

Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Torasemid im Vergleich zu Furosemid
zur Therapie der chronischen Herzerkrankung
bei der Katze**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Alisa Hartmann
Tierärztin aus Kiel

Berlin 2023
Journal-Nr.: 4387

**Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Torasemid im Vergleich zu Furosemid zur Therapie der chronischen Herzerkrankung
bei der Katze**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Alisa Hartmann

Tierärztin

aus Kiel

Berlin 2023

Journal-Nr.: 4387

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter: PD Dr. Marianne Skrodzki
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Bäumer

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

cats, heart disease, chronic diseases, pharmacology, therapy, drugs, furosemide,
antihypertensive agents, efficacy

Tag der Promotion: 15.02.2023

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-203-9

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2023

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2023 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie

Inhalt

Inhalt	I
Abbildungen	V
Tabellen	IX
Abkürzungen	XI
1. Einleitung	1
2. Literatur	3
2.1. Die Niere	3
2.2. Hypertension	4
2.3. Ausgewählte Elektrolyte	5
2.3.1. Kalium	5
2.3.2. Magnesium	6
2.3.3. Natrium und Chlorid	7
2.4. Medikamente	8
2.4.1. Diuretika	8
2.4.1.1. Schleifendiuretika	8
2.4.1.1.1. Furosemid	9
2.4.1.1.2. Torasemid	10
2.4.2. β-Rezeptorblocker	16
2.4.3. ACE-Inhibitoren	17
2.4.4. Thrombozytenaggregationshemmer	18
2.4.5. Calciumsensitizer	19
2.4.6. Calciumkanalblocker	20
2.4.7. Herzglykoside	21
2.5. Herzerkrankungen der Katze	21
2.5.1. Ventrikelseptumdefekt (VSD)	22
2.5.2. Atriumseptumdefekt (ASD)	23
2.5.3. Aortenstenose	24

2.5.4.	Herzmuskelerkrankungen.....	25
2.5.4.1.	Hypertrophe Herzmuskelerkrankungen.....	25
2.5.4.2.	Restriktive Kardiomyopathie.....	27
2.5.4.3.	Dilatative Kardiomyopathie.....	28
2.5.4.4.	Unklassifizierbare Kardiomyopathie.....	28
2.5.5.	Klassifizierung der Stadien der Kardiomyopathie.....	28
2.6.	Ausgewählte Laborparameter.....	29
2.6.1.	Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA).....	29
2.6.2.	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-ProBNP).....	30
2.6.3.	Troponin I.....	32
2.6.4.	Thyroxin.....	33
3.	Tiere und Methoden.....	35
3.1.	Patientenauswahl.....	35
3.1.1.	Einschlusskriterien.....	35
3.1.2.	Ausschlusskriterien.....	36
3.1.3.	Retrospektiv.....	36
3.1.4.	Prospektiv.....	37
3.2.	Patientengut.....	37
3.2.1.	Signalement.....	37
3.2.2.	Anamnese.....	38
3.3.	Untersuchungen.....	41
3.3.1.	Kardiologischer Untersuchungsgang.....	41
3.3.1.1.	Auskultation.....	42
3.3.2.	Blutdruckmessung.....	42
3.3.3.	Elektrokardiogramm.....	43
3.3.4.	Röntgen.....	43
3.3.5.	Echokardiographie.....	46
3.3.6.	Blutprobenentnahme.....	49
3.3.7.	Labor.....	50

3.4.	Gruppeneinteilung	50
3.5.	Untersuchungsablauf	52
3.6.	Medikamente	54
3.7.	Datenerfassung und -verarbeitung	54
3.8.	Ethikstatement	54
3.9.	Statistik	54
4.	Ergebnisse	57
4.1.	Vergleich der Behandlungsgruppen	57
4.1.1.	Signalement	57
4.1.2.	Anamnese	60
4.1.3.	Allgemeinuntersuchung	65
4.1.4.	Röntgen	67
4.1.5.	Echokardiographie	75
4.1.6.	Elektrokardiogramm	89
4.1.7.	Blutdruckmessung	91
4.1.8.	Labor	93
4.2.	Diagnosen	104
4.2.1.	Komorbiditäten	105
4.3.	Therapie	107
4.4.	Verlauf	111
4.5.	Überleben und Follow-up	112
5.	Diskussion	115
5.1.	Patientenpopulation und Befunde vor Therapiebeginn	115
5.2.	Untersuchungsbefunde im Behandlungsverlauf	118
5.3.	Limitationen der Studie und methodische Einschränkungen	123
5.4.	Fazit	125
6.	Zusammenfassung	127
7.	Summary	129
8.	Literaturverzeichnis	131

Inhalt

Anhang	153
Publikationen.....	157
Interessenskonflikte.....	158
Danksagung	159
Selbstständigkeitserklärung.....	160

Abbildungen

Abbildung 1 - Katze mit angelegten EKG-Elektroden in rechter Seitenlage	43
Abbildung 2 - Thoraxaufnahme einer 5 Jahre alten, weiblichen Maine-Coon-Katze mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) im laterolateralen Strahlengang mit Kardiomegalie, Stauung der Lungenvene und typischer steiler kaudaler Herzsilhouette (Gruppe Tora, Behandlungstag 5).....	44
Abbildung 2a - Dieselbe laterolaterale Thoraxaufnahme mit Einzeichnung der gestauten Lungengefäße (Arterie in rot, Vene in blau) sowie beispielhafter Messung des Vertebral Heart Score (hier 8,6).....	45
Abbildung 3 - Thoraxaufnahme einer 7 Jahre alten, weiblichen Perserkatze mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) im ventrodorsalen Strahlengang mit klassischer Valentinsherzform (Gruppe Umgestellt, 4 Monate nach Therapiebeginn)	45
Abbildung 4 - Messmethode 'leading edge to trailing edge' (Kobayashi et al. 2014)	47
Abbildung 5 - Graduierung des Refluxes über der Mitralklappe (1+ = geringgradig, 2+ = mittelgradig, 3+ = hochgradig) (Mobile Health Knowledge - Echocardiography 2022) .	47
Abbildung 6 - Messung des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta (LA:Ao) (längs) einer 14 Jahre alten, weiblichen Europäisch Kurzhaar Katze (EKH) mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM), LA:Ao mit 1:1,65 vergrößert (Gruppe Tora, Behandlungstag 1).....	48
Abbildung 7 - Messung des Verhältnisses linkem Atrium zu Aorta (LA:Ao) (quer) bei derselben Katze, auch in dieser Schnittebene LA:Ao mit 1:1,69 vergrößert (Gruppe Tora, Behandlungstag 7)	48
Abbildung 8 - Linksventrikuläre Studie einer 15 Jahre alten, weiblichen Europäisch Kurzhaar Katze (EKH) mit Hypertrophie des Kammerseptums (HCM, IVSd 5,53 mm) (Gruppe Umgestellt, Behandlungstag 31)	49
Abbildung 9 - Alter in Jahren bei Beginn des jeweiligen oralen Schleifendiuretikums.	58
Abbildung 10 – Gewichtsveränderung in % innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn im Gruppenvergleich, schwarze Referenzlinie bei 0%	60
Abbildung 11 - Laterolaterale Thoraxaufnahme einer 9 Jahre alten, männlichen Europäisch Kurzhaar Katze mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) mit hochgradigem Lungenödem (Gruppe Furo, vor Therapiebeginn).....	68
Abbildung 12 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katzen mit geringgradigem Lungenödem (Gruppe Furo, Behandlungstag 8)	69

Abbildung 13 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katze mit mittelgradigem Lungenödem (Gruppe Umgestellt, 8 Monate nach Therapiebeginn)	69
Abbildung 14 - Ödemschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Furo	70
Abbildung 15 - Ödemschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Tora	71
Abbildung 16 - Ödemschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Umgestellt.....	71
Abbildung 17 - Laterolaterale Thoraxaufnahme einer 5 Jahre alten, weiblichen Maine-Coon-Katze mit hypertropher Kardiomyopathie und hochgradigem Thoraxerguss (Gruppe Tora, vor Therapiebeginn).....	72
Abbildung 18 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katze mit mittelgradigem Thoraxerguss (Gruppe Tora, Behandlungstag 1)	72
Abbildung 19 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katze mit geringgradigem Thoraxerguss (ventral) (Gruppe Tora, Behandlungstag 5).....	73
Abbildung 20 - Ergussschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Furo	74
Abbildung 21 - Ergussschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Tora	74
Abbildung 22 - Ergussschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Umgestellt.....	75
Abbildung 23 - Streudiagramm Verhältnis linkes Atrium zu Aorta (LA:Ao) an Tag 0, schwarze Linie markiert Referenz $\leq 1:1,5$, blaue Linie Median Gruppe Furo, hellgrüne Linie Median Gruppe Tora, dunkelgrüne Linie Median Gruppe Umgestellt	76
Abbildung 24 - Thrombus im linken Aurikel (schwarzer Pfeil) einer 3 Jahre alten, männlichen Maine-Coon-Mischlingskatze mit hypertropher Kardiomyopathie (Gruppe Furo, vor Therapiebeginn)	77
Abbildung 25 - Erythrozytensludge im linken Atrium (schwarzer Pfeil) derselben Katze (Gruppe Furo, Behandlungstag 2).....	77
Abbildung 26 - Verhältnis linkes Atrium zu Aorta (LA:Ao) im Behandlungsverlauf im Vergleich, schwarze Linie markiert Referenzbereich ($<1:1,5$)	79
Abbildung 27 - Messung der Kontraktionskraft des linken Atriums (LA FS) in % bei einer 12 Jahre alten, männlichen Maine-Coon-Mischlingskatze mit hypertropher Kardiomyopathie (Gruppe Umgestellt, Behandlungstag 7) (siehe auch Tab. 17).....	80
Abbildung 28 – Ventrikeldurchmesser in Diastole (LVIDd) in mm im Behandlungsverlauf, schwarze Linien markieren Referenzbereich zwischen 11,2 und 14,5 mm.....	83
Abbildung 29 - Dicke der linkventrikulären Hinterwand in Diastole (LVPWd) in mm an Tag 0 und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert Referenzbereich < 5 mm	84

Abbildung 30 - Dicke des interventrikulären Septums in Diastole (IVSd) in mm an Tag 0 im Gruppenvergleich und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn, schwarze Linie markiert Referenzbereich < 5 mm	84
Abbildung 31 - Kontraktionskraft (FS) in % an Tag 0 und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn im Gruppenvergleich, schwarze Linien markieren Referenzbereich zwischen 22 und 47%	85
Abbildung 32 – Verteilung der Katzen der 3 Behandlungsgruppen über die ACVIM-Stadien B1 bis D	89
Abbildung 33 – Blutdruckmessergebnisse (systolisch) in mmHg im Gruppenvergleich im Therapieverlauf, schwarze Linie markiert obere Referenz bei 160 mmHg	92
Abbildung 34 – Streudiagramm Kaliummesswert an Tag 0 in mmol/l im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert untere Referenz bei 3,6 mmol/l	93
Abbildung 35 - Kaliummesswert in mmol/l im Behandlungsverlauf, schwarze Linien markiert untere Referenz	94
Abbildung 36 - Streudiagramm Kreatininmesswert an Tag 0 in µmol/l im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert obere Referenz bei 168 µmol/l	96
Abbildung 37 - Kreatininmesswert in µmol/l im Behandlungsverlauf, schwarze Linie markiert obere Referenz	97
Abbildung 38 - Streudiagramm Harnstoffmesswert in mmol/l an Tag 0 im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert obere Referenz bei 11,3 mmol/l	98
Abbildung 39 - Harnstoffmesswert in mmol/l im Behandlungsverlauf, schwarze Linie markiert obere Referenz	99
Abbildung 40 - Verlauf SDMA in µg/dl, blaue Linien Gruppe Furo hellgrüne Linien Gruppe Tora, dunkelgrüne Linien Gruppe Umgestellt (schwarze Referenzlinie bei 14 µg/dl)	102
Abbildung 41 - Verlauf kardiales Troponin I in 0,06ng/ml, blaue Linien Gruppe Furo, hellgrüne Linien Gruppe Tora, dunkelgrüne Linien Gruppe Umgestellt (schwarze Referenzlinie bei 0,06 ng/ml)	103
Abbildung 42 - Verlauf NT-proBNP in pmol/l, blaue Linien Gruppe Furo, hellgrüne Linien Gruppe Tora, dunkelgrüne Linien Gruppe Umgestellt (schwarze Referenzlinie bei 100 pmol/l)	104
Abbildung 43 - Kaplan-Meier-Kurve Überleben im Gruppenvergleich.....	113

Tabellen

Tabelle 1 - Stadien der Kardiomyopathie nach ACVIM Consensus Statement 2020	29
Tabelle 2 - Einteilung der Altersgruppen	38
Tabelle 3 – Bekannte Vorerkrankungen bei 69 Katzen (mehrfach Nennungen möglich)	39
Tabelle 4 – Vorbehandlungen ausgenommen Schleifendiuretika bei 69 Katzen (mehrfach Nennungen möglich)	40
Tabelle 5 – Symptome bei 69 Katzen nach Angaben der Besitzer (mehrfach Nennungen möglich)	41
Tabelle 6 - Graduierung Lungenödem und Thoraxerguss im laterolateralen Strahlengang	46
Tabelle 7 - Behandlungsgruppen	50
Tabelle 8 - Dosisgruppen	51
Tabelle 9 - Ablaufplan	53
Tabelle 10 - Rassenverteilung im Behandlungsgruppenvergleich	57
Tabelle 11 – Altersgruppe bei Beginn der oralen Gabe des jeweiligen Schleifendiuretikums im Behandlungsgruppenvergleich	59
Tabelle 12 – Anzahl und prozentualer Anteil bekannter Vorerkrankungen im Behandlungsgruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)	61
Tabelle 13 – Anzahl und prozentualer Anteil der Vorbehandlungen ausgenommen Schleifendiuretika im Behandlungsgruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)	62
Tabelle 14 – Anzahl und prozentualer Anteil beobachteter Symptome im Behandlungsgruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)	64
Tabelle 15 - Vitalparameter vor Therapiebeginn und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn	66
Tabelle 16 - Median, Minimum und Maximum des VHS im Therapieverlauf im Gruppenvergleich	68
Tabelle 17 - Überblick Verlauf der Kontraktionskraft des linken Atriums (LA FS in %)	81
Tabelle 18 - Echokardiographische Messergebnisse vor Therapiebeginn im Vergleich	87
Tabelle 19 – Median, Minimum und Maximum des Ventrikeldurchmessers (LVIDd) in den 3 Gruppen über den Therapieverlauf	87

Tabelle 20 - Median, Minimum und Maximum der Kontraktionskraft (FS) sowie des Kammerseptums (IVSd) und der linksventrikulären Hinterwand in Diastole (LVPWd) in den 3 Gruppen über den Therapieverlauf.....	88
Tabelle 21 - Median, Minimum und Maximum des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta (LA: Ao) in den 3 Gruppen über den Therapieverlauf.....	88
Tabelle 22 - Überblick über ausgewählte EKG-Veränderungen	90
Tabelle 23 – Kaliummesswerte über den Therapieverlauf im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen	95
Tabelle 24 - Kreatininmesswerte über den Therapieverlauf im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen	97
Tabelle 25 - Anzahl azotämischer Katzen (Kreatinin > 168 µmol/l) im Therapieverlauf in den 3 Gruppen.....	98
Tabelle 26 - Harnstoffmesswerte über den Therapieverlauf im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen	100
Tabelle 27 - Diagnosen im Behandlungsgruppenvergleich.....	105
Tabelle 28 – Komorbiditäten der Patienten im Gruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich).....	107
Tabelle 29 - Übersicht über die begleitende Therapie (mehrfach Nennungen möglich)	110
Tabelle 30 - Blutbild Referenzbereiche	154
Tabelle 31 - Blutchemie Referenzbereiche	154
Tabelle 32 – Externe Laborwerte Referenzbereich	154
Tabelle 33 - Eingesetzte Medikamente.....	155

Abkürzungen

%	Prozent
<	Kleiner als
≤	Kleiner gleich
=	Ist gleich
>	Größer als
≥	Größer gleich
μg	Mikrogramm
μm	Mikrometer
μmol	Mikromol
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
Ao	Aorta
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
ATE	Arterielle Thrombembolie
AV	Atrioventrikular
BD	Blutdruck
BKH	Britisch Kurzhaar Katze

Abkürzungen

Ca.	Circa
CHF	Congestive Heart Failure
Cl	Chlorid
CNE	Chronische Nierenerkrankung
cTNI	Cardiales Troponin I
d	Tage
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
EKH	Europäisch Kurzhaar Katze
et al	Et alii
F	Furosemid
fl	Femtoliter
FLUTD	Feline Lower Urinary Tract Disease
FS	Fractional Shortening
g	Gramm
ggf.	Gegebenenfalls
HCM	Hypertrophe Cardiomyopathie
HGB	Hämoglobin
HOCM	Hypertroph-Obstruktive Cardiomyopathie
IRIS	International Renal Interest Society
IVSd	Interventricular Septum (Diastole)
IVSs	Interventricular Septum (Systole)
K	Kalium
kg	Kilogramm
kV	Kilovolt

Abkürzungen

l	Liter
LA	Left Atrium
LV	Left Ventricle
LVIDd	Left Ventricular Inner Diameter (Diastole)
LVIDs	Left Ventricular Inner Diameter (Systole)
LVPWd	Left Ventricular Posterior Wall (Diastole)
LVPWs	Left Ventricular Posterior Wall (Systole)
m	Meter
mA	Miliampère
max	Maximal
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
mg	Milligramm
Mg	Magnesium
Min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl der Elemente einer Stichprobe
Na	Natrium
nmol	Nanomol
p	Signifikanz
pg	Picogramm
PLT	Platelets
pmol	Picomol

Abkürzungen

proBNP	Pro Brain Natriuretisches Peptid
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBC	Red Blood Cell Count
RCM	Restriktive Cardiomyopathie
s	Sekunde
SAM	Systolic Anterior Movement Of The Mitral Valve
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
T	Torasemid
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
U	Unit
UCM	Unklassifizierbare Cardiomyopathie
V	Velocity
VHS	Vertebral Heart Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WBC	White Blood Cell Count
z. B.	Zum Beispiel
β	Beta

1. Einleitung

Als Schleifendiuretikum findet Furosemid bereits seit vielen Jahrzehnten sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin bei Hund und Katze breite Anwendung in der Therapie chronischer Herzerkrankungen zum Zwecke der Volumenentlastung. Sein Wirkmechanismus besteht in der Inhibition der Rückresorption von Natrium, Kalium und Chlorid in der Henle'schen Schleife der Niere. Furosemid führt zu einer potenten osmotischen Diurese. Das Schleifendiuretikum ist somit das Mittel der Wahl zur Reduktion der Volumenüberladung. Die Behandlung mit Furosemid weist jedoch einige Limitationen auf. Insbesondere die teils ausgeprägte Kaliurese, die Entwicklung einer Azotämie, die kurze Wirkdauer und die dementsprechend notwendige mehrmals tägliche Anwendung sowie die beobachteten Resistenzentwicklungen stehen hier im Vordergrund.

Daher wird immer wieder nach Alternativen zur Diurese mit Furosemid gesucht. In den letzten Jahren hat in diesem Zusammenhang bei Mensch und Hund der Wirkstoff Torasemid therapeutisch zunehmend an Bedeutung gewonnen (Chetboul et al. 2017).

Torasemid zeichnete sich in den bisher durchgeführten Studien durch eine mildere Kaliurese, eine konstantere und länger anhaltende Diurese, durch eine längere Plasmahalbwertszeit, eine höhere Bioverfügbarkeit und damit verbundene seltener Applikation aus. (Uechi et al. 2003a; Paulin et al. 2016) Zum Zeitpunkt dieser Studie gab es keinerlei Hinweise auf eine mit dem Furosemid vergleichbare Resistenzentwicklung. In vivo Untersuchungen bei der Ratte lassen einen zusätzlichen Wirkmechanismus über einen Antagonismus am Aldosteronrezeptor vermuten (Uchida et al. 1991c). Auch werden koronarprotektive und vasodilatative Eigenschaften sowie Auswirkungen auf das kardiale Remodelling durch Torasemid angenommen (Uchida et al. 1992b).

Über die Behandlung von therapieresistenten Herzinsuffizienzen mit Torasemid bei Katzen unter natürlichen Bedingungen existieren in der Literatur bisher einzelne Fallberichte (Prieto-Ramos et al. 2016; Kim et al. 2017) sowie eine größere während der Erstellung dieser Arbeit publizierte Studie zur Anwendung von Torasemid bei Katzen mit kongestivem Herzversagen (Poissonnier et al. 2020). Weitere umfangreichere Daten für die Katze liegen nach Kenntnisstand der Autorin zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Der Bedarf weiterer Untersuchungen zum Einsatz bei der Katze scheint daher gegeben.

Die Häufigkeit der Medikamentengabe kann vor allem bei herzkranken Patienten in Hinblick auf die stressarme Anwendung von entscheidender Bedeutung für die Patientenbesitzercompliance und somit den Therapieerfolg des jeweiligen Patienten sein.

Die Behandlung von Katzen stellt insbesondere in Hinblick auf die Medikamentenapplikation immer wieder eine Herausforderung dar. Beim Hund konnte Verabreichungshäufigkeit als eindeutiger Vorteil in der Compliance insbesondere zu Therapiebeginn herausgearbeitet werden (Besche et al. 2020). Auch für die herzkranke Katze konnte in einer Studie aus dem Jahr 2022 die Medikamentengabehäufigkeit bei mehr als 1/3 der Besitzer als entscheidender Faktor ermittelt werden (Murphy et al. 2022). Daher scheint Torasemid eine attraktive Alternative zur Behandlung von Patienten, bei denen eine dauerhafte medikamentelle Therapie vonnöten ist, zu bieten.

In die vorliegende Studie wurden Katzen, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt wurden, eingeschlossen und entsprechend dem verabreichten Wirkstoff und dessen Dosierung in Gruppen eingeteilt. Es wurden die Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf, beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Laboruntersuchungsergebnisse sowie auf die echokardiographischen Veränderungen, den systolischen Blutdruck und die radiologischen Veränderungen untersucht und beschrieben.

Festgelegt wurde, dass keine Form einer vor Studienbeginn bestehenden Therapie zum Ausschluss aus der Studienpopulation führt. Außerdem wurde kein Tier aufgrund weiterer bestehender Grunderkrankungen aus der Studie ausgeschlossen, um eine möglichst realitätsnahe, diverse Studienpopulation zu gewährleisten. Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte prospektiv sowie retrospektiv aus dem Patientengut der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin.

Die Patienten des prospektiven Anteils der Studie wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Zu jedem Kontrollzeitpunkt wurden bestimmte ausgewählte sowie individuell an den Patienten und dessen Krankheitsverlauf beziehungsweise klinischen Allgemeinzustand angepasste Untersuchungen durchgeführt. Für die Auswahl der retrospektiv ausgewerteten Patienten mussten zu mindestens zwei Untersuchungszeitpunkten innerhalb von 30 Tagen Messungen einer der Hauptzielgrößen vorliegen.

Das erwartete Ergebnis der Untersuchungen war, dass sich zwischen den Schleifendiuretika Torasemid und Furosemid keine signifikanten Unterschiede ergeben würden und somit Torasemid eine neue wirksame Behandlungsalternative in der Therapie der chronischen Herzerkrankung der Katze darstellen könnte.

Ziel dieser Studie war es also, die Auswirkungen von Torasemid im Vergleich zu Furosemid auf den klinischen Verlauf, die Verträglichkeit und die Mortalität sowie auf einige ausgewählte labordiagnostische und echokardiographische Parameter bei Katzen mit chronischer Herzerkrankung, bei denen eine Volumenbelastung im Vordergrund steht, zu untersuchen.

2. Literatur

2.1. Die Niere

Eine der Hauptaufgaben der Nieren liegt in der Elimination von Stoffwechselendprodukten über den Harn sowie das Zurückhalten von für den Organismus wichtigen Substanzen durch Filtration, Resorption und Sekretion (Von Engelhardt 2015).

Das Nephron setzt sich aus der Bowman'schen Kapsel, die ein kapilläres Gefäßknäuel - das Glomerulum- umfasst und dem Tubulusapparat zusammen. Der Tubulusapparat lässt sich weiterhin in den proximalen Tubulus, die Henle'schen Schleife – einschließlich absteigendem sowie dickem und dünnem aufsteigenden Anteil – und den distalen Tubulus unterteilen. Die Gesamtheit der Nephrone filtert ca. 1/5 bis zu 1/3 des Herzminutenvolumens zu Primärharn. Dieser wird mittels Konzentration durch Wasserentzug, Rückresorption von Elektrolyten, Glukose und Aminosäuren und der aktiven Sekretion zu Sekundär- bzw. Endharn weiterverarbeitet (Von Engelhardt 2015).

Die Herz-Nieren-Achse beziehungsweise das sogenannte kardiorenale Syndrom, also das enge Zusammenspiel beider Organe in physiologischen sowie pathophysiologischen Prozessen, ist ein Grundbaustein im Verständnis von Entstehung, Therapiestrategie und Prognose zahlreicher Erkrankungen (Großkettler et al. 2013).

Der Niere kommt eine entscheidende Rolle in der Regulation des systemischen Blutdrucks zu. Hierzu dient in erster Linie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, welches den Blutdruck über die hormonelle Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes kontrolliert. Zu weiteren Aufgaben der Nieren gehören die Anregung der Erythropoese über Erythropoetin sowie die Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts (Gerber 2013).

Da den Nieren sowohl die Aufgabe der Regulierung des Flüssigkeits- bzw. Volumenhaushalts als auch des systemischen Blutdrucks obliegt, bieten sie einen idealen Ansatzpunkt für diverse Medikamente in der Therapie zahlreicher Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Aufgrund ihres hohen klinischen Nutzens sowohl in der kardialen Notfall- als auch Langzeittherapie sind Schleifendiuretika hier von besonderem Interesse (siehe Kapitel 2.4.1.). Zudem gehören auch Medikamente, welche in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen, zu den häufig genutzten Therapeutika (siehe Kapitel 2.4.3.).

In der Humanmedizin gilt als erwiesen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz stark negativ beeinflusst (Hillege et al. 2000; Hillege et al. 2006). Eine Azotämie, also eine Erhöhung der stickstoffhaltigen

Stoffwechselendprodukte, ist ein häufiger Befund bei Katzen mit Herzerkrankungen. Insbesondere die Plasmaharnstoffkonzentration kann bei herzkranken im Vergleich zu herzgesunden Katzen signifikant erhöht sein, eine Korrelation zur Schwere der Erkrankung konnte jedoch nicht festgestellt werden (Gouni et al. 2008; Liu et al. 2020). Als ursächlich wird die reduzierte systolische sowie diastolische Leistung mit folgender (renaler) Hypoperfusion, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie die erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems angenommen (Gouni et al. 2008).

2.2. Hypertension

Die Messung des systemischen Blutdruckes wird bei allen Katzen eines höheren Alters, Katzen mit Erkrankungen, die in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hypertension gebracht werden, und bei Katzen mit Hinweisen auf kardiale, neurologische und/oder okuläre Endorganschäden empfohlen (Brown et al. 2007; Taylor et al. 2017).

Um gegebenenfalls eine kausale Therapie zu ermöglichen, muss eine Unterscheidung zwischen primärer respektive idiopathischer und sekundärer Hypertension erfolgen. Bei der Diagnose einer primären Hypertension handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Demnach sollte zunächst das Vorliegen einer sekundären Hypertension infolge einer Hyperthyreose, einer chronischen Nierenerkrankung, eines primären Hyperaldosteronismus, einer chronischen Anämie und eines Phäochromozytoms mittels Laboruntersuchungen und abdominalen Ultraschalles ausgeschlossen werden (Taylor et al. 2017; Acierno et al. 2018).

Ziel einer antihypertensiven Therapie ist das Senken des Blutdrucks auf ein adäquates Niveau, welches eine Minimierung des Risikos von Endorganschäden ermöglicht. Bereits aufgetretene Schädigungen können in ihrem Fortschreiten verlangsamt werden und bei zeitnahe Therapiebeginn (teilweise) reversibel sein (Acierno et al. 2018).

Zu den am häufigsten eingesetzten antihypertensiven Medikamenten bei der Katze zählen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, Calciumkanalblocker und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Calciumkanalblocker stellen hierbei das Mittel der ersten Wahl zur zügigen Blutdrucksenkung bei der schwer hypertensiven Katze dar (Acierno et al. 2018).

2.3. Ausgewählte Elektrolyte

2.3.1. Kalium

Kalium ist eines der wichtigsten Elektrolyte zum Erhalt insbesondere intrazellulärer, aber auch extrazellulärer Funktionen im Organismus. So spielt Kalium eine entscheidende Rolle bei der Muskelkontraktibilität, der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und des Säure-Basen-Gleichgewichts sowie der Erregungsbildung am Herzen (Von Engelhardt 2015).

Mit 98% befindet sich der größte Anteil des Kaliums intrazellulär, so dass die Messung des Kaliumspiegels im Blut nur bedingt den Kaliumhaushalt des Körpers widerspiegeln kann (Von Engelhardt 2015).

Die Resorption von Kalium erfolgt vor allem im Dünndarm. Renal werden circa 90% des ungehindert filtrierte Kaliums aus dem Primärharn im proximalen Tubulus und aufsteigenden dicken Anteil der Henle'schen Schleife rückresorbiert. Es kann im distalen Tubulus und Sammelrohr sekretiert oder resorbiert werden (Von Engelhardt 2015).

Der Plasmakaliumspiegel kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Hierzu gehören bei der herzkranken Katze im Wesentlichen die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der Einsatz von kaliuretischen Diuretika (u.a. Schleifendiuretika). Auch eine bestehende Hyperthyreose kann Einfluss auf die Höhe der Kaliummesswerte haben (Nemzek et al. 1994). Darüber hinaus sind Auswirkungen des systemischen Blutdruckes auf den Plasmakaliumspiegel beschrieben. So konnten bei Katzen mit systemischer Hypertension signifikant niedrigere Kaliumwerte als bei normotensiven Katzen festgestellt werden (Syme et al. 2002).

Ausgeprägte Hyperkaliämien können schwerwiegende Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben. Es kann zu EKG-Veränderungen (hohe T-Wellen, niedrige P-Wellen, fehlende P-Wellen bei supraventrikulärer Bradykardie (Vorhofstillstand) und Zunahme der QRS-Dauer (Tag und Day 2008)) kommen. Klinisch können die Patienten Arrhythmien, Synkopen und plötzlichen Herztod zeigen. Ursächlich stehen beim kardiologischen Patienten die Übersupplementation von Kalium, die (gleichzeitige) Gabe von Aldosteronantagonisten und Nierenerkrankungen im Vordergrund.

Ausgeprägte Hypokaliämien können ebenso EKG-Veränderungen verursachen, diese können sich in Form von niedrigen T-Wellen, Verlängerung der QT-Dauer und Kammerflimmern äußern. Folglich kann es auch hier zu schwerwiegenden klinischen Konsequenzen wie Synkopen und den plötzlichen Herztod infolge von Arrhythmien kommen (Leier et al. 1994). Hypokaliämien führen außerdem zu einer Erhöhung der

Herzglykosidtoxizität. In der Humanmedizin konnte ein Zusammenhang zwischen Hypokaliämie und dem Outcome von Patienten mit kongestivem Herzversagen bereits eindeutig aufgezeigt werden (Ahmed et al. 2007; Bowling et al. 2010).

2.3.2. Magnesium

Die beiden Hauptaufgaben von Magnesium liegen in der Stabilisierung des Ruhemembranpotential erregbarer Zellen und der Beteiligung an etlichen enzymatischen Vorgängen im Körper. Magnesium wird bei der Katze über den Dickdarm resorbiert. In der Niere werden 70 – 80% des Serummagnesiums glomerulär filtriert und anschließend 95% aus dem Primärharn im proximalen Tubulus sowie im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife rückresorbiert (De Rouffignac und Quamme 1994; Schulz et al. 2018).

Einige Medikamente, vor allem Diuretika wie Schleifendiuretika und Thiazide sowie Herzglykoside können den Magnesiumhaushalt bei Mensch und Hund entscheidend beeinflussen. Sie sollten daher unter Kontrolle des Magnesiumspiegels Anwendung finden (Kupfer und Kosovsky 1965; Ebel und Günther 1980; Hollifield 1984). Lediglich 1 - 3% des Gesamtmagnesiums befindet sich im Extrazellularraum (De Rouffignac und Quamme 1994). Daher lässt die Messung der Gesamtmagnesiumkonzentration im peripheren Blut vermutlich nur eine eingeschränkte Beurteilung des tatsächlichen Magnesiumgehalts des Herzmuskels zu.

Bei einer Unterversorgung mit Magnesium trägt insbesondere die fehlende Stabilisierung des Ruhemembranpotentials und folglich die Senkung der Depolarisationsschwelle zu einer Reihe pathophysiologischer Vorgänge bei (Efstratiadis et al. 2006). So konnte beim Menschen die Rolle von Hypomagnesiämie bei der Entstehung von Hypertension, kardiovaskulären Erkrankungen, kongestivem Herzversagen und Arrhythmien nachgewiesen werden (Rayssiguier 1984; Resnick et al. 1984; Iseri 1986; Abraham et al. 1987; Gottlieb et al. 1990). Im EKG können sich auch bei Hund und Katze hohe T-Wellen, eine ST-Streckensenkung und (supra-)ventrikuläre Tachyarrhythmien insbesondere Vorhofflimmern manifestieren (Efstratiadis et al. 2006). Ein Mitwirken von Magnesium bei der Entwicklung von Kardiomyopathien lassen ebenfalls Ergebnisse aus Tiermodellen von Hamster, Ratte und Hund vermuten (Lowenhaupt et al. 1950; Chang et al. 1985; Weglicki et al. 1992).

Eine ausreichende Magnesiumversorgung bietet außerdem eine Reihe kardioprotektiver Effekte - insbesondere Schutz der Kardiomyozyten vor Schädigung (Naik et al. 1999) . Eine Unterversorgung von Magnesium kann zu einer Erhöhung der Herzglykosidtoxizität beitragen (Seller et al. 1970).

In einer Dissertation mit kleiner Studienpopulation konnte ein potentiell positiver Effekt der Magnesiumsupplementation auf die Überlebenszeit von Hunden mit dilatativer Kardiomyopathie aufgezeigt werden (Boiko 1996).

Bei Katzen gibt es bisher keinerlei umfassenden klinischen Untersuchungen zur Relevanz des Plasmamagnesiumspiegels bei Herzerkrankungen – eine ähnlich bedeutende Rolle wie bei Hund und Mensch liegt jedoch nahe.

Insbesondere die Katze könnte möglicherweise infolge der Konzipierung vieler Futtermittel für die Prävention von FLUTD für eine Magnesiumunterversorgung prädisponiert sein. In einer Studie von Freeman et al. konnte bei einer kleinen Kohorte dieser vermutete Zusammenhang zwischen FLUTD, entsprechend angepasster Diät und Hypomagnesiämie allerdings nicht bestätigt werden. Es zeigte sich zwar eine geringgradige Verbesserung der echokardiographischen Messergebnisse, dies führen die Autoren allerdings eher auf die begleitenden Therapiemaßnahmen als auf die Supplementierung niedriger Dosen Magnesium zurück (Freeman et al. 1997).

Weitere Untersuchungen zum Einfluss von Schleifendiuretika auf die Plasmakonzentration von Magnesium sowie die Auswirkungen des Plasmamagnesiumspiegels bei herzkranken Katzen werden benötigt.

2.3.3. Natrium und Chlorid

Auch für Natrium und Chlorid konnten bereits signifikante Auswirkungen auf Erkrankungsverlauf und Prognose von herzkranken Patienten beschrieben werden.

Die Rolle der Hyponatriämie als negativ prognostischer Faktor bei humanmedizinischen und kaninen Patienten mit kongestivem Herzversagen wurden bereits hinreichend dargelegt (Brady et al. 2004; Whalley et al. 2012). Für die Humanmedizin gibt es zudem eine steigende Anzahl an Studien, die belegen, dass eine bestehende Hypochlorämie sich ähnlich signifikant auf die Prognose von Patienten mit Herzerkrankungen auswirken könnte (Grodin et al. 2015; Grodin et al. 2016).

Eine retrospektive Studie bei Hunden und Katzen mit akutem kongestivem Herzversagen konnte das Vorliegen einer Hypochlorämie vor Therapiebeginn bei fast 2/3 der Patienten als häufigste auftretende Elektrolytverschiebung dokumentieren. Diese Untersuchung bestätigte das Vorliegen einer Hypochlorämie als prognostischen Faktor beim Hund – jedoch nicht bei einer kleinen Fallzahl von Katzen (Roche-Catholy et al. 2021). Als Hauptmechanismus wird die Rolle in der Entwicklung diuretischer Resistenzen vermutet (Hanberg et al. 2016). Des Weiteren lässt sich aus Mausmodellen ein inhibierender Einfluss von Chlorid auf die Freisetzung von Renin und somit die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

vermuten (Kirchner et al. 1978). Bislang fehlen in der Veterinärmedizin prospektive Studien zur Auswertung der Auswirkungen von Natrium und Chlorid auf die Prognose bei herzkranken Katzen.

2.4. Medikamente

2.4.1. Diuretika

2.4.1.1. Schleifendiuretika

Medikamente, die am komplexen System zur Erhöhung der Harnproduktion und -ausscheidung eingesetzt werden, heißen Diuretika.

Diuretika können anhand ihres Wirkortes an der Niere und entsprechenden Wirkmechanismus' in verschiedene Wirkstoffgruppen eingeteilt werden. Zu den potentesten Vertretern dieser Wirkstoffe gehören die Schleifendiuretika. Entdeckt wurde diese Wirkstoffgruppe im Jahr 1964 auf der Suche nach einem neuen wirksameren Diuretikum (Muschaweck und Hajdu 1964). Der Begriff des Schleifendiuretikums entstammt dem Wirkungsort an der Henle'schen Schleife und wurde durch Berg et al. 1973 beschrieben und geprägt (Burg und Green 1973a; Burg und Green 1973b; Burg und Green 1973c).

Schleifendiuretika finden in der Humanmedizin bereits seit den 1960er Jahren Anwendung als wirkungsvolle harntreibende Medikamente. Chemisch handelt es sich um verschiedene Wirkstoffe zweier Wirkstoffgruppen (Sulfonamid- und Nicht-Sulfonamid-Derivate). Sie besitzen bis in hohe Dosierungen eine annähernd lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, dies wird als sogenannter High-Ceiling-Effekt (Schlatter et al. 1983) bezeichnet.

Der primäre Wirkmechanismus an den Nieren besteht in der reversiblen Hemmung des Na-K-2Cl-Kotransporters im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife. Der Transporter befindet sich an der luminalen Seite der Nierentubuluszellen. Seine Aufgabe besteht in der Aufnahme von Natrium, Kalium und Chlorid in die Tubuluszellen. So kann durch dessen Hemmung eine osmotische Diurese erfolgen. Neben der Unterbindung der Rückresorption von Natrium, Kalium und Chlorid, fördern Schleifendiuretika passiv die Ausscheidung von Kalium, Calcium, Magnesium und Protonen. Sie hemmen außerdem den Na-K-2Cl-Kotransporter an der Macula densa, wodurch es zu einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate kommt. (Roush et al. 2014) Schleifendiuretika werden darüber hinaus mittels verschiedener Mechanismen direkte vasodilatative Eigenschaften zugeschrieben (Dormans et al. 1996).

Schleifendiuretika können unabhängig von der Genese zur Elimination von Ödemen eingesetzt werden. Hauptanwendungsgebiet ist der Einsatz zur Volumenentlastung bei

Herzerkrankungen, weitere gängige Indikationen stellen die Anregung der Diurese bei oligurischen Nierenerkrankungen sowie die Nutzung zur forcierten Diurese bei Intoxikationsverdacht sowie Hyperkalzämie dar (Roush et al. 2014).

2.4.1.1.1. Furosemid

Patentiert wurde der Wirkstoff Furosemid im Jahr 1962 und seine diuretische Wirkung konnte in der Humanmedizin im Jahr 1964 erstmals beschrieben werden (Ambrosoli et al. 1964). Seitdem ist Furosemid zum Grundstein der Therapie bei kardialer Volumenbelastung geworden. Der Einsatz von Furosemid als Therapeutikum in der Veterinärmedizin wurde erstmals 1967 (Baker 1967) dokumentiert. Der diuretische Effekt bei der Katze ist erstmalig 1975 in der Literatur zu finden (Klatt et al. 1975). Furosemid wird seither auch bei der herzkranken Katze als Diuretikum der ersten Wahl zur Volumenentlastung genutzt.

Die Plasmahalbwertszeit von Furosemid beträgt bei der Katze 1 Stunde bei oraler Gabe respektive 2 Stunden bei intravenöser Gabe. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei circa 50% (Sleeper et al. 2019), seine diuretische Wirkung hält bis zu 6 Stunden an (Uechi et al. 2003b). Entsprechend ist eine mehrmals (bis zu 4x) tägliche Verabreichung vonnöten, um einen ausreichenden diuretischen Effekt zu erzielen.

Bekannte Nebenwirkungen des Furosemids sind ein dosisabhängiger Effekt auf den Hydratationsstatus durch den Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt sowie den Eingriff in den Elektrolythaushalt. Entsprechend kann sein Einsatz möglicherweise zu Elektrolytimbalancen führen, hier sind insbesondere die Hypokaliämie und Hyponatriämie zu nennen (Roush et al. 2014).

Allen Schleifendiuretika ist eine potenzielle, temporäre Ototoxizität beim Menschen gemein (Rybak 1993; Martinez-Rodriguez et al. 2007). Diese wird bei Hund und Katze beim alleinigen Einsatz von Schleifendiuretika selten beobachtet beziehungsweise berichtet, wobei die tatsächliche Inzidenz vermutlich deutlich unterschätzt ist. Eine Potenzierung durch andere ototoxische Medikamente (beispielsweise Aminoglykoside und Cisplatin) ist allerdings beschrieben und eine gemeinsame Applikation sollte, wenn möglich vermieden werden (Oishi et al. 2012).

Als Nachteil im klinischen Einsatz von Furosemid ist insbesondere die kurze Wirkdauer zu sehen, speziell bei Katzen ist das notwendige Eingabeintervall von 8 bis 12 Stunden als unvorteilhaft hinsichtlich Compliance und Therapieerfolg zu benennen. Als weiterer Nachteil ist die Aktivierung des RAAS-Systems bei der Therapie mit Furosemid zu sehen (Bayliss et al. 1987; Francis et al. 1990), so dass von einer Anwendung als Monotherapie abgesehen werden sollte.

Klinisch kann beim Hund nicht selten eine Resistenzentwicklung gegen Furosemid beobachtet werden, so dass eine weitere Dosissteigerung zu keinem oder nur geringem therapeutischen Erfolg führt. Experimentell ist dieser Effekt teils bereits nach 14 Tagen nachweisbar (Paulin et al. 2016). Es hierfür werden drei verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht:

1. Erhöhte Natriumrückresorption infolge einer reaktiven Hypertrophie im distalen Nephron und erhöhter Expression von Na^+/Cl^- -Kotransportern im distalen Tubulus mit daraus folgender Natriumreabsorption (Kaissling et al. 1985; Ellison et al. 1989).
2. Erhöhte Natriumretention als post-diuretischer Effekt zum Schutze des intravasalen Flüssigkeitsvolumens (Wilcox et al. 1983; Asare 2009).
3. Tatsächlicher Verlust des Ansprechens auf das Diuretikum infolge Volumen- und Natriumverlustes sowie struktureller und funktioneller Veränderungen der Nieren, auch als „diuretischer Durchbruch“ bezeichnet (Loon et al. 1989; Asare 2009).

2.4.1.1.2. Torasemid

Wirkstoff

Bei Torasemid handelt es sich um ein Pyridin-Sulfonylharnstoff-Derivat mit nur geringer struktureller Ähnlichkeit zu anderen Schleifendiuretika. Sein Hauptwirkort ist ebenso der dicke aufsteigende Ast der Henle'schen Schleife, der Hauptwirkmechanismus die Salurese sowie Aquarese (Ghys et al. 1985b; Lupinacci und Puschett 1988). Ein zusätzlicher tubulärer Aktionsort von Torasemid wird angenommen (Uchida et al. 1991c). Torasemid zeichnet sich durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit von bis zu über 90% auch bei der Katze aus (Paulin et al. 2016; Pelligand et al. 2020; Roche-Catholy et al. 2022).

Diuretische Wirkung

Torasemid weist eine deutlich längere und potentere Diurese im Gegensatz zu Furosemid auf (Ghys et al. 1985a; Ghys et al. 1985b; Roche-Catholy et al. 2022). Einen Erklärungsansatz hierzu bietet eine Studie an anästhesierten Hunden: hier konnte deutlich eine langsamere Ausscheidung respektive ein langsamerer Transport von Torasemid vom Plasma ins Nephron und eine hohe Plasmaproteinbindung gegenüber Furosemid nachgewiesen werden (Sogame et al. 1996).

Wie aus vorherigen experimentellen Untersuchungen an Hund und Ratte zu vermuten (Ghys et al. 1985a), konnte in einer Studie von Uechi et al. aus dem Jahr 2003 belegt werden, dass Torasemid bei experimentell erkrankten Hunden und Katzen in einer Dosierung von 1/10 der Furosemiddosis einen äquivalenten diuretischen Effekt aufweist (Uechi et al. 2003b). Hier

konnte zudem das Ende der diuretischen Wirkung von Furosemid nach ca. 5-6 Stunden gezeigt werden, wohingegen die Torasemidwirkung bei intravenöser Gabe – mit einem Peak nach 4 Stunden - erst nach 12 Stunden sistierte (Uechi et al. 2003b). Hieraus resultiert potenziell eine Reduktion in der notwendigen täglichen Anwendungshäufigkeit von Torasemid im Vergleich zu Furosemid. Dies konnte für den Hund bereits aufgezeigt werden (Chetboul et al. 2017), bisherige Untersuchungen bei der Katze lieferten vergleichbare Daten (Poissonnier et al. 2020).

Beeinflussung des Elektrolythaushalts

In zwei Studien von Uchida et al. aus den Jahren 1991 und 1994 konnten beim Einsatz von Torasemid in äquipotenter Dosis zu Furosemid bei Ratten keine erhöhte Kaliurese bei gleichzeitiger potenter Natriurese und Diurese gezeigt werden (Uchida et al. 1991c; Uchida et al. 1994). In einer weiteren Studie von 1991 stellten Uchida et al. ein vergleichbares Wirkprofil in Hinblick auf die Kaliumausscheidung bei Hund und Ratte für die Applikation von Torasemid allein im Vergleich mit der Kombination von Furosemid und Spironolacton dar (Uchida et al. 1991b). Die verminderte Kaliurese im Vergleich zu Furosemid konnte auch in weiteren experimentellen Studien dieser und anderer Arbeitsgruppen an Hund und Ratte (Ghys et al. 1985a; Ghys et al. 1985b; Uchida et al. 1992a) sowie in mehreren klinischen Studien beim Menschen bestätigt werden (Broekhuysen et al. 1986; Cosín et al. 2002; Senzaki et al. 2008). Beim Hund konnten durch Uechi et al ein kaliumsparender Effekt bei mehrmaliger Gabe von Torasemid gezeigt werden (Uechi et al. 2003b). Eine Studie von Potter et al. aus dem Jahr 2019 an einer kleinen Kohorte gesunder Beagle konnte diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen (Potter et al. 2019). Bei einer kleinen Studienpopulation gesunder Katzen konnten eine geringgradige temporäre Senkung des Serumkaliumspiegels innerhalb von 6-8 Stunden nach einmaliger oraler Gabe festgestellt werden (Roche-Catholy et al. 2022). Für die Katze ergaben sich bei geringer Fallzahl über einen kurzen Studienzeitraum keinerlei signifikant unterschiedliche Effekte auf die Kaliurese durch den Einsatz von Torasemid im Gegensatz zu Furosemid (Uechi et al. 2003b).

Einfluss auf Aldosteron

Bei Menschen mit chronischem Herzversagen wurde eine signifikante Reduktion myokardialer Fibrose und eine Verbesserung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels beobachtet, ein Zusammenhang mit Aldosteron wird vermutet (Yamato et al. 2003; López et al. 2007). Goodfriend et al. konnten in vitro eine Hemmung der Freisetzung von Aldosteron aus adrenalen Zellen von Meerschweinchen, Rind und Ratte zeigen (Goodfriend et al. 1998). Beim Hund steigt die zirkulierende, also rezeptorungebundene Menge von Aldosteron unter Torasemid signifikant an (Uechi et al. 2003b). Außerdem konnte

eine deutliche dosisabhängige Reduktion der Bindung von Aldosteron an Nierenzellen der Ratte unter Torasemid aufgezeigt werden. Dies lässt die Vermutung eines anti-aldosteronergen Effektes als Teil des diuretischen Potentials von Torasemid zu (Uchida et al. 1991c; Uchida et al. 1994). Ein direkter Antagonismus am Mineralkortikoidrezeptor konnte in vitro beim Hund bisher nicht nachgewiesen werden (Gravez et al. 2013). Zudem zeigten Potter et al klinisch keinen Unterschied in der zirkulierenden Menge von Aldosteron, Renin und Angiotensin II zwischen Furosemid und Torasemid bei gesunden Hunden auf (Potter et al. 2019), so dass komplexere, indirekte Inhibitionsmechanismen angenommen werden müssen.

Weitere Wirkmechanismen

Torasemid erhöhte bei anästhetisierten Hunden in geringem Maße die renale Durchblutung sowie die glomeruläre Filtrationsrate (Uchida et al. 1991a). Dieser Mechanismus leistet vermutlich einen Beitrag zum diuretischen Potential von Schleifendiuretika im Allgemeinen. Ursächlich wird ein Anstieg in der Synthese renaler Prostaglandine und infolge dessen eine renale Vasodilatation angenommen (Nies et al. 1983). Eine experimentelle Studie an isolierten Koronargefäßen von Hunden ließ zudem einen lokal vasodilatierenden und somit möglicherweise koronarprotektiven Effekt von Torasemid vermuten (Uchida et al. 1992b; Uchida et al. 1994).

Torasemid in der Humanmedizin

Die therapeutische Verwendung von Torasemid in der Humanmedizin wurde im Jahr 1986 erstmals beschrieben (Broekhuysen et al. 1986), zugelassen für den Einsatz beim Menschen ist es seit 1993.

In einer großen klinischen Studie (TORIC-Studie) konnte gezeigt werden, dass Torasemid beim Menschen gut toleriert, effektiv und sicher ist - mit signifikant positivem Effekt auf das Staging der Herzerkrankungen sowie die Mortalität der Patienten (Cosín et al. 2002). Ein geringerer Abfall von Kalium bei der Therapie mit Torasemid im Vergleich zu Furosemid wurde bestätigt (Cosín et al. 2002). Basierend auf diesen Ergebnissen wurden Parallelen zur sogenannten RALES-Studie herausgearbeitet (Zannad et al. 2000), eine Studie die erstmals neben der Symptomerleichterung einen positiven Einfluss eines Diuretikums (Spironolacton) auf die Mortalität von Patienten im kongestiven Herzversagen nachweisen konnte. Ein möglicher Zusammenhang zum Einfluss beider Medikamente auf Aldosteron wird von den Autoren vermutet (Cosín et al. 2002).

In der Humanmedizin wurde eine schnelle Resorption und gute Wirksamkeit von Torasemid auch bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt. In verschiedenen Studien werden Vorteile

in der diuretischen Therapie von Aszites im Vergleich zu Furosemid bei diesen Patienten hervorgehoben (Fiaccadori et al. 1993; Gerbes et al. 1993; Abecasis et al. 2001). Es konnte allerdings ein Einfluss der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik und Verstoffwechslung von Torasemid aufgezeigt werden (Brunner et al. 1988). Eine Einschränkung der Nierenfunktion bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen zeigte hingegen keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Torasemid (Spahn et al. 1990), mit der Schlussfolgerung, dass die renale Clearance nicht den primären Eliminationsweg für Torasemid beim Menschen darstellt.

Auch konnte beim Menschen ein positiver, also signifikant senkender Effekt auf zirkulierende kardiale Biomarker – im speziellen NT-proBNP - gezeigt werden (Yamato et al. 2003; Senzaki et al. 2008).

Torasemid in der Veterinärmedizin – Hund

Diverse Studien zum Hund konnten die Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und Sicherheit bereits nachweisen (Caro-Vadillo et al. 2007; Oyama et al. 2011; Peddle et al. 2012; Coussanes et al. 2022). Die größte hierzu veröffentlichte Studie (TEST-Studie) stammt aus dem Jahr 2017 mit einer Studienpopulation von 366 natürlich erkrankten Hunden (Chetboul et al. 2017). Hier konnte das Risiko der Verschlechterung der Symptome von kongestivem Herzversagen und des kardialen Todes um 50% unter Therapie mit Torasemid vermindert werden. Die Zeitspanne bis zum Erreichen dieses zusammengesetzten kardialen Endpunktes war signifikant verlängert. Eine höhere Anzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, ein höheres Risiko des Ansteigens der Nierenwerte und der Entwicklung einer Hypokaliämie (wenn auch in allen Fällen mild) unter einer Dosisspanne von 0,2-0,6 mg/kg Torasemid wurden festgestellt. Daher empfehlen die Autoren eine Dosisreduktion auf 1/10-1/20 der Furosemiddosis bzw. eine Startdosis von 0,1 mg/kg einmal täglich für den Hund (Chetboul et al. 2017). Entsprechend der aufgeführten Unterschiede in der Wirkdauer von Furosemid und Torasemid wurde aufgezeigt, dass die einmalig tägliche Gabe von Torasemid der zweimal täglichen Gabe von Furosemid in ihrer Wirksamkeit nicht unterlegen ist. Die reduzierte Verabreichungshäufigkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit konnte als Vorteil von Torasemid gegenüber Furosemid herausgearbeitet werden (Chetboul et al. 2017).

Die Notwendigkeit einer niedrigeren Erhaltungsdosis konnte durch eine umfassende, zweiphasige, Placebo-kontrollierte Studie von Pelligand et al. zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Furosemid im Vergleich zu Torasemid bei oraler Anwendung bestätigt werden (Pelligand et al. 2020). Die äquipotente Dosis von Torasemid lag dosisabhängig bei ca. 1/10 bei niedriger Furosemiddosis bis 1/20 in höheren

Dosierungsbereichen. Es wurde eine Dosisempfehlung für Torasemid zwischen 0,1 – 0,2 mg/kg/d zur langfristigen Kontrolle von Kongestionsanzeichen beim Hund ausgesprochen. Höhere Dosen von über 0,3 mg/kg/d sollten nur kurzzeitig zur Kontrolle einer akuten Dekompensation eingesetzt werden (Pelligand et al. 2020). Auch Besche et al. konnten unter Verwendung der genannten Dosierungsempfehlungen zeigen, dass Torasemid als Diuretikum der ersten Wahl bei Hunden mit kongestivem Herzversagen infolge Mitralklappenendokardiose Furosemid nicht unterlegen ist (Besche et al. 2020). Es konnten keinerlei signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Bestehens eines kardiogenen Lungenödems zwischen den Behandlungsgruppen über einen Zeitraum von 3 Monaten aufgezeigt werden. Darüber hinaus war eine verbesserte Patientenbesitzercompliance aufgrund einmal täglicher Anwendung sowie eine signifikante Reduktion der Tiere, die aufgrund ihrer kardialen Erkrankungen starben oder euthanasiert wurden, erkennbar (Besche et al. 2020). Im Anschluss an diese Untersuchung folgte ein 6-monatiges Follow-up (Besche 2017), es konnten keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken festgestellt werden. Die beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen deckten sich überwiegend mit denen anderer Schleifendiuretika.

In einer technischen Monographie der Firma CEVA Santé Animale findet sich die Zusammenfassung einer Studie zum Thema unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Sicherheit von Torasemid (Petus 2015). Über 26 Wochen wurden Hunden Torasemid in bis zu fünffacher empfohlener Dosis verabreicht. Als klinische Nebenwirkungen konnten neben der zu erwartenden erhöhten Diurese und Polydipsie, trockene Schleimhäute sowie ein reduzierter Appetit auf Trockenfutter festgestellt werden. Im EKG zeigten sich Veränderungen ohne klinische Anzeichen, hierunter Erhöhungen der P-Welle und Veränderungen des QT-Intervalls. Im Labor ließen sich eine reversible Hämokonzentration, ein reversibler Anstieg von Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Calcium und Magnesium sowie ein reversibler Abfall von Phosphor, Chlorid und Natrium nachweisen. Histopathologisch konnte eine interstitielle Entzündung und Dilatation der Nierentubuli gezeigt werden (Petus 2015).

Torasemid in der Veterinärmedizin – Katze

Zum klinischen Einsatz von Torasemid bei der Katze existieren bisher wenige Fallberichte und Fallserien, die allesamt von positiven Erfahrungen beim Einsatz von Torasemid bei der Katze berichten:

In einem Fallbericht aus dem Jahr 2016 wurde eine 9-Jahre alte EKH mit kongestivem Herzversagen von Furosemid auf orale Torasemidgabe umgestellt, nachdem diese einen nicht auf die Therapie mit Furosemid ansprechenden rezidivierenden kardiogenen

Thoraxerguss zeigte. Die Katze vertrug Torasemid gut und zeigte eine deutliche klinische Besserung nach Umstellung des Diuretikums (Prieto-Ramos et al. 2016).

Ein weiterer Fallbericht von 2017 beschreibt die Behandlung einer 6 Monate alten Siamkatze mit Atriumseptumdefekt, Thoraxerguss und Pulmonalstenose. Die Katze entwickelte sich unter dieser medikamentösen Therapie klinisch gut. Bereits eine Woche nach Beginn der Therapie sowie einmaliger initialer Thorakozentese konnte kein Thoraxerguss mehr nachgewiesen werden. Auch nach vier Wochen zeigte sich keine erneute Flüssigkeitsansammlung im Thorax (Kim et al. 2017).

In einem Abstract beschreiben Giatis et al. 2014 retrospektiv die Umstellung von Furosemid auf Torasemid bei 17 Katzen, welche zuvor bereits entweder die maximale Dosis an Furosemid erhielten oder mehr als drei Episoden von kongestiver Herzinsuffizienz innerhalb von 10 Wochen unter Therapie erlitten (Giatis et al. 2014). Diese Therapieumstellung wurde insgesamt gut vertragen, wobei bei mehreren Katzen ein Anstieg im Kreatinin sowie ein Abfall im Kalium zu verzeichnen war. Bei drei Katzen musste die Dosis von Torasemid reduziert werden. In diesen Untersuchungen wurde die Startdosis von Torasemid mit einem Median von 0,7 mg/kg/d relativ hoch gewählt.

Die Anwendung von Torasemid bei 11 mit Furosemid austherapierten Katzen mit kongestivem Herzversagen wurde retrospektiv von McDonald beschrieben (McDonald 2016). Die Katzen tolerierten Torasemid gut, es wurden allerdings eine Verschlechterung von Azotämie sowie auftretenden Hypokaliämien beschrieben, so dass die Torasemiddosis bei einigen Tieren reduziert werden musste. Auch hier waren die eingesetzten Dosierungen von sowohl Furosemid (im Median 6 mg/kg/d) als Vorbehandlung sowie nach Umstellung des Diuretikums von Torasemid (im Median 0,5 mg/kg/d) hoch.

Eine während der Erstellung dieser Arbeit veröffentlichte Pilotstudie aus dem Jahr 2020 von Poissonnier et al. ist die erste prospektive Studie zum Einsatz von Torasemid bei der Katze (Poissonnier et al. 2020). Es wurden insgesamt 21 Katzen mit klinischen Anzeichen kongestiven Herzversagens mit Thoraxerguss und/oder Lungenödem in die Studie eingeschlossen, 11 Katzen waren mit Furosemid vorbehandelt, 10 Katzen erhielten Torasemid als erstes Diuretikum. Für Torasemid wurde eine mediane Dosis von 0,2 mg/kg/d gewählt. Alle mit Torasemid behandelten Katzen mit Ausnahme eines spontanen Todesfalls zeigten eine klinische Besserung der Symptomatik und keine offensichtlichen Nebenwirkungen innerhalb von 2 Wochen nach Therapiebeginn. Es konnten keine signifikanten Veränderungen des IRIS-Stagings oder der Kreatininmessergebnisse vergleichend mit den Werten vor Therapiebeginn beobachtet werden. Nur 2 Katzen entwickelten Kaliummesswerte unterhalb des Referenzbereiches und benötigten

Kaliumsubstitution. Die Überlebenszeiten unterschieden sich nicht signifikant zu denen der mit Furosemid behandelten Kontrollgruppe. Die Ergebnisse hinsichtlich Verträglichkeit, Effektivität und unerwünschter Arzneimittelwirkungen der zuvor genannten Autoren konnten somit klinisch bestätigt werden.

Vergleichende Daten zwischen der Behandlung mit Furosemid und Torasemid bezüglich der Entwicklung der radiologischen und echokardiographischen Befunde waren zum Zeitpunkt der Recherche für die vorliegende Arbeit nicht verfügbar.

Es konnten bisher für Torasemid keine Hinweise auf eine mit Furosemid vergleichbare Resistenzentwicklung aufgezeigt werden (Hori et al. 2007; Paulin et al. 2016).

2.4.2. β -Rezeptorblocker

Bei β -Rezeptorblocker handelt es sich um eine Reihe von Medikamenten, die die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin an den β_1 - und β_2 -Rezeptoren hemmen. Die β_1 -Rezeptoren befinden sich fast ausschließlich am Herzen, während die β_2 -Rezeptoren eher an der glatten Muskulatur der Lunge, des Uterus und der Gefäße zu finden sind (Von Engelhardt 2015).

β -Rezeptorblocker besitzen folglich eine negativ inotrope, negativ dromotrope sowie negativ chronotrope Wirkung mit Senkung der Herzkraft, der Erregungsweiterleitung sowie der Herzfrequenz insbesondere bei Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Dies führt zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens und des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Der Blutdruck sinkt (Farzam und Jan 2021).

Der antiarrhythmische Effekt wird durch eine Reduktion des Calciumrückstroms in der Systole sowie eine reduzierte Calciumfreisetzung erreicht (Rehsia und Dhalla 2010). Auch die verbesserte diastolische Sauerstoffversorgung und der reduzierte Energieverbrauch des Myokards tragen hierzu bei (Farzam und Jan 2021). Außerdem wird durch die Verhinderung der Reninausschüttung das RAAS-Systems blockiert (Farzam und Jan 2021).

Je nach Wirkstoff unterscheidet sich die Affinität zu den beiden Rezeptorsubtypen, wobei eine möglichst selektive Blockade des β_1 -Rezeptors erstrebenswert ist. Ein reiner β_1 -Rezeptorblocker existiert allerdings nicht. Atenolol gehört zu den (kardio-)selektiven β_1 -Rezeptorblockern ohne intrinsischen sympathomimetischen Effekt (Do Vale et al. 2019; Farzam und Jan 2021).

Der Einsatz von β -Rezeptorblocker bei Katzen insbesondere mit subklinischer hypertropher Kardiomyopathie ist umstritten (Jung und Kittleson 2011; Schober et al. 2013; Jackson et al. 2015).

Bei Katzen konnte für Atenolol kein Effekt auf die 5-Jahre-Überlebensrate, die Lebensqualität und die Aktivität nachgewiesen werden, allerdings handelte es sich bei beiden Studien ausschließlich um Tiere mit subklinischer hypertropher Kardiomyopathie (Schober et al. 2013; Coleman et al. 2020). Es konnte zudem in einer kleinen Studie mit 6 Katzen mit subklinischer hypertropher Kardiomyopathie über einen Studienzeitraum von 30 Tagen kein positiver Effekt von Atenolol auf die kardialen Biomarker cTNI und NT-proBNP nachgewiesen werden (Jung und Kittleson 2011). Eine weitere aktuelle Studie zeigte zudem, dass die Therapie mit Atenolol sich nicht auf die Vergrößerung des linken Atriums auswirkte, jedoch die linksventrikuläre und linksatriale Funktion bei gesunden Katzen negativ beeinflusste (Sugimoto et al. 2020).

Ein Effekt auf die Senkung der Aortenflussgeschwindigkeit bei Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes, eine Senkung der Herzfrequenz sowie eine Reduktion von ventrikulären Extrasystolen mit wahrscheinlich vorteilhaftem Effekt auf den Krankheitsverlauf konnte von Jackson et al. nachgewiesen werden (Jackson et al. 2015). Daher ist ein Einsatz von Atenolol bei Katzen mit (dynamischen) Ausflusstraktobstruktionen zu erwägen (Fuentes et al. 2020).

Zu den wichtigsten Kontraindikationen gehören Hypotension, Bradykardie, verlängerte atrioventrikuläre Überleitung, dekompenzierte Herzinsuffizienz und felines Asthma (Farzam und Jan 2021).

2.4.3. ACE-Inhibitoren

ACE-Inhibitoren sind antihypertensive Medikamente, deren Wirkmechanismus auf der kompetitiven Hemmung des Angiotensin Converting Enzymes beruht. Sie greifen in den für die Herzinsuffizienz wichtigen Kompensationsmechanismus, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, ein. Über eine Vasodilatation kommt es zur Senkung des systemischen Blutdrucks und einer Reduktion der Vor- und Nachlast.

ACE-Inhibitoren werden bereits seit geraumer Zeit sowohl in der Human- (Swedberg et al. 1988; The Solvd Investigators 1990) als auch Veterinärmedizin (Woodfield 1995; Ettinger et al. 1998; Bench Study Group 1999) erfolgreich in der Therapie der kongestiven Herzinsuffizienz zur Reduktion der klinischen Symptome und Verbesserung der Überlebenszeit eingesetzt. Zum Einsatz bei der hypertrophen Kardiomyopathie des Menschen existieren bisher nur wenige Daten (Hartmann et al. 1995; Kyriakidis et al. 1998).

Das Ausmaß der Aktivierung des RAAS-Systems bei der hypertrophen Kardiomyopathie der Katze ist bisher nur spärlich belegt. Es konnte bei der Sektion von Katzen eine erhöhte Reninexpression (Taugner 2001) und bei ungefähr der Hälfte der Maine Coon Katzen mit

subklinischer hypertropher Kardiomyopathie eine Erhöhung der Plasmaaldosteronkonzentration (Macdonald et al. 2006) festgestellt werden.

Zum Einsatz von ACE-Hemmern bei der Katze existieren mehrere klinische Studien, wobei diese bislang zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit von ACE-Inhibitoren kamen. Mehrere Untersuchungen konnten einen positiven Einfluss verschiedener ACE-Hemmer auf die klinischen Symptome sowie das kardiale Remodelling in unterschiedlichen Stadien der Herzerkrankung bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie aufzeigen (Rush et al. 1998; Amberger et al. 1999; Taillefer und Di Fruscia 2006). Diese beschriebenen Vorteile konnten jedoch in einer prospektiven, randomisierten, verblindeten, Plazebo-kontrollierten Studie an 151 Katzen für den Wirkstoff Benazepril nicht nachvollzogen werden (King et al. 2019).

Als alleinige Therapie zur Behandlung der felines Hypertension sind ACE-Hemmer bei der Katze nur bedingt geeignet. Sie bewirken eine Senkung des systolischen Blutdruckes um ca. 10 mmHg und sollten daher bei schwer hypertensiven Patienten nicht als Monotherapie angewandt werden (Acierno et al. 2018).

Alle genannten Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die langfristige Gabe von ACE-Hemmern bei der Katze gut verträglich ist.

Die Datenlage zum in dieser Studie viel genutzten Ramipril deckt sich mit den genannten Untersuchungsergebnissen. Seine Verträglichkeit bei Katzen konnte bereits gezeigt werden (Desmoulins et al. 2008). Es existiert allerdings lediglich eine Studie zur Wirksamkeit bei der Katze. Hier wurde kein Vorteil beim Einsatz bei Maine Coon Katzen mit familiärer subklinischer hypertropher Kardiomyopathie festgestellt (Macdonald et al. 2006).

Für die Kombinationstherapie von ACE-Inhibitoren mit Schleifendiuretika zur Minderung der Aktivierung des RAAS-Systems beim Menschen zeigten sich positive Auswirkungen auf die Prognose (Miura et al. 2016). Vergleichbare Untersuchungen zur Katze existieren bislang nicht.

2.4.4. Thrombozytenaggregationshemmer

Die Bildung von Erythrozytensludge bis hin zu Thromben im dilatierten linken Atrium sowie deren Abschwemmung und folgende arterielle Thromboembolie sind eine gefürchtete Komplikation bei Herzerkrankungen der Katze. Rush et al. zeigten eine Prävalenz arterieller Thromboembolien bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie von bis zu 17% (Rush et al. 2002).

Der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel führt zu einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären ADP-Rezeptoren, sodass die durch den Glykoprotein-IIb/-IIIa-Rezeptorkomplex vermittelte Aggregation von Thrombozyten unterbunden wird (Hogan et al. 2004).

Clopidogrel zeigte bei Katzen mit arterieller Thromboembolie einen statistisch signifikanten Vorteil in der Überlebenszeit und dem Auftreten einer erneuten Thrombose im Gegensatz zu Aspirin bei niedriger Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Hogan et al. 2015). Diese Beobachtungen bestätigen Ergebnisse aus humanmedizinischen Studien (Bhatt et al. 2001).

In Studien aus der Humanmedizin konnten Resistenzen gegenüber Clopidogrel beobachtet und verantwortliche Resistenzmechanismen nachgewiesen werden (Lau et al. 2004; Wang et al. 2006). Vergleichbare Daten existieren zur Katze bisher nicht.

2.4.5. Calciumsensitizer

Calciumsensitizer erhöhen die Kontraktilität des Herzmuskels, ohne dessen Sauerstoffbedarf zu erhöhen. Sie zeigen einen positiv inotropen Effekt, indem sie die Empfindlichkeit von Troponin C für Calcium erhöhen und führen zu einer geringgradigen Erhöhung der Herzfrequenz. Zudem fungieren sie als Hemmer der Phosphodiesterase III und bewirken so eine Vasodilatation und entsprechende Vor- und Nachlastsenkung, auch ist ein positiv lusitroper Effekt beschrieben (Fitton und Brogden 1994).

Beim Hund ist Pimobendan bereits ein gut untersuchter Wirkstoff hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei unterschiedlichen kardialen Krankheitsbildern (Fuentes et al. 2002; Boswood et al. 2016). Außerdem konnte bei gesunden Hunden aufgezeigt werden, dass die Gabe von Pimobendan als Monotherapie im Gegensatz zu einer Vielzahl anderer Kardiatherapeutika nicht zu einer Aktivierung des RAAS-Systems führt (Sayer et al. 2009).

Auch bei der Katze gibt es bereits mehrere retrospektive Studien zur Anwendung von Pimobendan bei natürlich auftretenden Herzerkrankungen und kongestivem Herzversagen, in denen Pimobendan insgesamt gut toleriert wurde (Macgregor et al. 2011; Gordon et al. 2012).

In prospektiven Studien von Oldach et al zur einmaligen Gabe von Pimobendan konnten bei der Katze signifikante Erhöhung der Kontraktilität des linken Atriums (Oldach et al. 2019; Oldach et al. 2021) sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion (Oldach et al. 2021) aufgezeigt werden. Ähnliche positive Auswirkungen auch auf die rechte Herzhälfte wurden bei gesunden Katzen gezeigt (Kost et al. 2021). Es zeigte sich kein Hinweis auf die vermehrte Entwicklung eines SAM (systolic anterior motion of the mitral valve). Eine der

beiden Studien von Oldach et al konnte allerdings eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt unter Gabe von Pimobendan beobachten (Oldach et al. 2021). Einen geringgradigen Effekt auf die linksatriale Funktion bestätigten Kochie et al. auch bei mehrtägiger Gabe (Kochie et al. 2021). Ob dies Auswirkungen auf die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen hat bedarf weiterer Untersuchungen.

Eine australische Studie zeigte zudem einen deutlichen, signifikant positiven Effekt auf das klinische Outcome und die Überlebenszeit bei Katzen mit nicht-Taurin responsiver dilatativer Kardiomyopathie auf. Es waren keine nennenswerten unerwünschten Nebenwirkungen zu verzeichnen (Hambrook und Bennett 2012).

Eine prospektive Studie zum Einsatz von Pimobendan bei 83 Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes mit einer vorausgegangenen Episode von kongestivem Herzversagen konnte hingegen keinen positiven Effekt auf das Outcome für diese Patientengruppe bestätigen (Schober et al. 2021).

2.4.6. Calciumkanalblocker

Calciumkanalblocker vom Nifedipin-Typ sind Calciumantagonisten mit vaskulärer Selektivität, die den Einstrom von Calcium in die Gefäßmuskelzelle verhindern. So kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäßwände der peripheren Gefäße und Koronargefäße sowie zu einer Senkung des peripheren Blutdrucks. Sie zeigen erst in äußerst hohen Dosierungen auch kardiale direkte Wirkungen (Elliott und Ram 2011).

Der am häufigsten zur Blutdrucksenkung genutzte Vertreter dieser Wirkstoffgruppe in der Veterinärmedizin ist das Dihydropyridin Amlodipin. Aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit (Henik et al. 1997; Elliott et al. 2001), stellt Amlodipin das Mittel der ersten Wahl zur Senkung des systolischen Blutdruckes bei hypertensiven Katzen dar (Acierno et al. 2018).

Die Gabe von Amlodipin bei der Katze hat das Potential den systolischen Blutdruck bis zu circa 50 mmHg zu senken (Elliott et al. 2001). Die benötigte Dosis zum Erreichen eines adäquaten Blutdruckniveaus scheint hierbei mit der Höhe des Ausgangsmesswertes zu korrelieren (Bijsmans et al. 2016).

Eine Studie zur Behandlung von Katzen mit systemischer Hypertension konnte keinerlei signifikante Auswirkungen auf echokardiographische Messwerte nachweisen. Allerdings wurden einige Tiere nach der Therapie mit Amlodipin entsprechend der angelegten Studienkriterien nicht mehr in die Gruppe der Katzen mit linksventrikulärer Hypertrophie eingeordnet (Snyder et al. 2001). Nach jetzigem Wissensstand besteht bei der Katze kein signifikanter Einfluss auf weitere Messgrößen wie beispielsweise den Plasmakaliumspiegel

(Henik et al. 1997). Eine Erhöhung der Plasminogenaktivität bei Katzen unter Behandlung mit Amlodipin wurde hingegen aufgezeigt (Jepson et al. 2014).

Weitere Untersuchungen zu seiner Rolle in der Aktivierung des RAAS-Systems und bezüglich der Notwendigkeit des Einsatzes in Kombination mit ACE-Inhibitoren bei der Katze sind notwendig. Die Kombination konnte bei Hund und Mensch maßgeblich stärker den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken, als jedes Medikament für sich genommen (Mital et al. 1999).

2.4.7. Herzglykoside

Bei Herzglykosiden handelt es sich um eine Gruppe pharmakologisch aktiver Substanzen. Ihr Hauptwirkmechanismus liegt in der Blockade der membranständigen Natrium-Kalium-ATPase. Dies fördert den Austausch von Natrium und Calcium im Kardiomyozyten. Über die erhöhte Calciumkonzentration in der Herzmuskelzelle führen sie somit zu einer verbesserten Kontraktilität des Herzmuskels. Zudem kommt es zu einer Erhöhung des Vagotonus, einer Sensibilisierung von Barorezeptoren und einer Verminderung des Sympathikotonus. Diese Mechanismen führen zu einer Senkung der Herzfrequenz. Somit weisen Herzglykoside einen positiv inotropen und negativ chronotropen Effekt sowie antiarrhythmische Eigenschaften auf (Eichhorn und Gheorghide 2002).

Herzglykoside werden in der kardiologischen Therapie zunehmend durch neuere Wirkstoffe abgelöst. Eine der wenigen verbleibenden Indikationen für die Gabe von Herzglykosiden beim Hund stellen supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen insbesondere (tachykardes) Vorhofflimmern dar (Gelzer et al. 2009). Für die Katze existieren für diese Indikation keine umfangreichen Untersuchungen. Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit für die Katze liegen zum Einsatz bei der dilatativen Kardiomyopathie mit geringen Fallzahlen vor (Atkins et al. 1989; Atkins et al. 1990). Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe von (Schleifen-)Diuretika geboten. Elektrolytverschiebungen, insbesondere Hypokaliämien und Hypomagnesiämien, können zur Toxizität von Herzglykosiden beitragen. Auch hierzu liegen bei der Katze kaum Daten vor (Atkins et al. 1988).

2.5. Herzerkrankungen der Katze

Die Herzinsuffizienz beschreibt ein klinisches Syndrom, welches durch das Unvermögen des Herz-Kreislaufsystems, den Körper mit einem ausreichenden Herzminutenvolumen zu versorgen, zustande kommt. Das Herzminutenvolumen beschreibt das Produkt aus Herzschlagfrequenz und Schlagvolumen. Diese wiederum werden unter anderem durch Vor-

und Nachlast des Herzens, die myokardiale Kontraktilität und den Herzrhythmus beeinflusst (Khalil 2019).

Durch Herzerkrankungen wie beispielsweise Shuntverbindungen in Form von Ventrikelseptumdefekten und Atriumseptumdefekten entsteht durch Rezirkulation primär eine Erhöhung der Volumenbelastung des Herzens. Gleiches gilt für bestimmte Kardiomyopathien wie die restriktive und dilatative Kardiomyopathie, hier entsteht die Volumenbelastung infolge einer verminderten kardialen Auswurfleistung. Zu den Herzerkrankungen mit primärer Druckbelastung des Herzens gehören die Aortenstenose sowie die hypertrophe beziehungsweise hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (Khalil 2019).

2.5.1. Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Defekte des Ventrikelseptums sind je nach Literatur die vermutlich häufigste angeborene Herzerkrankung der Katze. Dies bestätigte die größte Studie zur Prävalenz angeborener Herzerkrankungen mit über 57.000 ausgewerteten Fällen. Angeborene Herzerkrankungen machten mit dem Ventrikelseptumdefekt als häufigste Missbildung 0,14% der Gesamtpopulation aus (Schrope 2015). In einer schwedischen Studie von 2015 waren Ventrikelseptumdefekte mit einem Anteil von 50% der angeborenen Missbildungen der Studienpopulation ebenfalls die am meisten vertretene kardiale Missbildung bei der Katze (Tidholm et al. 2015).

Bislang konnte weder eine hereditäre Komponente noch eine Rasse- oder Geschlechtsprädisposition nachgewiesen werden, dies ist jedoch in Ermangelung umfassender Untersuchungen nicht auszuschließen.

Ventrikelseptumdefekte können sich massiv in ihrer Größe, dem Shuntvolumen, der Shuntrichtung, des Druckgradienten, der Anzahl der Defekte, der Position im Kammerseptum und der Lage im muskulären oder im membranösen Anteil des Ventrikelseptums unterscheiden. Bei der Katze befindet sich der Defekt meist subaortal im membranösen Teil des Kammerseptums (Bomassi et al. 2015).

Ventrikelseptumdefekte treten singulär, in Kombination mit anderen kardiovaskulären Missbildungen oder als Bestandteil komplexer Missbildungen auf. Nach Liu 1977 ist eine Kombination mit weiteren Herz- und Gefäßmissbildungen häufig. Insbesondere Dysplasien der Trikuspidalklappe sind mit circa einem Drittel der Fälle oft mit Ventrikelseptumdefekten vergesellschaftet (Liu 1977).

Je nach Schweregrad und Vorhandensein weiterer Anomalien variieren die klinischen Symptome des Patienten sowie die strukturellen Konsequenzen infolge einer Volumenbelastung des rechten Herzens stark. Es können sowohl Symptome einer Links- als

auch einer Rechtsherzbelastung oder einer globalen Herzbelastung dominieren. Die Tiere präsentieren sich häufig mit einem lauten betont rechtsseitigen Systolikum, Minderwuchs, Dyspnoe und Husten (Bomassi et al. 2015).

Der Erkrankungsverlauf hängt stark von den genannten Faktoren ab und kann zwischen dem Versterben wenige Stunden post natum und einem lebenslangen subklinischen Verlauf variieren.

Je nach Größe des Defektes, Ausprägung der Symptome und strukturellen Sekundärveränderungen können je nach Fall verschiedene Kardiotherapeutika indiziert sein. Bei Katzen mit kleinen Defekten ist zumeist keinerlei Therapie notwendig.

2.5.2. Atriumseptumdefekt (ASD)

Neben den Ventrikelseptumdefekten gehören auch die Vorhofseptumanomalien zu einer der häufigsten kardialen Missbildungen bei Mensch und Tier. In der Literatur gibt es Berichte von stark variierenden Prävalenzen bei der Katze. Eine Studie aus dem Jahr 2015 aus Schweden konnte eine Prävalenz kongenitaler Herzerkrankungen bei gesunden Katzen von 0,2% und bei der herzkranken Katze von 8 % aufzeigen. Hiervon waren mit 10% Vorhofseptumanomalien die dritthäufigste kongenitale Missbildung (Tidholm et al. 2015). In einer französischen Studie aus dem Jahr 2006 lag die Prävalenz von Atriumseptumdefekten mit 37,7% der angeborenen Herzerkrankungen höher, wobei hier sowohl Hund als auch Katzen ausgewertet wurden (Chetboul et al. 2006).

Zum jetzigen Zeitpunkt konnte weder eine hereditäre Komponente noch eine eindeutige Rasse- oder Geschlechtsprädisposition herausgestellt werden, jedoch bedarf es umfassenderer Untersuchungen. In einer Studie von Chetboul et al konnte allerdings eine höhere Prävalenz bei der Europäisch Kurzhaar und der Chartreux aufzeigen (Chetboul et al. 2006).

Ihrer Lokalisation im Vorhofseptum entsprechend werden Ostium-primum-Defekte (ASD Typ I), Ostium-secundum-Defekte (ASD Typ II), Sinus-venosus-Defekte und das Foramen ovale persistens voneinander unterschieden. Wobei letzteres im klassischen Sinne nicht als „echter“ Defekt, sondern als mangelhafter Verschluss der embryonalen Öffnung zwischen linkem und rechtem Atrium zu werten ist. Mit Abstand am häufigsten sind bei der Katze Ostium-secundum-Defekte, welche in der Region der Fossa ovalis des Vorhofseptums liegen, zu finden (Chetboul et al. 2006).

Echokardiographisch kann ein Shuntfluss vom linken in das rechte Atrium mittels Dopplersonographie sowie ein anechogenes Areal im Vorhofseptum dargestellt werden. Je nach Größe der Öffnung und des Shuntvolumens sowie den möglicherweise begleitenden

Veränderungen (beispielsweise Missbildungen der Atrioventrikularklappen) können zudem entsprechende Folgeerscheinungen echokardiographisch dargestellt und klinisch festgestellt werden.

Die Diagnose wird aufgrund des zumeist asymptomatischen Verlaufes häufig als Zufallsbefund während der echokardiographischen Untersuchung oder in der Sektion gestellt. Bei großem Shuntvolumen können allerdings Abnormalitäten bei der klinischen Allgemeinuntersuchung wie beispielsweise ein leises linksseitiges systolisches Herzgeräusch oder auch klinische Symptome in Form von Leistungsintoleranz, Dyspnoe oder Synkopen auftreten (Chetboul et al. 2006).

Auch bei den Atriumseptumdefekten hängt die Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen von der Größe des Defektes, der Ausprägung der Symptome sowie den strukturellen Sekundärveränderungen ab.

2.5.3. Aortenstenose

Bei der Aortenstenose handelt es sich um eine kongenitale Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Es sind Verengungen oberhalb der Aortenklappe (supravalvulär), Einengungen unterhalb der Aortenklappe in Form von Muskelwülsten oder fibrösen beziehungsweise fibromuskulären Spangen (subvalvulär) oder Veränderungen der Aortenklappe selbst (valvulär) sowie Kombinationen dieser Formen möglich. Als Folge kommt es zu einem erhöhten Druck im linken Ventrikel. Dies kann zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie, einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz sowie infolge der unzureichenden Sauerstoffversorgung des Myokards zu teils schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen führen (Petrič et al. 2019).

Zur Prävalenz der Aortenstenose bei der Katze existieren variierende Angaben je nach Studienpopulation. Beispielsweise war die Aortenstenose in einer sehr großen amerikanischen Studie die zweithäufigste angeborene Anomalie bei der Katze (Schrope 2015). In der zuvor aufgeführten schwedischen Studie von Tidholm et al stellte sie lediglich 9% aller angeborenen Vitien (Tidholm et al. 2015).

Auskultatorisch lässt sich bei der Katze ein meist lautes systolisches Herzgeräusch im dritten bis vierten Interkostalraum links sowie rechts feststellen.

Radiologisch lässt sich möglicherweise ein prominenter Aortenbogen als Ausdruck poststenotischer Dilatation sowie Veränderungen der Herzsilhouette infolge linksventrikulärer Vergrößerung erkennen. Auch Anzeichen von Kongestion bis hin zum Lungenödem infolge Linksherzinsuffizienz sind möglich (Petrič et al. 2019).

Mittels Echokardiographie lässt sich die Lokalisation und Schwere der Stenose bestimmen. Es können die valvulären und/oder subvalvulären strukturellen Veränderungen, Turbulenzen im linksventrikulären Ausflusstrakt, eine erhöhte Aortenflussgeschwindigkeit und unterschiedliche Schweregrade linksventrikulärer Myokardhypertrophie darstellbar sein (Petrič et al. 2019).

Die Schwere der Stenose kann einerseits über die anatomischen Verhältnisse und andererseits über die Flussgeschwindigkeit im Ausflusstrakt eingeteilt werden. Je nach Schweregrad können die Tiere früh Symptome zeigen oder lebenslang asymptomatisch bleiben. Zu den häufigsten Symptomen gehören Synkopen, Anzeichen von kongestivem Herzversagen, Thrombembolien bis hin zum plötzlichen Herztod (Ferreira et al. 2018; Petrič et al. 2019).

Aufgrund der Senkung der Herzfrequenz, der Verlängerung der Diastole und der folglich Reduktion myokardialer Hypoxie sind β -Rezeptorblocker empirisch das Therapeutikum der ersten Wahl. Zum therapeutischen Einsatz von β -Blockern bei Katzen mit Aortenstenose existieren allerdings bislang keine prospektiven Studien.

2.5.4. Herzmuskelerkrankungen

2.5.4.1. Hypertrophe Herzmuskelerkrankungen

Hypertrophe Kardiomyopathie

Die Hypertrophe Kardiomyopathie ist die häufigste erworbene Herzerkrankung der Katze, wobei Schätzungen zufolge ca. 15 % der gesamten Katzenpopulation betroffen sind (Paige et al. 2009). Bei der alternden Katze steigen die geschätzten Prävalenzen von mehr oder weniger starken hypertrophen Herzmuskelveränderungen auf knapp 30% (Payne et al. 2015).

Die hypertrophe Kardiomyopathie wird als fokale oder diffuse Verdickung der linksventrikulären Außenwand und/ oder des interventrikulären Septums mit oder ohne subjektive Verdickung der Papillarmuskeln bei nicht dilatiertem linkem Ventrikel ohne erkennbare Grunderkrankung definiert (Fuentes et al. 2020). Allen Erkrankungsformen ist eine primär diastolische Dysfunktion gemein. Es besteht eine Druck- und Volumenbelastung des linken Ventrikels.

Hypertroph-Obstruktive Kardiomyopathie

Die Diagnose einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie kann dann gestellt werden, wenn zusätzlich zu den genannten Veränderungen eine mechanische oder dynamische Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes vorliegt. Ursächlich sind hier

beispielsweise eine Vorwärtsbewegung der Mitralklappe in der Systole (SAM) oder eine lokal betonte Verdickung des Kammerseptums in den linksventrikulären Ausflusstrakt hinein, zu nennen (asymmetrische Septumhypertrophie). Diese haben eine Veränderung des Flussprofils des linksventrikulären Ausflusstraktes (in Form von Turbulenzen und/oder Flussbeschleunigung) zur Folge (Fuentes et al. 2020).

Myokardhypertrophie

Als Myokardhypertrophie (oder auch HCM-Phänotyp) sind die aufgeführten Herzmuskelveränderungen in Begleitung und/oder infolge weiterer ätiologisch potentiell relevanter Erkrankungen, insbesondere der felines Hyperthyreose oder schwerer Hypertension, definiert (Fuentes et al. 2020).

Prävalenz, Diagnose, Klinik und Therapie

Die aufgeführten hypertrophen Veränderungen des Herzmuskels betreffen insbesondere ältere männliche Katzen. Rassedispositionen sind für Maine Coon, Ragdoll, Britisch Kurzhaar, Perserkatzen, Bengal, Sphynx, Norwegische Waldkatzen und die Heilige Birma beschrieben (Gundler et al. 2008; Granström et al. 2011; Silverman et al. 2012; Payne et al. 2015).

Auskultatorisch ist ein mehr oder weniger lautes systolisches Herzgeräusch linksseitig parasternal wahrnehmbar, ein Galopprhythmus und auch Arrhythmien unterschiedlichster Ausprägung sind möglich. Die Auskultation kann allerdings auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien unauffällig ausfallen (Payne et al. 2015; Loughran et al. 2019).

Die Radiographie stellt kein sensitives Mittel zur Feststellung milder bis moderater kardialer Veränderungen dar und kann sich auch in weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf nahezu unauffällig darstellen. Mögliche radiologische Veränderungen sind Kardiomegalie, Veränderungen der Herzsilhouette, venöse Stauung, Vergrößerung des linken Atriums sowie das Vorhandensein von Ödem und/oder Erguss in unterschiedlicher Ausprägung (Sleeper et al. 2013; Guglielmini und Diana 2015).

Die Erkrankung kann lange Zeit subklinisch verlaufen (Ironsides et al. 2021), jedoch auch schon in jungen Jahren zum kongestiven Herzversagen, arterieller Thromboembolie oder spontanem Herztod führen. Negativ prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf stellen das Vorliegen einer Dysfunktion des linken Atriums sowie dessen Vergrößerung, die Schwere der systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels sowie eine extreme Hypertrophie des linken Ventrikels in der echokardiographischen Untersuchung dar (Payne et al. 2010; Payne et al. 2013; Ironsides et al. 2021). In den aufgeführten Untersuchungen zeigte des Weiteren auch das Vorhandensein von Symptomen bei Erstvorstellung einen negativ

prognostischen Einfluss. Das Vorliegen eines auslösenden externen Ereignisses, welches zur Dekompensation geführt hat (z.B. Infusionstherapie, Allgemeinanästhesie, Glukokortikoidtherapie o.ä.), scheint die Prognose hingegen positiv zu beeinflussen.

In der Humanmedizin ist zudem das Vorliegen einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (Maron et al. 2003; Liu et al. 2017), dies ließ sich bislang für die Katze nicht bestätigen (Rush et al. 2002).

Die Therapie richtet sich nach Ausprägung der kardialen Veränderungen und Befunden sowie der Symptomausprägung. Je nach entsprechender Indikation können eine Vielzahl von Kardiotherapeutika von Nutzen sein (eine Auswahl häufig genutzter Medikamente ist unter 2.4. dargestellt).

2.5.4.2. Restriktive Kardiomyopathie

Die restriktive Kardiomyopathie zeichnet sich durch eine erhöhte Rigidität des Endokards und myokardiale Fibrose infolge endomyokardialer Narbenbildung mit Einschränkung der linksventrikulären Funktion aus. Hieraus resultiert eine vorwiegend diastolische Dysfunktion. Sie scheint die zweithäufigste erworbene Kardiomyopathie der Katze zu sein (Ferasin et al. 2003; Kimura et al. 2016), wobei milde Veränderungen sich möglicherweise erst während der Sektion zeigen können (Kimura et al. 2016).

Histopathologisch können eine endomyokardiale und eine dominierend myokardiale Form unterschieden werden, wobei erstere am weitesten verbreitet scheint (Kimura et al. 2016).

Echokardiographisch stellt sich diese Form der Kardiomyopathie mit einem fokal oder diffus auffällig verdickten und hyperechoischen Endokard bei meist dilatiertem linkem Atrium dar. Auch eine narbige Brückenbildung zwischen linksventrikulärer Außenwand und Ventrikelseptum ist möglich (Fox 2004). Diese narbigen Veränderungen können zu Verformungen und Strikturen insbesondere im linken Ventrikel führen.

Mehr als 80% der Katzen mit restriktiver Kardiomyopathie zeigten in einer Studie auskultatorisch linksseitig ein systolisches Herzgeräusch, einen Galopprrhythmus oder Arrhythmien (Chetboul et al. 2019). Über 70% der Katzen wiesen bei Erstvorstellung bereits Symptome eines kongestiven Herzversagens oder arterieller Thromboembolie auf. Die Prognose zeigte sich sehr variabel - knapp 20% der Katzen der Studienpopulation starben innerhalb von 24 Stunden nach Vorstellung eines Todes kardialen Ursprungs, einzelne Katzen lebten allerdings über 2 Jahre nach Diagnosestellung (Chetboul et al. 2019). Das Ausmaß der Vergrößerung des linken Atriums war ein signifikant negativer prognostischer Faktor (Chetboul et al. 2019).

2.5.4.3. Dilatative Kardiomyopathie

Die Dilatative Kardiomyopathie ist eine Herzmuskelerkrankung, die im Gegensatz zur Hypertrophen Kardiomyopathie durch eine primär systolische Dysfunktion gekennzeichnet ist.

Lange Zeit wurde die dilatative Kardiomyopathie als zweithäufigste Form der idiopathischen Kardiomyopathien bei der Katze angenommen. Seit Bekanntwerden von diätetischem Taurinmangel als Verursacher vieler Fälle (Pion et al. 1987), musste die Prävalenz tatsächlicher idiopathischer dilatativer Kardiomyopathien deutlich nach unten korrigiert werden. Dennoch ist sie in einer Studienpopulation von 2003 weiterhin die dritthäufigste idiopathische Kardiomyopathie der Katze (Ferasin et al. 2003).

In der Echokardiographie zeichnet sie sich durch einen erweiterten linken Ventrikel, ein hypokontraktilen Myokard sowie normale bis dünne Dicke der linksventrikulären Außenwand und des Ventrikelseptums aus.

Zu Bedenken gilt es, dass sich grundsätzlich potenziell jede Herzerkrankung im Stadium der Dekompensation phänotypisch einer dilatativen Kardiomyopathie ähnlich darstellen kann (=Myokardinsuffizienz). So kann eine Differenzierung der Grunderkrankung im fortgeschrittenen Stadium echokardiographisch nicht immer sicher erfolgen (Cesta et al. 2005).

2.5.4.4. Unklassifizierbare Kardiomyopathie

Als unklassifizierbare Kardiomyopathien werden alle bestehenden Kardiomyopathien bezeichnet, die phänotypisch nicht eindeutig in eine der obengenannten Beschreibungen einzusortieren sind. Es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose.

In einer retrospektiven Studie von 106 Fällen zeigten sich echokardiographisch vorrangig eine Dilatation des linken Atriums, Reflux über der Mitralklappe, fokale myokardiale Hypertrophien oder regionale Hypokinesien (Ferasin et al. 2003).

Die unklassifizierbaren Kardiomyopathien wiesen hier die beste Prognose im Vergleich zu anderen Kardiomyopathien der Katze auf (Ferasin et al. 2003).

2.5.5. Klassifizierung der Stadien der Kardiomyopathie

Im Frühjahr 2020 wurde ein ACVIM Consensus Statement zur Klassifizierung des Krankheitsstadiums der Kardiomyopathien der Katze veröffentlicht (Tab. 1) (Fuentes et al. 2020).

Entsprechend dieser Publikation befinden sich Katzen mit Prädisposition für eine Kardiomyopathie, jedoch (noch) ohne Hinweise auf myokardiale Veränderungen, in Stadium A. Das Stadium B beschreibt Katzen mit Kardiomyopathie ohne klinische Symptome. Dieses Stadium kann weiter in Stadium B1 und B2 – also Tiere mit niedrigem respektive hohem Risiko für die Entwicklung eines kongestiven Herzversagens (CHF) und/oder arterieller Thrombembolie (ATE) – unterteilt werden. Zur Unterscheidung beider Substadien kann das Ausmaß der Vergrößerung des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta (LA: Ao) genutzt werden. Auch weitere Parameter wie beispielsweise die Funktion des linken Atriums und Ventrikels sowie die Schwere der Hypertrophie können zu dieser Risikoabschätzung herangezogen werden. Katzen mit klinischen Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz werden in Stadium C eingeteilt, unabhängig von einer auftretenden Besserung der Symptomatik unter Therapie. In Stadium D werden Katzen mit refraktärer klinischer Symptomatik eingeordnet (Fuentes et al. 2020).

Tabelle 1 - Stadien der Kardiomyopathie nach ACVIM Consensus Statement 2020

Stadium	Beschreibung
A	Prädisposition
B1	Subklinisch, normales bis geringgradig vergrößertes Verhältnis LA: Ao
B2	Subklinisch, moderates bis hochgradig vergrößertes Verhältnis LA: Ao
C	Bestehendes oder durchgemachtes CHF und/oder ATE
D	Refraktäres CHF

Ao, Aorta; ATE, arterielle Thrombembolie; CHF, kongestive Herzinsuffizienz; LA, linkes Atrium

2.6. Ausgewählte Laborparameter

2.6.1. Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA)

In den letzten Jahren hat das symmetrische Dimethylarginin in der Veterinärmedizin zur Frühdiagnostik von Nierenerkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es handelt sich um ein Stoffwechselendprodukt des Proteinabbaus - ein methylierter Metabolit der Aminosäure Arginin - welches im Zellkern entsteht und in den Nieren filtriert wird. Seit 2016 ist es Bestandteil des Stagings der chronischen Nierenerkrankung gemäß der Guidelines der International Renal Interest Society (IRIS) (International Renal Interest Society 2019).

Im Gegensatz zu den gängigen Laborparametern Kreatinin und Harnstoff zeigt sich das SDMA möglicherweise als sensitiverer Parameter zur Messung einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate. Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2020 konnte allerdings keine erhöhte, wohl aber eine gleichwertige Sensitivität in Bezug auf die Verminderung der

glomerulären Filtrationsrate von SDMA im Vergleich zum Kreatinin nachweisen (Brans et al. 2021).

Gezeigt wurde, dass bei der chronisch nierenkranken Katze eine invers lineare Korrelation zur glomerulären Filtrationsrate besteht (Braff et al. 2014) - bereits eine Reduktion von ca. 25% führt zu einem Anstieg der Serumkonzentration. Im Mittel ist eine Erhöhung des SDMA bereits 17 Monate vor einem Anstieg der Kreatininkonzentration festzustellen (Hall et al. 2014a).

SDMA wird nicht signifikant durch abnehmende Gesamtmuskelmasse beeinflusst (Hall et al. 2014b) und stellt so möglicherweise auch in vorangeschrittenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung einen zuverlässigeren Parameter für Verlaufsuntersuchungen dar.

Zu beachten ist, dass auch extrarenale Faktoren durch die Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate zu einem Ansteigen des SDMA führen können (Langhorn et al. 2018; Buresova et al. 2019). SDMA selbst zeigt nach aktuellem Kenntnisstand keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung.

Beim Menschen konnte ein Zusammenhang zwischen Schwere einer hypertrophen Kardiomyopathie und der Höhe des SDMA-Spiegels festgestellt werden (Dimitrow et al. 2007). Eine Studie bei hauptsächlich subklinisch erkrankten Katzen konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Langhorn et al. 2018). Zu vermuten ist, dass die Rolle endothelialer Dysfunktion, bei der in der Humanmedizin eine Beteiligung von SDMA angenommen wird, bei der hypertrophen Kardiomyopathie der Katze eher von untergeordneter Bedeutung ist.

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2020 konnte bei circa 50% der klinisch herzkranken Katzen eine Erhöhung des SDMA festgestellt und so erneut die Rolle der Herz-Nieren-Achse unterstrichen werden. Die Ergebnisse dieser Studie legen einen klinischen und prognostischen Nutzen von SDMA bei Katzen mit Kardiomyopathien und kongestiver Herzinsuffizienz nahe (Liu et al. 2020). In der entsprechenden Studie konnte allerdings der Einfluss von Diuretika auf die erhobenen Daten nicht ausgeschlossen werden. Zu den Auswirkungen von Schleifendiuretika auf das SDMA bei der Katze existieren zurzeit keine Daten.

2.6.2. N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-ProBNP)

Das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid gewinnt auch in der Veterinärmedizin als kardialer Biomarker für die Diagnostik von Herzerkrankungen immer mehr an Bedeutung.

Es handelt sich um ein Spaltprodukt eines B-Typ natriuretischen Peptidhormons, welches im Myokard synthetisiert und sezerniert wird (Tsuruda et al. 2002). Die Freisetzung erfolgt bei mechanischer Dehnung des Myokards des linken Atriums und des linken Ventrikels sowie infolge hormoneller Stimulation beispielsweise durch Adrenalin und Angiotensin (Nakagawa et al. 1995; Maeda et al. 1998).

Die physiologische Funktion der B-Typ natriuretischen Peptide liegt in der Aktivierung von cGMP. Infolgedessen kommt es zu einer Reduktion des intrazellulären Calciums und somit zur Relaxation der Gefäßwände und einer entsprechenden Senkung der Vor- und Nachlast. Außerdem wird das Wachstum von kardialen und vaskulären Myozyten angeregt. Auch erfolgt eine Herunterregulation der Freisetzung von Renin. Somit sind die natriuretischen Peptide in ihrer Wirkung in gewisser Weise als Gegenspieler von Angiotensin II anzusehen. Des Weiteren zeigt sich am Wirkort Niere eine natriuretische und diuretische Wirkung (Jensen et al. 1998).

In der Humanmedizin sind als Einflussfaktoren auf die Serumkonzentration neben der Myokarddehnung und hormonellen Sezernierung auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das Geschlecht, das Alter, die Masse des linken Ventrikels und die Nierenfunktion beschrieben (Clerico et al. 2002; Deary et al. 2002; Lukowicz et al. 2005; Takase und Dohi 2014). Diese Zusammenhänge konnten bereits in weiten Teilen auch bei der Katze aufgezeigt werden (Käyhty 2021; Van Hoek et al. 2021). Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen abnormaler NT-proBNP-Konzentration und der Gabe von Furosemid nachgewiesen werden (Käyhty 2021).

Daten aus Modellen mit Schweinen und Ratten suggerieren, dass auch myokardiale Ischämien zu einer erhöhten Freisetzung von NT-proBNP führen könnten (Goetze et al. 2004; Ramos et al. 2009). In einer Studie aus dem Jahr 2011 konnte außerdem eine signifikante positive Korrelation zwischen NT-proBNP und kardialem Troponin I bei Katzen mit subklinischer hypertropher Kardiomyopathie aufgezeigt werden (Jung und Kittleson 2011). In diesem Zusammenhang wurde zudem die Hypothese aufgestellt, dass der Hauptmechanismus der Freisetzung von NT-proBNP bei der hypertrophen Kardiomyopathie der Katze auf einer myokardialen Ischämie beruht. Andere Mechanismen sind vermutlich eher von untergeordneter Bedeutung (Jung und Kittleson 2011).

Aktuell besteht der hauptsächliche Nutzen in der veterinärmedizinischen Praxis bei der Katze in der Möglichkeit zur Differenzierung zwischen respiratorischen und kardiologischen Erkrankungen als Ursachen von akuter Dyspnoe (Fox et al. 2009).

Zudem bietet dieser Marker auch die Möglichkeit, ihn sich für Verlaufsmessungen unter Therapie zunutze zu machen. Als Screeningtest ist er aufgrund er niedrigeren Spezifität und

Sensitivität bei Katzen in frühen, subklinischen Stadien der Herzerkrankung nicht geeignet (Hsu et al. 2009; Lu et al. 2021). Eine Studie von Ironside et al aus dem Jahr 2021 aber zeigt, dass die deutliche Erhöhung der NT-proBNP-Werte einen Nutzen in der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thrombembolien, kongestives Herzversagen und plötzlichen Herztod haben kann (Ironside et al. 2021).

2.6.3. Troponin I

Das kardiale Troponin I ist ein Protein, dessen Aufgabe in der Kontrolle der Calciumbindung zwischen Aktin und Myosin in der Herzmuskelzelle besteht. Es wird bei Schäden am Myokard freigesetzt und wird so sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin als Marker für myokardiale Schädigung unterschiedlicher Genese genutzt. In der Humanmedizin konnte seine Rolle als diagnostischer und prognostischer kardialer Biomarker für die Mortalitätsrate bei akuter Herzinsuffizienz herausgestellt werden (Peacock IV et al. 2008; Reichlin et al. 2009).

Beim Menschen konnte eine Erhöhung der Serumkonzentration innerhalb von 4 bis 12 Stunden nach einem myokardialen Insult mit einem Peak nach circa 12 bis 48 Stunden und einer Dauer der Erhöhung von bis zu 8 Tagen aufgezeigt werden (Goldmann et al. 2001). Bei Katzen konnte ein Abfall der Troponinkonzentration infolge eines vorangegangenen Thoraxtraumas nach 60 bis 72 Stunden beobachtet werden (Kirbach et al. 2000).

Bereits in mehreren Studien konnte eine signifikante Erhöhung der Serumkonzentration von Troponin I bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie gezeigt werden (Hemdon et al. 2002; Connolly et al. 2003). Als ursächlich für die Erhöhung des kardialen Troponin I bei der Katze mit hypertropher Kardiomyopathie werden ischämische Prozesse im Myokard mit entsprechender Myokardschädigung und daraus resultierenden Fibrose des Herzmuskels angenommen. Sein Anstieg erfolgt proportional zum Ausmaß der myokardialen Schädigung und nimmt so vermutlich erst im späteren Verlauf der Erkrankung zu (Ironside et al. 2021). Es konnte entsprechend eine lineare Korrelation zwischen der Konzentration der beiden Biomarker Troponin I und NT-proBNP bei der Katze nachgewiesen werden (Jung und Kittleson 2011). So konnte Troponin I als prognostischer Marker sowie Indikator für die Schwere der Erkrankung bei der Katze mit hypertropher Kardiomyopathie bereits identifiziert werden (Borgeat et al. 2014; Hori et al. 2018).

Eine prospektive Studie mit 41 herzgesunden Hunden und 21 herzgesunden Katzen aus dem Jahr 2001 konnte Referenzwerte für das kanine und feline kardiale Troponin I etablieren (Sleeper et al. 2001). Es scheint rassebedingte Unterschiede in der Konzentration des zirkulierenden cTnI bei der Katze zu geben (Langhorn et al. 2016). Britisch Kurzhaar scheinen im Vergleich zu Maine Coon Katzen eine höhere zirkulierende

Troponinkonzentration aufzuweisen. Einen möglichen Erklärungsansatz bietet die Vermutung der Autoren, dass Britisch Kurzhaar Katzen möglicherweise unter einer Form der hypertrophen Kardiomyopathie leiden, welche mit stärkerer myokardialer Schädigung einhergehen könnte oder in einem fortgeschrittenerem Krankheitsstadium vorgestellt wurden (Langhorn et al. 2016).

Ein statistisch signifikanter Einfluss von Thyroxin auf die Serumkonzentration von Troponin I bei der Katze konnte bislang nicht herausgestellt werden (Connolly et al. 2005).

2.6.4. Thyroxin

Die Hyperthyreose ist eine häufige endokrine Erkrankung der älteren Katze. Die geschätzte Prävalenz bei Katzen in Deutschland lag bei einer epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2005 bei Tieren ab 8 Jahren lag bei 11,4 %, bei Katzen über 13 Jahren waren es sogar 25% (Sassnau 2005).

Die Messung des Schilddrüsenhormons Thyroxin ist bei der Katze das Mittel der Wahl zur Diagnosestellung einer Hyperthyreose.

Thyroxin hat sowohl eine direkte Wirkung auf das Herz als auch auf das periphere Gefäßsystem. Zu den häufigsten klinischen Befunden bezüglich des Herzkreislaufsystems gehören insbesondere systemische Hypertension (infolge der Aktivierung des RAAS-Systems und eines erhöhten kardialen Auswurfs), Sinustachykardie, abnorme Auskultationsbefunde (Herznebenegeräusche, Galopprrhythmus, Arrhythmien), Hypokaliämien, Herzrhythmusstörungen und teils ausgeprägte Myokardhypertrophien bis hin zum kongestiven Herzversagen (Broussard et al. 1995; Sangster et al. 2013).

Bei Katzen mit einem auffälligen Auskultationsbefund mit oder ohne echokardiographischen Veränderungen wird die Messung des Thyroxinspiegels ab einem Alter von ≥ 6 Jahren empfohlen (Fuentes et al. 2020).

Zu beachten ist, dass bereits in mehreren Studien ein Einfluss von Thyroxin auf kardiale Biomarker bei der Katze nachgewiesen werden konnte. Hyperthyreote Katzen wiesen im Vergleich zu euthyreoten Katzen signifikant erhöhte NT-proBNP-Werte auf. Kardiale Biomarker sollten demzufolge stets im Zusammenhang mit dem Thyroxinspiegel bewertet werden (Menaut et al. 2012; Sangster et al. 2014). NT-proBNP ist entsprechend nicht in der Lage zwischen hypertropher Kardiomyopathie und Myokardhypertrophie infolge Hyperthyreose zu differenzieren (Sangster et al. 2014).

3. Tiere und Methoden

3.1. Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten für die vorliegende Arbeit erfolgte sowohl retrospektiv als auch prospektiv aus dem Patientengut der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin zwischen Juli 2017 bis Juni 2021.

Insgesamt konnten 69 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, diese setzen sich aus 50 retrospektiv und 19 prospektiv ausgewerteten beziehungsweise untersuchten Patienten zusammen.

40 Katzen wurden mit Furosemid und 27 Katzen mit Torasemid als alleiniges orales Schleifendiuretikum behandelt. Des Weiteren ergab sich eine Gruppe von 11 Katzen, welche mit Furosemid vorbehandelt und auf Torasemid als orales Schleifendiuretikum umgestellt wurden. 2 dieser Katzen wurden bereits vor Einschluss in die Studie mit Furosemid behandelt und auf Torasemid umgestellt. Die anderen 9 mit Furosemid vorbehandelten Katzen stammten aus dem Patientengut dieser Studie und wurden im Behandlungsverlauf auf Torasemid umgestellt. Für diese 9 Katzen gab es somit Untersuchungsergebnisse sowohl aus dem Behandlungszeitraum mit Furosemid als auch mit Torasemid.

Hieraus setzt sich folglich eine Patientenzahl von 69 Katzen zusammen. Durch die 9 Katzen, für die aus beiden Behandlungszeiträumen (Furosemid und Torasemid) Daten vorlagen, ergeben sich somit 78 Datensätze.

3.1.1. Einschlusskriterien

Es wurden folgende Einschlusskriterien für den Einschluss in die Datenanalyse gewählt und angewendet:

1. Echokardiographischer Nachweis einer kardialen Erkrankung mit Volumenbelastung
2. Gabe eines oralen Schleifendiuretikums (bei Gabe von Furosemid zweimal tägliche Verabreichung)
3. Kontinuierliche Gabe des Schleifendiuretikums in korrekter Dosis
4. Zu mindestens zwei Zeitpunkten innerhalb von 30 Tagen Laborkontrolle von Elektrolythaushalt und Nierenwerten und/oder echokardiographische Kontrolle mit Messung des Verhältnisses zwischen Aorta und linkem Vorhof

3.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten, welche Furosemid nur einmal täglich oder ihr jeweiliges Schleifendiuretikum nicht durchgängig Tagen erhielten, wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

Darüber hinaus wurden Katzen, für die zu weniger als 2 Zeitpunkten innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der Gabe des oralen Schleifendiuretikums Daten in Form von Labor (Messung von Elektrolyten und Nierenwerten) oder Echokardiographie (Messung des Verhältnisses zwischen linkem Atrium und Aorta) vorlagen, ausgeschlossen.

Es wurde festgelegt, dass keine Form der (Vor-)Behandlung zum Ausschluss aus der Studienpopulation führte. Eine Ausnahme stellte die Gabe von Infusion ab Beginn der oralen Therapie mit dem jeweiligen Schleifendiuretikum, sodass die Messung der primären Hauptzielgrößen hätte beeinflusst werden können, dar. Außerdem durften die Katzen in der Furosemidgruppe zuvor keine regelmäßige Behandlung mit Furosemid erhalten haben.

Sehr wehrhafte Katzen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da von diesen Patienten, die entsprechenden vollständigen Daten nur unter erhöhtem Stress für Tier und Tierbesitzer zu ermitteln gewesen wären. Auch könnte ein Einfluss des Aufregungsgrades auf einige der Zielgrößen (wie beispielsweise Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck) nicht ausgeschlossen werden.

3.1.3. Retrospektiv

Beim retrospektiv ausgewerteten Patientengut handelte es sich um Katzen, welche zwischen 01.07.2017 bis einschließlich 31.05.2020 in der Klinik für kleine Haustiere untersucht wurden. Zunächst wurden alle Patienten, denen erstmals das jeweilige Schleifendiuretikum in oraler Form verschrieben wurde, mittels Sichtung der digitalen Patientenakten ermittelt. Weiterhin musste mittels allgemeiner Untersuchung, Röntgen und Echokardiographie eine kardiologische Grunderkrankung mit Anzeichen einer Linksherzinsuffizienz diagnostiziert worden sein. Die Patienten mussten mit Furosemid und/oder Torasemid als Schleifendiuretikum behandelt worden sein. (siehe 3.1.1. Einschlusskriterien)

Es konnten so aus dem retrospektiv ausgewerteten Patientengut insgesamt 141 Katzen identifiziert werden. Von diesen 141 Katzen mussten gemäß der Ausschlusskriterien (siehe 3.1.2.) 91 Katzen ausgeschlossen werden. Gründe für den Ausschluss waren fehlende essenzielle Informationen in der Dokumentation, einmal tägliche Furosemidgabe, Verabreichung von Infusion innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlungsbeginn oder fehlende Kontrolluntersuchungen innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der oralen Therapie mit dem jeweiligen Schleifendiuretikum. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

konnten so 50 Katzen für den retrospektiv ausgewerteten Anteil des Patientenguts in die Studie aufgenommen werden.

3.1.4. Prospektiv

Die Patientenauswahl für den prospektiven Anteil der Studie erfolgte aus Katzen, die im Rahmen der kardiologischen Sprechstunde oder über den allgemeinen Not- sowie Nachtdienst der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin im Zeitraum von 01.06.2020 bis 30.06.2021 vorgestellt wurden.

Für die Auswahl geeigneter Patienten wurden zunächst alle Katzen mit Herzerkrankung und Hinweise auf eine Volumenbelastung klinisch und echokardiographisch durch die Verfasserin dieser Arbeit untersucht. Der Verdacht auf eine zugrundeliegende Herzerkrankung wurde aus der eingehenden Anamnese in Verbindung mit den Befunden der allgemeinen und speziellen Untersuchung sowie der Bildgebung abgeleitet. Die Herzerkrankung musste hierbei nicht den einzigen oder hauptsächlichen Vorstellungsgrund in der Klinik darstellen.

Bestätigt wurde die Volumenbelastung bei allen in die prospektiv in die Datenauswertung eingeschlossenen Katzen durch die Autorin dieser Arbeit mittels Echokardiographie. Hier wurde ein Verhältnis des linken Atriums zur Aorta von $\geq 1:1,5$ als vergrößert festgelegt.

Es wurde, wie unter 3.4. Gruppeneinteilung näher erläutert, das eingesetzte Schleifendiuretikum bestimmt und die Katzen, wie unter 3.5. Untersuchungsablauf aufgeführt weiter untersucht.

19 Katzen erfüllten die unter 3.1.1. und 3.1.2. aufgeführten Kriterien und konnten so prospektiv in die Datenanalyse eingeschlossen werden. 3 Katzen wurden, aufgrund von Verabreichung von Infusionstherapie respektive fehlenden Verlaufsuntersuchungen innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn, ausgeschlossen.

3.2. Patientengut

3.2.1. Signalement

Rasse

In der Studie waren verschiedene Katzenrassen vertreten. Es wurden 43 Europäisch Kurzhaar Katzen, 10 Britisch Kurzhaar Katzen (davon 1 Mischling), 5 Maine Coon (davon 3 Mischlinge), 5 Perserkatzen (davon 2 Mischlinge), 3 Norwegische Waldkatzen, 2 Heilige Birma, und 1 Thaikatze in die Studie eingeschlossen.

Geschlecht

In der Geschlechterverteilung waren männliche Katzen mit 45 von 69 im Verhältnis zu weiblichen Katzen mit 24 von 69 überrepräsentiert.

Alter

Das Alter der der 69 Katzen bei Einschluss in die Studie lag zwischen 6 Monaten und 19,1 Jahren (Median: 10,5 Jahre). Es erfolgte darüber hinaus eine weitere Einteilung in 4 Altersgruppen gemäß der nachfolgenden Tabelle (Tab.2).

Tabelle 2 - Einteilung der Altersgruppen

Altersgruppe	Alter
1	6 Monate bis 2 Jahre
2	≥ 2 bis < 10 Jahre
3	≥ 10 bis < 15 Jahre
4	15 bis 19 Jahre

Gewicht

Das Gewicht der Katzen bei Einschluss in die Studie lag zwischen 2,2 und 8 kg (Median 4,6 kg).

3.2.2. Anamnese

Informationen zu bekannten Vorerkrankungen, zu gegebenenfalls durchgeführten Vorbehandlungen und zum Bestehen von Symptomen, welche im Zusammenhang mit einer kardialen Erkrankung stehen könnten, wurden erfasst und ausgewertet.

Vorerkrankungen

Von den 69 in die Studie eingeschlossenen Katzen hatten 20 (29%) dem Besitzer bereits vor Erstvorstellung bekannte Vorerkrankungen. 6 Katzen wiesen mehr als 1 Vorerkrankung auf. Die angegebenen Vorerkrankungen sind der nachfolgenden Tabelle (Tab. 3) zu entnehmen.

Tabelle 3 – Bekannte Vorerkrankungen bei 69 Katzen (mehrfach Nennungen möglich)

	Total (n=69)	
	N	%
Keine Vorerkrankungen	49	71
Herzerkrankung	5	7,2
Hyperthyreose	5	7,2
Diabetes mellitus	4	5,8
Chronische Nierenerkrankung	4	5,8
Hypertension	3	4,3
Chronische Enteropathie	2	2,9
Ohrerkrankungen	2	2,9
Maulhöhlenerkrankungen	1	1,4
Pankreatitis	1	1,4
Arthrose	1	1,4
Hauterkrankungen	1	1,4

Vorbehandlung

Lediglich 9 der 69 (13%) in die Studie eingeschlossenen Katzen erhielten vor Studieneinschluss keinerlei Vorbehandlung mit potentiellen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Entsprechend waren 60 Katzen (87%) bei Behandlungsbeginn vorbehandelt. Die Vorbehandlungen mit Ausnahme von Schleifendiuretika sind der nachfolgenden Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4 – Vorbehandlungen ausgenommen Schleifendiuretika bei 69 Katzen (mehrfach Nennungen möglich)

	Total (n=69)	
	N	%
Kortikosteroide	18	26,1
Infusion	18	26,1
ACE-Hemmer	6	8,7
Thiamazol	4	5,8
β-Blocker	3	4,3
Amlodipin	3	4,3
Pimobendan	2	2,9
Clopidogrel	2	2,9
Kaliumsubstitution	2	2,9
Spironolacton	1	1,4

Symptome

Bei 61 der 69 Patienten (88,4%) wurden durch den Besitzer Symptome beobachtet.

Dominierend zeigten sich hierbei respiratorische Symptome, Inappetenz und Veränderungen des Verhaltens (Tab. 5).

Tabelle 5 – Symptome bei 69 Katzen nach Angaben der Besitzer (mehrfach Nennungen möglich)

		Total (n=69)	
		N	%
Keine Symptome	Keine	8	11,6
Atemwege	Erschwerte Atmung	35	50,7
	Beschleunigte Atmung	9	13
	Maulatmung	3	4,3
	Husten	3	4,3
Verdauungsapparat	Keine/reduzierte Futterraufnahme	24	49,3
	Erbrechen	5	7,2
	Würgen	2	2,9
	Koprostase	3	4,3
Bewusstsein und Verhalten	Apathie	15	21,7
	Bewusstseinsverlust	7	10,1
	Leistungsinsuffizienz	2	2,9
	Seitenlage	2	2,9
	Unruhe	1	1,4
	Schwäche	1	1,4
	Ataxie	1	1,4
Andere	Lahmheit	3	4,3
	Polyurie/Polydipsie	1	1,4

3.3. Untersuchungen

3.3.1. Kardiologischer Untersuchungsgang

Alle Tiere wurden während der Studie sowohl einer allgemeinen als auch einer speziellen kardiologischen Untersuchung unterzogen. Es wurden folgende Parameter erfasst und ausgewertet:

- Allgemeinbefinden
- Schleimhautfarbe und -feuchtigkeit
- Kapilläre Rückfüllungszeit
- Atemfrequenz, Atemtyp
- Auskultation Herz
 - Herzfrequenz, Herzrhythmus, Herzgeräusche, Herzspitzenstoß
- Puls (Qualität, Stärke, Symmetrie, Defizit)
- Jugularispulsation
- Lungenauskultation

- Rektale Körpertemperatur

3.3.1.1. Auskultation

Die Auskultation des Herzens erfolgte am stehenden Tier oder in Brust-Bauch-Lage in ruhiger Umgebung sowohl auf der linken als auch rechten Thoraxhälfte mittels Stethoskops der Firma Littmann®.

Es wurden die Herzfrequenz, die Lautstärke und die Reinheit der Herztöne beziehungsweise das Vorhandensein von Herzgeräuschen und der Herzrhythmus sowie weitere auskultatorische Auffälligkeiten wie beispielsweise das Vorliegen eines Galopprrhythmus beurteilt. Die Herzgeräusche wurden nach der Lokalisation, der Lautstärke sowie der Herzphase genauer beschrieben, bei Angaben zwischen zwei Lautstärkegraden wurde der höhere Wert zur Auswertung genutzt.

3.3.2. Blutdruckmessung

Es wurde das Gerät Doppler Flow Detector Model 811-B der Firma Eickemeyer® zur Messung des systolischen Blutdrucks genutzt. Für die Messung wurde den Katzen eine 40% des Schwanzumfanges entsprechende Manschette am Schwanzansatz angebracht.

Zur Auswahl der geeigneten Manschette wurde der Schwanzumfang an der Schwanzbasis mithilfe eines Maßbandes ermittelt und bei einem Schwanzumfang von 5 – 7,5 cm die Blutdruckmanschette „Neugeborene“, bei einem Umfang ab einem Umfang von 8 – 13 cm die Manschette „Säuglinge“ der Firma Riester® und bei grenzwertigen Messergebnissen die größere der beiden Manschetten gewählt.

Distal der Manschette wurde das Fell mit Ultraschallgel befeuchtet, die Manschette wurde mittels Manometer langsam aufgepumpt und mit einer Dopplerultraschallsonde durch langsames Ablassen der Luft der systolische Blutdruck bestimmt.

Jede Messung fand unter minimaler Fixierung in einem ruhigen, abgedunkelten Raum und nach Möglichkeit im Beisein des Patientenbesitzers statt.

Die Messungen wurden so oft wiederholt bis sich die Werte stabilisierten, es wurde darauffolgend der Mittelwert aus fünf Messungen gebildet.

Die gemessenen Werte wurden entsprechend des ACVIM Consensus Statements aus dem Jahr 2018 zum Thema Hypertension bei Hund und Katze (Acierno et al. 2018) eingeteilt. Die Katzen wurden so je nach Messergebnis als normotensiv (120 – 140 mmHg), prähypertensiv (140-160 mmHg) und moderat (160-180 mmHg) beziehungsweise schwer (> 180 mmHg)

hypertensiv beurteilt. Als Therapieziel wurde entsprechend der genannten Publikation die Senkung des systolischen Blutdruckes auf < 160 mmHg festgelegt.

3.3.3. Elektrokardiogramm

Für das Anlegen des Elektrokardiogrammes wurden die Katzen soweit möglich in rechte Seitenlage verbracht und die 4 Gliedmaßen parallel zueinander sowie orthogonal zur Körperachse gehalten. Für eine reine Rhythmuskontrolle oder bei wehrhaften Tieren erfolgte die Registrierung in Brust-Bauch-Lage. Es wurde das Veterinär PC-EKG der Firma Eickemeyer® zur Aufzeichnung verwendet.

Die Klemmen wurden an der Haut distal und kaudal des Ellenbogens sowie distal und kranial des Knies in der Kniefalte angebracht und mit Alkohol befeuchtet (siehe Abb. 1).

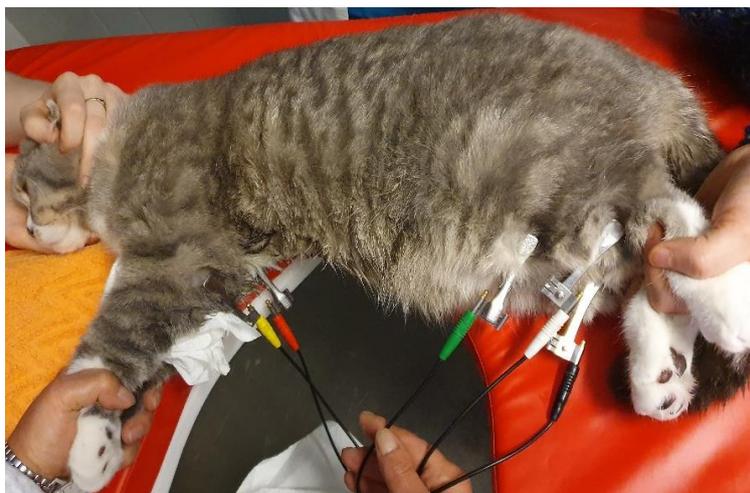


Abbildung 1 - Katze mit angelegten EKG-Elektroden in rechter Seitenlage

Standardmäßig erfolgte eine Registrierung ohne Filter, bei allen Patienten wurden die Ableitungen nach Einthoven und nach Goldberger aufgezeichnet und über mindestens 2 Minuten mit einem Papiervorschub von 25 mm/s und 50 mm/s und an den Patienten angepasster Amplitudenhöhe registriert. Beurteilt wurden die Herzfrequenz, der Herzrhythmus sowie Hinweise auf Störungen der Erregungsbildung und -weiterleitung. Hierzu wurden die Amplitude und Dauer der Q-, R- und S-Zacken sowie der P- und T-Welle beurteilt, die PQ-Zeit vermessen und das Vorliegen von ST-Streckensenkung respektive -hebung ausgewertet.

3.3.4. Röntgen

Von jedem Patienten wurden digitale Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen angefertigt (linksanliegende laterolaterale [46 kV, 10 mA] sowie ventrodorsale Lagerung [55 kV, 10 mA]). Hierfür wurde das Gerät Philips Optimus 50/65/80 Version 3.x der Firma Philips Medical Systems DMC GmbH® (Hamburg) genutzt. Im Falle von starker respiratorischer

Symptomatik wurden zur Schonung des Patienten die dorsoventrale der ventrodorsalen Lagerung vorgezogen.

Als Hinweise für eine Volumenbelastung wurden die venöse Stauung der pulmonären Gefäße, die Größe des Herzschattens, das Vorliegen eines Lungenödems und/oder Thoraxergusses bewertet (Abb. 2).

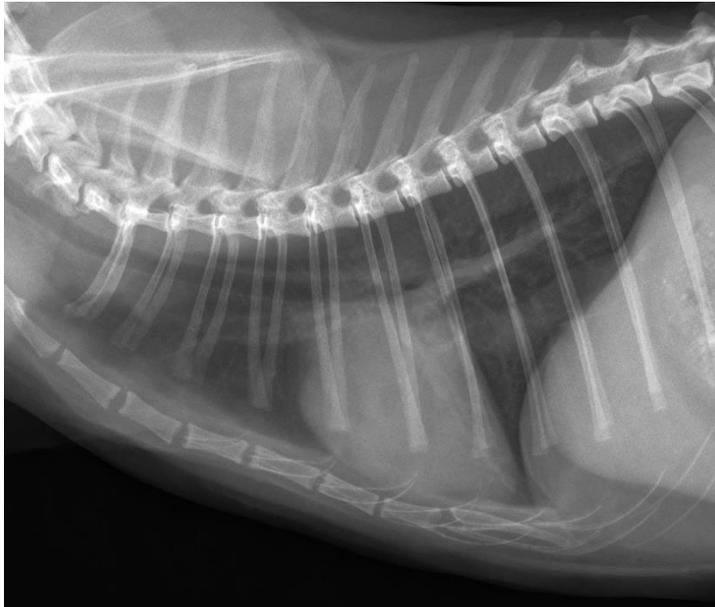


Abbildung 2 - Thoraxaufnahme einer 5 Jahre alten, weiblichen Maine-Coon-Katze mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) im laterolateralen Strahlengang mit Kardiomegalie, Stauung der Lungenvene und typischer steiler kaudaler Herzsilhouette (Gruppe Tora, Behandlungstag 5)

Der Vertebral Heart Score wurde entsprechend der Veröffentlichung von Litster et al aus dem Jahr 2000 vermessen, außer das Ausmaß von Lungenödem oder Thoraxerguss ließ eine Abgrenzung der Herzsilhouette nicht zuverlässig zu (Litster und Buchanan 2000). Gemäß dieser Publikation wurde auch in der vorliegenden Studie ein Referenzbereich des Vertebral Heart Scores von ≤ 8 angelegt (siehe Abb. 2a).

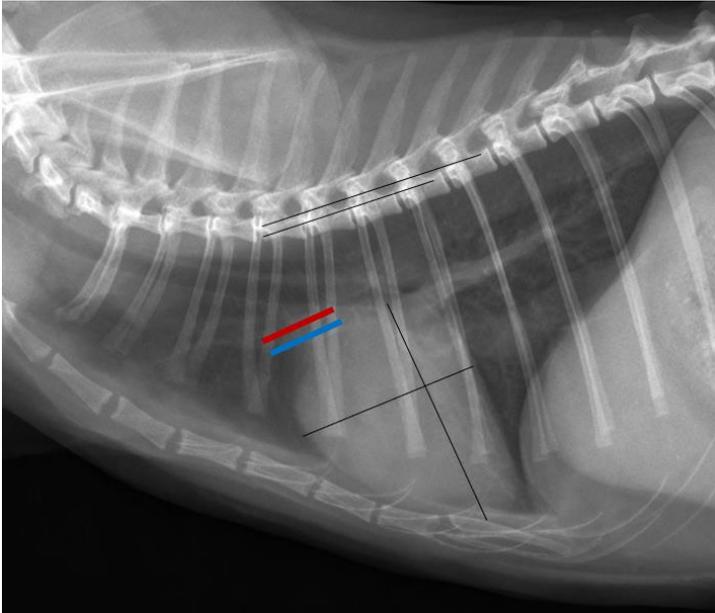


Abbildung 2a - Dieselbe laterolaterale Thoraxaufnahme mit Einzeichnung der gestauten Lungengefäße (Arterie in rot, Vene in blau) sowie beispielhafter Messung des Vertebral Heart Score (hier 8,6)

Auch das Vorliegen einer sogenannten Valentinsherzform in der ventrodorsalen Röntgenaufnahme wurde als hinweisend für eine vorliegende Kardiomyopathie mit potenzieller biatrialer Vergrößerung (Winter et al. 2015) beurteilt (siehe Abb. 3).



Abbildung 3 - Thoraxaufnahme einer 7 Jahre alten, weiblichen Perserkatze mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) im ventrodorsalen Strahlengang mit klassischer Valentinsherzform (Gruppe Umgestellt, 4 Monate nach Therapiebeginn)

Die Schwere des alveolären Lungenödems sowie des Thoraxergusses wurde in 3 Graden beurteilt (Tab. 6):

Tabelle 6 - Graduierung Lungenödem und Thoraxerguss im laterolateralen Strahlengang

Grad	Lungenödem	Thoraxerguss
1 = geringgradig	betrifft erkennbar einen Lungenlappen	ventral oder kaudodorsal sichtbar
2 = mittelgradig	betrifft erkennbar zwei Lungenlappen	ventral und kaudodorsal sichtbar
3 = hochgradig	betrifft erkennbar mehrere Lungenlappen	Kompression der Lunge durch den Erguss

3.3.5. Echokardiographie

Für die echokardiographische Untersuchung wurden die Patienten in linke sowie rechte Seitenlage verbracht. Bei mangelnder Kooperativität oder schwerer kardio-respiratorischer Symptomatik wurde die Untersuchung in Ausnahmefällen in Brust-Bauch-Lage oder im Sitzen durchgeführt. Die Brustwand wurde großzügig mit Ultraschallgel befeuchtet und das Fell ohne vorheriges Scheren gescheitelt. Zur Untersuchung wurde das Gerät Vivid 7 Dimension der Firma GE® genutzt.

Standardmäßig wurden folgende Messungen sowie subjektive Beurteilungen gemäß den Angaben von Thomas et al (Thomas et al. 1993) durchgeführt respektive ausgewertet:

1. Linksventrikuläre Studie (Messmethode 'leading edge to trailing edge', Abb. 4) (Abb.8)
 - Dicke der linksventrikulären Außenwand in Systole und Diastole (LVPWs, LVPWd in mm)
 - Dicke des Kammerseptums in Systole und Diastole (IVSs, IVSd in mm)
 - Durchmesser des linken Ventrikels in Systole und Diastole (LVIDs, LVIDd in mm)
 - Linksventrikuläre Verkürzungsfraction (FS in %)
2. Verhältnis des linken Atriums zur Aorta in kurzer (Abb. 6) sowie in langer (Abb. 7) Achse (LA:Ao) (Messmethode 'leading edge to trailing edge') (Abbott und Maclean 2006)
3. Kontraktilität des linken Atriums (LA FS in %) (Messmethode 'leading edge to trailing edge') (Abbott und Maclean 2006)
4. Aortenflussgeschwindigkeit (Vmax in m/s)

5. Pulmonalflussgeschwindigkeit (V_{max} in m/s)
6. Hypertrophie einzelner Wandabschnitte und des Papillarmuskels
7. Vorhandensein und Schweregrad von Reflux über allen Klappen (Abb. 5)
8. Morphologie der Gefäß- und Herzklappen

Die Messung des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta erfolgte in rechtsparasternaler Kurz- sowie Längsachse, die linksventrikuläre Studie und die linksatriale Kontraktilität erfolgte in rechtsparasternaler Längsachse, die Aortenflussgeschwindigkeit von links parasternal.

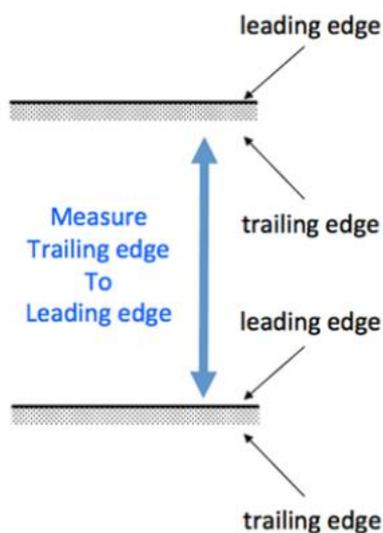


Abbildung 4 - Messmethode 'leading edge to trailing edge' (Kobayashi et al. 2014)

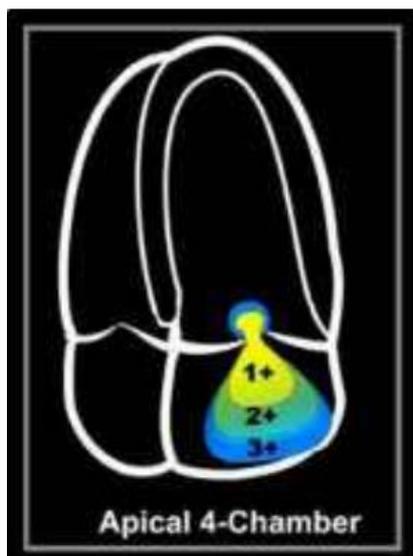


Abbildung 5 - Graduierung des Refluxes über der Mitralklappe (1+ = geringgradig, 2+ = mittelgradig, 3+ = hochgradig) (Mobile Health Knowledge - Echocardiography 2022)

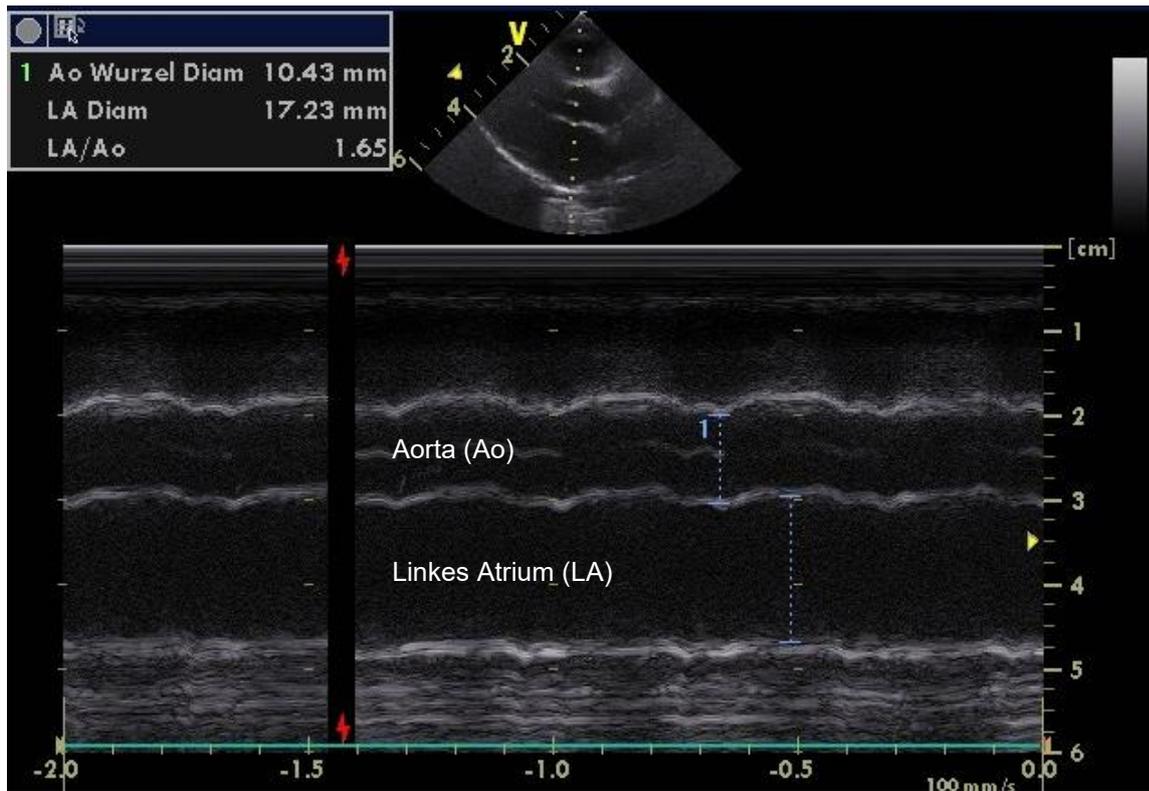


Abbildung 6 - Messung des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta (LA:Ao) (längs) einer 14 Jahre alten, weiblichen Europäisch Kurzhaar Katze (EKH) mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM), LA:Ao mit 1:1,65 vergrößert (Gruppe Tora, Behandlungstag 1)



Abbildung 7 - Messung des Verhältnisses linkem Atrium zu Aorta (LA:Ao) (quer) bei derselben Katze, auch in dieser Schnittebene LA:Ao mit 1:1,69 vergrößert (Gruppe Tora, Behandlungstag 7)

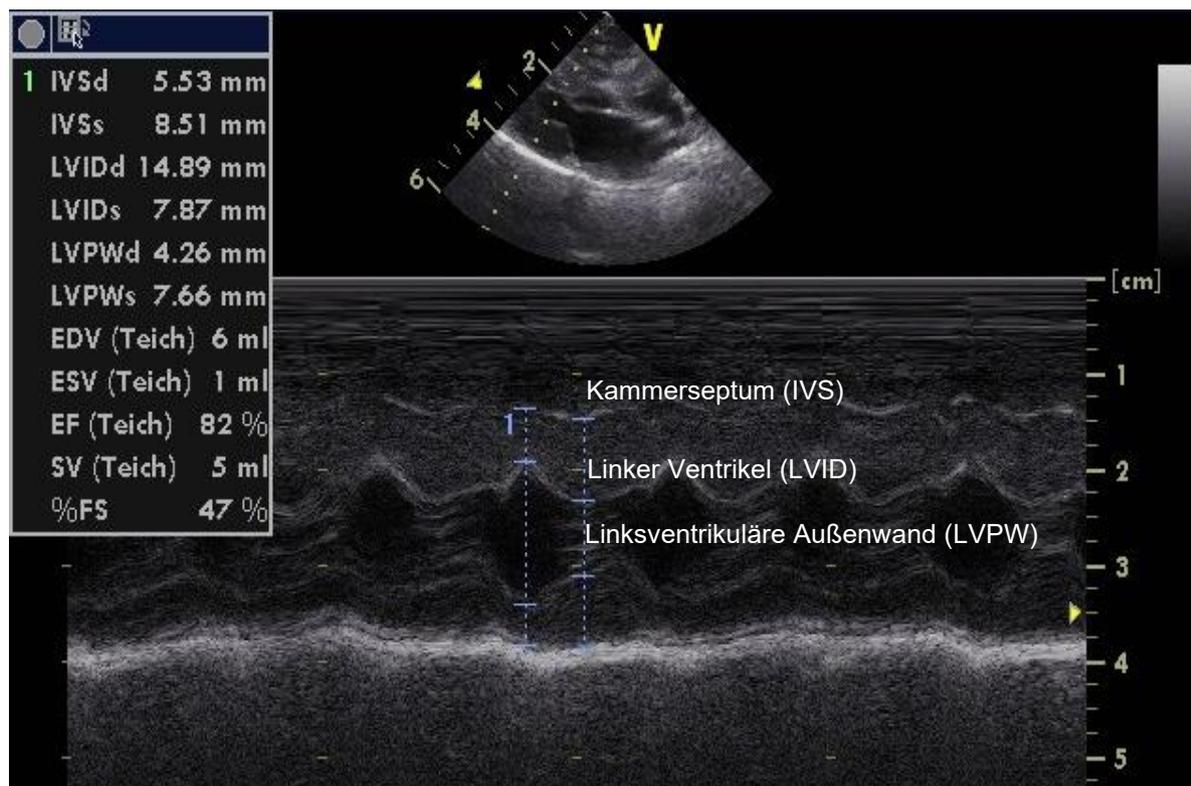


Abbildung 8 - Linksventrikuläre Studie einer 15 Jahre alten, weiblichen Europäisch Kurzhaar Katze (EKH) mit Hypertrophie des Kammerseptums (HCM, IVSd 5,53 mm) (Gruppe Umgestellt, Behandlungstag 31)

Als Referenzwert für die Wanddicken des linken Ventrikels in der Diastole (LVPWd, IVSd) bei gesunden Katzen wurden 5 mm als Grenzwert genutzt (Gundler et al. 2008). Als Grenzwert für die linksatriale Vergrößerung wurde ein Verhältnis von linkem Atrium zu Aorta (LA: Ao) von $\geq 1:1,5$ entsprechend den Untersuchungen von Abbott und Maclean (Abbott und Maclean 2006) festgelegt.

Zusätzlich wurde das Auftreten von spontanem Echokontrast, Smoke und Hinweise auf Thrombenbildung dokumentiert.

Alle Messungen wurden mindestens dreimal durchgeführt und der Mittelwert aus allen Messungen berechnet. In der retrospektiven Auswertung wurde mit den vorhandenen Messergebnissen gearbeitet, in Einzelfällen konnten weitere Messungen am vorhandenen Bildmaterial nachgeholt beziehungsweise korrigiert werden.

3.3.6. Blutprobenentnahme

Die Blutentnahme wurde stets am wachen Patienten durchgeführt. Der Patient wurde so wenig wie nötig fixiert. Entnahmestellen waren entweder die Vena cephalica, die Vena saphena lateralis oder die Vena femoralis. Nach Scheren, Reinigung und Desinfektion erfolgte die Venenpunktion mit einer 20 G Kanüle der Firma Braun® und ca. 2 ml Blut

wurden entnommen. Anschließend wurde ein Druckverband angelegt, dieser wurde ca. 30 Minuten nach Punktion wieder entfernt.

3.3.7. Labor

Die Messungen für die Routinelaboruntersuchungen erfolgten im hauseigenen Labor der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin (Geräte: Sysmex XT – 200i Vet, Sysmex GmbH®, Norderstedt; Konelab 60i, Thermo Fischer Scientific, Waltham). Die bestimmten Parameter mit dazugehörigem Referenzbereich sind dem tabellarischen Anhang zu entnehmen.

Die Messungen von T 4, Troponin I, SDMA und NT-proBNP erfolgten in einem Fremdlabor. Wobei T4 zur Analyse im hausinternen Labor der Firma Laboklin, Troponin I in das Labor der Firma Laboklin nach Bad Kissingen (Labor für klinische Diagnostik GmbH und Co. KG) und SDMA sowie die quantitative Messung des NT-proBNP in das Labor der Firma idexx Laboratories®, Inc. in Ludwigsburg geschickt wurden. Die durch die jeweiligen Labore angegebenen Referenzbereiche sind ebenfalls dem tabellarischen Anhang zu entnehmen.

3.4. Gruppeneinteilung

Behandlungsgruppen

Alle Katzen wurden entsprechend des verabreichten Schleifendiuretikums in 3 Behandlungsgruppen eingeteilt (Tab. 7). Für den ersten für die Studie prospektiv ausgewählten Patienten wurde per Zufallsprinzip die Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe entschieden. Die weitere Zuweisung der Behandlungsgruppen erfolgte systematisch alternierend.

Tabelle 7 - Behandlungsgruppen

Gruppe	N	Therapie
Furo	40	Furosemid als orales Schleifendiuretikum
Tora	27	Torasemid als orales Schleifendiuretikum
Umgestellt	11	Torasemid als orales Schleifendiuretikum – umgestellt*

(*dauerhaft vorbehandelt mit Furosemid als orales Schleifendiuretikum)

Dosisgruppen

Alle Patienten wurden der Dosis des Schleifendiuretikums entsprechend analog zu den Publikationen von Besche et al (Besche 2017; Besche et al. 2020) in 2 Dosisgruppen unterteilt (Tab. 8):

Tabelle 8 - Dosisgruppen

Dosisgruppe	Furosemid	Torasemid
A	≤ 2,5 mg/kg/d	≤ 0,25 mg/kg/d
B	> 2,5 mg/kg/d	> 0,25 mg/kg/d

Untergruppen

In Anlehnung an die Kriterien des Consensus Statements der ACVIM (siehe Tab. 1) wurden die Patienten auf Grundlage der speziellen kardiologischen Befunde und der bestehenden Symptome den 4 wie folgt definierten Untergruppen zugeordnet:

Untergruppe B1

Tiere **ohne** klinische Symptomatik mit sonographisch bestätigter Kardiomyopathie und **gering-bis mittelgradiger linksatrialer Vergrößerung** (definiert als Verhältnis **LA/Ao ≥ 1:1,5 bis < 1:2**) **ohne Anzeichen** eines kardiogenen **Lungenödems** und/oder Vorliegen eines kardiogenen **Perikard- oder Pleuraergusses**

Untergruppe B2

Tiere **ohne** klinische Symptomatik mit sonographisch bestätigter Kardiomyopathie und **hochgradiger linksatrialer Vergrößerung** (definiert als Verhältnis **LA/Ao ≥ 1:2**) **ohne Anzeichen** eines kardiogenen **Lungenödems** und/oder Vorliegen eines kardiogenen **Perikard- oder Pleuraergusses**

Untergruppe C

Tiere **mit** klinischer Symptomatik und sonographisch bestätigter Kardiomyopathie sowie **mit** radiologisch erkennbarem kardiogenem **Lungenödem und/oder** Vorliegen eines kardiogenen **Perikard- oder Pleuraergusses**

Untergruppe D

Therapierefraktäre Tiere mit klinischer Symptomatik und sonographisch bestätigter Kardiomyopathie sowie **mit** radiologisch erkennbarem kardiogenem **Lungenödem und/oder** Vorliegen eines kardiogenen **Perikard- oder Pleuraergusses**

3.5. Untersuchungsablauf

Der Untersuchungsablauf des prospektiven Teils ist der nachfolgenden Tabelle 9 zu entnehmen.

Der Tag der Umstellung auf das jeweilige Schleifendiuretikum in oraler Form wurde als Tag 0 definiert. Tag 0 unterschied sich bei einem Teil der Patienten vom Tag der Erstvorstellung. Eine Unterscheidung dieser beiden Zeitpunkte wurde dann vorgenommen, wenn die Patienten in der Zwischenzeit mit intravenösen Bolusinjektionen eines Schleifendiuretikums behandelt wurden. Die bei Erstvorstellung erhobenen Befunde können sich also von den Befunden an Tag 0 unterscheiden.

Kontrolluntersuchungen erfolgten an Tag 1, an Tag 7 (+/-2 Tage) und Tag 28 (+/-2 Tage). Bei Vorliegen schwerwiegender Befunde, wie beispielsweise Vorliegen einer schweren Hypertension, wurde das betreffende Tier nach Ermessen der Autorin zu weiteren respektive früheren Zeitpunkten untersucht.

Tabelle 9 - Ablaufplan

Behandlungs-/ Untersuchungstag	
Tag 0	<ul style="list-style-type: none"> • Vorstellung als Notfall oder im Rahmen der kardiologischen Sprechstunde • Bei vorheriger Durchführung intravenöser diuretischer Therapie: Umstellung auf orales Schleifendiuretikum • Parameter <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese inkl. Prämedikation und Vorerkrankungen ▪ Allgemeinbefinden inkl. Futter- und Wasseraufnahme ▪ Signalement inkl. Körpergewicht ▪ Allgemeinuntersuchung ▪ Röntgen Thorax in 2 Ebenen ▪ Spezielle kardiologische Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutdruckmessung ▪ Elektrokardiogramm ▪ Echokardiographie ▪ Labor (mind. Elektrolyte, Kreatinin, Blutbild) ▪ T4, SDMA, Mg, NT-proBNP (quantitativ), Troponin I • Zuordnung in jeweilige Behandlungsgruppe
Tag 1	<ul style="list-style-type: none"> • Parameter <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körpergewicht ▪ Allgemeinbefinden inkl. Futter- und Wasseraufnahme ▪ Allgemeinuntersuchung ▪ Kontrollröntgen Thorax in 2 Ebenen ▪ Wiederholung spezielle kardiologische Untersuchung ▪ Kontrolle Blutbild, Blutchemie ▪ Erfassung unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Tag 7	<ul style="list-style-type: none"> • Parameter <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körpergewicht ▪ Allgemeinbefinden inkl. Futter- und Wasseraufnahme ▪ Allgemeinuntersuchung ▪ +/- Kontrollröntgen Thorax in 2 Ebenen ▪ Blutdruckmessung ▪ Kontrolle Verhältnis LA:Ao ▪ Kontrolle Blutbild, Blutchemie ▪ Erfassung unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Tag 28	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle aller Untersuchungsergebnisse (Körpergewicht, Allgemeinbefinden inkl. Futter- und Wasseraufnahme Allgemeinuntersuchung, +/-Röntgen Thorax, Blutdruckmessung, EKG, Echokardiographie, Blutbild, Blutchemie, Troponin I, NT-proBNP (quantitativ), SDMA, Erfassung unerwünschte Arzneimittelwirkungen)

3.6. Medikamente

Eine Liste der eingesetzten Präparate und der jeweiligen Wirkstoffe ist dem Anhang dieser Arbeit zu entnehmen. Alle Behandlungen inklusive Kardiotherapeutika, mit Ausnahme der unter 3.1.2. aufgeführten, waren erlaubt.

3.7. Datenerfassung und -verarbeitung

Die Daten wurden Vetera.net® (GP.Software; Eltville, Deutschland) entnommen und mittels Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, USA) erfasst und verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS® Version 28 (SPSS, Chicago; Illinois, USA).

3.8. Ethikstatement

Für die Durchführung der vorliegenden Studie lag eine Genehmigung des Tierversuchsvorhabens durch das Landesgesundheitsamt für Gesundheit und Soziales vor (Versuchsnummer G 0396/19). 22 Katzen wurden im Rahmen der Tierversuchsanzeige prospektiv durch die Verfasserin dieser Arbeit selbst untersucht und entsprechend gemeldet.

3.9. Statistik

Studienplanung

Im Rahmen der Studienplanung wurden zunächst im Zeitraum von Januar 2018 bis einschließlich August 2019 Katzen, bei denen eine kardiologische Erkrankung diagnostiziert wurde, ermittelt. Es mussten die Wirkstoffe Furosemid und Torasemid in oraler Darreichungsform verordnet und verabreicht worden sein. In einer statistischen Analyse dieser unsystematisch erfassten und teilweise unvollständigen Daten von 10 Patienten konnten für die primären Zielgrößen Kreatinin und Kalium zwischen den Behandlungsgruppen zu definierten Zeitpunkten (2 Stichproben T-Test, MWU-Test) sowie innerhalb einer Behandlungsgruppe vor und nach der Medikation (gepaarter T-Test, Wilcoxon Test) teilweise signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) aufgezeigt werden. Zur Identifizierung statistisch signifikanter Unterschiede gemäß der Fragestellung dieser Studie wurde folglich eine erforderliche Stichprobengröße von ca. 15 Tieren pro Behandlungsgruppe ermittelt.

Statistische Auswertung

Es wurde für alle Daten eine deskriptive Statistik mittels explorativer Datenanalyse angefertigt und metrische Daten mittel Minimum, Maximum und Median respektive als Anzahl (n) und Prozente bei kategoriellen Variablen beschrieben. Es erfolgte eine graphische Darstellung mittels Streu-, Balken- oder Liniendiagrammen und Boxplots.

Als biometrisches Testverfahren der Mann-Whitney-U-Test (bei 2 Gruppen) respektive Kruskal-Wallis-Test (bei 3 Gruppen) zum Vergleich von Medianen zwischen unabhängigen Stichproben genutzt. Zeigten sich im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede wurden zusätzlich paarweise Vergleiche durchgeführt. Für nicht kontinuierliche Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test beziehungsweise entsprechend der Stichprobengröße der Exakte Test nach Fisher angewandt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Zudem erfolgte eine Auswertung der Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse.

Für alle statistisch ausgewerteten Parameter erfolgte sowohl ein Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen (Gruppe Furo, Gruppe Tora und Gruppe Umgestellt) sowie zwischen den beiden Medikamentengruppen Furosemid (Gruppe Furo) und Torasemid (Gruppe Tora und Gruppe Umgestellt).

Die echokardiographischen Untersuchungsergebnisse sowie die Röntgenaufnahmen des Thorax wurden für die Autorin der Studie verblindet ausgewertet.

Für die vergleichende Auswertung wurde der Beobachtungszeitraum von 30 Tagen je nach zu erwarteter (patho-)physiologischer Veränderung der jeweiligen Parameter unter Therapie in weitere, engere Zeiträume unterteilt. Ergaben sich für einen Patienten beim Vergleich metrischer Parameter in einem zu vergleichenden Zeitraum 2 oder mehr Beobachtungen wurde der Mittelwert der vorliegenden Messwerte gebildet und dieser für den Behandlungsgruppenvergleich genutzt.

Für die vergleichende Auswertung der Überlebenszeiten wurde der 31.12.2021 (6 Monate nach Studienende) als Endpunkt des Nachverfolgungszeitraumes definiert. Die Nachverfolgung wurde mittels elektronischen Fragebogens, der per E-Mail an die Patientenbesitzer versandt wurde (siehe tabellarischer Anhang) oder in Fällen ohne Rücklauf telefonisch durchgeführt. Katzen, bei denen das jeweilige Diuretikum abgesetzt wurde, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Bei Umstellung des Diuretikums wurde die Überlebenszeit ab Beginn des neuen Schleifendiuretikums gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Behandlungsgruppen

4.1.1. Signalement

Wie im Abschnitt Material und Methoden unter 3.4. Gruppeneinteilung näher erläutert wurden die Patienten in 3 Behandlungsgruppen eingeteilt. Die Gruppe Furo setzt sich aus Katzen, die mit Furosemid behandelt wurden, zusammen. Die Gruppe Tora bestand aus Katzen, welche Torasemid erhielten. In die Gruppe Umgestellt wurden Katzen eingeteilt, die von Furosemid auf Torasemid umgestellt wurden. Für die Behandlungsgruppen wurden vergleichend die Verteilung von Rasse, Geschlecht, Alter und Gewicht ausgewertet.

Rasse

Zwischen den Behandlungsgruppen ergab sich bezüglich der Rassenverteilung keine signifikanten Unterschiede ($p=0,634$). Europäisch Kurzhaar Katzen waren in allen 3 Behandlungsgruppe am häufigsten vertreten. Die genaue Verteilung zwischen den Gruppen ist der nachfolgenden Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10 - Rassenverteilung im Behandlungsgruppenvergleich

	N (Total)	Behandlungsgruppe					
		Furo		Tora		Umgestellt	
		N	%	N	%	N	%
Europäisch Kurzhaar	48	24	60	17	63	7	63,6
Britisch Kurzhaar und Mischlinge	10	5	12,5	5	18,5	0	0
Maine Coon und Mischlinge	8	4	10	1	3,7	3	27,3
Perser und Mischlinge	6	4	10	1	3,7	1	9,1
Norwegische Waldkatze	3	2	5	1	3,7	0	0
Heilige Birma	2	1	2,5	1	3,7	0	0
Thaikatze	1	0	0	1	3,7	0	0
Total	78	40	100	27	100	11	100

Geschlecht

Bei Betrachtung der 3 Behandlungsgruppen wurden jeweils 27 (67,5%) männliche und 13 (32,5%) weibliche Katzen mit Furosemid respektive 17 (63%) männliche und 10 (37%) weibliche Katzen mit Torasemid behandelt. In der Gruppe der auf Torasemid umgestellten Patienten waren es 7 (63,3%) männliche und 4 (36,4%) weibliche Katzen. Bis auf 1 Kater in der Gruppe Furo waren alle Tiere kastriert. Für die Geschlechterverteilung zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,973$).

Alter

In den Behandlungsgruppen lag Alter im Median bei 9,7 Jahren (Spannweite: 6 Monate bis 15,7 Jahre) bei Therapiebeginn mit Furosemid, bei 12,8 Jahren (Spannweite: 6 Monate bis 19,1 Jahre) bei Therapiebeginn mit Torasemid und bei 7,6 Jahren (Spannweite: 3,7 bis 16 Jahre) bei Umstellung von Furosemid auf Torasemid (Abb. 9). Das mediane Alter in der Gruppe Umgestellt lag somit am niedrigsten und in der Gruppe Tora am höchsten. Die bestehenden Altersunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht statistisch signifikant ($p=0,09$).

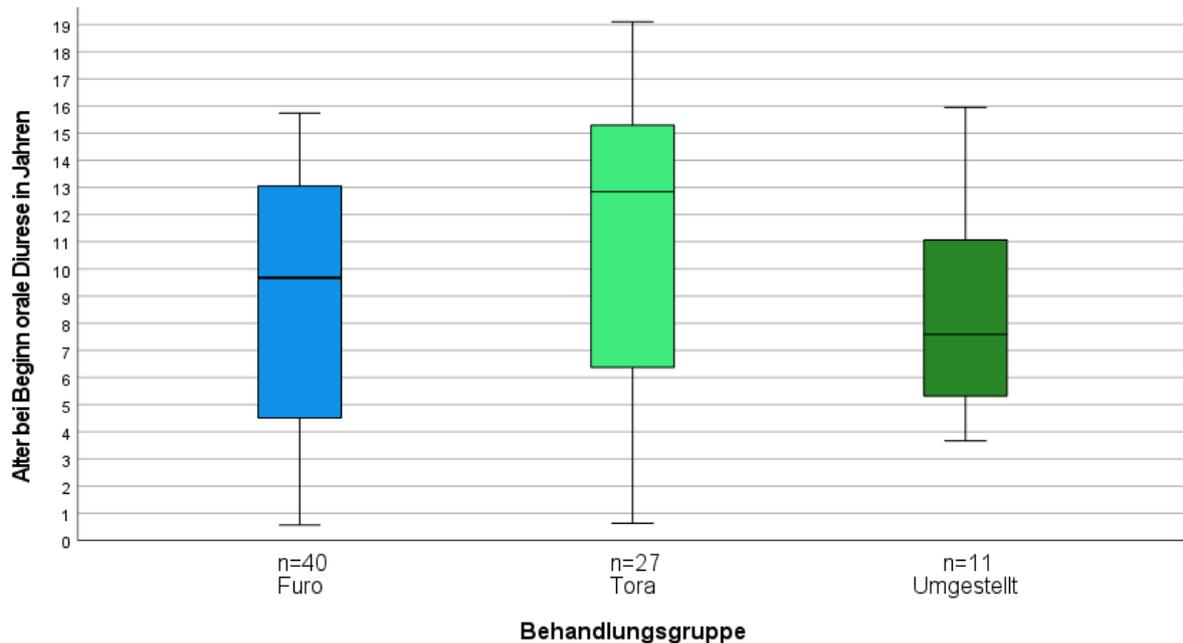


Abbildung 9 - Alter in Jahren bei Beginn des jeweiligen oralen Schleifendiuretikums

Fasst man die Patienten gemäß Tabelle 2 in die 4 Altersgruppen zusammen, ergab sich die nachfolgende Verteilung (Tab. 11). Das mediane Alter lag also in der Gruppe Furo und Umgestellt in Altersgruppe 2 und nur in Gruppe Tora in Altersgruppe 3. Auch bezogen auf die Verteilung über die Altersgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,123$).

Tabelle 11 – Altersgruppe bei Beginn der oralen Gabe des jeweiligen Schleifendiuretikums im Behandlungsgruppenvergleich

		Behandlungsgruppe					
		Furo		Tora		Umgestellt	
		N	%	N	%	N	%
Altersgruppe	1 (6 Monate bis 2 Jahre)	6	15	1	3,7	0	0
	2 (≥ 2 bis < 10 Jahre)	13	32,5	7	25,9	7	63,6
	3 (≥ 10 bis < 15 Jahre)	17	42,5	12	44,4	2	18,2
	4 (15 bis 19 Jahre)	4	10	7	25,9	2	18,2
	Total	40	100	27	100	11	100

Gewicht

Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag das mediane Gewicht vor Therapiebeginn in Gruppe Furo bei 5 kg (Spannweite: 3,2 bis 8 kg), in Gruppe Tora bei 4 kg (Spannweite: 2,2 bis 8 kg) beziehungsweise bei 5,6 kg (Spannweite: 3 bis 6,2 kg) in Gruppe Umgestellt, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,157$).

Verlauf Gewicht

Auch im Therapieverlauf zeigte sich in Hinblick auf die prozentuale Gewichtsveränderung innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen (Abb. 10). Die prozentuale Gewichtsveränderung innerhalb von 30 Tagen lag im Median in Gruppe Furo bei +/- 0% (Spannweite: -15,2 bis +10%), ebenfalls bei +/-0% (Spannweite: -12,2 bis +20%) in Gruppe Tora und bei -0,8% (Spannweite: -6,7 bis +10,3%) in Gruppe Umgestellt und unterschied sich somit zwischen den 3 Gruppen wenig.

Ergebnisse

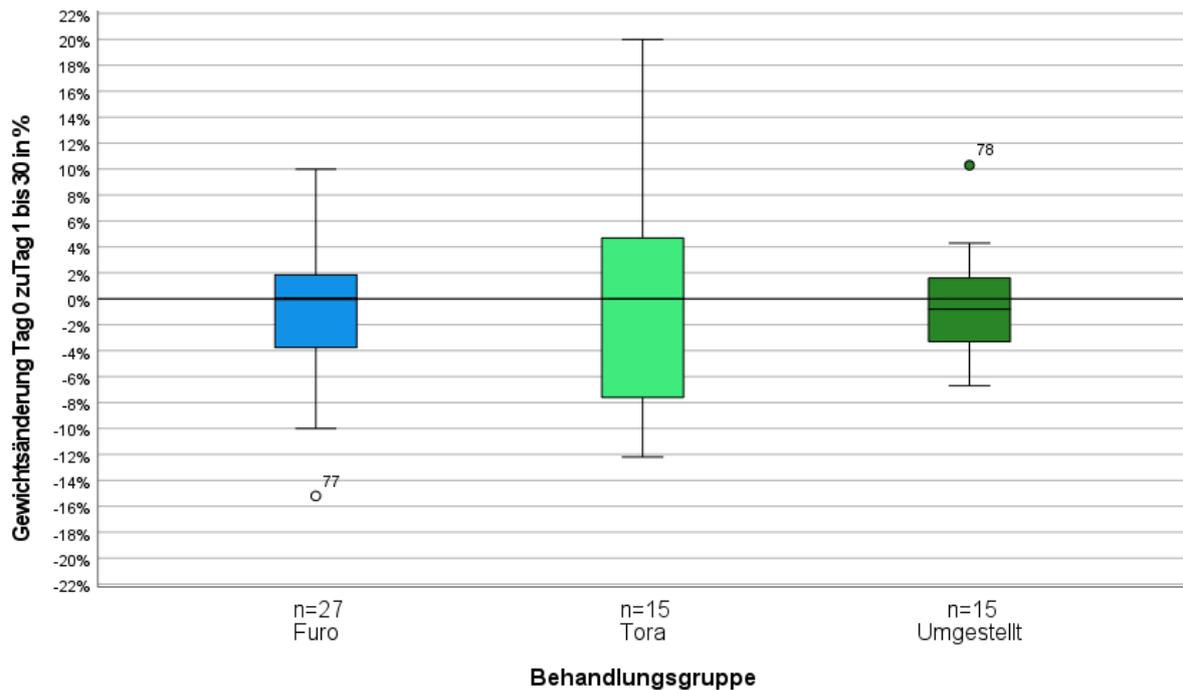


Abbildung 10 – Gewichtsveränderung in % innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn im Gruppenvergleich, schwarze Referenzlinie bei 0%

Bei Betrachtung der prozentualen Gewichtsveränderung nach den 30 Tagen Studienzeitraum zeigten jedoch im paarweisen Vergleich die Patienten in Gruppe Umgestellt (im Median -6,6%) signifikant höhere Abnahmen im Vergleich zu denen aus Gruppe Furo (im Median -0,8%) ($p=0,008$). In Gruppe Tora lag die Gewichtsabnahme im Median bei -3,8%.

4.1.2. Anamnese

Die der Anamnese entnommenen Informationen zu dem Besitzer bekannten Vorerkrankungen, durchgeführten Vorbehandlungen und vom Besitzer beobachteten Symptomen wurden im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen ausgewertet.

Vorerkrankungen

In Gruppe Furo waren bei 10 der 40 Katzen (25%) dem Patientenbesitzer bereits vor Vorstellung Vorerkrankungen bekannt. In Gruppe Tora waren es 8 der 27 Katzen (29,6%), per definitionem waren bei allen 11 Katzen (100%) der Gruppe Umgestellt Vorerkrankungen bekannt. Die Art und die Verteilung der angegebenen Vorerkrankungen sind der nachfolgenden Tabelle 12 zu entnehmen.

Ergebnisse

Tabelle 12 – Anzahl und prozentualer Anteil bekannter Vorerkrankungen im Behandlungsgruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)

	N (Total)	Behandlungsgruppe					
		Furo		Tora		Umgestellt	
		N	%	N	%	N	%
Keine Vorerkrankung	49	30	75	19	70,4	0	0
Herzerkrankung	14	2	5	1	3,7	11	100
Hyperthyreose	6	0	0	5	18,5	1	9,1
Diabetes mellitus	5	3	7,5	1	3,7	1	9,1
Chronische Nierenerkrankung	4	3	7,5	1	3,7	0	0
Hypertension	3	0	0	3	11,1	0	0
Chronische Enteropathie	2	1	2,5	1	3,7	0	0
Ohrerkrankungen	2	2	5	0	0	0	0
Maulhöhlenerkrankungen	2	0	0	1	3,7	1	9,1
Pankreatitis	1	0	0	1	3,7	0	0
Arthrose	1	0	0	1	3,7	0	0
Hauterkrankungen	1	0	0	1	3,7	0	0
Total	78	40	100	27	100	11	100

Vorbehandlung

Eine Vorbehandlung mit potenziellen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System erhielten 35 der 40 Katzen (87,5 %) aus der Gruppe Furo vor Therapiebeginn. Aus Gruppe Tora waren es 23 der 27 Katzen (85,2 %). Alle 11 Katzen (100%) in Gruppe Umgestellt standen zum Zeitpunkt der Umstellung bereits unter potenziell relevanter Therapie.

Vorbehandlung – außer Schleifendiuretika

Detaillierte Informationen zu durchgeführten Vorbehandlungen mit Ausnahme von Schleifendiuretika sind der nachfolgenden Tabelle 13 zu entnehmen. 19 Katzen (47,5%) aus Gruppe Furo, 20 Katzen (74,1%) aus Gruppe Tora und alle 11 Katzen (100%) aus Gruppe

Ergebnisse

Umgestellt wurden mit einem oder mehreren potenziell für das Herz-Kreislauf-System relevanten Medikamente vorbehandelt.

Tabelle 13 – Anzahl und prozentualer Anteil der Vorbehandlungen ausgenommen Schleifendiuretika im Behandlungsgruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)

	N (Total)	Behandlungsgruppe					
		Furo		Tora		Umgestellt	
		N	%	N	%	N	%
Infusion	18	7	15	11	40,7	0	0
Kortikosteroide	18	8	15	10	37	0	0
ACE-Hemmer	11	3	7,5	1	3,7	7	63,6
Clopidogrel	6	0	0	1	3,7	5	45,5
Kaliumsubstitution	6	0	0	0	0	6	54,5
β-Blocker	5	1	2,5	1	3,7	3	27,3
Thiamazol	5	0	0	4	14,8	1	9,1
Pimobendan	5	0	0	1	3,7	4	36,4
Spirolacton	4	0	0	0	0	4	36,4
Amlodipin	3	0	0	3	11,1	0	0
Total	78	40	100	27	100	11	100

Keine Katze aus der Behandlungsgruppe Umgestellt erhielt vor Therapiebeginn Kortikosteroide oder Infusion. Sowohl für die Anzahl der mit Kortikosteroiden ($p=0,018$) als auch die der mit Infusion ($p=0,012$) vorbehandelten Tiere ergab sich dementsprechend ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe Umgestellt und den Behandlungsgruppen Furo und Tora.

Vorbehandlung – Schleifendiuretika

Je 8 Katzen aus Gruppe Furo und Tora erhielten in den 48 Stunden vor Therapiebeginn eine einmalige Verabreichung eines Schleifendiuretikums. Alle 11 Katzen aus der Gruppe Umgestellt erhielten definitionsgemäß dauerhaft Furosemid vor Umstellung auf Torasemid.

Furosemidprotokoll

Als "Furosemidprotokoll" wurde die mehrfache - bis zu stündliche - intravenöse Gabe von Furosemidboli (in einer Dosierung von 1mg/kg) bis zum Erreichen einer Ruheatemfrequenz von < 40 Atemzügen/Minute definiert. Wie häufig die Verabreichung bei den in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wiederholt werden musste, variierte individuell. Der mediane Zeitraum zwischen Erstvorstellung und Beginn der oralen Diurese lag in Behandlungsgruppe Furo bei 0,5 Tagen und bei 0 Tagen in Behandlungsgruppe Tora und Umgestellt.

Dabei handelte es sich um 22 der 40 (55%) im Anschluss mit Furosemid und 11 der 27 (40,7%) mit Torasemid in oraler Form weiterbehandelten Patienten. Von den 11 von Furosemid auf Torasemid umgestellten Katzen erhielten 5 (45,5%) zuvor wiederholte Furosemidbolusgaben. In keinem Fall konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufgezeigt werden ($p=0,544$). Für je 1 Katze aus Gruppe Furo und Tora lagen diesbezüglich keine eindeutigen Informationen vor.

Die Gabe von Furosemidbolusinjektionen führte zu einer Senkung der Kaliumkonzentration, einer Steigerung der Kreatininkonzentration sowie einer Verkleinerung des Verhältnisses von Aorta zu linkem Atrium an Tag 0. Diese Effekte zeigten keinerlei statistisch signifikanten Einfluss auf den Verlauf der genannten Messwerte ab Studienbeginn sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Symptome

Die dokumentierten Symptome vor Therapiebeginn im Behandlungsgruppenvergleich sind der folgenden Tabelle 14 zu entnehmen. Aus Gruppe Furo zeigten 34 Katzen (85%), in Gruppe Tora 25 Katzen (92,6%) und in Gruppe Umgestellt 9 Katzen (81,8%) Symptome. Dominierend zeigten sich in allen Gruppen respiratorische Symptome sowie verminderte oder ausbleibende Futterraufnahme und ein reduziertes Allgemeinbefinden.

Ergebnisse

Tabelle 14 – Anzahl und prozentualer Anteil beobachteter Symptome im Behandlungsgruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)

		N (Total)	Behandlungsgruppe					
			Furo		Tora		Umgestellt	
			N	%	N	%	N	%
Keine Symptome		10	6	15	2	7,4	2	18,2
Atemwege	Erschwerte Atmung	40	23	57,5	11	40,7	6	54,5
	Beschleunigte Atmung	9	5	12,5	4	14,8	0	0
	Maulatmung	3	3	7,5	1	3,7	0	0
	Husten	3	2	5	1	3,7	0	0
Verdauungs- apparat	Keine/reduzierte Futteraufnahme	26	13	32,5	10	37	3	27,3
	Erbrechen	5	1	2,5	4	14,8	0	0
	Würgen	3	2	5	0	0	1	9,1
	Koprostase	3	0	0	3	11,1	0	0
Bewusstsein und Verhalten	Apathie	17	9	22,5	4	14,8	4	36,4
	Bewusstseinsverlust	7	4	10	3	11,1	0	0
	Unruhe	2	1	2,5	0	0	1	9,1
	Leistungsinsuffizienz	2	2	5	0	0	0	0
	Seitenlage	2	1	2,5	1	3,7	0	0
	Schwäche	1	1	2,5	0	0	0	0
	Ataxie	1	0	0	1	3,7	0	0
Andere	Lahmheit	3	2	5	1	3,7	0	0
	Polyurie/Polydipsie	1	0	0	1	3,7	0	0
Total		78	40	100	27	100	11	100

4.1.3. Allgemeinuntersuchung

Vitalparameter

Die Befunde der Allgemeinuntersuchung vor Therapiebeginn mit einem Schleifendiuretikum - in intravenöser oder oraler Darreichungsform - sind der folgenden Tabelle 15 zu entnehmen. In allen 3 Gruppen zeigte mehr als 2/3 der Patienten, bei denen die entsprechenden Informationen dokumentiert waren, eine Tachypnoe mit > 40 Atemzügen in der Minute. Der Vergleich der Vitalparameter zwischen den 3 Gruppen vor Therapiebeginn ergab weder für die Rektaltemperatur ($p=0,235$), noch die Herzfrequenz ($p=0,834$) oder die Atemfrequenz ($p=0,8$) statistisch signifikante Unterschiede. Dies galt ebenso bei ausschließlicher Betrachtung der Befunde der Allgemeinuntersuchung an Tag 0.

Auch bei Betrachtung des Verlaufs innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn unterschieden sich die Vitalparameter nicht signifikant ($p=0,771$, $p=0,169$ respektive $p=0,263$). Auch hierzu sind detaillierte Informationen in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 15 - Vitalparameter vor Therapiebeginn und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn

			Behandlungsgruppe						
			Furo		Tora		Umgestellt		
			N	%*	N	%*	N	%*	
Rektaltemperatur	Normal (38,0-39,0°C)	Vor Therapie	15	42,9	12	60	0	0	
		Tag 1-30	10	58,8	11	73,3	2	66,7	
	Hyperthermie (>39,0°C)	Vor Therapie	2	5,7	0	0	0	0	
		Tag 1-30	2	11,8	0	0	0	0	
	Hypothermie (<38,0°C)	Vor Therapie	18	51,4	8	40	3	100	
		Tag 1-30	5	29,4	4	26,7	1	33,3	
	N (Total)**	Vor Therapie	35	100	20	100	3	100	
		Tag 1-30	17	100	15	100	3	100	
	Herzfrequenz	Normal (140-180 Schläge/Min)	Vor Therapie	16	43,2	11	50	5	62,5
			Tag 1-30	19	63,3	6	35,3	5	62,5
Bradykardie (<140 Schläge/Min)		Vor Therapie	4	10,8	2	9,1	1	12,5	
		Tag 1-30	3	10	2	11,8	2	25	
Tachykardie (>180 Schläge/Min)		Vor Therapie	17	45,9	9	40,9	2	25	
		Tag 1-30	8	26,7	9	52,9	1	12,5	
N (Total)**		Vor Therapie	37	100	22	100	8	100	
		Tag 1-30	30	100	17	100	8	100	
Atemfrequenz		Normal (<40 Züge/Min)	Vor Therapie	9	23,1	6	26,1	3	33,3
			Tag 1-30	19	73,1	12	70,6	8	100
	Tachypnoe (≥40 Züge/Min)	Vor Therapie	30	76,9	17	73,9	6	66,7	
		Tag 1-30	7	26,9	5	29,4	0	0	
	N (Total)**	Vor Therapie	39	100	23	100	9	100	
		Tag 1-30	26	100	17	100	8	100	

*jeweils bezogen auf N (Total)

**dokumentiert bei

Auskultation

Aus der Gruppe Furo war bei 33 Katzen ein systolisches Herzgeräusch wahrnehmbar. Davon hatte 1 Katze ein systolisches Herzgeräusch mit dem Lautstärkegrad 1, 7 Katzen mit Grad 2, 10 Katzen mit Grad 3, ebenfalls 10 Katzen mit Grad 4 und 4 Katzen ein Herzgeräusch mit Grad 5. Bei 1 Katze gab es keine Angabe über den Lautstärkegrad. Bei 5 Katzen konnte gleichzeitig ein Galopprrhythmus festgestellt werden. Bei 5 der 40 Katzen aus dem retrospektiven Patientengut waren hierzu keine Angaben zu entnehmen.

Bei 23 Katzen der Gruppe Tora zeigte sich bei Auskultation ein systolisches Herzgeräusch. Es handelte sich um Herzgeräusche des Grades 1 bei 1 Katze, des Grades 2 bei 6 Katzen, des Grades 3 bei 8 Katzen, des Grades 4 bei 6 Katzen und des Grades 5 bei 2 Katzen. Von diesen Patienten hatten 5 Tiere zusätzlich einen Galopprrhythmus, bei 1 dieser Katzen wurde außerdem noch ein gespaltener 1. Herzton festgestellt. Bei 1 weiteren Katze konnte ein Galopprrhythmus ohne weitere auskultatorische Auffälligkeiten wahrgenommen werden. Für 4 der 27 Katzen aus dieser Gruppe lagen diesbezüglich keine Information vor.

In der Gruppe Umgestellt war bei 10 der 11 Katzen war ein systolisches Herzgeräusch wahrnehmbar. Hiervon hatte 1 Patient ein Geräusch des Lautstärkegrades 1, 3 Patienten eines des Grades 2 und je 2 Patienten eines des Grades 3, 4 und 5.

4.1.4. Röntgen

Vertebral Heart Score

Für die Vermessung des Vertebral Heart Score (VHS) wurde die erste diesbezüglich nutzbare laterolaterale Thoraxaufnahme an Tag 0 +/- 24 h genutzt. Der mediane VHS lag bei 8,6 in der Gruppe Furo, bei 8,7 in der Gruppe Tora respektive 9,2 in der Gruppe Umgestellt. Der VHS war bei 47 von 58 Katzen mit vermessbaren Aufnahmen vergrößert und lag somit bei 11 Katzen trotz Herzerkrankung mit einem Messwert von $< 8,1$ in der Norm. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,229$).

Verlauf Vertebral Heart Score

Der VHS der Kontrollaufnahmen innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn lag in Gruppe Furo im Median bei 8,5, bei 8,8 in Gruppe Tora und bei 9,1 in Gruppe Umgestellt. Der mediane VHS blieb somit in allen 3 Behandlungsgruppen innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn nahezu gleich und lag im Median weiterhin in allen 3 Gruppen oberhalb der Referenz. Eine Übersicht ist der nachfolgenden Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16 - Median, Minimum und Maximum des VHS im Therapieverlauf im Gruppenvergleich

Behandlungsgruppe		N	Median	Minimum	Maximum	P
VHS Tag 0	Furo	34	8,6	7,1	10,6	0,229
	Tora	17	8,7	7,3	10	
	Umgestellt	7	9,2	7,2	9,9	
VHS Tag 1-30	Furo	15	8,5	7,2	9,7	0,625
	Tora	7	8,8	7,3	9,1	
	Umgestellt	4	9,1	8,0	9,8	

Lungenödem vor Beginn der Therapie

Ein kardiogenes Lungenödem zeigte sich bei den an Tag 0 geröntgten Patienten bei 23 von 28 Katzen in Gruppe Furo, 13 von 17 Katzen in Gruppe Tora respektive 8 von 8 Katzen in Gruppe Umgestellt (Abb. 11, 12 und 13). Bei 3 Katzen war der Ödemschweregrad aufgrund einer großen Thoraxergussmenge nicht auswertbar.

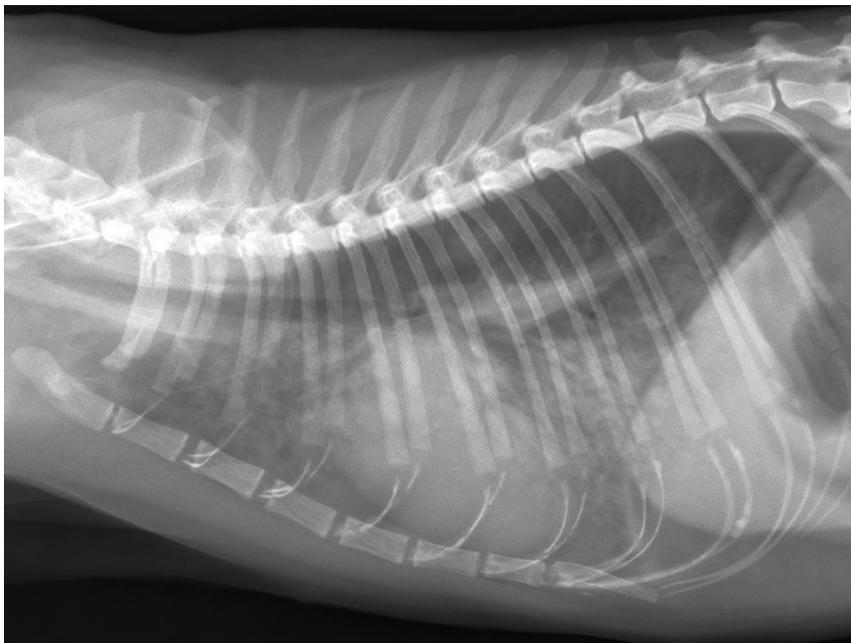


Abbildung 11 - Laterolaterale Thoraxaufnahme einer 9 Jahre alten, männlichen Europäisch Kurzhaar Katze mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) mit hochgradigem Lungenödem (Gruppe Furo, vor Therapiebeginn)

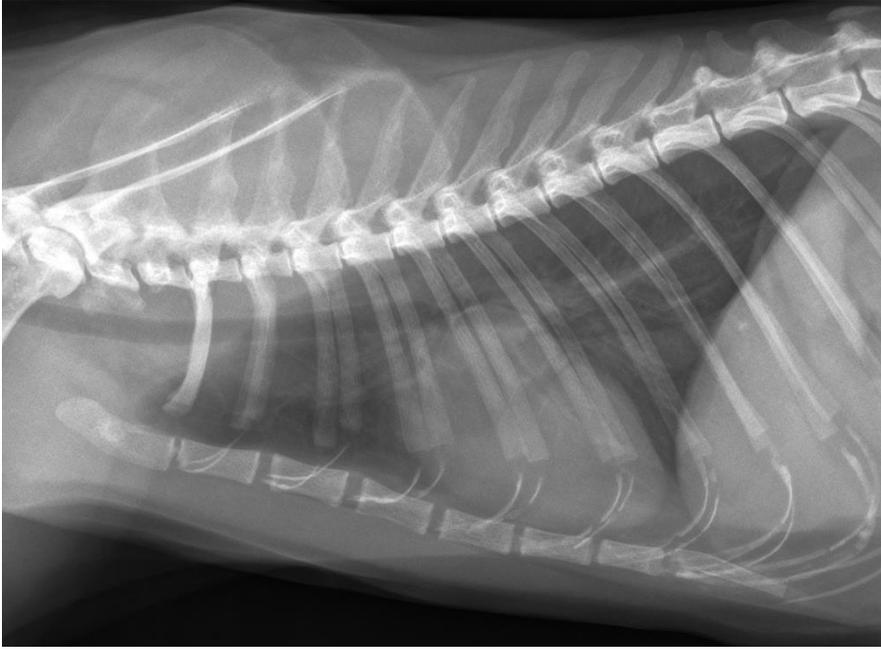


Abbildung 12 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katzen mit geringgradigem Lungenödem (Gruppe Furo, Behandlungstag 8)



Abbildung 13 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katze mit mittelgradigem Lungenödem (Gruppe Umgestellt, 8 Monate nach Therapiebeginn)

Bei Betrachtung der Röntgenaufnahmen an Tag 0 ergaben sich bezüglich des Vorliegens ($p=0,713$) und der Schwere ($p=0,262$) des Lungenödems keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen vor Therapiebeginn.

Verlauf Lungenödem

Der Verlauf des Lungenödemschweregrades in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen in den Behandlungsgruppen sind den folgenden Graphiken zu entnehmen (Abb. 14, 15 und 16). Katzen, die zu keinem Zeitpunkt zwischen Tag 0 und 30 ein Lungenödem zeigten, wurden nicht in die nachfolgende graphische Auswertung eingeschlossen. Es ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lag innerhalb der definierten Zeiträume mehr als 1 Aufnahme vor, wurde der Schweregrad der chronologisch späteren Aufnahme genutzt.

Bezogen auf das Vorliegen und den Schweregrad des Lungenödems lagen aus Gruppe Furo von 15 der 40 Katzen, aus Gruppe Tora von 4 der 27 Katzen und aus Gruppe Umgestellt von 5 der 11 Katzen radiologische Verlaufsuntersuchungen mit auswertbaren Aufnahmen an Tag 0 und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt zwischen Tag 1 und 30 vor. In allen 3 Gruppen nahm die Anzahl der Katzen mit Lungenödem und/oder der Schweregrad des Lungenödems ab.

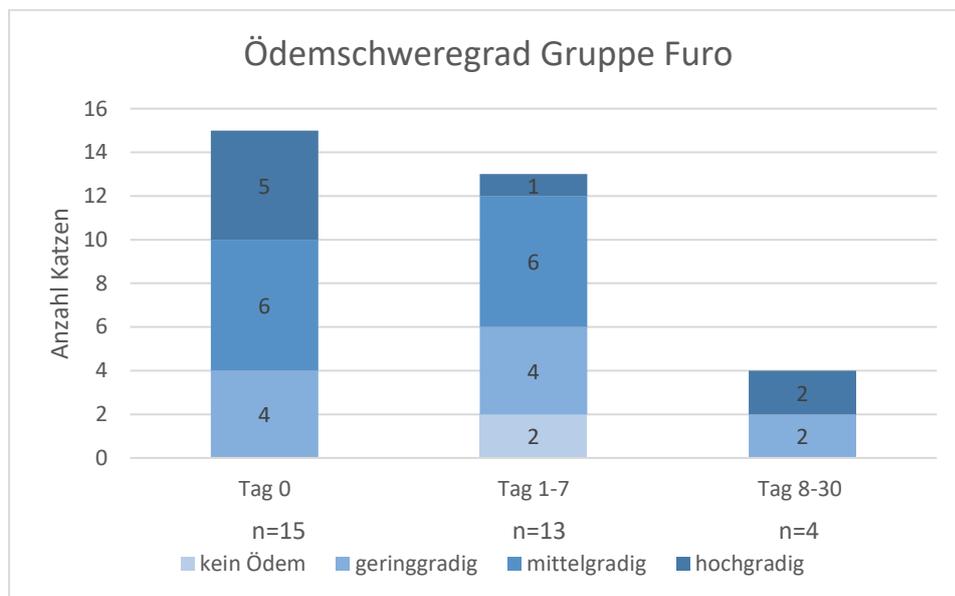


Abbildung 14 - Ödemschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Furo

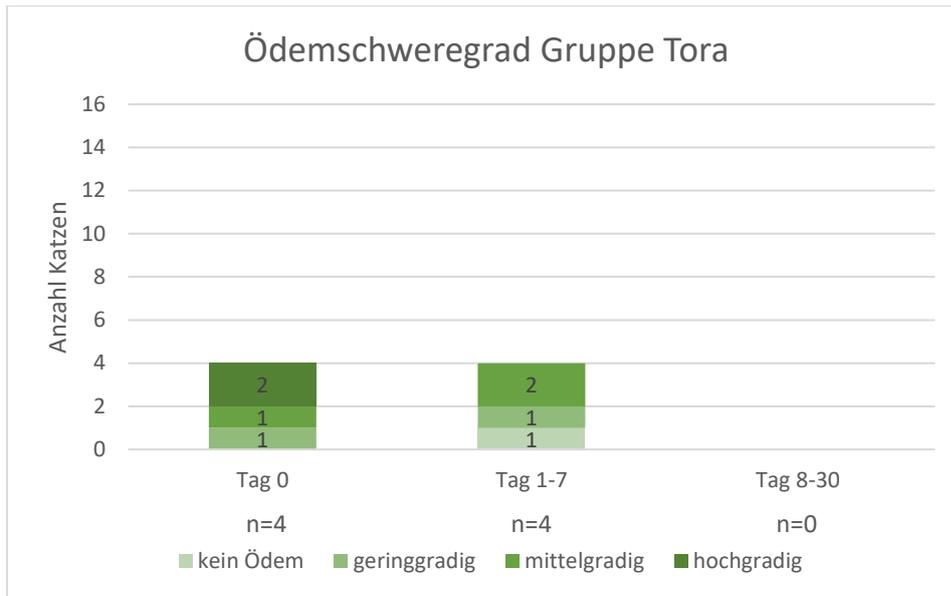


Abbildung 15 - Ödemschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Tora

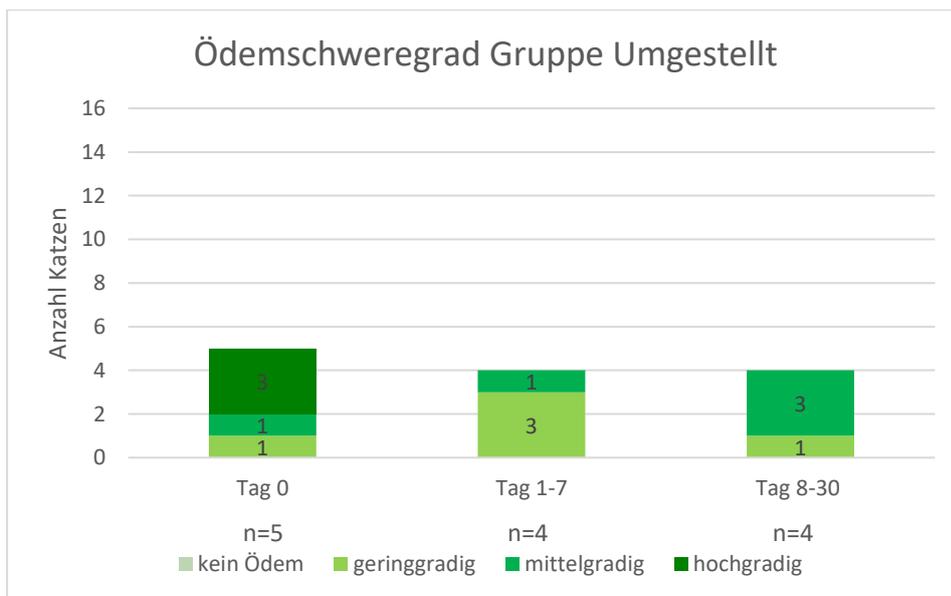


Abbildung 16 - Ödemschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Umgestellt

Thoraxerguss vor Beginn der Therapie

Von 53 an Tag 0 geröntgten Katzen konnte bei 11/28 Katzen aus der Gruppe Furo, 12/17 aus der Gruppe Tora respektive 5/8 Katzen aus der Gruppe Umgestellt das Vorliegen eines Thoraxergusses radiologisch nachgewiesen werden (Abb. 17, 18 und 19).



Abbildung 17 - Laterolaterale Thoraxaufnahme einer 5 Jahre alten, weiblichen Maine-Coon-Katze mit hypertropher Kardiomyopathie und hochgradigem Thoraxerguss (Gruppe Tora, vor Therapiebeginn)

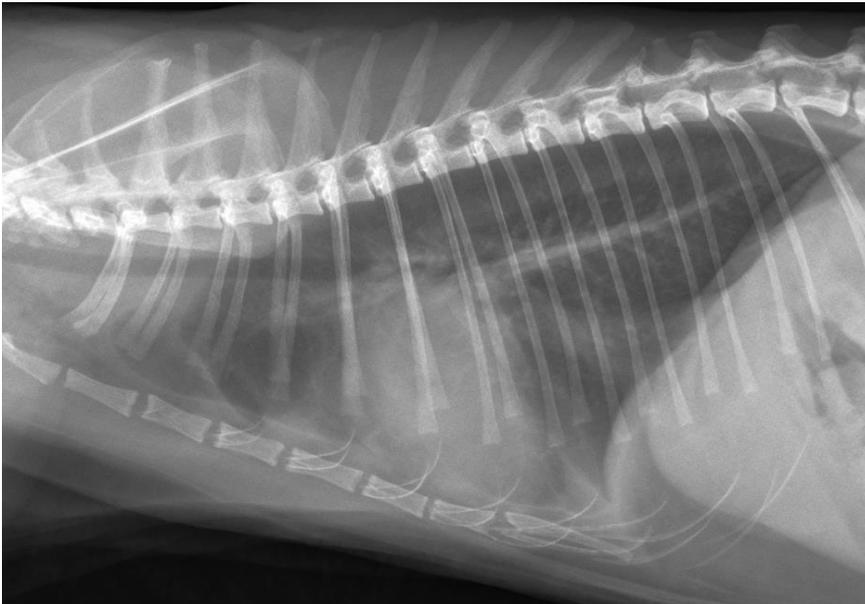


Abbildung 18 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katze mit mittelgradigem Thoraxerguss (Gruppe Tora, Behandlungstag 1)

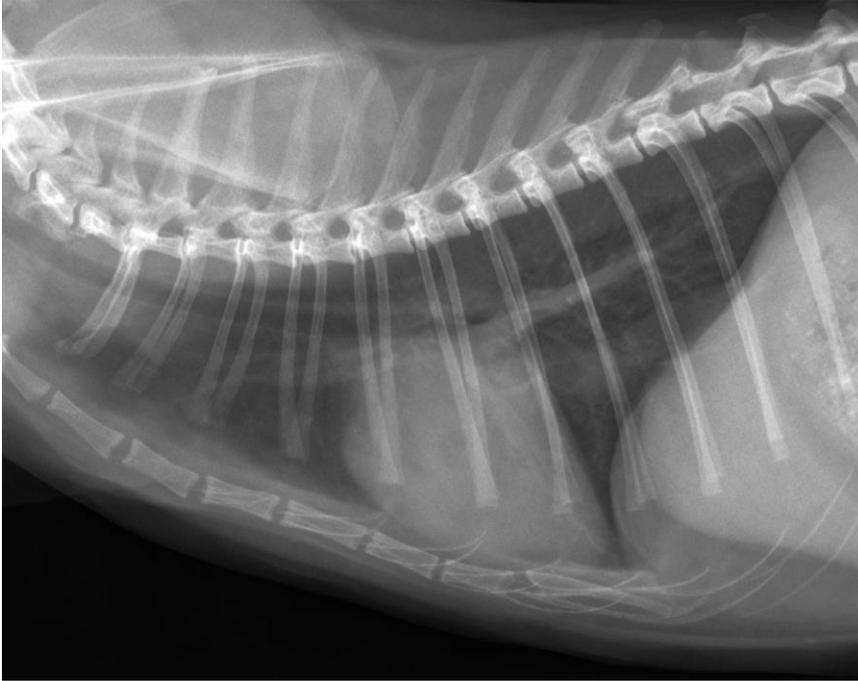


Abbildung 19 - Laterolaterale Thoraxaufnahme derselben Katze mit geringgradigem Thoraxerguss (ventral) (Gruppe Tora, Behandlungstag 5)

Auch bei Betrachtung des radiologisch feststellbaren Thoraxergusses zeigten sich die an Tag 0 bestehenden Unterschiede bezüglich des Vorliegens ($p=0,364$) und der Schwere ($p=0,059$) des Ergusses zwischen den 3 Gruppen vor Behandlungsbeginn als nicht statistisch signifikant.

Aufgrund von klinischer Symptomatik und Schwere des Thoraxergusses erfolgte bei 6 Katzen aus der Gruppe Furo und bei 3 Katzen aus der Gruppe Tora vor Therapiebeginn eine Thorakozentese. Bei der Ergussflüssigkeit handelte es sich bei allen Katzen um klare bis leicht trübe, wässrige bis geringgradig blutig-seröse Flüssigkeit. In der Ergussanalyse handelte es sich ausschließlich um Transsudate beziehungsweise modifizierte Transsudate.

Verlauf Thoraxerguss

Den nachfolgenden Abbildungen ist der Verlauf der Ergusschwere von Tag 0 bis 30 in den Behandlungsgruppen zu entnehmen (Abb. 20, 21 und 22). Katzen, die zu keinem Zeitpunkt innerhalb von 30 Tagen einen Thoraxerguss zeigten, wurden nicht in die nachfolgende Auswertung eingeschlossen. Lag innerhalb der definierten Zeiträume mehr als 1 Aufnahme vor, wurde der Schweregrad der chronologisch späteren Aufnahme genutzt.

Aus Gruppe Furo lagen von 7 der 40 Katzen, aus Gruppe Tora von 2 der 27 Katzen und aus Gruppe Umgestellt von 5 der 11 Katzen auswertbare radiologische Verlaufsuntersuchungen an Tag 0 und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt zwischen Tag 1 und 30 bezogen auf das Vorliegen und den Schweregrad eines Thoraxergusses vor. Auch bezogen auf den

Thoraxerguss nahm in allen 3 Gruppen die Anzahl der Katzen mit Thoraxerguss und/oder der Schweregrad des Thoraxergusses ab.

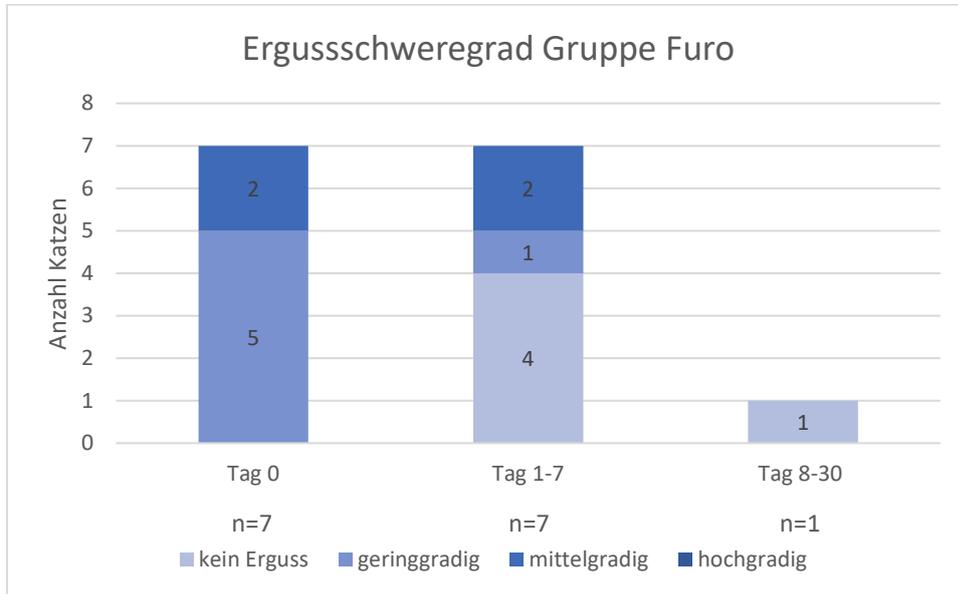


Abbildung 20 - Ergussschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Furo

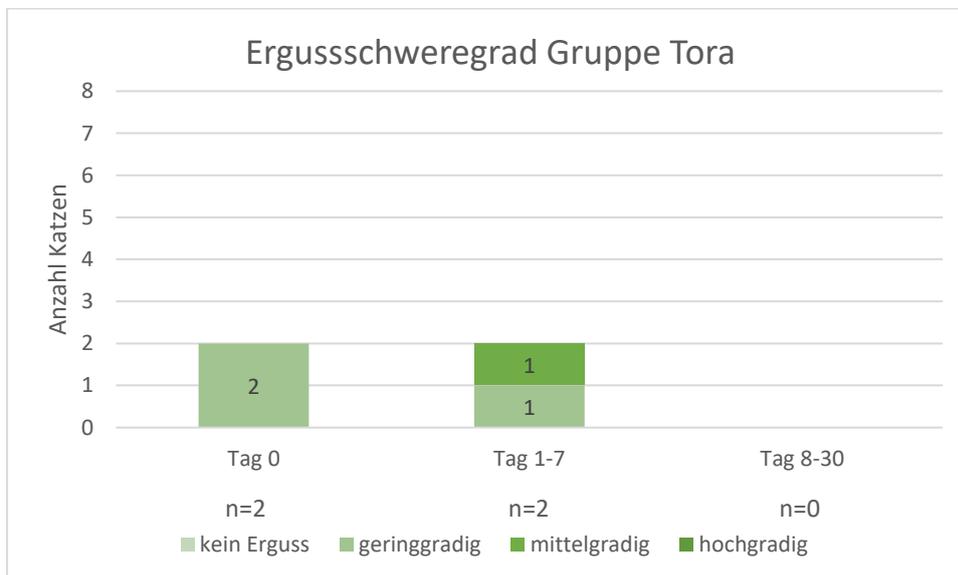


Abbildung 21 - Ergussschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Tora

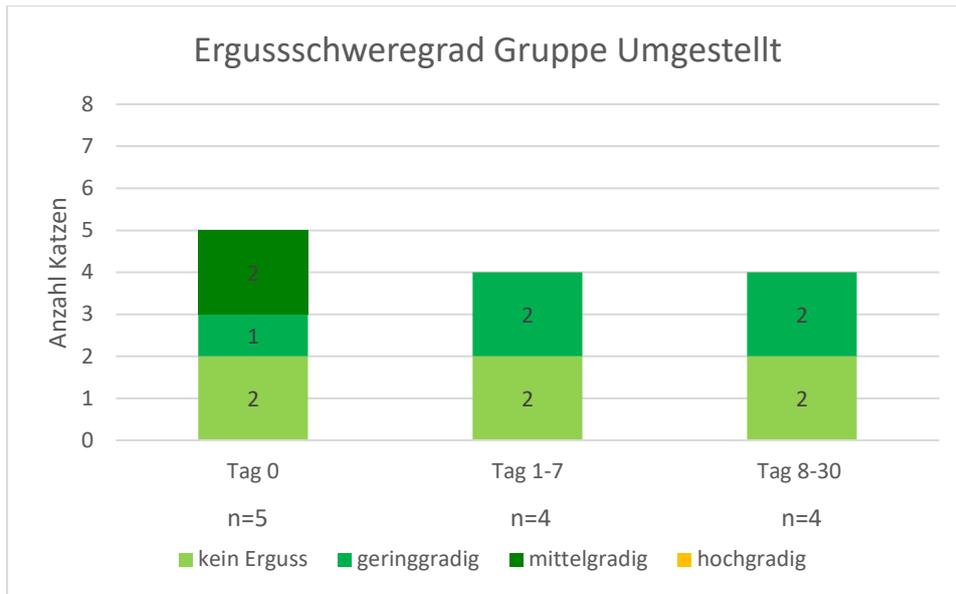


Abbildung 22 - Ergusschweregrad im Therapieverlauf in Gruppe Umgestellt

4.1.5. Echokardiographie

Entsprechend der Einschlusskriterien standen für alle Katzen echokardiographische Untersuchungen zur Auswertung zur Verfügung.

Perikarderguss

17/40 (42,5%) Patienten aus Gruppe Furo, 15/27 (55,6%) der Katzen aus Gruppe Tora und 9/11 (81,8%) der Katzen aus Gruppe Umgestellt zeigten vor Therapiebeginn – also bei der kardiologischen Untersuchung bei Erstvorstellung und/oder an Tag 0 - einen Perikarderguss. Je 1 Katze aus Gruppe Furo und Gruppe Umgestellt entwickelte nach den 30 Tagen Studienzeitraum einen Perikarderguss. 1 Katze aus Gruppe Tora erhielt auf Grund einer Herzbeutelamponade bei Vorstellung eine Perikardiozentese. Bei 1 weiteren Katze aus Gruppe Umgestellt wurde diese aus dem gleichen Grund im Erkrankungsverlauf durchgeführt. Bezüglich des Vorkommens eines Perikardergusses ergab sich trotz bestehender Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen keine statistische Signifikanz ($p=0,062$).

Linkes Atrium

Messwerte für das Verhältnis vom linken Atrium zu Aorta (LA:Ao) an Tag 0 lagen für 30 der 40 Katzen in Gruppe Furo, 24 der 27 Katzen in Gruppe Tora und 9 der 11 Katzen in Gruppe Umgestellt vor. Das mediane Verhältnis von Aorta zu linkem Atrium in Gruppe Furo lag bei 1:1,96 (Spannweite: 1:1,6 bis 1:3,1), bei 1:2,07 (Spannweite: 1:1,6 bis 1:3) in Gruppe Tora respektive bei 2,02 (Spannweite: 1,8 bis 3,2) in Gruppe Umgestellt (Abb. 23). Somit lagen

die Mediane aller 3 Behandlungsgruppen nah beieinander und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,382$).

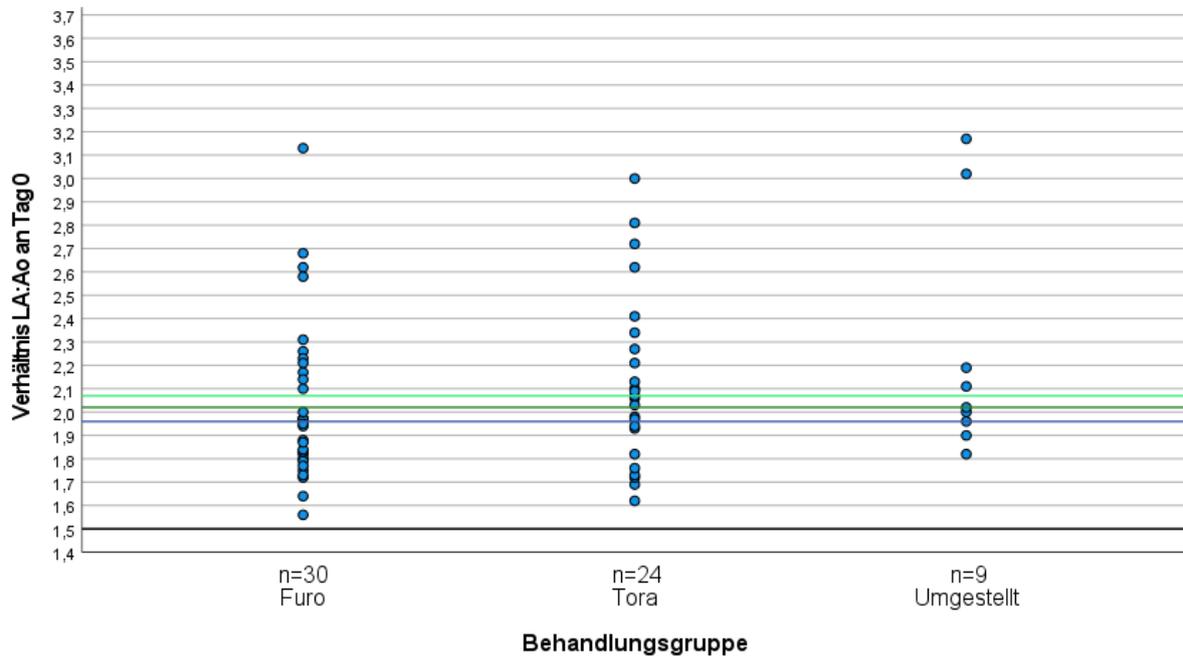


Abbildung 23 - Streudiagramm Verhältnis linkes Atrium zu Aorta (LA:Ao) an Tag 0, schwarze Linie markiert Referenz $\leq 1:1,5$, blaue Linie Median Gruppe Furo, hellgrüne Linie Median Gruppe Tora, dunkelgrüne Linie Median Gruppe Umgestellt

8 der 40 Katzen in Gruppe Furo zeigten in der echokardiographischen Untersuchung einen Thrombus, spontanen Echokontrast und/oder Sludge im linken Atrium. Bei 1 weiteren Katze bestand anhand der vorliegenden Aufnahmen der Verdacht darauf (Abb. 24, 25). 1 weitere Katze aus dieser Gruppe entwickelte im Erkrankungsverlauf nach den 30 Tagen des Studienzeitraus einen Thrombus im linken Vorhof. Bei 2/27 Katzen aus Gruppe Tora und 3/11 Katzen aus Gruppe Umgestellt war ein Thrombus, spontaner Echokontrast und/oder Sludge im linken Atrium sichtbar. Es ergaben sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,199$).



Abbildung 24 - Thrombus im linken Aurikel (schwarzer Pfeil) einer 3 Jahre alten, männlichen Maine-Coon-Mischlingskatze mit hypertropher Kardiomyopathie (Gruppe Furo, vor Therapiebeginn)



Abbildung 25 - Erythrozytensludge im linken Atrium (schwarzer Pfeil) derselben Katze (Gruppe Furo, Behandlungstag 2)

Verlauf Verhältnis linkes Atrium zu Aorta (LA: Ao)

Mit einem medianen Verhältnis von Aorta zu linkem Atrium (LA: Ao) von 1:1,88 (Spannweite: 1:1,5 bis 1:2,9) in Gruppe Furo, von 1:1,95 (Spannweite: 1,4 bis 3,1) in Gruppe Tora respektive 1:2,32 (Spannweite: 1:1,3 bis 1:3,2) in Gruppe Umgestellt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Größe des linken Atriums zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten 30 Tagen nach Behandlungsbeginn ($p=0,275$) (Abb. 26). Dies bestätigte sich ebenfalls bei separater Betrachtung des Zeitraums von Tag 1 bis 10 ($p=0,287$) und Tag 10 bis 30 ($p=0,469$). Das mediane Verhältnis von linkem Atrium zu Aorta lag somit in Gruppe Furo und Tora innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn niedriger, während es in Gruppe Umgestellt im Median höher lag.

Bezogen auf die prozentuale Veränderung innerhalb der ersten 30 Tage - also ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit Vergleichsmessungen an Tag 0 und mindestens einem weiteren Zeitpunkt – zeigte sich mit medianen Veränderungen von -14,5%, -2,8% beziehungsweise -3,8% in allen 3 Gruppen eine Verkleinerung des Verhältnisses. Auch diesbezüglich konnten keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden ($p=0,161$).

Hinsichtlich des letzten bekannten Messwertes des Verhältnisses zwischen Aorta und linkem Atrium bei Abschluss des Beobachtungszeitraums von 30 Tagen zeigten sich mit einem medianen Verhältnis von 1:2 (Spannweite: 1:1,3 bis 1:3), 1:2,1 (Spannweite: 1,4 bis 3) respektive 1:2,3 (Spannweite: 1:1,4 bis 1:3,8) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0,472$).

Ergebnisse

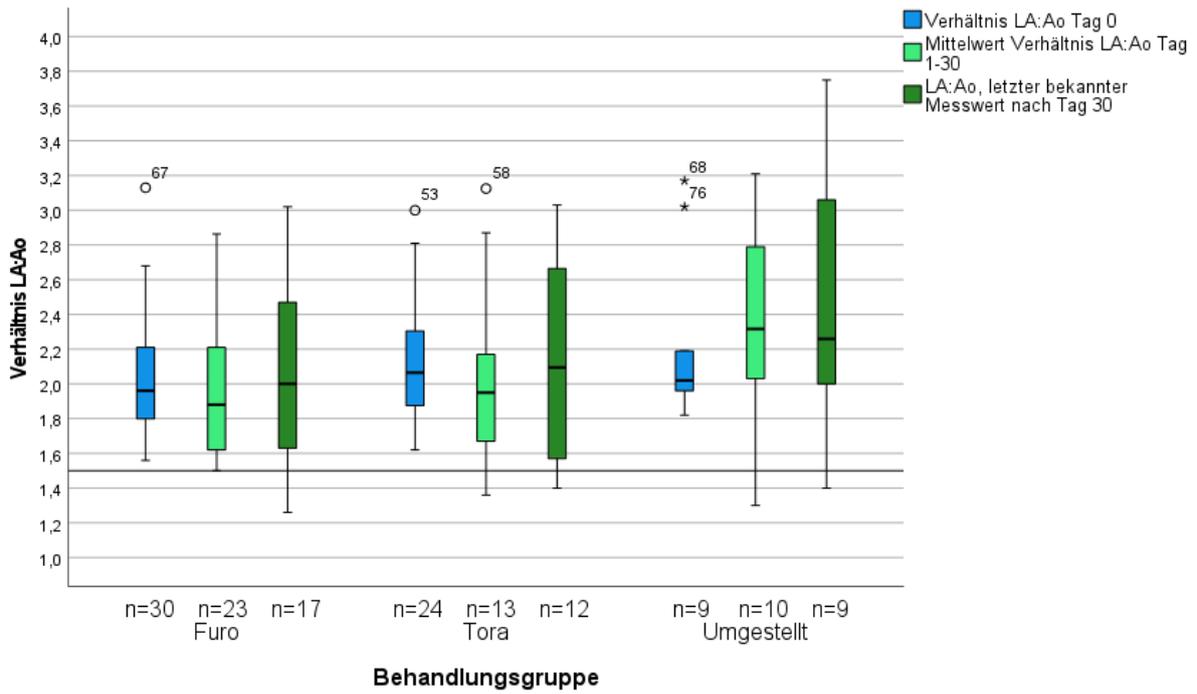
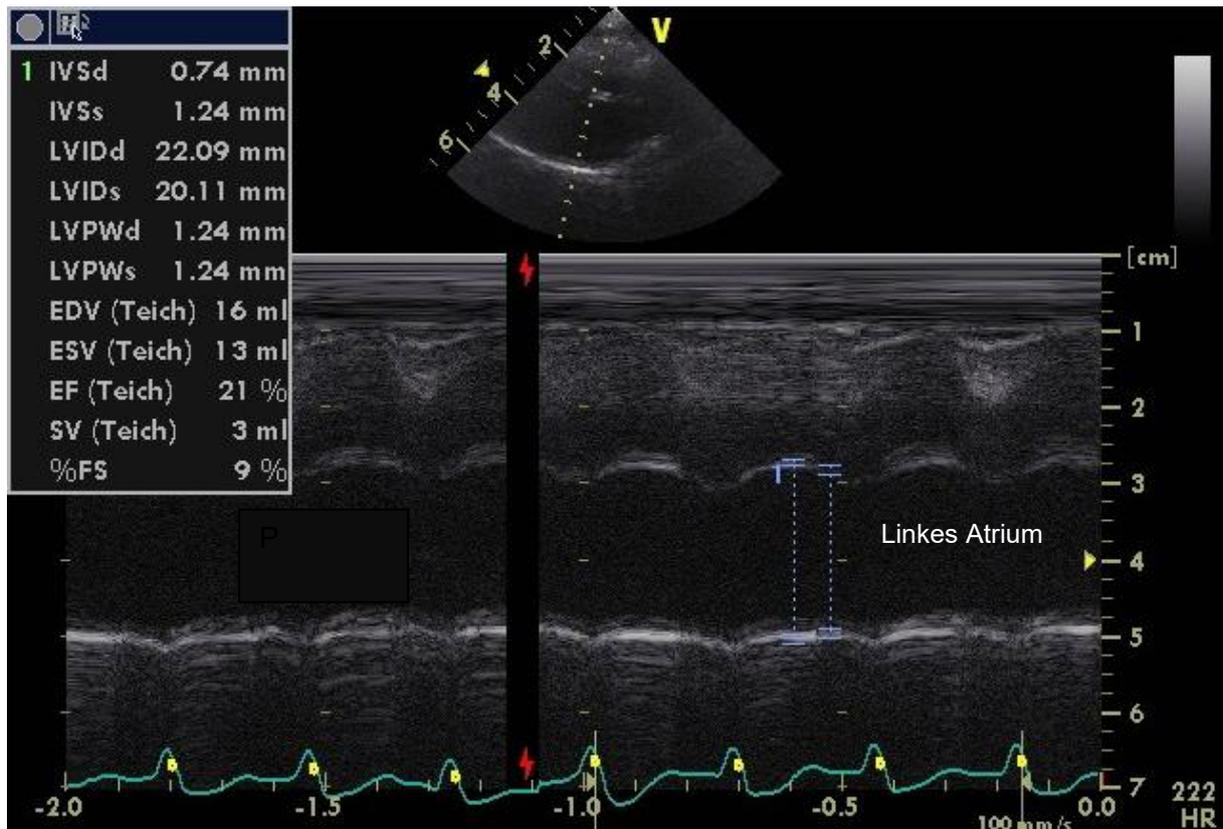


Abbildung 26 - Verhältnis linkes Atrium zu Aorta (LA:Ao) im Behandlungsverlauf im Vergleich, schwarze Linie markiert Referenzbereich (<1:1,5)

Kontraktionskraft des linken Atriums (LA FS in %)



**Abbildung 27 - Messung der Kontraktionskraft des linken Atriums (LA FS) in % bei einer 12 Jahre alten, männlichen Maine-Coon-Mischlingskatze mit hypertropher Kardiomyopathie (Gruppe Umgestellt, Behandlungstag 7) (siehe auch Tab. 17)
(Die Abkürzungen auf der Abbildung entstammen der Maske für die Anfertigung der linksventrikulären Studie und sind hier nicht korrekt.)**

Für 1 Katze aus Gruppe Furo, 5 Katzen aus Gruppe Tora und 5 Katzen aus Gruppe Umgestellt konnten Verlaufsuntersuchungen für die LA FS den Untersuchungsbildern entnommen werden (Abb. 27). Die Messergebnisse sind der nachfolgenden Tabelle 17 zu entnehmen. Bei nahezu allen Patienten war ein Anstieg der Kontraktionskraft zu verzeichnen.

Tabelle 17 - Überblick Verlauf der Kontraktionskraft des linken Atriums (LA FS in %)

Behandlungs- gruppe	Katze	LA FS in % an Tag 0	LA FS in % Kontrolle 1 innerhalb 30d	LA FS in % Kontrolle 2 innerhalb 30d	LA FS in % Kontrolle 1 nach 30d	LA FS in % Kontrolle 2 nach 30d
Furo	1		12	14		
Tora	1				31	30
	2	10	17	21		
	3				15	26
	4	9	21	9		11
	5	9	19			
Umgestellt	1				13	10
	2	11		18	26	
	3		8	7	14	9
	4	19	11			
	5	4		6		

Linker Ventrikel

Linksventrikuläre Hinterwand, Kammerseptum und Ventrikeldurchmesser

Für 31/40 Patienten aus der Gruppe Furo 25/27 Patienten aus der Gruppe Tora und 8/11 Patienten aus der Gruppe Umgestellt lagen an Tag 0 Messungen des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers (LVIDd) und für je 32, 25 respektive 8 Patienten Messungen der enddiastolischen Dicke des Kammerseptums (IVSd), und der enddiastolischen Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPWd) vor (Abb. 28, 29 und 30).

Die mediane Dicke des Kammerseptums in Diastole lag in Gruppe Furo bei 6,5 mm, der mediane Ventrikeldurchmesser in Diastole bei 14,2 mm und die mediane Dicke der Hinterwand in Diastole bei 6,1 mm. In Gruppe Tora lag die diastolische Dicke des Kammerseptums im Median bei 5,3 mm, der mediane diastolische Ventrikeldurchmesser bei 15,7 mm und die diastolische Dicke der linksventrikulären Außenwand bei 5,4 mm. Für

Gruppe Umgestellt lagen diese Messwerte im Median bei 6,1 mm, 16,5 mm beziehungsweise 6,1 mm.

Die vorhandenen Unterschiede in den Messwerten der Hinterwand und des Kammerdurchmessers in Diastole zeigten sich nicht als statistisch signifikant. Bei Betrachtung der Messwerte des Kammerseptums in Diastole ließ sich eine statistische Signifikanz aufzeigen, die Patienten aus der Gruppe Tora hatten im paarweisen Vergleich ein signifikant dünneres Kammerseptum im Vergleich zur Gruppe Furo ($p=0,003$).

Verlauf Durchmesser linker Ventrikel

Der Durchmesser des linken Ventrikels in Diastole (LVIDd) lag im Verlauf der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn im Median bei 13,6 mm in Gruppe Furo, bei 15,2 mm in Gruppe Tora und bei 16,7 mm in Gruppe Umgestellt ($p=0,092$) (Abb. 28).

Der mediane diastolische Ventrikeldurchmesser nahm in Gruppe Furo um -8% und in Gruppe Tora um -2% innerhalb der ersten 30 Tage ab. In Gruppe Umgestellt nahm der Ventrikeldurchmesser in Diastole um 7,5% zu ($p=0,341$).

Der letzte bekannte Ventrikeldurchmesser in Diastole nach Ende der 30 Tage Studienzeitraum lag im Median bei 13,7 mm, bei 15,2 mm respektive 13,3 mm in den 3 Behandlungsgruppen ($p=0,572$).

Zu keinem Zeitpunkt ergaben sich somit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Gruppe Furo lag der Ventrikeldurchmesser zu jedem Zeitpunkt im Median innerhalb des Referenzbereiches, in Gruppe Tora oberhalb. In Gruppe Umgestellt lagen die Werte im Median zunächst oberhalb der Referenz, nach Tag 30 lagen die Werte Median im Referenzbereich.

Ergebnisse

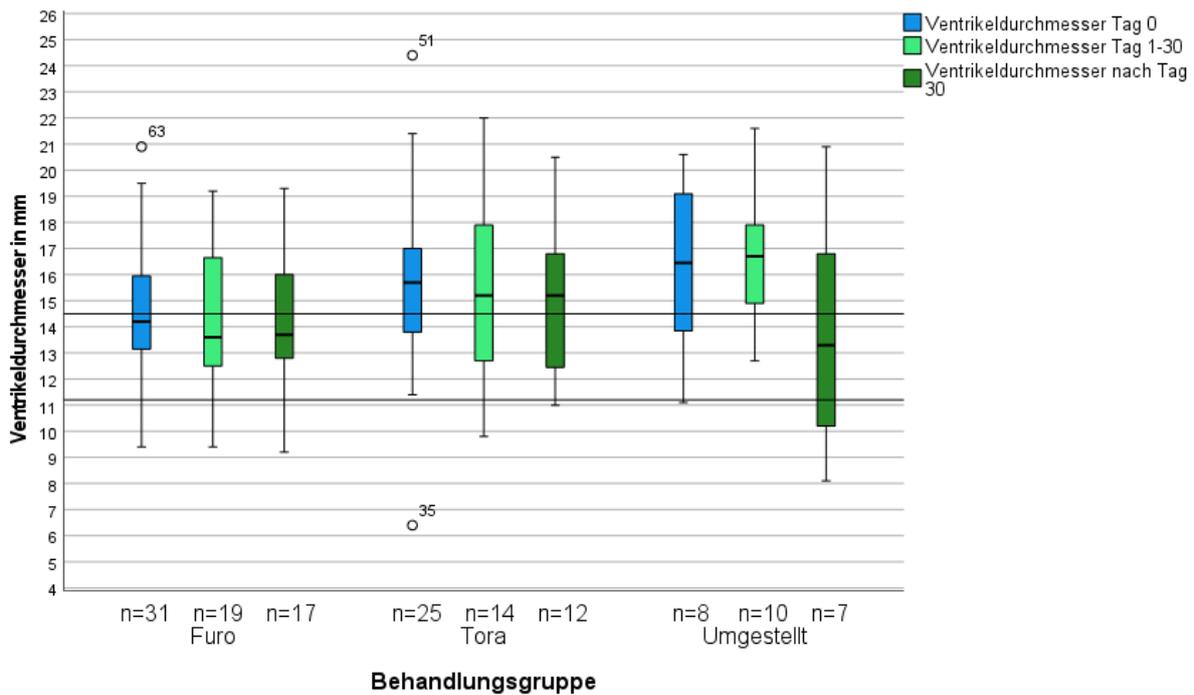


Abbildung 28 – Ventrikeldurchmesser in Diastole (LVIDd) in mm im Behandlungsverlauf, schwarze Linien markieren Referenzbereich zwischen 11,2 und 14,5 mm

Verlauf Wanddicken linker Ventrikel

Der Verlauf der Wanddicken stellte sich wie den folgenden Abbildungen 29 und 30 zu entnehmen dar. In allen 3 Behandlungsgruppen lagen die Dicke der linksventrikulären Hinterwand und des Kammerseptums in Diastole sowohl vor Therapiebeginn als auch innerhalb der ersten 30 Behandlungstage im Median oberhalb des Referenzbereiches. Die medianen Messergebnisse der linksventrikulären Außenwand lagen bei 6,2 mm in Gruppe Furo, 5,5 mm in Gruppe Tora und 5,5 mm in Gruppe Umgestellt ($p=0,551$). Für das Kammerseptum ergaben sich mediane Messwerte von 6,2 mm, 5,7 mm respektive 5,6 mm ($p=0,106$).

Sowohl die Dicke des Kammerseptums als auch der linksventrikulären Hinterwand lagen somit sowohl vor Therapiebeginn als auch innerhalb der ersten 30 Tage bei den mit Torasemid behandelten Katzen tendenziell niedriger als bei den mit Furosemid behandelten Katzen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die initialen Unterschiede in der Dicke des Kammerseptums setzten sich fort, wiesen allerdings keine statistische Signifikanz mehr auf.

Ergebnisse

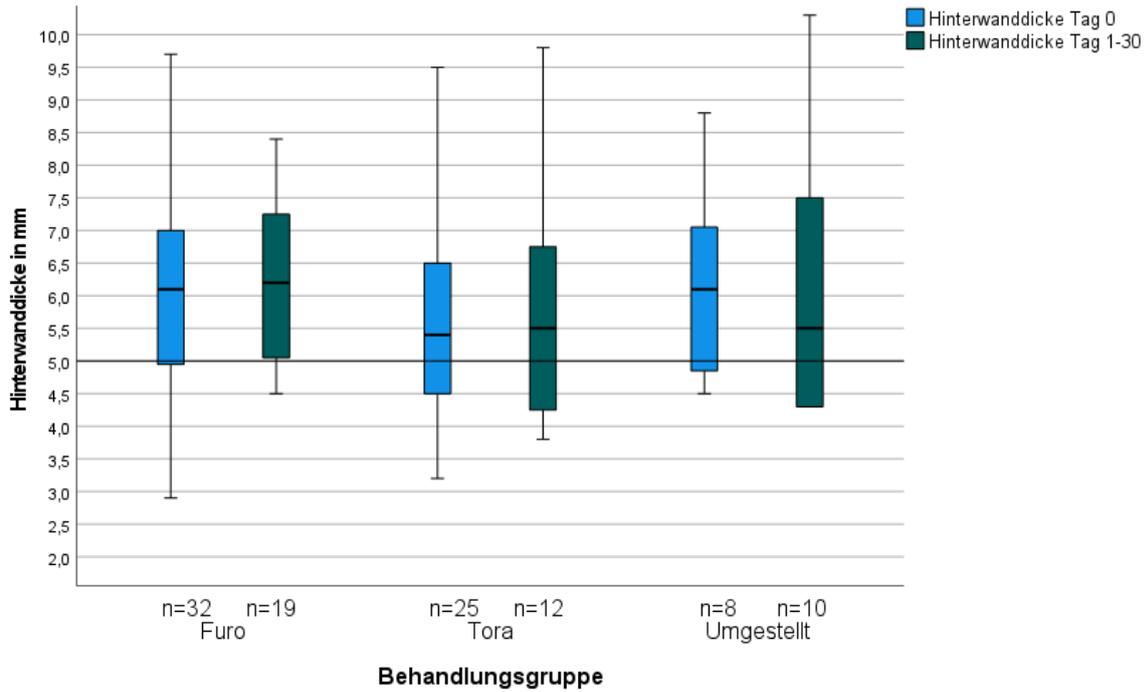


Abbildung 29 - Dicke der linkventrikulären Hinterwand in Diastole (LVPWd) in mm an Tag 0 und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert Referenzbereich < 5 mm

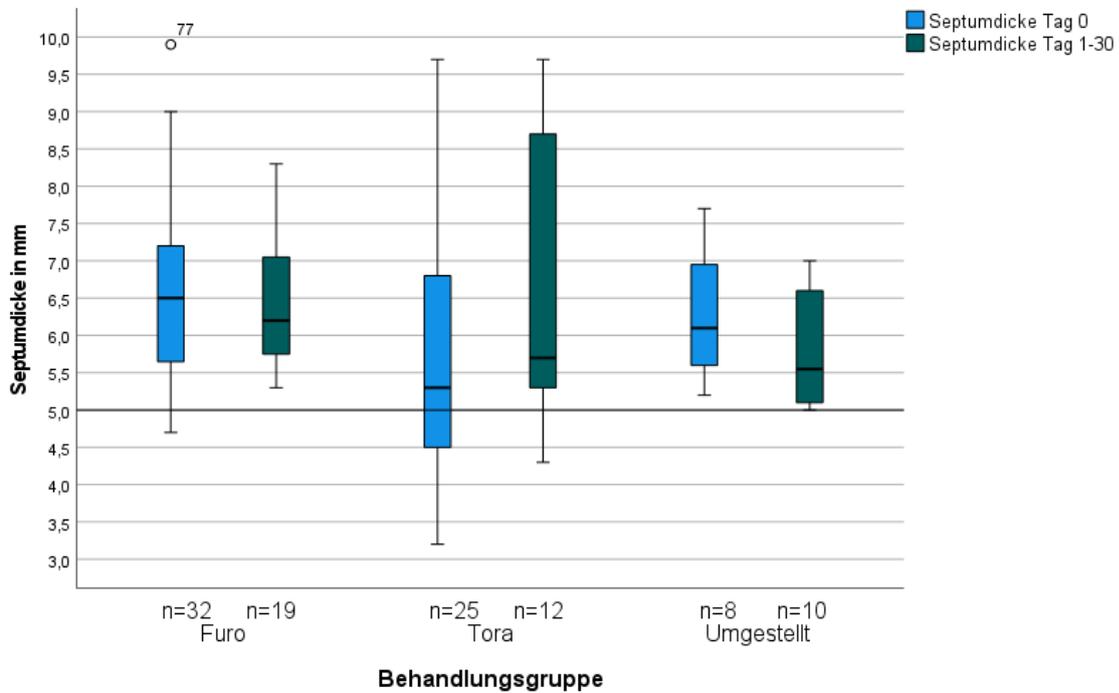


Abbildung 30 - Dicke des interventrikulären Septums in Diastole (IVSd) in mm an Tag 0 im Gruppenvergleich und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn, schwarze Linie markiert Referenzbereich < 5 mm

Kontraktionskraft linker Ventrikel

Werte für die Kontraktionskraft vor Therapiebeginn (FS) ließen sich bei 31/40 Katzen in Gruppe Furo, 24/27 Katzen in Gruppe Tora und 8/11 Katzen in Gruppe Umgestellt ermitteln (Abb. 31). Die mediane Kontraktionskraft lag bei 48%, 46% respektive 44% und unterschied sich somit nicht signifikant ($p=0,809$).

Verlauf Kontraktionskraft linker Ventrikel

Die Veränderung der Kontraktionskraft im Behandlungsgruppenvergleich im Verlauf der Therapie ist in der nachfolgenden Abbildung 31 dargestellt. Mit Werten von 48% sowohl in Gruppe Furo als auch Gruppe Tora und 46% in Gruppe umgestellt änderten sich die Messergebnisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn in allen 3 Behandlungsgruppen kaum ($p=0,572$).

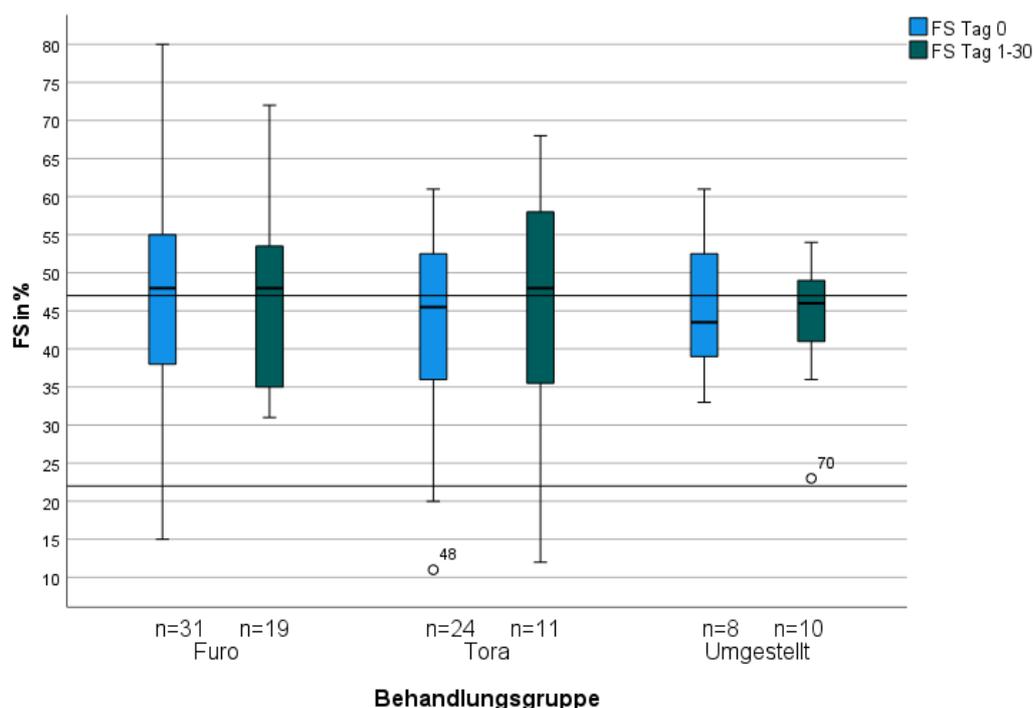


Abbildung 31 - Kontraktionskraft (FS) in % an Tag 0 und innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn im Gruppenvergleich, schwarze Linien markieren Referenzbereich zwischen 22 und 47%

Papillarmuskel

Die Größe des Papillarmuskels wurde subjektiv im 2D-Echokardiogramm beurteilt. Bei 40/40 Katzen aus Behandlungsgruppe 1, 24/27 Katzen der Behandlungsgruppe 2 und 10/11 Katzen aus Behandlungsgruppe 3 konnte der Papillarmuskel anhand der zur Auswertung zur Verfügung stehenden Aufnahmen beurteilt werden. Die Papillarmuskeln im linken Ventrikel

wurden bei 33 der 40 (82,5%), 18 der 24 (75%) beziehungsweise 10 der 11 (90,9%) Katzen aus den 3 Behandlungsgruppen als hypertroph angesehen ($p=0,246$).

Reflux über Mitralklappe

Anhand von 25/40 Untersuchungsbildern aus Gruppe Furo, 15/27 aus Gruppe Tora und 10/11 aus Gruppe Umgestellt ließ sich der Reflux über der Mitralklappe beurteilen. Bei allen Katzen war ein Regurgitationsjet über der Mitralklappe sichtbar. Dieser war in Gruppe Furo bei 5 Katzen entsprechend Abbildung 5 als mittelgradig und bei 20 Katzen als hochgradig zu bewerten. In Gruppe Tora stellte sich der Reflux bei 1 Katze als geringgradig, bei 4 Katzen als mittelgradig und bei 10 Katzen als hochgradig dar. In Gruppe Umgestellt zeigte sich der Reflux bei 2 Katzen als mittelgradig und bei 8 Katzen als hochgradig ($p=0,479$).

Aortenfluss

Bei 18 der 40 Patienten in Gruppe Furo, 16 der 27 Patienten in Gruppe Tora und 6 der 11 Patienten in Gruppe Umgestellt lagen vor Therapiebeginn Messwerte des Aortenflusses (V_{max}) vor. Die mediane Aortenflussschwindigkeit lag bei 1,2 m/s, 1,3 m/s respektive 1 m/s. Dieser Unterschied wies keine statistische Signifikanz auf ($p=0,347$).

6 Katzen aus Gruppe Furo, 2 Katzen aus Gruppe Tora und 1 Katze aus Gruppe Umgestellt hatten bei Erstuntersuchung einen Aortenfluss von ≥ 2 m/s. Zudem zeigte 1 Katze aus Gruppe Furo und 2 Katzen aus Gruppe Tora eine Erhöhung des Aortenflusses innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn. 1 Katze aus Gruppe Umgestellt wies bei nachfolgenden Messungen nach 30 Tagen einen erhöhten Aortenfluss auf.

Ergebnisse

Tabelle 18 - Echokardiographische Messergebnisse vor Therapiebeginn im Vergleich

	Behandlungs- gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Septum Tag 0 (IVSd in mm)	Furo	32	6,4	4,7	9,9	0,01
	Tora	25	5,3	3,2	9,7	
	Umgestellt	8	6,1	5,2	7,7	
Hinterwand Tag 0 (LVPWd in mm)	Furo	32	6,1	2,9	9,7	0,549
	Tora	25	5,4	3,2	9,5	
	Umgestellt	8	6,1	4,5	8,8	
Ventrikeldurchmesser Tag 0 (LVIDd in mm)	Furo	31	14,2	9,4	20,9	0,285
	Tora	25	15,7	6,4	24,4	
	Umgestellt	8	16,5	11,1	20,6	
Kontraktionskraft Tag 0 (FS in %)	Furo	31	48	15	80	0,809
	Tora	24	46	11	61	
	Umgestellt	8	44	33	61	
Aortenfluss Tag 0 (Vmax in m/s)	Furo	18	1,2	0,7	3,7	0,347
	Tora	16	1,3	0,7	2,1	
	Umgestellt	6	1,0	0,8	2,4	

Tabelle 19 – Median, Minimum und Maximum des Ventrikeldurchmessers (LVIDd) in den 3 Gruppen über den Therapieverlauf

	Behandlungs- gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Ventrikeldurchmesser Tag 1-30 (LVIDd in mm)	Furo	19	13,6	9,4	19,2	0,092
	Tora	14	15,2	9,8	22,0	
	Umgestellt	10	16,7	12,7	21,6	
Ventrikeldurchmesser Veränderung Tag 0 zu 1-30 in %	Furo	12	-8,0	-56,0	23,0	0,341
	Tora	12	-2,0	-54,0	18,0	
	Umgestellt	8	7,5	-8,0	19,0	
Ventrikeldurchmesser End (LVIDd in mm)	Furo	17	13,7	9,2	19,3	0,572
	Tora	12	15,2	11,0	20,5	
	Umgestellt	7	13,3	8,1	20,9	

Ergebnisse

Tabelle 20 - Median, Minimum und Maximum der Kontraktionskraft (FS) sowie des Kammerseptums (IVSd) und der linksventrikulären Hinterwand in Diastole (LVPWd) in den 3 Gruppen über den Therapieverlauf

	Behandlungsgruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Septum Tag 1-30 (IVSd in mm)	Furo	19	6,2	5,3	8,3	0,106
	Tora	12	5,7	4,3	9,7	
	Umgestellt	10	5,6	5,0	7,0	
Hinterwand Tag 1-30 (LVPWd in mm)	Furo	19	6,2	4,5	8,4	0,551
	Tora	12	5,5	3,8	9,8	
	Umgestellt	10	5,5	4,3	10,3	
Kontraktionskraft Tag 1-30 (FS in %)	Furo	19	48	31	72	0,572
	Tora	11	48	12	68	
	Umgestellt	10	46	23	54	

Tabelle 21 - Median, Minimum und Maximum des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta (LA:Ao) in den 3 Gruppen über den Therapieverlauf

	Behandlungsgruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Verhältnis LA:Ao Tag 1-30	Furo	23	1,88	1,5	2,9	0,278
	Tora	13	1,95	1,4	3,1	
	Umgestellt	10	2,32	1,3	3,2	
Verhältnis LA:Ao Veränderung Tag 0 zu 1-30 in %	Furo	16	-14,5	-32,1	37,2	0,161
	Tora	12	-2,8	-35,2	29,7	
	Umgestellt	9	-3,8	-35,0	25,3	
Verhältnis LA:Ao End	Furo	17	2,0	1,3	3,0	0,472
	Tora	12	2,1	1,4	3,0	
	Umgestellt	9	2,3	1,4	3,8	

ACVIM-Stadium

Die Zuordnung zum jeweiligen ACVIM-Stadium in den Behandlungsgruppen ist dem nachfolgenden Diagramm zu entnehmen (Abb. 32). Der Vergleich zwischen Gruppe Furo und Tora zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,829$) zwischen den beiden Gruppen. Das Stadium D war per definitionem nur in der Gruppe Umgestellt vertreten.

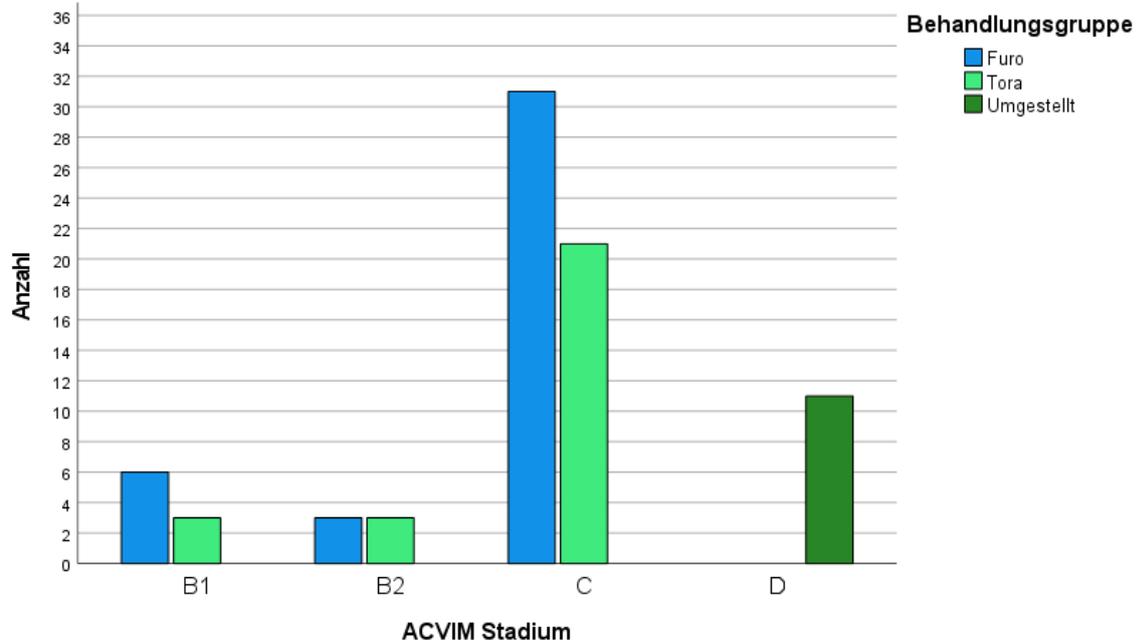


Abbildung 32 – Verteilung der Katzen der 3 Behandlungsgruppen über die ACVIM-Stadien B1 bis D

4.1.6. Elektrokardiogramm

Von 31/40 in Gruppe Furo, 21/27 Katzen der Gruppe Tora und 11/11 Katzen der Gruppe Umgestellt lag mindestens 1 EKG in digitaler oder Papierform vor. Die EKG-Veränderungen sind der nachfolgenden Tabelle 22 zu entnehmen.

Ergebnisse

Tabelle 22 - Überblick über ausgewählte EKG-Veränderungen

		Behandlungsgruppe						P
		Furo		Tora		Umgestellt		
		N	%*	N	%*	N	%*	
Extrasystolen	Nein	16	51,6	7	33,3	1	9,1	0,037
	Ja	15	48,4	14	66,7	10	90,9	
	Supraventrikulär	12	38,7	6	28,6	6	54,5	0,395
	Ventrikulär	8	25,8	14	66,7	6	54,5	0,011
Vorhofflimmern	Nein	28	90,3	20	95,2	9	81,8	0,376
	Ja	3	9,7	1	4,8	2	18,2	
AV-Block	Nein	27	87,1	17	81	8	72,7	0,501
	Ja	4	12,9	4	19	3	27,3	
	Grad I	3	9,7	1	4,8	3	27,3	
	Grad II	3	9,7	3	14,3	2	18,2	
	Grad II	2	6,5	0	0	1	9,1	
High Voltage (R-Zacke > 0,9 mV)	Nein	25	80,6	19	90,5	8	72,7	0,401
	Ja	6	19,4	2	9,5	3	27,3	
ST-Strecken- veränderungen	Nein	21	67,7	14	66,7	3	27,3	0,053
	Ja	10	32,3	7	33,3	8	72,7	
	ST-Streckenhebung	8	25,8	3	14,3	6	54,5	
	ST-Streckensenkung	2	6,5	4	19	2	18,2	
T-Welle >28% der R-Zacke	Nein	29	9,4	19	90,5	11	100	0,82
	Ja	2	6,5	2	9,5	0	0	
Schenkelblock	Nein	30	96,8	16	76,2	10	90,9	0,061
	Ja	1	3,2	5	23,8	1	9,1	
	Linksschenkelblock	1	3,2	2	9,5	1	9,1	
	Rechtsschenkelblock	0	0	1	4,8	0	0	
	Linksanteriorer Hemiblock	0	0	3	14,3	0	0	
Total**		31	100	21	100	11	100	

*bezogen auf die Anzahl vorliegender EKG

**Anzahl vorliegender EKG in der jeweiligen Gruppe

Bei 5 Katzen aus Gruppe Furo traten sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre Extrasystolen auf, in Gruppe Tora zeigte sich dies bei 6 und in Gruppe Umgestellt bei 2 Katzen. 3 Katzen aus Behandlungsgruppe Furo und Tora sowie 2 Katzen aus

Behandlungsgruppe Umgestellt zeigten im Erkrankungsverlauf unterschiedliche Grade von AV-Blöcken. Aus Gruppe Tora wies 11 Katze sowohl eine Hebung als auch im Verlauf eine Senkung der ST-Strecke auf, 1 weitere Katze aus dieser Gruppe zeigte einen linksanterioren Hemiblock in Kombination mit einem Rechtsschenkelblock.

In den Gruppen Tora und Umgestellt wiesen deutlich mehr Patienten Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären Extrasystolen auf als Patienten aus der Gruppe Furo. Zwischen Gruppe Furo und Tora zeigten sich diese Unterschiede im paarweisen Vergleich als signifikant ($p=0,005$). Mit dieser Ausnahme der Häufigkeit des Vorkommens von ventrikulären Extrasystolen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den aufgetretenen EKG-Veränderungen zwischen den 3 Gruppen.

4.1.7. Blutdruckmessung

Für 27 Tiere aus Gruppe Furo, 20 Tiere aus Gruppe Tora und 6 Tiere aus Gruppe Umgestellt lagen Blutdruckmessungen an Tag 0 vor. Der mediane systolische Blutdruck in Gruppe Furo lag bei 160 mmHg (Spannweite: 80 bis 230 mmHg), bei 143 mmHg (Spannweite 112 bis 300 mmHg) in Gruppe Tora und bei 133 mmHg (Spannweite: 95 bis 160 mmHg) in Gruppe Umgestellt. 10 Katzen aus Behandlungsgruppe Furo und 6 Katzen aus Behandlungsgruppe Tora wiesen bei Behandlungsbeginn einen systolischen Blutdruck von > 160 mmHg auf, bei 4 respektive 5 dieser Katzen lagen die Messwerte bei über 180 mmHg.

Zwischen den Blutdruckmessergebnissen an Tag 0 der Behandlungsgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,42$).

Verlauf der Blutdruckmessergebnisse

Von 28/40 Katzen aus Gruppe Furo, 14/27 Katzen aus Gruppe Tora und 10/11 Katzen der Gruppe Umgestellt lagen Blutdruckmessergebnisse innerhalb der ersten 10 Tage nach Behandlungsbeginn vor. Für je 19, 11 beziehungsweise 5 dieser Katzen lagen hierzu Vergleichsmessungen an Tag 0 vor.

Der mediane systolische Blutdruck in den ersten 10 Tagen nach Behandlungsbeginn in Gruppe Furo lag bei 139 mmHg (Spannweite: 92 bis 300 mmHg), der Blutdruck fiel in dieser Gruppe im Median um 6 % ab. In Gruppe Tora lag der mediane systolische Blutdruck bei 141 mmHg (Spannweite: 115 bis 270 mmHg), der Blutdruck sank im Median um 2 %. Der mediane systolische Blutdruck innerhalb der ersten 10 Tage nach Therapiebeginn lag in Gruppe Umgestellt bei 134 mmHg (Spannweite: 100 bis 189 mmHg) und fiel im Median um 2% ab.

Weder die Höhe der Blutdruckmesswerte innerhalb der ersten 10 Tage nach Behandlungsbeginn ($p=0,456$) noch die prozentuale Veränderung dieser Werte unter Therapie im Vergleich zu Tag 0 ($p=0,79$) unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen signifikant. (Abb. 33)

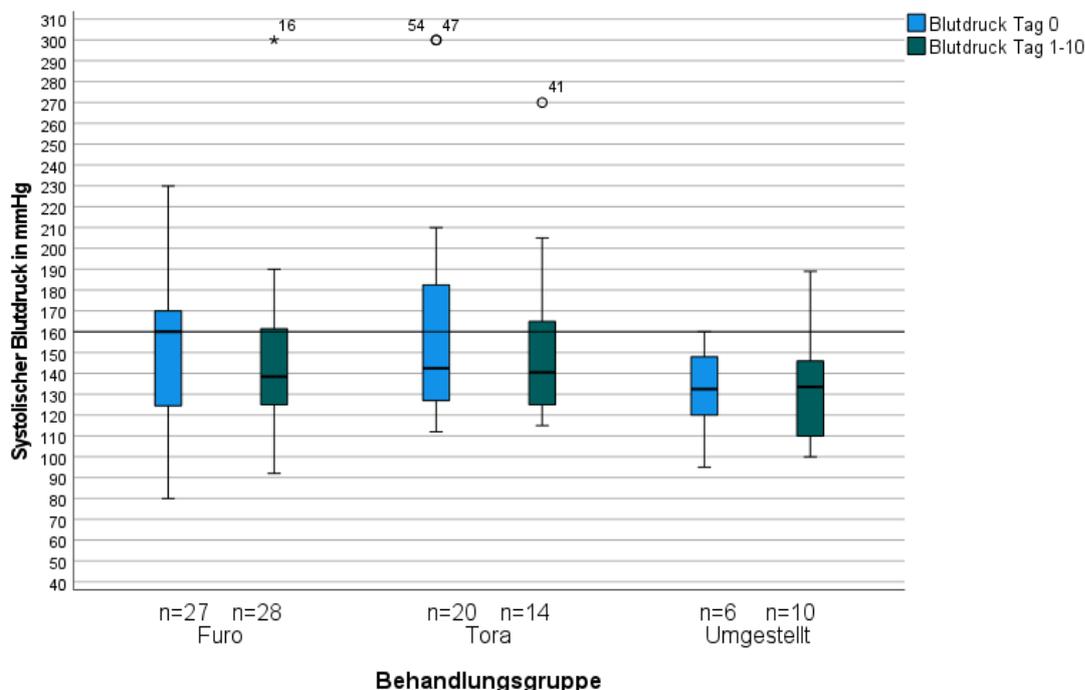


Abbildung 33 – Blutdruckmessergebnisse (systolisch) in mmHg im Gruppenvergleich im Therapieverlauf, schwarze Linie markiert obere Referenz bei 160 mmHg

Schwere Hypertension

In Gruppe Furo wurden insgesamt 7 Katzen mit einem systolischen Blutdruck von >180 mmHg als schwer hypertensiv eingestuft. Von diesen zeigten 4 Katzen bereits vor Beginn der Therapie einen erhöhten systolischen Blutdruck und 3 Katzen entwickelten eine schwere Hypertension innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn. Hiervon zeigte 1 Katze eine transiente Hypertension und die blutdrucksenkenden Medikamente (Amlodipin) konnten im Behandlungsverlauf wieder abgesetzt werden. Des Weiteren entwickelten 2 Katzen aus dieser Behandlungsgruppe nach dem 30-tägigen Beobachtungszeitraum eine schwere Hypertension.

Aus der Gruppe Tora zeigten 4 Katzen vor Therapiebeginn einen erhöhten systolischen Blutdruck und wurden als schwer hypertensiv eingestuft. Zudem entwickelten 2 weitere Katzen innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn eine Hypertension. Weitere 2 Katzen mit bekannter schwerer Hypertension standen bereits unter Amlodipin zu Therapiebeginn.

In Gruppe Umgestellt entwickelte 1 Katze innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlungsbeginn eine transiente schwere Hypertension, die antihypertensiven Medikamente (Amlodipin) konnten im Behandlungsverlauf (nach den 30 Tagen Beobachtungszeitraum) wieder abgesetzt werden. Aus dieser Behandlungsgruppe wies 1 der Katzen anamnestisch eine transiente schwere Hypertension auf.

4.1.8. Labor

Kalium

Für 36/40 Katzen der Behandlungsgruppe Furo, 25/27 Katzen aus Behandlungsgruppe Tora und 10/11 Katzen aus Behandlungsgruppe Umgestellt lagen Kaliummesswerte an Tag 0 vor (Abb. 34). Die Mediane der Kaliumwerte lagen in allen 3 Gruppen unterhalb des Referenzbereiches (3,43, 3,45 respektive 3,58 mmol/l). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen ($p=0,833$).

22 Katzen aus Gruppe Furo, 14 Katzen aus Gruppe Tora und 4 Katzen aus Gruppe Umgestellt zeigten an Tag 0 eine Hypokaliämie mit einem Wert $< 3,6$ mmol/l ($p=0,487$).

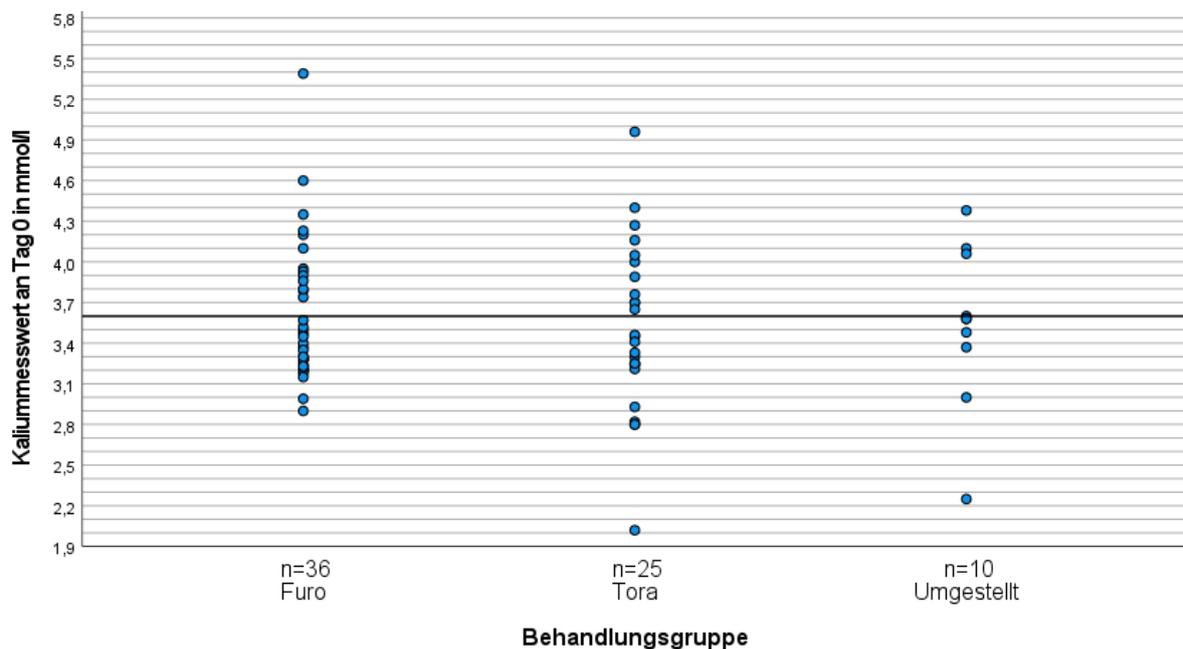


Abbildung 34 – Streudiagramm Kaliummesswert an Tag 0 in mmol/l im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert untere Referenz bei 3,6 mmol/l

Kalium - Verlauf

Für die Kaliumwerte innerhalb der ersten 10 Tage ergaben sich zwischen 3 Behandlungsgruppen weder in der Höhe noch der Veränderung der Messwerte signifikante Unterschiede (Abb. 35). Die medianen Kaliumwerte lagen in den ersten 2 Tagen bei 3,4

Ergebnisse

mmol/ und von Tag 3 bis 10 bei 3,6 mmol/l in Gruppe Furo, bei 3,5 mmol/l und 3,7 mmol/l in Gruppe Tora respektive bei 3,5 mmol/l und 3,6 mmol/l in der Gruppe Umgestellt. Somit lagen die Kaliummesswerte im Median in allen 3 Gruppen in den ersten 2 Tagen nach Behandlungsbeginn unterhalb und ab Tag 3 innerhalb des Referenzbereiches.

Nach 10 Tagen erfolgte keine weitere Auswertung der Entwicklung der Kaliummesswerte, da alle Katzen mit aufgetretener (persistierender) Hypokaliämie orale Kaliumsubstitution erhielten und ein Absinken der Messwerte (ohne Dosisänderung) erst nach diesem Zeitraum nicht zu erwarten war.

Die Anzahl der Katzen, die aufgrund von Hypokaliämie eine orale Substitution von Kalium benötigten, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,346$). Auch bei separater Betrachtung von Patienten mit und ohne orale Kaliumsubstitution ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

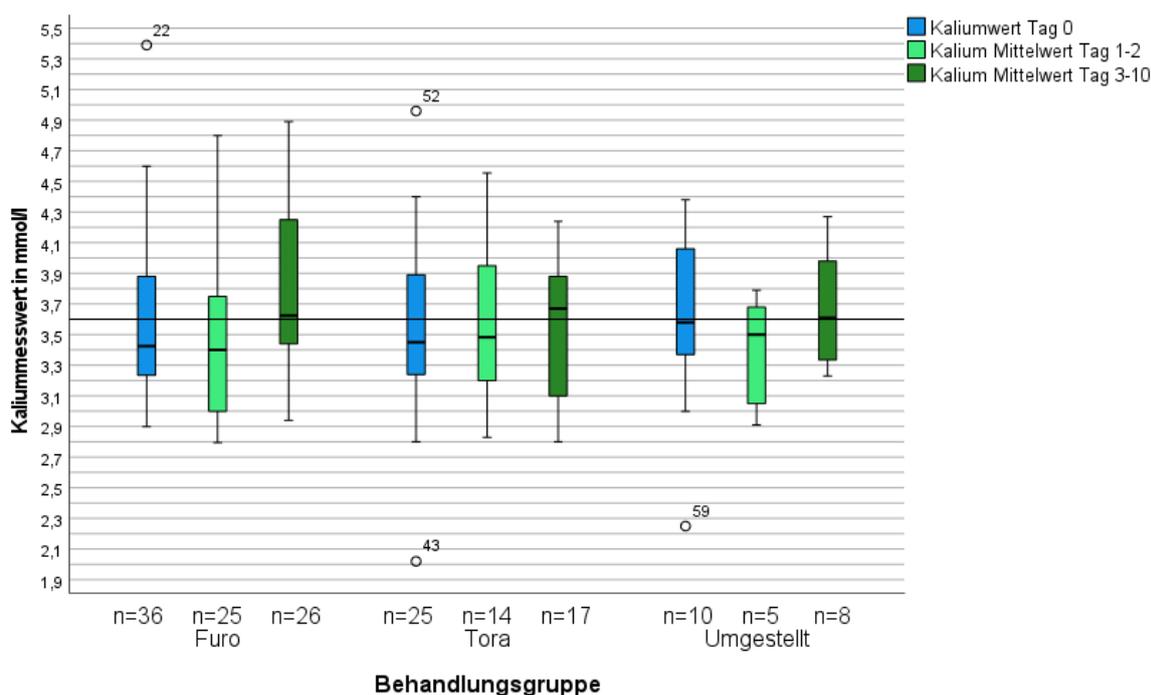


Abbildung 35 - Kaliummesswert in mmol/l im Behandlungsverlauf, schwarze Linien markiert untere Referenz

Tabelle 23 – Kaliummesswerte über den Therapieverlauf im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen

	Behandlungsgruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Kalium Tag 0 (in mmol/l)	Furo	36	3,43	2,9	5,4	0,833
	Tora	25	3,45	2,0	5,0	
	Umgestellt	10	3,58	2,3	4,4	
Kalium Tag 1-2 (in mmol/l)	Furo	25	3,4	2,8	4,8	0,839
	Tora	14	3,5	2,8	4,6	
	Umgestellt	5	3,5	2,9	3,8	
Kalium Tag 3-10 (in mmol/l)	Furo	26	3,6	2,9	4,9	0,756
	Tora	17	3,7	2,8	4,2	
	Umgestellt	8	3,6	3,2	4,3	

Kreatinin

Für Kreatinin lagen Werte bei 35/40 Katzen aus Behandlungsgruppe Furo, bei 25/27 Katzen aus Behandlungsgruppe Tora und bei 10/11 Katzen aus Behandlungsgruppe Umgestellt an Tag 0 vor. Die medianen Kreatininwerte lagen in allen Behandlungsgruppen innerhalb des Referenzbereiches (163, 141 respektive 157 $\mu\text{mol/l}$) (Abb. 36). Bezüglich der Kreatininwerte bestanden an Tag 0 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,643$).

17 der Katzen aus Gruppe Furo, 7 Katzen aus Gruppe Tora und 4 Katzen aus Gruppe Umgestellt wiesen an Tag 0 eine Azotämie mit einem Kreatininwert $> 168 \mu\text{mol/l}$ auf. Es ergaben sich auch diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,266$).

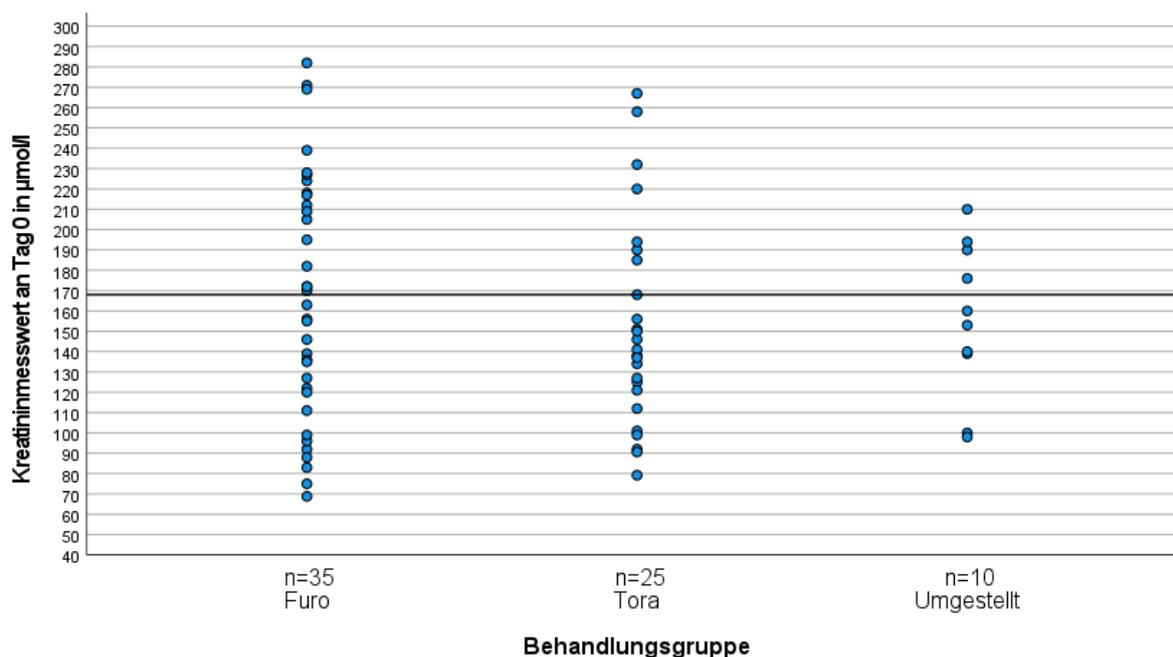


Abbildung 36 - Streudiagramm Kreatininmesswert an Tag 0 in µmol/l im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert obere Referenz bei 168 µmol/l

Kreatinin - Verlauf

Auch für die Höhe und die Veränderungen der Kreatininwerte im Behandlungsverlauf ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der mediane Kreatininwert zwischen Tag 1 und 10 nach Therapiebeginn lag in Gruppe Furo bei 170 mmol/l, 165 mmol/l in Gruppe Tora und 164 mmol/l in Gruppe Umgestellt ($p=0,977$) und somit nur in Gruppe Furo oberhalb des Referenzbereiches. Zwischen Tag 11 und 30 lag der mediane Wert bei 149 µmol/l, 151 µmol/l respektive ebenfalls 151 µmol/l ($p=0,844$), also in allen 3 Behandlungsgruppen wieder innerhalb des Referenzbereiches (Abb. 37).

Der letzte bekannte Kreatininmesswert nach den 30 Tagen Studienzeitraum lag im Median bei 158 µmol/l, 152 µmol/l beziehungsweise 213 µmol/l ($p=0,089$).

Auch bei separater Betrachtung der Katzen mit erhöhten Kreatininwerten vor Therapiebeginn ergaben sich über den Studienzeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Anzahl azotämischer Katzen unterschied sich auch im Therapieverlauf nicht signifikant (Tab. 25).

Ergebnisse

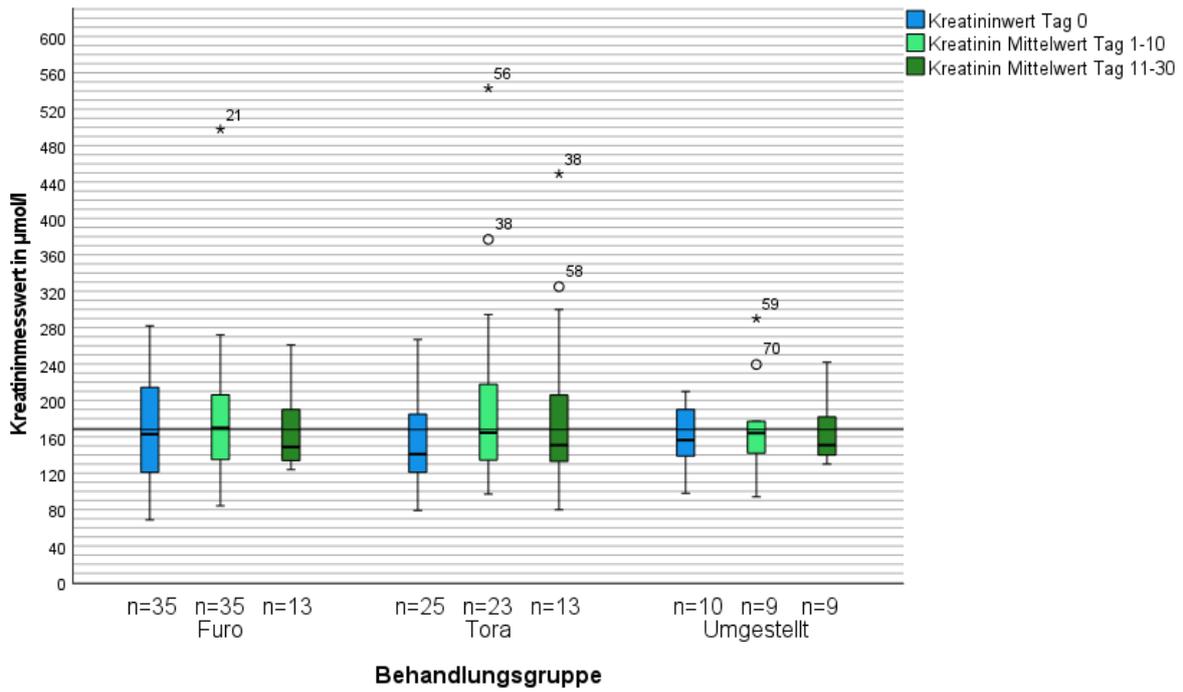


Abbildung 37 - Kreatininmesswert in µmol/l im Behandlungsverlauf, schwarze Linie markiert obere Referenz

Tabelle 24 - Kreatininmesswerte über den Therapieverlauf im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen

	Behandlungsgruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Kreatinin Tag 0 (in µmol/l)	Furo	35	163	69	282	0,643
	Tora	25	141	79	267	
	Umgestellt	10	157	98	210	
Kreatinin Tag 1-10 (in µmol/l)	Furo	35	170	84	498	0,977
	Tora	23	165	97	543	
	Umgestellt	9	164	94	290	
Kreatinin Tag 11-30 (in µmol/l)	Furo	13	149	124	261	0,844
	Tora	13	151	80	449	
	Umgestellt	9	151	130	242	

Ergebnisse

Tabelle 25 - Anzahl azotämischer Katzen (Kreatinin > 168 µmol/l) im Therapieverlauf in den 3 Gruppen

	Behandlungsgruppe						P
	Furo		Tora		Umgestellt		
	N*	Total**	N*	Total**	N*	Total**	
Azotämie Tag 0	17	35	7	25	4	10	0,266
Azotämie Tag 1-10	19	35	10	23	4	9	0,742
Azotämie Tag 11-30	5	13	6	13	3	9	0,91
Azotämie End	7	18	3	12	7	9	0,057

*Anzahl azotämischer Katzen **Anzahl vorliegender Messwerte

Harnstoff

Harnstoffwerte an Tag 0 lagen bei 30/40, 20/27 respektive 8/11 Katzen aus den jeweiligen Gruppen vor. Der Median des Harnstoffwertes lag nur in Gruppe Tora oberhalb des Referenzbereichs (10,5, 13,5 respektive 11,0 mmol/l) (Abb. 38). Auch hinsichtlich der Harnstoffkonzentration ergab sich trotz größerer Differenzen zwischen den Medianen keine statistische Signifikanz ($p=0,119$). Erhöhte Harnstoffwerte zeigten 12 Patienten aus Gruppe Furo, 13 Patienten aus Gruppe Tora respektive 3 Patienten aus Gruppe Umgestellt ($p=0,193$).

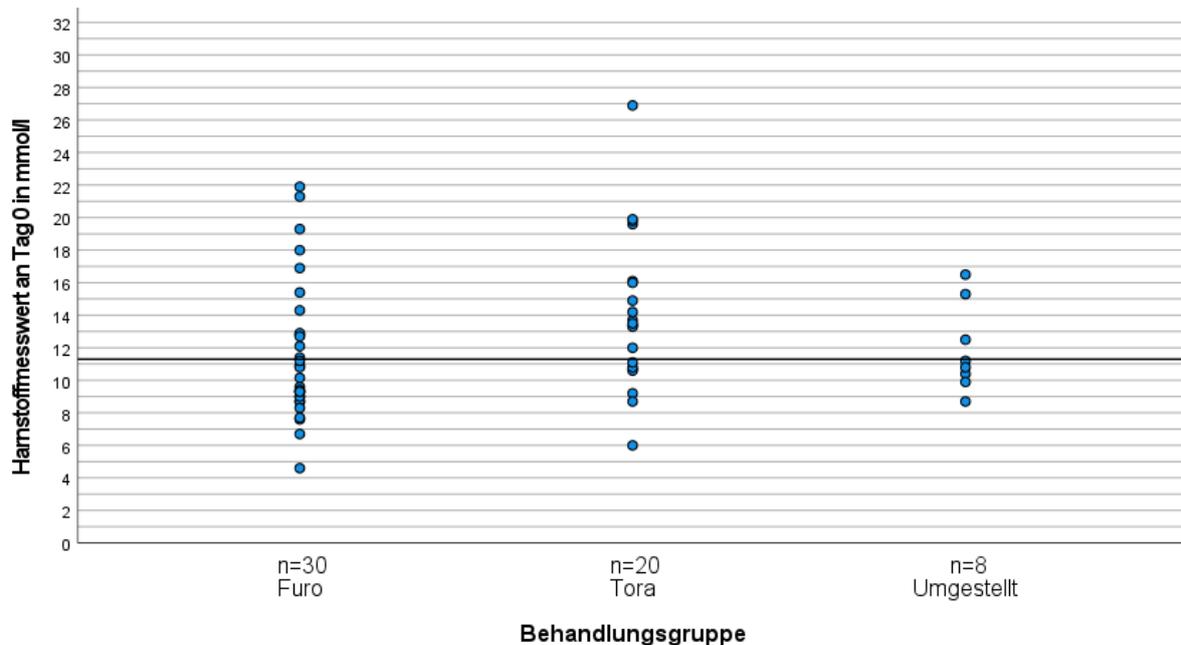


Abbildung 38 - Streudiagramm Harnstoffmesswert in mmol/l an Tag 0 im Gruppenvergleich, schwarze Linie markiert obere Referenz bei 11,3 mmol/l

Harnstoff - Verlauf

Mit medianen Harnstoffwerten zwischen Tag 1 und 10 nach Therapiebeginn von 12,7 mmol/l in Gruppe Furo, 13,4 mmol/l in Gruppe Tora respektive 11,6 mmol/l in Gruppe Umgestellt ergaben sich auch hier keine signifikanten Unterschiede. Auch die Messwerte zwischen Tag 11 und 30 sowie der letzte bekannte Harnstoffwert nach Ende der 30 Tage Studienzeitraum unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den 3 Behandlungsgruppen (Abb. 39 und Tab. 26).

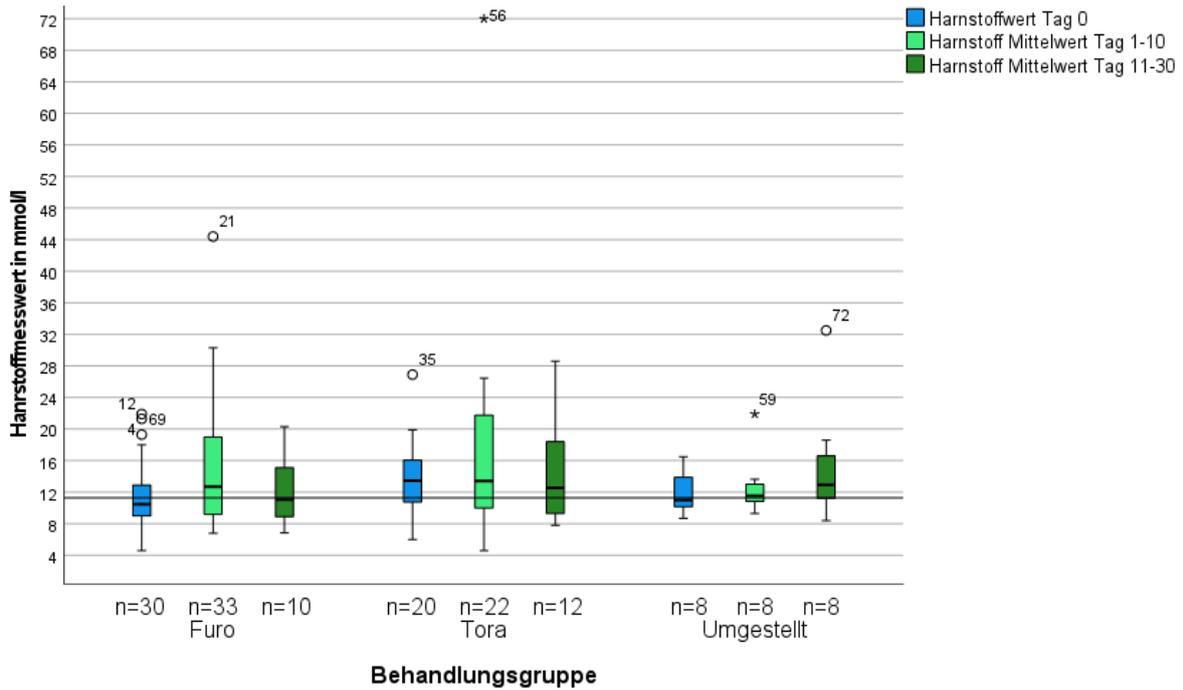


Abbildung 39 - Harnstoffmesswert in mmol/l im Behandlungsverlauf, schwarze Linie markiert obere Referenz

Tabelle 26 - Harnstoffmesswerte über den Therapieverlauf im Vergleich zwischen den 3 Behandlungsgruppen

	Behandlungsgruppe	N	Median	Minimum	Maximum	P
Harnstoff Tag 0 (in mmol/l)	Furo	30	10,5	4,6	21,9	0,119
	Tora	20	13,5	6,0	26,9	
	Umgestellt	8	11,0	8,7	16,5	
Harnstoff Tag 1-10 (in mmol/l)	Furo	33	12,7	6,8	44,4	0,804
	Tora	22	13,4	4,6	72,0	
	Umgestellt	8	11,6	9,3	21,9	
Harnstoff Tag 11-30 (in mmol/l)	Furo	10	11,1	6,8	20,3	0,607
	Tora	12	12,6	7,8	28,6	
	Umgestellt	8	13,0	8,4	32,5	

Natrium und Chlorid

Für alle Katzen lagen Messwerte für Natrium an Tag 0 vor. Der mediane Natriumwert in der Behandlungsgruppe Furo lag bei 149 mmol/l (Spannweite: 143 bis 157 mmol/l), ebenfalls bei 149 mmol/l (Spannweite: 140 bis 166 mmol/l) in Behandlungsgruppe Tora und bei 151 mmol/l (Spannweite: 143 bis 158 mmol/l) in Behandlungsgruppe Umgestellt. Es wiesen 3/40, 3/27 respektive 2/11 Katzen eine Hyponatriämie mit Werten < 145 mmol/l an Tag 0 auf ($p=0,528$).

Von 28/40 Katzen aus Gruppe Furo, 24/27 Katzen aus Gruppe Tora und 11/11 Katzen aus Gruppe Umgestellt gab es Messwerte für Chlorid vor Therapiebeginn. Die medianen Messergebnisse lagen bei 114 mmol/l (Spannweite: 101 bis 122 mmol/l), bei 116 mmol/l (Spannweite: 100 bis 132 mmol/l) respektive 114 mmol/l (Spannweite: 99 bis 121 mmol/l). 7 Katzen, 5 Katzen respektive 2 Katzen aus den jeweiligen Gruppen zeigten vor Therapiebeginn eine Hypochlorämie mit einer Chloridkonzentration von < 110 mmol/l ($p=0,925$).

Magnesium

Magnesiummesswerte vor Therapiebeginn existierten bei 10/40 Katzen in Gruppe Furo, 5/27 Katzen in Gruppe Tora und 8/11 Katzen in Gruppe Umgestellt. Die medianen Messergebnisse lagen bei 0,83 mmol/l (Spannweite: 0,73 bis 1 mmol/l), 1,03 mmol/l

(Spannweite 0,69 bis 1,09 mmol/l) beziehungsweise 0,86 mmol/l (Spannweite: 0,68 bis 1,16 mmol/l). Keine Katze wies vor Therapiebeginn Messergebnisse unterhalb des angegebenen Referenzbereiches von $< 0,65$ mmol/l auf.

Verlauf Magnesium

Für Magnesium lagen von 8/40, 5/27 respektive 7/11 Katzen Magnesiumwerte unter Therapie zwischen Tag 1 und 30 vor, hierzu gab es für 6, 3 respektive 7 Katzen einen Vergleichswert an Tag 0.

Es ergaben sich weder für die Höhe der Verlaufswerte ($p=0,612$) noch für die Veränderung der Werte innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn ($p=0,677$) statistisch signifikante Unterschiede. Keine Katze aus Gruppe Furo und Tora, jedoch 2 Katzen aus Gruppe Umgestellt wiesen innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn Magnesiumwerte $< 0,65$ mmol/l auf.

Alanin-Aminotransferase (ALT)

Katzen mit gleichzeitiger Erhöhung der ALT- und Bilirubinwerterhöhung ($>3,4$ $\mu\text{mol/l}$) wurden aus der Auswertung ausgenommen, um Patienten mit gleichzeitig bestehender hepatischer Erkrankung als Ursache für die Erhöhung der ALT-Messwerte zu minimieren. So konnten aus den Behandlungsgruppen von 31/40, 20/27 respektive 11/11 Katzen Messergebnisse vor Therapiebeginn ausgewertet werden. Die medianen ALT-Messwerte in den Gruppen betragen 59 U/l (Spannweite: 21 bis 407 U/l), 59 U/l (Spannweite: 10 bis 349 U/l) beziehungsweise 55 U/l (Spannweite: 38 bis 379 U/l). 12 Patienten in Behandlungsgruppe Furo, 6 Patienten in Behandlungsgruppe Tora und 2 Patienten in Behandlungsgruppe Umgestellt wiesen vor Therapiebeginn erhöhte ALT-Werte (> 70 U/l) ohne gleichzeitige Hyperbilirubinämie auf ($p=0,632$).

Thyroxin (T4)

Von 23/40 Katzen aus Gruppe Furo, 22/27 Katzen aus Gruppe Tora und 6/11 Katzen aus Gruppe Umgestellt lagen Messungen vor. Die medianen Messwerte lagen bei 1,34 $\mu\text{g/dl}$ (Spannweite: $< 0,12$ bis 8,62 $\mu\text{g/dl}$), bei 2,24 (Spannweite: 0,66 bis 14,2) beziehungsweise bei 1,19 $\mu\text{g/dl}$ (Spannweite: $<0,12$ bis 2,6 $\mu\text{g/dl}$). 3 Katzen aus Gruppe Furo und 7 Katzen aus Gruppe Tora zeigten bei Vorstellung einen erhöhten T4-Wert von $> 2,9$ $\mu\text{g/dl}$ ($p=0,186$). In Gruppe Tora hatten 2 Katzen mit bekannter Hyperthyreose unter Therapie einen T4-Wert innerhalb des Referenzbereiches. 2 Katzen aus derselben Behandlungsgruppe wiesen trotz Vorbehandlung erhöhte T4-Messwerte auf. In Gruppe Umgestellt stand 1 Katze bereits unter Therapie und zeigte zu Studienbeginn einen Thyroxinmesswert im Referenzbereich.

Biomarker

SDMA

Für 4 Katzen der Gruppe Furo, 2 Katzen der Gruppe Tora und 4 Katzen der Gruppe Umgestellt lagen sowohl zu Behandlungsbeginn als auch zum Abschluss des Beobachtungszeitraums nach 4 Wochen Messwerte für SDMA vor. Vor Therapiebeginn zeigten 4 Katzen Messwerte innerhalb des Referenzbereiches. Nach 30 Tagen Therapie mit dem jeweiligen Schleifendiuretikum waren dies nur noch je 1 Katze aus der Gruppe Tora und Umgestellt. Von den 6 Katzen mit initialen Messwerten oberhalb der Referenz stiegen, die Messergebnisse nur bei 1 Katze an. Für eine statistische Auswertung lagen nicht ausreichend Verlaufsuntersuchungen vor. Der Verlauf der SDMA-Messungen ist der nachfolgenden Abbildung (Abb. 40) zu entnehmen.

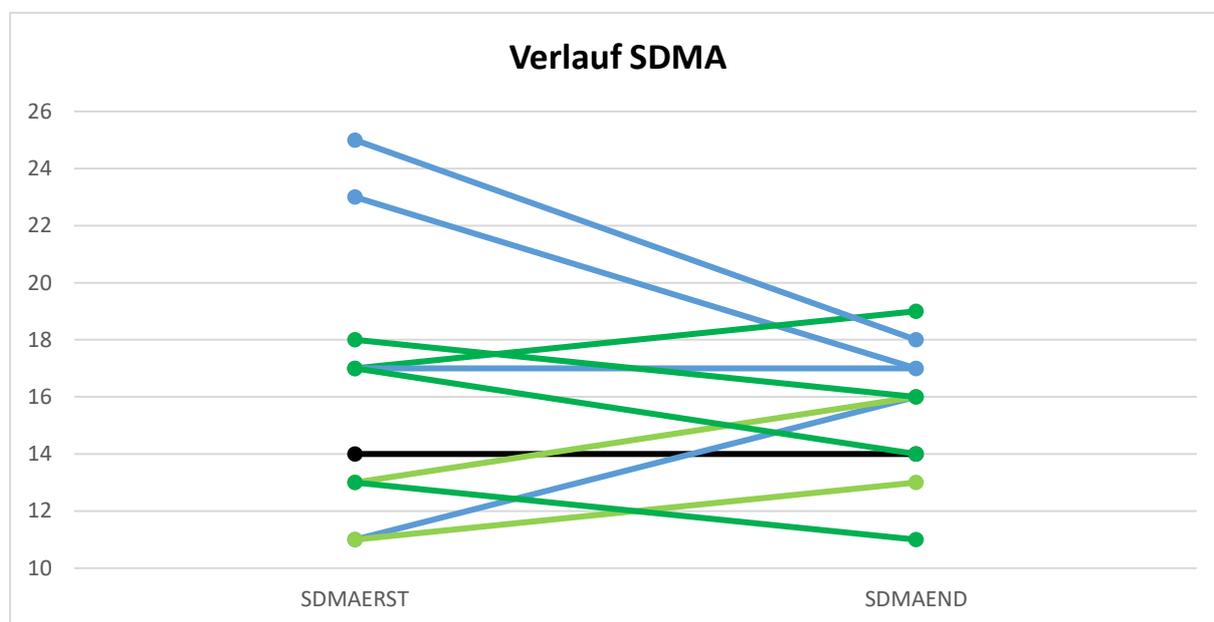


Abbildung 40 - Verlauf SDMA in µg/dl, blaue Linien Gruppe Furo hellgrüne Linien Gruppe Tora, dunkelgrüne Linien Gruppe Umgestellt (schwarze Referenzlinie bei 14 µg/dl)

Troponin I

Für 4 Katzen der Gruppe Furo, 1 Katze der Gruppe Tora und 5 Katzen der Gruppe Umgestellt lagen zu Behandlungsbeginn und zum Abschluss des Beobachtungszeitraums nach 4 Wochen Messwerte für Troponin I vor. Mit Ausnahme von 2 Katzen – je 1 Katze aus der Gruppe Furo und der Gruppe Umgestellt – mit einem starken Abfall der Troponinmesswerte, zeigten sich die Messwerte relativ unverändert. Zu beiden Zeitpunkten lagen die Messergebnisse bei allen Katzen oberhalb der Referenz. Aufgrund der geringen

Fallzahl konnte auch keine statistische Auswertung vorgenommen werden. Die folgende Abbildung (Abb. 41) zeigt den Verlauf der Messwerte.

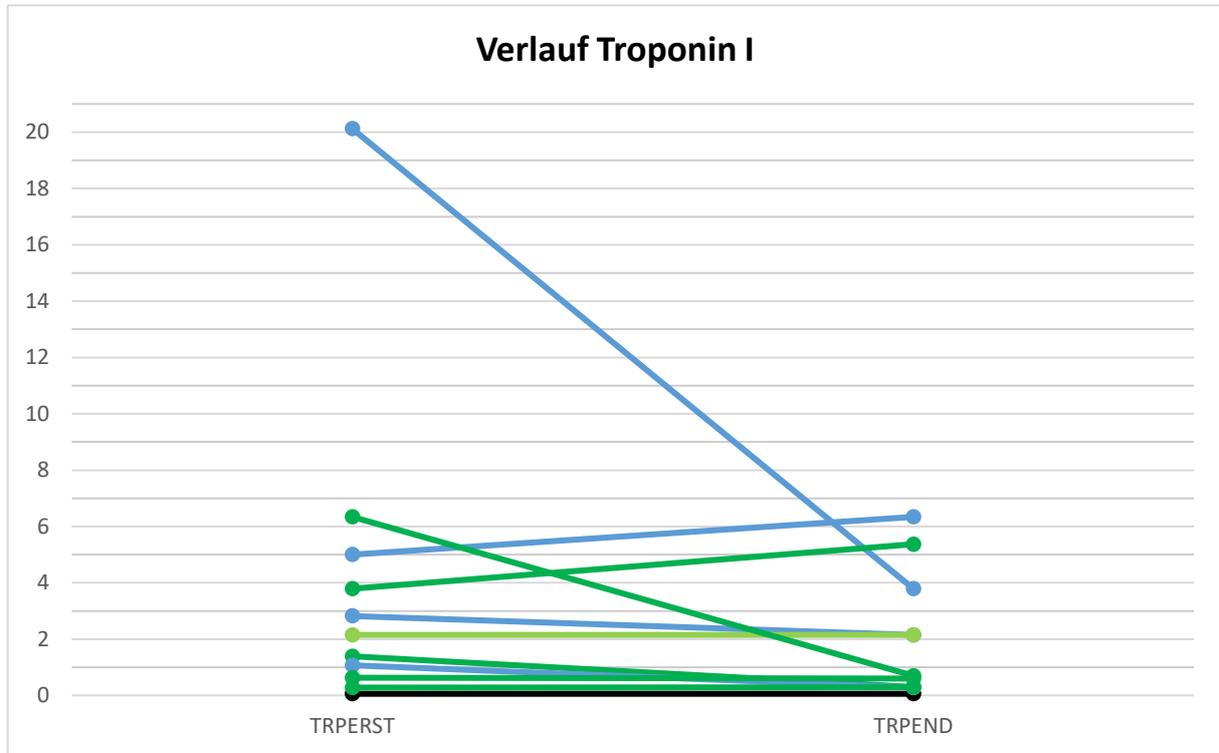


Abbildung 41 - Verlauf kardiales Troponin I in 0,06ng/ml, blaue Linien Gruppe Furo, hellgrüne Linien Gruppe Tora, dunkelgrüne Linien Gruppe Umgestellt (schwarze Referenzlinie bei 0,06 ng/ml)

NT-proBNP

Von 4 Katzen der Gruppe Furo, 1 Katze der Gruppe Tora und 4 Katzen der Gruppe Umgestellt konnten sowohl zu Behandlungsbeginn als auch zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 4 Wochen vergleichbare Messwerte für NT-proBNP aus den Aufzeichnungen entnommen werden. Sowohl vor Beginn der Therapie als auch nach 30 Tagen Behandlung lagen die Messwerte bei allen Katzen deutlich oberhalb des Referenzbereichs. Der folgenden Graphik ist der Verlauf der Messwerte zu entnehmen (Abb. 42).

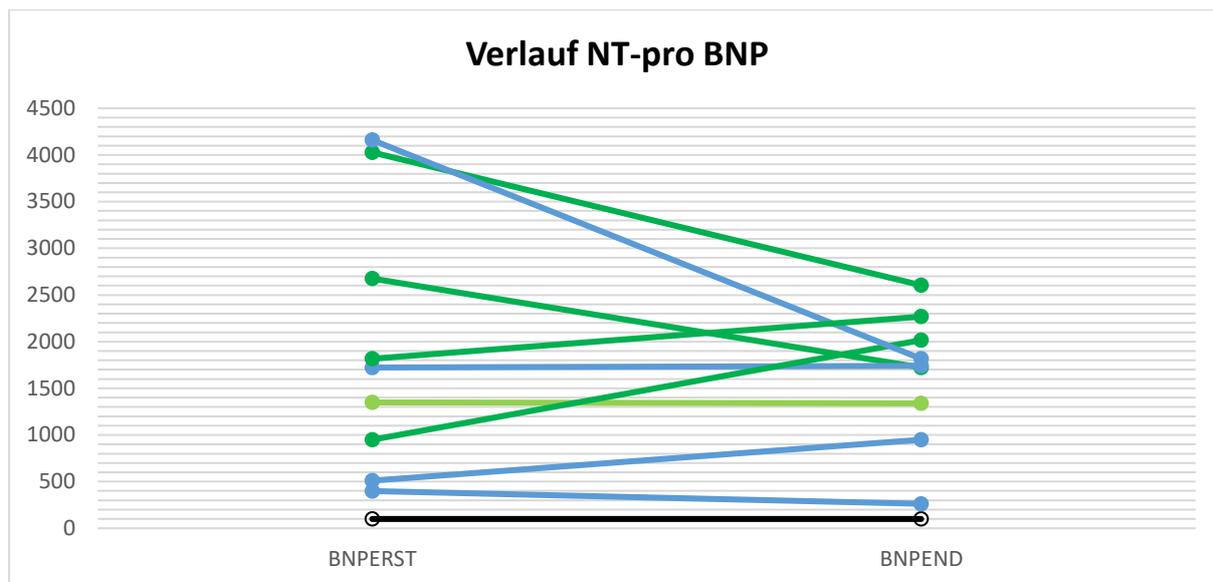


Abbildung 42 - Verlauf NT-proBNP in pmol/l, blaue Linien Gruppe Furo, hellgrüne Linien Gruppe Tora, dunkelgrüne Linien Gruppe Umgestellt (schwarze Referenzlinie bei 100 pmol/l)

4.2. Diagnosen

Aufgrund potenzieller Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf wurden die Patienten zunächst anhand ihrer Diagnosen in zwei hämodynamische Gruppen zusammengefasst. So betrachtet konnten anhand der Ultraschallbilder 11 der 40 Katzen (27,5%) aus Gruppe Furo, 5 der 27 Katzen (18,5%) aus Gruppe Tora und 3 der 11 Katzen (27,3%) aus Gruppe Umgestellt zu den obstruktiven zugeordnet. Die restlichen Katzen und somit die deutliche Mehrheit der Patienten aller Gruppen wurden entsprechend in die Gruppe der nicht-obstruktiven Herzerkrankungen eingeteilt. Unter Berücksichtigung dieser Unterteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,711$).

Im Detail wurde bei 23 der 40 Katzen der Behandlungsgruppe Furo eine Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) diagnostiziert, 4 Katzen wiesen eine Hypertrophe Kardiomyopathie mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (HOCM) auf. Eine Myokardhypertrophie, also eine Hypertrophie des Herzmuskels unter möglicher Begleitung einer Hyperthyreose und/oder schwerer Hypertension (siehe auch Kapitel 2.5.4.), zeigte sich bei 6 der 40 Katzen. Bei 2 weiteren Katzen mit Myokardhypertrophie zeigte sich zudem eine Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Die übrigen 5 Katzen aus der Gruppe Furo hatten eine valvuläre sowie subvalvuläre Aortenstenose. Zusätzliche Veränderungen umfassten bei 3 dieser Katzen ein Moderator band, bei 1 Katze konnte ein Atriumseptumdefekt dargestellt werden.

Die Diagnosen in Behandlungsgruppe Tora umfassten bei 10 der 27 Katzen eine HCM, eine HOCM zeigte sich bei 2 Katzen. Eine Myokardhypertrophie zeigte sich bei 12 Katzen, bei weiteren 2 Katzen mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. 1 Katze wies eine valvuläre und subvalvuläre Aortenstenose auf. Bei 2 Katzen bestand zudem der hochgradige Verdacht auf einen Ventrikelseptumdefekt, 2 Katzen zeigten ein Moderator band, 1 Katze wies eine unklare Umfangsvermehrung im linken Atrium auf, 1 weitere Katze zeigte ein Cor triatriatum dexter.

In Behandlungsgruppe Umgestellt wiesen 6 Katzen eine HCM auf, 2 Katzen zeigten eine HOCM. Von den übrigen 3 Katzen hatten 2 Patienten eine Myokardhypertrophie und 1 Patient eine Myokardhypertrophie mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.

Bezüglich der Verteilung der Diagnosen zwischen den Behandlungsgruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,188$) (Tab. 27).

Tabelle 27 - Diagnosen im Behandlungsgruppenvergleich

		Behandlungsgruppe					
		Furo		Tora		Umgestellt	
		N	%	N	%	N	%
Diagnose	Hypertrophe Kardiomyopathie	23	57,5	10	37	6	54,5
	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie	4	10	2	7,4	2	18,2
	Myokardhypertrophie ohne Obstruktion	6	15	12	44,4	2	18,2
	Myokardhypertrophie mit Obstruktion	2	5	2	7,4	1	9,1
	Aortenstenose	5	12,5	1	3,7	0	0
	Total	40	100	27	100	11	100

4.2.1. Komorbiditäten

In Gruppe Furo wiesen 22 der 40 Katzen Komorbiditäten auf, hiervon hatten 7 Katzen mehr als 1 weitere Erkrankung. Bei den vorliegenden Komorbiditäten handelte sich um endokrinologische Erkrankungen bei 7 Katzen (Hyperthyreose 3/40, Diabetes mellitus 4/40), schwere Hypertension bei 7 Katzen, renale Erkrankungen bei 4 Katzen (CNE 4/40),

hämatologische Erkrankungen bei 4/40 Katzen (Anämie unklarer Genese 2/40, Pure red cell aplasia 1/40, immunhämolytische Anämie 1/40) und andere Erkrankungen bei 10 Katzen (Pankreatitis 3/40, Allergie 2/40, epileptiforme Anfälle 1/40, Otitis 1/40, Polyp im Gehörgang 1/40, Irismelanom 1/40, Pneumonie 1/40, Cholangitis 1/40, Asthma 1/40, lymphoplasmazelluläre Oropharyngitis 1/40).

Von den 27 Katzen aus Gruppe Tora hatten 22 Katzen mindestens 1 Komorbidität, 10 dieser Katzen hatten mehr als 1 zusätzliche Erkrankung. Diese setzten sich wie folgt zusammen: endokrinologische Erkrankungen bei 11 Katzen (Hyperthyreose 9/27, Diabetes mellitus 1/27, Hyperaldosteronismus 1/27), schwere Hypertension bei 8 Katzen, renale Erkrankungen bei 5 Katzen (CNE 4/27, CNE und Pyelonephritis 1/27), hämatologische Erkrankungen bei 4 Katzen (Anämie unklarer Genese 2/27, Evanssyndrom 1/27, immunmedierte Thrombozytopenie 1/27) und 10 Katzen hatten andere Erkrankungen (Allergie 1/38, Dermatitis 2/38, Hypercalciämie 1/38, Pankreatitis 3/38, Asthma 2/38, Arthrose 1/38, Stomatitis 1/38, chronische Enteropathie 1/38, Umfangsvermehrung am Dünndarm 1/38).

Aus Gruppe Umgestellt wiesen 4 Katzen Komorbiditäten auf, 1 Katze hatte mehr als 1 zusätzliche Erkrankung. Endokrinologische Erkrankungen hatten 2 Katzen (Diabetes mellitus 1/11, Hyperthyreose 1/11), 2 Katzen zeigten eine schwere Hypertension, 1 Katze litt unter einer anderen Erkrankung (lymphoplasmazelluläre Oropharyngitis 1/11).

Die Häufigkeit des Vorliegens mindestens 1 Komorbidität unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,014$) (Tab. 28). Katzen in der Gruppe Umgestellt wiesen im Vergleich mit Katzen der Gruppe Tora signifikant weniger begleitende Erkrankungen auf.

Tabelle 28 – Komorbiditäten der Patienten im Gruppenvergleich (mehrfach Nennungen möglich)

	Behandlungsgruppe					
	Furo		Tora		Umgestellt	
	N	%	N	%	N	%
Keine Komorbiditäten	18	45	5	18,5	7	63,6
Endokrinologisch	7	17,5	11	40,7	2	18,2
Hyperthyreose	3	7,5	9	33,3	1	9,1
Hämatologisch	4	10	4	14,8	0	0
Renal	4	10	5	18,5	0	0
Hypertension*	7	17,5	8	29,6	2	18,2
Andere	10	25	10	37	1	9,1
Total	40	100	27	100	11	100

*schwere Hypertension mit Messwerten >160 mmHg

4.3. Therapie

Dosierung Furosemid und Torasemid

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte eine Unterteilung in 2 Dosierungsgruppen. In Gruppe Furo ließen sich 16 Katzen (40%) in die Dosisgruppe A (Furosemiddosis $\leq 2,5$ mg/kg/d) und 24 Katzen (60%) in Dosisgruppe B (Furosemiddosis $> 2,5$ mg/kg/d) einordnen. In Gruppe Tora waren es 20 Katzen (74,1%) in Dosisgruppe A (Torasemiddosis $\leq 0,25$ mg/kg/d) und 7 Katzen (25,9%) in Dosisgruppe B (Torasemiddosis $> 0,25$ mg/kg/d). Aus Gruppe Umgestellt erhielten 6 Katzen (54,5%) eine Torasemiddosis $\leq 0,25$ mg/kg/d (Dosisgruppe A) und 5 Katzen (45,5%) eine Torasemiddosis $> 0,25$ mg/kg/d (Dosisgruppe B). Somit ergab sich im Medikamentenvergleich eine signifikant höhere Anzahl von Katzen in der niedrigeren Dosisgruppe bei den mit Torasemid im Vergleich zu den mit Furosemid behandelten Katzen ($p=0,02$).

Die mediane Furosemiddosis in Gruppe Furo betrug 1,99 mg/kg/d (Spannweite: 1,58 bis 2,5 mg/kg/d) in Dosisgruppe A und 3,4 mg/kg (Spannweite: 2,62 bis 5 mg/kg/d) in Dosisgruppe B. Für die Torasemiddosierung in Gruppe Tora und Umgestellt lag der Median in Dosisgruppe A bei 0,22 mg/kg (Spannweite: 0,1 bis 0,25 mg/kg) und bei 0,3 mg/kg (Spannweite: 0,26 bis 0,51 mg/kg) in Dosisgruppe B.

Einfluss der Dosisgruppen

Bei separater Betrachtung der beiden Dosisgruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt innerhalb der 30 Tage nach Behandlungsbeginn in Bezug auf die Gewichtsveränderung, den Verlauf der echokardiographischen Befunde (Messwerte des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta und des Durchmessers des linken Ventrikels in Diastole) oder den Verlauf der Laborparameter (Kalium, Kreatinin und Harnstoff) signifikante Unterschiede.

Auch im Vergleich der Patienten in der höheren Furosemiddosisgruppe B zur niedrigeren Torasemiddosisgruppe A ergaben sich in Bezug auf die genannten Parameter keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede. Das Dosisverhältnis der Mediane von Furosemiddosisgruppe B zu Torasemiddosisgruppe A betrug ca. 1:15.

Lediglich in Bezug auf die Gewichtsabnahme nach Ende der 30 Tage Beobachtungszeitraum zeigte die Dosisgruppe einen signifikanten Einfluss. Die Patienten in Torasemiddosisgruppe B zeigten höhere Gewichtsabnahmen als die Patienten in Furosemiddosisgruppe A ($p=0,026$) und B ($p=0,013$).

Anpassung der diuretischen Therapie

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn wurde bei 10 Katzen Gruppe Furo, 4 Katzen in Gruppe Tora und 6 Katzen in Gruppe Umgestellt die Dosis des jeweiligen Schleifendiuretikums angepasst.

In Gruppe Furo wurde die Dosierung in 7 Fällen erhöht und in 3 Fällen gesenkt, wobei bei 1 Katze hiervon anschließend eine erneute Erhöhung der Dosis stattfand. Dies führte in 3 Fällen zur Einteilung in eine höhere und in 1 Fall in eine niedrigere Dosisgruppe. In Gruppe Tora fand eine Erhöhung in 3 und eine Senkung in 1 Fall statt, so dass 2 Katzen in die höhere Dosisgruppe wechselten. In Gruppe Umgestellt wurde die Dosis in 7 Fällen erhöht, 5 Katzen ließen sich daraufhin der höheren Dosisgruppe zuordnen.

Bei 8 der mit Furosemid behandelten Katzen erfolgte innerhalb der ersten 30 Tage aufgrund ausbleibender Besserung respektive Verschlechterung der Befunde ein Wechsel des Diuretikums. Bei 1 Katze aus Gruppe Tora wurde aufgrund vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen das Torasemid abgesetzt und die Therapie auf Furosemid umgestellt.

Die letzte bekannte Dosierung des jeweiligen Schleifendiuretikums nach Ende des Beobachtungszeitraums von 30 Tagen lag Gruppen-übergreifend in der Furosemiddosisgruppe A im Median bei 2,05 mg/kg/d (Spannweite: 1,6 bis 2,5 mg/kg/d) und in Furosemiddosisgruppe B bei 3,57 mg/kg/d (Spannweite: 2,54 bis 5,4 mg/kg/d). In der Torasemidgruppe lag die mediane Dosierung in Dosisgruppe A bei 0,16 mg/kg/d

(Spannweite: 0,08 bis 0,22 mg/kg/d) und bei 0,36 mg/kg/d (Spannweite: 0,27 bis 0,85 mg/kg/d) in Dosisgruppe B. Die mediane Dosierung änderte sich also in allen Dosisgruppen kaum, jedoch zeigte sich für Torasemid eine deutlich höhere maximale Dosierung.

Von den Patienten für hierzu Informationen nach den 30 Tagen Studienzeitraum vorlagen, befanden sich so zum letzten bekannten Zeitpunkt in Gruppe Furo 10 Katzen (40%) in Dosisgruppe A und 15 Katzen (60%) in Dosisgruppe B. In Gruppe Tora waren es 12 Katzen (66,7%) in Dosisgruppe A und 6 Katzen in Dosisgruppe B (33,3%), hier zeigte sich diesbezüglich somit ein umgekehrtes Verhältnis im Vergleich zur Gruppe Furo. Aus Gruppe Umgestellt befand sich keine Katze mehr in Dosisgruppe A und 9 Katzen (100%) in Dosisgruppe B.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als potenzielle Arzneimittelwirkungen wurden alle unerwünschten Veränderungen des Allgemeinbefindens sowie des Trink- und Fressverhaltens, die nach Beginn der oralen Gabe des jeweiligen Schleifendiuretikums auftraten, bewertet.

Für 30 der 40 Katzen (75%) aus Behandlungsgruppe Furo, 21 der 27 Katzen (77,5%) aus Behandlungsgruppe Tora und 8 der 11 Katzen (72,7%) aus Behandlungsgruppe Umgestellt waren keine Form der unerwünschten möglichen Nebenwirkungen dokumentiert.

Am häufigsten war Polyurie und Polydipsie als mögliche Nebenwirkung den Aufzeichnungen zu entnehmen. Dies betraf 5/40, 3/27 respektive 3/11 Patienten und konnte für beide Medikamente sowohl in Dosisgruppe A als auch B beobachtet werden. Je 1 dieser Katzen aus Gruppe Furo und Umgestellt wies zusätzlich einen Diabetes mellitus auf und 1 weitere Katze aus Gruppe Furo erhielt zeitgleich Prednisolon.

Gefolgt war dies von reduzierter Futteraufnahme bei 3/40 Katzen in Gruppe Furo respektive 2/27 Katzen in Gruppe Tora. Die Symptomatik legte sich bei 1 Katze aus Gruppe Furo direkt nach Korrektur einer ausgeprägten Hypokaliämie. Bei 1 Katze aus Gruppe Tora führte der deutlich reduzierte Appetit zur Umstellung auf Furosemid.

Bei 2 Katzen aus Gruppe Furo wurde ein reduziertes Allgemeinbefinden berichtet. Bei 1 dieser beiden Katzen bestand zu dem Zeitpunkt ebenfalls eine starke Hypokaliämie und das Beheben dieser führte umgehend zur Besserung.

Schleifendiuretika-begleitende Therapie

Die für das Herz-Kreislauf-System relevanten begleitenden Therapien innerhalb der ersten 30 Tage der Behandlung sind der nachfolgenden Tabelle 29 zu entnehmen. Lediglich die

Ergebnisse

Anzahl der Katzen, die Spironolacton erhielten, unterschied sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Deutlich mehr der mit Torasemid im Vergleich zu den mit Furosemid behandelten Katzen erhielten Spironolacton. Für alle anderen Medikamente ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 29 - Übersicht über die begleitende Therapie (mehrfach Nennungen möglich)

	Behandlungsgruppe						p
	Furo		Tora		Umgestellt		
	N	%	N	%	N	%	
ACE-Hemmer	26	65	17	63	7	63,6	1
Ramipril	15	37,5	8	29,6	4	36,4	0,553
Imidapril	10	25	6	22,2	1	9,1	
Benazepril	1	2,5	3	11,1	2	18,2	
Antithrombotika	15	37,5	9	33,3	7	63,6	0,229
Clopidogrel	13	32,5	8	29,6	7	63,6	0,286
ASS	2	5	2	7,4	0	0	
Kaliumsubstitution	19	47,5	13	48,1	8	72,7	0,346
β-Blocker	11	27,5	4	14,8	4	36,4	0,271
Pimobendan	8	20	10	37	5	45,5	0,14
Spironolacton	5	12,5	7	25,9	6	54,5	0,014
Amlodipin	7	17,5	8	29,6	1	9,1	0,369
Digitalis	1	2,5	0	0	2	18,2	
Total	40	100	27	100	11	100	

Einfluss ausgewählter Medikamente

Die Gabe von Kortikosteroiden vor dem oder während des Studienzeitraums hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Größe des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta an Tag 0 und im Therapieverlauf im Allgemeinen sowie im Vergleich der Behandlungsgruppen.

Auch die Verabreichung von Infusion vor Therapiebeginn führte zu keinerlei signifikanten Effekten auf die Messwerte von Kalium, Kreatinin und dem Verhältnis von linkem Atrium zu Aorta an Tag 0 und über den Behandlungszeitraum, dies bestätigte sich auch vergleichend zwischen den Gruppen.

Der Einfluss von Spironolacton auf die Entwicklung der Kaliummessergebnisse wurde nicht separat betrachtet, da lediglich 4 der 18 Katzen, die Spironolacton erhielten, nicht zusätzlich mit Kaliumpulver behandelt wurden.

4.4. Verlauf

Erneute Dekompensation innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn

Zu einer erneuten klinischen Dekompensation innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn kam es bei 10 Katzen (25%) aus Gruppe Furo, bei 3 Katzen (11,1%) aus Gruppe Tora und 2 Katzen (18,2%) aus Gruppe Umgestellt ($p=0,406$).

Es handelte sich bei den mit Furosemid behandelten Katzen um 4 Patienten aus Dosisgruppe A und 6 Patienten aus Dosisgruppe B. Bei den mit Torasemid behandelten Katzen waren 4 Patienten in der niedrigen Dosisgruppe A und 1 Patient in der höheren Dosisgruppe B.

Von den 10 erneut klinisch dekompensierten Katzen aus der Gruppe Furo wurden 2 Katzen durch eine Erhöhung der Dosis stabilisiert und 4 durch eine Umstellung auf Torasemid. Die restlichen 4 Katzen verstarben respektive wurden euthanasiert. Von den 5 Katzen, welche unter der Gabe von Torasemid erneut klinisch dekompensierten, konnten 4 durch eine Dosiserhöhung von Torasemid stabilisiert werden, 1 Katze wurde auf Furosemid umgestellt mit unklarem weiterem Verlauf.

Überleben innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn

Insgesamt wurden aus Gruppe Furo 6 Katzen euthanasiert oder verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlungsbeginn, hiervon war die Todesursache bei 4 Katzen primär kardial. In Gruppe Tora waren es 5 Katzen, hiervon lag bei 1 Katze eine eindeutig kardiale Problematik zugrunde. In Gruppe Umgestellt wurde 1 Katze infolge einer vermuteten Digitalisintoxikation innerhalb der ersten 30 Tage nach Umstellung euthanasiert.

4.5. Überleben und Follow-up

Zum Ende der Nachverfolgung am 31.12.2021 waren noch 6 Katzen (15%) aus Behandlungsgruppe Furo, 4 Katzen (14,8%) aus Behandlungsgruppe Tora und 2 Katzen (18,2%) aus Behandlungsgruppe Umgestellt am Leben und erhielten weiterhin das jeweilige Schleifendiuretikum.

15 Katzen (37,5%) aus Gruppe Furo, 18 Katzen aus Gruppe Tora (66,7%) und 6 Katzen (54,5%) aus Gruppe Umgestellt waren verstorben. 4 Katzen (10%), 2 Katzen (7,4%) respektive 3 Katzen (27,3%) konnten weder per elektronischem Fragebogen noch telefonisch nachverfolgt werden. Bei den übrigen 15 Katzen aus Gruppe Furo und 3 Katzen aus Gruppe Tora wurde das Diuretikum gewechselt oder aus unbekanntem Gründen abgesetzt, so dass diese nicht in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen wurden.

Die mediane Überlebenszeit bei den mit Furosemid behandelten Katzen lag bei 488 Tagen (Spannweite: 1-1318 Tage) und bei 178 Tagen (Spannweite: 4-996 Tagen) bei den mit Torasemid behandelten Katzen. Die bestehenden Unterschiede erwiesen sich als nicht statistisch signifikant ($p=0,35$). Auch bezogen auf die 3 Behandlungsgruppen ergaben sich mit einer medianen Überlebenszeit von 488 Tagen (Spannweite: 1-1318 Tage) in der Gruppe Furo, mit 174 Tagen (Spannweite: 4-996 Tagen) in Gruppe Tora und von 105 Tagen (Spannweite: 21-594 Tagen) in der Gruppe Umgestellt keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,419$) (Abb. 43).

Zudem ergaben sich mittels Cox-Regressionsanalyse weder durch die Diagnosegruppe (obstruktiv versus nicht obstruktiv), das ACVIM-Stadium C, das Vorhandensein von Thoraxerguss an Tag 0, das Auftreten von Extrasystolen, die Größe des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta an Tag 0, das Vorliegen einer Azotämie an Tag 0 noch die Dosisgruppe signifikante Effekte auf die Überlebenszeiten im Vergleich der beiden Medikamente Furosemid und Torasemid.

Auch für Natrium- oder Chloridmesswerte unterhalb des Referenzbereichs vor Therapiebeginn konnte weder im Allgemeinen noch im Vergleich der beiden Schleifendiuretika ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Ergebnisse

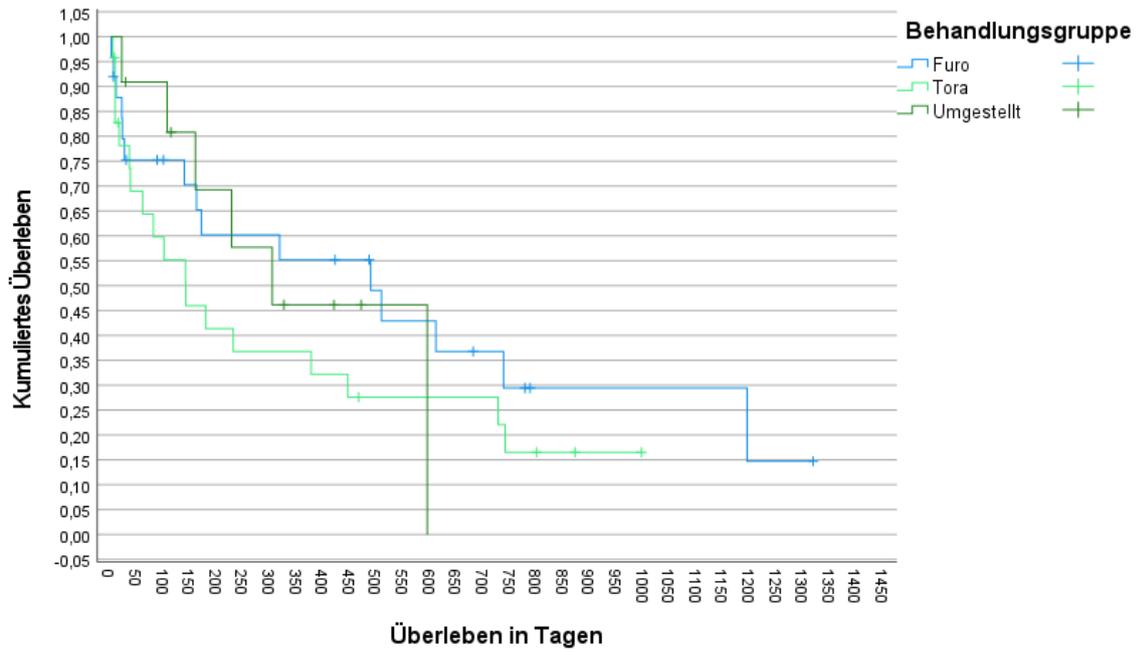


Abbildung 43 - Kaplan-Meier-Kurve Überleben im Gruppenvergleich

5. Diskussion

Das **Ziel der vorliegenden Arbeit** war es, die Auswirkungen der Therapie mit Torasemid im Vergleich zur Behandlung mit Furosemid bei Katzen mit chronischer Herzerkrankung zu untersuchen. Hierzu wurden entscheidende klinische, radiologische, echokardiographische und labordiagnostische Befunde im Behandlungsverlauf zwischen mit Torasemid und mit Furosemid behandelten Katzen untersucht und verglichen.

Während der Einsatz, die Wirksamkeit und Sicherheit von Torasemid beim Hund bereits hinreichend dargestellt werden konnte (Besche 2017; Chetboul et al. 2017; Besche et al. 2020), finden sich in der Literatur zu dieser Fragestellung bei der Katze nach Wissen der Autorin bislang nur einige wenige Publikationen. Es existieren einzelne Fallbeschreibungen (Prieto-Ramos et al. 2016; Kim et al. 2017), 2 Abstracts zu 11 (McDonald 2016) respektive 17 (Giatis et al. 2014) mit Torasemid behandelten Katzen sowie eine ausführlichere Publikation retrospektiver Daten von 21 Katzen von Poissonnier et al. aus dem Jahr 2020 (Poissonnier et al. 2020).

Alle genannten Veröffentlichungen kamen zu der Schlussfolgerung, dass Torasemid bei Katzen mit kongestivem Herzversagen eingesetzt werden kann. Die aufgeführten Publikationen beinhalteten allerdings im Vergleich zu den vorliegenden Untersuchungen geringere Fallzahlen und weniger umfassende Auswertung vergleichender klinischer Befunde. Zudem wurden ausschließlich Patienten mit vorangegangenem oder bestehendem kongestivem Herzversagen eingeschlossen, ein Teil der Population dieser Studie zeigte hingegen keine klinischen Anzeichen eines kongestiven Herzversagens.

5.1. Patientenpopulation und Befunde vor Therapiebeginn

Signalement, Anamnese, Symptome und Vitalparameter

Für das Patientengut in der vorliegenden Studie ergaben sich hinsichtlich des Signalements weder für die Rasseverteilung, die Geschlechterverteilung, das Alter bei Therapiebeginn noch das Gewicht relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergaben sich somit diesbezüglich 3 grundlegend gut vergleichbare Behandlungsgruppen.

Auch bezüglich der Symptome bei Vorstellung, Vorerkrankungen und Vorbehandlungen sowie der Vitalparameter und des Auskultationsbefundes ergaben sich vor Therapiebeginn keinerlei bemerkenswerte Unterschiede zwischen den mit Furosemid und mit Torasemid behandelten Katzen.

Lediglich bei separater Betrachtung der 3 Behandlungsgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen sowie Vorbehandlungen, da alle Katzen in Behandlungsgruppe Umgestellt definitionsgemäß bekannte Vorerkrankungen hatten und diesbezüglich unter Therapie standen. Zudem wurde keine Katze in Gruppe Umgestellt zuvor mit Infusion oder Kortikosteroiden behandelt, mutmaßlich als Folge der bereits diagnostizierten fortgeschrittenen Herzerkrankung.

Röntgen, Echokardiographie, Labor und Blutdruck

Eine gute Vergleichbarkeit zwischen den 3 Behandlungsgruppen ergab sich bei Studieneinschluss ebenfalls hinsichtlich der radiologischen, echokardiographischen und labordiagnostischen Parameter sowie des Blutdrucks vor Therapiebeginn. Ausgenommen hiervon war lediglich die geringere Dicke des Kammerseptums vor Behandlungsbeginn bei den mit Torasemid im Vergleich zu den mit Furosemid behandelten Katzen, ursächlich ist möglicherweise eine fortgeschrittene Myokardinsuffizienz bei diesen Patienten anzunehmen.

EKG

Insgesamt war in den vorliegenden EKGs der Studienpopulation ein hoher Anteil an Erregungsbildungs- und Erregungsweiterleitungsstörungen zu verzeichnen - bezogen auf Extrasystolen ergab sich hier beispielsweise eine Prävalenz von knapp 62% (39/63). Die mit Torasemid behandelten Patienten wiesen zudem ein signifikant häufigeres Auftreten von ventrikulären Extrasystolen als die Furosemid behandelten Patienten auf.

Vergleichsweise lag der Anteil von Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären sowie supraventrikulären Extrasystolen bei knapp 30% in einer Studie von Manthey aus dem Jahr 2019 bei ähnlicher Stichprobengröße und lag somit deutlich niedriger (Manthey 2019). Allerdings wurde hier der Schweregrad der Erkrankung nicht weiter definiert, so dass das fortgeschrittene Erkrankungsstadium der vorliegenden Studienpopulation ursächlich für die beobachtete höhere Prävalenz sein könnte. Auch in der genannten Studie von Poissonnier et al. lag der Anteil von Katzen mit Extrasystolen lediglich bei knapp 15% (3/21 Katzen), wobei nur Katzen mit auskultatorischem Verdacht auf Herzrhythmusstörungen elektrokardiographisch untersucht wurden (Poissonnier et al. 2020). Die tatsächliche Prävalenz vereinzelter Erregungsbildungsstörungen wurde so möglicherweise unterschätzt.

Diagnosen und Komorbiditäten

Für die untersuchten Patienten lagen keine relevanten Unterschiede in der Verteilung der Diagnosen über die 3 Behandlungsgruppen vor. Lediglich das Vorkommen von Komorbiditäten unterschied sich insofern, dass die Patienten in Gruppe Umgestellt unter

signifikant weniger begleitenden Erkrankungen litten. Eine mögliche Erklärung bietet das im Median niedrigste Alter der Patienten in dieser Behandlungsgruppe.

Erkrankungsschweregrad

Erwähnenswerte Unterschiede bestanden in der Bewertung der Schwere des Erkrankungsstadiums. Die Einteilung der Studienpopulation in unterschiedliche Krankheitsstadien wurde in Anlehnung an die Klassifizierung entsprechend des aktuellen ACVIM Consensus Statements durchgeführt (Fuentes et al. 2020). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Erkrankungsschweregrad zwischen Behandlungsgruppe Furo und Tora, die Patienten in der Behandlungsgruppe Umgestellt allerdings präsentierten sich definitionsgemäß in fortgeschrittenerem Stadium.

Somit unterscheidet sich die vorliegende Studienpopulation hinsichtlich des Erkrankungsstadiums kaum von den genannten weiteren Untersuchungen bei der Katze – vergleichsweise wurden auch in der aufgeführten Studie von Poissonnier et al (Poissonnier et al. 2020) 11 der 21 untersuchten Katzen mit kongestivem Herzversagen unter Furosemidtherapie vorgestellt und ließen sich somit ebenfalls in Stadium D einteilen. Eine Unterscheidung in der Auswertung zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Katzen erfolgte in der genannten Studie nicht.

Grundsätzlich zu bedenken ist aber sicherlich, dass die Stadieneinteilung – insbesondere die Unterscheidung zwischen Stadium B2 und C – bei der Katze möglicherweise nur eingeschränkt beurteilbar beziehungsweise anwendbar ist. Symptome wie beispielsweise reduzierte Belastbarkeit sind im Vergleich zum Hund durch die Patientenbesitzer sicher nur bedingt wahrnehmbar, sodass es hier möglicherweise in manchen Fällen auch zu Fehlklassifizierungen gekommen sein könnte.

Die genannten Unterschiede im Erkrankungsschweregrad könnten die erhöhte Prävalenz von Katzen mit Torasemid behandelten Katzen mit Thoraxerguss als Ausdruck einer fortgeschritteneren Erkrankung erklären. Gleiches gilt für das vermehrte Auftreten von ventrikulären Extrasystolen im EKG in dieser Gruppe. Auch dient dies möglicherweise als Erklärung für die im Vergleich bereits bei Beginn der Studie signifikant geringere Septumdicke sowie die tendenziell dünneren linksventrikulären Hinterwände und die weiteren Ventrikel in Diastole der mit Torasemid behandelten Katzen als Ausdruck der fortgeschritteneren Dekompensation des Myokards.

Dosisgruppen

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit sowie zur Ermöglichung von Rückschlüssen auf die Dosisbeziehung beider Medikamente wurden die Behandlungsgruppen analog zu den

Untersuchungen von Besche et al. (Besche 2017; Besche et al. 2020) in zwei Dosisgruppen eingeteilt. Für diese Einteilung wurde 1/10 der Furosemiddosis als äquivalente Torasemiddosis genutzt. Im Vergleich zu den mit Furosemid behandelten Katzen befanden sich von Beginn an signifikant mehr der mit Torasemid behandelten Katzen in der niedrigeren der beiden Dosisgruppen. Diese weitestgehend nicht vereinheitlichten Dosierungen sind dem hohen Anteil an retrospektiv ausgewerteten Patienten geschuldet.

Begleitende Therapie

Die erhöhte Anzahl der mit Torasemid behandelten Patienten, die zusätzlich Spironolacton erhielten, ist vermutlich auf die steigende Evidenz sowohl für den Mehrwert der Gabe von Torasemid als auch Spironolacton im Verlauf des Studienzeitraumes zurückzuführen. Möglicherweise ist so diese im Studienverlauf zunehmend häufigere Medikamentenkombination zu erklären. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Auswirkungen.

5.2. Untersuchungsbefunde im Behandlungsverlauf

Allgemeinuntersuchung

Im Vergleich des Verlaufs der Vitalparameter unterschieden sich die 3 Behandlungsgruppen nicht signifikant. Erwähnenswert ist jedoch, dass alle Katzen in der Gruppe Umgestellt im Verlauf der ersten 30 Tage nach Behandlungsbeginn eine normale Atemfrequenz von < 40 Zügen erreichten. Insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums scheint dies bemerkenswert. Diese Beobachtungen decken sich mit denen der Studie von Poissonnier et al (Poissonnier et al. 2020), auch hier zeigte sich bei allen Katzen eine Remission der Symptomatik innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn.

Gewicht

Zwischen den Medikamenten- und Behandlungsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im prozentualen Gewichtsverlust über den Studienzeitraum. Lediglich im Vergleich der prozentualen Gewichtsveränderungen nach Abschluss des Studienzeitraums konnte Unterschiede zwischen Gruppe Furo und Umgestellt aufgezeigt werden. Ursächlich könnte das fortgeschrittenere Erkrankungsstadium in Gruppe Umgestellt zugrunde liegen. Vergleichende Daten zwischen den beiden Schleifendiuretika aus anderen Studien lagen diesbezüglich zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit nicht vor.

Röntgen

In der Entwicklung der radiologischen Befunde innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn ergaben sich weder für den Grad des Lungenödems, den Ergussschweregrad noch den Vertebral Heart Score signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies bestätigt die bisherigen Beobachtungen für den Hund (Besche et al. 2020), für die Katze existieren bislang keine vergleichbaren radiologischen Verlaufsuntersuchungen.

Echokardiographie

Zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt unter Therapie signifikante Unterschiede im Verhältnis zwischen linkem Atrium und Aorta. Dies galt auch für den Verlauf der Messwerte der linksventrikulären Studie. Vergleichbare echokardiographische Verlaufsmessungen sind in der veterinärmedizinischen Literatur für Hund und Katze nicht verfügbar.

Bemerkenswert scheint jedoch, dass in Gruppe Umgestellt zunächst im Median ein geringgradiger Anstieg der Messwerte des Verhältnisses von linkem Atrium zu Aorta zu verzeichnen war. Möglicherweise spricht dies dafür, dass bei Umstellung von Furosemid auf Torasemid respektive stark fortgeschrittenem Erkrankungsstadium eine tendenziell höhere Dosis zur Verbesserung der Volumenbelastung benötigt werden könnte. Nahezu alle Patienten in Gruppe Umgestellt bedurften langfristig einer Dosiserhöhung und befanden sich zum Ende der Nachverfolgung überwiegend in Dosisgruppe B. Bei Betrachtung der prozentualen Veränderung in diesem Zeitraum, also bei Ausschluss von Patienten mit nur einmaligen Messungen, bestätigte sich diese Zunahme jedoch nicht.

Des Weiteren lagen bei einigen Katzen Vergleichswerte für die Kontraktionskraft des linken Atriums vor, bei nahezu allen Katzen konnte eine Steigerung der Kontraktionskraft beobachtet werden. Dieser Einfluss gewinnt insbesondere vor dem Hintergrund der Untersuchungsergebnisse von Payne et al. aus dem Jahr 2013 an potenzieller klinischer Bedeutung. Hier konnten die Autoren aufzeigen, dass jede Reduktion der LA FS um 1% mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einherging (Payne et al. 2013). Diese Beobachtung zeigte sich unabhängig vom Referenzbereich, Messwerte bei herzgesunden Katzen werden mit ca. 20 bis 32% je nach Studie angegeben (Abbott und Maclean 2006; Kiatsilapanan und Surachetpong 2020). Einschränkend muss allerdings Erwähnung finden, dass 5 der 11 Katzen zusätzlich Pimobendan erhielten - für diesen Wirkstoff konnten positive, wenn auch geringgradige Effekte auf die linksatriale Transportfunktion durch Kochie et al. aufgezeigt werden (Kochie et al. 2021). Für einen statistischen Vergleich dieser Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen lagen nicht ausreichend Messergebnisse

vor. Auch in der zur Verfügung stehenden Literatur konnten für die Katze keine vergleichbaren Daten ermittelt werden.

Blutdruck

Hinsichtlich der Veränderung der Blutdruckmessergebnisse innerhalb der ersten 10 Tage nach Behandlungsbeginn ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Experimentell konnte auch bei klinisch gesunden Hunden kein relevanter Effekt auf den systolischen Blutdruck nachgewiesen werden (Coussanes et al. 2022). Vergleichbare klinische Daten für die Katze sind der aktuellen Literatur nicht zu entnehmen.

Labor

In Bezug auf die Laboruntersuchungen zeigten sich für die Kreatininmessungen im Behandlungsverlauf zwischen den Medikamenten- und Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Dies galt auch für den Anteil azotämischer Katzen in den Gruppen im Behandlungsverlauf. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen von Poissonnier et al. (Poissonnier et al. 2020).

Auch für die Entwicklung der Kaliumwerte sowie den Anteil von Katzen, die eine orale Kaliumsubstitution benötigten, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den mit Furosemid und den mit Torasemid behandelten Katzen sowie zwischen den 3 Behandlungsgruppen. Hinweise auf eine weniger ausgeprägte Kaliumausscheidung bei mit Torasemid behandelten Tieren konnten in der vorliegenden Studienpopulation nicht aufgezeigt werden.

Mit Ausnahme von 2 Katzen aus Gruppe Umgestellt zeigte keine Katze Magnesiummesswerte unterhalb des angelegten Referenzbereiches, beide betroffenen Katzen zeigten diesbezüglich keine eindeutig zuzuordnenden klinischen Symptome. Einschränkend ist zu erwähnen, dass unerkannte intrazelluläre Hypomagnesiämien durch die hier durchgeführte Messung des Magnesiumspiegels im Serum nicht auszuschließen sind. Eine orale Substitution von Magnesium wurde bei keiner Katze durchgeführt. Dies lag in der fehlenden Evidenz für einen vorteilhaften Effekt auf den Krankheitsverlauf bei der Katze vor dem Hintergrund in einer bereits hohen Anzahl von Medikamenten für das Einzeltier begründet.

Des Weiteren konnte weder für das Vorliegen einer Hyponatriämie noch einer Hypochlorämie vor Therapiebeginn ein negativer Einfluss auf das Überleben der gesamten Studienpopulation aufgezeigt werden. Dies bestätigt bisherige Untersuchungsergebnisse, die diesen Zusammenhang zwar bei Mensch und Hund, nicht aber bei der Katze darstellen

konnten (Brady et al. 2004; Whalley et al. 2012; Grodin et al. 2015; Grodin et al. 2016; Roche-Catholy et al. 2021).

In der vorliegenden Studienpopulation lagen ca. 1/3 der vorliegenden ALT-Messwerte (20/62) oberhalb des Referenzbereiches. Erhöhte ALT-Messwerte mit gleichzeitiger Erhöhung der Bilirubinmesswerte wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Bei vergleichbaren Untersuchungen von Goutal et al lag der Anteil der Katzen mit erhöhter ALT mit ca. 15% niedriger (Goutal et al. 2010). Eventuell ist auch dies auf fortgeschrittenere Erkrankungen im hier vorliegenden Patientengut zurückzuführen. Als ursächlicher Mechanismus für diese Erhöhung ist mutmaßlich ein verringerter kardialer Auswurf respektive eine daraus resultierende Hypoxie und/oder eine passive Kongestion anzunehmen. Allerdings wurden weder in der vorliegenden noch der genannten Studie weitere Leberfunktionsuntersuchungen durchgeführt, um zugrundeliegende hepatische Erkrankungen sicher auszuschließen.

Verlauf

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlungsbeginn zeigte sich mit 25% (10/40) der Katzen unter Therapie mit Furosemid fast doppelt so häufig eine erneute klinische Dekompensation im Vergleich zu 13,2% (5/38) bei den Katzen unter Therapie mit Torasemid.

Eine Dosiserhöhung des jeweiligen Schleifendiuretikums wurde bei 20% (8/40) der mit Furosemid und 26,3% (10/38) der mit Torasemid behandelten Katzen aufgrund von Verschlechterung oder ausbleibender Besserung der Befunde in diesem Zeitraum vorgenommen. Vergleichsweise wurde in der genannten Studie von Poissonnier et al. bei 33% der Katzen eine Dosiserhöhung von Torasemid innerhalb des Nachverfolgungszeitraumes durchgeführt (Poissonnier et al. 2020). 38% der mit Torasemid behandelten Katzen wurden allerdings mit einer zusätzlichen oralen Gabe von Furosemid behandelt, dies könnte mutmaßlich zu einer bedeutsamen Reduktion der Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen führen.

Es konnten mit 2/3 der Katzen aus Gruppe Tora auch nach Ende des Studienzeitraums deutlich mehr Patienten in der niedrigeren Dosisgruppe im Vergleich zu Gruppe Furo (40%) verbleiben. In Gruppe Umgestellt befanden sich alle Katzen in Dosisgruppe B, höchstwahrscheinlich zurückzuführen auf das Vorliegen bereits deutlich fortgeschrittener Herzerkrankungen in dieser Gruppe.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt waren in allen Behandlungsgruppen wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen. Diese zeigten sich in fast allen Fällen als mild mit Ausnahme von zwei Katzen aus Gruppe Furo mit deutlicher Apathie vermutlich infolge hochgradiger Hypokaliämie. Unter Kaliumsubstitution zeigte sich in beiden Fällen eine sofortige deutliche klinische Besserung. Bei einer Katze mit Inappetenz aus Gruppe Tora wurde das Diuretikum gewechselt, es zeigte sich eine kurzfristige geringgradige klinische Verbesserung. Die betreffende Katze wurde wenige Wochen nach Umstellung aufgrund erneuter klinischer Dekompensation euthanasiert. Der kausale Zusammenhang der reduzierten Futteraufnahme zum Torasemid bleibt aufgrund vieler weiterer möglicher Ursachen für Appetitlosigkeit bei dieser Katze unklar.

Grundsätzlich ist jedoch sicherlich anzumerken, dass eine Bewertung der aufgetretenen potenziellen Nebenwirkungen in vielen Fällen differenziert zu betrachten ist. Insbesondere ein reduziertes Allgemeinbefinden, Polyurie und Polydipsie sowie eine verminderte Futteraufnahme sind ursächlich kaum von Grunderkrankung, bestehenden Komorbiditäten sowie begleitender Therapie zu trennen. Der tatsächliche Zusammenhang mit dem jeweils verabreichten Schleifendiuretikum lässt sich im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns somit (meist) nicht eindeutig herstellen.

Die beschriebenen Ergebnisse decken sich mit Beobachtungen beim Hund (Coussanes et al. 2022) und den Untersuchungen von Poissonnier et al.. Hier konnten bei den 21 eingeschlossenen Katzen mit Ausnahme eines ungeklärten akuten Todesfalles kurz nach Therapiebeginn ebenfalls keine schwerwiegenden eindeutig auf das Diuretikum zurückzuführenden Nebenwirkungen verzeichnet werden (Poissonnier et al. 2020).

Überleben

Abschließend ergaben sich auch in der Analyse der Überlebenszeiten trotz größerer Differenzen in den medianen Überlebenszeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies bestätigte sich auch unter Berücksichtigung der wichtigsten Einflussfaktoren. Dieses Untersuchungsergebnis ist insbesondere hinsichtlich des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums respektive der Katzen in Behandlungsgruppe Umgestellt in Stadium D bemerkenswert. Die mediane Überlebenszeit der mit Torasemid behandelten Katzen zeigte sich vergleichbar mit den Ergebnissen von Poissonnier et al., wobei die Spannweite mit einem Maximum von 996 Tagen in der vorliegenden Studienpopulation im Vergleich zu 347 Tagen in der genannten Studie deutlich größer war.

5.3. Limitationen der Studie und methodische Einschränkungen

Die größte Limitation der vorliegenden Studie besteht im hohen Anteil an retrospektiv ausgewerteten Patienten, dies führte bei verschiedenen Befunden zu Einschränkungen in der Auswertung.

Eine Variabilität in den dokumentierten Auskultationsbefunden ist somit im retrospektiv ausgewerteten Patientengut aufgrund unterschiedlicher Untersucher - insbesondere bei der Erstuntersuchung - nicht auszuschließen. Möglicherweise waren auch leise Herzgeräusche bei manchen Katzen durch ungeübtere Untersucher oder aufgrund von starker Dyspnoe nicht oder nur eingeschränkt wahrnehmbar.

Die Vermessung des Vertebral Heart Score war aufgrund der Aufnahmequalität nicht bei allen Röntgenaufnahmen möglich. Auch ließ sich bei manchen Katzen mit hochgradigem Lungenödem und/oder Thoraxerguss insbesondere auf den Aufnahmen vor Therapiebeginn die Herzsilhouette nicht zuverlässig abgrenzen, so dass auf die Messung verzichtet werden musste.

Bezüglich der echokardiographischen Untersuchung war insbesondere zu Therapiebeginn aufgrund der Schwere der klinischen Symptomatik nicht bei allen Katzen eine ausreichend lange Fixierung zur Durchführung aller geplanten echokardiographischen Messungen möglich. Dies führte dazu, dass in manchen Fällen - auch für die prospektiv untersuchten Katzen - nicht alle Messwerte zu erheben waren. Auch war es nicht möglich bei allen Katzen während der Untersuchung ein mitlaufendes EKG anzulegen, dies könnte bei manchen Katzen zu ungenauen Messergebnissen geführt haben. Zudem konnte die echokardiographische Diagnose einer Ausflusstraktobstruktion sowie deren Ursache im retrospektiven Patientengut nicht bei allen Katzen eindeutig gestellt beziehungsweise bestimmt werden, sodass der Anteil dieser Patienten möglicherweise unterschätzt wurde. Bei Patienten mit erkennbarer Beschleunigung des Aortenflusses war zudem retrospektiv nicht in allen Fällen eine eindeutige Unterscheidung zwischen (sub-)valvulären Aortenstenosen und hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathien möglich. Hiermit offenbart sich eine weitere Limitation der durchgeführten Studie, da für keine der Katzen eine Bestätigung der kardiologischen Diagnose durch eine pathologische Untersuchung vorlag. Darüber hinaus könnten unterschiedliche hämodynamische Entwicklungen von dynamischen im Gegensatz zu anatomischen Obstruktionen unter Therapie durch die vereinfachte Einteilung in obstruktive und nicht obstruktive Herzerkrankungen nicht erkannt worden sein.

In Hinblick auf die Laboruntersuchungen konnte insbesondere bei den im Not- und Nachtdienst entnommenen Blutproben ein Einfluss vor allem auf die Kaliumwerte durch Abnahme und Verarbeitung der Proben nicht ausgeschlossen werden. Zudem konnte der

exakte Zeitpunkt der Blutentnahme (vor bis wenige Stunden nach Beginn des Schleifendiuretikums) nicht bei allen Katzen zuverlässig retrospektiv nachvollzogen werden. Auch konnten bei einem erheblichen Anteil der prospektiv untersuchten Katzen insbesondere aufgrund des schlechten Kreislaufzustandes zu Behandlungsbeginn keine ausreichend großen Blutproben, insbesondere für die geplanten Verlaufsuntersuchungen der Biomarker, gewonnen werden. Dies führte dazu, dass eine vergleichende statistische Untersuchung nicht wie geplant durchgeführt werden konnte.

Die tatsächliche Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war vermutlich unterdokumentiert, insbesondere gängige beziehungsweise erwartbare leichte Nebenwirkungen wie beispielweise Polyurie und Polydipsie waren möglicherweise nicht in den Akten vermerkt. Zudem konnten aufgrund vielfältiger Komorbiditäten und Begleittherapien die dokumentierten Nebenwirkungen nicht immer klar auf das jeweilige Schleifendiuretikum zurückgeführt werden. Beispielsweise könnte eine beobachtete Reduktion der Futtermittelaufnahme sowohl als Symptom der Grunderkrankung oder einer bestehenden Komorbidität, als Nebenwirkung eines der verabreichten Medikamente und/oder als Folge der Medikamenteneingabe selbst aufgetreten sein.

Für die Nachverfolgung und die sich daraus ergebende Überlebenszeitanalyse bestand eine weitere Limitation in der Ungenauigkeit mancher Angaben durch die Patientenbesitzer, da diese teilweise aufgrund des retrospektiven Charakters erst Jahre nach der letzten Vorstellung erfragt wurden. Dies könnte zu einer reduzierten Präzision dieser Auswertung geführt haben.

Die zuvor berechnete notwendige Stichprobenanzahl konnte für viele, jedoch nicht für alle Parameter erreicht werden. Insbesondere traf dies im Hinblick auf die Stichprobengröße der Gruppe Umgestellt zu. Dieser Umstand führte entsprechend zu einer limitierten statistischen Aussagekraft eines Teils der erhobenen Daten und ermöglichte für manche Daten keine statistische, sondern eine deskriptive Auswertung. Für eine aussagekräftigere vergleichende Untersuchung dieser Parameter bedarf es weiterer prospektiver Studien mit größerer Stichprobengröße.

Die Diversität der Patientenpopulation lässt sich rückblickend sowohl als Stärke als auch als Schwäche der Studie diskutieren. Zum einen führt die Variabilität in Klinik, Erkrankungsstadium, Komorbiditäten und Begleittherapien zu einer realitätsnahen Untersuchungsgruppe und einer entsprechenden umfassenden klinischen Übertragbarkeit der Ergebnisse. Andererseits eröffnet dies sicher die Möglichkeit für eine reduzierte Vergleichbarkeit mancher Untersuchungsbefunde zwischen den Behandlungsgruppen, wobei für viele Parameter das weitestgehend gleichmäßige Auftreten in allen Gruppen

aufgezeigt werden konnte, so dass diese potenziellen Auswirkungen vermutlich zu vernachlässigen sind.

Eine weitere Stärke ist in der Größe der Studienpopulation und der eingeschlossenen Vergleichsgruppe sowie der Vielzahl der untersuchten und verglichenen Parameter zu sehen. Auch die Durchführung nahezu aller Untersuchungen durch die Autorin selbst – auch in großen Teilen des retrospektiven Patientenguts - führt vermutlich zu einer guten Vergleichbarkeit der erhobenen Befunde.

5.4. Fazit

Zusammenfassend konnte gemäß dem **Ziel der vorliegenden Studie** und dem erwarteten Untersuchungsergebnis für diese Studienpopulation aufgezeigt werden, dass sich im Vergleich der beiden Schleifendiuretika **Torasemid und Furosemid keine statistisch signifikanten Unterschiede** in der volumenentlastenden Therapie der herzkranken Katze in verschiedensten Krankheitsstadien ergaben. Weder in Hinblick auf den Verlauf der Elektrolytmesswerte, der Nierenfunktionsparameter und der echokardiographischen Messergebnisse noch den klinischen Verlauf oder die Überlebenszeiten zeigten sich statistisch nachweisbar signifikante Unterschiede.

Die fehlenden Unterschiede zwischen den Behandlungs- und Dosisgruppen trotz signifikant höherer Anzahl Patienten im niedrigeren Dosierungsbereich bei den mit Torasemid behandelten Patienten stützen zudem auch für die Katze die bisher für den Hund vorliegenden Ergebnisse der Dosisbeziehung zwischen Furosemid und Torasemid aus vorangegangenen Untersuchungen (Besche 2017). Somit weisen auch die Ergebnisse dieser Studie auf ein Dosisverhältnis von Furosemid zu Torasemid näher an 1:20 als am bislang angenommenen Verhältnis von 1:10 hin (Uechi et al. 2003b).

Außerdem scheint die vergleichbare Wirksamkeit beim Einsatz bei fortgeschritten erkrankten Katzen, die möglicherweise ohne die Option der Behandlung mit Torasemid, als austerapiert gelten und somit zumeist eine infauste Prognose aufweisen würden, ein vielversprechendes Potential des Schleifendiuretikums Torasemid zu bergen.

Der **entscheidende klinische Vorteil** der Behandlung mit **Torasemid** liegt im Ausreichen einer **einmalig täglichen Verabreichung bei vergleichbarer Wirksamkeit**. Dieser Umstand erleichtert oder ermöglicht sogar oft erst eine zuverlässige und wirksame diuretische Therapie. Allen voran in Hinblick auf die Verabreichungshäufigkeit ist das Torasemid dem Furosemid bei der Katze also klar überlegen.

6. Zusammenfassung

Torasemid im Vergleich zu Furosemid zur Therapie der chronischen Herzerkrankung bei der Katze

Schleifendiuretika stellen einen Grundbaustein der Therapie der dekompensierten kongestiven Herzinsuffizienz dar. Ihr hauptsächliches Einsatzgebiet ist die Beseitigung eines akuten Lungenödems sowie anderer Flüssigkeitsansammlungen infolge von Herzinsuffizienz. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen und zuverlässigen Medikamentengabe stellt bei der Katze in vielen Fällen eine Herausforderung in der Behandlung dar und kann somit der limitierende Faktor für eine erfolgreiche Therapie sein. Der Vorteil des Schleifendiuretikums Torasemid gegenüber dem bislang gängig genutzten Furosemid liegt in der einmal täglichen Tablettengabe. Die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Torasemid konnte bei Mensch und Hund bereits in zahlreichen Studien aufgezeigt werden. Untersuchungen zum klinischen Einsatz bei der Katze liegen bisher nur vereinzelt vor.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Torasemid im Vergleich zu Furosemid auf ausgewählte klinische, echokardiographische und labordiagnostische Parameter bei Katzen mit chronischer Herzerkrankung zu untersuchen. Es sollte gezeigt werden, dass Torasemid eine mögliche neue Therapieoption bei der herzkranken Katze darstellen könnte.

Hierzu wurden Untersuchungsergebnisse von 40 mit Furosemid und 38 mit Torasemid behandelten Katzen sowohl retrospektiv als auch prospektiv aus dem Patientengut der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin zwischen Juli 2017 und Mai 2021 ausgewertet. Von den mit Torasemid behandelten Patienten standen 11 Katzen zuvor bereits dauerhaft unter Therapie mit Furosemid. Über den Vergleich der beiden Schleifendiuretika hinaus, erfolgte eine separate Betrachtung der Untersuchungsergebnisse der von Furosemid auf Torasemid umgestellten Patienten.

In der untersuchten Studienpopulation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick die Entwicklung der Vitalparameter unter Therapie im Vergleich der mit Torasemid und mit Furosemid behandelten Patienten. Ebenso zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für den Verlauf der echokardiographischen Messwerte. Sowohl der Einfluss auf das Verhältnis von linkem Atrium zu Aorta (LA:Ao) als auch auf die Messwerte der linksventrikulären Studie (Dicke der linksventrikulären Außenwand und des Kammerseptums in Diastole, diastolischer Ventrikeldurchmesser sowie Kontraktionskraft des linken Ventrikels) wies keinerlei signifikante Unterschiede auf. Auch bei Betrachtung der Laborparameter Kalium, Kreatinin und Harnstoff unter Therapie unterschieden sich die Behandlungsgruppen

kaum. Dies galt ebenso hinsichtlich der Veränderungen des systolischen Blutdrucks, des radiologischen Verlaufs von Lungenödem, Thoraxerguss und Vertebral Heart Score sowie der Verträglichkeit beider Schleifendiuretika. Die mit Torasemid behandelten Patienten befanden sich bereits bei Studieneinschluss in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien als die mit Furosemid behandelten Katzen. Es ergaben sich dennoch weder für den klinischen Verlauf unter Therapie noch den Vergleich der Überlebenszeiten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die mit Torasemid behandelten Katzen erhielten signifikant niedrigere Dosierungen in Relation zu den mit Furosemid behandelten Katzen ausgehend von der angenommenen Dosis-Wirkungs-Beziehung der beiden Schleifendiuretika von 1:10. Trotz dieser Unterschiede zeigten sich bei den mit Torasemid behandelten Katzen vergleichbare klinische Verläufe und Veränderungen der untersuchten Parameter.

Zusammenfassend zeigten sich also bei einmal täglicher Verabreichung von Torasemid im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe von Furosemid in dieser Studie in Hinblick auf die aufgeführten Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hervorzuheben ist zudem die problemlos mögliche Umstellung von Furosemid auf Torasemid bei Patienten in späteren Erkrankungsstadien, bei denen die Behandlung mit Furosemid keine ausreichende Wirksamkeit (mehr) erzielt. Der essenzielle Vorteil der Möglichkeit der einmal täglichen Verabreichung von Torasemid im Vergleich zur mehrfach täglich notwendigen Gabe von Furosemid bei vergleichbarer Wirksamkeit konnte somit in der vorliegenden Studie auch für die Katze bestätigt werden.

7. Summary

Torsemide compared to furosemide in the therapy of feline chronic heart disease

Loop diuretics are a cornerstone in the therapy of congestive heart failure. Their primary use is the removal of acute lung edema as well as other fluid accumulations due to heart insufficiency. The need for regular and reliable drug administration poses a challenge in many feline patients and can be a limiting factor for successful treatment.

The advantage of the loop diuretic torsemide compared to the commonly used furosemide lies in its once daily administration. The comparable efficacy and safety of torsemide in humans and dogs has already been shown in various studies. So far only a few studies on the clinical use of torsemide in the feline patient exist.

The aim of this study was to evaluate the influence of torsemide on selected clinical, echocardiographic and laboratory parameters in cats with chronic heart disease compared to furosemide. The goal was to show that torsemide could pose a possible new therapy option for cats with heart disease.

The examination results of 40 cats that were treated with furosemide and 38 cats treated with torsemide were analyzed both prospectively as well as retrospectively from patients of the Small Animal Clinic at Freie Universität Berlin between July 2017 and May 2021. Of the cats treated with torsemide, 11 patients already received long-term treatment with furosemide. In addition to the comparison of the 2 loop diuretics, the patients with a switch from furosemide to torsemide were evaluated separately.

In this study population no statistically significant differences were found between patients treated with torsemide compared to those treated with furosemide in regards to the development of the vital parameters under therapy. Comparable results were found for the changes in echocardiographic parameters. Neither the influence on the ratio of left atrium-to-aorta (LA:Ao) nor on the measurements of the left ventricle (the thickness of the left ventricular posterior wall and the interventricular septum in diastole, the diastolic inner diameter of the left ventricle as well as the fractional shortening) showed significant differences.

Looking at the laboratory parameters potassium, creatinine and urea also revealed almost no differences between the treatment groups. These findings were confirmed with regards to the systolic blood pressure, the radiological development of lung edema, pleural effusion, and vertebral heart score as well as the tolerance of both loop diuretics.

Patients treated with torasemide suffered from more advanced stages of heart disease in comparison to those treated with furosemide at time of inclusion. Nevertheless, no differences were found between the treatment groups concerning the clinical development under therapy or the survival time.

Cats under treatment with torasemide received significantly lower dosages in relation to those receiving furosemide assuming a dose-effect relationship of both loop diuretics of 1:10. Despite these differences the cats treated with torasemide showed similar clinical developments and changes in the evaluated parameters.

In conclusion, no statistically significant differences were found comparing the once daily administration of torasemide to the twice daily administration of furosemide regarding the evaluated parameters in this study. It can be pointed out that the switch to torasemide at more advanced stages of heart disease is easily possible for patients in which the treatment with furosemide is no longer effective. This study was able to confirm torasemide's essential advantage of once daily administration in contrast to the need for repeated administrations of furosemide with comparable efficacy for feline patients.

8. Literaturverzeichnis

Abbott J A and Maclean H N (2006):

Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium.

J Vet Intern Med 20 (1): 111-119.

Abecasis R, Guevara M, Miguez C, Cobas S and Terg R (2001):

Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites.

Scand J Gastroenterol 36 (3): 309-313.

Abraham A S, Rosenmann D, Kramer M, Balkin J, Zion M M, Farbstien H and Eylath U (1987):

Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in acute myocardial infarction.

Arch Intern Med 147 (4): 753-755.

Acierno M J, Brown S, Coleman A E, Jepson R E, Papich M, Stepien R L and Syme H M (2018):

ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats.

J Vet Intern Med 32 (6): 1803-1822. DOI: 10.1111/jvim.15331.

Ahmed A, Zannad F, Love T E, Tallaj J, Gheorghide M, Ekundayo O J and Pitt B (2007):

A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure.

Eur Heart J 28 (11): 1334-1343.

Amberger C N, Glardon O, Glaus T, Hörauf A, King J N, Schmidli H, Schröter L and Lombard C W (1999):

Effects of benazepril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy Results of a prospective, open-label, multicenter clinical trial.

J Vet Cardiol 1 (1): 19-26.

Ambrosoli S, Andreucci V E, Baronio G, Carrara G C, Ferioli V, Pecchini F, Prati G and Scarpioni L (1964):

[Clinical Research on the Diuretic Activity of Furosemide].

Minerva Nefrol 11: 56-72.

Asare K (2009):

Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit.

Am J Health Syst Pharm 66 (18): 1635-1640.

Atkins C, Snyder P and Keene B (1988):

Effect of aspirin, furosemide, and commercial low-salt diet on digoxin pharmacokinetic properties in clinically normal cats.

J Am Vet Med Assoc 193 (10): 1264-1268.

Atkins C, Snyder P, Keene B and Rush J (1989):

Effects of compensated heart failure on digoxin pharmacokinetics in cats.

J Am Vet Med Assoc 195 (7): 945-950.

Atkins C, Snyder P, Keene B, Rush J and Eicker S (1990):
Efficacy of digoxin for treatment of cats with dilated cardiomyopathy.
J Am Vet Med Assoc 196 (9): 1463-1469.

Baker J (1967):
Furosemide in small animal practice.
Vet Med Small Anim Clin 62 (9): 879-881.

Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R E, Sutton G and Poole-Wilson P (1987):
Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics.
Br Heart J 57 (1): 17-22.

Bench Study Group (1999):
The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial.
J Vet Cardiol 1 (1): 7-18.

Besche B (2017):
Long-term safety of torasemide in the treatment of pulmonary oedema in dogs with congestive heart failure due to DMVD in comparison with reference product "SAFEDIEM Study", ISEMID® Marketing Authorisation file, CEVA Santé Animale.

Besche B, Blondel T, Guillot E, Garelli-Paar C and Oyama M A (2020):
Efficacy of oral torasemide in dogs with degenerative mitral valve disease and new onset congestive heart failure: The CARPODIEM study.
J Vet Intern Med 34 (5): 1746-1758.

Bhatt D L, Chew D P, Hirsch A T, Ringleb P A, Hacke W and Topol E J (2001):
Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery.
Circulation 103 (3): 363-368.

Bijsmans E, Doig M, Jepson R, Syme H, Elliott J and Pelligand L (2016):
Factors influencing the relationship between the dose of amlodipine required for blood pressure control and change in blood pressure in hypertensive cats.
J Vet Intern Med 30 (5): 1630-1636.

Boiko R (1996):
Plasma-Magnesiumkonzentration bei Hunden mit dilatativer Kardiomyopathie und/oder Atrioventrikularklappenfibrose. Dissertation, FU Berlin.

Bomassi E, Misbach C, Tissier R, Gouni V, Trehieu-Sechi E, Petit A M, Desmyter A, Damoiseaux C, Pouchelon J-L and Chetboul V (2015):
Signalment, clinical features, echocardiographic findings, and outcome of dogs and cats with ventricular septal defects: 109 cases (1992–2013).
J Am Vet Med Assoc 247 (2): 166-175.

Borgeat K, Sherwood K, Payne J, Luis Fuentes V and Connolly D (2014):
Plasma cardiac troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 28 (6): 1731-1737.

Boswood A, Häggström J, Gordon S, Wess G, Stepien R, Oyama M, Keene B, Bonagura J, Macdonald K and Patteson M (2016):
Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study—a randomized clinical trial.
J Vet Intern Med 30 (6): 1765-1779.

Bowling C B, Pitt B, Ahmed M I, Aban I B, Sanders P W, Mujib M, Campbell R C, Love T E, Aronow W S and Allman R M (2010):
Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies.
Circ Heart Fail 3 (2): 253-260.

Brady C A, Hughes D and Drobatz K J (2004):
Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure.
J Vet Emerg Crit Care 14 (3): 177-182.

Braff J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J and Yerramilli M (2014):
Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats.
J Vet Intern Med 28 (6): 1699-1701.

Brans M, Daminet S, Mortier F, Duchateau L, Lefebvre H P and Paepe D (2021):
Plasma symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations and glomerular filtration rate in cats with normal and decreased renal function.
J Vet Intern Med 35 (1): 303-311. DOI: 10.1111/jvim.15975.

Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J, Ducarne H and Herchuelz A (1986):
Torasemide, a new potent diuretic.
Eur J Clin Pharmacol 31 (1): 29-34.

Broussard J D, Peterson M E and Fox P R (1995):
Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993.
J Am Vet Med Assoc 206 (3): 302-305.

Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R and Labato M (2007):
Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats.
J Vet Intern Med 21 (3): 542-558.

Brunner G, Von Bergmann K, Häcker W and Von Möllendorff E (1988):
Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydroppically decompensated cirrhosis of the liver.
Arzneimittel-Forschung 38 (1A): 176-179.

Buresova E, Stock E, Paepe D, Stammeleer L, Vandermeulen E, Smets P, Duchateau L, Lefebvre H P and Daminet S (2019):
Assessment of symmetric dimethylarginine as a biomarker of renal function in hyperthyroid cats treated with radioiodine.
J Vet Intern Med 33 (2): 516-522. DOI: 10.1111/jvim.15407.

Burg M and Green N (1973a):
Effect of ethacrynic acid on the thick ascending limb of Henle's loop.
Kidney Int 4 (5): 301-308. DOI: 10.1038/ki.1973.121.

- Burg M and Green N (1973b):
Effect of mersalyl on the thick ascending limb of Henle's loop.
Kidney Int 4 (4): 245-251. DOI: 10.1038/ki.1973.110.
- Burg M B and Green N (1973c):
Function of the thick ascending limb of Henle's loop.
Am J Physiol 224 (3): 659-668. DOI: 10.1152/ajplegacy.1973.224.3.659.
- Caro-Vadillo A, Ynaraja-Ramirez E and Montoya-Alonso J A (2007):
Effect of torsemide on serum and urine electrolyte levels in dogs with congestive heart failure.
Vet Rec 160 (24): 847-848.
- Cesta M, Baty C, Keene B, Smoak I and Malarkey D (2005):
Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardiomyopathy.
Vet Pathol 42 (4): 458-467.
- Chang C, Varghese P J, Downey J and Bloom S (1985):
Magnesium deficiency and myocardial infarct size in the dog.
J Am Coll Cardiol 5 (2 Part 1): 280-289.
- Chetboul V, Charles V, Nicolle A, Sampedrano C C, Gouni V, Pouchelon J L and Tissier R (2006):
Retrospective study of 156 atrial septal defects in dogs and cats (2001–2005).
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 53 (4): 179-184.
- Chetboul V, Passavin P, Trehiou-Sechi E, Gouni V, Poissonnier C, Pouchelon J L and Desquilbet L (2019):
Clinical, epidemiological and echocardiographic features and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: A retrospective study of 92 cases (2001-2015).
J Vet Intern Med 33 (3): 1222-1231.
- Chetboul V, Pouchelon J L, Menard J, Blanc J, Desquilbet L, Petit A, Rougier S, Lucats L, Woehrlé F and Investigators T S (2017):
Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study.
J Vet Intern Med 31 (6): 1629-1642. DOI: 10.1111/jvim.14841.
- Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M and Giannessi D (2002):
The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex.
Clin Chem Lab Med 40 (4): 371-377.
- Coleman A E, Defrancesco T C, Griffiths E H, Lascelles B D X, Kleisch D J, Atkins C E and Keene B W (2020):
Atenolol in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of effect on quality of life, activity, and cardiac biomarkers.
J Vet Cardiol 30: 77-91. DOI: 10.1016/j.jvc.2020.06.002
- Connolly D, Cannata J, Boswood A, Archer J, Groves E and Neiger R (2003):
Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
J Feline Med Surg 5 (4): 209-216.

- Connolly D J, Guitian J, Boswood A and Neiger R (2005):
Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine.
J Feline Med Surg 7 (5): 289-300.
- Cosín J, Díez J and Toric Investigators O B O T (2002):
Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study.
Eur J Heart Fail 4 (4): 507-513.
- Coussanes E, Guillot E, Magnier R, Geneteau A and Elliott J (2022):
Safety of torasemide in healthy adult dogs administered daily for 26 weeks.
J Vet Pharmacol Ther 45 (2): 153-166.
- De Rouffignac C and Quamme G (1994):
Renal magnesium handling and its hormonal control.
Physiol Rev 74 (2): 305-322.
- Deary A J, Schumann A L, Murfet H, Haydock S, Foo R S and Brown M J (2002):
Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension.
Clin Sci (Lond) 103 (5): 493-499.
- Desmoulins P, Burgaud S and Horspool L (2008):
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramipril and ramiprilat in healthy cats.
J Vet Pharmacol Ther 31 (4): 349-358.
- Dimitrow P P, Undas A, Bober M, Tracz W and Dubiel J S (2007):
Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Pharmacol Rep 59 (6): 715-720.
- Do Vale G T, Ceron C S, Gonzaga N A, Simplicio J A and Padovan J C (2019):
Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability.
Curr Hypertens Rev 15 (1): 22-31.
- Dormans T P, Pickkers P, Russel F G and Smits P (1996):
Vascular effects of loop diuretics.
Cardiovasc Res 32 (6): 988-997.
- Ebel H and Günther T (1980):
Magnesium metabolism: a review.
J Clin Chem Clin Biochem 18 (5): 257-270. DOI: 10.1515/cclm.1980.18.5.257
- Efstratiadis G, Sarigianni M and Gougourelas I (2006):
Hypomagnesemia and cardiovascular system.
Hippokratia 10 (4): 147-152.
- Eichhorn E J and Gheorghiade M (2002):
Digoxin.
Prog Cardiovasc Dis 44 (4): 251-266.
- Elliott J, Barber P, Syme H, Rawlings J and Markwell P (2001):
Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases.
J Small Anim Pract 42 (3): 122-129.

- Elliott W J and Ram C V S (2011):
Calcium channel blockers.
J Clin Hypertens (Greenwich) 13 (9): 687-689.
- Ellison D H, Velazquez H and Wright F S (1989):
Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion.
J Clin Med 83 (1): 113-126.
- Ettinger S, Benitz A, Ericsson G, Cifelli S, Jernigan A, Longhofer S, Trimboli W and Hanson P (1998):
Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group.
J Am Vet Med Assoc 213 (11): 1573-1577.
- Farzam K and Jan A (2021):
Beta Blockers.
StatPearls. Treasure Island (FL).
- Ferasin L, Sturgess C, Cannon M, Caney S, Gruffydd-Jones T and Wotton P (2003):
Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994–2001).
J Feline Med Surg 5 (3): 151-159.
- Ferreira A M, De Oliveira Stedile S T, Silva V B C and Souza M G (2018):
Arterial thromboembolism secondary to subaortic stenosis in a Persian kitten.
Acta Sci Vet 46 Suppl 1: 292.
- Fiacadori F, Pedretti G, Pasetti G, Pizzaferrri P and Elia G (1993):
Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study.
Clin Investig 71 (7): 579-584.
- Fitton A and Brogden R N (1994):
Pimobendan.
Drugs Aging 4 (5): 417-441.
- Fox P R (2004):
Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features.
J Vet Cardiol 6 (1): 25-31.
- Fox P R, Oyama M A, Reynolds C, Rush J E, Defrancesco T C, Keene B W, Atkins C E, Macdonald K A, Schober K E and Bonagura J D (2009):
Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats.
J Vet Cardiol 11: S51-S61.
- Francis G S, Benedict C, Johnstone D E, Kirilin P C, Nicklas J, Liang C-S, Kubo S H, Rudin-Toretsky E and Yusuf S (1990):
Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).
Circulation 82 (5): 1724-1729.

- Freeman L M, Brown D J, Smith F and Rush J E (1997):
Magnesium status and the effect of magnesium supplementation in feline hypertrophic cardiomyopathy.
Can J Vet Res 61 (3): 227-231.
- Fuentes V L, Abbott J, Chetboul V, Côté E, Fox P R, Häggström J, Kittleson M D, Schober K and Stern J A (2020):
ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats.
J Vet Intern Med 34 (3): 1062-1077. DOI: 10.1111/jvim.15745.
- Fuentes V L, Corcoran B, French A, Schober K E, Kleemann R and Justus C (2002):
A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 16 (3): 255-261.
- Gelzer A, Kraus M, Rishniw M, Moïse N, Pariaut R, Jesty S and Hemsley S (2009):
Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: a randomized crossover study in 18 dogs.
J Vet Intern Med 23 (3): 499-508.
- Gerber B (2013):
Nephrologie der Katze-Physiologie, Pathophysiologie und Diagnostik der CNE.
Heel-Fortbildung zur CNE bei Katzen, Hamburg, Germany, 05.06.2013.
- Gerbes A L, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jüngst D and Paumgartner G (1993):
Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites: A randomized, double blind cross-over trial.
J Hepatol 17 (3): 353-358.
- Ghys A, Deneff J, De Suray J M, Gerin M, Georges A, Delarge J and Willems J (1985a):
Pharmacological properties of the new potent diuretic torasemide in rats and dogs.
Arzneimittelforschung 35 (10): 1520-1526.
- Ghys A, Deneff J, Delarge J and Georges A (1985b):
Renal effects of the high ceiling diuretic torasemide in rats and dogs.
Arzneimittelforschung 35 (10): 1527-1531.
- Giatis I, Nguyenba T, Oyama M, Lehmkuhl L, Adin D, Wright K and Webber D (2014):
Use of torsemide in 17 cats with advanced congestive heart failure.: C-26.
ACVIM-CA Congress, USA, Nashville, 04.-07.07.2014, Abstract.
- Goetze J P, Gore A, Møller C H, Steinbrüchel D A, Rehfeld J F and Nielsen L B (2004):
Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression.
FASEB J 18 (15): 1928-1930.
- Goldmann B U, Christenson R H, Hamm C W, Meinertz T and Ohman E M (2001):
Implications of troponin testing in clinical medicine.
Trials 2 (2): 75-84.
- Goodfriend T L, Ball D L, Oelkers W and Bähr V (1998):
Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro.
Life sci 63 (3): PL45-PL50.

Gordon S G, Saunders A B, Roland R M, Winter R L, Drourr L, Achen S E, Hariu C D, Fries R C, Boggess M M and Miller M W (2012):

Effect of oral administration of pimobendan in cats with heart failure.

J Am Vet Med Assoc 241 (1): 89-94.

Gottlieb S S, Baruch L, Kukin M L, Bernstein J L, Fisher M L and Packer M (1990):

Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure.

J Am Coll Cardiol 16 (4): 827-831.

Gouni V, Chetboul V, Pouchelon J-L, Sampedrano C C, Maurey C and Lefebvre H P (2008):
Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and relationships with echocardiographic variables.

J Vet Cardiol 10 (2): 117-123.

Goutal C M, Keir I, Kenney S, Rush J E and Freeman L M (2010):

Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007–2008).

J Vet Emerg Crit Care 20 (3): 330-337.

Granström S, Nyberg Godiksen M, Christiansen M, Pipper C B, Willesen J and Koch J (2011):

Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British Shorthair cats in Denmark.

J Vet Intern Med 25 (4): 866-871.

Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, El Moghrabi S, Messaoudi S, De La Rosa D A and Jaisser F (2013):

The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes.

PLoS One 8 (9): e73737. DOI: 10.1371/journal.pone.0073737.

Grodin J L, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, Starling R C, Testani J M and Tang W W (2015):

Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure.

J Am Coll Cardiol 66 (6): 659-666.

Grodin J L, Verbrugge F H, Ellis S G, Mullens W, Testani J M and Tang W W (2016):

Importance of abnormal chloride homeostasis in stable chronic heart failure.

Circ Heart Fail 9 (1): e002453. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002453.

Großekettler L, Schmack B and Schwenger V (2013):

Kardiorenales Syndrom.

Herz 38 (6): 569-577. DOI: 10.1007/s00059-013-3847-6.

Guglielmini C and Diana A (2015):

Thoracic radiography in the cat: identification of cardiomegaly and congestive heart failure.

J Vet Cardiol 17: S87-S101.

Gundler S, Tidholm A and Häggström J (2008):

Prevalence of myocardial hypertrophy in a population of asymptomatic Swedish Maine coon cats.

Acta Vet Scand 50 (1): 22.

- Hall J, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M and Jewell D (2014a):
Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease.
J Vet Intern Med 28 (6): 1676-1683.
- Hall J, Yerramilli M, Obare E, Yu S and Jewell D (2014b):
Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides.
Vet J 202 (3): 588-596.
- Hambrook L E and Bennett P F (2012):
Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-aurine responsive dilated cardiomyopathy.
J Feline Med Surg 14 (4): 233-239.
- Hanberg J S, Rao V, Ter Maaten J M, Laur O, Brisco M A, Perry Wilson F, Grodin J L, Assefa M, Samuel Broughton J and Planavsky N J (2016):
Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights.
Circ Heart Fail 9 (8): e003180. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180
- Hartmann A, Pötz A and Hopf R (1995):
756-6 Effect of Long-term ACE-inhibitor Therapy in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM).
J Am Coll Cardiol 25 (2 Suppl1): 234A.
- Hemdon W E, Kittleson M D, Sanderson K, Drobatz K J, Clifford C A, Gelzer A, Summerfield N J, Linde A and Sleeper M M (2002):
Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 16 (5): 558-564.
- Henik R A, Snyder P S and Volk L M (1997):
Treatment of systemic hypertension in cats with amlodipine besylate.
J Am Anim Hosp Assoc 33 (3): 226-234.
- Hillege H L, Girbes A R, De Kam P J, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton J R and Van Veldhuisen D J (2000):
Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure.
Circulation 102 (2): 203-210.
- Hillege H L, Nitsch D, Pfeffer M A, Swedberg K, McMurray J J, Yusuf S, Granger C B, Michelson E L, Ostergren J and Cornel J H (2006):
Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure.
Circulation 113 (5): 671-678.
- Hogan D F, Andrews D A, Green H W, Talbott K K, Ward M P and Calloway B M (2004):
Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats.
J Am Vet Med Assoc 225 (9): 1406-1411.
- Hogan D F, Fox P R, Jacob K, Keene B, Laste N J, Rosenthal S, Sederquist K and Weng H-Y (2015):
Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: the double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT).
J Vet Cardiol 17: S306-S317.

- Hollifield J W (1984):
Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension.
AM J Med 77 (5): 28-32.
- Hori Y, Iguchi M, Heishima Y, Yamashita Y, Nakamura K, Hirakawa A, Kitade A, Ibaragi T, Katagi M and Sawada T (2018):
Diagnostic utility of cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 32 (3): 922-929.
- Hori Y, Takusagawa F, Ikadai H, Uechi M, Hoshi F and Higuchi S (2007):
Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs.
Am J Vet Res 68 (10): 1058-1063. DOI: 10.2460/ajvr.68.10.1058.
- Hsu A, Kittleson M D and Paling A (2009):
Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Cardiol 11: S63-S70.
- International Renal Interest Society. (2019).
IRIS Staging of CKD (modified 2019).
Abgerufen am 02.10.2022 um 11:15 Uhr, von [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS Staging of CKD modified 2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf).
- Ironside V A, Tricklebank P R and Boswood A (2021):
Risk indicators in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy: a prospective cohort study.
J Feline Med Surg 23 (2): 149-159.
- Iseri L (1986):
Magnesium and cardiac arrhythmias Magnesium 5 (3-4): 111-126.
- Jackson B L, Adin D B and Lehmkuhl L B (2015):
Effect of atenolol on heart rate, arrhythmias, blood pressure, and dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Cardiol 17 Suppl 1: S296-S305.
- Jensen K, Carstens J and Pedersen E B (1998):
Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans.
Am J Physiol 274 (1): F63-F72.
- Jepson R, Syme H and Elliott J (2014):
Plasma renin activity and aldosterone concentrations in hypertensive cats with and without azotemia and in response to treatment with amlodipine besylate.
J Vet Intern Med 28 (1): 144-153.
- Jung S and Kittleson M D (2011):
The effect of atenolol on NT-proBNP and troponin in asymptomatic cats with severe left ventricular hypertrophy because of hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study.
J Vet Intern Med 25 (5): 1044-1049.
- Kaissling B, Bachmann S and Kriz W (1985):
Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment.
Am J Physiol 248 (3): F374-F381.

Käyhty S (2021):

Biomarker NT-proBNP and its clinical utility in cats—literature review and description of the use of NT-proBNP analysis in cats at the small animal clinic of Estonian University of Life Sciences. Dissertation, Eesti Maaülikool Estonia.

Khalil M (2019):

Herz und Gefäße.

Pädiatrie, Springer, Berlin, Heidelberg: 453-483.

Kiatsilapanan A and Surachetpong S D (2020):

Assessment of left atrial function in feline hypertrophic cardiomyopathy by using two-dimensional speckle tracking echocardiography.

BMC Vet Res 16 (1): 344.

Kim J-Y, Lee S-W, Lee S-G, Suh S I and Hyun C (2017):

Pulmonic stenosis with atrial septal defect in a Siamese cat.

Korean J Vet Res 57 (1): 63-66. DOI: 10.14405/kjvr.2017.57.1.63.

Kimura Y, Fukushima R, Hirakawa A, Kobayashi M and Machida N (2016):

Epidemiological and clinical features of the endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy in cats: a review of 41 cases.

J Vet Med Sci 78 (5): 781-784. DOI: 10.1292/jvms.15-0373.

King J N, Martin M, Chetboul V, Ferasin L, French A T, Strehlau G, Seewald W, Smith S G, Swift S T and Roberts S L (2019):

Evaluation of benazepril in cats with heart disease in a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial.

J Vet Intern Med 33 (6): 2559-2571.

Kirbach B, Schober K, Oechtering G and Aupperle H (2000):

Diagnostik von Herzmuskelschäden bei Katzen mit stumpfen Thoraxtraumen über biochemische Parameter im Blut.

Tierarztl Prax Ausg G Großtiere Nutztiere 28: 25-33.

Kirchner K A, Kotchen T A, Galla J and Luke R G (1978):

Importance of chloride for acute inhibition of renin by sodium chloride.

Am J Physiol 235 (5): F444-F450.

Klatt P, Muschaweck R, Bossaller W, Magerkurth K O and Vanderbeke O (1975):

Method of collecting urine and comparative investigation of quantities excreted by cats and dogs after administration of furosemide.

Am J Vet Res 36 (7): 919-923.

Kobayashi T, Sakamoto N and Fuse S. (2014).

Z score calculator of coronary arterial diameter.

Abgerufen am 14.08.2022 um 14:31 Uhr, von <http://raise.umin.jp/zsp/calculator/>.

Kochie S L, Schober K E, Rhinehart J, Winter R L, Bonagura J D, Showers A and Yildez V (2021):

Effects of pimobendan on left atrial transport function in cats.

J Vet Intern Med 35 (1): 10-21.

- Kost L, Glaus T, Diana A and Toaldo M B (2021):
Effect of a single dose of pimobendan on right ventricular and right atrial function in 11 healthy cats.
J Vet Cardiol 37: 52-61.
- Kupfer S and Kosovsky J D (1965):
Effects of cardiac glycosides on renal tubular transport of calcium, magnesium, inorganic phosphate, and glucose in the dog.
J Clin Invest 44 (7): 1132-1143.
- Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J, Androulakis A E, Mellas P, Kelepeshis G A and Gialafos J E (1998):
Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
Circulation 97 (14): 1342-1347.
- Langhorn R, Kieler I, Koch J, Christiansen L and Jessen L (2018):
Symmetric dimethylarginine in cats with hypertrophic cardiomyopathy and diabetes mellitus.
J Vet Intern Med 32 (1): 57-63.
- Langhorn R, Willesen J, Tarnow I, Kjølgaard-Hansen M and Koch J (2016):
Cardiac troponin I in three cat breeds with hypertrophic cardiomyopathy.
Vet Rec 178 (21): 532.
- Lau W C, Gurbel P A, Watkins P B, Neer C J, Hopp A S, Carville D G, Guyer K E, Tait A R and Bates E R (2004):
Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance.
Circulation 109 (2): 166-171.
- Leier C V, Dei Cas L and Metra M (1994):
Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia.
Am Heart J 128 (3): 564-574.
- Litster A L and Buchanan J W (2000):
Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats.
J Am Vet Med Assoc 216 (2): 210-214.
- Liu M, Köster L S, Fosgate G T, Chadwick C C, Sanz-González Í, Eckersall P D, Wotton P R and French A T (2020):
Cardiovascular-renal axis disorder and acute-phase proteins in cats with congestive heart failure caused by primary cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 34 (3): 1078-1090. DOI: 10.1111/jvim.15757.
- Liu Q, Li D, Berger A E, Johns R A and Gao L (2017):
Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis.
Sci Rep 7 (1): 11957. DOI: 10.1038/s41598-017-12289-4
- Liu S-K (1977):
Pathology of feline heart diseases.
Vet Clin North Am 7 (2): 323-339.

- Loon N R, Wilcox C S and Unwin R J (1989):
Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy.
Kidney Int 36 (4): 682-689.
- López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M and Díez J (2007):
Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure.
J Am Coll Cardiol 50 (9): 859-867.
- Loughran K A, Rush J E, Rozanski E A, Oyama M A, Larouche-Lebel É and Kraus M S (2019):
The use of focused cardiac ultrasound to screen for occult heart disease in asymptomatic cats.
J Vet Intern Med 33 (5): 1892-1901.
- Lowenhaupt E, Schulman M and Greenberg D (1950):
Basic histologic lesions of magnesium deficiency in the rat.
Arch Pathol 49: 427-433.
- Lu T L, Côté E, Kuo Y W, Wu H H, Wang W Y and Hung Y W (2021):
Point-of-care N-terminal pro B-type natriuretic peptide assay to screen apparently healthy cats for cardiac disease in general practice.
J Vet Intern Med 35 (4): 1663-1672. DOI: 10.1111/jvim.16156.
- Lukowicz T, Fischer M, Hense H, Döring A, Stritzke J, Riegger G, Schunkert H and Luchner A (2005):
BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy.
Eur J Heart Fail 7 (4): 525-531.
- Lupinacci L and Puschett J B (1988):
An examination of the site and mechanism of action of torasemide in man.
J Clin Pharmacol 28 (5): 441-447.
- Macdonald K A, Kittleson M D, Larson R F, Kass P, Klose T and Wisner E R (2006):
The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure.
J Vet Intern Med 20 (5): 1093-1105.
- Macgregor J M, Rush J E, Laste N J, Malakoff R L, Cunningham S M, Aronow N, Hall D J, Williams J and Price L L (2011):
Use of pimobendan in 170 cats (2006–2010).
J Vet Cardiol 13 (4): 251-260.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M (1998):
Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction.
Am Heart J 135 (5): 825-832.
- Manthey T (2019):
EKG-Veränderungen bei herzkranken Katzen-unter besonderer Berücksichtigung des Kammerkomplexes. Dissertation, FU Berlin.

Maron M S, Olivotto I, Betocchi S, Casey S A, Lesser J R, Losi M A, Cecchi F and Maron B J (2003):

Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy.

N Engl J Med 348 (4): 295-303.

Martinez-Rodriguez R, Garcia Lorenzo J, Bellido Peti J, Palou Redorta J, Gomez Ruiz J J and Villavicencio Mavrich H (2007):

[Loop diuretics and ototoxicity].

Actas Urol Esp 31 (10): 1189-1192. DOI: 10.1016/s0210-4806(07)73785-3.

Mcdonald R (2016):

Use of Torasemide in Cats for Congestive Heart Failure.

ECVIM-CA Congress, Goteborg, Sweden, 08.-10.09.2016.

Menaut P, Connolly D, Volk A, Pace C, Luis Fuentes V, Elliott J and Syme H (2012):

Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats.

J Small Anim Pract 53 (12): 673-678.

Mital S, Loke K E, Slater J P, Addonizio L, Gersony W M and Hintze T H (1999):

Synergy of amlodipine and angiotensin-converting enzyme inhibitors in regulating myocardial oxygen consumption in normal canine and failing human hearts.

Am J Cardiol 83 (12): 92-98.

Miura M, Sugimura K, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R and Oikawa T (2016):

Prognostic Impact of Loop Diuretics in Patients With Chronic Heart Failure—Effects of Addition of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and β -Blockers—.

Circ J 80 (6): 1396-1403. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0216.

Mobile Health Knowledge - Echocardiography. (2022).

Mitral Regurgitation Jet Area.

Abgerufen am 14.08.2022 um 14:46 Uhr, von

<https://www.mhealthknowledge.org/echocardiography/info-fnu.html>.

Murphy L A, Wang M L, O'malley B, Schrope D P, Allen J W, Chapel E H, Russell N J, Zimmerman S A, Sloan C Q and Nakamura R K (2022):

A multi-center prospective evaluation of owner medication adherence for feline cardiovascular disease in the referral setting.

J Vet Cardiol 43: 1-9.

Muschaweck R and Hajdu P (1964):

[The Salidiuretic Effect of 4-Chloro-N-(2-Furfurylmethyl)-5-Sulfamoylanthranilic Acid].

Arzneimittelforschung 14: 44-47.

Naik P, Malati T, Ratnakar K, Naidu M and Rajasekhar A (1999):

Cardioprotective effect of magnesium chloride in experimental acute myocardial infarction.

Indian J Exp Biol 37 (2): 131-137.

Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S-I, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T and Nakao K (1995):

Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an.

J Clin Invest 96 (3): 1280-1287.

- Nemzek J, Kruger J, Walshaw R and Hauptman J (1994):
Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats.
J Am Vet Med Assoc 205 (1): 65.
- Nies A S, Gal J, Fadul S and Gerber J G (1983):
Indomethacin-furosemide interaction: the importance of renal blood flow.
J Pharmacol Exp Ther 226 (1): 27-32.
- Oishi N, Talaska A E and Schacht J (2012):
Ototoxicity in dogs and cats.
Vet Clin North Am Small Anim Pract 42 (6): 1259-1271. DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.08.005.
- Oldach M S, Ueda Y, Ontiveros E S, Fousse S L, Harris S P and Stern J A (2019):
Cardiac effects of a single dose of pimobendan in cats with hypertrophic cardiomyopathy; a randomized, placebo-controlled, crossover study.
Front Vet Sci 6: 15.
- Oldach M S, Ueda Y, Ontiveros E S, Fousse S L, Visser L C and Stern J A (2021):
Acute pharmacodynamic effects of pimobendan in client-owned cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy.
BMC Vet Res 17 (1): 1-13.
- Oyama M A, Peddle G D, Reynolds C A and Singletary G E (2011):
Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure.
J Vet Cardiol 13 (4): 287-292. DOI: 10.1016/j.jvc.2011.10.001.
- Paige C F, Abbott J A, Elvinger F and Pyle R L (2009):
Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats.
J Am Vet Med Assoc 234 (11): 1398-1403.
- Paulin A, Schneider M, Dron F and Woehrlé F (2016):
A pharmacokinetic/pharmacodynamic model capturing the time course of torasemide-induced diuresis in the dog.
J Vet Pharmacol Ther 39 (6): 547-559. DOI: 10.1111/jvp.12316.
- Payne J, Borgeat K, Connolly D, Boswood A, Dennis S, Wagner T, Menaut P, Maerz I, Evans D and Simons V (2013):
Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Intern Med 27 (6): 1427-1436.
- Payne J, Luis Fuentes V, Boswood A, Connolly D, Koffas H and Brodbelt D (2010):
Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005).
J Small Anim Pract 51 (10): 540-547.
- Payne J R, Brodbelt D C and Fuentes V L (2015):
Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study).
J Vet Cardiol 17: S244-S257.
- Peacock Iv W F, De Marco T, Fonarow G C, Diercks D, Wynne J, Apple F S and Wu A H (2008):
Cardiac troponin and outcome in acute heart failure.
N Engl J Med 358 (20): 2117-2126.

Peddle G D, Singletary G E, Reynolds C A, Trafny D J, Machen M C and Oyama M A (2012): Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 14 (1): 253-259. DOI: 10.1016/j.jvc.2012.01.003.

Pelligand L, Guillot E, Geneteau A, Guyonnet J, Magnier R, Elliott J, Peyrou M and Jacobs M (2020): Population pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling of torasemide and furosemide after oral repeated administration in healthy dogs. *Front Vet Sci* 7: 151.

Petrič A D, Perovič A, Švara T and Dovč P (2019): Aortic Stenosis in Dogs and Cats: Past, Present and Future. *Aortic Stenosis-Current Perspectives*, IntechOpen. 10.5772/intechopen.84891

Petus M (2015): 26-week target animal safety study of torasemide for oral administration in dogs., ISEMID® Marketing Authorisation File, CEVA Santé Animale.

Pion P D, Kittleson M D, Rogers Q R and Morris J (1987): Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science* 237 (4816): 764-768.

Poissonnier C, Ghazal S, Passavin P, Alvarado M-P, Lefort S, Trehieu-Sechi E, Saponaro V, Barbarino A, Delle Cave J and Marchal C-R (2020): Tolerance of torasemide in cats with congestive heart failure: a retrospective study on 21 cases (2016–2019). *BMC Vet Res* 16 (1): 1-11.

Potter B M, Ames M K, Hess A and Poglitsch M (2019): Comparison between the effects of torsemide and furosemide on the renin-angiotensin-aldosterone system of normal dogs. *J Vet Cardiol* 26: 51-62. DOI: 10.1016/j.jvc.2019.11.003.

Prieto-Ramos J, Mcnaught K and French A T (2016): The novel use of intravenous pimobendan and oral torasemide in a cat with congestive heart failure secondary to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Rec Case Rep* 4 (1). DOI: 10.1136/vetreccr-2015-000273.

Ramos L W F, Murad N, Goto E, Antônio E L, Silva J A, Tucci P F and Carvalho A C (2009): Ischemia/reperfusion is an independent trigger for increasing myocardial content of mRNA B-type natriuretic peptide. *Heart Vessels* 24 (6): 454-459. DOI: 10.1007/s00380-009-1148-z
Rayssiguier Y (1984): Role of magnesium and potassium in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Magnesium* 3 (4-6): 226-238.

Rehsia N S and Dhalla N S (2010): Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure. *Exp Clin Cardiol* 15 (4): e86-e95.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C and Potocki M (2009):
Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays.
N Engl J Med 361 (9): 858-867.

Resnick L M, Gupta R K and Laragh J H (1984):
Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations.
Proc Natl Acad Sci U S A 81 (20): 6511-6515.

Roche-Catholy M, Paepe D, Devreese M, Broeckx B J, Woehrlé F, Schneider M, De Salazar Alcala A G, Hellemans A and Smets P (2022):
Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of orally administered torasemide in healthy cats.
J Vet Intern Med 36 (5): 1782-1791. DOI: 10.1111/jvim.16500.

Roche-Catholy M, Van Cappellen I, Locquet L, Broeckx B J, Paepe D and Smets P (2021):
Clinical relevance of serum electrolytes in dogs and cats with acute heart failure: A retrospective study.
J Vet Intern Med 35 (4): 1652-1662.

Roush G C, Kaur R and Ernst M E (2014):
Diuretics: a review and update.
J Cardiovasc Pharmacol Ther 19 (1): 5-13.

Rush J, Freeman L, Brown D and Smith Jr F (1998):
The use of enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy.
J Am Anim Hosp Assoc 34 (1): 38-41.

Rush J E, Freeman L M, Fenollosa N K and Brown D J (2002):
Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999).
J Am Vet Med Assoc 220 (2): 202-207.

Rybak L P (1993):
Ototoxicity of loop diuretics.
Otolaryngol Clin North Am 26 (5): 829-844.

Sangster J, Panciera D, Abbott J, Zimmerman K and Lantis A (2014):
Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats.
J Vet Intern Med 28 (2): 465-472.

Sangster J K, Panciera D L and Abbott J A (2013):
Cardiovascular effects of thyroid disease.
Compend Contin Educ Vet 35 (7): E5.

Sassnau R (2005):
Epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz der feline Hyperthyreose. Dissertation, LMU München.

Sayer M, Atkins C, Fujii Y, Adams A, Defrancesco T and Keene B (2009):
Acute effect of pimobendan and furosemide on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs.
J Vet Intern Med 23 (5): 1003-1006.

- Schlatter E, Greger R and Weidtke C (1983):
Effect of "high ceiling" diuretics on active salt transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. Correlation of chemical structure and inhibitory potency.
Pflugers Arch 396 (3): 210-217. DOI: 10.1007/BF00587857.
- Schober K E, Rush J E, Luis Fuentes V, Glaus T, Summerfield N J, Wright K, Lehmkuhl L, Wess G, Sayer M P and Loureiro J (2021):
Effects of pimobendan in cats with hypertrophic cardiomyopathy and recent congestive heart failure: Results of a prospective, double-blind, randomized, nonpivotal, exploratory field study.
J Vet Intern Med 35 (2): 789-800.
- Schober K E, Zientek J, Li X, Fuentes V L and Bonagura J D (2013):
Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Cardiol 15 (2): 93-104.
- Schrope D P (2015):
Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats.
J Vet Cardiol 17 (3): 192-202.
- Schulz N, Güssow A, Bauer N and Moritz A (2018):
Magnesium bei Hund und Katze–physiologische Aspekte, Messung und Störungen im Magnesiumhaushalt.
Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 46 (01): 21-32.
- Seller R H, Cangiano J, Kim K E, Mendelssohn S, Brest A N and Swartz C (1970):
Digitalis toxicity and hypomagnesemia.
Am Heart J 79 (1): 57-68.
- Senzaki H, Kamiyama M, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Katogi T and Kyo S (2008):
Efficacy and safety of torasemide in children with heart failure.
Arch Dis Child 93 (9): 768-771.
- Silverman S J, Stern J A and Meurs K M (2012):
Hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat: a retrospective evaluation of clinical presentation and heritable etiology.
J Feline Med Surg 14 (4): 246-249.
- Sleeper M M, Clifford C A and Laster L L (2001):
Cardiac troponin I in the normal dog and cat.
J Vet Intern Med 15 (5): 501-503.
- Sleeper M M, O'donnell P, Fitzgerald C and Papich M G (2019):
Pharmacokinetics of furosemide after intravenous, oral and transdermal administration to cats.
J Feline Med Surg 21 (10): 882-886.
- Sleeper M M, Roland R and Drobatz K J (2013):
Use of the vertebral heart scale for differentiation of cardiac and noncardiac causes of respiratory distress in cats: 67 cases (2002-2003).
J Am Vet Med Assoc 242 (3): 366-371. DOI: 10.2460/javma.242.3.366.

- Snyder P S, Sadek D and Jones G L (2001):
Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension.
J Vet Intern Med 15 (1): 52-56.
- Sogame Y, Okano K, Hayashi K, Uchida T and Tsuda Y (1996):
Urinary excretion profile of torasemide and its diuretic action in dogs.
J Pharm Pharmacol 48 (4): 375-379.
- Spahn H, Knauf H and Mutschler E (1990):
Pharmacokinetics of torasemide and its metabolites in healthy controls and in chronic renal failure.
Eur J Clin Pharmacol 39 (4): 345-348.
- Sugimoto K, Aoki T and Fujii Y (2020):
Effects of atenolol on left atrial and left ventricular function in healthy cats and in cats with hypertrophic cardiomyopathy.
J Vet Med Sci 82 (5): 546-552. DOI: 10.1292/jvms.19-0670.
- Swedberg K, Kjeksus J and Group C T S (1988):
Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).
Am J Cardiol 62 (2): 60A-66A. DOI: 10.1016/s0002-9149(88)80087-0
- Syme H M, Barber P J, Markwell P J and Elliott J (2002):
Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation.
Journal of the American Veterinary Medical Association 220 (12): 1799-1804.
- Tag T L and Day T K (2008):
Electrocardiographic assessment of hyperkalemia in dogs and cats.
J Vet Emerg Crit Care 18 (1): 61-67. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2007.00268.x.
- Taillefer M and Di Fruscia R (2006):
Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: a prospective, blinded, controlled study.
Can Vet J 47 (5): 437.
- Takase H and Dohi Y (2014):
Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro BNP and their relationship.
Eur J Clin Invest 44 (3): 303-308.
- Taugner F (2001):
Stimulation of the Renin–Angiotensin System in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy.
J Comp Pathol 125 (2-3): 122-129.
- Taylor S S, Sparkes A H, Briscoe K, Carter J, Sala S C, Jepson R E, Reynolds B S and Scansen B A (2017):
ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of hypertension in cats.
J Feline Med Surg 19 (3): 288-303. DOI: 10.1177/1098612X17693500.
- The Solvd Investigators (1990):
Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)—rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction.
Am J Cardiol 66 (3): 315-322.

Thomas W P, Gaber C E, Jacobs G J, Kaplan P M, Lombard C W, Vet M, Moise N S and Moses B L (1993):

Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat.

J Vet Intern Med 7 (4): 247-252.

Tidholm A, Ljungvall I, Michal J, Häggström J and Höglund K (2015):

Congenital heart defects in cats: a retrospective study of 162 cats (1996–2013).

J Vet Cardiol 17: S215-S219.

Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley B K, Noser J A, Cataliotti A, Costello-Boerrigter L C, Chen H H and Burnett Jr J C (2002):

Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases.

Circ Res 91 (12): 1127-1134.

Uchida T, Hayashi K, Kido H and Watanabe M (1992a):

Diuretic action of the novel loop diuretic torasemide in the presence of angiotensin II or endothelin-1 in anaesthetized dogs.

J Pharm Pharmacol 44 (1): 39-43.

Uchida T, Hayashi K, Suzuki Y and Matsumura Y (1991a):

Effects of torasemide on renal haemodynamics and function in anaesthetized dogs.

Clin Exp Pharmacol Physiol 18 (7): 497-504.

Uchida T, Kido H, Yamanaga K, Okita M and Watanabe M (1992b):

A novel loop diuretic, torasemide, inhibits thromboxane A₂-induced contraction in the isolated canine coronary artery.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 45 (2): 121-124.

Uchida T, Ohtaki Y, Kido H and Watanabe M (1991b):

Diuretic profile of a novel loop diuretic torasemide in rats and dogs.

Drugs Exp Clin Res 17 (6): 293-298.

Uchida T, Yamanaga K, Kido H, Ohtaki Y and Watanabe M (1994):

Diuretic and vasodilating actions of torasemide.

Cardiology 84 Suppl 2: 14-17. DOI: 10.1159/000176452.

Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H and Watanabe M (1991c):

Anti-aldosteronergic effect of torasemide.

Eur J Pharmacol 205 (2): 145-150. DOI: 10.1016/0014-2999(91)90812-5.

Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U and Ishikawa Y (2003a):

The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats.

Journal of Veterinary Medical Science 65 (10): 1057-1061. DOI: DOI 10.1292/jvms.65.1057.

Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U and Ishikawa Y (2003b):

The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats.

J Vet Med Sci 65 (10): 1057-1061.

- Van Hoek I M, Laxalde J, Connolly D J, Rush J E and Freeman L M (2021):
Echocardiographic, morphometric and biomarker changes in female cats followed from 6 to 24 months of life.
J Feline Med Surg 23 (4): 278-286.
- Von Engelhardt W, Breves, G, Diner, M Und Gäbel, G (2015):
Physiologie der Haustiere
5., vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart: Enke Verlag -
ISBN 978-3-8304-1268-7.
- Wang T H, Bhatt D L and Topol E J (2006):
Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity.
Eur Heart J 27 (6): 647-654.
- Weglicki W B, Phillips T M, Freedman A M, Cassidy M M and Dickens B F (1992):
Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin.
Mol Cell Biochem 110 (2): 169-173.
- Whalley G, Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards A M, Earle N, Poppe K K, Guazzi M, Macin S M and Komajda M (2012):
Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis.
Eur J Heart Fail 14 (10): 1139-1146. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs099.
- Wilcox C S, Mitch W E, Kelly R A, Skorecki K, Meyer T W, Friedman P A and Souney P F (1983):
Response of the kidney to furosemide: I. Effects of salt intake and renal compensation.
J Lab Clin Med 102 (3): 450-458.
- Winter M D, Giglio R F, Berry C R, Reese D J, Maisenbacher H W and Hernandez J A (2015):
Associations between 'valentine' heart shape, atrial enlargement and cardiomyopathy in cats.
J Feline Med Surg 17 (6): 447-452.
- Woodfield J A (1995):
Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group the cove study group.
J Vet Intern Med 9 (4): 243-252.
- Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto M and Hayashi T (2003):
Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure.
Circulation journal 67 (5): 384-390.
- Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A and Pitt B (2000):
Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES).
Circulation 102 (22): 2700-2706.

Anhang

Fragebogen Patientenbesitzer

1. Ihr Name:

Wir benötigen diese Information lediglich, um Ihre Antworten einem konkreten Fall zuzuordnen. Alle Angaben werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt.

- Text...

2. Der Name Ihrer Katze:

Wir benötigen diese Information lediglich, um Ihre Antworten einem konkreten Fall zuzuordnen. Alle Angaben werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt.

- Text...

3. Wie lange hat Ihre Katze die in der Klinik für kleine Haustiere verschriebenen Herzmedikamente wie verordnet erhalten?

Wählen Sie eine Antwort

- Die Medikamente wurden dauerhaft wie verschrieben verabreicht.
- Die Medikamente wurden verändert.
- Die Medikamente wurden abgesetzt.

4. Wenn ja, welches der folgenden Medikamente wurde verändert?

Wählen Sie eine oder mehr Antworten

- Furosemid (Tablettenname Furotab oder Dimazon)
- Torasemid (Tablettenname Upcard)
- Ein anderes Medikament:

5. Wenn ein Medikament abgesetzt oder eine Dosierung verändert wurde, wann und wie?

Hier genügt eine kurze Antwort in Stichworten.

- Text...

6. Wie geht es Ihrer Katze aktuell?

Wählen Sie eine Antwort

- Sehr gut
- Gut
- Mäßig
- Schlecht
- Meine Katze ist in der Zwischenzeit eingeschlafert worden.
- Meine Katze ist in der Zwischenzeit verstorben.

7. Falls Ihre Katze seit der letzten Vorstellung in unserem Hause verstorben oder eingeschlafert worden sein sollte – wann war dies?

Diese Information ist besonders wichtig. Hier wären wir Ihnen für die Auswertung für ein möglichst genaues Datum dankbar.

Datum

8. Und aus welchem Grund?

Log eine Verschlechterung der Herzerkrankung vor oder führte eine andere Erkrankung dazu?

- Text...

Referenzbereiche Laboruntersuchungen

Tabelle 30 - Blutbild Referenzbereiche

Parameter	Referenzbereich
WBC	6 – 11 $10^9/l$
RBC	5 – 10 $10^{12}/l$
HGB	9 - 15 g/dl
HCT	30 – 44 %
MCV	40 – 55 fl
MCH	13 – 16 pg
MCHC	31 – 36 g/dl
PLT	180 – 550 $10^9/l$

Tabelle 31 - Blutchemie Referenzbereiche

Parameter	Referenzbereich
Natrium	145 – 158 mmol/l
Kalium	3,6 – 4,8 mmol/l
Glukose	5 – 10 mmol/l
Harnstoff	5 – 11,3 mmol/l
Calcium	2,3 – 3 mmol/l
ALT	0 – 70 U/l
AP	0 – 76 U/l
AST	0 – 30 U/l
Protein	57 – 78 g/l
Albumin	26 – 40 g/l
Bilirubin	0 – 3,4 $\mu\text{mol}/l$
Phosphor	0,9 – 1,9 mmol/l
Chlorid	110 – 130 mmol/l
Kreatinin	53 – 168 $\mu\text{mol}/l$
Magnesium	0,65 – 0,93 mmol/l

Tabelle 32 – Externe Laborwerte Referenzbereich

Parameter	Referenzbereich
T4	0,9 – 2,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$
SDMA	0 -14 $\mu\text{g}/\text{dl}$
NT-proBNP	< 270 pmol/l
Troponin I	< 0,06 ng/ml

Tabelle 33 - Eingesetzte Medikamente

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Handelsname
ACE-Hemmer	Ramipril	Vasotop® 0,625 mg Vasotop® 1,25 mg Vasotop® 2,5 mg
	Imidapril	Prilium® 75 mg (25 mg/ml) Prilium® 150 mg (25 mg/ml)
ACE-Hemmer/ Aldosteronantagonist	Benazepril/ Spironolacton	Cardalis® 2,5/20 mg Cardalis® 5/40 mg
Aldosteronantagonisten	Spironolacton	Prilactone Next® 50 mg Prilactone Next® 100 mg
Antithrombotika	Clopidogrel	Clopidogrel® 75 mg
	Acetylsalicylsäure	Herz-ASS® 50 mg
β-Blocker	Atenolol	Atenolol® 25 mg
Calciumkanalblocker	Amlodipin	Amodip® 1,25 mg
Calciumsensitizer	Pimobendan	Vetmedin® 1,25 mg (Kautabletten) Vetmedin® 2,5 mg (Kautabletten) Vetmedin® 5 mg (Kautabletten)
Herzglykoside	Metildigoxin	Lanitop mite® 0,05 mg
Kaliumsubstitution	Kaliumglukonat	Kaliumglukonat Albrecht® (2 mmol/g)
	Kaliumchlorid	Rekawan Retardkapseln® 600 mg Kalinor Retardkapseln® 600 mg
Schleifendiuretika	Furosemid	Diuren® 50 mg/ml Furotab® 10 mg Furotab® 40 mg
	Torasemid	Torem® 10 mg/ 2 ml Upcard® 0,75 mg Upcard® 3 mg Upcard® 7,5 mg
Thyreostatika	Thiamazol	Felimazole® 1,25 mg Felimazole® 2,5 mg Felimazole® 5 mg

Publikationen

Posterbeitrag

1) Hartmann, A.; Skrodzki, M. (2022):

„Torasemid im Vergleich zu Furosemid zur Therapie der chronischen Herzerkrankung bei der Katze.“

68.Jahreskongress DKG-DVG

Berlin – 13.10.-15.10.2022

2) Hartmann, A.; Skrodzki, M. (2023):

„Vergleich des Einflusses von Torasemid und Furosemid auf ausgewählte Parameter bei der herzkranken Katze.“

31. Jahrestagung DVG, Fachgruppe Innere Medizin und klinische Labordiagnostik (Innlab)

Göttingen – 03.02.-04.02.2023

Interessenskonflikte

Im Rahmen dieser Arbeit bestehen keine Interessenskonflikte durch Zuwendungen Dritter.

Danksagung

Zunächst danke ich Frau PD Dr. Marianne Skrodzki für die Überlassung des Themas, die hervorragende Ausbildung und Betreuung sowie unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Danken möchte ich weiterhin den Tierärzten und Tierärztinnen und den Labormitarbeiterinnen der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin sowie den Mitarbeitenden von Laboklin und idexx für ihre Mithilfe bei Sammlung und Betreuung der Patienten und Proben sowie deren Archivierung, Versand und Verarbeitung.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. Marcus Doherr für die fachliche Beratung und Unterstützung in allen statistischen Belangen sowie Frau Dr. Mechthild Ladwig-Wiegard für die Beratung in allen tierversuchskundlichen Bereichen danken.

Besonders möchte ich zudem meinen Eltern, meiner Schwester, Micha und Vicky für ihre immerwährende mentale Unterstützung, Ermutigung sowie die unzähligen Gespräche und Stunden der Ablenkung während der Erstellung dieser Arbeit als auch darüber hinaus danken.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 15.02.2023

Alisa Hartmann



9 783967 292039

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-203-9