

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden klinischen randomisierten und placebokontrollierten Blindstudie wurden antinozizeptive Effizienz und klinische Toleranz des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Carprofen, des partiellen Opioid-Agonisten Buprenorphin sowie des Opioid-Agonisten Levomethadon in Kombination mit dem Parasympatholytikum Fenpipramid (L-Polamivet<sup>®</sup>) im Rahmen einer fünftägigen postoperativen subkutanen Applikation bei Katzen nach chirurgischer Frakturversorgung evaluiert.

Carprofen wurde mit einer Initialdosis von 4 mg/kg KG bei Extubation, gefolgt von einem Drittel der Dosis dreimal täglich appliziert. Buprenorphin wurde mit Einzeldosen von 0.01 mg/kg KG bei Extubation sowie nachfolgend dreimal täglich verabreicht, Levomethadon (L-Polamivet<sup>®</sup>) nach demselben Schema in einer Dosierung von jeweils 0,3 mg/kg KG eingesetzt. Untersuchungen erfolgten präoperativ, am Tag der Operation bis 8 Stunden postoperativ sowie an den darauffolgenden vier Tagen jeweils vormittags eine Stunde nach Applikation des Analgetikums resp. Placebos sowie nachmittags eine Stunde vor der erneuten Gabe.

Gemessen an der mechanischen nozizeptiven Schwelle des traumatisierten Gewebes, der Belastung der betroffenen Gliedmaße, der Futtermaufnahme, der Plasma-Glukose- und Kortisolkonzentrationen sowie der Schmerzbeurteilung mittels visueller Analogskala und multifaktorieller numerischer Schätzskala wies Carprofen eine überragende antinozizeptive Effizienz im Vergleich zu beiden Opioid-Analgetika auf, von denen sich Levomethadon dem Buprenorphin analgetisch überlegen zeigte. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnte für alle drei überprüften Wirkstoffe gemessen an der visuellen Analogskala, dem sensitivsten Schmerzparameter, eine deutliche analgetische Wirksamkeit ermittelt werden. Die mit Carprofen therapierten Katzen zeigten eine raschere postoperative Erholung im Vergleich zur Placebo-Gruppe ebenso wie zu den Opioid-Gruppen, ferner ergaben sich Hinweise auf eine antipyretische und antiinflammatorische Wirkung des Carprofens.

Unter Abwesenheit einer Anästhetikawirkung konnten für Buprenorphin und Levomethadon vereinzelt sedative Effekte, für Levomethadon zudem mitunter zentrale Erregungserscheinungen beobachtet werden, deren Abschwächung im Verlaufe des Beobachtungszeitraumes eine Toleranzentwicklung vermuten läßt. Levomethadon resp. L-Polamivet® erzeugte zudem eine ausgeprägte Mydriasis.

Weder klinisch noch labordiagnostisch bestanden Hinweise für relevante atemdepressive Effekte der Opioid-Analgetika oder für bedeutende renale, gastrointestinale, hepatische oder kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen aller angewandten Analgetika. Das abrupte Absetzen des Levomethadons zeigte sich nicht mit einem Abstinenzsyndrom assoziiert.

Die hier gewählten Dosierungsschemata bleiben pharmakokinetisch abzusichern und insbesondere die therapeutische Breite des analgetisch hoch wirksamen Carprofens bei repetitiver Anwendung sowie präoperativer Applikation an Katzen ebenso wie seine mögliche COX-2 Selektivität in feline Testsystemen sollten in weiterführenden Untersuchungen evaluiert werden.

## 6. SUMMARY

**Andrea Möhlenhoff**

**Antinociceptive efficacy and clinical tolerance of carprofen, levomethadone and buprenorphine during a 5-day administration in cats for postoperative pain relief**

This clinical randomized and placebo-controlled blinded study was carried out to evaluate the antinociceptive efficacy and clinical tolerance of the nonsteroidal anti-inflammatory drug carprofen, the partial opioid agonist buprenorphine as well as the opioid agonist levomethadone in combination with the parasympatholytic agent fempipramide (L-Polamivet®) during a 5-day postoperative subcutaneous application in cats after surgical fracture repair.

Carprofen was administered upon extubation at an initial dose of 4 mg/kg body weight, followed by an application of one third of the dose three times per day. Buprenorphine was administered in a single dose of 0.01 mg/kg body weight upon extubation and subsequently three times per day, levomethadone (L-Polamivet®) was applied according to the same scheme at a dosage of 0.3 mg/kg body weight each time. Examinations were carried out prior to surgery, on the day of surgery up to 8 hours after extubation as well as on the following four days in the mornings one hour after application of the analgesics or of the placebo and in the afternoon one hour before the next administration.

Based on the mechanical nociceptive threshold of the traumatized tissue, the strain on the limbs affected, the food intake, the concentrations of plasma glucose and cortisol as well as the assessment of pain by means of a visual analogue scale and a multifactorial numerical rating scale, carprofen showed an outstanding antinociceptive efficacy compared to the two opioid analgesics, whereby with regard to analgesia levomethadone showed better results than buprenorphine. Compared to the placebo group, a significant analgesic efficacy could be determined for all three substances tested based on the visual analogue scale being the most

sensitive parameter. The cats treated with carprofen showed a faster postoperative recovery in comparison with the placebo group and the opioid groups. Furthermore, some antipyretic and an anti-inflammatory effect of carprofen could be observed.

In absence of an anesthetic effect, sedative effects could be observed occasionally for buprenorphine and levomethadone and, in addition, symptoms of central excitation could be determined from time to time in the case of levomethadone. Due to the attenuation of these symptoms during the observation period, a tolerance development may be assumed.

Furthermore, L-Polarivid<sup>®</sup> created a marked mydriasis. Moreover, there was no indication of any relevant respiratory depressive effects of the opioid analgesics nor of any renal, gastrointestinal, hepatic or cardio-vascular undesired effects of all analgesics applied, neither from a clinical nor from a laboratory-diagnostic point of view. The abrupt discontinuation of the levomethadone treatment did not prove to be associated with a syndrome of abstinence.

The dosing regimes chosen in this study need to be validated pharmacokinetically, and especially the safety of the analgesically highly effective carprofen in repetitive and in pre-operative administration in cats as well as its possible COX-2 selectivity in feline test systems should be evaluated in further studies.