiko. Viele epidemiologische Studien (Human- und Tiermedizin) weisen hierfür eine hohe Korrelation aus (Philip et al. 2004, Zappavigna et al. 2020).

Tumorzellen sind funktionell sehr ähnlich zu Entzündungszellen, da sie Zytokine, Chemokine sowie deren Rezeptoren exprimieren. Die anhaltende Sekretion dieser Entzündungsmediatoren kann Gewebe- und DNA-Schäden hervorrufen, die zu einer Anhäufung von Mutationen in Epithelzellen führt. Die so veränderten Zellen produzieren Zytokine und rekrutieren weitere Entzündungszellen, sodass kontinuierlich ein „pro-tumoröses Milieu“ für Angiogenese, Migration und Metastasierung entstehen kann (Hayes 2007, Doré 2011, Zappavigna et al. 2020). Zahlreiche epitheliale Tumoren scheinen diesem Entstehungsprinzip zu folgen, wobei der COX-2-Über-

exprimierung mit nachfolgender Prostaglandin- E_2 -Synthese eine Schlüsselrolle zuzukommen scheint (► Abb. 1).

Einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der antineoplastischen Wirkungsweise von NSAIDs liefern In-vitro-Untersuchungen (Grösch et al. 2006, Doré 2011). Sie sind zeiteffektiv, ressourcenschonend und zeigen anhand etablierter Testsysteme, ob eine Substanz COX-2-abhängige oder -unabhängige Effekte auf Tumorzelllinien ausübt. In Situationen, in denen noch keine human- oder veterinärmedizinische Zulassung besteht, liefern sie zunächst grundlegende Informationen, bevor es zur klinischen Überprüfung kommt. Aus ► Tabelle 1 geht hervor, dass es für bestimmte COX-2-exprimierende Tumoren (Hund) bereits vielfältige Daten zum Nachweis einer erfolgreichen In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit der NSAIDs gibt (u. a. durch Überlebenszeitverlängerung). Das Substanzspektrum reicht dabei vom COX-1-selektiven Piroxicam bis hin zum COX-2-selektiven Firocoxib. Quantitativ überwiegen die In-vitro-Untersuchungen. Weitere Übersichten zur NSAID-Anwendung in der veterinärmedizinischen Tumorthherapie sind bei Doré (2011), Argyle (2019), Musser (2022) und Schmidt (2022) zu finden.

Ein aktuelles In-vitro-Beispiel lässt sich mit Cimicoxib anfügen (► Infokasten „Cimicoxib“). Anhand von Karzinomzelllinien (► Infokasten „Assay zur Zellkoloniebildung“) wurde geprüft, inwieweit antiproliferative Eigenschaften für das Coxib bestehen. Der Test

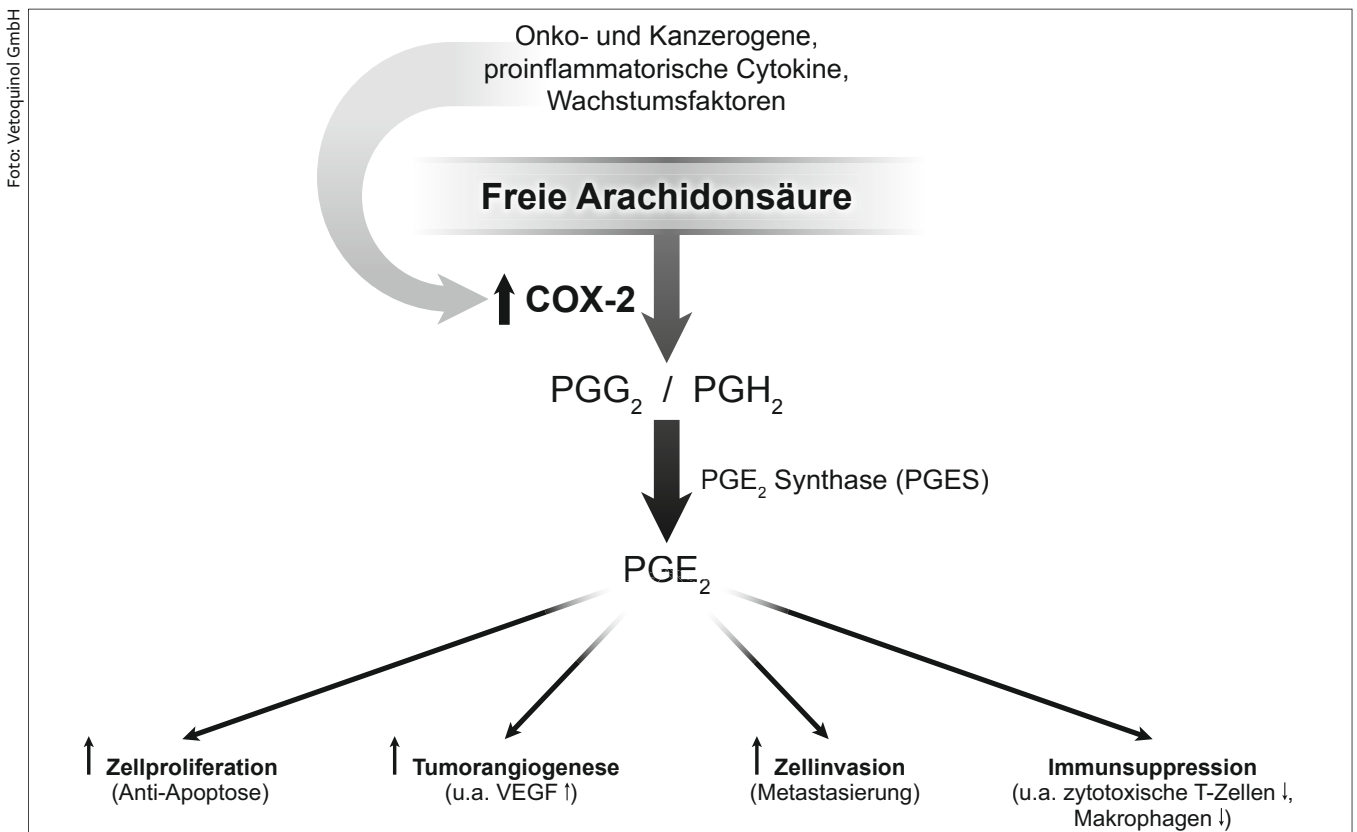


Abb. 1: Bestimmte Tumorzelltypen überexprimieren COX-2 in Gegenwart von Onko- und Kanzerogenen. Die nachfolgende PGE₂-Synthese begünstigt Wachstum und Überleben der Tumorzelle (modifiziert nach Hayes 2007 und Doré 2011).

COX-2 (Cyclooxygenase 2), PGG₂ (Prostaglandin G₂), PGH₂ (Prostaglandin H₂), PGE₂ (Prostaglandin E₂), VEGF (vaskuläre-endotheliale Wachstumsfaktoren), Apoptose (programmierter Zelltod)



gilt als etabliert (Schiffmann et al. 2008). Sein Ergebnis zeigte, dass Cimicoxib bereits bei niedrigen Konzentrationen (ab 10 μM) eine Wachstumshemmung auf Tumorzelllinien ausübte. Der Effekt war COX-unabhängig, da sowohl die COX-2-exprimierenden als auch die COX-2-defizienten Zellen in ihrer Fähigkeit zur Koloniebildung beeinträchtigt wurden (► Abb. 2).

Auch dieses In-vitro-Ergebnis vermittelt den Eindruck, dass ein Coxib Potenzial für die praktische Tumorthherapie haben könnte. Für eine Prognose aus therapeutischer Sicht gilt es allerdings zu beachten, dass generell nur hohe COX-Hemmer-Spiegel auch antitumoröse In-vivo-Effekte liefern werden (Hayes 2007, Argyle 2019, Schmidt 2022). Damit bleibt die prinzipielle Frage zunächst unbeantwortet, ob die wirksamen Cimicoxib-Konzentrationen bei Tumorpatienten erreichbar und verträglich sind. Diese Einschränkung wird durch die Tatsache relativiert, dass individuelle Substanzeffekte – z. B. die Gewebeselektivität von Cimicoxib – einen hemmenden Einfluss auf das Mikromilieu des Tumors nehmen können und sich aus In-vitro-Daten zunächst nicht ableiten lassen (Hayes 2007, Grösch 2022).

Prognostische und therapeutische Aspekte zur COX-2-Blockade mit NSAIDs

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zum prognostischen Wert der COX-Expression bei Tumoren tierischen Ursprungs ergab, dass

nur bei bestimmten Tumorentitäten eine Beziehung zwischen der COX-2-Expression und der Überlebenszeit beim Hund existiert. Hierbei handelt es sich um Mamma- und Mastzelltumoren, Melanome, Osteosarkome und Übergangszellkarzinome. Fazit der ►

Cimicoxib

- Orales Coxib (selektiver COX-2-Hemmer; Zulassungsinhaber Vetoquinol)
- Anwendungsgebiete gem. Zulassung (Hund): Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis; perioperatives Schmerzmanagement
- Pharmakokinetik: T_{max} 2–3 h, $t_{1/2}$ 2–4 h; Futter ist ohne relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit; gewebe selektives Verhalten des Wirkstoffes
- Überwiegend hepatischer Metabolismus; primärer Ausscheidungsweg hepatobiliär
- Dosierung: 2 mg/kg/24 h; max. Anwendungsdauer: sechs Monate (Osteoarthritis); längere Anwendungsdauer unter tierärztlicher Kontrolle möglich

Fachinformation (Stand 2016), Jeunesse et al. (2013)

Tab. 1: In-vitro- und In-vivo-Studien (eine Auswahl) mit erfolgreicher Anwendung von NSAIDs bei COX-2-exprimierenden Tumoren oder Tumorzelllinien des Hundes

COX-2-exprimierende Tumoren (Hund)	NSAIDs mit In-vitro-Wirksamkeit	NSAIDs mit In-vivo-Wirksamkeit
Mammakarzinom	Meloxicam, Piroxicam (Knottenbelt et al. 2006) Deracoxib, Piroxicam (Alkan et al. 2012) Carprofen, Piroxicam, Robenacoxib (Yoshitake et al. 2017)	Piroxicam (Knapp et al. 1992) Piroxicam (Souza et al. 2009)
Osteosarkom	Mavacoxib (Pang et al. 2014) Piroxicam (Ong et al. 2016) Carprofen, Tolfenaminsäure (Poradowski und Obminska-Mrukowicz 2019)	Piroxicam (Knapp et al. 1992)
Übergangszellkarzinom (Harnblase)	Piroxicam (Knapp et al. 1995) Carprofen, Piroxicam, Robenacoxib (Yoshitake et al. 2017)	Piroxicam (Knapp et al. 1994) Piroxicam (Mohammed et al. 2002) Deracoxib (McMillan et al. 2011) Firocoxib (Knapp et al. 2013) Piroxicam (Knapp et al. 1992) Piroxicam (Schmidt et al. 2001)
Orales Plattenepithelkarzinom	Piroxicam (Rathore et al. 2014)	Piroxicam (Schmidt et al. 2001)

Zitiert werden klinische Studien ohne kombinierte Chemotherapie und/oder Bestrahlung.

Autoren ist, dass ein hoher COX-2-Level als negativ-prognostischer Faktor für die Überlebenszeit des betreffenden Patienten gilt (Gregório et al. 2021). Obwohl damit die COX-2 als ein wichtiges Therapieziel bestätigt wurde, kann nicht automatisch gefolgert werden, dass allein die COX-2-Blockade ausreicht, um die Überlebenszeit des betroffenen Hundes zu verlängern. Dosis, Anwendungsdauer und antiproliferative Eigenschaften des eingesetzten NSAIDs sollten idealerweise vor dem Einsatz bekannt sein (Argyle 2019, Zappavigna et al. 2020, Gregório et al. 2021).

Bei der metronomischen Chemotherapie werden konventionelle, orale Zytostatika in niedrigen Dosen und in regelmäßigen, kurzen Abständen (z. B. alle 24 Stunden) über einen längeren Zeitraum zusammen mit einem NSAID verabreicht. Dabei werden die für die Spezies Hund zugelassenen NSAID-Dosierungen eingesetzt. Therapieziel ist es, die Mikroumgebung des Tumors via COX-2-Blockade so zu verändern, dass ein antiproliferatives Milieu entsteht. In erster Linie gelingt dies über antiangiogene Mechanismen, die grundlegend für die Tumorversorgung sind (Sauerstoff, Nährstoffe). Eine weitere Strategie, die für den parallelen NSAID-Einsatz spricht, besteht in der Vermeidung oder dem Brechen einer Resistenz gegenüber der Strahlentherapie oder eingesetzten Chemotherapeutika (Gaspar et al. 2018, Argyle 2019, Zappavigna et al. 2020, Schmidt 2022).

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben bestätigt, dass NSAIDs – und hier insbesondere die Coxibe – zusätzliche Eigenschaften besitzen, die COX-2-unabhängig in das Tumorgeschehen eingreifen. COX-2-unabhängige Mechanismen sind z. B. die Zellzyklushemmung, pro-apoptotische Effekte oder die Blockade spezifischer Wachstumsfaktoren. Darüber hinaus wurde deutlich, dass es sich bei diesen Eigenschaften – COX-2-abhängig oder -unabhängig – nicht um einen Klasseneffekt der Coxibe handelte (Grösch et al. 2006, Hayes 2007, Schiffmann et al. 2008). So besaßen humanmedizinisch genutzte Coxibe (Rofecoxib, Etoricoxib) weder in COX-2-exprimierenden noch bei COX-2-negativen Dickdarmkrebszelllinien (Herkunft: Mensch) signifikante antiproliferative Eigenschaften. Celecoxib war wiederum sehr potent. Letzteres besaß zeitweise sogar eine Zulassung für eine

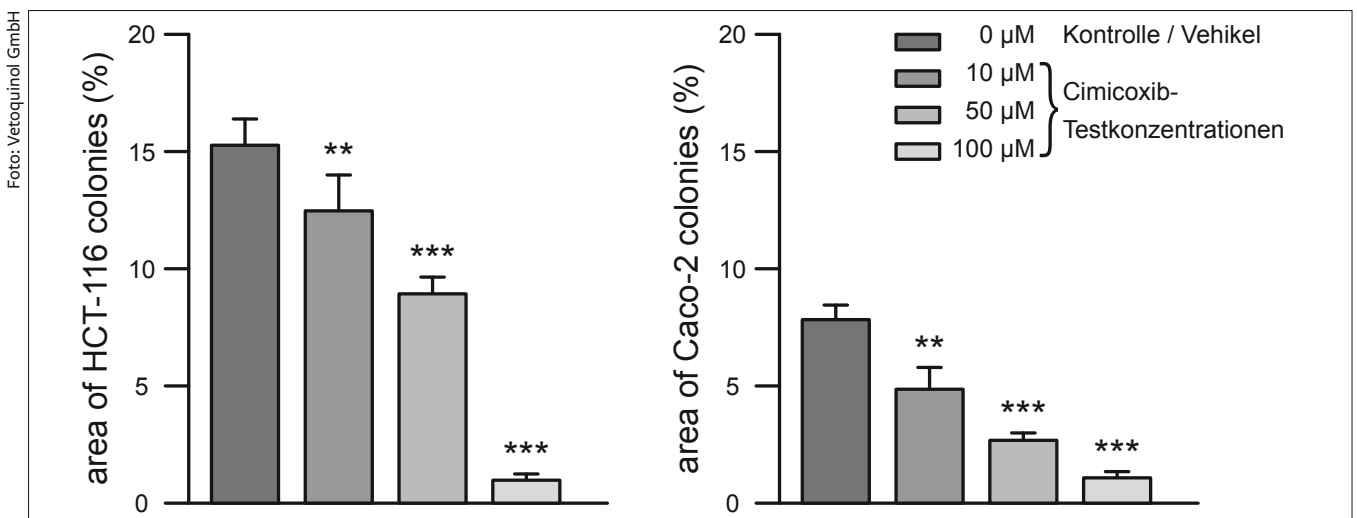


Abb. 2: Antiproliferativer Effekt von Cimicoxib bei COX-2-defizienten (HCT-116) und COX-2-exprimierenden (Caco-2) Tumorzelllinien. ** p < 0,01 bzw. *** p < 0,001 kennzeichnen die Signifikanz zwischen den Cimicoxib- und Vehikel-behandelten (0 μM) Proben.



spezielle Tumorthherapie in der Humanmedizin (familiäre adenomatöse Polyposis – FAP), bevor der Hersteller aus Gründen fehlender Daten in anderen Bereichen die Zulassung zurückzog (Grösch 2019).

NSAIDs in der klinischen Tumorthherapie

Aktuell verwendet die Autorin NSAIDs in den nachfolgenden Situationen der konservativen Tumorthherapie.

Palliativ begleitend: Besonders bei schmerzhaften und/oder entzündlichen Tumoren (z. B. orale Tumoren wie das Plattenepithelkarzinom) erzeugen NSAIDs schnell Entlastung und führen oft zu einer Verbesserung der Lebensqualität und damit auch indirekt zu einer verlängerten Überlebenszeit (Schmidt et al. 2001, Milevoj et al. 2022). Beim Osteosarkom ist das NSAID im Rahmen der multimodalen Analgesie ein wichtiger Bestandteil der konservativen, Gliedmaßen erhaltenden Therapie (Mayer und Grier 2006).

Tumorerkrankungen, die bevorzugt mit einer NSAID-Monotherapie oder in kombinierter NSAID-Therapie, d. h. plus Chemotherapeutika und/oder Bestrahlung, versorgt werden:

- **Urotheliale Tumoren – Übergangszellkarzinom Harnblase** (häufigster Tumor des caninen Harntrakts; ÜKH); **Prostatakarzinom** (selten)

Das ÜKH gilt mit Blick auf die antineoplastische Wirkung von NSAIDs als am besten untersucht (► Tab. 1). Nach Erfahrung der Autorin entsteht der größte Leidensdruck für die Patienten durch die teilweise oder gar vollständige Verlegung der harnableitenden Wege sowie durch die vom Tumor verursachten schmerzhaften Entzündungsreaktionen. Bereits nach der ultrasonografischen Erstdarstellung sorgt der dann beginnende Einsatz von NSAIDs für eine sofortige klinische Besserung bei den Symptomen Strangurie und Hämaturie, nicht selten auch bei der Tumorgroße. Vergleichbares beobachtet die Autorin beim Prostatakarzinom. Auch hier erleichtern schon geringe Reduktionen beim Tumolvolumen den Kotabsatz sichtbar und vermindern bestehenden Tenesmus. In einer retrospektiven Studie von Sorenmo et al. (2004) lebten

Hunde (n = 35), die mit NSAIDs (Carprofen oder Piroxicam) behandelt wurden, signifikant länger als nicht-therapierte Hunde (Median 6,9 vs. 0,7 Monate; $p < 0,0001$).

- **Nasales Adenokarzinom** (häufigster Tumor der caninen Nasenhöhlen)

Obwohl die Strahlentherapie bei dieser Tumorart als Goldstandard gilt, ist die Rezidivrate dennoch hoch. Cancedda et al. (2015) zeigten mit einem direkten Vergleich von alleiniger Strahlentherapie vs. Strahlentherapie plus Firocoxib (oral, 5 mg/kg/24 h), dass die Lebensqualität in der Firocoxib-Gruppe (n = 12) signifikant verbessert wurde ($p = 0,008$). Zudem konnte ein Trend für eine Überlebenszeitverlängerung in der gleichen Gruppe beobachtet werden (244 vs. 335 Tage).

- **Primäres Lungenkarzinom** (seltenes Vorkommen)

Wenn Hunde bereits eine milde bis moderate Dyspnoe im fortgeschrittenen Stadium des Lungenkarzinoms zeigen, können NSAIDs akut eine Verbesserung der respiratorischen Symptomatik bewirken. Die Überlebenszeit im Rahmen einer metronomischen Chemotherapie unter Beteiligung von Piroxicam war im Vergleich zur chirurgischen Intervention signifikant verlängert (Polton et al. 2018).

Wahl des NSAIDs

Für die antineoplastische Therapie bevorzugt die Autorin eines der drei oralen NSAIDs: Meloxicam (präferenzierter COX-2-Hemmer), Firocoxib oder Cimicoxib (beides selektive COX-2-Hemmer). Dabei werden folgende Kriterien herangezogen: Verträglichkeitsaspekte (Daten der Zulassung; Empirie), Evidenzlage bei Tumorerkrankungen (z. B. Firocoxib bei Übergangszellkarzinomen der Harnblase; Cimicoxib bei Osteosarkomen), Dosierbarkeit und Akzeptanz. Zum Einsatz kommt immer die jeweils etablierte, d. h. zugelassene Dosierung beim Hund:

- **Meloxicam** (generisch) gehört wie Piroxicam in die Gruppe der Oxicame. Für Piroxicam – ein humanmedizinisches Antirheumatikum mit selektiver COX-1-Hemmung – liegen vielfältige ►



Studienergebnisse beim Hund vor (► Tab. 1). Meloxicam besitzt jedoch die wesentlich bessere Verträglichkeit mit entsprechender Zulassung beim Hund.

- Für **Firocoxib** (generisch) gibt es kontrollierte Studien insbesondere zum caninen Übergangszellkarzinom der Harnblase (► Tab. 1). Es besitzt nach Erfahrung der Autorin eine gute Verträglichkeit auch in der langfristigen Osteoarthritis-Anwendung (Zulassung: bis zu drei Monate; Verlängerung unter tierärztlicher Kontrolle möglich).
- **Cimicoxib** (Cimalgex®, Vetoquinol, D) besitzt eine gute Verträglichkeit, wobei seine zugelassene Anwendungsdauer bei Osteoarthritis sechs Monate beträgt (Verlängerung unter tierärztlicher Kontrolle möglich). In der Tumorthherapie (ÜKH) und bei der schmerzfokussierten Tumorbegleittherapie ohne Opioid-Einsatz (Osteosarkom) bestehen mit Cimicoxib erste, kontrollierte Erfahrungen beim Hund (Gonzalez Blanco und Ferrol 2014, Monteiro et al. 2018). ■

Ethische Anerkennung

Die Autoren versichern, während des Entstehens der vorliegenden Arbeit die allgemeingültigen Regeln guter wissenschaftlicher Praxis befolgt zu haben.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass im Zusammenhang mit den Inhalten des vorliegenden Manuskriptes keine Interessenkonflikte bestehen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Manuskriptes war Wolf-Rüdiger Feuerstein bei der Vetoquinol GmbH angestellt.

Finanzierung

Diese Arbeit wurde finanziell nicht unterstützt.

Assay zur Zellkoloniebildung – Testsubstanz Cimicoxib

- Validierter Assay (Schiffmann et al. 2008). Durchführung im Auftrag von Vetoquinol im Oktober 2020, Study Report by S. Schiffmann (2021), Fraunhofer Institute for Translational Medicine & Pharmacology (ITMP), Frankfurt a. M.
- Tumorzelllinien: Caco-2 (COX-2 exprimierend), HCT-116 (COX-2-defizient). Herkunft: humanes Colon-Adenokarzinom.
- Kurzbeschreibung: Caco-2 und HCT-116 Zellen wurden mit Cimicoxib in den angezeigten Konzentrationen (► Abb. 2) für acht Tage in einer 6-Well Platte inkubiert. Die Kolonien wurden mit Kresylviolett gefärbt und fotografiert. Danach wurden die Kolonien im gesamten Well mit der Image J Software (Plug-in „Colony Area“) gezählt. Die Area in % wurde berechnet, indem die Anzahl der Pixel mit einem Threshold über 0 auf die gesamte Anzahl der Pixel in dem gleichen Bereich bezogen wurde. Es wurden drei biologische und drei technische Replikate durchgeführt.

Autorenbeitrag

Konzeption oder Design der Arbeit: KW.

Manuskriptentwurf: KW, WRF.

Kritische Revision des Artikels: WRF.

Endgültige Zustimmung der für die Veröffentlichung vorgesehenen

Version: KW, WRF.

Literatur

- Alkan FU, Ustüner O, Bakirel T, Cinar S, Erten G, Deniz G (2012): The effects of piroxicam and deracoxib on canine mammary tumour cell line. *Sci World J* 2012: 976740. DOI 10.1100/2012/976740. Epub 2012 Nov 7.
- Argyle DJ (2019): The use of COX-2 inhibitors in treating cancer: what's the evidence? *Proceedings des ESVO Congress Hofheim, 23–25 May, 38–40.*
- Aronoff DM, Neilson EG (2001): Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 111: 304–315.
- Carmichael S (2011): Clinical use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs); the current position. *Eur J Comp Anm Pract* 21: 171–177.
- Cancedda S, Sabattini S, Bettini G, Leone VF, Laganga P, Rossi F, Terragni R, Gnudi G, Vignoli M (2015): Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound* 56: 335–343.
- Diehm M, Tümsmeyer J (2018): Multimodale Therapie der kaninen Osteoarthritis – aktueller Stand und neue Optionen. *Tierärztl Prax* 46: 337–345.
- Doré M (2011): Cyclooxygenase-2 expression in animal cancer. *Vet Pathol* 48: 254–265.
- Flaherty D (2013): Update on perioperative NSAIDs. *Proceedings des BSAVA Congress, Birmingham 4–7th April 2013, 381–382.*
- Fux D (2021): Schmerzmanagement mit NSAIDs: Von COX-Inhibitoren und selektivem EP4-Rezeptor-Antagonisten. *Kleintiermed* 24: 22–28.
- Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, Queiroga FL (2018): The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs-insight into a modern cancer field. *Vet Comp Oncol* 16: 2–11.
- Gonzalez Blanco J, Ferrol MS (2014): Transitional cell carcinoma with multiple metastases – alternative option to standard chemotherapy. *Poster Presentation, SEVC Congress, Barcelona, 16–18th October 2014.*
- Goodman L, Torres B, Punke J, Reynolds L, Speas A, Ellis A, Budsberg S (2009): Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model. *J Vet Intern Med* 23: 56–62.
- Gregório H, Magalhães TR, Pires I, Prada J, Carvalho MI, Queiroga FL (2021): The role of COX expression in the prognostication of overall survival of canine and feline cancer: A systematic review. *Vet Med Sci* 7: 1107–1119.
- Grösch S (2019): COX-2-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *Proceedings des ESVO Congress Hofheim, 23–25th May 2019, 37.*
- Grösch S (2022): Persönliche Mitteilung.
- Grösch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G (2006): Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 98: 736–747.
- Hayes A (2007): Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three? *Vet Comp Oncol* 5: 1–13.
- Jeunesse EC, Schneider M, Woehrl F, Faucher M, Lefebvre HP, Toutain PL (2013): Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for the determination of a cimicoxib dosing regimen in the dog. *BMC Vet Res* 9: 250.
- Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TC (1992): Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 29: 214–218.



- Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T (1994): Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 8: 273–278.
- Knapp DW, Chan TC, Kuczek T, Reagan WJ, Park B (1995): Evaluation of in vitro cytotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs against canine tumor cells. *Am J Vet Res* 56: 801–805.
- Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, Tan KM, Moore GE, Ramos-Vara JA, Lucroy MD, Greenberg CB, Greene SN, Abbo AH, Hanson PD, Alva R, Bonney PL (2013): Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 27: 126–133.
- Knottenbelt C, Chambers G, Gault E, Argyle DJ (2006): The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. *J Small Anim Pract* 47: 14–20.
- Kongara K, Chambers JP (2018): Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. *Vet Med (Auckl)* 9: 53–61.
- Kukanich B, Bidgood T, Knesl O (2012): Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39: 69–90.
- Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE (1998): Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 27: 568–582.
- Lascelles BD, McFarland JM, Swann H (2005): Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 6: 237–251.
- Lee SJ, Park MK, Shin DS, Chun DS (2017): Variability of the drug response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to cyclooxygenase-2 genetic polymorphism. *Drug Des Devel Ther* 11: 2727–2736.
- Mayer MN, Grier CK (2006): Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *Can Vet J* 47: 707–709.
- McMillan SK, Boria P, Moore GE, Widmer WR, Bonney PL, Knapp DW (2011): Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Am Vet Med Assoc* 239: 1084–1089.
- Milevoj N, Nemeč A, Tozon N (2022): Metronomic chemotherapy for palliative treatment of malignant oral tumors in dogs. *Front Vet Sci* 9: 856399. DOI 10.3389/fvets.2022.856399. eCollection 2022.
- Mohammed SI, Bennett PF, Craig BA, Glickmann NW, Mutsaers AJ, Snyder PW, Widmer WR, DeGortari AE, Bonney PL, Knapp DW (2002): Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res* 62: 356–358.
- Monteiro BP, de Lorimier LP, Moreau M, Beauchamp G, Blair J, Lussier B, Pelletier JP, Troncy E (2018): Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial. *PLoS One* 13: e0207200.
- Murrell J (2018): Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats and dogs. *In Pract* 40: 314–325.
- Musser ML (2022): The role of glucocorticoids and NSAIDs in cancer treatment for dogs and cats. *Today's Vet Pract May/June*: 55–64.
- Ong SM, Saeki K, Tanaka Y, Nishimura R, Nakagawa T (2016): Effects of etoposide alone and in combination with piroxicam on canine osteosarcoma cell lines. *Vet J* 218: 51–59.
- Pang LY, Argyle SA, Kamida A, O'Neill Morrison K, Argyle DJ (2014): The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil®) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet Res* 10: 184.
- Papich MG (2008): An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin Small Anim Pract* 38: 1243–1266.
- Philip M, Rowley DA, Schreiber H (2004): Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 14: 433–439.
- Poradowski D, Obminska-Mrukowicz B (2019): Effect of selected nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the viability of canine osteosarcoma cells of the D-17 line: in vitro studies. *J Vet Res* 63: 399–403.
- Polton S, Rossi F, Laganga P, Vasconi ME, Barbanera A, Stiborova K, Rohrer Bley C, Marconato L (2018): Survival analysis of dogs with advanced primary lung carcinoma treated by metronomic cyclophosphamide, piroxicam and thalidomide. *Vet Comp Oncol* 16: 399–408.
- Rathore K, Alexander M, Cekanova M (2014): Piroxicam inhibits masitinib induced cyclooxygenase 2 expression in oral squamous cell carcinoma cells in vitro. *Transl Res* 164: 158–168.
- Rushfeldt CF, Sveinbjörnsson B, Søreide K, Vonen B (2011): Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 26: 1501–1509.
- Schiffmann S (2021): Investigation to characterize the anti-tumorigenic potential of cimicoxib. Pre-clinical in vitro report. Study ID 122002. Vetoquinol, data on file.
- Schiffmann S, Maier TJ, Wobst I, Janssen A, Corban-Wilhelm H, Angioni C, Geisslinger G, Grösch S (2008): The anti-proliferative potency of celecoxib is not a class effect of coxibs. *Biochem Pharmacol* 76: 179–187.
- Schmidt BR, Glickman NW, DeNicola DB, Gortari AE, Knapp DW (2001): Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218: 1783–1786.
- Schmidt JM (2022): Cyclooxygenase-Inhibitoren. In: Kessler M (Hrsg.), *Kleintieronkologie – Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze*. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 250–253. ▶

Fazit für die Praxis

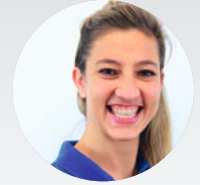
Die therapeutischen Effekte der klassischen NSAIDs (präferenzielle und selektive COX-2-Hemmer) gelten als etabliert, wenn es beispielsweise um die Entzündungs- und Schmerzkontrolle im Rahmen einer Osteoarthritis-Behandlung geht. In der tierärztlichen Öffentlichkeit weniger bekannt sind ihre antiproliferativen Eigenschaften mit Blick auf das Tumorgeschehen. Die erstaunlich umfangreiche Literatur zeigt, dass In-vitro-Daten bereits wertvolle Rückschlüsse auf eine (mögliche) klinische Potenz erlauben. Zudem können mit In-vitro-Studien COX-2-unabhängige oder zytotoxische Effekte eines NSAID identifiziert werden. Ein Klasseneffekt der NSAIDs – und das gilt es zu betonen – besteht allerdings nicht. Vielmehr besitzt oder entbehrt jedes NSAID ein eigenes antineoplastisches Profil in Abhängigkeit der vorliegenden Tumorart.

Wenn es nicht nur aus palliativer Sicht zum Einsatz von NSAIDs kommen sollte, so scheinen selektive COX-2-Hemmer wie Cimicoxib oder Firocoxib eine gute Wahl beim Hund zu sein. Ihre gastrointestinale Verträglichkeit ist vergleichsweise gut (vs. präferenziellen und nichtselektiven COX-2-Hemmern), sodass sie sich auch für den Langzeiteinsatz empfehlen.



- Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W (2008) Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 35: 69–79.
- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE (2001): Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Vet Rec* 148: 441–444.
- Sorenmo KU, Goldschmidt MH, Shofer FS, Goldkamp C, Ferracone J (2004): Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma. *Vet Comp Oncol* 2: 13–23.
- Souza CH, Toledo-Piza E, Amorin R, Barboza A, Tobias KM (2009): Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J* 50: 506–510.
- Yoshitake R, Saeki K, Watanabe M, Nakaoka N, Ong SM, Hanafusa M, Choinirachon N, Fujita N, Nishimura R, Nakagawa T (2017): Molecular investigation of the direct anti-tumour effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a panel of canine cancer cell lines. *Vet J* 221: 38–47.
- Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, Filosa R, Caraglia M (2020): Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *Int J Mol Sci* 21: 2605.

Katja Winger



Von 2005 bis 2011 Studium der Veterinärmedizin an der LMU München. 2014 Promotion an der Medizinischen Kleintierklinik (Abteilung Onkologie) der LMU München. Von 2012 bis 2013 rotierendes Internship und von 2013 bis 2016 Residency-Programm „Medizinische Onkologie“ unter Prof. Hirschberger an der Medizinische Kleintierklinik, LMU München. Aufenthalte zur onkologischen Fortbildung u. a. an der Tierklinik Hofheim und dem Veterinary Teaching Hospital der UC Davis, Kalifornien. Seit 2017 leitende Tierärztin für Onkologie bei der Anicura Stuttgart. Seit 2019 Dipl. ECVIM-CA, Oncology.

Korrespondenzadresse:

Dr. Katja Winger, Anicura Stuttgart, Hermann-Fein-Str. 15, 70599 Stuttgart-Plieningen, katja.winger@anicura.de