

Lornoxicam-assoziierte schwere gastrointestinale Blutungen beim Hund

P. H. Kook, C. E. Reusch

Klinik für Kleintiermedizin, Universität Zürich

Zusammenfassung

Es werden 6 Hunde mit gastrointestinalen Komplikationen infolge Ingestion des nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSA) Lornoxicam beschrieben. Die aufgenommene Dosis variierte zwischen 0.5 bis 5.1 mg/kg KGW (Median 0.63 mg/kg KGW). Der Schweregrad der Blutungsanämien war mittel – bis hochgradig mit Hämatokritwerten zwischen 12–27 % (Median 16 %) und Hypalbuminämien zwischen 12–22 g/l (Median 16 g/l). Bei einem Hund wurden Thrombozytenaggregationsstörungen über 13 Tage, sowie kontinuierliche gastrointestinale Blutungen über 55 Tage nachgewiesen. Die Nierenfunktion war bei allen Hunden unauffällig. Bei 5 von 6 Hunden erforderte der klinische Zustand den zusätzlichen Einsatz von Blutprodukten. Ein Hund mit septischer Peritonitis nach perforiertem duodenalen Ulkus überlebte die kritische Phase und wurde entlassen, musste aber wegen eines Rezidivs (Hämatemesis, Meläna) eingeschläfert werden. Die Hospitalisationsdauer betrug 5–14 Tage (Median 12). Es bestand keine Korrelation zwischen aufgenommener Menge des NSA und Schweregrad der klinischen Zeichen. Lornoxicam führt beim Hund zu schweren, langanhaltenden gastrointestinalen Blutungen und erfordert eine sofortige intensive Therapie.

Schlüsselwörter: Ulzera, Anämie, nicht-steroidale Antiphlogistika, Hund

Severe gastrointestinal bleeding secondary to lornoxicam in the dog

Six dogs with lornoxicam induced severe gastrointestinal bleeding are described. The ingested dose ranged between 0.5 – 5.1 mg/kg BW (median 0.63 mg/kg BW). The severity of the bloodloss anemia was moderate to severe with PCV values ranging between 12–27 % (median 16 %) and serum albumin concentrations between 12–22 g/l (median 16 g/l). One dog had evidence of chronic thrombocytopenia over 13 days and clinicopathologic findings of gastrointestinal bleeding over 55 days. None of the dogs developed kidney injuries. The clinical condition required transfusion of blood products in 5 of 6 cases. One dog with a perforated duodenal ulcer and septic peritonitis survived until discharge but had to be euthanized later on due to recrudescing clinical signs (hematemesis, melena). The median length of hospitalisation was 12 days (5–14). No correlation was seen between the ingested dose and severity of clinical signs. Lornoxicam ingestion leads to severe and longlasting gastrointestinal bleeding in the dog and requires immediate intensive therapy

Keywords: ulcer, anemia, non-steroidal antiphlogistic, dog

Einleitung

Ein Ulkus ist definiert als eine bis auf die Lamina muscularis mucosae oder tiefer reichende lokalisierte Läsion in der Schleimhaut. Oberflächlichere Läsionen werden als Erosionen bezeichnet. Ursächlich für das Entstehen eines Ulkus ist ein Missverhältnis zwischen aggressiven Faktoren (Magensäure, Pepsin, Gallensäuren) und einer Kombination unterschiedlicher gastrischer Schutzmechanismen. Diese umfassen die mukosale Mikrozir-

kulation, die bikarbonatreiche Mukusproduktion, die epitheliale Zellerneuerung und die mukosale Prostaglandinsynthese. Den Prostaglandinen kommt eine Schlüsselrolle in der Protektion der Magenschleimhaut zu, da sie die Mukus- und Bikarbonatsekretion anregen, den mukosalen Blutfluss via Vasodilatation steuern und einen direkt hemmenden Effekt auf die parietale Säuresekretion haben (Mathews, 2010).

Pathophysiologisch werden beim Hund verschiedene Mechanismen (medikamentell, infiltrativ, metabolisch)

224 Originalarbeiten

für das Entstehen gastrointestinaler Ulzerationen unterschieden, wobei nichtsteroidale Antiphlogistika (NSA) alleine oder in Kombination mit Kortikosteroiden zu den häufigsten Ursachen zählen (Neiger, 2009). NSAs schädigen die mukosale Integrität durch Hemmung ihrer prostaglandin-abhängigen Schutzmechanismen. Cyclooxygenasen (COX) sind die wesentlichen Enzyme der Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure, wobei zwischen zwei Isoformen (COX-1 und COX-2) unterschieden wird. Die COX-2-Eicosanoide verursachen die Entzündungsreaktion, während die COX-1 Syntheseprodukte (Prostaglandin E₂) für den Schutz der Magenschleimhaut verantwortlich sind. Eine direkte Korrelation zwischen dem Grad der COX-Inhibition und NSA-induzierter Gastrottoxizität konnte bisher weder klinisch noch experimentell bewiesen werden (Neiger; 2009, Wooten et al., 2009). Neben den gastrointestinalen Läsionen sind beim Hund Toxizitäten vor allem für die Niere, Leber und Thrombozytenfunktion beschrieben (Mathews, 2010). Gastrointestinale Läsionen verursacht durch Lornoxicam (Xefo®, Nycomed Pharma AG), einem humanmedizinischen unselektiven COX-Inhibitor aus der Gruppe der Oxicame, wurden in der Veterinärmedizin bisher noch nicht beschrieben. Lornoxicam hat seit 1997 eine Zulassung und ist seit 2003 in der Schweiz auf dem Markt. Es wird wegen seiner potenten analgetischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften besonders bei entzündlich-rheumatoiden Schmerzen eingesetzt. Als Verabreichungsformen existieren Filmtabletten à 4 und 8 mg. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die unterschiedlichen Schweregrade des klinischen Bildes einer Lornoxicamin-toxikation beim Hund erstmalig zu beschreiben, sowie die behandelnden Tierärzte auf das stark ulzerogene Potential dieses NSAs hinzuweisen.

Anamnese

Eingeschlossen in diese Studie wurden 6 Hunde, die an der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich im Zeitraum zwischen Januar 2005 und März 2010 wegen einer Lornoxicam-assoziierten gastrointestinalen Blutung behandelt wurden. Es waren 6 Rassen (American Pitbull Terrier, Chihuahua, Hannoverscher Schweisshund, Mitterpudel, Mittelschnauzer und ein Schäferhund) vertreten. Das Alter der 4 Rüden (2 kastriert) und 2 Hündinnen (1 kastriert) lag zwischen 9 Monaten und 11 Jahren (Median 3.5 Jahre). Die Auswertung umfasste Anamnese, klinische und labordiagnostische Befunde, Resultate weiterführender Diagnostik, Therapie und Verlauf.

Ergebnisse

Die Mehrzahl der Hunde (5/6) nahm die Tabletten versehentlich auf. Ein Hund wurde aufgrund einer Lahmheit von seinem Besitzer mit Lornoxicam behandelt.

In keinem Fall wurden ein zweites NSA oder zusätzliche Kortikosteroide aufgenommen. Die Menge des aufgenommenen Lornoxicams schwankte zwischen 0.5 und 5.1 mg/kg KGW (Median 0.63 mg/kg KGW). Der Hund mit der höchsten aufgenommenen Dosis erbrach kurze Zeit später zweimal. Die Dauer zwischen Aufnahme des Medikaments und Vorstellung am Tierspital variierte zwischen 1 und 4 Tagen (Median 3 Tage). Alle Hunde wurden initial von einem Privattierarzt untersucht und behandelt. Die Hälfte der Hunde wurde wegen Erbrechen und blutigem Durchfall überwiesen. In einem Fall wurde vor Überweisung vergeblich versucht den Hund erbrechen zu lassen und 10 ml/kg KGW Kristalloide subkutan infundiert. In den übrigen Fällen wurde symptomatisch mit Metronidazol (2), Metoclopramid (2), Antiparasitika (3), Kohletabletten (1), Ranitidin (1) und Bismuth (1) behandelt. In 3 von 6 Fällen stellte sich die vorherige Lornoxicamaufnahme erst in der erweiterten Anamnese am Tierspital heraus, lediglich in einem überwiesenem Fall wurde die vorberichtliche NSA-Aufnahme als ursächlich und potentiell bedrohlich angesehen.

Klinische Untersuchung

Alle Patienten wurden mit gastrointestinalen Symptomen vorgestellt. Hierzu zählten Anorexie (4/6), Durchfall (5/6), Meläna (3/6), Hämatochezia (2/6), Vomititus (4/6) und Hämatemesis (2/6). In der klinischen Untersuchung waren 4 von 6 Hunden apathisch und hatten blasse Schleimhäute. Die Dehydratation wurde bei 4 von 6 Hunden auf 6–8% geschätzt. Bauchschmerzen bei der abdominalen Palpation fielen bei 3 von 6 Hunden auf. Ein Hund war im kompensierten Schock mit einer Tachykardie (140/Min), schwachem Puls, verlängerter kapillärer Rückfüllungszeit und hochgradiger Apathie. Bei 3 Hunden konnte auskultatorisch ein Herzgeräusch (Grad II–III) festgestellt werden. Bei der rektalen Untersuchung wurde bei 3 Hunden Meläna und bei 2 weiteren frisches Blut festgestellt.

Laboruntersuchungen

Hämatologie

Bei Erstvorstellung betrug der Hämatokrit 29–48% (Median 31.5%). Im weiteren Verlauf entwickelten alle Patienten deutliche Blutungsanämien. Tiefste Werte lagen nach 2–8 stationären Tagen (Median 5.5 Tage) bei 12–27% (Median 16%) (Tab. 1). Die Erythrozytenindizes MCV und MCHC waren initial bei allen Hunden im Normbereich, bei 2 von 6 Hunden entwickelte sich im Krankheitsverlauf eine Mikrozytose (MCV 62 und 53 fl; Ref. 64–73) und Hypochromasie (MCHC 32 und 31 fl; Ref. 34–36). Die absoluten Retikulozytenzahlen lagen zwischen 95.000 und 272.850/μl (Median 171.000/μl).

Lornoxicam-assoziierte gastrointestinale Blutungen beim Hund 225

Signalement	Aufgenommene Menge Lornoxicam (mg/kg KGW)	Dauer bis zur Vorstellung am Tierspital (Tage)	Anamnese & Klinik (dominierende Befunde)	Hämatokrit in % bei Eintritt und tiefster Wert (Ref. 42–55)	Plasmaprotein in g/l bei Eintritt und tiefster Wert (Ref. 56–71)	Plasmaalbumin in g/l bei Eintritt und tiefster Wert (Ref. 31–39)	Hospitalisation (Tage)	Verwendete Blutprodukte	Verlauf
Deutscher Schäferhund, m, 9 Monate	3.6 mg	4	Vomitus, Durchfall, Inappetenz, Bauchschmerzen	30 12 (6.Tag)	31	15 12 (6. Tag)	13	2 × Vollblut, 2 × FFP, 2 × humanes Albumin	–Endoskopie (Tag 6): gastrische Erosionen, duodenale Ulzera. –mukosale Blutungszeit an Lefze 7,5 min (3–4 min) an Tag 9 –Kontrollen über 51 Tage nach Entlassung. Hkt 39 %, Alb 28 g/l, TP 55 g/l und guter AZ am 55. Tag nach Aufnahme des NSA.
Mittelpudel, wk, 10 Jahre	0.6 mg	1	Vomitus, Durchfall, Hämatochezie, Anorexie	44 12 (3.Tag)	47 35 (3.Tag)	21 17 (3. Tag)	8	1 × Vollblut	–Hkt 38 %, Alb 20 g/l, TP 49 g/l 6 Tage nach Entlassung –4 Monate später Vorstellung wegen PU/PD; Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus, übrige Laborparameter in der Norm.
Mittelschnauzer, mk, 5 Jahre	0.5 mg	1	Schwäche, Anorexie	29 27 (2.Tag)	51 39 (2. Tag)	24 22 (2.Tag)	5	–	–Hkt 36% , Alb 25 g/l und TP 53 g/l bei Entlassung, guter AZ –Laborwerte 2 Monate später in der Norm
Pitbullterrier, m, 11 Jahre	0.68 mg	4	hgr. Apathie, Amorexie, Hämatemesis, Meläna, Bauchschmerzen, Tachykardie	33 16 (5.Tag)	41 31 (2. Tag)	31 17 (3.Tag)	14	2 × Ec-Konzentrat, 3 × FFP, 2 × humanes Albumin	–Perforiertes Ulkus duodeni, Peritonitis und Sepsis 1 Tag nach Eintritt –Entlassung nach 11 Tagen –Euthanasie 30 Tage nach 1. Eintritt (Hämatemesis, Meläna)
Chihuahua, m, 1 Jahr	5.1 mg	4 bis 5	Vomitus, Meläna	30 23 (7.Tag)	41 39 (3.Tag)	31 16 (7.Tag)	10	1 × FFP, 1 × humanes Albumin	–Kontrolle 12 Tage nach Entlassung, guter AZ, Blutentnahme nicht mehr möglich
Hannoverscher Schweisshund, w, 9 Monate	0.76 mg/	2	Vomitus, Hämatemesis, Anorexie	48 17 (8.Tag)	49 28 (4.Tag)	28 13 (5.Tag)	13	1 × Ec-Konzentrat, 1 × FFP	–Hkt 38%, Alb 28 g/l, TP 54 g/l bei Kontrolle 8 Tage nach Entlassung, guter AZ

Tabelle 1: FFP = gefrorenes Frischplasma / fresh frozen Plasma, EC-Konzentrat = Erythrozytenkonzentrat

Bei der Beurteilung der Blutausstriche fielen Targetzellen (4/6), Anisozytose (3/6), Polychromasie (3/6) und Poikilozytose (3/6) auf. Die Thrombozytenzahlen lagen zwischen 93.000 und 463.000 T/ μ l (Median 157.000 μ l; Ref. 130.000–400.000), wobei 3 Hunde im weiteren Verlauf eine Thrombozytose mit > 500.000 T/ μ l ent-

wickelten. Die Leukozytenzahlen lagen zwischen 8.700 und 28.100 L/ μ l (Median 21.750 μ l; Ref. 4.700–11.300 L/ μ l), wobei 5 Hunde Leukozytosen über 20.000 L/ μ l aufwiesen. Bei allen Tieren wurde ein manuelles Differentialblutbild angefertigt, 4 von 6 Hunden zeigten eine Neutrophilie mit Linksverschiebung, ein Hund eine

226 Originalarbeiten

Neutrophilie ohne Linksverschiebung und ein Hund vermehrte stabkernige neutrophile Granulozyten ohne Erhöhung der absoluten Neutrophilenzahl. Zwei Hunde waren lymphopenisch, ein Hund hatte eine absolute Lymphozytose.

Blutgerinnung

Parameter der plasmatischen Gerinnung (n = 4) waren bei 2 Tieren verlängert. Ein Hund hatte eine isolierte Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) (aPTT 21.6 Sek; Ref. 12.3–16.1), ein zweiter Hund hatte eine verlängerte Prothrombinzeit (12.5 Sek; Ref. 6.3–8.5) und eine verlängerte aPTT (44.3 Sek). Eine Bestimmung der mukosalen Blutungszeit an der Lefze (7.5 Min; Ref. 3–4 Min) und der von-Willebrand-Faktor Konzentration (> 70 %, Ref. 70–100 %) wurde bei einem Hund am 9. Tag post Lornoxicamaufnahme durchgeführt und waren hinweisend auf eine Thrombozytopathie.

Plasmaproteine

Bei Eintritt hatten alle Hunde eine Panhypoproteinämie mit tiefem Plasmaprotein (31–51 g/l, Median 44 g/l) und Hypalbuminämie (15–31 g/l, Median 26 g/l). Die tiefsten Albuminwerte lagen bei 12–22 g/l (Median 16 g/l) (Tab. 1). Keiner der Patienten zeigte erhöhte Leberenzyme, ein Hund mit perforiertem Ulkus und Sepsis hatte eine Hyperbilirubinämie. Keiner der Hunde hatte erhöhte Nierenwerte.

Urin

Bei 5 von 6 Hunden lagen vollständige Urinuntersuchungen vor (Sediment, UPC und Combustick), bei einem Hund wurde nur das spezifische Gewicht gemessen; alle Resultate waren unauffällig.

Aszites

Bei einem Patienten wurde kurz nach Eingangsuntersuchung im Aszitespunktat ein septisches Abdomen (intra-zytoplasmatische Bakterien im Ausstrich) diagnostiziert. Ein weiterer Hund mit hochgradiger Hypalbuminämie (12 g/l) entwickelte stationär ebenfalls Aszites. Die Resultate der Punktatanalyse (Protein < 1 g/l, 200 Zellen/μl) waren vereinbar mit dem verminderten onkotischen Druck.

Bildgebende Befunde

Röntgenologische Untersuchungen wurden in 5 von 6 Fällen angefertigt. Relevante Befunde waren eine geringgradig verminderte abdominale Detailerkennbarkeit und hochgradiger Peritonealguss in je einem Fall. Ultrasonographisch konnte lediglich in einem Fall eine milde

Magenwandverdickung mit geringgradigen Mengen freier Flüssigkeit dargestellt werden, 3 Hunde zeigten eine milde mesenteriale Lymphadenomegalie.

Weiterführende Untersuchungen

Ein Hund mit kontinuierlicher schwerer gastrointestinaler Blutung nach wiederholten Vollbluttransfusionen wurde am 6. Tag endoskopiert. Die Magenschleimhaut zeigte multiple (> 20) bis zu 5 mm grosse, zum Zeitpunkt der Endoskopie nicht blutende Erosionen. Auf der Schleimhaut des Duodenums konnten rund 10 cm distal des Pylorus drei flächige (1–2 cm) mit Fibrin abgedeckte, ebenfalls nicht blutende Ulzera dargestellt werden. Die zwei grösseren Ulzera wurden an ihrem kranialen und kaudalen Rand endoskopisch mit je 2 ml verdünnter Adrenalinlösung (1:10.000) submukosal unterspritzt.

Therapie und Verlauf

Fünf Hunde erhielten eine oder mehrere Blutprodukte beziehungsweise humanes Albumin (Human-Albumin «Behring», 20%-Infusionslösung) (Tab. 1). Die Wahl und Intensität der verschiedenen Therapieformen richtete sich nach dem Ausmass des gastrointestinalen Blutverlustes und wurde individuell vom behandelnden Tierarzt entschieden. Die Grössenordnung der verabreichten Blutprodukte variierte pro Patient von einer einmaligen Vollbluttransfusion bis zu zwei Vollbluttransfusionen sowie drei gefrorenen Frischplasmatransfusionen und zwei Albumintransfusionen im Fall der Peritonitis (Tab. 1). Alle Hunde wurden mit kristalloiden Infusionen, synthetischen Volumensatzmittel (Hydroxyethylstärke), Esomeprazol i.v., Pantoprazol i.v., Sucralfat und Antibiotika behandelt. Drei Hunde erhielten Antiemetika (Maropitant, Metoclopramid, Thiethylperazin). Je ein Hund erhielt ein perorales und ein intravenöses Eisenprodukt. Beim Hund mit septischem Bauchhöhlenerguss wurde in der Coeliotomie ein rund 1 cm grosses perforiertes Ulkus auf der antimesenterialen Seite des proximalen Duodenums gefunden. Im Bauchraum befanden sich viele Futterbestandteile, die serösen Häute waren generalisiert entzündet. Nach Resektion des Ulkus und intensiver Bauchhöhlenlavage wurde eine ösophageale Ernährungssonde gesetzt. Histologisch wurde eine hochgradige transmurale eitrig-nekrotisierende Duodenitis diagnostiziert. Postoperativ produzierte der Hund grosse Mengen Aszites (> 45.000 Zellen, 90 % neutrophile Granulozyten ohne Degeneration oder intrazellulären Bakterien), die septische Cholestase verschlimmerte sich und das Albumin fiel von 22 auf 15 g/l. Das Abdomen wurde am 2. Tag erneut eröffnet und gespült. Das Netz war fest mit der Naht, Teilen der Leber und dem Duodenum verwachsen. Es konnte keine neue Perforation gefunden werden. Der Hund erholte sich klinisch in den nächsten Tagen,

das Albumin stieg unter Therapie auf 23 g/l, die übrigen Blutwerte normalisierten sich. Acht Tage nach der zweiten Bauchspülung wurde der Patient aus finanziellen Gründen mit Esomeprazol und Sucralfat per os entlassen. Zwölf Tage nach Entlassung wurde der Patient erneut im Notdienst wegen Hämatemesis und Meläna vorgestellt und ohne weitere Untersuchungen aus Kostengründen eingeschlafert. Die Besitzer hatten die Magenmedikamente sechs Tage vorher selbstständig abgesetzt.

Diätetisch wurde versucht die Hunde mit Teigwaren und Hüttenkäse anzufüttern, allerdings wurde das Futter individuell nach Vorliebe des Patienten ausgewählt. Der Hund mit dem perforierten Ulkus wurde postoperativ über eine ösophageale Ernährungssonde mit pürierter Schonkost (Convalescence Support, Royal Canin®) ernährt.

Die mediane Hospitalisationsdauer betrug 12 Tage (5–14 Tage); von den überlebenden Hunden wurden 4 klinisch oder labordiagnostisch nachkontrolliert. Hämatokrit und Plasmaproteinkonzentrationen befanden sich bei allen Hunden 8–51 Tage nach Entlassung im stabilen Bereich. Der Patient der insgesamt 51 Tage nachverfolgt werden konnte, wurde wegen seiner deutlichen Mikrozytose und Hypochromasie zusätzlich alle 10 bis 14 Tage beim Privatierarzt mit einem Eisenpräparat i.m. (Anaemex®) behandelt.

Diskussion

Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen durch zugelassene NSAs beim Hund ist unbekannt, lediglich drei grössere Fallsammlungen (Stanton und Bright 1989; Lascelles et al., 2005; Nakagawa et al., 2010) beschreiben NSA-assoziierte Ulzerationen. Die jüngste Studie beschreibt Komplikationen humanmedizinischer NSAs bei 21 Hunden, wobei Paracetamol (n = 10) und Diclofenac (n = 7) die häufigsten NSAs waren (Nakagawa et al., 2010). Im Vergleich zu den hier dokumentierten Fällen waren gastrointestinale Blutungen in der jüngsten Arbeit deutlich weniger relevant, da insgesamt nur 5 geringgradige und 2 mittelgradige Anämien beobachtet wurden. Eine geringgradige Hypalbuminämie lag in einem Drittel der Fälle vor (absolute Laborwerte werden in der Arbeit nicht genannt). Der Zustand der Hunde erforderte in keinem Fall den Einsatz von Bluttransfusionen oder synthetischen Volumenersatzprodukten. Die mediane Hospitalisationsdauer betrug ebenfalls nur 3 Tage im Vergleich zu 12 Tagen in der vorliegenden Arbeit. Lornoxicam scheint im Vergleich zu der aktuellen Publikation aus Giessen (Nakagawa et al., 2010) im Gastrointestinaltrakt deutlich ulzerogener zu wirken.

Der Deutsche Schäferhund war in einer Studie besonders empfänglich für Ibuprofen-induzierte gastrointestinale Ulzerationen (Poortinga und Hungerford, 1998) und interessanterweise handelte es sich bei einem der schwersten Fälle in unserer Arbeit ebenfalls um einen Schäferhund.

Wir konnten bei diesem Hund über 55 Tage klinisch und labordiagnostisch gastrointestinale Blutungen nachweisen. Die aufgenommene Dosis von 3.6 mg/kg KGW war die zweithöchste Dosis aller Hunde, wobei im Fall der höchsten Dosis (5.1 mg/kg KGW) ein Teil des aufgenommenen NSA schnell wieder erbrochen wurde. Lornoxicam wird beim Menschen rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und nach 1–2 Stunden liegen maximale Plasmaspiegel vor, wobei die Absorption bei gleichzeitiger oder vorheriger Nahrungsaufnahme um bis zu 20 % vermindert sein kann (Xefo®, Packungsbeilage). Angaben zu vorheriger Futtermittelaufnahme konnten retrospektiv nicht mehr erhoben werden.

Eine zusätzliche Thrombozytenfunktionsstörung kann eine intestinale Blutung noch verstärken. Die mukosale Blutungszeit bei dem Schäferhund war mit 7.5 Min 9 Tage nach Lornoxicamaufnahme immer noch massiv erhöht. Mehrere *in vitro* und *in vivo* Studien beschreiben Lornoxicam als potenten Inhibitor der Thrombozytenfunktion (Blaicher et al., 2004; Felfernig et al., 2008). Bei durchschnittlicher Lebensdauer eines caninen Thrombozyten von ca. 5.5 Tagen (Dale et al., 1996) impliziert dieser Befund eine deutlich verlängerte Halbwertszeit des aufgenommenen Oxicams.

Ein weiterer Grund für die stark ulzerogene Wirkung könnte die Kombination aus hoher Plasmakonzentration und niedrigem Serumalbumin sein, da der Grossteil des sonst stark proteingebundenen Medikaments dann in seiner freien Form vorliegt (Kinawi und Siebler, 1988). Albengres und Mitarbeiter (1993) vermuten, dass der Hauptgrund individueller Oxicamtoxizität beim Menschen durch die Existenz natürlicher vorkommender Albuminmutationen mit ungenügender Bindung an die Oxicame begründet sein kann. Gut dokumentiert dahingegen ist die advers additive Wirkung zeitgleich applizierter Kortikosteroide und NSAs auf die Magenschleimhaut beim Hund (Dow et al., 1990; Lascelle et al., 2005). Keiner unsere Hunde erhielt zusätzlich ein zweites NSA oder Kortikosteroid.

Bei 2 Hunden war das Duodenum die hauptsächliche Lokalisation der intestinalen Blutung. Im Fall des Schäferhundes können weiter distal gelegene, endoskopisch nicht darstellbare Läsionen, im Fall des Pitbullterriers zusätzliche gastrische Ulzera nicht vollständig ausgeschlossen werden, da eine intraoperative Palpation Ulzera nicht mit Sicherheit ausschliesst. Diese Resultate unterstreichen die Notwendigkeit bei Endoskopien zur Lokalisation einer Blutungsquelle in jedem Fall auch das erreichbare Duodenum zu untersuchen. Die in der Humanmedizin bei oberen gastrointestinalen Blutungen erfolgreich eingesetzte submukosale Adrenalininjektion (Tekant et al., 1995) wurde beim Schäferhund ebenfalls angewandt. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist in der Kleintiermedizin aber bisher noch nicht untersucht worden.

Lediglich bei einem Hund konnte ultrasonographisch der unspezifische Befund einer verdickten Magenschleimhaut dokumentiert werden. Der Wert dieser Abklärungen

228 Originalarbeiten

liegt vielmehr im Ausschluss zeitgleicher oder zusätzlicher Erkrankungen (zB. linearer Fremdkörper) und der Kontrolle auf einen Erguss. Ergüsse sollten immer aspiriert werden um über die Punktatanalyse ein septisches Abdomen auszuschliessen.

Therapie der Wahl bei gastrointestinalen Ulzerationen ist die gastrische Säureelimination mit intravenösen Protonenpumpenhemmern (Steiner, 2008). Die in der Praxis immer noch häufig eingesetzten H₂-Blocker wie Ranitidin können nicht mehr empfohlen werden, da ihr Effekt auf den intragastrischen pH beim Hund in einer jüngeren Studie vergleichbar mit NaCl war (Bersenas et al., 2005). Der klinische Zustand von 5 Hunden erforderte den zusätzlichen Einsatz von Blutprodukten. Die Indikationen für den Einsatz wurden klinisch gestellt, wobei der Einsatz des gefrorenen Frischplasmas (FFP) unter dem Aspekt der Gabe von Alpha-2-Makroglobulinen zur Metaphylaxe potentieller bakterieller intestinaler Translokationen stand. Der einzige Patient mit alleiniger kolloidaler Unterstützung (FFP, humanes Albumin) ohne Erythrozytentransfusion war der einjährige Chihuahua, dessen tiefster Hämatokrit noch über 20%, dessen Albumin aber bei 15

g/l lag (Tab.1). Der Einsatz humaner Albuminlösungen ist nicht unumstritten, da teils letale immunologische Typ III Reaktionen, als auch anaphylaktische Reaktionen nach wiederholter Gabe beschrieben sind (Francis et al., 2007; Martin et al., 2008). Es wird momentan davon ausgegangen, dass kritisch kranke Hunde deutlich weniger immunologische Reaktionen zeigen. Die Besitzer der hier auf diese Weise behandelten Hunde wurden vor Applikation auf die potentiellen Komplikationen hingewiesen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Hunde auf unterschiedliche Dosen von Lornoxicam mit massiven gastrointestinalen Blutungen reagieren und trotz Intensivtherapie perforierende Ulzera mit septischem Abdomen möglich sind. Diese Hunde sollten unverzüglich stationär aufgenommen und neben der allgemeinen Stabilisierung mit parenteralen Protonenpumpenhemmern und Sucralfat per os behandelt werden. Regelmässige klinische und labordiagnostische Kontrollen bestimmen den weiteren Verlauf des Patienten. Nach Bekanntwerden einer Lornoxicamaufnahme sollte in jedem Fall therapiert werden, auch wenn erste Blutuntersuchungen noch unauffällig sind.

Hémorragies gastro-intestinales graves chez le chien associée au Lornoxicam

On décrit les complications intestinales présentées par 6 chiens, suite à l'ingestion de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) Lornoxicam. La dose absorbée variait de 0.5 à 5.1 mg / par kg PC (moyenne 0.63 mg / kg PC). La gravité de l'anémie hémorragique allait de moyenne à élevée avec des valeurs d'hématocrite situées entre 12 et 27% (moyenne 16%) et une hypoalbuminémie entre 12 et 22 g/l (moyenne 16 g / l). L'agrégation thrombocytaire d'un des chiens a été perturbée pendant 13 jours. La fonction rénale était sans particularité chez tous les chiens. Chez 5 des 6 chiens, l'état clinique a nécessité l'emploi de substituts du sang. L'un des chiens, qui souffrait d'une péritonite sceptique suite à un ulcère perforé, a survécu à la phase critique et a été rendu à ses propriétaires mais a dû être euthanasié suite à une récurrence (hémémé-sise, méléna). La durée d'hospitalisation a été de 5 à 14 jours (moyenne 12). Il n'y avait pas de corrélation entre la quantité de l'AINS ingérée et la gravité des symptômes cliniques. Le Lornoxicam conduit chez le chien à des saignements gastro-intestinaux de longue durée et nécessite un traitement intensif.

Lornoxicam associato ad una grave emorragia gastrointestinale nei cani

Vengono qui descritti 6 casi di cani con complicazioni gastrointestinali dopo l'ingestione del farmaco antiflogistico non-steroido (FANS) Lornoxicam. La dose assorbita era compresa tra 0.5 e 5.1 mg/kg di peso corporeo (in media 0.63 mg/kg di peso corporeo). La gravità dell'anemia oscillava tra moderata a grave, con un valore di ematocrito tra 12 e 27% (mediamente 16%) e ipoalbuminemia tra 12 e 22 g/l (mediamente 16 g/l). L'aggregazione piastrinica di un cane è stato disturbata durante 13 giorni. La funzione renale era normale in tutti i cani. In 5 dei 6 cani, le condizioni cliniche hanno richiesto l'uso aggiuntivo di sostituti del sangue. Un cane con peritonite settica dopo ulcera perforata era sopravvissuto al periodo critico ed è stato dimesso, ma a causa di una recidiva si è dovuto sopprimere (ematemesi, melena). La degenza in ospedale si situava tra 5 e 14 giorni (mediamente 12). Non c'era alcuna correlazione tra quantità assunta di FANS e la gravità dei sintomi clinici. Lornoxicam conduce nei cani a gravi e prolungate emorragie gastrointestinali e necessita di una terapia intensiva.

Literatur

Albengres E., Urien S., Barre J., Nguyen P., Bree F., Jolliet P., Tillement J.P., Tsai R.S., Carrupt P.A., Testa B.: Clinical pharmacology of oxicams: new insights into the mechanisms of their dose-dependent toxicity. *Int. J. Tissue React.* 1993,15:125–34.

Bersenas A.M., Mathews K.A., Allen D.G., Conlon P.D.: Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole, and omeprazole on intragastric pH in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2005,66:425–431.

Blaicher A.M., Landsteiner H.T., Al-Falaki O., Zwerina J., Volf I., Gruber D., Zimpfer M., Hoerauf K.: Acetylsalicylic acid, diclofenac, and lornoxicam, but not rofecoxib, affect platelet CD 62 expression. *Anesth. Analg.* 2004,98:1082–1085.

Lornoxicam-assoziierte gastrointestinale Blutungen beim Hund 229

Dale G.L., Wolf R.F., Hynes L.A., Friese P., Burstein S.A.: Quantitation of platelet life span in splenectomized dogs. *Exp. Hematol.* 1996,24:518–523.

Dow S.W., Rosychuk R.A., McChesney A.E., Curtis C.R. *Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs.* *Am. J. Vet. Res.* 1990,51:1131–1138.

Felfernig M., Salat A., Kimberger O., Gradisek P., Müller M.R., Felfernig D.: Preemptive analgesia by lornoxicam-an NSAID-significantly inhibits perioperative platelet aggregation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008,25:726–731.

Francis, A.H., Martin, L.G., Haldorson, G.J., Lahmers, K.K., Luther, T.Y., Alperin, D.C., Hines, S.A.: Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007,230:873–879.

Kinawi A., Siebler D.: The binding of oxicam derivatives to human serum albumin. *Arzneimittelforschung.* 1988,38:1089–1092.

Lascelles B.D., Bliklager A.T., Fox S.M., Reece D.: Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005,227:1112–1117.

Martin, L.G., Luther, T.Y., Alperin, D.C., Gay, J.M., Hines, S.A.: Serum antibodies against human albumin in critically ill and healthy dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008,232:1004–1009.

Mathews K. A.: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Analgesics. In: *Textbook of Veterinary*

Internal Medicine. Eds. S. J. Ettinger und E. C. Feldmann, WB Saunders, Philadelphia, 2010, 608–615.

Nakagawa J., Jansen N., Moritz A., Neiger R.: Nebenwirkungen durch nicht zugelassene nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) bei 21 Hunden. *Kleintierpraxis* 2010,55: 364–370.

Neiger R.: Gastric Ulceration. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV.* Eds. J.D. Bonagura, D. C. Twedt, WB Saunders, Philadelphia 2009, 497–501.

Poortinga E.W., Hungerford L.L.: A case-control study of acute ibuprofen toxicity in dogs. *Prev. Vet. Med.* 1998,35:115–124.

Stanton M.E., Bright R.M.: Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *J. Vet. Intern. Med.* 1989;3:238–244.

Steiner J.M.: *Small Animal Gastroenterology.* Ed. J.M. Steiner, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. Hannover, 2008, 294–298.

Tekant Y., Goh P., Alexander D.J., Isaac J.R., Kum C.K., Ngoi S.S.: Combination therapy using adrenaline and heater probe to reduce rebleeding in patients with peptic ulcer haemorrhage: a prospective randomized trial. *Br. J. Surg.* 1995, 82: 223–226.

Wooten J.G., Bliklager A.T., Marks S.L., Law J.M., Graeber E.C., Lascelles B.D.: 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.* 2009,70:1243–1249.

Korrespondenz

Dr. med. vet. Peter H. Kook
Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA
Klinik für Kleintiermedizin
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Winterthurerstr. 260
CH-8057 Zürich
Fax: + 49 (0)44 635 89 30
E-Mail: peterhendrikkook@gmail.com

Manuskripteingang: 27. Mai 2010
Angenommen: 20. Oktober 2010