

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

**Studien zur Behandlung der felines Hyperthyreose mit auf Core-Multishell (CMS)  
Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Daniel Böhm**

Tierarzt

aus Perleberg

Berlin 2022

Journal-Nr.: 4323

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler  
**Erster Gutachter:** Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn  
**Zweiter Gutachter:** Prof. Dr. Sonja Bröer  
**Dritter Gutachter:** Univ.-Prof. Dr. Rudolf Staufenberg

Deskriptoren (nach CAB- Thesaurus): cats, hyperthyroidism, thiamazole, thyroid antagonists, ointments, therapy, cutaneous application

Tag der Promotion: 21.01.2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	3
2.1. Physiologie der Schilddrüse.....	3
2.1.1 Anatomie/Histologie der Schilddrüse.....	3
2.1.2 Physiologie.....	4
2.1.3 Schilddrüsenhormone.....	4
2.1.4 Regulation der Schilddrüsenhormone.....	5
2.1.5 Biologische Wirkungen der Schilddrüsenhormone.....	5
2.2. Hyperthyreose.....	6
2.2.1 Epidemiologie.....	6
2.2.2 Pathogenese der Hyperthyreose.....	7
2.2.3 Ektopisches Schilddrüsengewebe.....	8
2.2.4 Ätiologie.....	8
2.2.5 Anamnese und Klinik.....	10
2.2.6 Palpation der Schilddrüse.....	12
2.2.7 Laborbefunde.....	13
2.2.7.1 Blutbild.....	13
2.2.7.2 Klinische Chemie.....	13
2.2.8 Hormonbestimmungen und Funktionstests.....	14
2.2.9 Weiterführende Untersuchungen.....	19
2.2.9.1 Sonographie.....	19
2.2.9.2 Szintigraphie.....	19
2.3. Behandlungsmöglichkeiten.....	20
2.3.1 Thyreostatika.....	20
2.3.1.1 Orale Thyreostatika.....	21
2.3.1.2 Dermale Thyreostatika.....	22
2.3.1.3 Nebenwirkungen von Thyreostatika.....	26
2.3.2 Iodarmes Futter.....	27
2.3.3 Thyreidektomie.....	28

2.3.4 Radioiodtherapie.....	28
2.3.5 Nierenfunktion und Therapie der Hyperthyreose.....	29
2.3.6 Begleitende Therapie.....	30
2.3.7 Prognose.....	30
2.4 Nanocarrier.....	30
3. Material und Methoden.....	34
3.1 Studie 1: Pilotstudie.....	34
3.2 Studie 2: Feldstudie.....	36
4. Studie 1: Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der felines Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe.....	42
5. Studie 2: Behandlung felines Hyperthyreose mit Thiamazol - Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen Nanocarrier- Formulierung gegenüber der oralen Standardtherapie.....	55
6. Diskussion.....	69
6.1 Studie 1.....	69
6.1.1 Schlussfolgerung.....	73
6.2 Studie 2.....	77
6.2.1 Schlussfolgerung.....	88
7. Zusammenfassung.....	90
8. Summary.....	93
9. Literaturverzeichnis.....	95
10. Publikationsverzeichnis.....	116
10.1 Originalartikel.....	116
10.2 Vorträge.....	116
10.3 Poster.....	117
10.4 Veröffentlichte Abstracts nach Vortrag oder Posterpräsentation.....	117
11. Danksagung.....	119
12. Interessenkonflikte.....	120
13. Selbständigkeitserklärung.....	121

## Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CMS	Core-Multishell
D-Gr	dermale Gruppe
DIT	Diiodtyrosin
ESS	Euthyroid-Sick-Syndrom
fT4	freies Thyroxin
fT3	freies Triiodthyronin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
hPG Amine	aminierte hyperverzweigte Polyglycerole
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
MCV	Mean Corpuscular Volume
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIT	Monoiodtyrosin
NTIS	Non-Thyroidal-Illness-Syndrom
O-Gr	orale Gruppe
PCV	Packed Cell Volume
PEG	Polyethylen-Glycol
PEI	Polyethylenimine
PLO	Pluronic Lecithin Organogel
PP	Per Protocol
PTU	Propylthiouracil
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Technetium-Per technetat
TBG	Thyroxinbindendes-Globulin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon

TSH

Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich verschiedener Studien zur transdermalen Behandlung von hyperthyreoten Katzen mit Thiamazol.....	25
Tabelle 2: Erweiterter Vergleich verschiedener Studien zur transdermalen Behandlung von hyperthyreoten Katzen mit Thiamazol unter Einbeziehung der eigenen Studiendaten, die während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit erhoben wurden.....	89

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Nanocarriers (Böhm et al. 2020).....	31
Abbildung 2: Grafische Darstellung der hypo-, eu- und hyperthyreoten T4-Bereiche.....	38
Abbildung 3: Fließschema zur Dosiswahl und -anpassung bei der dermalen Behandlung.....	39
Abbildung 4: Fließschema zur Dosiswahl und -anpassung bei der oralen Behandlung.....	40
Abbildung 5: Besitzerfragebogen.....	41
Abbildung 6: Verlauf der T4-Konzentrationen bei Partnerkatzen und Kontrollgruppe.....	74
Abbildung 7: Dosierapplikator.....	75
Abbildung 8: Anwendung des Dosierapplikators bei der Katze.....	76
Abbildung 9: Tagesdosisverteilung.....	80
Abbildung 10: Auswertung Besitzerfragebogen zum Fressverhalten.....	83
Abbildung 11: Auswertung Besitzerfragebogen zum Verhalten.....	85
Abbildung 12: Auswertung Besitzerfragebogen zur Applikation.....	87



## 1. Einleitung

Die feline Hyperthyreose ist die häufigste endokrinologische Erkrankung der Katze und dies mit weltweit steigender Prävalenz (McLean et al. 2014). Es stehen verschiedene Therapieoptionen wie Thyreostatika, Radioiodtherapie, Thyreoidektomie und iodarme Futterdiäten zur Verfügung (Carney et al. 2016). Die Wahl der Therapie wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. So spielen Ko-Morbiditäten wie Herzinsuffizienz des Patienten, die Behandlungskosten und Verfügbarkeit der Therapie für den Besitzer und Erfahrungen des Tierarztes eine Rolle bei der Entscheidung der Behandlung. Obwohl die Radioiodtherapie immer wieder als Therapie der Wahl empfohlen wird (Peterson 2006, Carney et al. 2016), gaben laut einer englischen Umfrage 65,7% (n = 630) der praktizierenden Tierärzte an, die Anwendung von Thyreostatika zu bevorzugen (Caney 2013). Außerdem kann eine medikamentöse Behandlung den Zeitraum zu einer bevorstehenden Thyreoidektomie bzw. Radioiodtherapie überbrücken und die Bewertung der Nierenfunktion hinsichtlich einer durch Hyperthyreose maskierten Niereninsuffizienz erleichtern (Carney et al. 2016).

Die am häufigsten verwendeten Arzneistoffe aus der Gruppe der Thyreostatika sind Thiamazol und seine Vorstufe Carbimazol. Typischerweise werden Thyreostatika oral verabreicht. Hierbei kommt es bei 10–20% der Katzen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Erbrechen (Daminet et al. 2014). Zusätzlich fällt es fast 40% der Katzenbesitzer schwer, die oralen Medikamente regelmäßig zu verabreichen (Caney 2013). Eine Alternative gegenüber oralen Behandlungen sind transdermale Formulierungen. Hierbei wird die Formulierung auf die nicht behaarte Ohrmuschelinnenseite der Katze aufgetragen. Um den Wirkstofftransport über die Haut zu verbessern, wurden experimentell bisher zwei verschiedene Formulierungen genutzt: Pluronic Lecithin Organogel (PLO) und Polyethylen-Glycol (PEG) (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Hill et al. 2011, Boretti et al. 2013a, Boretti et al. 2013b). Der Therapieerfolg variierte in verschiedenen Studien in den ersten 4 Wochen zwischen 30 und 66,7% (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Boretti et al. 2013a, Boretti et al. 2013b). Da Thiamazol lipophile Eigenschaften besitzt, könnte die Emulsion mit PLO nicht das passende Vehikel für eine transdermale Formulierung sein. Die transdermale Formulierung PEG enthält Penetrationsverstärker, um die Absorption des Wirkstoffs Thiamazol über die Haut zu steigern (Hill et al. 2011, Hill

et al. 2014). Jedoch wirken Hautpenetrationsverstärker wie Pyrrolidone oder DMSO langfristig hautschädigend (Dreher et al. 1996, Ogiso et al. 2000).

Xu et al. (2007) und Khandare et al. (2012) beschrieben „nanosized drug delivery systems“, kurz Nanocarrier, denen großes Potential zugesprochen wird, den transdermalen Wirkstofftransport zu optimieren und dabei ohne Penetrationsverstärker auszukommen. Kuchler et al. (2009) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die dort eingesetzten Nanocarrier die Penetration durch das Stratum corneum bis in die Dermis verstärkten. Durch den amphiphilen Charakter der Nanocarrier wurden sie zum universell einsetzbaren Vehikel, denn sie können sowohl hydro- als auch lipophile Moleküle transportieren (Boreham et al. 2014, Lukowiak et al. 2015, Palmer et al. 2016). Daher eignen sie sich ebenfalls, um den Wirkstoff Thiamazol aufzunehmen und bei der Behandlung der felines Hyperthyreose eingesetzt zu werden.

Ziele der vorliegenden Studien waren, die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuartigen dermalen Formulierung vom Typ amphiphile, dendritische Kern-Multischalen-Nanocarrier (CMS Nanocarrier) zu bewerten. Als Wirkstoff wurde Thiamazol verwendet.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Physiologie der Schilddrüse**

#### **2.1.1 Anatomie/Histologie der Schilddrüse**

Die Schilddrüse der Katze liegt kaudal vom Kehlkopf der Luftröhre an (Höhe 7.–10. Trachealspange), mit der sie durch lockeres Bindegewebe verbunden ist. Die Schilddrüse besteht aus einem linken und rechten Lappen, die selten durch einen nur 1–2 mm breiten drüsengewebigen Isthmus miteinander verbunden sein können (Ferguson 2019). Ihre Blutversorgung erhält die Schilddrüse über die aus der A. carotis communis abzweigenden A. thyreoidea craniales und der schwächeren A. thyreoidea caudalis. Die vegetative Innervation der Schilddrüse erfolgt durch sympathische Fasern aus dem Ggl. cervicale craniale. Die parasymphatischen Fasern erreichen die Schilddrüse über den N. laryngeus cranialis und N. laryngeus caudalis recurrens. Das innere Epithelkörperchen liegt medial, an der Trachea zugewandten Seite der Schilddrüse und befindet sich innerhalb des Schilddrüsenparenchyms. Das äußere Epithelkörperchen liegt am Kaudalrand der Schilddrüse (Ferguson 2019).

Bei gesunden Katzen ist die Schilddrüse nicht ertastbar. Der Referenzbereich für die Größe eines Schilddrüsenlappens bei morphologisch unauffälligen Katzen liegt bei 10-20 mm in der Länge und 4-8 mm in der Breite (Ferguson 2019). Körpergewicht, Geschlecht, Kastrationsstatus und Lebensalter der Katzen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Größe der Schilddrüse (Kurzke 2001). In einer Untersuchung von Reese et al. (2002) konnte keine Abhängigkeit zwischen Schilddrüsengröße und Körpermasse festgestellt werden.

Die Schilddrüse selbst ist von einer Bindegewebskapsel umgeben. Von hier aus ziehen Bindegewebssepten mit Gefäßen und Nerven ins Innere des Organs, die es in unregelmäßige Läppchen teilen (Liebich 2009). Das Parenchym der Läppchen besteht aus Follikeln, die Kolloid enthalten. Die Follikel werden von einem einschichtigen Epithel (Thyreozyten) begrenzt. Sie sind von einer Basalmembran, retikulären Fasern und einem engmaschigen Netz aus Kapillaren, deren Endothel fenestriert ist, umgeben. Während der Speicherphase füllt das Produkt der Epithelzellen, das Kolloid, die Follikel. Das begrenzende Epithel ist flach und sekretorisch inaktiv. In der Reabsorptions- und Sekretionsphase nehmen die Thyreozyten eine iso- bis hochprismatische Form an (Liebich 2009).

### **2.1.2 Physiologie**

In der Schilddrüse finden sich zwei funktionelle Zelltypen – die Follikel­epithel­zellen (Thyreozyten) und die parafollikulären C-Zellen. Die Thyreozyten produzieren die Hormone Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3). Ausgangssubstanz für die Synthese sind Iodid und das Glykoprotein Thyreoglobulin, welches zahlreiche Tyrosinreste enthält und in den Thyreozyten synthetisiert wird. Zum Bereitstellen des Iodids werden Iodidionen aktiv aus dem Blut gegen ein Konzentrationsgefälle durch einen Natrium-Iodid-Symporter in die Thyreozyten transportiert. Bei der Sekretion des Thyreoglobulins ins Follikellumen wird zeitgleich durch eine außenmembran-ständige Peroxidase das Iod auf die Tyrosylreste des Thyreoglobulins übertragen. Dies geschieht an Position 3 (Monoiodtyrosin, MIT) oder Position 3 und 5 (Diiodytyrosin, DIT) des Phenolrings des Tyrosins. Anschließend erfolgt die Kopplungsreaktion, bei der entweder zwei Diiodytyrosin-Moleküle zu Tetraiodthyronin (Thyroxin) oder ein Mono- mit einem Diiodytyrosinrest zu Triiodthyronin kondensieren (Ferguson 2019). Das mit T3 oder T4 gekoppelte Thyreoglobulin wird als Kolloid im Follikellumen gespeichert. Zur Freisetzung der Schilddrüsenhormone werden zunächst Teile des Schilddrüsenkolloids durch Endozytose in die Thyreozyten aufgenommen. Die Vesikel verschmelzen mit Lysosomen zu Phagolysosomen, in denen das Thyreoglobulin proteolytisch abgebaut wird. Dabei werden Thyroxin und Triiodthyronin freigesetzt und gelangen durch einfache Diffusion ins Blut (Liebich 2009).

Die C-Zellen befinden sich in kleinen Gruppen entweder in der Follikelwand oder zwischen den Follikeln und produzieren das Calcitonin.

### **2.1.3 Schilddrüsenhormone**

T3 und T4 leiten sich von der Aminosäure Tyrosin ab. Zwei iodierter Tyrosine bilden die nicht-proteinogene Aminosäure Thyronin, die an ihrem aromatischen Ring an drei (T3) oder vier (T4) Positionen iodiert ist. Triiodthyronin und Thyroxin unterscheiden sich chemisch also in ihrer Anzahl der Iodatome. Beide Hormone sind schlecht wasserlöslich und können sich deshalb reversibel an Proteine binden. Eine Besonderheit der Katzen ist, dass sie im Gegensatz zu anderen Tierarten wie Hund, Rind oder Schwein nahezu kein Thyroxinbindendes-Globulin (TBG) besitzen. Die Schilddrüsenhormone der Katze binden hauptsächlich an Transthyretin (Ferguson 2018). Mit mehr als 99% macht der proteingebundene Anteil der Schilddrüsenhormone den größten Anteil der Fraktion im Blut aus. Das Verhältnis von T4:T3 im Blut liegt bei 50:1. T3 kann leichter in Zellen eindringen,

da es nur locker an seine Plasmaproteine gebunden und damit auch biologisch deutlich wirksamer als T4 ist. T3 entsteht vornehmlich im Blut durch die Deiodierung von T4. Der geringe Anteil an T3 und T4 im Blut, der nicht an Plasmaproteine gebunden ist, wird freies T4 (fT4) oder freies T3 (fT3) genannt und stellt die aktive Form der Hormone dar. Nur die freie Fraktion der Schilddrüsenhormone kann in die Zellen übertreten, an Rezeptoren innerhalb der Zellen binden und direkt auf die Transkription einwirken (Ferguson 2019).

#### **2.1.4 Regulation der Schilddrüsenhormone**

Die hormonelle Aktivität der Schilddrüse unterliegt einem neuroendokrinen Mechanismus durch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) wird im Hypothalamus gebildet, gelangt in den Hypophysenvorderlappen und bindet dort an spezifische Membranrezeptoren. Dadurch wird die Bildung und Sekretion des Thyreoidea-stimulierenden-Hormons (Thyreotropin, TSH) angeregt (Nelson und Cox 2010).

TSH bindet an den TSH-Rezeptor der Follikelepithelzellen und stimuliert über die Hormonbiosynthese und Expression des Natrium-Iodid-Symporters die Iodaufnahme. Außerdem steigert TSH die Durchblutung und stimuliert das Wachstum der Schilddrüse bzw. des Follikelepithels (Meinecke und Huber 2015).

Die Freisetzung des TRH und TSH unterliegt einer negativen Rückkopplung durch steigende Konzentrationen des freien (biologisch) aktiven T3 und T4. Auch TSH wirkt als kurze Rückkopplungsschleife negativ auf die Freisetzung von TRH im Hypothalamus (Ferguson 2019).

Auch das zur Verfügung stehende Iod beeinflusst neben diesen Regelkreisen die Schilddrüsenfunktion. Erhöhte Iod-Plasmaspiegel (übermäßige Zufuhr) vermindern die Iodaufnahme in die Schilddrüsenfollikel und Hormonsynthese (durch Hemmung der Iodisation) in der Schilddrüse, wodurch eine massive Hormonsekretion verhindert wird (Ferguson 2019).

#### **2.1.5 Biologische Wirkungen der Schilddrüsenhormone**

Die Schilddrüsenhormone entfalten ihre Wirkung im gesamten Organismus. Sie sorgen für eine Steigerung des Stoffwechsel-Grundumsatzes, des Sauerstoffverbrauchs und der Wärmeproduktion (Meinecke und Huber 2015). Weiterhin werden die Aktivität der

Darmmotorik gesteigert, die Kohlenhydratresorption aus dem Darm angeregt und die Glykogenolyse in Muskel und Leber stimuliert. Auch das Fettdepot wird mobilisiert (Lipolyse), was einen Anstieg der freien Fettsäuren im Blut zur Folge hat.

Schilddrüsenhormone erhöhen die Empfindlichkeit des Organismus für Adrenalin, was sich in einem höheren Blutdruck und höherer Herzfrequenz äußern kann. Bei Feten führen die Hormone zu einer Reifung des Nervensystems (Meinecke und Huber 2015).

Calcitonin ist als Parathormonantagonist am Kalziumstoffwechsel beteiligt. Die Sekretion findet hypophysenunabhängig durch die Kalziumkonzentration im Blut statt (Ferguson 2019).

## **2.2. Hyperthyreose**

Die feline Hyperthyreose ist eine krankhafte Überfunktion der Schilddrüse, die durch eine übermäßige Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen verursacht wird. Dies ruft Wirkungen auf zahlreiche Funktionen des Stoffwechsels und der Organe des Körpers hervor. Die Schilddrüsenüberfunktion gilt mittlerweile als wichtigste und am häufigsten diagnostizierte endokrine Störung bei der älteren Katze (Sassnau 2006, Peterson 2012b, McLean et al. 2014, Vaske et al. 2016a, Carney et al. 2016).

### **2.2.1 Epidemiologie**

Die feline Hyperthyreose wurde erstmals Ende der 1970er Jahre in den USA beschrieben (Holzworth et al. 1980, Peterson et al. 1981a). Seit Entdeckung der Hyperthyreose stieg die Inzidenz der Erkrankung. In einer retrospektiven Auswertung (etwa 170.000 Fälle) der Veterinary Medical Database (VMDB) von neun Instituten in den USA lag die Inzidenz der Hyperthyreose 1978-1982 noch bei 1 von 1000 Katzen, in den Jahren 1993-1997 waren es bereits 28 von 1000 Katzen, die von Tierärzten untersucht wurden (Edinboro et al. 2004).

Fast jede zehnte Katze, die älter als 10 Jahre ist, erkrankt an einer Hyperthyreose (Peterson 2012b, Carney et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse liefern Studien zu den Prävalenzen aus anderen Ländern: Südafrika, Japan 8,9%, Portugal 9,0%, Deutschland 11,4% und Polen 20,1% (Miyamoto et al. 2002, Sassnau 2006, Gójska-Zygnier et al. 2014, Dias und Horspool 2015, McLean et al. 2017). Dabei liegt das durchschnittliche Alter der Katzen bei Auftreten der Erkrankung bei 13 Jahren (Spanne 2 bis 23 Jahre) (Peterson et al. 2016a).

Mehrere Studien berichteten von einer Geschlechtsdisposition für weibliche Katzen (Edinboro et al. 2004, Olczak et al. 2005, Köhler et al. 2016). In einer Studie waren hingegen vermehrt männliche Katzen vertreten (Broussard et al. 1995).

### **2.2.2 Pathogenese der Hyperthyreose**

Primär geht die feline Hyperthyreose von der Schilddrüse selbst (autonom) und nur in seltenen Fällen von Hypothalamus oder Hypophyse aus (Peterson 2019a). Bei 98% der betroffenen Katzen liegt ursächlich ein Adenom oder eine noduläre Hyperplasie eines (30%) oder beider (70%) Schilddrüsenlappen zugrunde (Holzworth et al. 1980, Gerber et al. 1994, Wakeling et al. 2007). Nur bei 2% der Fälle wurden histopathologisch Karzinome nachgewiesen (Turrel et al. 1988, Naan et al. 2006, Hibbert et al. 2009). Weiterhin nimmt die Prävalenz von Karzinomen während der Behandlungsdauer mit Thiamazol zu, insbesondere wenn keine kurative Therapie der Hyperthyreose erfolgt (z.B. bei einer längerfristigen Behandlung mit Thyreostatika). In einer Untersuchung stieg über eine Behandlungsdauer von 4 Jahren der Anteil von hyperthyreoten Katzen mit Karzinomen auf etwa 20% (Peterson und Broome 2012a). So scheint im Krankheitsverlauf zumindest bei einigen Katzen mit Schilddrüsenüberfunktion eine Transformation von Adenomen hin zu Karzinomen der Schilddrüse möglich zu sein (Hibbert et al. 2009, Peterson et al. 2016a). Eine Hyperthyreose ausgehend von Adenomen und nodulären Hyperplasien (morphologische Veränderungen) entwickelt sich langsam und kontinuierlich. Essentiell für die Entstehung der Hyperthyreose ist die autonome Funktion der Thyreozyten und der damit verbundenen Entkopplung von den neuroendokrinen Regelmechanismen. Die autonomen Thyreozyten entwickeln die Eigenschaft, auch in Abwesenheit von TSH weiter Schilddrüsenhormone zu produzieren. Anfänglich wird durch das negative Feedback der vermehrt freigesetzten Schilddrüsenhormone auf Hypothalamus und Hypophyse die TSH-Konzentration im Blut gesenkt. Dadurch reduziert sich die Hormonproduktion und -freisetzung im nicht autonomen Schilddrüsen Gewebe. In diesem Stadium der subklinischen Hyperthyreose liegt die Schilddrüsenhormonkonzentration noch im Referenzbereich (Peterson 2019a). Durch die zunehmende Hormonproduktion des autonomen Gewebes entsteht die klinisch manifeste Hyperthyreose mit Schilddrüsenhormonkonzentrationen über dem Referenzbereich.



### **2.2.3 Ektopisches Schilddrüsengewebe**

Im sich entwickelnden Embryo werden die Follikelzellen der Schilddrüse vom Endoderm des Schlunddarmes rekrutiert und migrieren vom Pharynx nach kaudal, wobei der Ductus thyreoglossus zurückbleibt (Brehm 2019). Die C-Zellen der Schilddrüse entstehen aus der vierten Schlundtasche und vereinigen sich mit der Schilddrüsenanlage. Die Schilddrüse steigt in der weiteren Entwicklung entlang der Mittellinie des Foramen caecum an der Basis der primordialen Zunge bis zur Herzbasis ab (Ohri et al. 1994, Fagman und Nilsson 2011).

Die Reste des Ductus thyreoglossus oder eine abnormale Migration der Schilddrüse können zur Entstehung von ektopischen Schilddrüsengeweben führen. Ektopisches Schilddrüsengewebe wurde bei gesunden Katzen in Nachbarschaft zum Zungengewebe nachgewiesen (Patnaik et al. 2000, Reed et al. 2011). Auch bei zahlreichen hyperthyreoten Katzen lassen sich funktionell vermehrt aktive Schilddrüsengewebe außerhalb der Schilddrüse nachweisen (Naan et al. 2006, Harvey et al. 2009, Peterson und Broome 2014). In einer Studie hatten 9 von 101 hyperthyreoten Katzen ektopisches Schilddrüsengewebe (Naan et al. 2006). In einer weiteren Studie, in der 120 hyperthyreote Katzen mittels Szintigraphie untersucht wurden, zeigten sich bei etwa 20% der Katzen im Bereich des Thorax Areale mit Schilddrüsengewebe oder hyperplastischem Schilddrüsengewebe (Harvey et al. 2009). Peterson und Broome (2014) analysierten die Szintigraphien von 2096 hyperthyreoten Katzen und wiesen Schilddrüsengewebe bei 282 (13,5%) am Brustkorbeingang und bei 115 (5,5%) im Thorax nach. Zusätzlich fanden sich bei 81 (3,9%) der Katzen zum Beispiel linguales oder mediastinales ektopisches Schilddrüsengewebe.

### **2.2.4 Ätiologie**

Bisher konnte noch keine exakte Ätiologie aufgezeigt werden, jedoch werden mehrere auslösende Faktoren diskutiert: Alter, Iodmangel, Isoflavone (im Katzenfutter), Phtalate wie Bisphenol A (innere Beschichtung einiger Futterdosen), polybromierte Diphenylether (PBDE) (Flammschutzmittel in Möbeln), Antiparasitika, Katzenstreu, Pestizide und Herbizide (Aufnahme über Trinkwasser) (Edinboro et al. 2004, Olczak et al. 2005, Wakeling et al. 2009, McLean et al. 2014, Bree et al. 2018).

Die Entstehung einer Hyperthyreose durch eine Autoimmunerkrankung wie Morbus Basedow des Menschen konnte bei Katzen ausgeschlossen werden. Hier binden gegen



den TSH-Rezeptor gerichtete Antikörper im Schilddrüsengewebe, was durch die intrinsische Aktivität der Antikörper am Rezeptor zu einer Überstimulierung dieser führt und eine Steigerung der Schilddrüsenhormonsekretion zur Folge hat (Peterson et al. 1987, Nguyen 2002). In einer Studie hatten von 29 Katzen 34% Schilddrüsen-Autoantikörper und 14% antinukleäre Antikörper (Kennedy und Thoday 1984). In weiteren Untersuchungen konnte aber gezeigt werden, dass hohe Mengen zirkulierender Antikörper keine Auswirkungen auf die Induktion einer Hyperthyreose haben (Peterson et al. 1987). Genetische Faktoren könnten die Suszeptibilität beeinflussen, so haben Siam- und Himalaya-Katzen sowie andere reinrassige Katzen (Birma- und Burma Katzen) ein geringeres Risiko, an einer Schilddrüsenüberfunktion zu erkranken als domestizierte Kurz- und Langhaarkatzen (Kass et al. 1999, Olczak et al. 2005, Köhler et al. 2016). Die Fütterung von kommerziellem Dosenfutter für Katzen erhöht ebenfalls das Risiko für eine Schilddrüsenüberfunktion (Kass et al. 1999, Martin et al. 2000, Edinboro et al. 2004, Olczak et al. 2005, Wakeling et al. 2009). Hierbei scheinen Zutaten wie Fisch, Leber und Innereien sowie die Verpackung (Dosen mit Plastikauskleidung und Deckel) einen besonderen Einfluss zu haben (Edinboro et al. 2004, Köhler et al. 2016). Auch die schwankenden Iodkonzentrationen im Dosenfutter scheinen die Entstehung der Schilddrüsenüberfunktion zu begünstigen (Kyle et al. 1994, Edinboro et al. 2010, Edinboro et al. 2013). Zudem können qualitativ schlechte Proteine wie polyphenolische Sojaisoflavone im Katzenfutter die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse negativ beeinflussen, indem sie das Enzym zur Konvertierung von T4 in die aktive T3 Form hemmen und zur Ausbildung eines Kropfes führen (Gerber et al. 1994, Doerge und Sheehan 2002). Bisphenol A, das als Weichmacher ein Auskleidungsbestandteil von Dosen sein kann, führt durch seine strukturelle Ähnlichkeit zu Schilddrüsenhormonen zur Dysfunktion der Schilddrüse, da es ein Schilddrüsenhormon-Rezeptor-Antagonist ist (Peterson 2012b, Mizukawa et al. 2016). Ebenfalls wurde eine ähnlich negative Wirkung durch Bestandteile in Katzenstreu genannt (Edinboro et al. 2004, Welshons et al. 2006, Mensching et al. 2012, McLean et al. 2014). Andere in der Umgebung von Katzen vorhandene chemische Verbindungen (Pestizide) oder Antiparasitika zur lokalen Anwendung können die Schilddrüsenfunktion stören (Kass et al. 1999, Peterson und Ward 2007). Allerdings wurde kein spezifisches Antiparasitikum oder Inhaltsstoff identifiziert (Olczak et al. 2005). Epidemiologische Studien haben weitere verdächtige Substanzen ermittelt, die im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hyperthyreose stehen. Zu diesen zählen zum

Beispiel Pestizide und Herbizide, Phenole, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Perchlorate, PCB und Polyvinyle. Ein Kontakt findet durch das Futter, Trinkwasser und in der Umwelt statt (Kass et al. 1999, Peterson und Ward 2007, Diamanti-Kandarakis et al. 2009). Neuere Studien untersuchten den Einfluss von Flammschutzmitteln wie Polybromierte Diphenylether (PBDE), die vor fast 40 Jahren häufig in vielen Kunststoffen, Textilien und Möbeln eingesetzt wurden (Dye et al. 2007, Mensching et al. 2012, Chow et al. 2015). Interessanterweise korrespondieren die ersten Fälle der felines Hyperthyreose mit der Einführung von Flammschutzmitteln (Holzworth et al. 1980). PBDE stehen im Verdacht, als Goitrogene über eine TSH Stimulation oder als direkte Mitogene zu wirken (Mensching et al. 2012, Norrgran et al. 2015, Guo et al. 2016, Norrgran et al. 2017, Poutasse et al. 2019).

Ein höherer Anteil von Wohnungskatzen, vermehrtes Füttern von kommerziellen Alleinfuttermitteln für Katzen, eine längere Lebenserwartung und Umgebungschemikalien könnten zusammengefasst als veränderte Haltungsbedingungen für Katzen seit den 1970er Jahren die Prävalenz beeinflussen.

### **2.2.5 Anamnese und Klinik**

Die Hyperthyreose führt zu einer gesteigerten Stoffwechsellage. Dabei sind Schwere der Symptome und das klinische Bild je nach Dauer der Erkrankung verschieden stark ausgeprägt.

Das häufigste Symptom ist der graduelle Gewichtsverlust der Katze, der bei 92% der Patienten beobachtet wird und über Monate hin zur Kachexie führen kann (Peterson et al. 2016b). Die erhöhte Konzentration der zirkulierenden Schilddrüsenhormone führt zu Lipolyse, erhöhtem Energie- und Proteinumsatz. Mit dieser katabolen Stoffwechsellage kommt es zu einem Gewichtsverlust (Mullur et al. 2014).

Weiterhin zeigen 55% der hyperthyreotenen Katzen eine vermehrte Futteraufnahme bzw. Polyphagie, um den erhöhten basalen Energiebedarf zu decken (Peterson et al. 2016b). Katzen, die hingegen Inappetenz oder Anorexie zeigen, haben eine mehrmonatige polyphagische Phase hinter sich und sind zusätzlich durch Gewichtsverlust, Muskelatrophie und Schwäche auffällig. Andere Ursachen für Inappetenz können Begleit- oder Folgeerkrankungen (Ko-Morbiditäten) wie Arrhythmien, Herzversagen, Nierenerkrankungen, Pankreatitis, Diabetes mellitus oder Neoplasien sein (Nussbaum et al. 2015, Puig et al. 2015, Watson et al. 2018).

Die Hyperthyreose hat ebenfalls Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und führt zu Vomitus (47%), Malabsorption (mit oder ohne Diarrhoe) und größerem Kotvolumen (21%) (Peterson et al. 2016b). Die Ursache für Diarrhoe findet sich in der Hypermotilität des Gastrointestinaltraktes sowie verkürzten Magenentleerungs- und Darmpassagezeiten (Schlesinger et al. 1993). Der Grund für das regelmäßige Erbrechen können neben der Polyphagie und daraus resultierenden Magenüberladung auch die hohe Konzentration der Schilddrüsenhormone und deren Wirkung auf die Chemorezeptortriggerzone sein (Rosenthal et al. 1976).

Weiterhin sind 41% der hyperthyreoten Katzen durch Hyperaktivität oder andere Verhaltensweisen wie (nächtliche) Unruhe, Nervosität, Vokalisieren, Aggressivität oder gesteigertes Spielverhalten auffällig (Peterson et al. 2016b). Diese Wirkungen werden durch die Interaktion der Schilddrüsenhormone mit dem Nervensystem und der Aktivierung des Sympathikus hervorgerufen (Meeking 2005, Syme 2007).

An Polyurie und Polydipsie (PU/PD) leiden 33% der hyperthyreoten Katzen (Peterson et al. 2016b). Neben der gesteigerten Glomerulären Filtrationsrate (GFR) kann auch eine Nierenerkrankung zu diesen Symptomen führen. Da die GFR im Zuge der Schilddrüsenüberfunktion gesteigert ist, können die Nierenwerte wie Kreatinin und Harnstoff auch selbst bei Katzen mit Nierenerkrankungen im Referenzbereich liegen. Diese „Maskierung“ einer Nierenerkrankung bei unbehandelten hyperthyreoten Katzen ermöglicht keine sichere Aussage, ob die Symptome wie PU/PD durch eine zugrundeliegende Nierenerkrankung hervorgerufen werden (Syme 2007, Vaske et al. 2016a, Peterson et al. 2018a).

Verschiedene respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Polypnoe, Maulatmung und Hecheln wurden besonders bei Stresszuständen beobachtet (Peterson et al. 1983, Thoday und Mooney, 1992).

Weitere Befunde können ein stumpfes oder struppiges Haarkleid, Muskeltremor, Ataxie, Anfälle oder Ventroflexion des Halses durch Kaliummangel sein. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zeigen die Katzen Inaktivität und Lethargie (Miller et al. 2019).

Bei der klinischen Untersuchung ist bei über 98% der hyperthyreoten Katzen eine vergrößerte Schilddrüse ertastbar (Peterson et al. 2016b). Weiterhin haben die Schilddrüsenhormone direkte (positiv-chronotrope und -inotrope Wirkung am Herzen) und indirekte (Dilatation der peripheren Gefäße) Auswirkungen auf kardiovaskuläre Funktionen (Sangster et al. 2013). Typische Befunde sind Tachykardie, Galopprrhythmus und systolische Herzgeräusche (Grad I-III/VI) (Miller et al. 2019). Veränderungen am

Herzmuskel durch vermehrte Belastung (linksventrikuläre Hypertrophie, Verdickung des Ventrikelseptums, Dilatation von linkem Atrium und Ventrikel) können durch die antithyreoidale Therapie reversibel sein (Syme 2007, Sangster et al. 2013).

Unter Bluthochdruck leiden etwa 10-25% der hyperthyreoten Katzen (Jepson 2011, Williams et al. 2013, Taylor et al. 2017). Klinisch können Nasenbluten, Darmblutungen und Netzhautblutungen bis hin zur Netzhautablösung entstehen.

### **2.2.6 Palpation der Schilddrüse**

Eine vergrößerte Schilddrüse ist häufig bei hyperthyreoten Katzen palpierbar. Der Anteil der Katzen mit tastbarer Schilddrüse wird je nach Studie zwischen 60% und 98% angegeben (Peterson et al. 2012b, Boretti et al. 2013b, Peterson et al. 2016b, Bree et al. 2018).

Die unveränderte Schilddrüse liegt dorsolateral der Trachea, unterhalb der Glottis. Eine Vergrößerung der Schilddrüse kann ertastet werden, sofern eine Ausdehnung nach ventrolateral stattfand. Die vergrößerte Schilddrüse sinkt aufgrund ihres Gewichts Richtung äußerer vorderer Thoraxapertur (Miller et al. 2019). Für die Untersuchung wird der Kopf der sitzenden Katze leicht nach oben gestreckt. Daumen und Zeigefinger liegen je einer Seite der Trachea an. Der Untersucher „fährt“ vom Kehlkopf aus nach kaudal Richtung Brustkorbeingang und achtet auf das Hindurchrutschen eines verschieblichen, subkutanen Knotens (Peterson 2013). Ein negativer Tastbefund bedeutet jedoch nicht, dass keine Schilddrüsenveränderung vorliegt, da die vergrößerte Schilddrüse durch ihr Eigengewicht nach innen „gezogen“ werden kann (Peterson und Broome 2014). Allerdings ist auch die Palpation einer Umfangsvermehrung an der ventralen Halsseite nicht pathognomonisch für eine Hyperthyreose, da bei euthyreoten Katzen vereinzelt kleine Schilddrüsenknoten ertastet werden können (Boretti et al. 2009). Das Schilddrüsengewebe dieser Katzen unterliegt möglicherweise frühen adenomatösen, noch nicht aktiven Veränderungen, die später zur klinisch ausgeprägten Hyperthyreose führen (Peterson 2013). Differenzialdiagnostisch können Lymphknoten, Hyperplasie der Nebenschilddrüsen bei Patienten mit Nierenerkrankung, Abszesse, Granulome, Speicheldrüsenveränderungen oder Zysten vorkommen (Norsworthy et al. 2002, Miller et al. 2017, Miller et al. 2019).

## **2.2.7 Laborbefunde**

### **2.2.7.1 Blutbild**

Hämatologische Veränderungen bei Hyperthyreose sind nicht spezifisch und meist ohne klinische Bedeutung. Ein Stressleukogramm ist die häufigste Auffälligkeit des Blutbilds betreffend. Im Allgemeinen setzt sich diese Leukozytose aus einer Neutrophilie, Lymphopenie und Eosinopenie zusammen (Shiel und Mooney 2007, Mooney et al. 2019). Eine Erhöhung des PCV (Packed Cell Volume), MCV (Mean Corpuscular Volume), Hämoglobins und der Erythrozyten kann ebenfalls beobachtet werden. Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind der vermehrte Sauerstoffverbrauch, Steigerung der Erythropoetinsynthese und adrenerge Wirkung der Schilddrüsenhormone auf das Knochenmark (Shiel und Mooney 2007, Mooney 2019). Da es zur Erhöhung der Bildungsrate und Verkürzung der Reifungszeit von Erythrozyten kommt, zirkulieren vermehrt makrozytäre Erythrozyten. Dies begründet den Anstieg des PCV bei gleichbleibenden Erythrozytenzahlen und Hämoglobinkonzentrationen.

### **2.2.7.2 Klinische Chemie**

Abnormalitäten der klinischen Chemie beinhalten häufig eine Erhöhung der Leberenzymaktivität (ALT, AST, ALP) (Meeking 2005, Mooney 2019). Mindestens ein Leberenzym ist bei über 90% der hyperthyreoten Katzen erhöht, wobei der Anstieg von Leberenzymen und Schilddrüsenhormonkonzentration miteinander korrelieren: Je höher die Leberenzym-Aktivität, desto höher auch der T4-Wert bzw. desto stärker ausgeprägt ist die Hyperthyreose (Mooney 2019). Zumeist sind die Veränderungen gering- oder mittelgradig und nicht durch ein primäres Leberproblem bedingt (Berent et al. 2007). Der Anstieg der Leberenzyme kann durch eine hepatische Hypoxie, Dysfunktion oder direkte toxische Effekte der Schilddrüsenhormone auf die Leber hervorgerufen werden (Meeking, 2005). Die Aktivität der Leberenzyme normalisieren sich unter der Therapie der Hyperthyreose häufig wieder (Mooney 2019).

Bei etwa 2-10% der unbehandelten hyperthyreoten Katzen kann eine milde Azotämie diagnostiziert werden, da es sich häufig um ältere Katzen handelt (Williams et al. 2010, Peterson et al. 2018a).

Sofern die hyperthyreoten Katzen nicht gleichzeitig an einer Nierenerkrankung leiden, ist die Serumkreatininkonzentration im Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Katzen hingegen niedrig, was auf eine höhere glomeruläre Filtrationsrate und reduzierte Muskelmasse im hyperthyreoten Zustand zurückzuführen ist (Peterson et al. 2016b,

Watson et al. 2018, Mooney et al. 2019). Je schwerer eine Hyperthyreose ausgeprägt ist (höherer T4), desto stärker kann der Kreatininwert abgesenkt werden (Watson et al. 2018). Folglich entwickeln viele hyperthyreote Katzen nach einer erfolgreichen anti-thyroidalen Behandlung, die mit einer Normalisierung der GFR sowie Körpergewichtszunahme verbunden ist, eine Azotämie (Williams et al. 2010). Momentan gibt es keinen verfügbaren Test, der sicher vorhersagen kann, welche hyperthyreoten Katzen an einer maskierten Nierenerkrankung leiden (Vaske et al. 2016a). Anzumerken ist, dass eine zugrundeliegende Azotämie vor Therapiebeginn mit einer signifikant niedrigeren Lebenserwartung im Vergleich zu nicht-azotämischen hyperthyreoten Katzen verbunden ist (Williams et al. 2010).

Eine Hyperphosphatämie ohne eine Azotämie tritt mit bis zu 40% der hyperthyreoten Katzen relativ häufig auf (Mooney et al. 2019). Es werden verschiedene Gründe für die Hyperphosphatämie aufgrund der Hyperthyreose diskutiert: Erhöhung des Knochenmetabolismus und Stimulation der renalen Resorption von Phosphat (Williams et al. 2012, Mooney 2019).

Bei hyperthyreoten Katzen sind die Fruktosaminkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Katzen niedriger (erhöhter Protein-Turnover) (Mooney 2019).

Bei bis zu 40% der Katzen liegt der im Blut gemessene Cobalamingehalt unterhalb des Referenzbereichs (Cook et al. 2011, Geesaman et al. 2016). Allerdings spiegelt dieser Wert nicht den zellulär verfügbaren Anteil oder einen funktionellen Cobalaminmangel wider. Ein funktioneller Mangel geht mit einem Anstieg der Methylmalonsäure einher, der bei unbehandelten hyperthyreoten Katzen nicht beobachtet wurde, sodass der erniedrigte Cobalaminwert klinisch nicht relevant ist. Mit der Behandlung der Hyperthyreose steigt auch der Cobalaminwert wieder in den Referenzbereich an (Geesaman et al. 2016).

Eine mikrobiologische Urinuntersuchung bei asymptomatischen Katzen mit Hyperthyreose ist nach neueren Studien nicht mehr notwendig. Eine Hyperthyreose ist kein Risikofaktor für subklinische bakterielle Harnblaseninfektionen (Peterson et al. 2020c).

### **2.2.8 Hormonbestimmungen und Funktionstests**

Die von der Schilddrüse synthetisierten aktiven Metaboliten sind Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3), wobei T4 das sezernierte Hauptprodukt darstellt. Der überwiegende Anteil (> 99%) der zirkulierenden Schilddrüsenhormone ist an Plasmaproteine gebunden.



Nur eine geringe Menge ( $< 0,1\%$ ) des T4 gehört zur freien, ungebundenen und damit metabolisch aktiven Fraktion. Der Anteil des freien T4 beträgt circa 1% (Mooney 2019).

### *Totales-Thyroxin*

Die Bestimmung der Totalen-Thyroxin-Konzentration eignet sich durch die hohe Sensitivität (90%) und Spezifität (nahe 100%) sehr gut zur Bestätigung der Diagnose und ist das Mittel der Wahl (Peterson 2013, Boretti et al. 2019). Die Serum-T4-Konzentrationen sind bei 90- 95% der hyperthyreoten Katzen erhöht (Peterson 2013, Mooney 2019). Der T4-Wert der übrigen hyperthyreoten Katzen liegt im mittleren bis oberen Referenzbereich. Dies trifft vor allem auf Katzen zu, die während der Messung erkrankt oder sogar nur leicht erkrankt waren (Peterson 2013). Extrathyreoidale Erkrankungen können die Schilddrüsenhormonkonzentrationen durch Beeinflussung von Hormonproduktion, Metabolismus und Elimination absenken, wobei eine veränderte Proteinbindung der Hormone eine entscheidende Rolle spielt. Dies wird als „Euthyroid-Sick-Syndrom“ (ESS) oder „Non-Thyroidal-Illness-Syndrom“ (NTIS) bezeichnet und resultiert in falsch niedrigen Werten bei der T4-Bestimmung (Shiel und Mooney 2007, Wakeling et al. 2008, Peterson 2013, Peterson et al. 2020a). Zugrunde liegende Erkrankungen sind zum Beispiel Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Hepatopathien, Neoplasien, Hyperadrenokortizismus oder auch medikamentöse Auswirkungen durch Glukokortikoide und Phenobarbital (Mooney 2019). In einer prospektiven Querschnittsstudie zeigten Peterson et al. (2020a), dass 23% der Katzen mit NTIS T4- und T3-Konzentrationen unterhalb des Referenzbereichs aufwiesen. Weiterhin waren T4- und T3-Werte der erkrankten Katzen signifikant niedriger im Vergleich zu den gesunden Katzen. In einer anderen Studie fiel der Anteil von euthyreoten, erkrankten Katzen mit erniedrigter T4-Konzentration mit 38% (n = 221) noch höher aus (Peterson et al. 2001). Im Umkehrschluss können auch erkrankte, hyperthyreote Katzen im Referenzbereich liegen, da ihr T4-Wert durch eine Erkrankung beeinflusst wird und dadurch abfällt (Mooney 2019). So zeigten McLaughlin et al. (1993), dass sich die T4-Konzentrationen von Katzen mit Hyperthyreose während der Erkrankung im Referenzbereich befanden und nach Genesung wieder in den hyperthyreoten Bereich anstiegen. Diese Untersuchungen machen deutlich, dass extrathyreoidale Erkrankungen zu einem Abfall der T4-Konzentration führen können. Erkrankte Katzen mit T4-Konzentrationen im oberen Referenzbereich sollten nach Genesung erneut untersucht werden.

Weiterhin können Schwankungen der T4-Konzentration von Tag zu Tag die Diagnose und Bestätigung einer Hyperthyreose erschweren. Dies gilt besonders für mild hyperthyreote Katzen, deren T4-Werte im oberen oder nur knapp über dem Referenzbereich liegen. So kann der T4-Wert dieser Katzen tagesabhängig wiederholt im Referenzbereich liegen (okkulte Hyperthyreose). Dabei gibt es keinen zirkadianen Rhythmus der Schilddrüsenhormone, um einen günstigen Tageszeitpunkt für eine Messung abzuleiten (Shiel und Mooney 2007). Bei etwa 10% der hyperthyreoten Katzen und 40% der Katzen mit früher oder milder Hyperthyreose liegt der T4-Wert im Referenzbereich (Peterson 2013).

Die Interpretation einer T4-Wertmessung sollte immer die Anamnese und klinische Symptome mit einbeziehen. Die sichere Diagnose einer Schilddrüsenüberfunktion kann gestellt werden, wenn sich Anamnese, klinische Symptome und ein deutlich erhöhter T4-Wert vereinen lassen. Die Höhe des gemessenen T4-Wertes korreliert mit der Schwere der Erkrankung: Je höher der T4-Wert, desto ausgeprägter sind auch die klinischen Symptome einer Hyperthyreose. Sofern der T4-Wert einer Katze mit ausgeprägten Symptomen einer Schilddrüsenüberfunktion nur leicht erhöht ist, sollte hinsichtlich weiterer Erkrankungen untersucht werden. Dies gilt besonders, wenn die betreffende Katze zeitgleich anderwertig erkrankt ist (ESS, NTIS).

Gegenüber der Bestimmung der T4-Konzentration waren bei Messung der Serum-T3-Konzentrationen nur 67% der Katzen oberhalb des Referenzbereichs (Peterson et al., 2001). Daher sollten vorrangig die T4-Werte bestimmt werden, da diese diagnostisch zuverlässiger sind als die Bestimmung der T3-Werte (Mooney 2019).

### *Freies Thyroxin*

Die Bestimmung des fT4 bietet keine wesentlichen Vorteile im Vergleich zum T4. Es spielt daher eine untergeordnete Rolle. Das fT4 wird jedoch weniger durch NTIS oder Medikamente beeinflusst (Mooney 2019). In einer Auswertung von Peterson et al. (2001) zeigten 98,5% (n = 917) der unbehandelten hyperthyreoten Katzen eine fT4-Konzentration oberhalb des Referenzbereichs. Die totale-T4-Konzentration war bei den selben hyperthyreoten Katzen im Vergleich nur bei 91% erhöht. Zur Diagnosestellung einer Hyperthyreose ist die Bestimmung von fT4 sensitiver als die Bestimmung von T4. In derselben Studie von Peterson et al. (2001) war im Falle von eigentlich euthyreoten Katzen mit einer extrathyreoidalen Erkrankung (n = 221) bei keiner Katze der T4-Wert erhöht, jedoch lag der fT4-Wert bei 6,3% dieser Katzen über dem Referenzbereich. Auch



in anderen Studien lag der Anteil falsch-positiver, also falsch-hyperthyreot diagnostizierter Katzen bei 10-30%. Der Nachteil der fT4-Bestimmung ist damit die deutlich geringere Spezifität im Vergleich zum T4 (Peterson et al., 2001, Wakeling et al. 2008, Peterson et al. 2015). Daher sollte das fT4 nicht alleinig zur Diagnosestellung einer Hyperthyreose verwendet werden.

In älteren Untersuchungen wird das aufwendigere Equilibrium-Dialyseverfahren zur Bestimmung des fT4 verwendet (Mooney et al. 1996, Peterson et al. 2001). In einer neueren Studie zeigten Peterson et al. (2011), dass ein Immunoassay (Chemiluminescence Immunoassay, CLIA) vergleichbare Ergebnisse wie der Test mittels Equilibrium-Dialyseverfahren erzielte.

### *TSH-Test*

Die Serum-TSH-Konzentration wird in der Humanmedizin routinemäßig gemessen. Sie eignet sich für einen ersten Eindruck der Schilddrüsenfunktion und kann als Einzelscreening-Test zur Diagnosestellung einer (subklinischen) Hyperthyreose dienen (Bahn et al. 2011). Die Freisetzung von TSH aus der Hypophyse unterliegt einem sensiblen negativen Feedback von T4 und T3. Bereits kleinste Erhöhungen des zirkulierenden T4 oder T3 unterdrücken die Sekretion von TSH aus der Hypophyse ins Blut (negativer Rückkopplungsmechanismus). Dies führt zu niedrigen oder nicht messbaren Serum-TSH-Konzentrationen bei einer bestehenden Hyperthyreose (Mooney, 2019). Die ultrasensitiven humanen TSH-Tests, die die Diagnose einer subklinischen Hyperthyreose ermöglichen, sind für Katzen in der Veterinärmedizin nicht verfügbar (Bahn et al. 2011). Stattdessen werden die kaninen TSH-Tests (cTSH) verwendet, die mit dem felines TSH kreuzreagieren und so die Diagnosestellung einer felines Hyperthyreose unterstützen (Wakeling 2010, Wakeling et al. 2011, Peterson et al. 2015, Mooney 2019). Peterson et al. (2015) untersuchten in einer Studie die Ergebnisse von cTSH-Tests bei unbehandelten hyperthyreoten Katzen. Bei 98% der hyperthyreoten Katzen (n = 917) war die TSH-Konzentration so niedrig, dass sie nicht gemessen werden konnte und bestätigte damit die Schilddrüsenüberfunktion (Sensitivität 98%). Die Tests sind im unteren Messbereich jedoch nicht genau genug, um hyperthyreote von euthyreoten Katzen zu unterscheiden: So hatten etwa 30% der älteren euthyreoten Katzen sowie Katzen mit einem NTIS (n = 131) ebenfalls nicht messbare TSH-Konzentrationen, sodass die Messung des TSH ähnlich zum fT4 eine niedrige Spezifität von 70% aufweist.

Die Bestimmung kann bei Verdacht auf das Vorliegen einer iatrogenen Hypothyreose verwendet werden. Dabei kann die TSH-Konzentration bereits erhöht sein, obwohl der T4-Wert noch im unteren Referenzbereich liegt (Peterson et al. 2015).

#### *TRH-Test*

Beim TRH-Suppressionstest zeigen Katzen mit Hyperthyreose eine verminderte Antwort auf die Stimulation mit TRH. In einer Studie von Peterson et al. (1994) entsprach einem Anstieg der T4-Konzentration um weniger als 50% einer milden Hyperthyreose. Bei einem Anstieg um über 60% kann von einem euthyreoten Zustand ausgegangen werden. Der TRH-Suppressionstest kommt aufgrund der Alternativen nicht mehr zur Diagnostik in Frage.

#### *T3-Suppressionstest*

Beim T3-Suppressionstest soll durch oral aufgenommenes T3 über negatives Feedback die Thyroxin (T4) Produktion der Schilddrüse gesenkt werden. Liegt eine Entkopplung der Schilddrüse vom Regulationskreis durch Überfunktion vor (TSH-Sekretion durch Schilddrüsenhormone bereits stark vermindert), hat eine weitere Supprimierung der TSH-Sekretion durch das negative T3-Feedback keinen Effekt und die T4-Konzentration bleibt unverändert (Shiel und Mooney 2007). Gesunde Katzen zeigen eine starke Reduktion der T4-Konzentration. Der T3-Suppressionstest ist Compliance abhängig und aufwendig, da über drei Tage alle 8 Stunden oral exogenes T3 aufgenommen werden muss (Peterson et al. 1990).

Insgesamt empfiehlt sich der T3-Suppressionstest bei Katzen mit wiederholt uneindeutigen Messungen der Schilddrüsenhormone und wird nur noch sehr selten durchgeführt.

#### *TSH-Stimulationstest*

Der TSH-Stimulationstest führt bei gesunden Katzen mindestens zu einer zweifachen Erhöhung der Schilddrüsenhormonkonzentration (van Hoek et al., 2010). Der Test ist bei der Katze jedoch zu ungenau. Der TSH-Stimulationstest kann zur Diagnose der seltenen Schilddrüsenunterfunktion zum Einsatz kommen (Peterson 2013). Kommerzielle Testkits gibt es nicht, weshalb für den kostenintensiven Test ein rekombinantes humanes (rh) TSH verwendet wird.

Die Messungen von anderen Schilddrüsenhormonen (T3, fT3) haben sich zur Diagnose der felines Hyperthyreose nicht bewährt. So liegt der T3-Wert bei etwa einem Drittel der hyperthyreoten Katzen im Referenzbereich, obwohl T4- und fT4-Werte deutlich erhöht sind (Peterson et al. 2001, Peterson 2013).

## **2.2.9 Weiterführende Untersuchungen**

### **2.2.9.1 Sonographie**

Die Sonographie stellt neben Palpations- und Laborbefunden eine ergänzende, sensible und quantifizierbare Methode für erfahrene Untersucher dar. Besonders im Vergleich zur Palpation ermöglicht der Ultraschall die anatomische Lokalisation und Ausmessung der Schilddrüse bzw. der palpierbaren zervikalen Masse. Zum Einsatz kommen hochauflösende Linearschallköpfe mit mindestens 10–13 MHz (Boretti et al. 2019). Im Ultraschall besitzt die Schilddrüse von hyperthyreoten Katzen ein vergrößertes Volumen und eine vermehrte Vaskularisierung (Barberet et al. 2010). Benigne und maligne Neubildungen lassen sich mittels Sonographie nicht voneinander abgrenzen (Kurzke 2001, Barberet et al. 2010). Allerdings kann mittels Ultraschall zusätzlich eine kontrollierte Feinnadelaspiration durchgeführt werden.

### **2.2.9.2 Szintigraphie**

Das bildgebende Verfahren der Szintigraphie kann genutzt werden, um (verändertes) Schilddrüsengewebe zu lokalisieren und die Größe der Schilddrüsengewebe zu ermitteln (Daniel et al. 2002, Broome 2006, Daniel und Neelis 2014, Broome und Peterson, 2019). Von den verfügbaren Radioisotopen  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  und Technetium-Per technetat ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) wird letzteres hauptsächlich in der Schilddrüsen-Szintigraphie eingesetzt. Technetium-Per technetat zeichnet sich durch seine kurze Halbwertszeit von 6 Stunden und geringer Strahlenemission aus. Es wird unter anderem von den Schilddrüsenfollikelzellen absorbiert und findet seine Anwendung daher hauptsächlich in der Schilddrüsen-Szintigraphie (Daniel et al. 2002, Feeney und Anderson 2007, Broome und Peterson 2019). Es wird ähnlich wie Iod aktiv von der Schilddrüse aufgenommen und gespeichert, aber nicht bei der Synthese von Schilddrüsenhormonen verwendet. Auch die Magenschleimhaut und Speicheldrüsengewebe nehmen das Technetium-Per technetat auf (Bettencourt et al. 2016, Peterson et al. 2016c). Durch diese Eigenschaften kann die fokale Anreicherung des radioaktiven Stoffes zwischen Schild- und Speicheldrüse

verglichen und damit quantitativ auf Größe und Dichte des Schilddrüsengewebes zurückgeschlossen werden (Daniel et al. 2002, Henrikson et al. 2005, Daniel und Neelis 2014, Bettencourt et al. 2016). Bei einer euthyreoten Stoffwechsellage reichert sich das Technetium-Per technetat in beiden Geweben gleichermaßen an (Peterson et al. 2016c). Im Gegensatz dazu sind bei einer Hyperthyreose sogenannte „heiße (besonders aktive) Knoten“ bi- oder unilateral sichtbar (Broome und Peterson 2019).

Besonders beim Lokalisieren von ektopischem Schilddrüsengewebe ist die Szintigraphie hilfreich. Palpatorisch nicht erfassbare Veränderungen können damit erkannt werden. In einer Studie konnten bei 4% (n = 2096) der hyperthyreoten Katzen, die mittels Szintigraphie untersucht wurden, ektopisches Schilddrüsengewebe identifiziert werden (Peterson und Broome 2014). In Vorbereitung auf eine Radioiodtherapie kann über die Szintigraphie die zu verabreichende Strahlenmenge bzw. -dosis des  $^{131}\text{I}$  kalkuliert werden (Broome und Peterson, Boretti et al. 2019). Neben der chirurgischen Vorplanung ist auch eine Kontrolle des Therapieerfolges und die Suche nach verbliebenem Schilddrüsengewebe im Anschluss an eine Thyreoidektomie durch die Szintigraphie möglich.

### **2.3. Behandlungsmöglichkeiten**

Zur Behandlung unterscheidet man die reversiblen (Thyreostatika, Fütterung von iodarmen Diäten) und die nichtreversiblen (Radioiodtherapie, Thyreoidektomie) Modalitäten (Carney et al., 2016, Peterson 2020b). Beeinflussende Faktoren bei der Therapiewahl sind Patientenalter, Ko-Morbiditäten, Behandlungskosten, Verfügbarkeit der Therapien und Erfahrungen des Tierarztes. Laut einer englischen Umfrage gaben 65,7% (n = 630) der praktizierenden Tierärzte an, die Anwendung von Thyreostatika zu bevorzugen. Nur 27,5% wählten die Thyreoidektomie und 5,5% die Radioiodtherapie (Higgs et al. 2014).

#### **2.3.1 Thyreostatika**

Die Thyreostatika Thiamazol und Carbimazol sind Mittel der Wahl zur medikamentösen Behandlung der felines Hyperthyreose und werden seit Anfang der 1980er Jahre verwendet (Peterson 1984, Peterson et al. 1988, Trepanier 1990, Trepanier et al. 1991, Mooney et al. 1992, Peterson und Aucoin 1993). Die Behandlung mit Thyreostatika kann dauerhaft erfolgen, wenn eine Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie nicht verfügbar

sind. Zudem kann der Patient in Vorbereitung auf eine Narkose stabilisiert und überprüft werden, ob die Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie zur Demaskierung einer Niereninsuffizienz führen könnte (Trepanier 2007, Daminet 2019).

Das früher eingesetzte Thyreostatikum Propylthiouracil (PTU) führte bei Katzen zur Hepatopathie, hämolytischen Anämie und Thrombozytopenie und wird daher nicht mehr verwendet (Peterson 1981b).

Carbimazol unterscheidet sich chemisch von Thiamazol durch eine zusätzliche Ethoxycarbonyl-Gruppe. Im Blutplasma wird diese Gruppe enzymatisch abgespalten, sodass nur Thiamazol pharmakologisch wirksam ist (Peterson und Aucoin 1993, Longhofer et al. 2010). Um die äquivalente Dosis von Thiamazol zu errechnen, muss die Carbimazoldosis mit 0,61 multipliziert werden (Jansson et al. 1983).

Ähnlich wie beim Menschen wird angenommen, dass sich Thiamazol in der Schilddrüse der Katzen akkumuliert. Thiamazol verhindert die Synthese der Schilddrüsenhormone in der Schilddrüse, indem die Peroxidase, die für die Übertragung von Iod auf Tyrosylreste verantwortlich ist, blockiert wird. So findet auch die weitere Kopplungsreaktion zu T3 und T4 nicht statt. Stattdessen entstehen inaktive Thiamazolprodukte (Daminet 2019). Die thyreostatische Wirkung ist reversibel. Thyreostatika haben keine Wirkung auf die Freisetzung von bereits gebildeten Schilddrüsenhormonen, die im Follikellumen als Kolloid gespeichert wurden. Daher wird der euthyreote Referenzbereich erst mit einer Verzögerung von circa zwei Wochen erreicht (Peterson et al. 2016, Daminet 2019). Nach Absetzen des Medikaments werden wieder ungehindert Schilddrüsenhormone synthetisiert (Peterson et al. 1988).

### **2.3.1.1 Orale Thyreostatika**

Anfänglich sollte eine Thiamazoldosierung von 1,25 bis 2,5 mg zweimal täglich gewählt werden (Trepanier 2007, Carney et al. 2016, Daminet 2019). Das Felimazole® Produktblatt (Summary of Product Characteristics, SPC) sieht ebenfalls eine Startdosis von 2,5 mg zweimal täglich unabhängig von Körpergewicht und T4-Wert der Katzen vor (Felimazole® SPC 2018). Ein Großteil der Katzen lässt sich mit dieser Dosis gut kontrollieren. Gegenüber der einmal täglichen Gabe führt eine zweimal tägliche Gabe von Thiamazol zu einer schnelleren Normalisierung der Hormonkonzentration (Trepanier et al. 2003). Dies kann für hyperthyreote Katzen, die besonders unter metabolischen oder

kardialen Komplikationen bzw. Folgen der unbehandelten Hyperthyreose leiden, von besonderer Bedeutung sein.

In verschiedenen Studien lag der Therapieerfolg nach zwei bis vier Wochen bei 52 bis 90% (Peterson et al. 1988, Trepanier et al. 2003, Sartor et al. 2004, Publicly Available Assessment Report 2008, Braswell 2008, Daminet 2019). Eine erste Kontrolle des Patienten sollte aufgrund der verzögerten Wirkung von Thyreostatika zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn stattfinden (Daminet 2014, Carney et al. 2016, Peterson et al. 2016a, Felimazole® SPC 2018, Daminet 2019).

Zu überprüfende Parameter sind T4-Wert, Körpergewicht, Blutdruck, Leber- und Nierenwerte und beim Verdacht von Nebenwirkungen (z.B. Ikterus, Anorexie, Epistaxis) die vollständige Blutchemie sowie ein Blutbild (Daminet et al. 2014). Eine anschließende Dosisanpassung je nach T4-Wert, insbesondere unter Berücksichtigung der Nierenwerte, kann in 1,25–2,5 mg Schritten erfolgen (Daminet et al. 2014, Carney et al. 2016). Nach einer Dosisänderung sollte der T4-Wert bereits nach einer Woche erneut kontrolliert werden, aber ab einer Tagesdosis von mehr als 10 mg die Compliance überprüft werden (Carney et al. 2016). T4-Werte unterhalb des Referenzbereichs (iatrogene Hypothyreose) führen zu einer Verkürzung der Lebenszeit und sind daher unbedingt zu vermeiden. Die Messung der TSH-Konzentration hilft beim Verdacht auf eine iatrogene Hypothyreose: Die TSH-Konzentration kann in diesem Fall bereits erhöht sein, obwohl die T4-Konzentration noch im (unteren) Referenzbereich liegt (Aldridge et al. 2015, Peterson et al. 2015). In diesen Fällen sollte die Thiamazoldosis reduziert werden.

Der T4-Wert unter Therapie kann jederzeit kontrolliert werden, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum und Zeitpunkt nach der Applikation von Thiamazol besteht (Rutland et al. 2009). Wird die Therapie unterbrochen, steigen die Hormonkonzentrationen bereits nach 48 Stunden wieder in den ursprünglichen hyperthyreoten Bereich (Peterson et al. 1988).

### **2.3.1.2 Dermale Thyreostatika**

In einer englischen Umfrage gaben 38% der Besitzer an, Schwierigkeiten bei der täglichen und regelmäßigen oralen Applikation von Schilddrüsenmedikamenten zu haben (Caney 2013). Daher ergaben sich transdermale Formulierungen als eine mögliche Alternative zur oralen Behandlung. Nach dem Auftragen auf eine haarlose Hautstelle wird der Wirkstoff über die Haut (zumeist die Ohrmuschelinnenseite) resorbiert (Bennett et al. 2005,

Ferguson 2018). Bei Verwendung der Salbe muss der Besitzer Handschuhe tragen. Da es bisher keine zugelassene transdermale Formulierung gibt, wird die Herstellung der Defekturzneimittel von Apotheken übernommen. Um den Wirkstofftransport über die Haut zu verbessern, wurden bisher zwei verschiedene Formulierungen genutzt: Pluronic Lecithin Organogel (PLO) oder Polyethylen-Glycol (PEG) (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Hill et al. 2011, Boretti et al. 2013a, Boretti et al. 2013b). PLO besitzt ein strukturell gut definiertes mizellares Netzwerk. Die organische Phase, die aus einer Lecithin Lösung besteht, erfährt eine spontane Gelierung nach dem Einbau von Pluronic® aus wässriger Lösung.

In verschiedenen Studien lag der Therapieerfolg in den ersten 4 Wochen zwischen 30 und 66,7% (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Boretti et al. 2013a, Boretti et al. 2013b). Die dermale Therapie mit PLO ist der oralen nicht überlegen, kann aber bei oral behandelten Patienten mit Nebenwirkungen oder schwieriger oraler Applikation eine sinnvolle Alternative sein (Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Boretti et al. 2013a). Eine Langzeitstudie von Boretti et al. (2013b) ergab, dass PLO auch über einen längeren Zeitraum (Median 22 Monate) eine sichere Alternative zur oralen Therapie darstellt. Jedoch musste die Tagesdosis über die Studienspanne erhöht werden. So lag die durchschnittliche Tagesdosis nach 24 bis 36 Monaten bei 7 mg (2,5–10 mg) gegenüber der anfänglichen Dosis von 5 mg (2,5–5,0 mg). Es wird vermutet, dass ein Wachstum des Schilddrüsenadenoms eine höhere Menge Thiamazol erforderlich macht (Peterson 2012a, Boretti et al. 2013b). In einer Studie von Frenais et al. (2009) musste auch bei der oralen Therapie die Tagesdosis nach etwa sieben Monaten im Vergleich zum Therapiebeginn erhöht werden.

Da Thiamazol lipophile Eigenschaften besitzt, könnte die Emulsion mit PLO nicht das passende Vehikel für eine transdermale Formulierung sein. So wurde von der Bildung kleiner Präzipitate und inhomogenen Strukturen berichtet. Dies könnte zu ungleichen Dosisseinheiten bei der täglichen Applikation führen (Lecuyer et al. 2006). Auch schränken die mangelnde pharmazeutische Stabilität bei Raumtemperatur, die Notwendigkeit des Zusatzes von Konservierungsstoffen und besonders die kurze Haltbarkeit von höchstens 60 Tagen die Verwendbarkeit der PLO Formulierung ein (Pignato et al. 2010).

Eine zweite transdermale Formulierung, PEG plus Penetrationsverstärker, wurde von Hill et al. (2011) zur Behandlung der felines Hyperthyreose untersucht. Durch Bildung von nichttoxischen Polymeren entsteht ein Transportvehikel für Thiamazol. Mit der transdermalen Therapie lag der durchschnittliche T4-Wert der 23 behandelten Katzen über

die Studiendauer von 12 Wochen im Referenzbereich. Die Autoren schlussfolgern, dass lipophile Vehikel gegenüber wässrigen PLO Formulierungen vorzuziehen und ebenso wirksam wie die orale Therapie mit Carbimazol sind. Für die verwendete Formulierung von PEG wird von Hill et al. (2011, 2014) eine Stabilität von 12 Monaten angegeben. Jedoch wirken Hautpenetrationsverstärker wie Pyrrolidone oder das in der Humanmedizin verwendete DMSO langfristig hautschädigend (Dreher et al. 1996, Ogiso et al. 2000). Eine Übersicht der transdermalen Studien ist in Tabelle 1 aufgeführt.



Tabelle 1: Vergleich verschiedener Studien zur transdermalen Behandlung von hyperthyreoten Katzen mit Thiamazol

Tx: Therapie

Studie/Autor	Hoffmann et al. 2003	Sartor et al. 2004	Lecuyer et al. 2006	Hill et al. 2011	Boretti et al. 2013a	Boretti et al. 2013b
Dermale Formulierung	PLO	PLO	PLO	PEG	PLO	PLO
Wirkstoff	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol
Wirkstoff Konzentration [mg/0,1ml]	5	5	5	10	5	5
Dosierung [mg/d]	2,5 – 20	5	10	10	5	5
Dosisanpassungen	<i>keine Angabe</i>	nein	nein	ja	ja	ja
Katzenanzahl	13	27	13	23	20	60
euthyreoter Bereich [µg/dl]	0,96 – 2,77	0,8 – 4,0	1,47 – 3,5	1,55 – 3,11	1,0 – 3,5	1,0 – 3,5
Tx-Erfolg Woche 1-2		56% (14/25)	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	50% (10/20)	50% (16/32)
Tx-Erfolg Woche 3-4	30% (3/10)	66,7 (14/21)	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	50% (9/18)	48,6% (17/35)
Tx-Erfolg Woche 8				<i>keine Angabe</i>		55,3% (21/38)
Tx-Erfolg Woche 12				<i>keine Angabe</i>		64,3% (18/28)
Tx-Erfolg Monat 6	50% (4/8)					61,0% (25/41)
Nebenwirkungen	keine	Exkorationen 7,5% Neutropenie 7,5% Gastrointestinal 3,7% Hepatopahtie 3,7%	Thrombozytopenie 7,7% Erythem der Pinna 7,7%	Gastrointestinal 4,3% Neutropenie 4,3%	keine	Gastrointestinal 5% Erythem der Pinna 3,3%

### **2.3.1.3 Nebenwirkungen von Thyreostatika**

Die meisten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Thiamazol oder Carbimazol treten innerhalb der ersten 4-8 Wochen der Therapie auf (Daminet 2019). Dabei werden Erbrechen, Anorexie oder Lethargie am häufigsten beobachtet. Je nach Studie liegt der Anteil der Katzen mit diesen Symptomen bei 9–25% (Peterson et al. 1988, Trepanier et al. 2003, Sartor et al. 2004, Randolph et al. 2000, Niessen et al. 2007, Rutland et al. 2009). Je nach Schwere der Symptome wird empfohlen, die Behandlung für 1–2 Tage fortzuführen, da viele Katzen eine Toleranz entwickeln und die Nebenwirkungen selbstlimitierend sind. Sofern die Symptome weiterhin auftreten, sollte die Medikamentendosis um 50% reduziert und für 1–2 Tage ausgesetzt werden. Bestehen die Nebenwirkungen auch anschließend noch, sollte zu einer alternativen Therapieoption gewechselt werden. Mehrere Studien zur dermalen Behandlung der felines Hyperthyreose berichten mit 0–5% von einem deutlich geringerem Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vergleich zur oralen Therapie (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Hill et al. 2011, Boretti et al. 2013b). Demgegenüber treten dermatologische Reaktionen wie faziale und zervikale Exkorationen durch Juckreiz oder Erytheme an den Ohren im Vergleich zu oral behandelten Katzen bei dermal behandelten Katzen doppelt so häufig auf (4% gegenüber 8%) (Daminet et al. 2014). Milde, das Blutbild betreffende Veränderungen wie Leukopenie, Eosinophilie oder Lymphozytose wurden gleichermaßen bei oral (Thiamazol und Carbimazol) und dermal behandelten Katzen beobachtet und bedürfen zumeist keiner weiteren Behandlung (Daminet et al. 2014).

Die Erhöhung aller Leberenzyme ist durch eine Hepatotoxizität möglich und kann zu Ikterus und Anorexie führen. Katzen beider Applikationsarten (oral und dermal) sind gleichermaßen betroffen (je 4%) (Daminet et al. 2014). Weitere Nebenwirkungen können Thrombozytopenie, Agranulozytose und Blutungen durch Störung der Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren sein (Peterson et al. 1988, Randolph et al. 2000, Daminet et al. 2014).

Angemerkt werden muss, dass die Nebenwirkungen bei einer Tagesdosis von 5 mg oder mehr auftreten (Daminet et al. 2014). Eine anfängliche Tagesdosis von <5 mg könnte die Häufigkeit der Nebenwirkungen positiv beeinflussen. Insgesamt sollte eine Thiamazol-Tagesdosis von 20 mg nicht überschritten werden, da es bei gesunden Katzen vermehrt zu Nebenwirkungen wie Lethargie, Anorexie, Durchfall, Hepatopathie und

Elektrolytverschiebungen kommen kann (Felimazole® SPC, Dechra, 2018). Eine Tagesdosis von 30 mg führte bei gesunden Katzen zu schweren klinischen Nebenwirkungen, sodass vier von sechs Katzen euthanasiert wurden (Huntington Life Sciences Ltd. 2000).

Da Carbimazol im Körper zu Thiamazol umgewandelt wird, sollten Katzen, die bereits unter der Therapie mit Thiamazol Nebenwirkungen zeigen, alternativ nicht mit Carbimazol behandelt werden (Trepanier 2007).

Weitere Nebenwirkungen der dermalen Therapie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

### **2.3.2 Iodarmes Futter**

Der therapeutische Effekt von iodarmen Futtermitteln besteht darin, dass die Restriktion des Iodids in der Nahrung zu einem Abfall der Serum-T4-Konzentrationen bei Katzen mit Hyperthyreose führt, da Iodid eine essentielle Rolle für die Synthese von Schilddrüsenhormonen in der Schilddrüse spielt. So kann indirekt durch den Gehalt an Iodid in der Nahrung die Synthese von Schilddrüsenhormonen gesteuert und damit die feline Hyperthyreose behandelt werden (van der Kooij et al. 2014, Fritsch et al. 2014, Hui et al 2015, Loftus et al. 2019). Anwendung findet das Futtermittel bei Katzen, bei denen andere Therapieoptionen nicht in Frage kommen. Die Zusammensetzung des Futters erlaubt auch eine Behandlung von Katzen mit gleichzeitiger chronischer Nierenerkrankung (Vaske et al. 2016).

In einer Studie, in der hyperthyreote Katzen eine iodarme Diät erhielten, waren nach 60 Tagen 42% und nach spätestens 180 Tagen 83% der Katzen wieder euthyreot. Besonders Katzen mit anfänglich höheren T4-Werten benötigten länger, um in den Referenzbereich zurückzukehren (Hui et al. 2015). In einer anderen Studie lag der Therapieerfolg nach 8 Wochen bei 75% (n = 68), jedoch wurde die iodarme Diät von 12% der Katzen nicht angenommen (van der Kooij 2014). Weitere Probleme bei der iodarmen Fütterung ergeben sich in der Akzeptanz des Futters, in Haushalten mit mehreren Katzen, bei Freigänger-Katzen und Katzen, die zusätzlich andere Medikamente benötigen, in denen Iodid enthalten ist. Obwohl der T4-Wert durch iodarme Futtermittel in den euthyreoten Bereich absinkt, bleiben viele mit einer Hyperthyreose assoziierte Symptome wie Gewichtsverlust, Muskelschwund oder Tachykardie bestehen (Hui et al. 2015, Vaske et al. 2016b, Loftus et al. 2019).

### **2.3.3 Thyreoidektomie**

Die chirurgische Entfernung der Schilddrüse kann kurativ sein. Der Erfolg ist von der präoperativen Stabilisierung des Patienten und Erfahrung des Chirurgen abhängig (Naan et al. 2006). Allerdings sind postoperative Komplikationen wie Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypokalzämie, Larynxparalyse, Stimmveränderungen oder Horner-Syndrom möglich (Flanders 2019).

Vor einer Thyreoidektomie muss bedacht werden, dass 70% der Katzen bilateral erkrankt sind, sodass eine unilaterale Thyreoidektomie in diesen Fällen nicht kurativ ist (Peterson und Broome 2014). Daher wird präoperativ eine Schilddrüsen-Szintigraphie empfohlen, mit der ebenfalls ektopisches oder in Richtung Brustkorbeingang absteigendes Schilddrüsengewebe identifiziert werden kann. Dies minimiert ebenfalls die Notwendigkeit einer erneuten Operation, wenn nicht das gesamte veränderte Schilddrüsengewebe entfernt wurde (Flanders 2019).

Postoperativ ist die Überwachung der Serum-Kalzium-Konzentrationen notwendig, da durch Hypoparathyreoidismus eine Hypokalzämie entsteht. Besonders tritt die Hypokalzämie nach einer bilateralen Thyreoidektomie oder Schädigung der Nebenschilddrüse auf. In diesen Fällen wird Kalzium und Vitamin D supplementiert (Birchard 2006, Naan et al. 2006). Zusätzlich werden viele unilateral operierte Katzen für die ersten ein bis drei Monate (vorübergehend) hypothyreat, was eine Substitutionstherapie notwendig macht. Eine bilaterale Operation führt unter Umständen zu einer lebenslangen Substitutionstherapie.

Die Rezidivrate innerhalb der ersten drei Jahre liegt bei 5% und lässt sich meist auf das Vorhandensein von ektopischem Schilddrüsengewebe zurückführen (Naan et al. 2006).

### **2.3.4 Radioiodtherapie**

Das in der Nuklearmedizin verwendete Radionuklid ( $^{131}\text{I}$ ), ein beta- und gamma-Strahler, besitzt die geringsten Nebenwirkungen und ist am effektivsten bei der Behandlung der felines Hyperthyreose (Carney et al. 2016). Einschränkungen können die Verfügbarkeit der Therapie, die Behandlungskosten, Bedenken der Patientenbesitzer aufgrund der Strahlenemissionen und eine maskierte Nierenerkrankung sein (Langston und Reine 2006, Peterson 2006, Syme 2007).

Da Iodid im Körper nur zur Synthese von Schilddrüsenhormonen benötigt wird, wird das radioaktive Iodid nach subkutaner oder intravenöser Applikation aktiv ins

Schilddrüsengewebe aufgenommen und akkumuliert. Dort zerfällt es und zerstört das umliegende Gewebe durch die emittierte beta- und gamma-Strahlung (Feeney und Anderson 2007). Das  $^{131}\text{I}$  konzentriert sich besonders im hyperaktiven oder neoplastischen Gewebe (van Hoek et al. 2008, Wyszomirska 2012). Dabei ist zu 80% die beta-Strahlung für die Zerstörung der betroffenen Zellen verantwortlich. Die geringe Eindringtiefe von 2 mm sorgt für die hauptsächlich lokale Wirkung im hyperplastischen Gewebe (Peterson et al. 2019b). Dementsprechend erfahren hypoplastisches Gewebe oder die Nebenschilddrüse keine Wirkung (Peterson 2006, Wyszomirska 2012). Die Strahlenhalbwertszeit des  $^{131}\text{I}$  liegt bei 8 Tagen. Vor einer Radioiodtherapie sollten Thyreostatika für 10 Tage abgesetzt werden, um eine maximale Iodaufnahme in die Schilddrüse zu sichern. Der Behandlungserfolg nach einer Radioiodtherapie liegt bei über 95% (Peterson et al. 2019b). Die übrigen Katzen, die nach der Radioiodtherapie weiterhin hyperthyreot sind, weisen große Schilddrüsentumore auf und haben stark erhöhte T4-Werte (Peterson et al. 2018b). Das Auftreten einer Hypothyreose wird mit 5% angegeben (Peterson 2006).

### **2.3.5 Nierenfunktion und Therapie der Hyperthyreose**

Die Nierenfunktion wird durch Schilddrüsenhormone erheblich beeinflusst (van Hoek und Daminet 2009). Eine erhöhte Konzentration von Schilddrüsenhormonen führt zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen und verminderten peripheren Gefäßwiderstand. Daraus resultiert eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, was einen Abfall des zirkulierenden Kreatinins zur Folge hat (Syme 2007). Auch eine reduzierte Muskelmasse im Zuge der unbehandelten Hyperthyreose führt zu niedrigeren Kreatininwerten (Peterson et al. 2016b). Wird die Schilddrüsenhormonkonzentration in den euthyreoten Bereich abgesenkt, normalisiert sich die Nierentätigkeit wieder (Reduktion der GFR). Steigen anschließend die Kreatininwerte in den azotämischen Bereich, liegt eine demaskierte Nierenerkrankung vor. Aufgrund des Alters der Katzen können häufig Hyperthyreose und chronische Nierenerkrankung gleichzeitig vorliegen (Daminet et al. 2014, Carney et al. 2016). Bis zu 30% der hyperthyreoten Katzen entwickeln während der Behandlung eine Azotämie (van Hoek und Daminet 2009, Daminet et al. 2014). Die Entwicklung einer Azotämie bzw. Demaskierung einer Niereninsuffizienz ist unabhängig von den Therapiemodalitäten wie Radioiodtherapie, Thyreoidektomie oder Thyreostatika (Daminet 2019). Ein spezifischer Test, um vorauszusehen welche Katzen eine Azotämie unter der

Behandlung der Hyperthyreose entwickeln, ist nicht verfügbar. Die Messung des SDMA kann dabei helfen, entsprechende Katzen zu identifizieren (Szlosek et al. 2020). Dabei weist die SDMA-Bestimmung eine hohe Spezifität (wenige falsch positive Ergebnisse), aber niedrige Sensitivität auf (nur bei wenig hyperthyreoten Katzen kann eine Azotämie vorhergesagt werden) (Peterson et al. 2018a).

### **2.3.6 Begleitende Therapie**

Der Beta Blocker Atenolol hat zwar keinen direkten Effekt auf die Schilddrüsenüberfunktion oder zirkulierende Schilddrüsenhormone, kann aber bei Tachykardie, Tachypnoe, Übererregbarkeit und milder Hypertension sinnvoll sein (Henik et al. 2008).

Zur Behandlung der Hypertonie ist Amlodipin das Mittel der Wahl (Tissier et al. 2005). Bei mäßig erhöhtem Blutdruck können ACE-Hemmer eingesetzt werden, da sie zusätzlich einen protektiven Effekt durch die Reduktion des intra-glomerulären Drucks auf die Nieren haben (Korman und White 2013).

### **2.3.7 Prognose**

In Abhängigkeit von Begleiterkrankungen wie hypertropher Kardiomyopathie und chronischer Nierenerkrankung ist die Prognose in den meisten Fällen als gut anzusehen. Nach 2–3 Jahren kann das Wachstum des Schilddrüsentumors und der damit verbundenen Hormonproduktion dazu führen, dass die Hyperthyreose nur noch schwer mit Thyreostatika zu kontrollieren ist (Peterson et al. 2016a, Watson et al 2018). Eine etwas längere Überlebenszeit von Radioiod-behandelten Katzen im Vergleich zu medikamentös behandelten Katzen wird diskutiert (Peterson et al. 2019b).

## **2.4 Nanocarrier**

Großes Potential, den transdermalen Wirkstofftransport zu optimieren, wird „nanosized drug delivery systems“ kurz Nanocarrier, die auf dendritischem Polyglycerol basieren, zugesprochen (Xu et al. 2007, Khandare et al. 2012). Diese könnten eine Alternative zu den bisherigen transdermalen penetrationsverstärkenden Ansätzen sein. Die hier weiter beschriebenen core-multishell (CMS) Nanocarrier besitzen eine definierte Größe von

20nm. Sie bestehen aus einem polaren Kern, einer unpolaren inneren Schale und einer polaren äußeren Schale (Abb. 1).

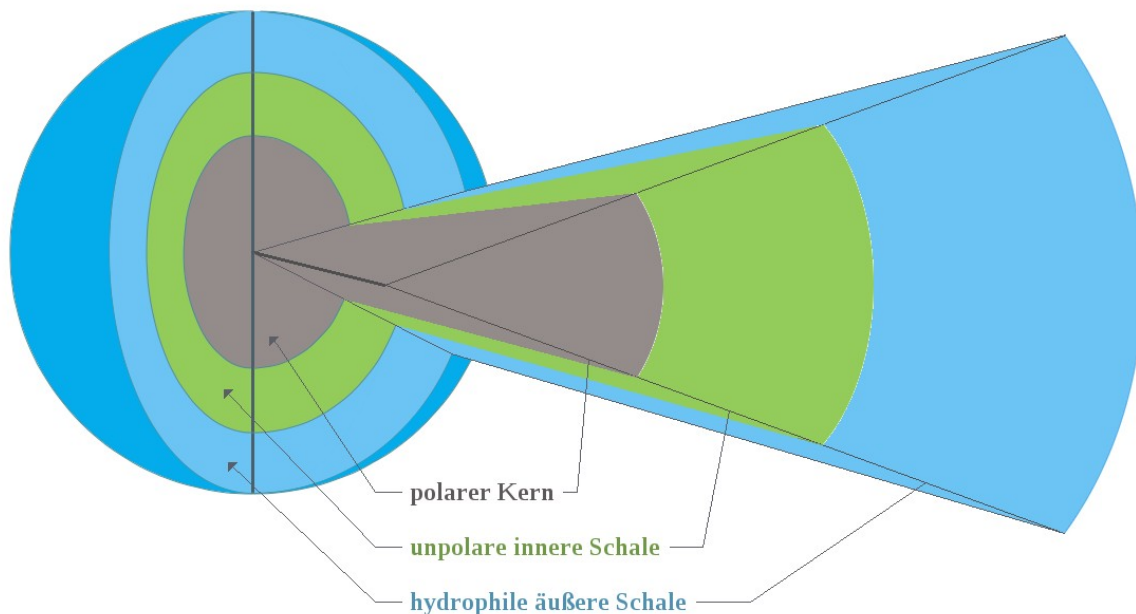


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Nanocarriers (Böhm et al. 2020)

Kern und innere Schale sowie innere Schale und äußere Schale sind jeweils über einen Linker verbunden. Dadurch erhalten sie einen amphiphilen Charakter und können sowohl hydro- als auch lipophile Moleküle transportieren (Lukowiak et al. 2015, Palmer et al. 2016, Radowski et al. 2007).

Die anfänglichen CMS Nanocarrier bestanden aus hypervverzweigten Polyethylenimin (PEI) und aminierten hypervverzweigten Polyglycerolen (hPG Amine), die jedoch milde toxische Effekte aufgrund der hohen Anzahl der Amingruppen zeigten (Radkowski et al. 2007, Küchler et al. 2009a). Die neueste Generation der CMS Nanocarrier besteht aus nicht modifizierten hypervverzweigten Polyglycerolen (hPG), die eine höhere Biokompatibilität zeigen (Hönzke et al. 2016).

Der CMS Nanocarrier kann wie folgt charakterisiert sein:

- dendritischer Kern aus hypervverzweigtem Polyglycerin (Polymer)
- lipophile unpolare Schicht aus gesättigten Fettsäuren
- hydrophile Polyethylenglykolkette

Der Nanocarrier kann aggregieren und bei dieser Aggregation Gastmoleküle (z.B. den Wirkstoff Thiamazol) aufnehmen. Abhängig von Polarität und pH-Wert der Umgebung kommt es zu einer Freisetzung der Gastmoleküle aus den Aggregaten. Damit dienen CMS



Nanocarrier nicht nur als Emulgator, sondern wirken auch als Permeationsmodulator, indem sie zum einen die Kinetik der Wirkstofffreisetzung verbessern und zum anderen dabei helfen, die dermale Barriere zu überwinden. Durch eine Wechselwirkung mit dem Stratum corneum kann weiterhin eine optimale Einlagerung in die oberen Hautschichten mit nachfolgendem günstigen Release-Profil erreicht werden.

Küchler et al. (2009) konnten in ihrer Studie mit Farbstoffen zeigen, dass die dort eingesetzten Nanocarrier die Penetration durch das Stratum corneum bis in den lebendigen Teil der Dermis bis um das Zehnfache verstärken. In einer weiteren Studie wurde demonstriert, dass diese Nanocarrier eine konstante Freisetzung aus einem Depot im Stratum corneum ermöglichen und dies ohne eine systemische Aufnahme der Carrier selbst abläuft, somit also keine biologischen Effekte durch den Carrier selbst zu erwarten sind (Radbruch et al. 2017, Pischon et al. 2017). Die Carrier verbleiben im Stratum corneum und werden nach und nach durch das Abschilfern der Hornzellen oder Haare abgeworfen. Nanocarrier zeichnen sich zudem durch sehr gute toxikologische und dermale Verträglichkeit aus (Kainthan et al. 2006, Kainthan et al. 2007).

Die Haut stellt eine natürliche Barriere dar und schützt den Körper vor der Umwelt. Besonders das Stratum corneum verhindert durch seine Lipiddoppelschicht die Penetration durch Moleküle oder Wirkstoffe (Mills und Cross 2006). Die Absorption von topisch aufgetragenen Medikamenten durch das Stratum corneum in tiefere, vitale Gewebeschichten oder den Blutstrom ist ein passiver Prozess und abhängig von mehreren Faktoren wie physiochemische Eigenschaften des Wirkstoffs und dessen Vehikel und physiologische Eigenschaften der Haut selbst.

Es werden verschiedene Möglichkeiten der Aufnahme über die Haut angenommen: interzellulär, transzellulär und über Hautanhänge (Mills und Cross 2006). Die interzelluläre Route verläuft über die Verbindungsstellen der Korneozyten. Hier sind die Lipide weniger geordnet und es gibt mehr flexible hydrophile Ketten. Der trans- oder intrazelluläre Weg ist unbedeutend für den transdermalen Transport, da sowohl die interzellulären Lipide als auch die hydrophilen Korneozyten und deren Matrix überwunden werden müssen (Cevc und Vierl 2010). Zu den Hautanhängen gehören Haare, Haarfollikel, Schweißdrüsen und Talgdrüsen. Diese können von Nanocarriern zur Penetration genutzt werden (Dokka et al. 2005). Da die Katze viele Haarfollikel besitzt, könnte diese Route eine wichtige Rolle spielen. Wahrscheinlich liegt bei der Aufnahme von dermal applizierten Medikamenten eine Kombination der Wege vor.



In der vorliegenden Arbeit sollte die transdermale Anwendung einer neuartigen auf core-multishell (CMS) Nanocarrier basierenden Thiamazol-Formulierung bei hyperthyreoten Katzen untersucht werden.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studie 1: Pilotstudie

In der prospektiven Pilotstudie wurde die neuartige core-multishell Nanocarrier enthaltende Thiamazolsalbe erstmalig in vivo angewendet. Ziel war es, die Wirksamkeit der Thiamazolsalbe (Abfall des T4-Wertes) zu bewerten. Weiterhin sollte durch die Entwicklung eines Dosierapplikators die Anwendersicherheit erhöht werden. Auch mögliche Auswirkungen auf den T4-Wert von weiteren im Haushalt lebenden Katzen („Partnerkatzen“) wurden untersucht.

In die Pilotstudie wurden 24 Katzen eingeschlossen, die im Zeitraum von 2014 bis 2016 in der Kleintierklinik der FU Berlin vorgestellt wurden und folgende Einschlusskriterien erfüllten: T4-Wert  $\geq 4,0 \mu\text{g/dl}$  oder ein T4-Wert zwischen  $3,0\text{--}4,0 \mu\text{g/dl}$  bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens zwei der zuvor festgelegten klinischen Befunde wie Gewichtsverlust, palpierbare Schilddrüse, Verhaltensauffälligkeiten wie nächtliches Vokalisieren oder Tachykardie.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren: primäre Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Blutbildveränderungen wie Neutropenie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie, maligne Tumorerkrankungen, bekannte Überempfindlichkeit gegen Thiamazol, orale Behandlung mit Thiamazol in letzten drei Wochen und Verwendung von iod-reduzierten Diätfuttermitteln in letzten zwei Monaten.

Der euthyreote Bereich wurde mit einer T4-Konzentration zwischen  $\geq 0,8$  und  $\leq 4,0 \mu\text{g/dl}$  festgelegt und das Erreichen als Therapieerfolg definiert. Kontrolluntersuchungen fanden drei und acht Wochen nach Therapiebeginn (Kontrollpunkt 1 und Kontrollpunkt 2) statt. Hierbei wurden wiederholt die Herzfrequenz, das Körpergewicht sowie der Serum-T4- und Plasma-Kreatinin-Wert erhoben. Die Serum-T4-Konzentration wurde mittels eines Chemilumineszenz-Assays in einem DIN EN ISO/IEC 17025:2005 akkreditierten Labor ermittelt.

Die auf CMS-Nanocarrier basierende Salbe (Patent: WO2015172769A2) enthielt Thiamazol in einer Konzentration von  $7,8 \text{ mg}/0,1 \text{ ml}$ . Die Besitzer erhielten abgefüllte 1 ml Spritzen und wurden umfassend in die Anwendung eingewiesen. Die Thiamazolsalbe wurde zunächst auf einen durch einen Handschuh geschützten Finger des Besitzers aufgetragen und anschließend in der nicht behaarten Ohrmuschelinnenseite der Katze verrieben. Die Behandlung wurde mit einer Startdosis von  $3\text{--}6 \text{ mg Thiamazol}/\text{Katze}$

begonnen. Die Anfangsdosierung der Salbe wurde unabhängig vom Körpergewicht gewählt und richtete sich nach den Empfehlungen von oral appliziertem Thiamazol, welche eine Tagesdosis von 2,5 bis 5 mg Thiamazol/Katze vorsehen. Um bei okkult hyperthyreoten Katzen (Serum-T4-Wert zwischen 3–4 µg/dl) oder Katzen mit T4-Werten knapp oberhalb des Referenzbereichs ( $4,0 \mu\text{g/dl} < \text{Serum-T4-Wert} < 5,0 \mu\text{g/dl}$ ) eine iatrogene Hypothyreose zu vermeiden, wurde eine niedrige anfängliche Dosierung von 3 mg Thiamazol/Katze gewählt. Ein T4-Wert von  $> 5 \mu\text{g/dl}$  wurde als deutlich erhöht gewertet, sodass diese Katzen eine höhere Dosierung von 6 mg Thiamazol täglich erhielten. Eine eventuell erforderliche Dosisanpassung fand am ersten Kontrollpunkt nach drei Wochen statt.

Als Testpopulation zur Ermittlung des Einflusses der verabreichten dermalen Medikation auf andere im Haushalt befindliche Haustiere wurden die T4-Werte von im selben Haushalt lebenden Katzen (im folgenden „Partnerkatzen“ genannt) bestimmt. Die T4-Konzentrationen der Partnerkatzen wurden vor und zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn gemessen und mit den Schwankungen von in anderen Haushalten lebenden, gesunden Katzen (Kontrollgruppe) in einem vergleichbaren Zeitintervall verglichen.

Die Pilotstudie wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin, genehmigt (Th1501bP, Th1502P).

### 3.2 Studie 2: Feldstudie

Der ersten Pilotstudie schloss sich die Feldstudie an. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit der dermalen gegenüber der oralen Therapieform bzw. Applikationsart in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit. Die Studie wurde von Dezember 2016 bis April 2018 multizentrisch durchgeführt und von der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin aus koordiniert. Insgesamt beteiligten sich 25 Praxen aus sieben Bundesländern Deutschlands (14 Berlin, 2 Brandenburg, 1 Bayern, 1 Schleswig-Holstein, 6 Sachsen, 1 Thüringen). Die Studie wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales (Berlin) genehmigt (Th1609RK) und durch zugehörige Folgeanträge auf die weiteren teilnehmenden Bundesländer erweitert. Durchgeführt wurde die Studie entsprechend den Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (GCP; VICH Topic GL9: Guideline on good clinical practices; CVMP/VICH/595/98).

Die folgenden Beschreibungen zu Material und Methoden wurden in gekürzter Fassung aus der zweiten Publikation entnommen (Böhm et al. 2021):

In die Studie eingeschlossen wurden hyperthyreote Katzen aus privater Haltung, die die Einschlusskriterien erfüllten und für die eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch den Besitzer vorlag. In die Studie eingeschlossene Katzen wurden zu Studienbeginn (Tag 0) randomisiert der dermalen (transdermale Salbenformulierung) oder der oralen Behandlungsgruppe (Felimazole® Tablette) zugewiesen. Dafür lag jeder teilnehmenden Praxis/Klinik eine eigene durch einen Zufallsgenerator erstellte Liste vor.

Jede Katze wurde für die Studiendauer von 120 Tagen mit der ihr randomisiert zugeteilten Studienmedikation behandelt und zu festgelegten Kontrollzeitpunkten erneut in der zuständigen Praxis/Klinik vorgestellt (d, Tage nach Therapiebeginn): 21 d +5 (K1), 42 d +5 (K2), 63 d +10 (K3) und 120 d +10 (K4, Studienende).

Die Einschlusskriterien galten als erfüllt, wenn der Serum-T4-Wert größer 4,5 µg/dl war und dessen Bestimmung nicht länger als drei Wochen zurück lag.

Katzen, die zuvor eine Carbimazol- (Vidalta®: 7/143 Katzen) oder Thiamazol-haltige Medikation (Thyronorm®: 1/143 Katzen) erhielten, wurden mit einer Wartefrist von mindestens drei Wochen nach Absetzen der Medikation sowie erneuter T4-Kontrolle vor Studienbeginn eingeschlossen.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren maligne Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, primäre Lebererkrankungen, Schwierigkeiten bei oraler Medikamentengabe, bekannte

Überempfindlichkeiten gegenüber Thiamazol oder die zeitgleiche Behandlung mit Phenobarbital. Bei Eintreten folgender Ereignisse konnten die Katzen auch nach Studienbeginn von der Studie ausgeschlossen werden: Euthanasie und ungenügende Compliance.

Katzen der oralen Gruppe erhielten Thiamazol (Felimazole®) Tabletten. Entsprechend publizierter Empfehlungen (Carney et al. 2016) und offiziellen Herstellerangaben (Felimazole®, Summary of Product Characteristics, Dechra Ltd. 2018) wurden zum Therapiebeginn zweimal täglich 2,5 mg (Tagesdosis 5 mg) als Standarddosis oral verabreicht.

Dermal behandelte Katzen erhielten eine Thiamazol-haltige Salbe, die mittels eines zuvor entwickelten Multidosen-Pinsel-Dosierapplikators (Böhm et al. 2020) durch den Besitzer in der nicht behaarten Ohrmuschelinnenseite aufgetragen wurde. Am Dosierapplikator konnten Dosisseinheiten in 0,045 ml Intervallen fest eingestellt werden, wobei eine Dosisinheit von 0,045 ml einer Menge von 3,6 mg Thiamazol entspricht. Der Flow-Through Pinsel Aufsatz des Applikators ermöglicht dem Besitzer das kontaktlose Auftragen der Salbe direkt in die Ohrmuschelinnenseite der Katze. Dermal behandelte Katzen erhielten abhängig vom Ausgangs-T4 einmal täglich 3,6 mg (entspricht einer Dosisinheit,  $T4 \leq 10 \mu\text{g/dl}$ ) bzw. 7,2 mg (entspricht zwei Dosisseinheiten,  $T4 > 10 \mu\text{g/dl}$ ). Die für die dermale Behandlungsgruppe benötigte Thiamazolsalbe wurde mittels dendritischer CMS Nanocarrier (Patent: WO2015172769A2) hergestellt und enthielt Thiamazol in einer Konzentration von 8,0 mg/0,1 ml. Die Salbenformulierung setzt sich aus Mandelöl, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Bienenwachs und dem dendritischen core-multishell (CMS) Nanocarrier zusammen.

Eine Anpassung der Tagesdosis und der Dosierungshäufigkeit war zu jedem Kontrollpunkt sowohl für die dermale als auch orale Behandlungsgruppe möglich. Hierbei stand jedem Tierarzt ein Fließschema zur Anpassung der Dosierung zur Verfügung (Abb. 3 und 4).

Zu Studienbeginn wurden Signalement, Körpergewicht sowie Herzfrequenz dokumentiert und eine blutchemische Untersuchung inklusive T4-Bestimmung durchgeführt.

Zu jedem Kontrollzeitpunkt (K1-K4) wurden T4-Wert sowie Körpergewicht, Herzfrequenz und Plasma-Kreatinin bestimmt.

Primärer Endpunkt war die Bestimmung des Anteils euthyreoter Katzen in der *Per Protocol* Population nach 120 Tagen Behandlungsdauer in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit der dermalen gegenüber der oralen Behandlungsgruppe.

Die *Per Protocol (PP)* Population beinhaltete alle Katzen, die die Prüfpräparate über den Studienzeitraum von vier Monaten erhielten und mindestens nach 21 sowie 120 Tagen (Kontrollpunkte K1 und K4) in der Praxis/Klinik vorstellig wurden. Der euthyreote Bereich wurde mit einer T4-Konzentration von 0,8 bis 4,0 µg/dl und das Erreichen dieses euthyreoten Bereichs als Therapieerfolg festgelegt. Nicht erfolgreich war die Therapie, wenn die T4-Konzentration außerhalb des Zielbereichs ( $< 0,8$  oder  $> 4,0$  µg/dl) lag bzw. dieser nicht erreicht wurde (Abb. 2).

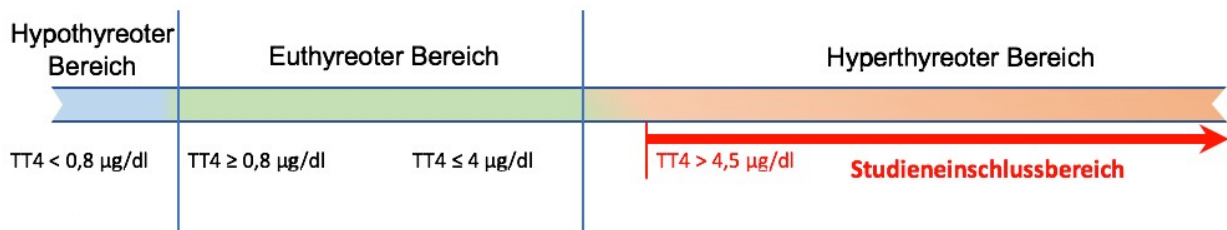


Abbildung 2: Grafische Darstellung der hypo-, eu- und hyperthyreoten T4-Bereiche

Sekundäre Endpunkte die PP Population betreffend waren die Verlaufsuntersuchungen der klinischen Parameter Körpergewicht und Herzfrequenz sowie der Plasma-Kreatininkonzentration. Die Verlaufsuntersuchungen dieser Parameter dienten der Überprüfung der Sicherheit.

Die Besitzer erhielten zur ersten und vierten Kontrolluntersuchung einen Fragebogen, um die Compliance, Häufigkeiten von Erbrechen und Veränderungen bzgl. Appetit und Verhalten zu erfassen (Abb. 5)

Analog zur PP Population wurde der Anteil euthyreoter Katzen in der Intention-to-treat Population zu jedem Kontrollpunkt analysiert. Die Intention-to-treat (ITT) Population beinhaltete alle Katzen, deren T4-Wert mindestens einmal nach Studieneinschluss kontrolliert wurde, unabhängig des Kontrollzeitpunktes.

Die Safety Population setzte sich aus allen Katzen zusammen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation appliziert bekamen.

Die statistische Auswertung wurde nach der „Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals)“ (EMA/CVMP/EWP/81976/2010) unter Verwendung von IBM SPSS Statistics (Version 22 für Windows) durchgeführt.

Zur Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit wurde als Nicht-Unterlegenheitsgrenze für die stetige Variable T4 a priori ein Unterschied der Erfolgsraten zwischen dermalen und oraler Gruppe von 10% festgelegt. Die Nicht-Unterlegenheit der dermalen Gruppe war gegeben, wenn das untere 95%-Konfidenzintervall größer -10% war.



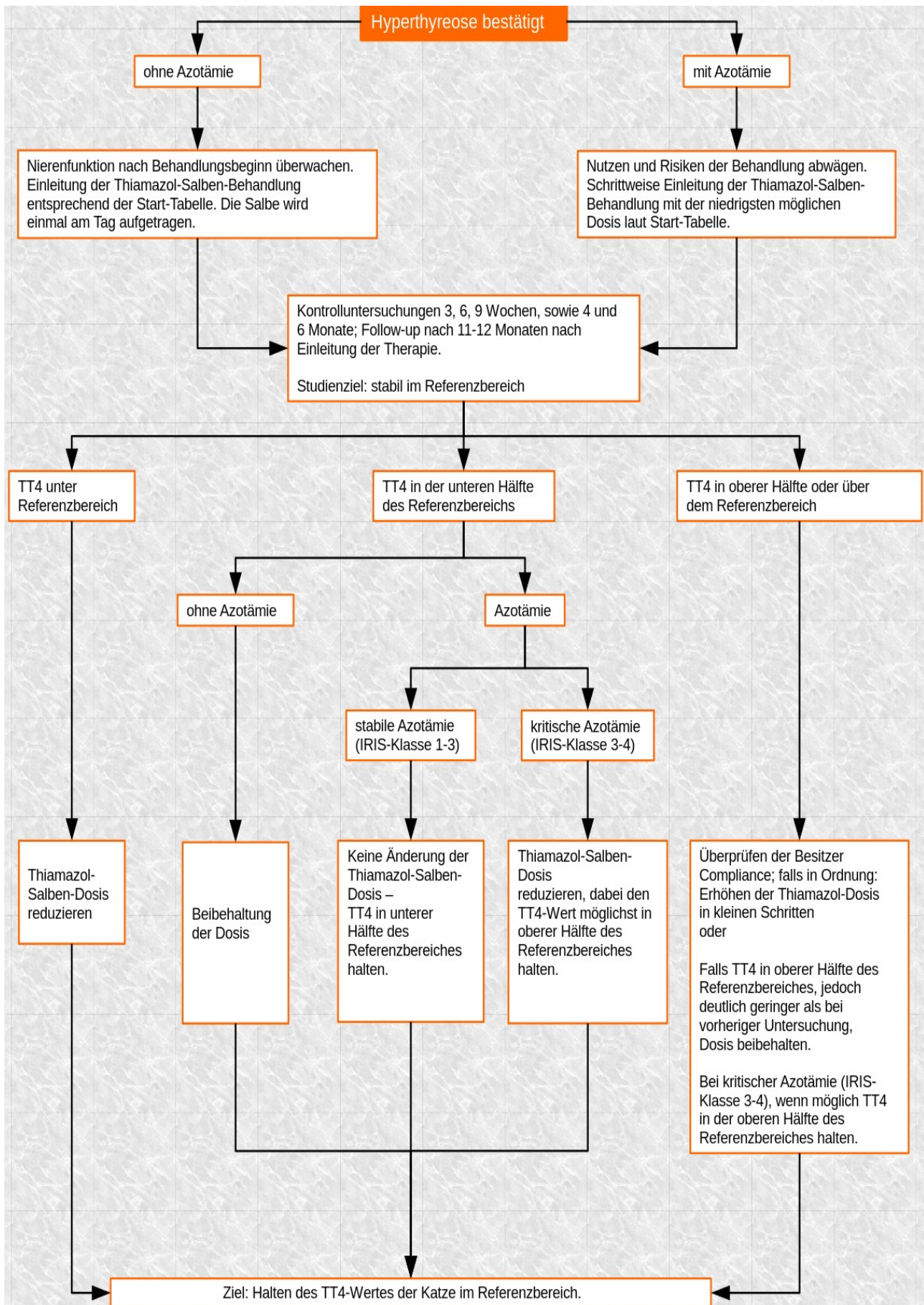


Abbildung 3: Fließschema zur Dosiswahl und -anpassung bei der dermalen Behandlung

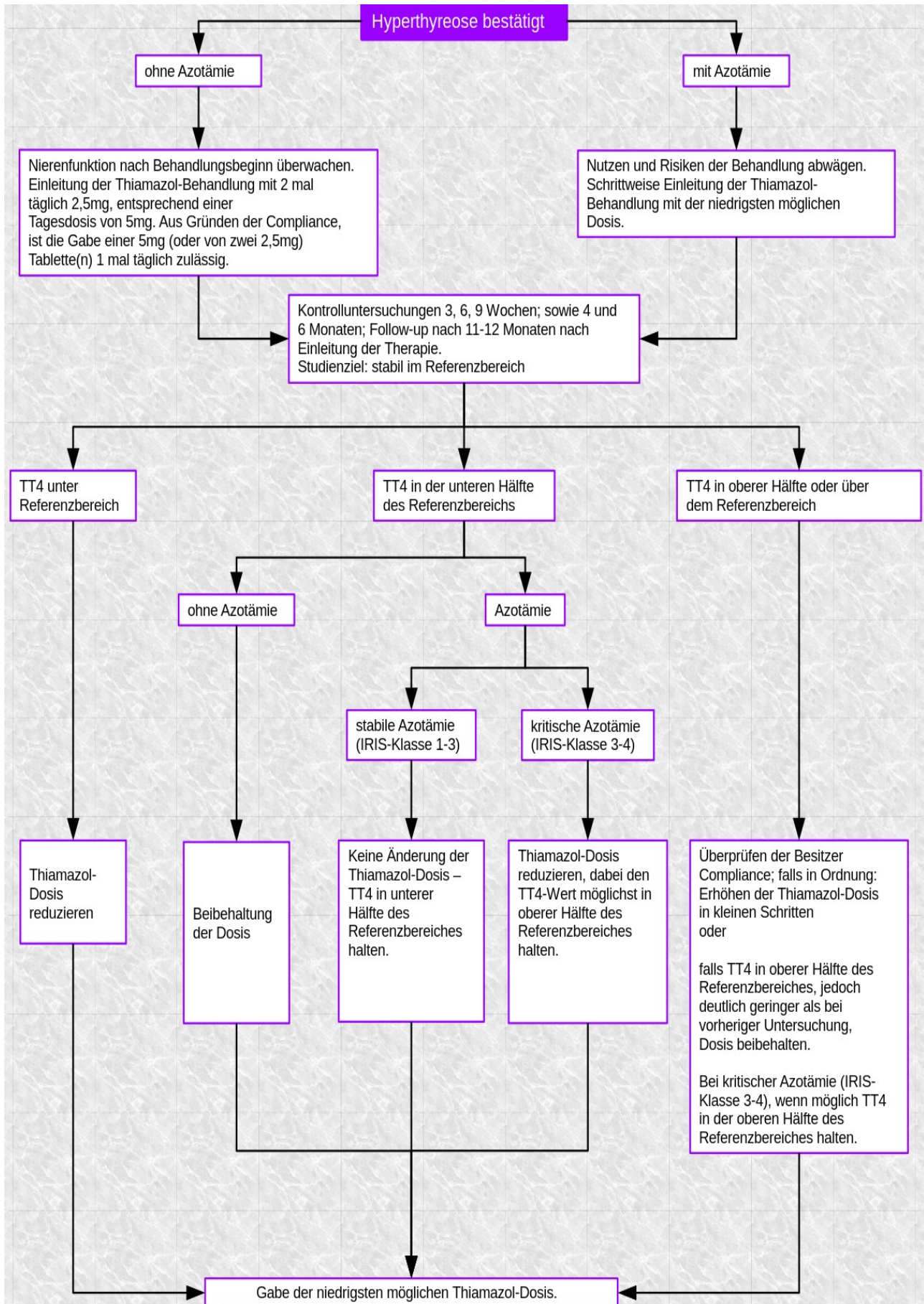


Abbildung 4: Fließschema zur Dosiswahl und -anpassung bei der oralen Behandlung



## VOM TIERHALTER AUSZUFÜLLEN

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

Wie beurteilen Sie den Appetit Ihrer Katze im Vergleich zum unbehandelten Status?

Vermindert

Normal

Erhöht

Stark erhöht

Wie beurteilen Sie das Verhalten Ihrer Katze im Vergleich zum unbehandelten Status?

Ruhiger

Unverändert

Unruhiger

Wie beurteilen Sie eventuelle Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich zum unbehandelten Status?

Weniger auffällig

Unverändert

Stärker auffällig

Sind Sie zufrieden mit dem Behandlungserfolg des Tieres?

 Ja nein

War das Präparat einfach zu applizieren?

 Ja nein

Falls es Behandlungsprobleme gab: bitte erläutern:

---

---

Wie häufig kam im Behandlungsverlauf es zum Erbrechen Ihrer Katze

Nie

1 x pro Woche

2-3 x pro Woche

fast täglich

Haben Sie das Präparat täglich in der vorgeschriebenen Dosis anwenden können?

ja

nur an ca. 5-6 Tagen pro Woche

an 4 oder weniger Tagen pro Woche

Bemerkungen:

---

---

---

Abbildung 5: Besitzerfragebogen

Durch den Besitzer auszufüllender Fragebogen zur ersten (Tag 21) und vierten (Tag 120) Kontrolluntersuchung

#### **4. Studie 1: Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der felines Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe**

Böhm D, Moré S, Moré M, Klöner L, Volkmann M, Haag R, Kohn B

Schweizer Archiv für Tierheilkunde (SAT)

Band 162, Heft 4, April 2020, Seite 223–234

DOI: <https://doi.org/10.17236/sat00253>

Erhalten am: 03.07.2019

Angenommen am: 23.01.2020

Veröffentlicht am: 01.04.2020

Benennung des Eigenanteils an der Publikation:

Konzeption der Arbeit: 70%

Datenerhebung, -analyse und -interpretation: 70%

Manuskriptentwurf: 100%

kritische Revision des Artikels: 70%

# Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der felines Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm<sup>1</sup>, S. Moré<sup>2</sup>, M. Moré<sup>2</sup>, L. Kloner<sup>1</sup>, M. Volkmann<sup>3</sup>, R. Haag<sup>4</sup>, B. Kohn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin; <sup>2</sup>Dendropharm GmbH, Berlin; <sup>3</sup>Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, Freie Universität Berlin; <sup>4</sup>Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin

## Zusammenfassung

Bei der oralen medikamentösen Behandlung der felines Hyperthyreose mit Thyreostatika kommt es bei 10–20% der Katzen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Aktuell sind ausschließlich orale Formulierungen zugelassen, wobei nicht alle Katzen eine orale Medikamentengabe tolerieren. Eine Alternative kann die transdermale Therapie sein, bei der ein Wirkstofftransport über die Haut durch Nanocarrier gewährleistet wird.

In der vorliegenden Pilotstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuartigen dermalen Formulierung von Thiamazol zur Behandlung der felines Hyperthyreose untersucht. Zum Einsatz kamen erstmals amphiphile dendritische Kern-Multischalen-Nanocarrier. Eingeschlossen wurden Katzen mit einem Serum-T4-Wert  $\geq 4,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  oder einem T4-Wert zwischen 3,0–4,0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  und festgelegten klinischen Befunden. Der euthyreote Bereich wurde mit einem T4-Wert zwischen  $\geq 0,8$  und  $\leq 4,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  definiert. Insgesamt wurden 24 hyperthyreote Katzen eingeschlossen und drei (24 Katzen) bis acht Wochen (12 Katzen) mit Thiamazolsalbe behandelt. Der Behandlungserfolg lag nach drei Wochen bei 50%, nach acht Wochen bei 41,7%. Die Katzen, die den euthyreoten Bereich erreichten, erhielten nach drei Wochen eine mittlere Dosis von 1,09 mg/kg/d (0,68–1,7 mg/kg/d, 12/24) bzw. nach acht Wochen 1,65 mg/kg/d (1,49–2,04 mg/kg/d, 5/12). Während des drei bzw. achtwöchigen Studienzeitraumes konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Schwankungen der T4-Werte von im selben Haushalt lebenden Partnerkatzen waren mit denen einer unabhängigen Kontrollgruppe vergleichbar.

Die auf Nanocarriern basierende Thiamazolsalbe ist zur Behandlung der felines Hyperthyreose geeignet.

**Schlüsselwörter:** Katze, Schilddrüse, transdermale Therapie

## Nanocarrier in veterinary medicine – a pilot study for the treatment of feline hyperthyroidism with a nanocarrier based thiamazole ointment

The oral treatment of feline hyperthyroidism with antithyroid drugs often results in gastrointestinal side effects (10–20%). To date only oral formulations are approved although the oral application is not tolerated by all cats. Transdermal therapy can be an alternative. Nanocarriers could be used to ensure adequate transport of active agents through the skin.

The present pilot study investigated the efficacy and safety of a novel dermal formulation of thiamazole for the treatment of feline hyperthyroidism. For the first time, amphiphilic dendritic core-multishell-nanocarriers were used. Cats with T4 values  $\geq 4.0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  or a T4 value from 3.0–4.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  and defined clinical findings were recruited. The euthyroid range for the T4 value was defined from  $\geq 0.8$  and  $\leq 4.0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . A total of 24 hyperthyroid cats were included and treated with thiamazole ointment for three weeks (24 cats) up to eight weeks (12 cats). The treatment success was 50% after three weeks and 41,7% after eight weeks. Cats that were within the euthyroid range required after three weeks a mean total dose of 1,09 mg/kg/d (0,68–1,7 mg/kg/d, 12/24) and after eight weeks 1,65 mg/kg/d (1,49–2,04 mg/kg/d, 5/12). No side effects were observed during the three resp. eight-week study period. Variations of the T4 value in companion cats in the same household were comparable to those of an independent control group. Thiamazole ointment based on nanocarriers is suitable for the treatment of feline hyperthyroidism.

**Keywords:** cat, hyperthyroidism, transdermal therapy

<https://doi.org/10.17236/sat00253>

Eingereicht: 03.07.2019  
Angenommen: 23.01.2020

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

## Einleitung

Mit einer Prävalenz von 11% ist die feline Hyperthyreose bei über acht Jahre alten Katzen die häufigste hormonelle Störung.<sup>13,42,30</sup> Die Hyperthyreose wird bei 98% der Katzen durch Adenome ausgelöst.<sup>28</sup>

Aufgrund der verschiedenen Funktionen und Wirkungen des Schilddrüsenhormons auf den Körper kann eine Schilddrüsenüberfunktion verschiedenste klinische Symptome hervorrufen.

Beschrieben werden bei den Katzen am häufigsten Gewichtsverlust (87%), Herzgeräusche (54%), Polyphagie (49%), Erbrechen (44%), Tachykardie (42%), Polyurie/Polydipsie (36%), Hyperaktivität (vermehrtes Vokalisieren, [nächtliche] Unruhe) (31%), Diarrhoe (15%), Dyspnoe (9%) und Anorexie (7%).<sup>9</sup>

Neben der medikamentösen Therapie mit Thyreostatika kommen Radiojodtherapie, Thyreoidektomie<sup>34</sup> und jodarme Diäten zur Anwendung.<sup>47</sup>

Eine medikamentöse Behandlung kann den Zeitraum zu einer bevorstehenden Thyreoidektomie bzw. Radiojodtherapie überbrücken. Zudem wird die Bewertung der Nierenfunktion hinsichtlich einer durch Hyperthyreose maskierten Niereninsuffizienz erleichtert.<sup>11</sup>

Man unterscheidet zwischen Thyreostatika, die die Synthese von Schilddrüsenhormonen (Thiamazol, Carbimazol) oder die Aufnahme von Jod in die Schilddrüsenzellen (Perchlorat) hemmen. Thiamazol und seine Vorstufe Carbimazol sind die am häufigsten verwendeten Arzneistoffe aus der Gruppe der Thyreostatika. Sie werden schon seit Entdeckung der Erkrankung in den

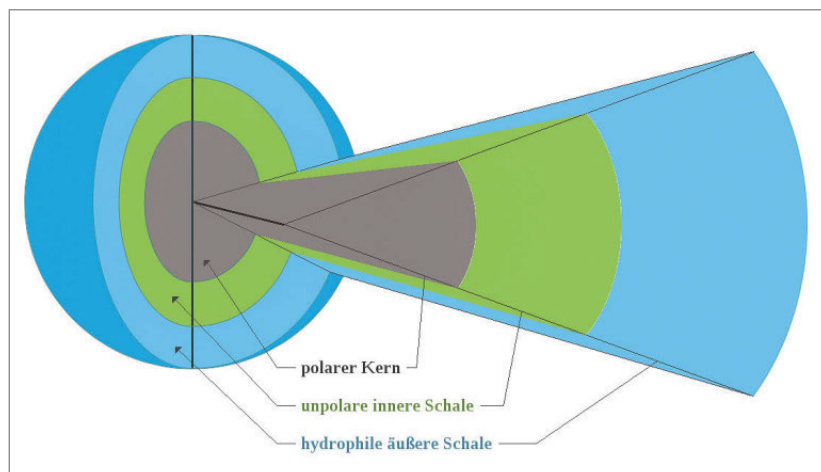
frühen 1980er Jahren zur Behandlung der feline Hyperthyreose angewendet.<sup>34,28</sup> Thiamazol hemmt die Bindung von Jod an das Enzym Thyreoperoxidase. Dadurch wird die Bildung der aktiven Schilddrüsenhormone T3 und T4 in der Schilddrüse unterbunden.<sup>21</sup>

Typischerweise wird das Thiamazol oral verabreicht. Hierbei kommt es bei 10–20% der Katzen zu Anorexie und Erbrechen.<sup>34</sup> Zusätzlich fällt es fast 40% der Katzenbesitzer schwer, die oralen Medikamente regelmäßig zu verabreichen.<sup>10</sup>

Eine Alternative gegenüber oralen Behandlungen sind transdermale Formulierungen. Der Wirkstoff wird über die Haut resorbiert und muss anschließend in therapeutischen Konzentrationen systemisch wirksam werden.<sup>40,20,41,4,8</sup> Transdermale Formulierungen sind einfacher zu applizieren und bieten als weiteren Vorteil, dass gastrointestinale Nebenwirkungen deutlich seltener vorkommen.<sup>41</sup> Alle bisher veröffentlichten Studien über transdermale Behandlungen mit Thiamazol nutzten zwei verschiedene Formulierungen: Pluronic Lecithin Organogel (PLO) oder Polyethylen-Glycol (PEG).

Lecuyer et al.<sup>27</sup> kam zum Schluss, dass die dermale Therapie mit PLO der oralen nicht überlegen ist, aber bei oral behandelten Patienten mit Nebenwirkungen oder schwieriger oraler Applikation eine sinnvolle Alternative darstellt. Als problematisch bei der Verwendung von PLO in Verbindung mit Thiamazol wurde die Bildung von kleinen Präzipitaten und inhomogenen Strukturen geschildert.<sup>27</sup> Außerdem wurde von einer ungenügenden Absorption des Thiamazols berichtet.<sup>20</sup> Das zweite verwendete Vehikel zur dermalen Anwendung aus PEG plus den Penetrationsverstärkern wie Pyrrolidone, Ölsäure oder Terpenen wurde von Hill et al.<sup>18,17</sup> eingesetzt. Hautpenetrationsverstärker wie Pyrrolidone oder das in der Humanmedizin verwendete DMSO können jedoch langfristig hautschädigend wirken.<sup>12,31</sup>

Alternativen zu diesen klassischen penetrationsverstärkenden Ansätzen könnten in der Verwendung von auf Nanomaterialien basierenden Formulierungen liegen. Xu et al.<sup>48</sup> und Khandare et al.<sup>24</sup> beschreiben „nanosized drug delivery systems“, kurz Nanocarrier, die auf dendritischem Polyglycerol basieren. Sie haben eine Größe von 20–30 nm und bestehen aus einem polaren Kern, einer unpolaren inneren Schale und einer polaren äußeren Schale. (Abb. 1) Durch diesen amphiphilen Charakter werden sie zum universell einsetzbaren Carrier, denn sie können sowohl hydro- als auch lipophile Moleküle transportieren.<sup>32</sup> Die Nanocarrier verstärken, wie mit Farbstoffen gezeigt, die Penetration durch das Stratum corneum bis in die Dermis bis um das Zehnfache.<sup>26</sup> In einer weiteren Studie wurde demonstriert, dass diese Nanocarrier eine konstante Freisetzung aus einem De-



**Abb. 1:** Aufbau eines Nanocarriers: Der polare Kern (grau) wird von der unpolaren inneren Schale umgeben (grün). Dieser liegt wiederum die polare äußere Schale (blau) an, wodurch der Nanocarrier einen amphiphilen Charakter erhält.

pot im Stratum corneum ermöglichen und dies ohne eine systemische Aufnahme der Carrier selbst abläuft.<sup>37,38</sup> Die Hautpenetration der beladenen Carrier kann über zwei verschiedene Wege erfolgen: interzellulär oder über Hautanhänge. Die interzelluläre Route verläuft über die Verbindungsstellen der Korneozyten. Hier sind die Lipide weniger geordnet und es gibt mehr flexible hydrophile Ketten. In Hautanhängen wie Haaren bzw. Haarfollikeln reichern sich Nanocarrier ebenfalls an.<sup>6</sup> Sobald der Wirkstoff die Epidermis erreicht, gelangt er von dort aus über Diffusion weiter in das Blut- oder Lymphgefäßsystem. Da die Epidermis durch Diffusion überwunden werden muss, bildet sich ein temporäres Depot, was eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe ermöglicht. Die Carrier verbleiben im Stratum corneum und werden nach und nach durch das Abschilfern der Hornzellen oder Haare abgeworfen. Nanocarrier zeichnen sich zudem durch sehr gute toxikologische und dermale Verträglichkeit aus.<sup>23,22</sup>

In einem Vorversuch wurde bereits Thiamazolsalbe mit und ohne Nanocarrier bei hyperthyreoten Katzen verglichen. Nach einer Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Wochen waren jeweils mehr Katzen, die Thiamazolsalbe mit Nanocarrier erhalten hatten, im euthyreoten Bereich.<sup>25</sup>

Ziele der vorliegenden Pilotstudie waren, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nanocarrier enthaltender Thiamazolsalbe zu bewerten und mögliche Auswirkungen auf den T4-Wert von weiteren im Haushalt lebenden Katzen („Partnerkatzen“) zu untersuchen.

## Material und Methoden

### Studieneinschluss und -aufbau

In die vorliegende Pilotstudie wurden 24 Katzen eingeschlossen, die im Zeitraum von 2014 bis 2016 in der Kleintierklinik der FU Berlin vorgestellt wurden und folgende Einschlusskriterien erfüllten: Serum-T4-Wert  $\geq 4,0 \mu\text{g/dl}$  (zutreffend für 22 Katzen) oder ein T4-Wert zwischen  $3,0\text{--}4,0 \mu\text{g/dl}$  bei gleichzeitigem Vorliegen von mindestens zwei der zuvor festgelegten klinischen Befunde wie Gewichtsverlust, palpierbare Schilddrüse, Verhaltensauffälligkeiten wie nächtliches Vokalisieren oder Tachykardie (zutreffend für zwei Katzen). Zu Studienbeginn und während der Kontrolluntersuchungen drei und acht Wochen nach Therapiebeginn (Kontrollpunkt 1 und Kontrollpunkt 2) wurden neben dem Signalement die Herzfrequenz, das Körpergewicht sowie der Serum-T4- und Plasma-Kreatinin-Wert erhoben. Sofern eine Katze azotämisch war, wurden zusätzlich der Blutdruck gemessen und der Urin hinsichtlich des spezifischen Gewichts und Urin-Protein-Kreatinin (U-P/C) Verhältnis sowie Nieren mittels Ultraschall

weiter untersucht. Hierbei galten ein systolischer Blutdruck von  $> 160 \text{ mmHg}$  und U-P/C Verhältnis  $> 0,4$  (Proteinurie) als erhöht bzw. ein spezifisches Gewicht  $< 1035$  als erniedrigt. Die Serum-T4-Konzentration wurde mittels eines Chemilumineszenz-Assays in einem DIN EN ISO/IEC 17025:2005 akkreditiertem Labora ermittelt. Der euthyreote Bereich wurde mit einer T4-Konzentration zwischen  $\geq 0,8$  und  $\leq 4,0 \mu\text{g/dl}$  festgelegt und das Erreichen als Therapieerfolg definiert. Für die zwei Tiere, die Symptome einer Hyperthyreose zeigten und deren T4-Wert jedoch bei Therapiebeginn im euthyreoten Bereich lag (okkulte Hyperthyreose), wurde eine Besserung der klinischen Symptome und eine Senkung des T4-Wertes um mindestens 25% als Behandlungsziel festgelegt. Acht der 22 hyperthyreoten Katzen wurden zuvor bereits oral behandelt. Die orale Medikation wurde für mindestens eine Woche vor Studienbeginn abgesetzt und die T4-Konzentration entsprechend vor Studienbeginn erneut bestimmt.

Die Pilotstudie wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin, genehmigt (Th1501bP, Th1502P).

### Thiamazol-Formulierung und Applikation

Die eingesetzte Thiamazolsalbe wurde mittels dendritischer core-multishell (CMS) Nanocarrier (Patent: WO2015172769A2) hergestellt. Die auf CMS-Nanocarrier basierende Salbe enthielt Thiamazol in einer Konzentration von  $7,8 \text{ mg}/0,1 \text{ ml}$ . Die Besitzer erhielten abgefüllte 1 ml Spritzen und wurden umfassend in die Anwendung eingewiesen. Die Thiamazolsalbe wurde zunächst auf einen durch einen Handschuh geschützten Finger des Besitzers aufgetragen und anschließend in der nicht behaarten Ohrmuschelinnenseite der Katze verrieben. Im Verlauf der Pilotstudie wurde zudem ein spezieller Dosierapplikator entwickelt, um die Sicherheit des Anwenders zu erhöhen (Abb. 2). Zur ersten Kontrolle nach drei Wochen wurden Besitzer zu folgendem Punkt befragt (Antwortmöglichkeiten ja/nein): Zufriedenheit hinsichtlich der Anwendung der Thiamazolsalbe (Frage: Ist die Salbe einfach zu applizieren?).

Die Behandlung wurde mit einer Startdosis von  $3\text{--}6 \text{ mg}$  Thiamazol/Katze begonnen. Die Anfangsdosierung der Salbe wurde unabhängig vom Körpergewicht gewählt und richtete sich nach den Empfehlungen von oral appliziertem Thiamazol, welche eine Tagesdosis von  $2,5$  bis  $5 \text{ mg}$  Thiamazol/Katze vorsehen.<sup>11</sup> Um bei okkult hyperthyreoten Katzen (Serum-T4-Wert zwischen  $3\text{--}4 \mu\text{g/dl}$ ) oder Katzen mit T4-Werten knapp oberhalb des Referenzbereichs ( $4,0 \mu\text{g/dl} < \text{Serum-T4-Wert} < 5,0 \mu\text{g/dl}$ ) eine iatrogene Hypothyreose zu vermeiden, wurde eine niedrige anfängliche Dosierung von  $3 \text{ mg}$  Thiamazol/Katze gewählt. Ein T4-Wert von  $> 5 \mu\text{g/dl}$  wurde als deutlich erhöht gewertet, sodass diese Katzen eine höhere Dosierung von  $6 \text{ mg}$  Thiamazol täglich erhielten.

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.





**Abb. 2:** Dosierapplikator

- 2a** Dosierapplikator mit Schutzkappe (umfasst ein Salbenvolumen von 1 ml)  
**2b** Spitze als „Vorratspinsel“, hier sammelt sich die Salbe und wird damit auf die nicht behaarte Ohrmuschelinnenseite aufgetragen und verteilt.  
**2c** „Schieberegler“ am Stempel des Applikators (\*): Durch Seitwärtsbewegung des Schiebereglers (Pfeil) wird die zu applizierende Thiamazolosis fest eingestellt.  
**2d** Durch das Einrasten des Schiebereglers in die Vertiefungen im Stempel des Applikators (Pfeile) kann die genaue Dosis sicher appliziert werden.

Eine eventuell erforderliche Dosisanpassung fand am ersten Kontrollpunkt nach drei Wochen statt. Die Dosisanpassung wurde ähnlich zur anfänglichen Dosierung von den Empfehlungen von oral appliziertem Thiamazol übernommen: sofern der T4-Wert oberhalb des Referenzbereichs liegt, sollte eine Tagesdosisanpassung in kleinen Schritten von 1,25 bis 2,5 mg Thiamazol/Katze erfolgen.<sup>11</sup> In der vorliegenden Pilotstudie fand eine Dosiserhöhung von höchstens 3 mg/d statt.

### Partnerkatzen

Als Testpopulation zur Ermittlung des Einflusses der verabreichten dermalen Medikation auf andere im Haus-

halt befindliche Haustiere wurden die T4 Werte von im selben Haushalt lebenden Katzen (im folgenden „Partnerkatzen“ genannt) bestimmt.

Die T4-Konzentrationen der Partnerkatzen wurden vor und zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn gemessen und mit den Schwankungen von in anderen Haushalten lebenden, gesunden Katzen (Kontrollgruppe) in einem vergleichbaren Zeitintervall verglichen.

### Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung kam das Programm IBM SPSS Statistics (Version 23 für Windows) zum Einsatz. Die Parameter Herzfrequenz, Körpergewicht, Serum-T4- und Plasma-Kreatinin-Konzentration wurden gemäß Shapiro-Wilk-Test, Histogramm und Q-Q Diagramm auf Normalverteilung überprüft (Signifikanzniveau 0,05). Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten Studienbeginn und Kontrollpunkt 1 wurden bei nicht-parametrischen Größen (Körpergewicht, Serum-T4-Wert) mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und bei parametrischen Größen (Herzfrequenz, Plasma-Kreatinin-Konzentration) mittels Zweistichproben-t-Test bei zwei gepaarten Stichproben untersucht. Bei Mehrgruppenvergleichen von gepaarten Stichproben (Studienbeginn, Kontrollpunkt 1 und Kontrollpunkt 2) wurden entsprechend bei nicht-parametrischen Größen der Friedman Test respektive bei parametrischen Größen Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet. A-posteriori Auswertungen erfolgten für Körpergewicht und Serum-T4 mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur bei Mehrgruppenvergleichen. Der statistische Vergleich von Partnerkatzen und Kontrolltieren hinsichtlich der Serum-T4-Konzentration zu Studienbeginn sowie im Studienverlauf (Differenz Serum-T4-Konzentration zwei bis drei Wochen nach Studienbeginn und bei Studienbeginn) erfolgte mittels Mann-Whitney U Test für unabhängige Stichproben. Insgesamt wurde für die Auswertung des Serum-T4-Wertes der dermal behandelten Katzen ein Signifikanzniveau von 0,01 und für die übrigen Größen ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

## Ergebnisse

### Studientiere

In die Pilotstudie wurden 24 Katzen aus privater Haltung mit neu diagnostizierter (16) oder bestehender und bereits mit oralen Thyreostatika vorbehandelter Hyperthyreose (8) eingeschlossen. Letztere waren zu Beginn der dermalen Therapie hyperthyreot und wurden mit einer Wartezeit von mindestens einer Woche nach Absetzen der oralen Behandlung in die Pilotstudie aufgenommen. Gründe für die Umstellung auf eine derma-

le Therapie waren unkooperatives Verhalten in fünf Fällen, ungenügende Absenkung der T4-Konzentration trotz Dosiserhöhung bei zwei Katzen und stetiges Erbrechen nach Tablettenaufnahme bei einer Katze.

Die zwei eingeschlossenen Katzen mit okkulten Hyperthyreose wiesen beide Polyphagie sowie jeweils eine Katze eine palpierbare Schilddrüse oder stetige Unruhe mit nächtlichem Vokalisieren auf.

Fünfzehn der 24 Katzen waren männlich kastriert und neun weiblich kastriert. Das Alter lag zwischen 8 und 20 Jahren (Median 14,5 Jahre).

An der ersten Verlaufsuntersuchung nach drei Wochen (Kontrollpunkt 1) nahmen 24 Katzen teil. Zum zweiten Kontrollpunkt nach acht Wochen wurden 14/24 Katzen erneut vorgestellt. Jedoch wurden nur 12 Katzen in der Auswertung berücksichtigt, da zwei Besitzer angaben, die Salbe nach dem ersten Kontrollpunkt nicht regelmäßig appliziert zu haben. Insgesamt konnten 10/24 Katzen nicht kontrolliert werden (davon waren anteilig nach drei Wochen acht Katzen euthyreot und je eine Katze hyperthyreot bzw. hypothyreot). Gründe hierfür waren: von der Therapie unabhängige Euthanasie (2), Überschreiten des vorgesehenen Kontrollintervalls (2), zu weiterem Anfahrtsweg für die Besitzer (2), Umzug (2), eigenständiges Absetzen des Medikaments durch den Besitzer (1), unbekannt (1). Aufgrund der verschiedenen Anzahl von untersuchten Katzen zur dritten und achten Studienwoche wurden beide Kontrollpunkte separat betrachtet. Eine Auswertung für die verschiedenen Parameter des Studienzeitraums fand daher zuerst für alle 24 Katzen (untersucht zu Therapiebeginn und Kontrollpunkt 1) und anschließend für alle 12 Katzen (untersucht zu Therapiebeginn, Kontrollpunkt 1 und 2) statt.

### Herzfrequenz

Zu Beginn der Therapie war die Herzfrequenz bei allen 24 Katzen im physiologischen Bereich (120–240/min).<sup>2</sup> Die Herzfrequenz lag bei allen 24 Katzen am Kontrollpunkt 1 sowie bei den 12 Katzen am Kontrollpunkt 2 im physiologischen Bereich und änderte sich im Vergleich zum Therapiebeginn nicht signifikant (Therapiebeginn-Kontrollpunkt 1:  $p = 0,561$ ; Therapiebeginn-Kontrollpunkt 2:  $p = 0,483$ ) (Tab. 1).

### Körpergewicht

Ausgehend von einem Körpergewicht im Bereich von 2,3 bis 8,04 kg bei Therapiebeginn wurde zum Kontrollpunkt 1 eine Gewichtszunahme bei 23/24 Katzen verzeichnet ( $p < 0,001$ ). Bei 1/24 Katzen, die zum Therapiebeginn okkult hyperthyreot war, blieb das Gewicht zum Kontrollpunkt 1 gleich (Tab. 1).

Alle 12 Katzen, die nach acht Wochen kontrolliert wurden, nahmen bereits von Therapiebeginn bis zur dritten Studienwoche zu. Das Gewicht erhöhte sich weiter ausgehend von Kontrollpunkt 1 bis zum Kontrollpunkt 2 bei 7/12 Katzen. Die Zunahme war zwischen Therapiebeginn und Kontrollpunkt 1 bzw. Kontrollpunkt 2 signifikant ( $p < 0,001$ ) (Tab. 1).

### Serum-T4-Wert

Zu Beginn der Behandlung lag der T4-Wert aller 24 Katzen zwischen 3,61–24,5 µg/dl (Median 8,7 µg/dl).

Zum Kontrollpunkt 1 waren 10/22 (45,5%) der initial hyperthyreoten Katzen euthyreot, 10/22 (45,5%) Katzen weiterhin hyperthyreot (T4-Wert im Bereich von 4,03–12,2 µg/dl) und 2/22 (9%) Katzen hypothyreot (T4-Werte: 0,3 bzw. 0,6 µg/dl). Die zwei Katzen mit okkulten Hyperthyreose waren klinisch unauffällig und der T4-Wert reduzierte sich um mindestens 25% (Katze 1 [Therapiebeginn/Kontrollpunkt 1]: 3,61/2,6 µg/dl; Katze 2: 3,65/2,7 µg/dl). Damit lag der gesamte Therapieerfolg bei 50% (12/24). Die Absenkung des T4-Wertes war nach drei Wochen signifikant ( $p < 0,001$ ), wobei die T4-Werte gegenüber dem Therapiebeginn unterschiedlich stark absanken (Tab. 1 und Abb. 3). Keine der beiden hypothyreoten Katzen entwickelte klinische Symptome.

Nach acht Wochen wurden 12 Katzen erneut untersucht. Von diesen waren 5/12 (41,7%) Katzen euthyreot, 6/12 (50,0%) Katzen hyperthyreot (T4-Wert im Bereich von 4,10–10,7 µg/dl) und 1/12 (8,3%) Katzen hypothyreot (T4-Wert: 0,3 µg/dl). Wie Abbildung 3 zeigt, sank der T4-Wert im Studienzeitraum von Kontrollpunkt 1 zu Kontrollpunkt 2 bei 10/12 Katzen und stieg bei 2/12 Katzen an (Katze 1 [Kontrollpunkt 1/Kontrollpunkt 2]: 0,3/4,1 µg/dl; Katze 2: 0,8/2,5 µg/dl).

Zwischen den einzelnen Zeitpunkten war die Absenkung des T4-Wertes für die untersuchte Gruppe mit 12 Katzen signifikant ( $p < 0,001$ ), wobei sich im Einzelnen jeweils Kontrollpunkt 1 (Woche drei) und 2 (Woche acht) signifikant vom Therapiebeginn unterschieden, jedoch nicht Kontrollpunkt 2 von Kontrollpunkt 1 (Tab.1).

Zwei Katzen überschritten das vorgesehene Kontrollintervall zur zweiten Verlaufsuntersuchung und wurden folglich von der statistischen Analyse am Kontrollpunkt 2 ausgeschlossen. Beide Katzen wurden nach zehn resp. elf Wochen vorstellig und waren wie auch zum Kontrollpunkt 1 weiterhin euthyreot.

### Plasma-Kreatinin

Der Plasma-Kreatinin-Wert lag vor Therapiebeginn bei 23/24 Katzen im Referenzbereich ( $< 168$  µmol/l). Eine

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

von 24 Katzen war mit 176 µmol/l im leicht azotämischen Bereich.

Im Verlauf wurde zum Kontrollpunkt 1 im Median keine statistisch signifikante Änderung der Kreatinin-Konzentration verzeichnet ( $p = 0,918$ ). Bei 14/24 Katzen wurde ein Anstieg des Kreatininwerts registriert (Tab. 1).

Insgesamt waren 3/14 Katzen, deren Kreatininwerte zum Kontrollpunkt 1 anstiegen, azotämisch (Kreatininwerte 172-185 µmol/l). Da der T4-Wert bei 2/3 dieser Katzen im oberen Referenzbereich war (3,5 und 3,9 µg/dl), wurde die Dosierung trotz der Azotämie (Kreatininwert 172 und 183 µmol/l) beibehalten. Die fortführenden Untersuchungen der beiden Katzen hinsichtlich ihrer Nierenfunktion waren unauffällig. Der Kreatininwert beider Katzen blieb nach einer einwöchigen Kontrolle nahezu unverändert (175 und 181 µmol/l).

Der T4-Wert bei 1/3 azotämischen Katzen lag im unteren Referenzbereich (0,8 µg/dl), sodass die tägliche Thiamazoldosis von 6 auf 3 mg reduziert wurde. In den weiteren Untersuchungen wurde eine Demaskierung einer Niereninsuffizienz diagnostiziert, da sich eine ungenügende Harnkonzentration (spezifisches Gewicht 1027), eine grenzwertige Proteinurie (U-P/C 0,36), ein leicht erhöhter systolischer Blutdruck (176 mmHg) und eine einseitig verkleinerte Niere zeigten. Eine zeitnahe Kontrolle nach sechs Tagen zeigte eine Reduktion des Kreatinins auf 143 µmol/l. Die Katze nahm weiter an der Studie teil und war mit einer Dosis von 3 mg nach acht Wochen im euthyreoten Bereich (T4-Wert: 2,5 µg/dl). (sG > 1035, U-P/C 0,12, Blutdruck 155 mmHg)

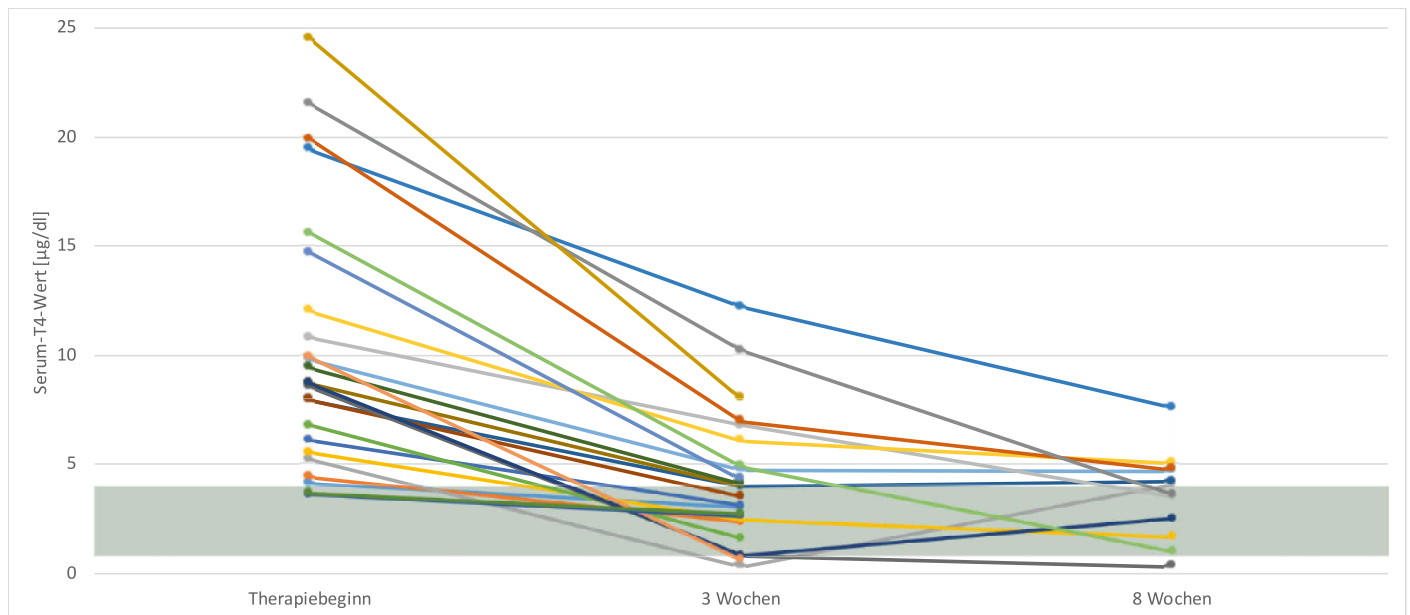
Der Kreatininwert der beiden Katzen, die nach drei Wochen hypothyreot waren, erhöhte sich von 101 auf

**Tabelle 1:** Statistische Auswertung von Serum-T4-Konzentration, Gewicht, Herzfrequenz und Plasma-Kreatinin-Konzentration von hyperthyreoten Katzen mit Verlaufsuntersuchungen nach drei oder acht Wochen, sowie vergleichende Betrachtung der Serum-T4-Konzentrationen der Partnerkatzen und einer Kontrollgruppe über den Zeitraum von zwei bis drei Wochen.

Variable (Referenzbereich)	N	Studienbeginn			Kontrolltermin 1			Kontrolltermin 2			P
		Median (Min-Max)	MW (SD)	U/O (N)	Median (Min-Max)	MW (SD)	U/O (N)	Median (Min-Max)	MW (SD)	U/O (N)	
<b>Katzen mit einer Verlaufsuntersuchung</b>											
Serum-T4 (0,8 - 4,0 µg/dl)	24	8,7 (3,61-24,50)	10,29 (5,95)	0/22	3,51 (0,30-12,20)	4,20 (3,01)	2/10	-	-	-	<0,001*
Körpergewicht (kg)	24	3,95 (2,30-8,04)	4,41 (1,52)	-	3,98 (2,38-8,26)	4,54 (1,55)	-	-	-	-	<0,001*
Herzfrequenz (120 - 240/min)	24	172 (140-200)	173 (17)	0/0	180 (136-192)	174 (15)	1/0	-	-	-	0,561†
Kreatinin (< 168 µmol/l)	24	123,8 (59,0-176,0)	115,8 (29,7)	0/1	135,0 (68,0-185,0)	133,6 (32,5)	0/3	-	-	-	0,918†
<b>Katzen mit zwei Verlaufsuntersuchungen</b>											
Serum-T4 (0,8 - 4,0 µg/dl)	12	10,20 <sup>a</sup> (5,22-21,50)	11,96 (5,69)	0/12	3,95 <sup>b</sup> (0,30-12,20)	5,09 (3,63)	1/6	3,90 <sup>b</sup> (0,30-10,70)	3,80 (2,67)	1/6	<0,001**
Körpergewicht (kg)	12	4,15 <sup>a</sup> (2,90-8,04)	4,63 (1,70)	-	4,31 <sup>b</sup> (3,03-8,26)	4,79 (1,73)	-	4,35 <sup>b</sup> (3,00-8,10)	4,80 (1,69)	-	<0,001**
Herzfrequenz (120 - 240/min)	12	168 (140-192)	168 (16)	0/0	182 (152-192)	176 (14)	0/0	176 (140-192)	170 (17)	0/0	0,483‡
Kreatinin (< 168 µmol/l)	12	109,9 (61,9-141,4)	108,7 (25,0)	0/0	128,7 (80,0-185,0)	130,9 (31,3)	0/1	120 (45,0-169,0)	108,4 (43,2)	0/1	0,138‡
<b>Serum-T4-Werte (in µg/dl, Referenzbereich 0,8 - 4,0 µg/dl) bei im Haushalt lebenden Partnerkatzen sowie Kontrolltieren</b>											
Partnerkatzen	15	1,80 (1,40-2,80)	1,90 (0,39)	0/0	2,07 (1,30-2,80)	1,97 (0,39)	0/0	-	-	-	0,588*
Kontrollkatzen	19	2,00 (0,70-2,70)	1,87 (0,57)	1/0	1,70 (1,10-3,00)	1,86 (0,61)	0/0	-	-	-	1,000*

\*Signifikanz < 0,05 bzw. bei Serum-T4 < 0,01. P Werte basieren bei zwei gepaarten Stichproben (Zeitpunkte Studienbeginn und Kontrolltermin 1) auf Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (\*) bzw. Zweistichproben- t Test (†) sowie bei drei gepaarten Stichproben (alle 3 Zeitpunkte) auf Friedmans Test (\*\*) bzw. Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen (‡). Mediane ohne Übereinstimmung hochgestellter Buchstaben sind statistisch signifikant verschieden basierend auf a-posteriori durchgeführtem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit Bonferroni Korrektur bei Mehrgruppenvergleichen. Max, Maximum; Min, Minimum; MW, Mittelwert; N, Anzahl; SD, Standardabweichung; U, Wert unterhalb des Referenzbereichs; O, Wert oberhalb des Referenzbereichs.





**Abb. 3:** Verlauf der Serum-T4-Konzentrationen jeder einzelnen Katze zu Therapiestart und zu den Kontrollpunkten (24 Katzen nach drei Wochen; 12 Katzen nach acht Wochen) Die grüne Fläche markiert den euthyreoten Bereich.

160 µmol/l bzw. 88,4 auf 132,6 µmol/l. Nach einer Dosisreduktion blieben die Kreatininwerte bei allen folgenden Kontrollen stabil im physiologischen Bereich.

Im weiteren Verlauf der Pilotstudie wurde in der Gruppe mit 12 Katzen zum Kontrollpunkt 2 keine statistisch signifikante Änderung verzeichnet ( $p = 0,138$ ) (Tab.1). Im Vergleich zum Therapiebeginn wurde bei 8/12 Katzen ein Anstieg und bei 4/12 Katzen eine Abnahme des Kreatininwertes innerhalb des Referenzbereiches verzeichnet. Nach Anstieg des Kreatininwertes lag 1/12 Katzen nicht im Referenzbereich (Kreatininwert 169 µmol/l) (Tab. 1).

### Dosierung der Thiamazolsalbe

Die Anfangsdosis der Thiamazolsalbe variierte zwischen 3 und 6 mg Thiamazol/Katze täglich. Katzen mit einem anfänglichen T4-Wert  $< 5$  µg/dl erhielten eine Tagesdosis von 3 mg (4/24) und jene mit einem T4-Wert  $> 5$  µg/dl erhielten 6 mg am Tag (20/24). Die mittlere Dosis für Katzen, die zum ersten Kontrollpunkt euthyreot waren (12/24), betrug 1,09 mg/kg/d (0,68–1,7 mg/kg/d). Die Tagesdosis der Katzen, die zum ersten Kontrollpunkt weiterhin hyperthyreot waren (10/24), wurde von 6 auf höchstens 9 mg Thiamazol/Katze erhöht (mittlere Tagesdosis/Bereich in mg/kg/d vor resp. nach Dosisanpassung: 1,33/1,02–1,76; 1,9/0,97–2,2). Hypothyreot waren zum ersten Kontrollpunkt 2/24 Katzen. Bei beiden Katzen wurde anschließend die Tagesdosis von 6 auf 3 mg Thiamazol/Katze reduziert (Tagesdosis in Bezug zum Körpergewicht in mg/kg/d jeweils vor/nach Kontrolle: 0,75/0,38 und 0,93/0,47).

Zum zweiten Kontrollpunkt nach acht Wochen wurden insgesamt 12 Katzen untersucht, von denen fünf den euthyreoten Bereich erreichten (mittlere Tagesdosis/Bereich, mg/kg/d: 1,65/1,49–2,04). Zwei dieser Katzen waren bereits zum ersten Kontrollpunkt euthyreot und drei hyperthyreot. Insgesamt 6/12 Katzen waren zum zweiten Kontrollpunkt hyperthyreot. Von diesen sechs Katzen waren zum ersten Kontrollpunkt vier hyperthyreot und je eine Katze euthyreot bzw. hypothyreot. Der T4-Wert einer Katze, die zum ersten Kontrollpunkt euthyreot war, lag zur zweiten Kontrolle unterhalb des Referenzbereichs (0,3 µg/dl).

### Besitzerzufriedenheit und Nebenwirkungen

Alle Besitzer waren mit der Anwendbarkeit der Salbe zufrieden – auch diejenigen Besitzer, die zuvor Probleme mit der Gabe von Tabletten hatten. Dermale oder gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei keiner Katze beobachtet.

### Partnerkatzen

Der Serum-T4-Wert wurde bei 15 Partnerkatzen und bei 19 weiteren Katzen (Kontrollgruppe) im vorgegebenen Zeitintervall bestimmt. Zur Kontrolle lag keine der Partnerkatzen im hypothyreoten Bereich. Es konnte kein signifikanter Unterschied der T4-Werte zwischen Therapiebeginn und Kontrolle nach zwei bis drei Wochen festgestellt werden ( $p = 0,588$ ) (Tab. 1). Bei 7/15 Partnerkatzen sank der T4-Wert, bei den übrigen 8/15 stieg er an.

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

Der T4-Wert der Katzen in der Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Untersuchungen im gewählten Zeitraum von zwei bis drei Wochen ( $p = 1,0$ ). Bei 8/19 Katzen senkte sich der T4-Wert, bei 8/19 Katzen erhöhte und bei 3/19 Katzen blieb der T4-Wert unverändert.

Der anfängliche T4-Wert unterschied sich nicht signifikant zwischen Partnerkatzen und Kontrollgruppe ( $p = 0,972$ ). Die Änderung der T4-Werte zwischen beiden Messpunkten war für die Gruppen (Partnerkatzen und Kontrollgruppe) nicht signifikant verschieden ( $p = 0,485$ ).

## Diskussion

### Serum-T4

Diese Pilotstudie zeigt zum ersten Mal eine systemische Wirkung von Wirkstoffen (hier Thiamazol) bei Katzen, welche mit Hilfe von dendritischen core-multishell (CMS) Nanocarriern transdermal angewendet wurden.

Nach einer Behandlungsdauer von drei bzw. acht Wochen erreichten 50% (12/24) bzw. 41,7% (5/12) der Katzen das Therapieziel, welches in der vorliegenden Pilotstudie als Beibehalten bzw. Erreichen des euthyreoten Bereichs (Serum-T4-Wert 0,8–4,0 µg/dl) definiert wurde. Zu beiden Kontrollpunkten (Woche drei und acht) war die Absenkung des T4 Wertes gegenüber dem Therapiebeginn signifikant. (Tab. 1) Im Vergleich dazu wurde in anderen Studien mit PLO oder PEG enthaltenden Thiamazolsalben zu verschiedenen Zeitpunkten ein Erfolg zwischen 30 und 66,7% beobachtet.<sup>20,41,27,18,17,8,7</sup> Vergleichbare Therapieergebnisse wie in der vorliegenden Pilotstudie erzielten Boretta et al.,<sup>8</sup> bei denen nach drei Wochen ebenfalls 50% (9/18) der dermal behandelten Katzen euthyreot waren.

Insgesamt sind die Studienergebnisse jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da in allen aufgeführten Studien unterschiedliche euthyreote Zielbereiche definiert wurden. So reichen diese von 1–2,8 µg/dl,<sup>20</sup> 1–3,5 µg/dl,<sup>8</sup> 1,5–3,1 µg/dl<sup>18</sup> oder 0,8–4 µg/dl,<sup>41</sup> wobei in der Studie von Sartor et al.<sup>41</sup> auch hypothyreote Katzen als Behandlungserfolg gelten.

Obleich die Thiamazoldosis drei Wochen nach Therapiebeginn erhöht wurde, waren drei von sechs hyperthyreoten Katzen (T4-Wert zu Studienbeginn >10 µg/dl) nach acht Wochen weiterhin hyperthyreot. Um eine iatrogene Hypothyreose zu vermeiden, wurde die Tagesdosis nach drei Wochen um maximal 3 mg erhöht. Eine zu geringe Dosiserhöhung nach drei Wochen könnte folglich die Ursache für die unzureichende Absenkung des T4-Wertes bei diesen Katzen gewesen sein.

Man muss davon ausgehen, dass ein weiteres schrittweises Erhöhen der Tagesdosis und damit einhergehend ein längerer Behandlungszeitraum notwendig gewesen wären, so dass auch Katzen mit T4-Ausgangswerten >10 µg/dl den euthyreoten Bereich hätten erreichen können.

### Einfluss T4 auf Niere

Durch die feline Hyperthyreose kommt es zu einem gesteigerten renalen Blutfluss und Erhöhung der GFR,<sup>1</sup> wodurch Kreatininwerte im physiologischen Bereich liegen können. Infolge der Therapie kommt es zum Abfall der GFR, was eine Azotämie bei einer zugrundeliegenden chronischen Niereninsuffizienz zur Folge haben kann.<sup>14</sup> Diese Demaskierung einer Niereninsuffizienz ist eine bekannte Komplikation, die ebenfalls bei der Therapie der Hyperthyreose mit Thiamazol auftreten kann. In den ersten sechs Monaten entwickeln 17–49% der Katzen eine Azotämie.<sup>16,3,39</sup> In dieser Pilotstudie waren nach drei Wochen 12,5% (3/24) und nach acht Wochen 8,3% (1/12) der Katzen azotämisch, eine Demaskierung einer Niereninsuffizienz trat bei einer Katze auf (4,2%). Gründe für den geringeren Anteil an azotämischen Katzen im Vergleich zur Literatur<sup>16,3,39</sup> könnten zum einen der kurze Studienzeitraum von maximal acht Wochen oder eine zu geringe Probandenzahl der vorliegenden Pilotstudie sein. Des Weiteren erreichten nicht alle Katzen den euthyreoten Bereich. So waren nach drei Wochen 10/24 Katzen und nach acht Wochen 6/12 Katzen hyperthyreot. Die erhöhte GFR dieser Katzen könnte eine Demaskierung einer Niereninsuffizienz bzw. Entwicklung einer Azotämie überdecken und sich erst nach weiterer Dosiserhöhung des Thiamazols entwickeln.

### Iatrogene Hypothyreose während der Therapie

Die Entstehung einer iatrogenen Hypothyreose sollte nach Möglichkeit wegen der negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion vermieden werden. Williams et al.<sup>47</sup> wiesen nach, dass hypothyreote Katzen eher eine Azotämie entwickeln und im Vergleich zu euthyreot eingestellten Katzen eine kürzere Überlebenszeit besitzen. Katzen mit einer zugrundeliegenden milden chronischen Niereninsuffizienz im IRIS Stadium I oder II sind bereits gefährdet, durch eine iatrogene Hypothyreose eine ausgeprägtere Azotämie zu entwickeln. In unserer Studie entwickelte keine der insgesamt drei hypothyreoten Katzen im Beobachtungszeitraum eine Azotämie oder klinische Symptome wie Lethargie oder Inappetenz. Bereits Peterson et al.<sup>34</sup> und Mooney et al.<sup>28</sup> beobachteten, dass ein niedriger T4-Wert infolge einer Behandlung mit Thiamazol nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen einer Hypothyreose einhergehen muss.

Carney et al.<sup>11</sup> empfehlen in den Behandlungsrichtlinien für feline Hyperthyreose eine erste Kontrolle des T4-Wertes nach zwei bis drei Wochen. Um möglichst frühzeitig eine iatrogene Hypothyreose oder Azotämie zu erkennen und deren Auswirkungen zu verhindern, sollte eine erste Kontrolle besser möglichst zeitnah, bereits nach zwei Wochen stattfinden. Insbesondere bei initial erhöhten oder im oberen Referenzbereich liegenden Kreatininwerten empfiehlt sich eine frühe Kontrolle nach 7–10 Tagen.

### Nebenwirkungen & Compliance

In der vorliegenden Pilotstudie wurden bei keiner Katze dermale Nebenwirkungen wie Juckreiz, Rötungen an der Auftragsstelle o.ä. beobachtet. Die bessere Verträglichkeit der dermalen Anwendung gegenüber der oralen Darreichung wurde vor allem in einem Fall verdeutlicht, bei dem die Katze nach oraler Tabletteneingabe stets erbrach. Diese Nebenwirkung tritt häufig bei der oralen Darreichung des Wirkstoffs auf.<sup>34,45</sup> Nach dem Wechsel zur dermalen Applikation des Wirkstoffes trat diese Nebenwirkung nicht mehr auf. Ob es bei einer dauerhaften transdermalen Anwendung von Nanomaterialien zu Nebenwirkungen am Ohr kommt, muss mit weiteren Studien untersucht werden. Bei der Verwendung von klassischen Penetrationsverstärkern in Verbindung mit Pluronic Lecithin Organogel (PLO) wurden bei längerer Anwendung vermehrt Nebenwirkungen beobachtet.<sup>7</sup>

Bei der oralen Therapie spielt vor allem die Besitzer- und Patienten-Compliance eine große Rolle. Eine Umfrage aus England ergab, dass fast 40% der Katzenbesitzer Schwierigkeiten bei der täglichen und regelmäßigen oralen Applikation von Schilddrüsenmedikamenten haben,<sup>10</sup> wodurch der Behandlungserfolg maßgeblich beeinflusst wird. Es ist zu beachten, dass bereits 48 Stunden nach Unterbrechung der Medikation der T4-Wert wieder in den ursprünglichen hyperthyreoten Bereich steigt.<sup>34</sup> Die dermale Applikation ermöglicht eine kontinuierliche und zuverlässige Applikation des Medikaments. In der vorliegenden Pilotstudie waren alle Besitzer (100%) mit der Anwendung und Applikation der Thiamazolsalbe zufrieden. Ähnlich zur dermalen Formulierung mit PLO8 muss die auf Nanocarriern basierende Thiamazolsalbe einmal täglich angewendet werden, da sich nach Resorption ein Depot im Stratum corneum bildet,<sup>38,37</sup> welches eine kontinuierliche Freisetzung des Thiamazols ermöglicht.

### Anwendersicherheit

Zur Steigerung der Anwendersicherheit wurde ein spezieller Applikator entwickelt, der dem Besitzer das kontaktlose Auftragen der Thiamazolsalbe auf die Ohrmuschelinnenseite ermöglicht (Abb. 2). Weiterhin erzielte der Applikator mit dem Europäischen Arzneibuch kon-

forme Ergebnisse zur Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts von Einzeldosen (0,043 g bzw. 0,045 ml Salbe pro Einzeldosis). [Daten nicht Bestandteil dieser klinischen Studie und hier nicht separat aufgeführt.]

Die CMS Nanocarrier sorgen für eine Penetrationsverbesserung des Thiamazols. Dadurch wird das erforderliche Salbenvolumen deutlich reduziert. Der entwickelte Applikator ermöglicht das genaue Einstellen der Dosis im Mikroliterbereich. Die individuelle Dosis für die einzelne Katze wird für jede Applikation fest eingestellt und dadurch die Gefahr einer Überdosierung der Thiamazolsalbe stark reduziert.

Eine große Bedeutung hat die Sicherheit von weiteren im Haushalt lebenden Katzen („Partnerkatzen“), da eine Aufnahme der Thiamazolsalbe durch gegenseitiges Putzen oder engen Kontakt denkbar ist. Dabei spielt sicherlich Körperkontakt die größte Rolle. Man könnte davon ausgehen, dass sich der T4-Wert bei jenen Partnerkatzen stärker absenken wird, welche sehr intensiven Kontakt zum behandelten Tier haben. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie lassen jedoch vermuten, dass der T4-Wert bei den Partnerkatzen nicht beeinflusst wird (Tab. 1). Zum derzeitigen Stand scheint die Thiamazolsalbe keine Auswirkungen auf Partnerkatzen zu haben.

### Limitationen der Pilotstudie

Die Anzahl der eingeschlossenen Katzen in der vorliegenden Pilotstudie war niedrig, besonders zur zweiten Verlaufsuntersuchung. Obwohl die Besitzer vor Studienbeginn einwilligten, an den vorgesehenen Terminen teilzunehmen, fehlten zur zweiten Verlaufsuntersuchung zehn Katzen. Die Durchführung der Studie in Form einer Multicenter-Studie mit Einbindung weiterer Praxen könnte z.B. Studienabbrüche reduzieren, die auf zu weite Anfahrtswege der Besitzer zurückzuführen sind.

Die Behandlungsdauer der Katzen von höchstens acht Wochen erlaubt keinen Rückschluss auf eine dauerhafte Absenkung des T4-Wertes. Es bleibt zu prüfen, ob dermal behandelte Katzen über mehrere Monate hinweg euthyreot bleiben.

Zudem sollten in weiteren Studien, ebenfalls über einen längeren Zeitraum, die verschiedenen dermalen Formulierungen (CMS-Nanocarrier, PLO, PEG) verglichen sowie die Nicht-Unterlegenheit der dermalen Applikation gegenüber der oralen Therapie untersucht werden. Mit einer Thiamazolkonzentration von 7,8 mg pro 0,1 ml Salbenvolumen waren die anfänglichen Dosierungen für die Besitzer nur mit einer gewissen Fehler-toleranz applizierbar, da sich nach dem Einmischen des Wirkstoffes in die Salbe bei der Herstellung eine leicht geringere Konzentration von Thiamazol als angenom-

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

men (7,8 mg statt 8,0 mg) ergab. Dabei betrug die Ungenauigkeit unter der Annahme, dass nur ein Auftragen in 0,01 ml Schritten möglich war, bei den in dieser Pilotstudie angewandten Dosisseinheiten höchstens 0,36 mg. Eine Standardisierung der Dosierung und die Entwicklung des Dosierapplikators könnten es aber zukünftig ermöglichen, täglich eine exakte Dosierung durch den Besitzer sicherzustellen.

## Schlussfolgerung

In der vorliegenden Pilotstudie zeigen Nanocarrier in ihrer ersten Anwendung am Tier eine gute transdermale Transportfähigkeit des Wirkstoffs Thiamazol. Auch die gute Hautverträglichkeit aus anderen Studien konnte für den Therapiezeitraum bestätigt werden. Der Dosierapplikator ermöglicht ein genaues und einfaches Auftragen auch von kleinen Salbenmengen auf das Katzenohr, wodurch sich die Sicherheit für den Anwender erhöht. Damit ist Thiamazolsalbe zur Behandlung der feline Hyperthyreose geeignet und kann vor allem bei Katzen zur Anwendung kommen, die eine orale Applikation verweigern oder Nebenwirkungen wie häufiges Erbrechen zeigen. Weiterhin wurde sichergestellt,

dass die dermale Therapie den T4-Wert der Partnerkatzen nicht beeinflusst.

## Interessenkonflikt

Die Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Daten fanden durch D. Böhm, L. Klöner, M. Volkmann und Prof. B. Kohn (Kleintierklinik, FU-Berlin) statt. Die verwendeten Nanocarrier wurden von der Firma DendroPharm GmbH (Dr. S. Moré, PhD M. Moré) und Prof. R. Haag (Institut für Chemie und Biochemie, FU-Berlin) in dem Europäischen Fond für regionale Entwicklung (EFRE) geförderten Verbundprojekt „Wirkstoffnanocarrier für dermale Anwendungen“ entwickelt und für die vorliegende Studie bereitgestellt. Die Autoren versichern, dass dieser Umstand den Inhalt der vorliegenden Studie in keiner Weise unzulässig beeinflusst oder verfälscht hat.

## Fußnoten

- Labor Bad Kissingen, LABOKLIN GmbH & Co. KG, D-97688 Bad Kissingen
- CMS Nanocarrier (Patent: WO2015172769A2) (DendroSol; DendroPharm GmbH, Arnimallee 14, 14195 Berlin, Deutschland)

## Nanoporteurs en médecine vétérinaire – une étude pilote pour le traitement de l’hyperthyroïdie féline avec une pommade au thiamazole à base de nanoporteurs

Le traitement oral de l’hyperthyroïdie féline avec des médicaments antithyroïdiens entraîne souvent des effets secondaires gastro-intestinaux (10 à 20% des cas). À ce jour, seules les formulations orales sont approuvées, bien que l’application orale ne soit pas tolérée par tous les chats. La thérapie transdermique peut être une alternative. Des nanoporteurs pourraient être utilisés pour assurer un transport adéquat des agents actifs à travers la peau.

La présente étude pilote a examiné l’efficacité et l’innocuité d’une nouvelle formulation cutanée de thiamazole pour le traitement de l’hyperthyroïdie féline. Pour la première fois, des nanoporteurs à noyau multicellulaire dendritiques amphiphiles ont été utilisées. Des chats avec des valeurs T4  $\geq 4,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  ou une valeur T4 de 3,0–4,0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  et un tableau clinique définis ont été recrutés. La gamme euthyroïdienne pour la valeur T4 a été définie entre  $\geq 0,8$  et  $\leq 4,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Un total de 24 chats hyperthyroïdiens ont été inclus et traités avec une pommade au thiamazole pendant une période allant de trois semaines (24 chats) jusqu’à huit semaines (12 chats). Le succès du traitement était de 50% après trois semaines

## Nanovettori in medicina veterinaria – uno studio pilota per il trattamento dell’ipertiroidismo felino con un unguento a base di tiomazolo via nanovettori

Il trattamento orale dell’ipertiroidismo felino con farmaci tirostatici causa nel 10-20% dei gatti degli effetti collaterali gastrointestinali. Attualmente sono approvate solo delle formulazioni orali anche se non tutti i gatti tollerano un medicamento per via orale. Un’alternativa sarebbe una terapia transdermica che garantisce via dei nanovettori il trasporto del principio attivo attraverso la pelle. In questo studio pilota è stata studiata l’efficacia e la sicurezza di una nuova formulazione dermica con tiomazolo per il trattamento dell’ipertiroidismo nei felini. Per la prima volta si sono utilizzati nanovettori anfifilici dendritici con nucleo a più gusci. Sono stati presi in considerazione solo gatti con risultati clinici accertati e con un valore sierico T4  $\geq 4,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  oppure con un valore T4 tra 3,0–4,0  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . La zona eutiroidica è stata definita con un valore T4 compreso tra  $\geq 0,8$  e  $\leq 4,0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Sono stati inclusi un totale di 24 gatti ipertiroidici e sono stati trattati con un unguento al tiomazolo durante 3 (24 gatti) a otto settimane (12 gatti). Il successo del trattamento dopo tre settimane era del 50% e dopo otto settimane del 41.7%. I gatti che hanno raggiunto la zona eutiroidica avevano ricevuto dopo



et de 41,7% après huit semaines. Les chats qui se trouvaient dans la gamme euthyroïdienne avaient besoin après trois semaines d'une dose totale moyenne de 1,09 mg/kg/j (0,68–1,7 mg/kg/j, 12/24) et après huit semaines 1,65 mg/kg/j (1,49–2,04 mg/kg/j, 5/12). Aucun effet secondaire n'a été observé pendant les trois respectivement les huit semaines de l'étude. Les variations de la valeur T4 chez les chats vivant dans le même ménage étaient comparables à celles d'un groupe témoin indépendant. La pommade au thiamazole à base de nanoparticules convient au traitement de l'hyperthyroïdie féline.

**Mots-clés:** chat, hyperthyroïdie, thérapie transdermique

tre settimane una dose media di 1,09 mg/kg/d (0,68–1,7 mg/kg/d, 12/24) e dopo otto settimane 1,65 mg/kg/d (1,49–2,04 mg/kg/d, 5/12). Non sono stati rilevati effetti collaterali durante il periodo dello studio di tre a otto settimane. Le variazioni dei valori T4 tra gatti partner che vivevano nella stessa famiglia erano paragonabili a quelle di un gruppo di controllo indipendente. L'unguento a base di tiomazolo con nanovettori è adatto al trattamento dell'ipertiroidismo felino.

**Parole chiave:** gatti, tiroide, terapia transdermica

Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe

D. Böhm et al.

## Literaturverzeichnis

- 1 Adams W, Daniel G, Legendre A: Investigation of the Effects of Hyperthyroidism on Renal Function in the Cat. *Can J Vet Res.* 1997; 61(1): 53-6.
- 2 Baumgartner W, Aurich C, Aurich J, et al: *Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere*, 8. Auflage, Kapitel 4.7 Puls, S. 87. Parey Verlag, Stuttgart. 2008.
- 3 Becker T, Graves T, Kruger J, Braselton W, Nachreiner R: Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002; 36(3): 215-23.
- 4 Bennett N, Papich M, Hoenig M, Fettman M, Lappin M: Evaluation of transdermal application of glipizide in a pluronic lecithin gel to healthy cats. *Am J Vet Res.* 2005; 66: 581–588.
- 5 Boothe D: Veterinary compounding in small animals: A clinical pharmacologist's perspective. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006; 36: 1129–1173.
- 6 Boreham A, Pfaff M, Fleige E, Haag R, Alexiev U: Nanodynamics of dendritic core-multishell nanocarriers. *Langmuir.* 2014; 30(6): 1686-1695.
- 7 Boretti F, Sieber-Ruckstuhl N, Schäfer S, Gerber B, Baumgartner C, Riond B, et al.: Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J Feline Med Surg.* 2014; 16(6): 453-9.
- 8 Boretti F, Sieber-Ruckstuhl N, Schäfer S, Baumgartner C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE: Duration of t4 suppression in hyperthyroid cats treated once and twice daily with transdermal methimazole. *J Vet Intern Med.* 2013; 27(2): 377-81.
- 9 Broussard J, Peterson M, Fox P: Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc.* 1995; 206(3): 302-5.
- 10 Carney S: An online survey to determine owner experiences and opinions on the management of their hyperthyroid cats using oral anti-thyroid medications. *J Feline Med Surg.* 2013; 15(6): 494-502.
- 11 Carney H, Ward C, Bailey S, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, et al.: 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg.* 2016; 18(5): 400-16.
- 12 Dreher F, Walde P, Luisi P, Elsner P: Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes. *Skin Pharmacol.* 1996; 9: 124–129.
- 13 Edinboro C, Scott-Moncrieff J, Janovitz E, Thacker H, Glickman L: Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2004; 224: 879–886.
- 14 Elliot J, Grauer G, Westropp J: *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 3rd Edition; 298pp. BSAV, Quedgeley. 2017.
- 15 Frénais R, Rosenberg D, Burgaud S, et al. (2009) Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *J Small Anim Pract.* 2009 50(10): 510-5.
- 16 Graves T, Olivier N, Nachreiner R, Kruger J, Walshaw R, Stickle R: Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res.* 1994; 55(12): 1745-9.
- 17 Hill K, Gieseg M, Bridges J, Chambers J: The pharmacokinetics of methimazole in a novel lipophilic formulation administered transdermally to healthy cats. *N Z Vet J.* 2014; 62(4): 208-13.
- 18 Hill K, Gieseg M, Kingsbury D, Lopez-Villalobos N, Bridges J, Chambers P: The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 2011; 25(6): 1357-65.
- 19 Hoffman S, Yoder A, Trepanier L: Bioavailability of transdermal methimazole in a pluronic lecithin organogel (PLO) in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002; 25(3): 189-93.
- 20 Hoffmann G, Marks S, Taboada J, Hosgood GL, Wolfshoimer K: Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg.* 2003; 5: 77–82.
- 21 Janson R, Dahlberg P, Lindström B: Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983; 21(10): 505-10.
- 22 Kainthan R, Brooks D: In vivo biological evaluation of high molecular weight hyperbranched polyglycerols. *Biomaterials.* 2007; 28(32): 4779-87.

- Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe
- D. Böhm et al.
- 23 Kainthan R, Janzen J, Levin E, Devine D, Brooks D: Bio-compatibility testing of branched and linear polyglycidol. *Biomacromolecules*. 2006; 7(3): 703-9.
- 24 Khandare J, Calderón M, Dagia N, Haag R: Multifunctional dendritic polymers in nanomedicine: opportunities and challenges. *Chem Soc Rev*. 2012; 41(7): 2824-48
- 25 Kloner L, Moré S, Moré M, Haag R, Kohn B: Vergleich der Wirksamkeit von transdermal applizierter Thiamazolsalbe mit und ohne dendritische Kern-Multischalen-Nanocarrier bei Katzen mit Hyperthyreose. DVG Vet-Congress 2017, Berlin.
- 26 Küchler S, Radowski M, Blaschke T, Dathe M, Plendl J, Haag R, et al.: Nanoparticles for skin penetration enhancement – A comparison of a dendritic core-multishell-nanoparticle and solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 71(2): 243-50.
- 27 Lecuyer M, Prini S, Dunn M, Doucet M: Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J*. 2006; 47(2):131-5.
- 28 Mooney C, Thoday K, Doxey D: Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract*. 1992; 33: 228–235.
- 29 Mooney C: Feline hyperthyroidism: diagnostics and therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2001; 31(5): 963-83.
- 30 Mooney C, Ettinger S: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6Th edn. Chapter 239 Hyperthyroidism Pp. 1544–1559. Elsevier, Oxford, UK. 2008.
- 31 Ogiso T, Tanino T: Transdermal delivery of drugs and enhancement of percutaneous absorption. *Yakugaku Zasshi*. 2000; 120: 328–338.
- 32 Palmer B, DeLouise L: Nanoparticle enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting. *Molecules*. 2016; 21(12): E1719.
- 33 Peterson M: Feline Hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1984; 14(4): 809-26.
- 34 Peterson M, Kintzer P, Hurvitz A: Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 1988; 2(3): 150-7.
- 35 Peterson M, Melián C, Nichols R: Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc*. 2001; 218: 529-536
- 36 Pignato A, Pankaskie M, Birnie C: Stability of methimazole in poloxamer lecithin organogel to determine beyond-use date. *Int J Pharm Compd*. 2010; 14(6): 522-5.
- 37 Pischon H, Radbruch M, Ostrowski A, Volz P, Gerecke C, Unbehauen M, et al.: Stratum corneum targeting by dendritic core-multishell-nanocarriers in a mouse model of psoriasis. *Nanomedicine*. 2017; 13(1): 317-327.
- 38 Radbruch M, Pischon H, Ostrowski A, Volz P, Brodwolf R, Neumann F, et al.: Dendritic Core-Multishell Nanocarriers in some Murine Models of Healthy and Atopic Skin. *Nanoscale Res Lett*. 2017; 12(1): 64.
- 39 Riensche M, Graves, T, Schaeffer D: An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg*. 2008; 10(2): 160-6.
- 40 Riviere J, Papich M: Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 50(3): 175-203.
- 41 Sartor L, Trepanier L, Kroll M, Rodan I, Challoner L: Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 2004; 18: 651–655.
- 42 Sassnau R: Epidemiological investigation on the prevalence of feline hyperthyroidism in an urban population in Germany. *Tierarztl Prax Ausg K*. 2006; 34: 450–457.
- 43 Trepanier L, Hoffman S, Kroll M, Rodan I, Challoner L: Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc*. 2003; 222(7): 954-8.
- 44 Trepanier L, Peterson M: Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Res Vet Sci*. 1991; 50(1): 69-74.
- 45 Trepanier L: Medical Management of Hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2006; 21(1): 22-8.
- 46 van der Kooij M, Becvarova I, Meyer H, Teske E, Kooistra H: Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg*. 2014; 16: 491–498.
- 47 Williams L, Elliott J and Syme H: Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 2010; 24: 1086–1092.
- 48 Xu S, Luo Y, Haag R: Water-Soluble pH-Responsive Dendritic Core-Shell Nanocarriers for Polar Dyes Based on Poly(ethylene imine). *Macromol Biosci*. 2007; 7(8): 968-74.

## Korrespondenzadressen

Daniel Böhm  
Kirchhofallee 70  
24114 Kiel  
0431 62 52 1  
E-Mail: daniel.boehm@fu-berlin.de

Prof. Dr. Barbara Kohn  
Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin  
Oertzenweg 19b  
14163 Berlin  
E-Mail: barbara.kohn@fu-berlin.de

**5. Studie 2: Behandlung feliner Hyperthyreose mit Thiamazol -  
Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Nachweis der  
Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen Nanocarrier-Formulierung  
gegenüber der oralen Standardtherapie**

Böhm D, Volkmann M, Haag R, Moré MI, Schuricht KU, Vöster J, Moré SD, Kohn B

Berliner und Münchener Tierärztlichen Wochenschrift

Band 134, 12/2021, Seite 1-13

DOI: <https://doi.org/10.2376/1439-0299-2021-10>

Erhalten am: 16.03.2021

Angenommen am: 04.08.2021

Veröffentlicht am: 23.12.2021

Benennung des Eigenanteils an der Publikation:

Konzeption der Arbeit: 70%

Datenerhebung, -analyse und -interpretation: 80%

Manuskriptentwurf: 100%

kritische Revision des Artikels: 70%

## Open Access

Berl Münch Tierärztl Wochenschr (134)  
1–13 (2021)  
DOI 10.2376/1439-0299-2021-10

© 2021 Schlütersche Fachmedien GmbH  
Ein Unternehmen der Schlüterschen  
Mediengruppe  
ISSN 1439-0299

Korrespondenzadresse:  
barbara.kohn@fu-berlin.de

Eingegangen: 16.03.2021  
Angenommen: 04.08.2021  
Veröffentlicht: 23.12.2021

<https://www.vetline.de/berliner-und-muenchener-tieraerztliche-wochenschrift-open-access>

## Zusammenfassung

## Summary



CC BY-NC-ND 4.0

Klinik für kleine Haustiere, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin<sup>1</sup>; Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, Freie Universität Berlin<sup>2</sup>; Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin<sup>3</sup>; Dendropharm GmbH, Berlin<sup>4</sup>; Tierarztpraxis, Dresden<sup>5</sup>; Tierärztliche Gemeinschaftspraxis, Berlin<sup>6</sup>

## Behandlung feliner Hyperthyreose mit Thiamazol - Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Nachweis der Nichtunterlegenheit einer transdermalen Nanocarrier-Formulierung gegenüber der oralen Standardtherapie

### *Treatment of feline hyperthyroidism with thiamazole – A randomised, controlled, multi-centre study to demonstrate the non-inferiority of a transdermal nanocarrier-formulation versus the oral administration of thiamazole tablets*

Daniel Böhm<sup>1</sup>, Maria Volkmann<sup>1,2</sup>, Rainer Haag<sup>3</sup>, Margret Irmgard Moré<sup>4</sup>, Kai-Uwe Schuricht<sup>5</sup>, Jens Vöster<sup>6</sup>, Sam Dylan Moré<sup>4</sup>, Barbara Kohn<sup>1</sup>

In dieser randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie wurde die Nichtunterlegenheit einer transdermalen Applikation einer Nanocarrier-Thiamazolsalbe gegenüber der oralen Gabe von Thiamazoltablets zur Behandlung der felinen Hyperthyreose untersucht. Im Studienzeitraum von Dezember 2016 bis April 2018 wurden Katzen mit einem Serum-T4-Wert > 4,5 µg/dl (58 nmol/l) eingeschlossen, die zufällig der dermalen oder oralen Behandlungsgruppe zugewiesen wurden. Katzen der dermalen Gruppe erhielten abhängig vom anfänglichen T4-Wert eine Dosierung von 3,6 mg (T4-Wert > 4,5–10 µg/dl resp. > 58–129 nmol/l) bzw. 7,2 mg (T4-Wert > 10 µg/dl resp. > 129 nmol/l) täglich und die der oralen Gruppe unabhängig vom T4-Wert 5,0 mg täglich. Primärer Endpunkt war die Bestimmung des Anteils euthyreoter Katzen (T4-Wert 0,8–4,0 µg/dl resp. 10–51 nmol/l) in der *Per-Protocol*-Population nach 120 Tagen Behandlungsdauer in Bezug auf die Nichtunterlegenheit der dermalen gegenüber der oralen Behandlungsgruppe. Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde a priori ein Unterschied der Erfolgsraten zwischen beiden Gruppen von 10 % festgelegt. Nichtunterlegenheit der dermalen Gruppe war gegeben, wenn das untere 95 %-Konfidenzintervall größer -10 % war. Für weitere Analysen auf Überlegenheit wurde eine Grenze von 0 % definiert. Insgesamt wurden 88 Katzen (dermale Gruppe 53, orale Gruppe 35 Katzen) in die *Per-Protocol*-Analyse eingeschlossen. Nach 21, 42, 63 und 120 Tagen waren 72 %, 77 %, 83 % und 83 % der dermalen Gruppe sowie 46 %, 63 %, 65 % und 54 % der oralen Gruppe euthyreot. Zu allen Kontrollpunkten konnte die Nichtunterlegenheit der dermalen Gruppe gegenüber der oralen Gruppe nachgewiesen werden (Konfidenzintervall zu Tag 21, 42, 63 bzw. 120: 6–47 %; -5–34 %; -1–38 %; 9–48 %). Die Studie zeigt, dass eine transdermale Formulierung von Thiamazol, die auf Kern-Multischalen-Nanocarriern basiert, in ihrer Wirksamkeit zu keinem Studienzeitpunkt der oralen Behandlung gegenüber unterlegen war und als sicher bewertet werden kann.

**Schlüsselwörter:** Katze, Schilddrüse, transdermale Therapie, Kern-Multischalen-Nanocarrier

The present randomised, controlled, multi-centre study investigated the non-inferiority of a transdermal application of thiamazole nanocarrier-ointment versus the oral administration of thiamazole tablets for the treatment of feline hyperthyroidism. The study concluded for the period from December 2016 to April 2018, during which cats with a serum T4 concentration of > 4.5 µg/dl (58 nmol/l) were included in the study and randomly assigned to the dermal or oral treatment group. Cats in the dermal group received a dose of 3.6 mg (T4 value > 4.5–10 µg/dl resp. > 58–129 nmol/l) or 7.2 mg (T4 value > 10 µg/dl resp. > 129 nmol/l) daily,



depending on the initial T4 value. Those in the oral group received 5.0 mg daily, regardless of the T4 value. The primary endpoint was the proportion of euthyroid cats (T4 value 0.8–4.0 µg/dl resp. 10–51 nmol/l) in the per-protocol population after 16 weeks of treatment regarding the non-inferiority in the dermal versus the oral treatment group. A difference in success rates between the two groups of 10 % was set in advance as the non-inferiority threshold. The dermal group was deemed not to be inferior if the lower 95 % confidence interval was greater than -10 %. A limit of 0 % was defined for further analyses for superiority. A total of 88 cats (dermal group 53, oral group 35) were included in the per-protocol analysis. At day 21, 42, 63 and 120, 72 %, 77 %, 83 % and 83 % of the dermal group and 46 %, 63 %, 65 % and 54 % of the oral group were euthyroid, respectively. Non-inferiority was demonstrated at all control points and superiority of the dermal group over the oral group was demonstrated at day 21 and 120 (confidence intervals at weeks 3, 6, 9 and 16: 6–47 %; -5–34 %; -1–38 %; 9–48 %).

The study indicates that a transdermal formulation of thiamazole based on CMS nanocarriers was not inferior in efficacy to oral treatment at any point in the study and can be evaluated as a safe treatment option.

**Keywords:** cat, hyperthyroidism, transdermal therapy, core-multishell nanocarrier

## Einleitung

Thiamazol wird häufig als Thyreostatikum zur Behandlung der felines Hyperthyreose verwendet. Dabei reichert sich Thiamazol in der Schilddrüse an und hemmt mehrere Schritte in der Synthese von Schilddrüsenhormonen (Trepanier und Peterson 1991). Dies senkt die Konzentration von Schilddrüsenhormonen und führt wieder zu einem euthyreoten Zustand (Janson et al. 1983). Typischerweise werden Thyreostatika oral verabreicht, womit fast 40 % der Besitzer Schwierigkeiten haben (Caney 2013). Wenn durch schlechte Compliance die Medikation unterbrochen wird, steigt der T4-Wert bereits nach 48 Stunden wieder in den hyperthyreoten Bereich (Peterson et al. 1988). Auch Inappetenz oder Malabsorption können die kontinuierliche orale Aufnahme oder Absorption von Thiamazol einschränken. Außerdem kommt es bei 10–20 % der Katzen, die eine orale Medikation erhalten, zu Erbrechen und Anorexie (Peterson et al. 1988, Trepanier et al. 2003, Sartor et al. 2004, Rutland et al. 2009, ). Weitere Nebenwirkungen können Durchfall, Lethargie, Thrombozytopenie, Hepatopathien und durch Pruritus verursachte Exkoriationen sein. Seltener Veränderungen des Blutbilds betreffend sind Eosinophilie, Lymphozytose und Leukopenie (Peterson et al. 1988).

Eine Alternative gegenüber oralen Behandlungen sind transdermale Formulierungen, die bisher auf Pluronic Lecithin Organogel (PLO) (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Boretti et al. 2013) oder Polyethylen-Glycol (PEG) (Hill et al. 2011) basieren. Der in den transdermalen Formulierungen enthaltene Wirkstoff wird über die Haut resorbiert und muss anschließend in therapeutischen Konzentrationen systemisch wirksam werden. Die dermale Applikation in die Ohrmuschelinnenseite bietet gegenüber oralen Behandlungen den Vorteil, dass insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen deutlich seltener vorkommen und das Präparat wesentlich einfacher zu verabreichen ist (Trepanier et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Boretti et al. 2014, ). Bisher wurden nur in zwei prospektiven Studien die transdermale und orale Therapie miteinander verglichen. In einer der Studien war eine transdermale PEG-Formulierung mit Thiamazol ebenso wirksam wie eine orale Formulierung von Carbimazol

(Hill et al. 2011). Die zweite Studie kam zum Schluss, dass eine transdermale PLO-Formulierung gegenüber der oralen Therapie mit Thiamazol weniger wirksam war (Sartor et al. 2004).

Bei Verwendung von PLO in Verbindung mit Thiamazol wurde die Bildung von kleinen Präzipitaten und inhomogenen Strukturen beschrieben, die die Applikation und transdermale Wirkstoffaufnahme stören können (Lecuyer et al. 2006). Besonders die kurze Haltbarkeit der PLO Formulierung von höchstens 60 Tagen schränkt die Verwendbarkeit ein (Pignato et al. 2010). Zudem kommen bei der Anwendung von PLO und PEG zusätzliche Penetrationsverstärker wie Pyrrolidone oder Terpene zum Einsatz, die langfristig hautschädigend sein können (Dreher et al. 1996, Ogiso und Tamino 2000).

Großes Potential für einen effizienteren transdermalen Wirkstofftransport wird „nanosized drug delivery systems“, kurz Nanocarrier, zugesprochen (Xu et al. 2007, Khandare et al. 2012). Nanocarrier sind nach einem Schalenprinzip aufgebaut und können wie folgt charakterisiert werden: polarer Kern (hyperverzweigtes Polyglycerin (Polymer), innere Schale (lipophile unpolare Schicht aus gesättigten Fettsäuren) und äußere Schale (hydrophile polare Polyethylenglykolkette).

Durch den schalenartigen Aufbau erhalten die Nanocarrier einen amphiphilen Charakter und können sowohl hydro- als auch lipophile (Wirk-)Stoffe aufnehmen und transportieren. Core-multishell (CMS) Nanocarrier ermöglichen nach Wechselwirkung mit der obersten Hautschicht eine Penetrationsverbesserung des enthaltenen Wirkstoffs in tiefere dermale Schichten bis um den Faktor 10 (Küchler et al. 2009). Eine tiefere systemisch relevante Penetration der Nanocarrier findet nicht statt (Pischon et al. 2017, Radbruch et al. 2017). Weiterhin zeichnen sich Nanocarrier durch eine sehr gute toxikologische und dermale Verträglichkeit aus (Kainthan et al. 2006, Kainthan et al. 2007).

In einer von den Autoren vorab durchgeführten Studie zeigten Nanocarrier in ihrer ersten Anwendung am Tier eine gute transdermale Transportfähigkeit des Wirkstoffs Thiamazol (Böhm et al. 2020).

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es daher, die Wirksamkeit und Nichtunterlegenheit der

dermalen gegenüber der oralen Therapieform bzw. Applikationsart zu untersuchen.

## Material und Methoden

Die vorliegende randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Studie wurde über einen Zeitraum von 15 Monaten (Dezember 2016–April 2018) durchgeführt und von der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin aus koordiniert. Insgesamt beteiligten sich 25 Praxen respektive Kliniken aus sieben Bundesländern Deutschlands (Berlin (14), Brandenburg (2), Bayern (1), Schleswig-Holstein (1), Sachsen (6), Thüringen (1)). Die Studie wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales (Berlin) genehmigt (Th1609RK) und durch zugehörige Folgeanträge auf die weiteren teilnehmenden Bundesländer erweitert. Durchgeführt wurde die Studie entsprechend den Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (GCP; VICH Topic GL9: Guideline on good clinical practices; CVMP/VICH/595/98). Um ein hohes Maß an Sicherheit für Anwender und Katzen zu gewährleisten, wurde jeder Patientenbesitzer vor Therapiebeginn umfassend über die Studie und den Studienablauf unterrichtet. Vor Studienteilnahme wurden alle teilnehmenden Tierarztpraxen respektive Kliniken ausführlich in den Studienplan eingewiesen und über die Prinzipien der Guten Klinischen Praxis informiert.

### Studiendesign

In die Studie eingeschlossen wurden hyperthyreote Katzen aus privater Haltung, die die Einschlusskriterien erfüllten (siehe unter Punkt „Auswahl der Studienpopulation“) und für die eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch den Besitzer vorlag. In die Studie eingeschlossene Katzen wurden zu Studienbeginn (Tag 0) randomisiert der dermalen (transdermale Salbenformulierung) oder der oralen Behandlungsgruppe (Felimazole® Tabletten) zugewiesen. Dafür lag jeder teilnehmenden Praxis/Klinik eine eigene durch einen Zufallsgenerator erstellte Liste vor.

Jede Katze wurde für die Studiendauer von 120 Tagen mit der ihr randomisiert zugeteilten Studienmedikation behandelt und zu festgelegten Kontrollzeitpunkten erneut in der zuständigen Praxis/Klinik vorgestellt (d, Tage nach Therapiebeginn): 21 d +5 (K1), 42 d +5 (K2), 63 d +10 (K3) und 120 d +10 (K4, Studienende).

### Auswahl der Studienpopulation

Die Einschlusskriterien galten als erfüllt, wenn der Serum-T4-Wert (folgend kurz bezeichnet: T4) größer 4,5 µg/dl (58 nmol/l; Faktor 12,87 zur Umrechnung in nmol/l) war und dessen Bestimmung nicht länger als drei Wochen zurück lag.

Katzen, die zuvor eine Carbimazol- (Vidalta®: 7/143 Katzen) oder Thiamazol-haltige Medikation (Thyronorm®: 1/143 Katzen) erhielten, wurden mit einer Wartezeit von mindestens drei Wochen nach Absetzen der Medikation sowie erneuter T4-Kontrolle vor Studienbeginn eingeschlossen. Die Umstellung auf eine andere Darreichungsform bzw. der Wirkstoffwechsel waren darin begründet, dass trotz erfolgter Dosiserhöhung der vorhergehenden Medikation bei diesen Katzen nur eine ungenügende Absenkung der T4-Konzentration vorlag.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren maligne Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen,

systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, primäre Lebererkrankungen, Schwierigkeiten bei oraler Medikamentengabe, bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber Thiamazol, die zeitgleiche Behandlung mit Phenobarbital oder geschätzte Lebenserwartung unter einem Jahr.

Bei Eintreten folgender Ereignisse, konnten die Katzen auch nach Studienbeginn von der Studie ausgeschlossen werden: Euthanasie, ungenügende Compliance, Kontrolluntersuchungen zeitlich nach dem festgelegten Studienende (April 2018) (letzterer Punkt die *Per-Protocol*-Population betreffend).

### Studienmedikation

Katzen der oralen Gruppe erhielten Thiamazol (Felimazole®) Tabletten. Entsprechend publizierter Empfehlungen (Carney et al. 2016) und offiziellen Herstellerangaben (Felimazole®, Summary of Product Characteristics, Dechra Ltd. 2018) wurden zum Therapiebeginn zweimal täglich 2,5 mg (Tagesdosis 5 mg) als Standarddosis oral verabreicht.

Dermal behandelte Katzen erhielten eine Thiamazol-haltige Salbe, die mittels eines zuvor entwickelten Multidosen-Pinsel-Dosierapplikators durch den Besitzer in der nicht behaarten Ohrmuschelinnenseite aufgetragen wurde (für eine detailliertere Beschreibung zum Aufbau und zur Anwendung des Dosierapplikators wird an dieser Stelle auf die vorangegangene Pilotstudie verwiesen: Böhm et al. 2020). Am Dosierapplikator konnten Dosisseinheiten in 0,045 ml Intervallen fest eingestellt werden, wobei eine Dosisseinheit von 0,045 ml einer Menge von 3,6 mg Thiamazol entspricht. Der Flow-Through-Pinselauflauf des Applikators ermöglicht dem Besitzer das kontaktlose Auftragen der Salbe direkt in die Ohrmuschelinnenseite der Katze (Abb. 1). Dermal behandelte Katzen erhielten abhängig vom Ausgangs-T4 einmal täglich 3,6 mg (entspricht einer Dosisseinheit, T4 ≤ 10 µg/dl resp. 129 nmol/l) bzw. 7,2 mg (entspricht zwei Dosisseinheiten, T4 > 10 µg/dl resp. 129 nmol/l).

Die für die dermale Behandlungsgruppe benötigte Thiamazolsalbe wurde mittels dendritischer CMS-Nanocarrier (Patent: WO2015172769A2, DendroSol®) hergestellt und enthielt Thiamazol in einer Konzentration von 8,2 mg/0,1 ml. Die Salbenformulierung setzt sich aus Mandelöl, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Bienenwachs und dem dendritischen Core-multishell (CMS)-Nanocarrier zusammen. Die Formulierung ist frei von Wasser, so dass keine zusätzlichen Konservierungsstoffe notwendig sind, um eine Stabilität der Formulierung bei 15–25 °C zu gewährleisten.

Eine Anpassung der Tagesdosis und der Dosierungshäufigkeit war zu jedem Kontrollpunkt sowohl für die dermale als auch orale Behandlungsgruppe möglich.

Dokumentiert wurden ebenfalls alle Begleitmedikationen, die die Katzen während der Studie erhielten.

### Studienendpunkte und Studienpopulationen

Primärer Endpunkt war die Bestimmung des Anteils euthyreoter Katzen in der *Per-Protocol*-Population nach 120 Tagen Behandlungsdauer in Bezug auf die Nichtunterlegenheit der dermalen gegenüber der oralen Behandlungsgruppe.

Die *Per-Protocol* (PP)-Population beinhaltete alle Katzen, die die Prüfpräparate über den Studienzeitraum

Abbildung: Daniel Böhm



**ABBILDUNG 1:** Ansicht des Multidosen-Pinsel-Dosierapplikators. Die Spitze mit dem Flow-Through-Pinsel Aufsatz dient als „Salbendepot“ bei der Applikation und ermöglicht dem Besitzer damit das kontaktlose Auftragen der Salbe direkt in die Ohrmuschelinnenseite der Katze.

von vier Monaten erhielten und mindestens nach 21 sowie 120 Tagen (Kontrollpunkte K1 und K4) in der Praxis/Klinik vorstellig wurden. Der euthyreote Bereich wurde mit einer T4-Konzentration von 0,8–4,0 µg/dl (10–51 nmol/l) festgelegt (Sartor et al. 2004, Braswell 2008). Das Erreichen dieses euthyreoten Bereichs wurde als Therapieerfolg definiert. Nicht erfolgreich war die Therapie, wenn die T4-Konzentration außerhalb des Zielbereichs (< 0,8 oder > 4,0 µg/dl resp. < 10 oder > 51 nmol/l) lag bzw. dieser nicht erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte die PP-Population betreffend waren die Verlaufsuntersuchungen der klinischen Parameter Körpergewicht und Herzfrequenz sowie der Plasma-Kreatininkonzentration. Die Verlaufsuntersuchungen dieser Parameter dienten der Überprüfung der Sicherheit.

Analog zur PP-Population wurde der Anteil euthyreoter Katzen in der Intention-to-treat-Population zu jedem Kontrollpunkt analysiert. Die Intention-to-treat (ITT)-Population beinhaltete alle Katzen, deren T4 mindestens einmal nach Studieneinschluss kontrolliert wurde, unabhängig des Kontrollzeitpunktes.

Die Safety-Population setzte sich aus allen Katzen zusammen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation appliziert bekamen.

#### Parameter

Zu Studienbeginn wurden Signalement, Körpergewicht sowie Herzfrequenz dokumentiert und eine blutchemische Untersuchung inklusive T4-Bestimmung durchgeführt.

Zu jedem Kontrollzeitpunkt (K1–K4) wurden T4 sowie Körpergewicht, Herzfrequenz und Plasma-Kreatinin bestimmt.

Die T4-Konzentrationen wurden mittels eines Enzymimmuno- (EIA) oder Chemilumineszenz- (CLIA) Assays in DIN EN ISO/IEC 17025:2005 akkreditierten externen Laboren (Idexx Laboratories, Kornwestheim: EIA mit Microgenics Reagenz (MTT4) [validiert, Williams und Archer 2016, Lucy et al. 2017, Idexx interne Daten] und Laboklin, Bad Kissingen: CLIA [validiert, Laboklin interne Daten]) ermittelt. Ebenfalls möglich war die Bestimmung in praxiseigenen Labors mittels validiertem Immunoassay (The total T4 slide for Catalyst One and Catalyst Dx chemistry analyzers, IDEXX Laboratories, Inc.; Cote et al. 2015, Peterson et al. 2018). Um die Kontinuität der T4-Messungen sicherzustellen, wurde der T4-Wert jeder Studienkatze stets mit derselben Laboruntersuchungsmethode wie zur Diagnosestellung kontrolliert.

Das Einschlusskriterium von T4 > 4,5 µg/dl (58 nmol/l) und der damit entstandene „Graubereich“ zwischen euthyreotem und hyperthyreotem Bereich (T4 > 4,0–4,5 µg/dl bzw. 51–58 nmol/l) sollte sicherstellen, dass alle Katzen bei der initialen T4-Messung hypertyreot waren und marginale Unterschiede in der T4-Messung zwischen externen und In-House-Labors ausgeglichen wurden.

Erfasst wurden ebenfalls Nebenwirkungen und – sofern auftretend – unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

#### Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde nach der „Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals)“ (EMA/CVMP/EWP/81976/2010) unter Verwendung von IBM SPSS Statistics (Version 22 für Windows) durchgeführt. Die erhobenen metrischen Parameter wurden gemäß Shapiro-Wilk-Test, Histogramm und Q-Q-Diagramm auf Normalverteilung überprüft (Signifikanzniveau 0,05). Gruppenvergleiche wurden bei metrischen Variablen mittels Mann-Whitney-U Test und bei nominalen Variablen mittels Exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Bei abhängigen Stichproben innerhalb einer Gruppe kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Einsatz.

Zur Untersuchung der Nichtunterlegenheit wurde als Nichtunterlegenheitsgrenze für die stetige Variable T4 a priori ein Unterschied der Erfolgsraten zwischen dermalen und oraler Gruppe von 10 % festgelegt. Die Nichtunterlegenheit der dermalen Gruppe war gegeben, wenn das untere 95 %-Konfidenzintervall größer -10 % war. Für weitere Analysen auf Überlegenheit wurde eine Grenze von 0 % definiert.

Für die Nichtunterlegenheitsanalyse der ITT-Population wurden nach der ersten Kontrolluntersuchung (K1) alle fehlenden Werte eines Patienten durch den letzten beobachteten Wert als „Schätzer“ für alle unbekanntenen Werte bei nachfolgenden Kontrolluntersuchungen (K2–K4) verwendet (Last-Observation-Carried-Forward [LOCF]-Methode).

Da bei Überprüfung des T4 zu Studienbeginn ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen innerhalb der PP-Population auffiel, wurden für die weitergehende Auswertung zwei weitere Studienpopulationen (PP > 6 und PP < 20) definiert, bei denen die untere und obere Einschlussgrenze des T4 modifiziert wurde. Die „modifizierten Per-Proto-

col-Populationen“ wurden wie folgt definiert: Studienpopulation „PP > 6“ entsprach der zuvor definierten PP-Population, berücksichtigte jedoch nur jene Katzen, deren T4 bei Studienbeginn > 6 µg/dl (77 nmol/l) war. Studienpopulation „PP < 20“ entsprach der PP-Population, berücksichtigte jedoch nur jene Katzen, deren T4 bei Studienbeginn < 20 µg/dl (257 nmol/l) war.

Für beide modifizierten Studienpopulationen erfolgte die Analyse des T4 und die Bestimmung des Anteils euthyreoter Katzen nach 120 Tagen Behandlungsdauer äquivalent zur PP-Population. Für beide modifizierten Populationen PP > 6 und PP < 20 ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Therapiebeginn hinsichtlich des T4 zwischen beiden Behandlungsgruppen (Tab. 1).

**TABELLE 1:** Verlauf des Serum-T4-Wertes und Anteil eu-, hypo- und hyperthyreoter Katzen, aufgeschlüsselt nach Studienpopulation und Behandlungsgruppe

	Kontrollpunkte (Behandlungsdauer ab Studieneinschluss)									
	Studienbeginn		K1 (21 Tage)		K2 (42 Tage)		K3 (63 Tage)		K4 (120 Tage)	
	T4 [µg/dl] Median (Bereich)	U/E/O n (%)	T4 [µg/dl] Median (Bereich)	U/E/O n (%)	T4 [µg/dl] Median (Bereich)	U/E/O n (%)	T4 [µg/dl] Median (Bereich)	U/E/O n (%)	T4 [µg/dl] Median (Bereich)	U/E/O n (%)
<b>Per-Protocol-Population (PP)</b>										
Dermal (N = 53)	8,5 (4,7–22,9)	0 (0)/ 0 (0)/ 53 (100)	1,6 (0,4– 12,1)	6 (11,3)/ 38 (71,7)/ 9 (17,0)	1,7 (0,5–9,7)	4 (7,5)/ 41 (77,4)/ 8 (15,1)	1,8 (0,7–8,4)	1 (1,9)/ 44 (83,0)/ 8 (15,1)	2,1 (0,7–6,7)	2 (3,8)/ 44 (83,0)/ 7 (13,2)
Oral (N = 35)	11,0 (5,0–24,4)	0 (0)/ 0 (0)/ 35 (100)	3,2 (0,7– 16,9)	2 (5,7)/ 16 (45,7)/ 17 (48,6)	2,5 (0,5–17,6)	1 (2,9)/ 22 (62,9)/ 12 (34,2)	2,6 (0,9–10,2)	0 (0,0)/ 23 (65,7)/ 12 (34,3)	3,7 (0,7–17,4)	2 (5,7)/ 19 (54,3)/ 14 (40,0)
p-Wert bzw. Diferenz (Dermal–Oral), CI in %	0,018	n. a.	0,004	5,5–46,5	0,032	–5,1–34,1	0,118	–1,2–38,2	0,026	9,3–48,1
<b>Intention-to-treat Population (ITT)*</b>										
Dermal (N = 70)	8,5 (4,7–24,0)	0 (0)/ 0 (0)/ 70 (100)	2,1 (0,4– 18,5)	6 (8,6)/ 49 (70,0)/ 15 (21,4)	1,8 (0,5–18,5)	5 (7,1)/ 53 (75,7)/ 12 (17,1)	2,0 (0,5–18,5)	2 (2,9)/ 56 (80,0)/ 12 (17,1)	2,2 (0,5–18,5)	3 (4,3)/ 56 (80,0)/ 11 (15,7)
Oral (N = 54)	11,0 (4,9–24,4)	0 (0)/ 0 (0)/ 54 (100)	3,4 (0,6– 18,3)	4 (5,7)/ 24 (44,4)/ 26 (48,1)	2,9 (0,5–17,6)	3 (5,6)/ 30 (55,6)/ 21 (38,9)	3,3 (0,8–11,9)	0 (0,0)/ 31 (57,4)/ 23 (42,6)	3,9 (0,7–17,4)	2 (3,7)/ 28 (51,9)/ 24 (44,4)
p-Wert bzw. Diferenz (Dermal–Oral), CI in %	0,07	n. a.	0,003	8,5–42,7	0,013	3,5–36,8	0,007	6,4–38,8	0,003	11,8–44,5
<b>Modifizierte Per-Protocol-Populationen</b>										
<b>I) PP &gt; 6</b>										
Dermal (N = 40)	11,3 (6,2–22,9)	0 (0)/ 0 (0)/ 40 (100)	1,5 (0,4– 12,1)	5 (12,5)/ 27 (67,5)/ 8 (20,0)	1,8 (0,7–9,7)	1 (2,5)/ 33 (82,5)/ 6 (15,1)	1,8 (0,7–8,4)	1 (2,5)/ 35 (87,5)/ 4 (10,0)	2,1 (0,7–6,7)	2 (5,0)/ 34 (85,0)/ 4 (10,0)
Oral (N = 33)	11,2 (6,2–24,4)	0 (0)/ 0 (0)/ 33 (100)	4,2 (0,7– 16,9)	2 (6,1)/ 14 (42,4)/ 17 (51,5)	2,5 (0,5–17,6)	1 (3,0)/ 20 (60,6)/ 12 (36,4)	2,5 (0,9–10,2)	0 (0,0)/ 18 (62,1)/ 11 (37,9)	3,5 (0,7–17,4)	2 (6,1)/ 18 (54,5)/ 13 (39,4)
p-Wert bzw. Diferenz (Dermal–Oral), CI in %	0,36	n. a.	0,006	4,8–39,3	0,038	–3,8–38,4	0,177	–2,5–27,9	0,033	8,8–43,9
<b>II) PP &lt; 20</b>										
Dermal (N = 51)	7,9 (4,7–19,9)	0 (0)/ 0 (0)/ 51 (100)	1,5 (0,4– 12,1)	6 (11,8)/ 38 (74,5)/ 7 (13,7)	1,7 (0,5–8,4)	4 (7,8)/ 41 (80,4)/ 6 (11,8)	1,8 (0,7–8,4)	1 (2,0)/ 43 (84,3)/ 7 (13,7)	2,0 (0,7–6,7)	2 (3,9)/ 44 (86,3)/ 5 (9,8)
Oral (N = 28)	10,4 (5,0–19,1)	0 (0)/ 0 (0)/ 28 (100)	2,1 (0,7– 11,7)	2 (7,1)/ 16 (57,1)/ 10 (35,7)	2,0 (0,5–7,9)	1 (3,6)/ 21 (75,0)/ 6 (21,4)	2,4 (0,9–7,4)	0 (0,0)/ 18 (64,3)/ 6 (25,0)	3,0 (0,7–17,4)	2 (7,1)/ 17 (60,7)/ 9 (32,1)
p-Wert bzw. Diferenz (Dermal–Oral), CI in %	0,21	n. a.	0,009	6,9–42,1	0,033	–1,1–39,3	0,15	–0,5–43,0	0,021	9,1–47,6

P-Wert basiert bei zwei unabhängigen Variablen auf dem Mann-Whitney-U-Test. Signifikanz < 0,05

\* ITT-Population K2-K4: alle fehlenden Werte eines Patienten wurden durch den letzten beobachteten Wert als „Schätzer“ für alle unbekanntenen Werte bis zum Beobachtungsende verwendet (Last-Observation-Carried-Forward [LOCF] Methode)

U: T4 unterhalb des euthyreoten Bereichs (hypothyreot)

E: T4 im euthyreoten Bereich (0,8–4,0 µg/dl)

O: T4 oberhalb des euthyreoten Bereichs (hyperthyreot)



## Ergebnisse

In die Studie wurden 143 Katzen aus privater Haltung mit neu diagnostizierter (136/143) oder bestehender und bereits vorbehandelter Hyperthyreose (8/143) eingeschlossen. Bei den vorbehandelten Katzen wurde vor Therapiebeginn das T4 erneut gemessen und war bei allen acht Katzen größer 4,5 µg/dl (6,7–19,9 µg/dl). Die Anzahl der Katzen zu den jeweiligen Kontrollpunkten ist im Studien-Fließdiagramm dargestellt (Abb. 2). Insgesamt wurden zum vierten Kontrollpunkt (K4) 88 Katzen untersucht (Behandlungsgruppe: dermal 53/88, oral 35/88), welche folglich die PP-Population bildeten.

Ab Studieneinschluss gab es 55 Katzen (22 dermal, 33 oral), die nicht erneut untersucht werden konnten (Abb.

2). Im Studienverlauf wurden insgesamt 27/55 Katzen euthanasiert (9 dermale, 18 orale Behandlungsgruppe). Gründe für die Euthanasie in der dermalen Gruppe waren: 5/9 Kardiomyopathie, 2/9 Tumorerkrankung, 1/9 Niereninsuffizienz, 1/9 Pyometra. Die Ursache für die Euthanasie in der oralen Gruppe waren wie folgt: 5/18 Tumorerkrankung, 5/18 Kardiomyopathie, 2/18 Niereninsuffizienz, 2/18 unbekannt, 1/18 Epilepsie, 1/18 Katzenschnupfen, 1/18 Narkosezwischenfall, 1/18 Trauma/Unfall.

### Basis-Charakteristika

Zu Studienbeginn wurden in der PP-Population keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Herzfrequenz und Plasma-Kreatinin zwischen beiden Behandlungsgruppen regis-

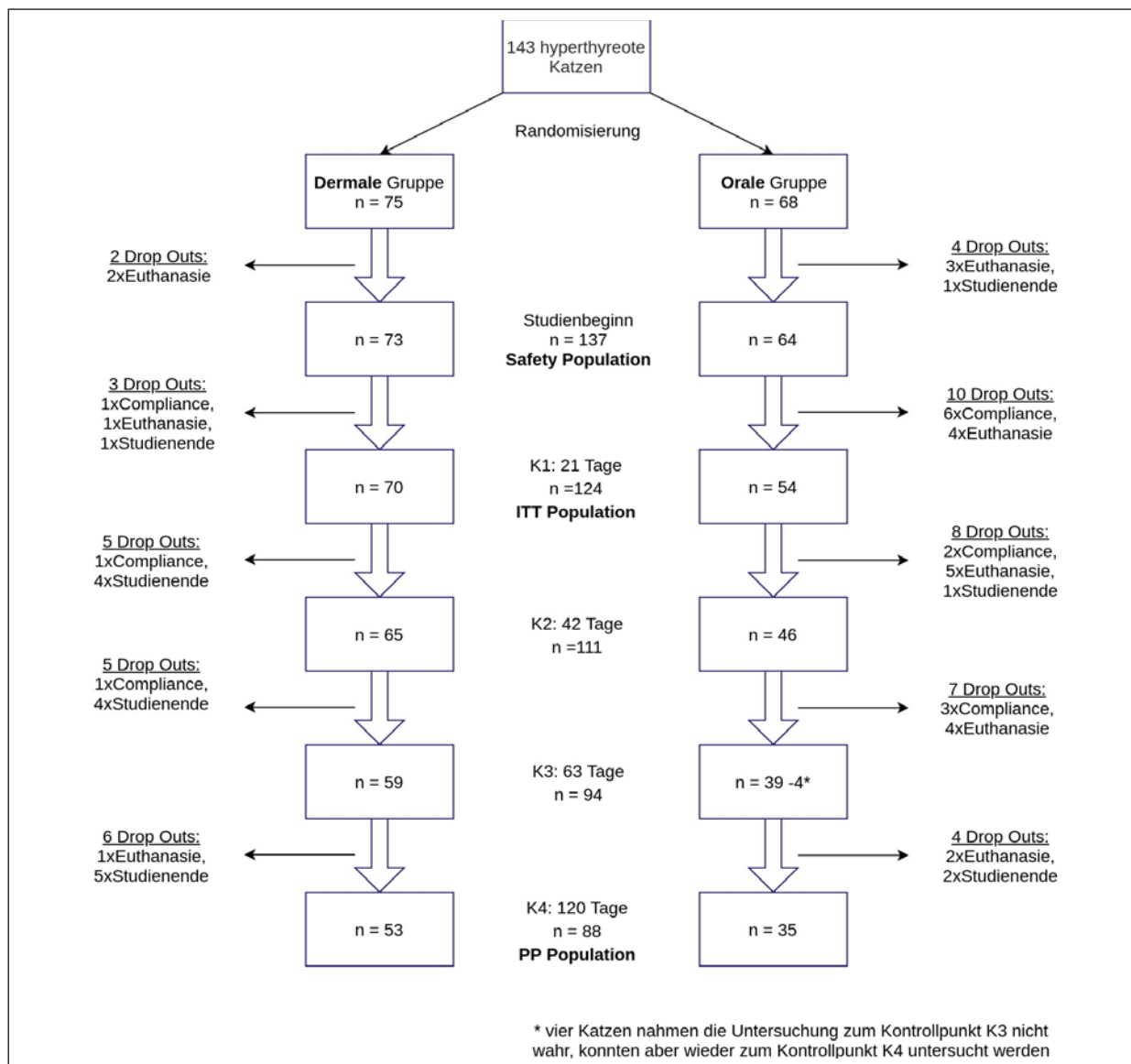


Abbildung: Daniel Böhm

**ABBILDUNG 2:** Studien-Fließschema zur Darstellung der Katzenanzahl sowie Gründe für das Ausscheiden aus der Studie jeweils aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppe zu verschiedenen Studienzeitpunkten

**N:** Anzahl der Katzen

**K1–K4:** Kontrollpunkte

**SAFETY-POPULATION:** Alle Katzen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation appliziert bekamen.

**ITT (INTENTION TO TREAT):** Alle Katzen, deren T4 mindestens einmal nach Studieneinschluss kontrolliert wurde, unabhängig des Kontrollzeitpunktes.

**PP (PER PROTOCOL):** Alle Katzen, die die Prüfpräparate über den Studienzeitraum von vier Monaten erhielten und mindestens nach 21 sowie 120 Tagen (Kontrollpunkte K1 und K4) in der Praxis/Klinik vorstellig wurden.

triert (Tab. 2). Im Gegensatz zur ITT-Population fiel für die PP-Population ein signifikanter Unterschied für T4 zwischen dermal und oral behandelten Katzen zu Studienbeginn auf. Daher wurden ergänzend die modifizierten PP-Populationen aufgeführt (Tab. 1).

**Per-Protocol-Population**

*Primärer Endpunkt und Serum-T4-Wert*

Zu allen Kontrollpunkten K1 bis K4 wurde bei Betrachtung der PP-Population sowie der modifizierten PP-Populationen PP > 6 und PP < 20 die Nichtunterlegenheit der dermalen Behandlungsgruppe gegenüber der oralen Behandlungsgruppe aufgezeigt (Tab. 1).

Der Anteil der euthyreoten Katzen in der dermalen Gruppe betrug zu K1 72 % und erhöhte sich zu K4 auf 83 % an. Im Vergleich dazu stieg der Anteil euthyreoter

Katzen aus der oralen Gruppe von 46 % (K1) auf 53 % (K4) (Abb. 3 und Tab. 1). Der Anteil hyperthyreoter Katzen nahm in der dermalen Gruppe kontinuierlich ab und lag zu K4 noch bei 13 %. Nachdem der Anteil hyperthyreoter Katzen in der oralen Gruppe zu K2 und K3 im Verlauf der Studie am niedrigsten war (je 34 %), stieg jener Anteil zu K4 wieder an (40 %). Zur ersten Kontrolluntersuchung waren im Vergleich mehr dermal als oral behandelte Katzen hypothyreot (11 % bzw. 6 %). Zur letzten Kontrolluntersuchung gab es nahezu keinen Unterschied mehr zwischen beiden Behandlungsgruppen (dermale Gruppe: 4 %; orale Gruppe: 6 %). Alle Katzen, die zu einer Kontrolle hypothyreot waren, waren zum nächsten Kontrollpunkt wieder im euthyreoten Bereich. Keine der hypothyreoten Katzen entwickelte klinische Symptome.

Zu allen Kontrollen (K1–K4) war das T4 in beiden Behandlungsgruppen signifikant niedriger als zum Therapiebeginn (je  $p < 0,001$ ).

Bis auf die dritte Kontrolluntersuchung (K3) war das T4 der dermal behandelten Katzen zu Therapiebeginn, K1, K2 und K4 signifikant niedriger als in der oralen Behandlungsgruppe (Tab. 1).

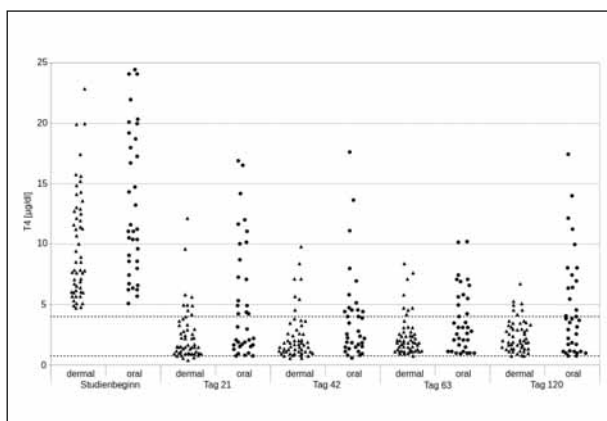
**Körpergewicht**

Das Körpergewicht bei Studienbeginn (K0) und -ende (K4) unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. In der dermalen bzw. oralen Gruppe zeigten die meisten Katzen (76 % bzw. 86 %) eine Körpergewichtszunahme zwischen Studienbeginn und Kontrollpunkt K4 (Tab. 2). Die Körpergewichtszunahme war in beiden Gruppe signifikant.

**Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz war über die gesamte Studiendauer in beiden Gruppen bei nahezu allen Katzen im physiologischen Bereich (120–240/min, Hildebrandt und Moritz 2017, Tab. 2). Zum Studienbeginn waren 2/53 Katzen der dermalen Gruppe resp. 1/35 Katzen der oralen Gruppe tachykard. Nach 120 Tagen (K4) lag die Herzfrequenz aller Katzen im physiologischen Bereich (Tab. 2).

Abbildung: Daniel Böhm



**ABBILDUNG 3:** Verlauf der Serum-T4-Werte bei 88 hyperthyreoten Katzen der PP-Population, die dermal oder oral mit Thiamazol über den Studienzeitraum von 120 Tagen behandelt wurden. In diesem Diagramm entspricht jeder Punkt dem Serum-T4-Wert einer einzelnen Katze (▲ dermal, ● oral behandelte Katzen). Die Fläche zwischen den gestrichelten Linien repräsentiert den Referenzbereich von 0,8–4,0 µg/dl.

**TABELLE 2:** Verlauf ausgewählter Charakteristika aufgeschlüsselt nach Studienpopulation und Behandlungsgruppe

Basischarakteristika		Per-Protocol-Population (PP)		p-Wert*
		Dermal N = 53	Oral N = 35	
Geschlecht (M/MK/W/WK)	K0	0/25/0/28	0/15/0/20	0,654
Alter [Jahre] (Median (Bereich))	K0	14 (8–20)	14 (8–18)	0,562
Thiamazoldosis [mg/kg KGW/d] (Median (Bereich))	K0	1,34 (0,62–3,04)	1,32 (0,60–2,50)	0,31
Körpergewicht [kg] (Median (Bereich))	K0	4,0 (2,2–8,3)	3,8 (2,0–8,4)	0,234
	K4	4,4 (2,2–8,7)	4,1 (2,5–8,7)	0,36
	p-Wert**	<0,001	<0,001	
Kreatinin [µmol/l] (Median (Bereich))	K0	106 (62–243)	88 (35–256)	0,105
	K4	141 (65–313)	124 (58–274)	0,217
	p-Wert**	<0,001	<0,001	
Herzfrequenz [S/min] (Median (Bereich))	K0	180 (120–300)	180 (124–244)	0,533
	K4	160 (120–232)	168 (120–240)	0,25
	p-Wert**	<0,001	0,046	

\* P-Werte für den Vergleich der Behandlungsgruppen basieren für stetige und unabhängige Variablen auf dem Mann-Whitney-U-Test bzw. für kategoriale und unabhängige Variablen auf dem Exakten Test nach Fisher. Signifikanz < 0,05

\*\* P-Wert basiert bei zwei gepaarten Stichproben innerhalb einer Behandlungsgruppe auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Signifikanz < 0,05

In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz von Studienbeginn zum Kontrollpunkt K4 beobachtet werden. Zwischen beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied zum Studieneinschluss und Kontrollpunkt 4 festgestellt werden (Tab. 2).

**Kreatinin**

Der Kreatininwert-Verlauf der dermalen und oralen Behandlungsgruppe und die Einteilung gemäß der IRIS Klassifikation wird in Tab. 3 dargestellt. Der Kreatininwert beider Gruppen war zum Therapiebeginn vergleichbar (Tab. 2). Bis zur vierten Kontrolluntersuchung (K4) stieg der Kreatininwert signifikant bei dermal und oral behandelten Katzen (Tab. 2). Auch nach dem Anstieg des Kreatinins gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen (Tab. 2).

**Dosierungen**

Die Dosis wurde bei allen Katzen, die zum Kontrollpunkt (K1–K4) nicht euthyreot waren, durch die Wahl einer höheren oder niedrigeren Dosierung angepasst: Für hypo- resp. hyperthyreote Katzen in beiden Behandlungsgruppen wurde die Dosis jeweils um die Hälfte der Tagesdosis reduziert resp. erhöht. War beispielsweise eine Katze der dermalen Gruppe mit einer Tagesdosis von 3,6 mg hyperthyreot, wurde die Tagesdosis auf 5,4 mg erhöht. Im Falle einer hypothyreoten Katze aus der oralen Gruppe, die eine Tagesdosis von 5 mg erhielt, wurde diese auf 2,5 mg täglich reduziert.

In Abhängigkeit vom initial gemessenen T4-Wert erhielten dermal behandelte Katzen mit einem T4-Wert ≤ 10 µg/dl täglich 3,6 mg (31/53, 57 %) und Katzen mit einem T4 > 10 µg/dl täglich 7,2 mg (23/53, 43 %). Oral behandelte Katzen erhielten unabhängig des initial gemessenen T4-Wertes eine Tagesdosis von 5 mg. Abb. 4 zeigt die Anzahl und Anteile hyperthyreoter, euthyreoter und hypothyreoter Katzen beider Behandlungsgruppen nach 21 Tagen Behandlungsdauer und stratifiziert nach dem initialen T4-Wert (≤ resp. > 10 µg/dl). Der Verlauf der medianen Dosis für euthyreote Katzen beider Behandlungsgruppen ist in Tab. 2 aufgeführt.

**Intention-to-treat-Population**

Bei Studieneinschluss gab es in der ITT Population (124 Katzen) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des T4 zwischen dermalen und oraler Gruppe (Tab. 1). Zu

allen Kontrolluntersuchungen K1–K4 war der T4-Wert von dermal behandelten Katzen signifikant niedriger als jener von oral behandelten Katzen (Tab. 1). Weiterhin waren dermal behandelte Katzen den oral behandelten Katzen über die gesamte Studiendauer (K1–K4) nicht unterlegen (Unterschied der Erfolgsraten zwischen dermalen und oraler Gruppe stets > 0 %; Tab. 1).

**Nebenwirkungen und Begleitmedikationen (Safety-Population)**

Insgesamt konnten bei 17/73 (23 %) dermal und 14/64 (22 %) oral behandelten Katzen (Safety-Population) Nebenwirkungen beobachtet werden. Insgesamt zeigten 4/73 Katzen (6 %), die mit Thiamazolsalbe behandelt wurden, im Studienverlauf gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen und Anorexie. Der Anteil der Katzen mit Erbrechen und Anorexie, denen Thiamazol oral verabreicht wurde, lag mit 12/64 (19 %) höher. Bei 3/12 Katzen aus der oralen Gruppe

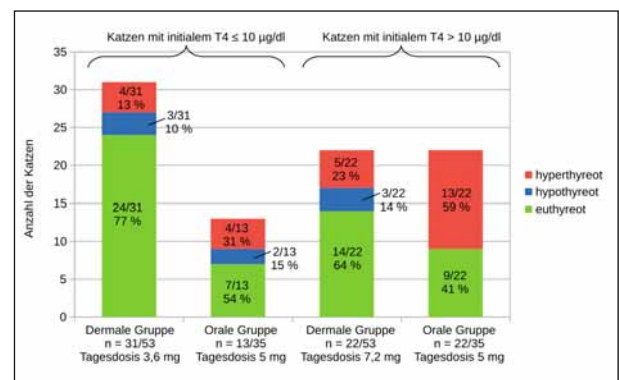


Abbildung: Daniel Böhm

**ABBILDUNG 4:** Darstellung des Anteils von eu-, hyper- und hypothyreoten Katzen nach 21 Tagen Behandlung (K1) in Abhängigkeit ihrer Anfangsdosierungen. Anfänglich erhielten 57 % (31/53) (T4 ≤ 10 µg/dl) der dermal behandelten Katzen eine Dosis von 3,6 mg und 43 % (23/53) (T4 > 10 µg/dl) der Katzen eine Dosis von 7,2 mg täglich. Die Katzen der oralen Gruppe erhielten unabhängig vom T4 eine Tagesdosis von 5 mg. Der anfängliche T4-Wert war bei 37 % (13/35) der Katzen ≤ 10 µg/dl und bei 63 % (22/35) der Katzen > 10 µg/dl.

**ROTER BALKEN:** Katzen im hyperthyreoten Bereich  
**BLAUER BALKEN:** Katzen im hypothyreoten Bereich  
**GRÜNER BALKEN:** Katzen im euthyreoten Bereich

**TABELLE 3:** Verlauf der Kreatininwerte beider Behandlungsgruppen der PP-Population und deren Einteilung gemäß der IRIS-Klassifikation

	Dermal (N = 53)					Oral (N = 35)				
		K1 (21 d)	K2 (42 d)	K3 (63 d)	K4 (120 d)		K1 (21 d)	K2 (42 d)	K3 (63 d)	K4 (120 d)
Kreatinin, Median (Bereich) [µmol/l]	106 (62–243)	133 (70–283)	159 (88–256)	146 (97–327)	141 (65–313)	88 (35–256)	104 (69–248)	106 (75–283)	137 (70–265)	124 (58–274)
IRIS-Stufe 1 (< 140 µmol/l) (n)	44	36	38	35	33	30	27	28	24	25
IRIS-Stufe 2 (140–250 µmol/l) (n)	9	15	13	15	17	4	8	6	10	8
IRIS-Stufe 3 (251–440 µmol/l) (n)		2	2	3	3	1		1	1	2
IRIS-Stufe 4 (> 440 µmol/l) (n)										

wurde die Dosierung reduziert. Alle drei Katzen waren sowohl zum Zeitpunkt der Dosisreduktion als auch zur nächsten Kontrolluntersuchung euthyreot. Bei den übrigen Katzen der dermalen (4/4) und oralen (8/12) Gruppe waren die Symptome nur vorübergehend und verschwanden ohne Änderung der Thiamazoldosierung. Bei 8/73 (11 %) dermal behandelten Katzen wurde ein vorübergehendes Erythem an der Applikationsstelle der Thiamazolsalbe in der Ohrmuschelinnenseite beobachtet. Bei allen acht Katzen verschwanden die Symptome ohne weitere Behandlung im Verlauf der Studie. In der dermalen Gruppe traten bei 5/73 (7 %) Katzen auf die Ohrmuschelinnenseite beschränkter Juckreiz und Exkoriationen auf. In der Gruppe der oral behandelten Katzen zeigten 2/64 (3 %) Katzen ebenfalls Juckreiz und Exkoriationen, dieses im Gesichtsbereich. Alle Katzen mit Juckreiz und Exkoriationen aus beiden Gruppen (dermal 5, oral 2 Katzen) erhielten über sechs Tage Prednisolon (1 mg/kg p.o. 1 x tgl.) und wurden weiterhin mit dem jeweiligen Studienpräparat dermal bzw. oral behandelt. Die Katzen wurden eine Woche später wiederholt untersucht. Keine der Katzen zeigte noch Symptome, die Exkoriationen heilten bereits ab. Die Katzen konnten ohne Änderung der Thiamazoldosierung weiter an der Studie teilnehmen und zeigten für die restliche Studiendauer keine Auffälligkeiten der Haut. Nach Absetzen des Prednisolons wurde das T4 frühestens nach zwei Wochen erneut gemessen. Keine der dermal oder oral behandelten Katzen musste die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen oder die Medikation wechseln. An dieser Stelle möchten die Autoren darauf hinweisen, dass in der Literatur zum Absetzen der Thiamazolhaltigen Medikation geraten wird, sofern unter der Therapie mit Thiamazol durch heftigen Juckreiz verursachte Exkoriationen im Gesichtsbereich und Nacken auftreten (Daminet 2019). Die Verwendung von Prednisolon in diesem Zusammenhang sollte hinterfragt werden, da keine wissenschaftliche Grundlage für die Verwendung von Prednisolon in diesen Fällen vorliegt.

Während der Studie erhielten Katzen mit Kreatininwerten im oberen Bereich der IRIS Stufe 2 (> 220 µmol/l) oder höher Benazepril in einer Dosierung von 0,5 mg/kg täglich (zutreffend für 10/73 (14 %) Katzen der dermalen Gruppe und 8/64 (13 %) Katzen der oralen Gruppe). Einer dermal behandelten Katze (1/10) wurde zusätzlich ein selektiver Adsorber (bearbeiteter Kohlenstoff zur Aufnahme von Vorstufen urämischer Toxine im Darm, Renaltec®, Porus GmbH) verabreicht. Eine Futterumstellung hin zur Nierendiät wurde bei 6/73 (8 %) dermal bzw. oral 6/64 (9 %) behandelten Katzen durchgeführt.

Insgesamt wurden 3/137 Katzen, die bereits zu Studienbeginn azotämisch waren (Kreatininwert 248–283 µmol/l), aufgrund einer Niereninsuffizienz euthanasiert (anteilig dermale Gruppe 1/73 Katzen, orale Gruppe 2/64 Katzen). Der Kreatininwert der dermal behandelten Katze stieg bis zum 70. Studientag (Euthanasie) trotz einer Dosisreduktion des Thiamazols von 3,6 mg auf 1,8 mg nach der ersten Kontrolluntersuchung weiter an (Kreatininwert [µmol/l] K0, K1, K2, K3: 248, 371, 566, 743). Die Katze war auch nach der Dosisreduktion zu jeder Kontrolluntersuchung euthyreot (T4 [µg/dl] K1, K2, K3: 1,1, 3,5, 3,2).

Eine der beiden Katzen der oralen Gruppe wurde am 18. Studientag aufgrund von Lethargie, Vomitus und

Inappetenz vorstellig und auf Wunsch des Besitzers euthanasiert (Anstieg des Kreatininwerts von 283 auf 391 µmol/l). Die andere oral behandelte Katze wurde ebenfalls am 56. Studientag euthanasiert. Ihr Kreatininwert erhöhte sich, obwohl die Tagesdosis des Thiamazols nach 21 Tagen (K1) auf 2,5 mg reduziert wurde (K0, K1, K2 sowie Tag 56; Kreatininwert [µmol/l]: 257, 318, 362, 450; T4 [µg/dl]: 5,6, 2,8, 4,4).

Aufgrund einer Kardiomyopathie wurden 5/73 (7 %) Katzen dermal und 5/64 (8 %) oral behandelt. Dabei erhielten 3/5 Katzen der dermalen Gruppe und 5/5 Katzen der oralen Gruppe Furosemid in einer Dosierung von 1,0–2,0 mg/kg p.o. 2 x tgl. und Benazepril in einer Dosierung von 0,5 mg/kg täglich. Den übrigen 2/5 dermal behandelten Katzen wurde ebenfalls Benazepril, jedoch in Kombination mit Torasemid, in einer Dosierung von 0,2 mg/kg p.o. 1 x tgl. verabreicht. Eine begleitende Therapie mit Amlodipin erhielten 2/73 (3 %) dermal und 1/64 oral (2 %) behandelte Katzen (Dosierung je 0,125 mg/kg p.o. 1 x tgl.). Einer dermal behandelten Katze (1/73, 2 %) wurde nach einer Zahnsanierung über acht Tage Amoxicillin-Clavulansäure (12,5 mg/kg p.o. 2 x tgl.) und Meloxicam (0,05 mg/kg p.o. 1 x tgl.) verabreicht.

## Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit und Nichtunterlegenheit einer transdermalen Nanocarrier-Thiamazolsalbe im Vergleich zur oralen Standardtherapie untersucht. Die Absenkung des T4 war in dermalen und oraler Behandlungsgruppe sowohl für die PP als auch die ITT-Population signifikant. Zu jeder Kontrolluntersuchung ergab sich über den Studienzeitraum von 120 Tagen sowohl für die PP als auch ITT-Population eine Nichtunterlegenheit von dermal behandelten gegenüber den oral behandelten Katzen. Zu den Zeitpunkten K1 und K4 für die PP-Population und K1, K2, K3 und K4 für die ITT-Population konnte zudem eine Überlegenheit der dermalen Gruppe verzeichnet werden (Tab. 1). Um Verzerrungen aufgrund des signifikant verschiedenen T4 in der PP-Population zwischen beiden Behandlungsgruppen zu Behandlungsbeginn auszuschließen, wurden die modifizierten Populationen PP > 6 und PP < 20 betrachtet. Die Auswertung von PP > 6 und PP < 20 zeigte zur vierten Kontrolluntersuchung ebenfalls eine Überlegenheit von Katzen, die mit Thiamazolsalbe behandelt wurden.

Die Ergebnisse der ITT-, PP- und modifizierten PP-Populationen unterstützen die Schlussfolgerung der vorliegenden Studie, dass eine dermale Formulierung von Thiamazol, die auf dendritischen CMS-Nanocarriern basiert, zur Behandlung einer feline Hyperthyreose geeignet und der oralen Behandlung mit Thiamazol nicht unterlegen ist.

Die in anderen Studien bisher verwendeten dermalen Formulierungen waren Pluronic Lecithin Organogel (PLO) oder Polyethylen-Glycol (PEG). In einem vergleichbaren Zeitraum von sechs Monaten lag der Therapieerfolg dieser Formulierungen je nach Studie zwischen 30 % und 67 % (Boretti et al. 2014, Hill et al. 2011, Hoffmann et al. 2003, Lecuyer et al. 2006, Sartor et al. 2004). Vergleichsweise erreichte die in der vorliegenden Studie verwendete Nanocarrier-haltige



Thiamazolformulierung zu jedem Zeitpunkt (21–120 Tage) eine höhere Wirksamkeit von 72–83 %.

Der in der Literatur beschriebene Therapieerfolg bei oraler Behandlung mit Thiamazol lag zwischen 59 % und 81 % (Peterson et al. 1988, Sartor et al. 2004, Braswell 2008, Daminet et al. 2014). Je nach Zeitpunkt war der in der vorliegenden Studie erreichte Therapieerfolg der oralen Gruppe mit denen aus der Literatur vergleichbar.

Im Vergleich zum oralen Kontrollpräparat wurde das dermale Prüfpräparat nur einmal täglich verabreicht. Boretti et al. (2013) zeigten in einer Studie unter Verwendung einer PLO-Formulierung, dass auch 24 Stunden nach dermalen Applikation kein Anstieg des T4-Werts trotz der kurzen Halbwertszeit von Thiamazol gemessen werden konnte. Weiterhin war in einer von den Autoren vorab durchgeführten Studie eine einmal tägliche Applikation zur Erfüllung des Studienziels (Absenkung des T4 in den euthyreoten Bereich) ausreichend (Böhm et al. 2020). Die Ursache könnte in der Flip-Flop-Kinetik liegen. Dabei verläuft die durch die Haut limitierte Absorption langsamer als die Elimination des Wirkstoffs und wird damit geschwindigkeitsbestimmend für die Wirkdauer trotz der eigentlich kurzen Plasma-Halbwertszeit von Thiamazol. Folglich können die Ergebnisse zur dermalen Anwendungshäufigkeit auch auf die Nanocarrier-Formulierung der vorliegenden Studie übertragen werden.

Zu Therapiebeginn erhielten oral behandelte Katzen eine Standarddosis, die sich nach den offiziellen Herstellerangaben (Felimazole®, Summary of Product Characteristics, Dechra Ltd. 2018) und publizierten Empfehlungen (Carney et al. 2016) richtete. Daher wurden Katzen der oralen Gruppe 5 mg Thiamazol täglich unabhängig von der Höhe des T4 verabreicht. Abweichend davon wurde bei den dermal behandelten Katzen der T4-Wert zu Therapiebeginn bei der Wahl der Dosierung berücksichtigt. Es wurde angenommen, dass bei einem höheren T4 zu Studienbeginn eine höhere Thiamazoldosis benötigt wird, um den euthyreoten Bereich zu erreichen. Die Annahme ging aus Beobachtungen in einer von den Autoren vorab durchgeführten Pilotstudie hervor (Böhm et al. 2020). So erhielten in der vorliegenden Studie anfänglich 30/53 (T4  $\leq$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) dermal behandelten Katzen eine Dosis von 3,6 mg (niedrige Dosis) und 23/53 (T4  $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) Katzen eine Dosis von 7,2 mg (hohe Dosis) täglich. Über den Studienzeitraum von 120 Tagen benötigten 24/53 (45 %) der dermal behandelten Katzen keine Dosisanpassung und waren zu jeder Kontrolluntersuchung euthyreot (anteilig erhielten 14/24 eine niedrige und 10/24 eine hohe Dosierung). Im Vergleich dazu waren nur 7/35 (20 %) der oral behandelten Katzen die gesamte Studiendauer im euthyreoten Bereich. Für Katzen der oralen Gruppe, deren Startdosis unabhängig vom T4 zu Studienbeginn gewählt wurde, waren mehr Dosisanpassungen notwendig. Dies verlängerte den Zeitraum bis ein euthyreoter Zustand oder eine klinische Besserung des Patienten erreicht wurde. Beispielsweise stieg der Anteil euthyreoter Katzen in der oralen Gruppe nach der ersten Dosisanpassung am ersten Kontrollpunkt (Tag 21) von 46 % auf 63 % am zweiten Kontrollpunkt (Tag 42). Demgegenüber waren bereits 72 % Katzen der dermalen Gruppe mit der differenzierteren Startdosis am ersten Kontrollpunkt euthyreot.

Prinzipiell scheint das Absinken des T4-Werts in den euthyreoten Bereich für Katzen mit höherem T4 ( $>$

10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) schwieriger zu sein. Denn über die gesamte Studiendauer waren in beiden Behandlungsgruppen anteilig weniger Katzen mit einem T4 (Studienbeginn)  $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  euthyreot als Katzen mit einem T4 (Studienbeginn)  $\leq$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

Nach mehreren Dosisanpassungen konnte der Therapieerfolg in der oralen Gruppe bei Katzen mit einem Start T4  $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  von 41 % auf 55 % gesteigert werden. Im Vergleich dazu erhöhte sich der Therapieerfolg in der dermalen Gruppe bei Katzen mit einem Start T4  $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  von 61 % auf 83 %. Anders verhielt es sich zu Studienbeginn bei Katzen mit T4  $\leq$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Hier stieg der Therapieerfolg in der oralen Gruppe von 54 % auf höchstens 92 % (dermale Gruppe 80 % auf 87 %). Die Autoren vermuten, dass sich der niedrigere Therapieerfolg bei oral behandelten Katzen mit anfänglich höherem T4-Werten ( $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) in einer ungenügenden Compliance oder limitierten Aufnahme des Wirkstoffs nach oraler Gabe begründen könnte.

In der PP-Population lagen 6/53 (11 %) Katzen der dermalen und 2/35 (6 %) Katzen der oralen Behandlungsgruppe nach 21 Tagen im hypothyreoten Bereich. Bei Betrachtung der ITT-Population war der Anteil der hypothyreoten Katzen im selben Zeitraum (21 Tage) zwischen beiden Behandlungsgruppen etwa vergleichbar (dermal 6/70 [9 %], oral 4/54 [7 %]). Die Wahl einer höheren Dosierung für dermal behandelte Katzen mit anfänglich höherem T4 (in der vorliegenden Studie  $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) führte also nicht zu einem Anstieg von hypothyreoten Katzen. Daher sollte das Dosierungsschema bei der Anwendung von Thiamazolsalbe, die auf Nanocarriern basiert, beibehalten werden. Da sich dermale und orale Applikation in ihrer Absorptionskinetik unterscheiden, muss durch weitere Studien untersucht werden, ob sich die Annahmen zur dermalen Startdosis auch auf oral behandelte Katzen übertragen lassen. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass 5/35 Katzen der oralen Gruppe mit einem T4-Wert  $>$  10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  und der Tagesdosis von 5 mg nach 21 Tagen im unteren euthyreoten Referenzbereich (0,8–1,5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) lagen. Daher könnte eine Erhöhung der anfänglichen Dosis zur weiteren Absenkung in den hypothyreoten Bereich führen. Eine iatrogene Hypothyreose kann eine verkürzte Überlebenszeit und Verschlechterung der Nierenfunktion (Entwicklung einer Azotämie) zur Folge haben und sollte unbedingt vermieden werden (Williams et al. 2010). Besonders gefährdet sind Katzen, die vor Therapiebeginn an einer Nierenerkrankung bzw. Azotämie leiden. Die Autoren der vorliegenden Studie empfehlen in diesen Fällen eine erste Kontrolle bereits nach sieben bis zehn Tagen, um eine iatrogene Hypothyreose oder sich verschlechternde Azotämie frühzeitig zu erkennen.

In der dermalen Gruppe als auch in der oralen Gruppe stieg über den Studienverlauf die mediane Dosis für euthyreote Katzen (Tab. 2). Dass mit Länge der Studiendauer eine höhere Dosis notwendig ist, wurde bereits von Boretti et al. (2014) beobachtet. Dies begründet sich in der Zunahme der Schilddrüsenhormonproduktion im Zuge der bestehenden Hyperthyreose. So waren auch weitere Dosisanpassungen für zuvor euthyreote Katzen notwendig.

Im Vergleich zwischen dermal und oral behandelten Katzen fiel auf, dass zu jeder Kontrolluntersuchung die Katzen der dermalen Gruppe eine geringere mediane Dosis benötigten als die Katzen der oralen Gruppe (Differenz in mg/kg/d K1: 0; K2: 0,2; K3: 0,2; K4: 0,1),

um den euthyreoten Bereich zu erreichen. Auch der jeweilige Bereich (Minimal- und Maximalwerte) in der dermalen Gruppe war vergleichsweise niedriger. Zum einen könnte die transdermale Applikation eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bedingen und so eine geringere Thiamazoldosis notwendig machen, um den T4-Wert abzusenken. Dabei reduziert die Umgehung des First-Pass-Effektes bei der dermalen im Vergleich zur oralen Applikation die Metabolisierung von Thiamazol. Zum anderen waren aufgrund des höheren Anteils hyperthyreoter Katzen in der oralen Gruppe zu allen Kontrollpunkten während der Studie mehr Dosiserhöhungen notwendig, womit auch die mediane euthyreote Dosis nach Dosiserhöhung anstieg.

Insgesamt musste keine der 137 Katzen (Safety-Population) die Studie aufgrund von gastrointestinalen oder hautassoziierten Nebenwirkungen abbrechen. Bei den dermal behandelten Katzen traten mehr (auf die Applikationsstelle beschränkte) Nebenwirkungen wie Juckreiz und Exkoriationen oder vorübergehende Erytheme im Vergleich zu den oral behandelten Katzen auf. Jedoch zeigte ein höherer Anteil von Katzen in der oralen Gruppe gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zur dermalen Gruppe. Abhängig von der dermalen oder oralen Applikation und damit verbundenen Absorptionsweg kann es lokal zu hautassoziierten oder gastrointestinalen Reizungen kommen.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Häufigkeiten von Nebenwirkungen aus beiden Behandlungsgruppen waren mit denen anderer Studien vergleichbar. So wurden bei 7–8 % der Katzen, die auf PLO basierende Thiamazolsalbe erhielten, Juckreiz und auf die Applikationsstelle (Ohrmuschelinnenseite) begrenzte Exkoriationen beobachtet (Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006,). Auch die primären gastrointestinalen Nebenwirkungen von 9–24 % aus anderen Studien bei oraler Applikation entsprechen den Ergebnissen der vorliegenden Studie (Peterson et al. 1988, Trepanier et al. 2003, Sartor et al. 2004, Rutland et al. 2009,).

Von den acht vorbehandelten Katzen wurden durch die Randomisierung bei Studieneinschluss je vier Katzen der dermalen (Vorbehandlung: Vidalta<sup>®</sup> = drei Katzen, Thyronorm<sup>®</sup> = eine Katze) und oralen (Vorbehandlung: Vidalta<sup>®</sup> = vier Katzen) Gruppe zugewiesen. Zur vierten Kontrolluntersuchung waren vier dermal und drei oral behandelte Katzen euthyreot. Nur eine Katze der oralen Gruppe, deren T4 zwischenzeitlich im Referenzbereich lag, war hyperthyreot. Ein Wechsel des Wirkstoffs kann eine Alternative für Katzen sein, deren T4-Wert trotz einer Dosiserhöhung des Thyreostatikums und guter Compliance nicht absinkt. Ob ein Wechsel der Applikationsart (dermal auf oral bzw. oral auf dermal) einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Allerdings waren alle Katzen, die zuvor eine orale Medikation (drei Katzen Carbimazol, eine Katze Thiamazol) erhielten, nach dem Wechsel zur dermalen Therapie euthyreot. Gründe für einen Wechsel des Thyreostatikums bzw. der Applikationsart können die Nebenwirkungen oder eine ungenügende Absenkung des T4 sein.

Als Limitation des Studiendesigns ist die hohe Anzahl von 25 teilnehmenden Praxen zu nennen, was ein einheitliches Vorgehen und Monitoring der eingeschlossenen Katzen erschwerte. Jede teilnehmende Praxis erhielt einen Studienordner mit studienbegleitenden Dokumenten, die konkrete Anweisungen zur Ausführung (wie z. B. Fließschemata zur Dosiswahl und -anpassung) der Studie

enthielten. Die teilnehmenden Praxen verpflichteten sich zur Einhaltung des Studienplans.

Trotz der Randomisierung bei der Zuordnung in die dermale oder orale Behandlungsgruppe ergab sich zum einen eine Disproportionalität der dermalen Gruppe zur oralen Kontrollgruppe und zum anderen ein signifikanter Unterschied des T4-Werts zwischen beiden Gruppen zu Studienbeginn. Die Disproportionalität nach Randomisierung von sieben Katzen zugunsten der dermalen Behandlungsgruppe begründet sich darin, dass die Randomisierungslisten in den Praxen, die nur eine Katze in die Studie einschlossen, in den meisten Fällen mit „Salbenkatze“ anfang.

Die T4-Werte wurden in verschiedenen akkreditierten externen und praxiseigenen Labors bestimmt. Alle verwendeten Tests waren validiert. Da sich die Bestimmung des T4 aller Katzen durch das gleiche validierte Labor in dieser multizentrischen Studie nicht umsetzen ließ, wurde darauf geachtet, dass der T4-Wert jeder Studienkatze stets mit derselben Laboruntersuchungsmethode wie zur Diagnosestellung kontrolliert wurde.

Eine Begründung für den signifikanten Unterschied hinsichtlich des T4-Werts bei Studienbeginn konnte nicht aufgefunden gemacht werden und liegt nur für die PP-Population vor. Es ist davon auszugehen, dass dies zufällig geschehen ist. Folglich wurden zusätzlich die modifizierten Per-Protocol-Population  $PP > 6$  und  $PP < 20$  untersucht, die gleichermaßen wie die ITT-Population die Ergebnisse der PP-Population bekräftigen.

Unter Berücksichtigung einer Abweichung von +5 Tagen nach K1 und K2 bzw. von +10 Tagen nach K3 und K4 konnten die Kontrolluntersuchungen auch nach den festgelegten Zeitpunkten (Tag 21, 42, 63 und 120) stattfinden. Dabei wurden die Behandlungstage konsequent fortgezählt, d. h. fand die erste Kontrolluntersuchung 23 Tage nach Therapiebeginn statt, war die zweite Kontrolluntersuchung weiterhin für Tag 42 nach Therapiebeginn vorgesehen. Berücksichtigung sollten hierbei Unpässlichkeiten des Besitzers, Feiertage oder Wochenenden finden. Die Abweichungen wurden ausreichend gering gewählt, sodass diese die Ergebnisse der nächsten Kontrolluntersuchung nicht beeinflussten.

Als weiterer Bias ist die unterschiedliche Startdosierung von dermalen und oraler Gruppe aufzuführen. Diese könnte sich auf die Ergebnisse zum ersten Kontrollpunkt (Tag 21) ausgewirkt haben. Das jeweilige Dosierungsschema der dermalen bzw. oralen Behandlungsgruppe sorgte dafür, dass nur ein geringer Anteil von Katzen zur ersten Kontrolluntersuchung in den hypothyreoten Bereich geriet. Die Anwendung des Dosierungsschemas für dermal behandelte Katzen auf die orale Behandlungsgruppe könnte einen deutlich höheren Anteil von hypothyreoten Katzen in dieser Gruppe mit sich bringen und sollte daher nicht vorgenommen werden.

Weiterhin konnte die Studie aufgrund der verschiedenen Applikationsarten der Prüfpräparate nicht verblindet durchgeführt werden. Es ist anzunehmen, dass die Besitzer eher bei der oralen Behandlung Nebenwirkungen wie Erbrechen erwarteten resp. bewusster wahrnahmen als jene Besitzer, die ihre Katzen dermal behandelten. Daher wurden die Besitzer angewiesen, solche Auffälligkeiten zu dokumentieren und sie wurden zudem am ersten und vierten Kontrollpunkt nach der Häufigkeit von Erbrechen während des Behandlungsverlaufs befragt („Wie häufig

kam es im Behandlungsverlauf zum Erbrechen Ihrer Katze?“ Antwortmöglichkeiten: Nie; einmal pro Woche; zwei- bis dreimal pro Woche; fast täglich). So konnten die Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen erfasst werden. Da die in der vorliegenden Studie gastrointestinalen (und andere dokumentierte) Nebenwirkungen mit denen aus anderen Studien bzw. der Literatur übereinstimmen, ist davon auszugehen, dass die Nichtverblindung zu einer vernachlässigbar geringen Verzerrung durch das Bias geführt hat.

Daten zur Besitzercompliance und Praktikabilität, die mittels eines Fragebogens (siehe Supplement Material) erhoben wurden, werden aufgrund der Menge an Information und Abbildungen hier nicht dargestellt.

Die vorliegende kontrollierte Studie zeigt, dass eine transdermale Formulierung von Thiamazol, die auf CMS-Nanocarriern basiert, ebenso zur Behandlung der felines Hyperthyreose geeignet ist wie eine orale Formulierung. Der Einsatz der transdermalen Therapie beschränkt sich daher nicht nur auf Katzen, die eine orale Applikation verweigern oder Nebenwirkungen wie häufiges Erbrechen zeigen. Vergleichsweise führte die in der vorliegenden Studie verwendete transdermale Thiamazolsalbe zu einem schnelleren Absenken des T4 sowie höheren Therapieerfolg nach 21 Tagen Behandlungsdauer. Das differenzierte Startdosis-Dosierungsschema für dermal behandelte Katzen sollte beibehalten werden, da mehr Katzen mit anfänglich höherem T4 bereits nach 21 Tagen Behandlungsdauer euthyreot und ferner weniger Dosisanpassungen notwendig waren.

## Danksagung

Wir bedanken uns bei den Tierärzten, Praxen und Besitzern, die an der Studie teilgenommen haben.

Weiterhin gilt der Dank Dr. Norman Bitterlich und Marion Ocaik für die Unterstützung und Mitwirkung bei der statistischen Auswertung.

## Ethische Anerkennung

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

Alle maßgeblichen internationalen, nationalen und/oder institutionellen ethischen Richtlinien für den Umgang mit in der Studie verwendeten Katzen wurden beachtet. Angaben zum Versuchstierantrag und dessen Genehmigung finden sich im veröffentlichten Text.

## Conflict of interest

Die verwendeten Nanocarrier wurden von der Firma DendroPharm GmbH (Dr. S. Moré, PhD M. Moré) und Prof. R. Haag (Institut für Chemie und Biochemie, FU-Berlin) in dem Europäisch Fond für regionale Entwicklung (EFRE) geförderten Verbundprojekt „Wirkstoff Nanocarrier für dermale Anwendungen“ entwickelt und für die vorliegende Studie bereitgestellt. Die Autoren versichern, dass dieser Umstand den Inhalt der vorliegenden Studie in keiner Weise unzulässig beeinflusst oder verfälscht hat.

## Finanzierung

Die Studie wurde im Rahmen des mit EU-Mitteln geförderten Forschungsprojektes „Wirkstoff Nanocarrier für dermale Anwendungen“ aus dem EFRE-Fonds unterstützt (Antragsnummer 10154860, Förderträger Investitionsbank Berlin [IBB]).

## Autorenbeitrag

Konzeption der Arbeit: BK, DB, JV, KUS, MM, RH, SM  
Datenerhebung, -analyse und -interpretation: DB, JV, KUS, MM, MV, SM

Manuskriptentwurf: DB

kritische Revision des Artikels: BK, DB, MV

endgültige Zustimmung der für die Veröffentlichung vorgesehenen Version: BK, DB, JV, KUS, MM, MV, RH, SM.

## Literatur

**Böhm D, Moré S, Moré M, Kloner L, Volkmann M, Haag R, Kohn B (2020):** Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der felines Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe. *Schweiz Arch Tierheilkd* 162: 223–234.

**Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schäfer S, Baumgartner C, Riold B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE (2013):** Duration of t4 suppression in hyperthyroid cats treated once and twice daily with transdermal methimazole. *J Vet Intern Med* 27: 377–81.

**Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schäfer S, Bernhard G, Baumgartner C, Riold B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE (2014):** Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J Feline Med Surg* 16: 453–9.

**Braswell K (2008):** A Multi-center Clinical Study of Methimazole Tablets for the Treatment of Naturally Occurring Feline Hyperthyroidism - Final Study Report for Protocol EC/METH2005/PROTO(FDA001). Felimazole® Summary of Product Characteristics (SPC Anonymous, 2015).

**Caney SM (2013):** An online survey to determine owner experiences and opinions on the management of their hyperthyroid cats using oral anti-thyroid medications. *J Feline Med Surg* 15: 494–502.

**Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, Hinc A, Rucinsky AR (2016):** 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 18: 400–16.

**Cote KB, Bilbrough GE, Taddeo D (2015):** Total T4 White Paper - Catalyst One:

[https://srwuk.webnode.com/\\_files/200000655-6c02c6cfe0/Total%20T4%20White%20Paper%20-%20Catalyst%20One.pdf](https://srwuk.webnode.com/_files/200000655-6c02c6cfe0/Total%20T4%20White%20Paper%20-%20Catalyst%20One.pdf) (Zugriff 22.07.2021)

**Daminet S, Kooistra HS, Fracassi F, Graham PA, Hibbert A, Lloret A, Mooney CT, Neiger R, Rosenberg D, Syme HM, Villard I, Williams G (2014):** Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *J Small Anim Pract* 55: 4–13.

**Dreher F, Walde P, Luisi PL, Elsner P (1996):** Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes. *Skin Pharmacol* 9: 124–129.



- Felimazole®**, Summary of Characteristics (SPC), Dechra Ltd (2018): [https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/UKPAR\\_Documents/UKPAR\\_1366933.DOCX](https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/UKPAR_Documents/UKPAR_1366933.DOCX) (Zugriff 10.05.2019).
- Hildebrandt N, Moritz A (2017)**: Allgemeiner klinischer Untersuchungsgang. In: Baumgartner W, Wittek T (Hrsg.): Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere. 9. Aufl., Enke, Stuttgart, Kapitel 4.7 Puls, 84–87.
- Hill KE, Gieseg MA, Kingsbury D, Lopez-Villalobos N, Bridges J, Chamberset P (2011)**: The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 25: 1357–65.
- Hoffmann G, Marks SL, Taboada J, Hosgood GL, Wolfsheimer KJ (2003)**: Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 5: 77–82.
- Janson R, Dahlberg PA, Lindström B (1983)**: Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21: 505–10.
- Kainthan RK, Janzen J, Levin E, Devine DV, Brooks DE (2006)**: Biocompatibility testing of branched and linear polyglycidol. *Biomacromolecules* 7: 703–9.
- Kainthan RK, Brooks DE (2007)**: In vivo biological evaluation of high molecular weight hyperbranched polyglycerols. *Biomaterials* 28: 4779–87.
- Khandare J, Calderón M, Dagia NM, Haag R (2012)**: Multifunctional dendritic polymers in nanomedicine: opportunities and challenges. *Chem Soc Rev* 41: 2824–48.
- Küchler S, Radowski MR, Blaschke T, Dathe M, Plendl J, Haag R, Schäfer-Korting M, Kramer KD (2009)**: Nanoparticles for skin penetration enhancement – A comparison of a dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 71: 243–50.
- Lécuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY (2006)**: Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 47: 131–5.
- Lucy JM, Peterson ME, Randolph JE, Scrivani PV, Rishniw M, Davignon DL, Thompson MS, Scarlett JM (2017)**: Efficacy of Low-dose (2 millicurie) versus Standard-dose (4 millicurie) Radioiodine Treatment for Cats with Mild-to-Moderate Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 31: 326–334.
- Ogiso T, Tanino T (2000)**: Transdermal delivery of drugs and enhancement of percutaneous absorption. *Yakugaku Zasshi* 120: 328–338.
- Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI (1988)**: Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2: 150–7.
- Peterson ME, Rishniw M, Bilbrough GE, Cote KB (2018)**: Comparison of in-clinic point-of-care and reference laboratory total thyroxine immunoassays for diagnosis and post-treatment monitoring of hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 20: 319–324.
- Pignato A, Pankaskie M, Birnie C (2010)**: Stability of methimazole in poloxamer lecithin organogel to determine beyond-use date. *Int J Pharm Compd* 14: 522–5.
- Pischon H, Radbruch M, Ostrowski A, Volz P, Gerecke C, Unbehauen M, Hönzke S, Hedtrich S, Fluhr JW, Haag R, Kleuser B, Alexiev U, Gruber AD, Mundhenk L (2017)**: Stratum corneum targeting by dendritic core-multishell-nanocarriers in a mouse model of psoriasis. *Nanomedicine* 13: 317–327.
- Radbruch M, Pischon H, Ostrowski A, Volz P, Brodwolf R, Neumann F, Unbehauen M, Kleuser B, Haag R, Ma N, Alexiev U, Mundhenk L, Gruber AD (2017)**: Dendritic Core-Multishell Nanocarriers in Murine Models of Healthy and Atopic Skin. *Nanoscale Res Lett* 12: 64.
- Rutland BE, Nachreiner RF, Kruger JM (2009)**: Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 23: 1025–30.
- Sartor LL, Trepanier LA, Kroll M, Rodan I, Challoner L (2004)**: Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 18: 651–655.
- Trepanier LA, Peterson ME, Aucoin DP (1991)**: Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Res Vet Sci* 50: 69–74.
- Trepanier LA, Hoffman SB, Kroll M, Rodan I, Challoner L (2003)**: Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 222: 954–8.
- Williams TL, Archer J (2016)**: Validation of an automated enzyme immunoassay for the measurement of serum total thyroxine in cats. *Vet Clin Pathol*. 45: 148–53.
- Williams TL, Elliott J and Syme HM (2010)**: Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 24: 1086–1092.
- Xu S, Luo Y, Haag R (2007)**: Water-Soluble pH-Responsive Dendritic Core-Shell Nanocarriers for Polar Dyes Based on Poly(ethylene imine). *Macromol Biosci* 7: 968–74.

**Korrespondenzadressen:**

Daniel Böhm  
Kirchhofallee 70  
24114 Kiel  
daniel.boehm@fu-berlin.de

Prof. Dr. Barbara Kohn  
Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin  
Oertzenweg 19b  
14163 Berlin  
barbara.kohn@fu-berlin.de

## 6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer neuartigen dermalen Formulierung von Thiamazol zur Behandlung der felines Hyperthyreose. In einer ersten Studie "Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der felines Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe" wurden hyperthyreote Katzen über einen Zeitraum von drei (24 Katzen) bis acht (12 Katzen) Wochen mit Thiamazolsalbe behandelt und die systemische Wirkung der Thiamazolsalbe sowie der initiale Abfall der T4-Konzentration untersucht. In einer zweiten Studie "Behandlung felines Hyperthyreose mit Thiamazol - Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen Nanocarrier-Formulierung gegenüber der oralen Standardtherapie" wurden 88 hyperthyreote Katzen 120 Tage behandelt und anschließend die Wirksamkeit beider Formulierungen bzw. Applikationsarten verglichen und die Nicht-Unterlegenheit der dermalen gegenüber der oralen Therapie untersucht.

### 6.1 Studie 1

#### CMS Nanocarrier und Thiamazol als transdermaler Wirkstoff

In dieser Studie wurden hyperthyreote Katzen transdermal mit Thiamazolsalbe behandelt. Für eine transdermale Therapie kommen nicht alle Wirkstoffe in Frage. Folgende Wirkstoffe wurden bei der Katze daraufhin untersucht, ob überhaupt therapeutische Konzentrationen über den dermalen Weg erreicht werden: Fentanyl (Scherk et al. 1996), Fluoxetine (Ciribassi et al. 2003), Dexamethason (Willis-Goulet et al. 2003), Amlodipin (Helms et al. 2007), Atenolol (MacGregor et al. 2008). Nicht nur der Wirkstoff selbst ist für die transdermale Therapie entscheidend. Auch der Transport des Wirkstoffs über die Haut bestimmt die Höhe der erreichten Wirkstoffkonzentration im Blut. Um die Wirkstoffaufnahme von Thiamazol über die Haut zu verbessern, wurden in der vorliegenden Arbeit CMS Nanocarrier verwendet. In in-vitro Untersuchungen konnten CMS Nanocarrier die Penetration durch das Stratum corneum bis in die Dermis bis um das Zehnfache verstärken (Küchler et al. 2009). Studie I (Pilotstudie) zeigte in einer ersten in-vivo Anwendung, dass diese Wirkung auch in einem Co-Formulierungsansatz mit Thiamazol genutzt werden kann. Dabei sank der mittlere T4-Wert aller 24 bzw. 12 Katzen nach drei bzw. acht Wochen der Therapie signifikant.

Insgesamt waren nach drei bzw. acht Wochen 50% bzw. 41,7% der Katzen euthyreot. Bei anderen Studien, die PLO oder PEG enthaltende Thiamazolsalben verwendeten, wurde ein vergleichbarer Erfolg zwischen 30 und 66,7% beobachtet (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Boretti et al. 2013a, Boretti et al. 2013b). In Übereinstimmung der bisherigen Studien zur transdermalen Behandlung der feline Hyperthyreose mit Thiamazol kommt die Studie I zum Schluss, dass die transdermale Therapie eine sinnvolle Alternative gegenüber der oralen Behandlung ist.

### Dosierungen und Dosisfindung

Bezüglich der Dosierung von Thiamazol fiel auf, dass Katzen mit niedrigen Serum-T4-Werten weniger Milligramm (Thiamazol) je Kilogramm Körpergewicht für das Erreichen des euthyreoten Bereichs benötigen als Katzen mit höheren T4-Werten. So waren Katzen mit einem T4-Wert von  $< 10 \mu\text{g/dl}$  und einer Dosis von  $0,7\text{--}1,7 \text{ mg/kg}$  euthyreot, wohingegen Katzen mit einem T4-Wert  $> 10 \mu\text{g/dl}$  und einer Dosis von  $1,71\text{--}2,04 \text{ mg/kg}$  euthyreot wurden. Die Beobachtung, dass ein höherer T4-Wert eine höhere Dosis zur Absenkung erfordert, scheint schlüssig. Jedoch steigt die benötigte Menge von Thiamazol nicht proportional mit der Höhe des T4-Wertes. So bewirkte eine Dosis von 6 mg Thiamazol bei zwei „Katzenpaaren“ desselben Gewichts eine unterschiedlich starke Absenkung des T4-Wertes. Zwei Katzen mit einem Gewicht von 4 kg und einem T4-Wert von 7,93 bzw. 14,7  $\mu\text{g/dl}$  erhielten je eine Dosis von 6 mg Thiamazol täglich. Zur ersten Kontrolle nach drei Wochen senkte sich der T4-Wert von 7,94 auf 3,5  $\mu\text{g/dl}$  (Differenz 4,43  $\mu\text{g/dl}$ ) bzw. von 14,7 auf 4,3  $\mu\text{g/dl}$  (Differenz 10,4  $\mu\text{g/dl}$ ). So ergab sich für einen anfänglich höheren T4-Wert eine stärkere Absenkung trotz des selben Gewichts und Dosierung. Ein ähnliches Beispiel findet sich bei zwei Katzen mit einem Gewicht von 3,4 kg. Die Katze mit einem höheren T4-Wert von 12  $\mu\text{g/dl}$  zeigte einen deutlich stärkeren Abfall auf 5,5  $\mu\text{g/dl}$  gegenüber der Katze, deren Wert von 6,1 auf 3,1  $\mu\text{g/dl}$  absank. Hier ist anzunehmen, dass eine höhere Dosis an Thiamazol notwendig ist, um einen leicht erhöhten T4-Wert abzusenken. Im Gegensatz dazu erzielte dieselbe Dosierung bei einem höheren T4-Wert einen stärkeren Abfall. Dies weist auf eine nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung hin. Um also einen hohen T4-Wert abzusenken, ist pro Absenkung  $\mu\text{g/dl}$  verhältnismäßig weniger Thiamazol notwendig als bei Katzen mit nur leicht erhöhten T4-Werten. Dies verhindert zum Beispiel auch eine zu starke Absenkung des T4-Wertes in den hypothyreoten Bereich bei nur leicht erhöhten Werten von  $4\text{--}6 \mu\text{g/dl}$  und sollte generell bei der Wahl der

Dosierung berücksichtigt werden. Basierend auf der Dosis-Wirkung-Beziehung dieser Studie ergab sich folgendes Dosierungsschema, um zu gewährleisten, dass der T4-Wert im hier definierten euthyreoten Bereich zwischen 0,8 und 4,0 µg/dl liegt: für Katzen mit einem T4-Wert von > 10 µg/dl wurde eine Tagesdosis von 7–8 mg und für Katzen mit einem T4-Wert von ≤ 10 µg/dl eine Tagesdosis von 3,5–4,5 mg empfohlen. Einschränkend muss angemerkt werden, dass auch weitere, hier nicht einbezogene Parameter wie Compliance, Messzeitpunkt oder individueller Stoffwechsel die Absenkung des T4-Wertes beeinflussen können.

Anders als bei der oralen Therapie mit Thiamazol wurde die in der vorliegenden Arbeit verwendete CMS Thiamazolsalbe einmal täglich appliziert. Hierfür werden verschiedene Gründe diskutiert: Ähnlich wie bei Menschen mit der Graves-Krankheit wird vermutet, dass Katzen Thiamazol in der Schilddrüse speichern können (Jansson et al. 1983). Als weiterer Grund wird die begrenzte Absorptionskapazität über die Haut („flip-flop Kinetik“) und damit verbundene langsamere Eliminationshalbwertszeit von Thiamazol diskutiert (Boretti et al. 2013a). Dies führt zu einem Depoteffekt an der Applikationsstelle der Thiamazolsalbe, was eine Anwendung alle 24 Stunden ermöglicht. Ein tiermedizinisches Retardprodukt (Carbimazol) hat mittels einer „slow-release“ Formulierung eine längere Wirkdauer, sodass es nur einmal täglich verabreicht werden muss.

Die Beobachtungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung aus der ersten Studie (Pilotstudie) wurden bei der zweiten Studie berücksichtigt, indem die Katzen abhängig von der Höhe ihres anfänglichen T4-Wertes die zuvor beschriebene Standarddosierung erhielten. Es wurde vermutet, dass eine Standardisierung der Startdosis zu einem höheren Therapieerfolg und weniger erforderlichen Dosisanpassungen führt.

### Nebenwirkungen

Nebenwirkungen konnten in der Pilotstudie bei keiner Katze beobachtet werden. Die Ursache hierfür könnte neben den guten toxikologischen und dermalen Verträglichkeiten der Nanocarrier die niedrige Anzahl eingeschlossener Katzen oder die kurze Behandlungsdauer von höchstens acht Wochen sein. Eventuelle Nebenwirkungen könnten sich erst nach einem längeren Behandlungszeitraum von mehreren Monaten zeigen. Dennoch kann durch die Pilotstudie die grundsätzliche Verträglichkeit der Nanocarrier enthaltenden Thiamazolsalbe bestätigt werden. Weiterhin wurden in 2/6 vergleichbaren Studien, die die Anwendung von PLO oder PEG untersuchten, ebenfalls

keine Nebenwirkungen verzeichnet (Tab. 1). Für die sich an die Pilotstudie anschließende Studie sollten die beiden Parameter Katzenzahl und Behandlungsdauer für die weitere Einschätzung zur Häufigkeit und Art von Nebenwirkungen Berücksichtigung finden.

#### Sicherheit der Thiamazolsalbe und Dosierapplikator

Der Verlauf der T4-Werte bei den Partnerkatzen und Katzen der Kontrollgruppe im vorgegebenen Zeitintervall von zwei bis drei Wochen zeigte keine Auffälligkeiten (Abb. 6) – keine der Partnerkatzen lag zur Kontrolle im hypothyreoten Bereich. Daher kann vermutet werden, dass die Thiamazolsalbe keine Auswirkungen auf Partnerkatzen hat. Jedoch liefern diese Daten keine sichere Aussage über die Sicherheit für Menschen, die mit der zu behandelnden hyperthyreoten Katze in Kontakt kommen, z.B. im Falle des Streichelns der Katze. Weiterhin stellt die Applikation der Salbe ein Risiko für den Besitzer dar, mit dem Wirkstoff in Kontakt zu kommen und diesen unbeabsichtigt aufzunehmen. Um die Anwendersicherheit bei Verwendung der Salbe zu erhöhen, wurde ein Dosierapplikator entwickelt. In bisherigen Studien wurden die Besitzer angewiesen, das zu applizierende Salbenvolumen auf einen durch einen Einmalhandschuh geschützten Finger aufzutragen und anschließend auf die nicht behaarte Ohrmuschelinnenseite zu verreiben (Hoffmann et al. 2003, Sartor et al. 2004, Lecuyer et al. 2006, Hill et al. 2011, Boretti et al. 2013a, Boretti et al. 2013b). Bei diesem Vorgehen gibt es zwei Probleme: Zum einen ist ein exaktes Dosieren für den Besitzer nicht möglich, da die benötigte Salbenmenge bzw. Thiamazoldosis nicht fest eingestellt werden kann, zum anderen besteht die Gefahr, dass das Tragen des Handschuhs zum Schutz vernachlässigt bzw. vergessen wird. Um diese möglichen Anwenderfehler zu umgehen, wurde ein spezieller Applikator entwickelt (Abb. 7 und 8). Dieser ermöglicht dem Besitzer das kontaktlose Auftragen der Thiamazolsalbe auf die Ohrmuschelinnenseite und das genaue Einstellen der benötigten Dosis bzw. des Salbenvolumens. Das feste Einstellen der individuellen Dosis für die einzelne Katze und jede Applikation reduziert die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung stark. Der Applikator erzielte mit dem Europäischen Arzneibuch konforme Ergebnisse zur Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts von Einzeldosen (0,043 g bzw. 0,045 ml Salbe pro Einzeldosis) [Daten nicht Bestandteil dieser Studie und hier nicht separat aufgeführt]. Limitierend muss jedoch hinzugefügt werden, dass durch das Design des Applikators nur die Minimaldosis oder ein Vielfaches dieser fest eingestellt werden kann. Wird die Wirkstoffkonzentration von Thiamazol in der Salbe geschickt gewählt, können damit nahezu alle Dosierungen



abgedeckt werden. Hierzu dienten ebenfalls die Ergebnisse der Pilotstudie, aus denen eine Dosierungsempfehlung abgeleitet und in Verbindung mit dem Dosierapplikator in der Folgestudie berücksichtigt wurde.

### **6.1.1 Schlussfolgerung**

Die in der Pilotstudie verwendeten Nanocarrier zeigten in ihrer ersten Anwendung am Tier eine gute transdermale Transportfähigkeit des Wirkstoffs Thiamazol. Mit der grundsätzlichen Wirksamkeit der neuartigen Thiamazolformulierung ist sie zur Behandlung der felines Hyperthyreose geeignet. Durch die Entwicklung des Dosierapplikators konnte die Sicherheit für den Anwender erhöht werden. Ebenfalls wurde sichergestellt, dass die dermale Therapie den T4-Wert der Partnerkatzen nicht beeinflusst.

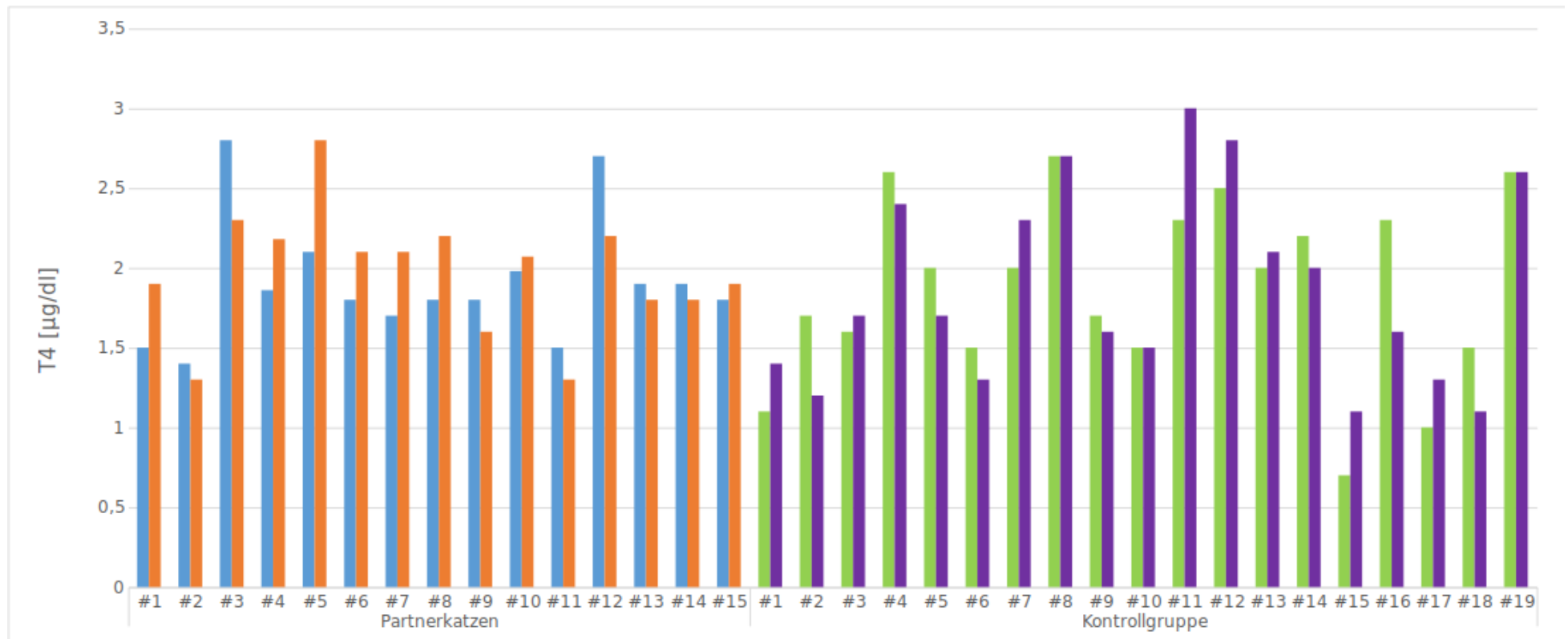


Abbildung 6: Verlauf der T4-Konzentrationen bei Partnerkatzen und Kontrollgruppe

Verlauf der T4-Konzentrationen der Partnerkatzen (15 Katze) zu Therapiestart und nach zwei bis drei Wochen. Sowie vergleichende Betrachtung der T4-Konzentration einer zufällig ausgewählten Kontrollgruppe (19 Katzen) im Abstand von zwei bis drei Wochen. (Legende: Partnerkatzen: blaue Säule Therapiestart der Partnerkatzen – rote Säule Kontrollwert nach zwei bis drei Wochen; Kontrollgruppe: grüne Säule T4-Konzentration zu einem zufällig gewählten Zeitpunkt – lila Säule Kontrolle des T4-Wertes nach zwei bis drei Wochen)

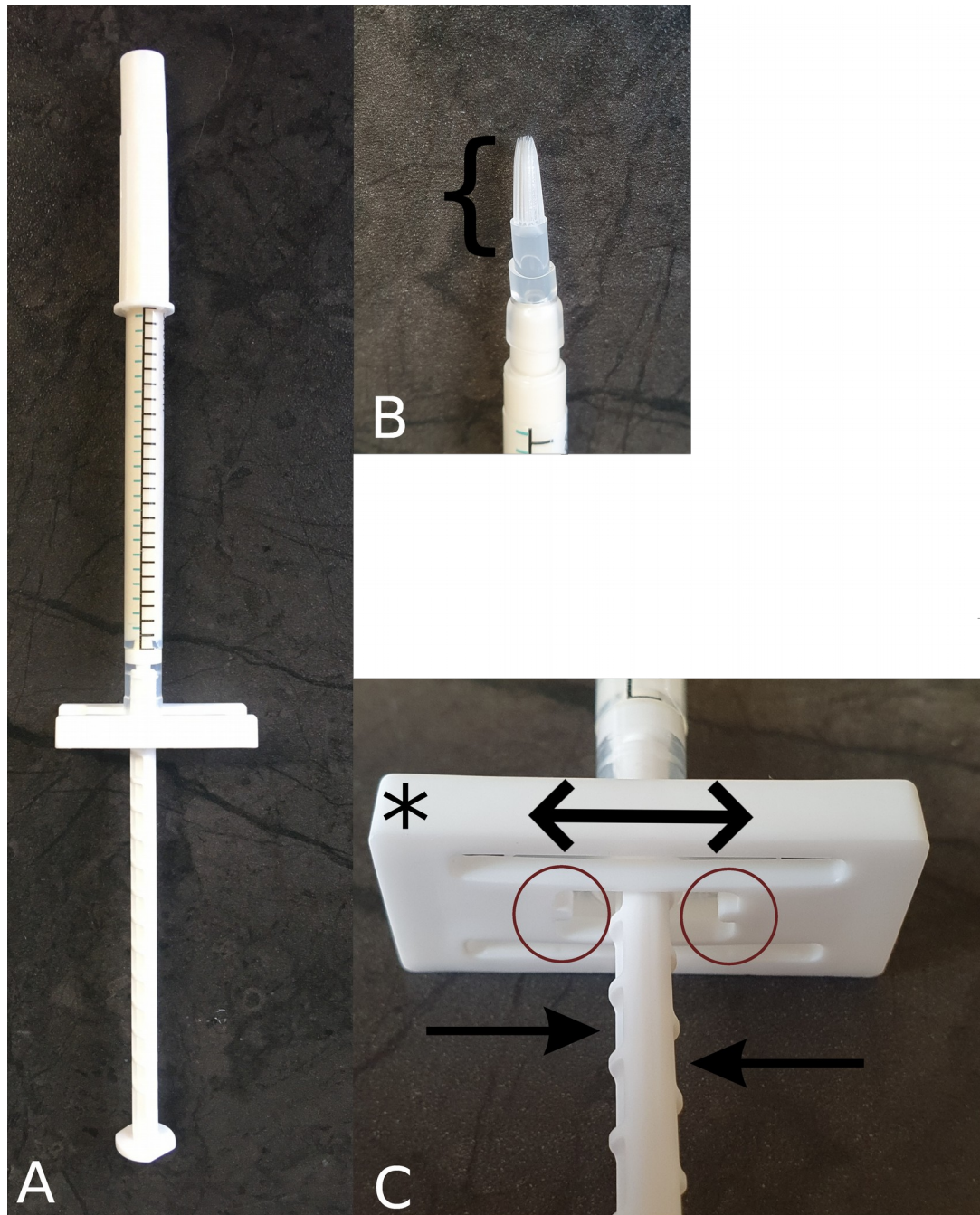
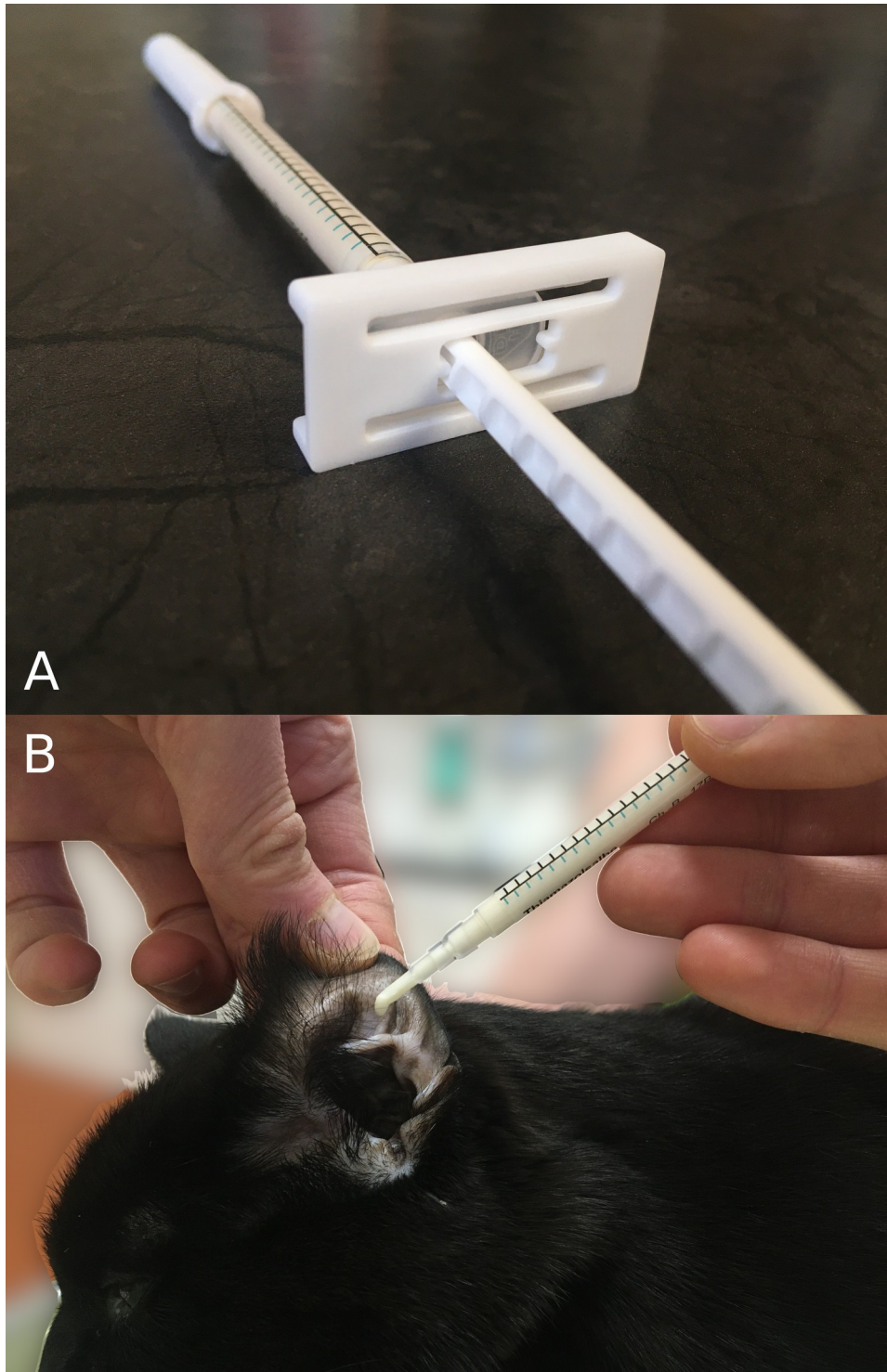


Abbildung 7: Dosierapplikator

A: Dosierapplikator mit Schutzkappe (umfasst ein Salbenvolumen von 1 ml)

B: Spitze des Applikators nach Entfernen der Schutzkappe. Die geschweifte Klammer kennzeichnet den Flow-Through Pinselaufsatz.

C: Der Schieberegler (\*) sitzt am Ende der Spritze. Durch Seitwärtsbewegungen (Doppelpfeil) des Schiebereglers rasten die kleinen Nasen (rote Kreise) in die Vertiefungen des Kolbens (schwarze Pfeile) ein. Damit lässt sich die zu applizierende Thiamazoldosis fest einstellen.



*Abbildung 8: Anwendung des Dosierapplikators bei der Katze*

*A: Der Schieberegler ist im Kolben eingerastet. Durch anschließenden Druck auf den Kolben füllt sich der Pinsel mit der Thiamazolsalbe.*

*B: Anwendung der Thiamazolsalbe am Katzenohr mit dem beladenen Pinsel.*



## 6.2 Studie 2

### Therapieerfolg

In dieser Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) der transdermalen Thiamazolsalbe gegenüber den oralen Thiamazoltabletten untersucht.

Im Anschluss an die Studie (Studiendauer 120 Tagen) wurden insgesamt 44 Katzen (D-Gr 27 Katzen, O-Gr 17 Katzen) 180 Tage nach Therapiebeginn erneut untersucht. Von den dermal behandelten Katzen waren 4/26 (15,4%) hyperthyreot, 1/26 (3,8%) hypothyreot und 21/26 (80,8%) euthyreot und von den oral behandelten Katzen 5/17 (29,4%) hyperthyreot und 12/17 (70,6%) euthyreot. Zwischen beiden Behandlungsgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich T4-Wert ( $p = 0,523$ ) und Therapieerfolg (Anteil euthyreoter Katzen;  $p = 0,473$ ).

Der Anteil euthyreoter Katzen in der D-Gr blieb auch sechs Monate nach Therapiebeginn im Vergleich zu den vorherigen Kontrolluntersuchungen während der 120 tägigen Studie nahezu unverändert (Tab. 2). Einschränkend muss auf die geringere Katzenzahl (D-Gr 26, O-Gr 17) nach 180 Tagen im Vergleich zu den übrigen Kontrolluntersuchungen (D-Gr 53, O-Gr 35) hingewiesen werden. Allerdings ergeben sich bei der Auswertung nach 180 Tagen keine Abweichungen von den Ergebnissen der übrigen Kontrolluntersuchungen nach Tag 21, 42, 63 und 120.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der T4-Wert bei hyperthyreoten Katzen auch langfristig durch die Thiamazolsalbe ausreichend abgesenkt wird. Außerdem war die auf Nanocarrier basierende Thiamazolsalbe über den Beobachtungszeitraum von 180 Tagen in ihrer Wirksamkeit der oralen Therapie mit Thiamazol nicht unterlegen. Daher kann die CMS-Nanocarrier Thiamazolsalbe zur dauerhaften Behandlung der felines Hyperthyreose verwendet werden. Nur in zwei weiteren prospektiven Studien wurde bisher die Wirksamkeit beider Applikationsarten (dermal vs. oral) miteinander verglichen. In einer der Studien war eine transdermale PEG-Formulierung mit Thiamazol ebenso wirksam wie eine orale Formulierung von Carbimazol (Hill et al. 2011). Die zweite Studie kam zum Schluss, dass eine transdermale PLO-Formulierung gegenüber der oralen Therapie mit Thiamazol weniger wirksam war und langsamer zu einer T4-Wert Absenkung führte. Die Autoren empfehlen die auf PLO basierende Thiamazolsalbe für solche Katzen anzuwenden, die während der oralen Therapie besonders unter gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Erbrechen und Anorexie leiden (Sartor et al. 2004).

Im Gegensatz dazu unterschied sich der Therapieerfolg in der vorliegenden Studie (CMS-Nanocarrier Formulierung) zur ersten Kontrolluntersuchung nicht signifikant zwischen dermal und oral behandelten Katzen. Beide Darreichungsarten führten gleichermaßen zu einer Absenkung des T4-Werts. Eine CMS-Nanocarrier Formulierung scheint zumindest anfänglich durch die schnellere T4-Wert Absenkung eine höhere Wirksamkeit zu haben als eine PLO Formulierung.

Ein möglicher Einflussfaktor für die verschiedenen Therapieerfolg könnte die Anfangsdosierung der Thiamazolsalbe bei Therapiebeginn sein: In den genannten Studien erhielten alle Katzen unabhängig vom T4-Wert die selbe Dosierung bei Therapiebeginn. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie die Anfangsdosierung abhängig vom T4-Wert nach einem festen Schema verabreicht. Durch die differenziertere Dosis wurden Katzen bereits zu Therapiebeginn individueller behandelt, was zu einem höheren anfänglichen Therapieerfolg führen kann. Jedoch sollten durch Anpassungen der Thiamazoldosis wie in den Studien von Boretti et al. (2013a, 2013b) diese Auswirkung nach weiteren Kontrolluntersuchungen nicht mehr zu beobachten sein. Allerdings stellte sich auch nach mehrmaligen Dosisanpassungen über einen Zeitraum von 6 Monaten kein vergleichbarer Therapieerfolg der PLO Formulierung ein. Stellte man die Therapieerfolge der verschiedenen transdermalen Formulierungen (CMS-Nanocarrier, PEG und PLO) gegenüber, liegt der Therapieerfolg der auf CMS-Nanocarrier basierenden Thiamazolsalbe über den Studienzeitraum von sechs Monaten stets höher (Tab. 2). Dennoch sollte in weiteren Studien die Wirksamkeit der verschiedenen transdermalen Formulierungen (CMS-Nanocarrier, PEG, PLO) vergleichend untersucht werden.

#### Verwendung der Standarddosierung

Die Ergebnisse aus Studie 1 wurden bei der Planung der darauf folgenden prospektiven Studie 2 berücksichtigt. Insbesondere die Entwicklung eines Dosierungsschemas und Verwendung dieses als dermale Standarddosierung war von besonderer Bedeutung: Je nach Ausgangswert des T4-Wertes erhielten die Katzen einmal täglich 3,6 mg (T4-Wert  $\leq$  10  $\mu$ g/dl) bzw. 7,2 mg (T4-Wert  $>$  10  $\mu$ g/dl). Der Anteil der euthyreoten Katzen lag nach 21 Tagen Behandlungsdauer für Katzen, die Thiamazolsalbe erhielten, bei 71,1% (38/53) in der PP Population und 70,0% (49/70) in der ITT Population. Hypothyreot waren im selben Zeitraum 11,3% (6/53) bzw. 8,3% (6/70) der Katzen aus der PP bzw. ITT Population. Im Vergleich dazu waren in der vorangegangenen Pilotstudie im selben Zeitraum (21 Tage)



nur 50% (12/24) der Katzen euthyreot. Zeitgleich waren je nach Studienpopulation (PP oder ITT) etwa gleich viele Katzen wie in der Pilotstudie hypothyreot (9% [2/22]). Durch Verwendung des Dosierungsschemas konnte der Therapieerfolg deutlich gesteigert werden, ohne dass dabei vermehrt Katzen im hypothyreoten Bereich lagen. Anfänglich erhielten 30/53 ( $T_4 < 10 \mu\text{g/dl}$ ) dermal behandelte Katzen eine Dosis von 3,6 mg und 23/53 ( $T_4 > 10 \mu\text{g/dl}$ ) Katzen eine Dosis von 7,2 mg täglich. In der oralen Gruppe lag die Dosierung bei Therapiebeginn einheitlich bei 2,5 mg zweimal täglich. Nach jeder Kontrolluntersuchung konnte die Tagesdosis abhängig vom  $T_4$ -Wert in beiden Gruppen erhöht oder reduziert werden. Allerdings war nicht bei allen Katzen eine Dosisanpassung notwendig: Über den Studienzeitraum von 120 Tagen benötigten 24/53 der dermal behandelten Katzen keine Dosisanpassung und waren zu jeder Kontrolluntersuchung euthyreot (anteilig erhielten 14/24 eine niedrige und 10/24 eine hohe Dosierung). Im Vergleich dazu waren nur 7/35 der oral behandelten Katzen die gesamte Studiendauer mit der selben Dosierung im euthyreoten Bereich. Aufgrund der differenzierten Startdosis waren nicht nur mehr Katzen euthyreot, sondern auch weniger Dosisanpassungen notwendig. Daher sollte das aus der Pilotstudie entwickelte Dosierungsschema, bei dem die Thiamazoldosierung für dermal behandelte Katzen abhängig von der Höhe des initialen  $T_4$ -Werts gewählt wird, weiterhin verwendet werden.

#### Verlauf der Tagesdosis

Der Mittelwert der Tagesdosis (Thiamazol) pro Katze war zum Therapiebeginn zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Mittelwert [Min-Max] in mg: D-Gr: 5,66 [3,6–7,2], O-Gr: 5,0 [5,0–5,0]). Im weiteren Studienverlauf stieg der Mittelwert der Thiamazoldosis pro Katze in der O-Gr kontinuierlich an: K1: 6,12 mg (2,5–10,0); K2: 6,68 mg (2,5–12,5); K3: 6,79 (2,5–15,0); K4: 7,39 (2,5–15,0). Im Vergleich dazu lag die mittlere Dosis (Thiamazol) pro Katze in der D-Gr zum Studienende deutlich niedriger: K1: 5,12 mg (1,8–9,0); K2: 5,47 mg (1,8–10,8); K3: 5,72 mg (1,8–10,8); K4: 5,72 mg (1,8–12,6). Die zwischen dermal und oral behandelten Katzen unterschiedliche mittlere Dosis und die damit verknüpfte Dosisverteilung zeigt sich ebenfalls in einer graphischen Darstellung der Tagesdosis (Abb. 9):

Zum Behandlungsbeginn lagen 58,5% der dermal behandelten Katzen im Tagesdosis-Intervall von  $> 0$  bis  $\leq 6$  mg. Der Anteil veränderte sich im weiteren Studienverlauf kaum, sodass nach 120 Tagen 66,0% (35/53) weiterhin eine Dosis von  $> 0$  bis  $\leq 6$  mg täglich

erhielten. Eine höhere Tagesdosis ( $> 6$  bis  $\leq 9$  mg) wurde anfänglich 41,5% der Katzen verabreicht. Nach 120 Tagen benötigten 34,0% (18/53) der Katzen eine Tagesdosis von  $> 6$  bis  $\leq 15$  mg.

Alle Katzen der O-Gr (35/35) lagen zum Therapiebeginn im Tagesdosis-Intervall von  $> 0$  bis  $\leq 6$  mg. Bereits nach der ersten Kontrolluntersuchung erhielten 62,9% (22/35) der Katzen eine Tagesdosis von  $> 0$  bis  $\leq 6$  mg und 37,1% (13/35) eine Tagesdosis von  $> 6$  bis  $\leq 12$  mg. Nach 120 Tagen benötigten 40,0% (14/35) bzw. 60,0% (21/35) der Katzen eine Tagesdosis von  $> 0$  bis  $\leq 6$  mg bzw.  $> 6$  bis  $\leq 15$  mg.

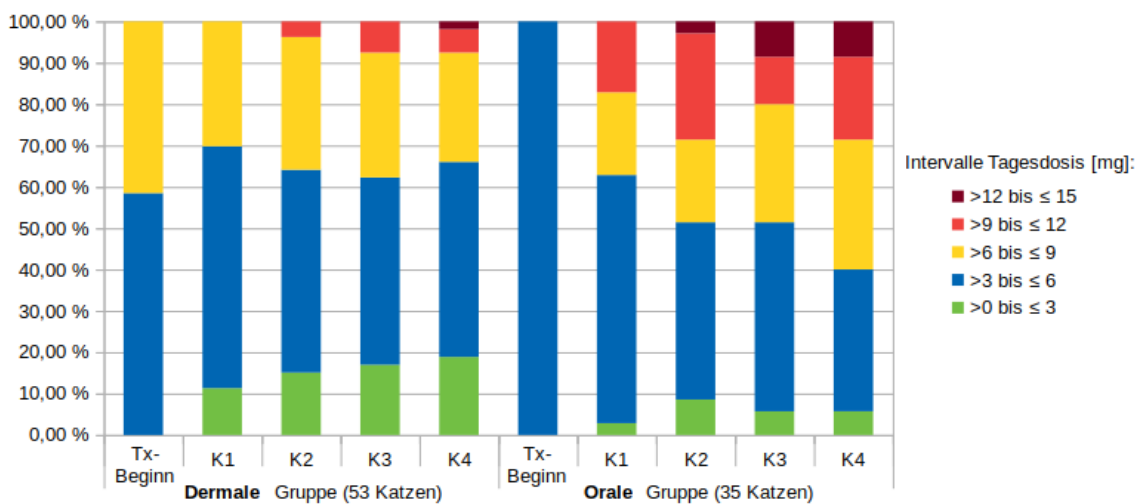


Abbildung 9: Tagesdosisverteilung

Vergleichende Übersicht der Tagesdosisverteilung zwischen dermal und oral behandelten Katzen der PP Population über den Studienzeitraum von 120 Tagen. Dargestellt sind die Thiamazoldosierungen in 3 mg Intervallen (siehe Farbkodierung) zu Therapiebeginn und den einzelnen Kontrolluntersuchungen K1–K4 (Studienende) für die D- und O-Gr. Der Anteil der verabreichten Thiamazoldosierungen, die die Katzen erhielten, ist in Prozent angegeben.

Tx: Therapie, K1-K4: Kontrolluntersuchung 21, 42, 63 und 120 Tage nach Studienbeginn

Der Verlauf der Tagesdosis-Intervalle spiegelt den zuvor beschriebenen Verlauf der mittleren Tagesdosis wider: Die mittlere Tagesdosis für Katzen der D-Gr stieg während der Studie nur geringfügig an (Therapiebeginn: 5,12 mg; Tag 120: 5,72 mg). So benötigten nach 120 Tagen 10/35 Katzen eine geringe Dosis ( $> 0$  bis  $\leq 3$  mg) und nur 4/53 Katzen eine höhere Dosis ( $> 9$  mg). Demgegenüber erhöhte sich die mittlere Tagesdosis im

Studienverlauf in der O-Gr deutlich (Therapiebeginn: 5,66 mg; Tag 120: 7,39 mg). Nach 120 Tagen war auch der Anteil der Katzen, die eine hohe Dosis (> 9 mg) erhielten mit 10/35 Katzen deutlich höher. Nur 2/35 Katzen benötigten eine geringe Dosis (> 0 bis ≤ 3 mg).

Zum einen könnte die transdermale Applikation eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bedingen und so eine geringere Thiamazoldosis notwendig machen, um den T4-Wert abzusenken. Dabei reduziert die Umgehung des First-Pass-Effektes bei der dermalen im Vergleich zur oralen Applikation die Metabolisierung von Thiamazol. Zum anderen war ein höherer Anteil der Katzen in der O-Gr im Studienverlauf weiterhin hyperthyreot, wodurch mehr Dosisanpassungen notwendig waren. Dadurch stieg auch die mittlere Tagesdosis der O-Gr.

#### Sicherheit der Thiamazolsalbe und Anwendungshäufigkeit

Alle Katzen beider Behandlungsgruppen, die eine höhere Tagesdosis erhielten (D-Gr: 10,8 bis 12,6 mg; O-Gr: bis 15 mg), zeigten keine Auffälligkeiten. Bei gesunden Katzen kann eine orale Tagesdosis von 20 mg bereits zu erheblichen Nebenwirkungen wie Anorexie, Lethargie, Erbrechen und Blutbildveränderungen, sowie 30 mg bereits zum Tode führen (Huntington Life Sciences Ltd. 2000). Die in der vorliegenden Studie verwendeten Dosierungen blieben deutlich unter den kritischen Dosierungen von  $\geq 20$  mg pro Tag. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Grenzwerte zur Tagesdosierung von oral behandelten Katzen auf dermal behandelte Katzen übertragbar sind.

Hinsichtlich der bei der Studie 2 dokumentierten Nebenwirkungen für dermal behandelte Katzen fällt auf, dass sich Erytheme (8/73; 11,0%) oder Juckreiz bedingte Exkorationen (5/73; 6,8%) ausschließlich auf die Applikationsstelle der Thiamazolsalbe (Ohrmuschelinnenseite) beschränkten. Die Erytheme wurden nur vorübergehend beobachtet und verschwanden ohne weitere Behandlung im Verlauf der Studie. Alle Katzen mit auf die Ohrmuschelinnenseite beschränktem Juckreiz bzw. Exkorationen erhielten über sechs Tage Prednisolon (1 mg/kg p.o. 1 x tgl.) und wurden weiterhin mit dem Studienpräparat dermal behandelt. Da ausschließlich die dermale Applikationsstelle betroffen war, konnte nicht eindeutig differenziert werden, welcher Inhaltsstoff der Thiamazolsalbe Auslöser für den Juckreiz war. Ähnlich zu den Katzen, die nur ein vorübergehendes Erythem an der Ohrmuschelinnenseite entwickelten, könnte es sich auch bei den Katzen mit Juckreiz und Exkorationen an der Ohrmuschelinnenseite um eine

selbstlimitierende, vorübergehende Reaktion handeln. Denkbar ist, dass ein lokaler Gewöhnungseffekt der Haut für den transdermalen Transport vorliegt – vergleichsweise können bei oral behandelten Katzen vorübergehende und selbstlimitierende gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Anorexie (Applikationsstelle „Magen-Darm“) auftreten. In diesen Fällen sollte bei bestehenden gastrointestinalen Symptomen zunächst eine Dosisreduktion erfolgen (Daminet 2019). Statt der Verabreichung von Prednisolon könnte bei dem Auftreten von Nebenwirkungen, die sich bei der dermalen Behandlung auf die Ohrmuschelinnenseite (Applikationsstelle) beschränken, zukünftig zunächst eine vorübergehende Dosisreduktion der Thiamazolsalbe in Erwägung gezogen werden. Anzumerken ist, dass durch heftigen Juckreiz verursachte Exkoriationen im Gesichtsbereich und Nacken unter der oralen Therapie zum Absetzen der Medikation geraten wird (Daminet 2019).

Im Vergleich zum oralen Kontrollpräparat wurde das dermale Prüfpräparat nur einmal täglich verabreicht. Boretti et al. (2013) zeigten in einer Studie unter Verwendung einer PLO-Formulierung, dass auch 24 Stunden nach dermalen Applikation kein Anstieg des T4-Werts trotz der kurzen Halbwertszeit von Thiamazol gemessen werden konnte. Weiterhin war in einer vom Autor vorab durchgeführten Studie eine einmal tägliche Applikation zur Erfüllung des Studienziels (Absenkung des T4-Werts in den euthyreoten Bereich) ausreichend. Die Ursache könnte in der Flip-Flop Kinetik liegen: Durch die limitierte Absorptionsrate der Haut kommt es wie eingangs beschrieben zu einer Depot-Bildung im Stratum corneum, aus dem der Wirkstoff kontinuierlich freigesetzt wird. Dabei verläuft die Absorption durch die Haut langsamer als die Elimination des Wirkstoffs und wird damit geschwindigkeitsbestimmend für die Wirkdauer trotz der eigentlich kurzen Plasma-Halbwertszeit von Thiamazol. Daher können die Ergebnisse zur dermalen Anwendungshäufigkeit vermutlich auch auf die Nanocarrier-Formulierung der vorliegenden Studie übertragen werden. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass keine Untersuchungen zum Wirkstoffgehalt (Thiamazol) nach der dermalen Applikation bei den hyperthyreoten Katzen durchgeführt wurden.

#### Auswertung der Besitzerfragebögen

An der Umfrage zur ersten Kontrolluntersuchung nahmen 70/70 (100%) resp. 43/54 (80%) der Besitzer, die ihre Katzen dermal resp. oral behandelten, teil. Insgesamt konnten zur letzten Kontrolluntersuchung 43/53 (81%) Besitzer der dermalen Gruppe und 26/35 (74%)

der oralen Gruppe befragt werden. Im Folgenden werden ausgewählte Aspekte präsentiert, da die Auswertung der übrigen Fragestellungen bereits in der zweiten Publikation gezeigt und diskutiert wurde.

**Appetit:** Hyperthyreote Katzen zeigen häufig (55%) eine vermehrte Futteraufnahme bzw. Polyphagie (Peterson et al. 2016b). Jedoch kann das Fressverhalten auch unverändert sein, insbesondere bei Katzen, deren T4-Wert nur geringfügig erhöht ist („milde“ Hyperthyreose). Katzen, die hingegen Inappetenz oder Anorexie zeigen, haben eine mehrmonatige polyphagische Phase hinter sich (Boretti et al. 2019).

Die Befragung der Besitzer von dermal behandelten Katzen zur ersten Kontrolluntersuchung ergab, dass 40% der Katzen eine verringerte, 49% eine normale und 11% eine erhöhte Futteraufnahme im Vergleich zum unbehandelten Status zeigten (Abb. 10).

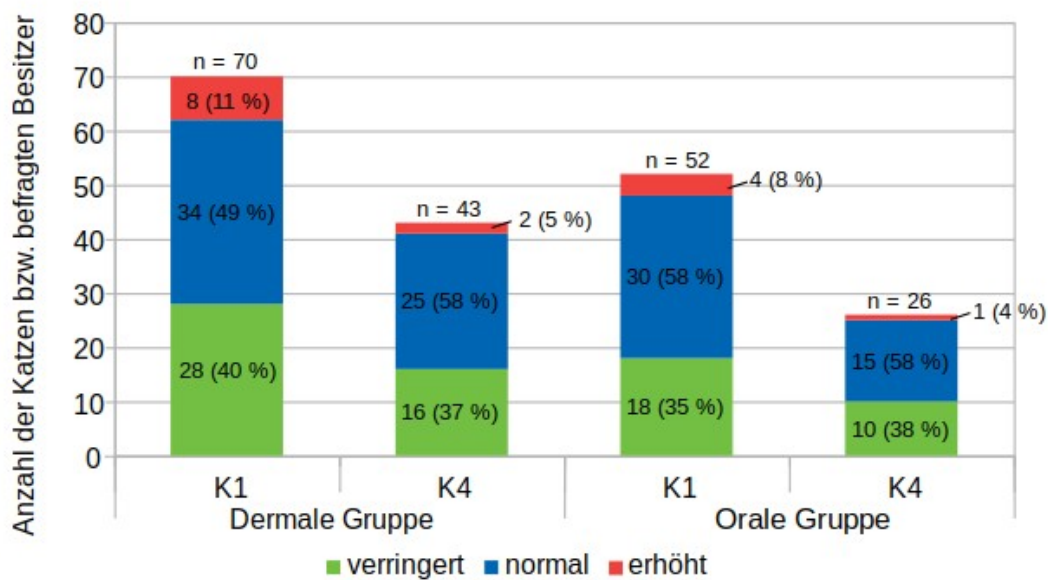


Abbildung 10: Auswertung Besitzerfragebogen zum Fressverhalten

Frage: Wie beurteilen Sie den Appetit Ihrer Katze im Vergleich zum unbehandelten Status?

Antwortmöglichkeiten: verringert/normal/erhöht.

Die Angaben zur Futteraufnahme waren zur letzten Kontrolluntersuchung (K4) nahezu unverändert: 37% verringert, 58% normal, 5% erhöht. Der Appetit von Katzen, die oral behandelt wurden, war nach Befragung der Besitzer zur ersten Kontrolluntersuchung im Vergleich zum unbehandelten Status bei 35% verringert, 58% normal und 8% erhöht. Auch in dieser Gruppe änderten sich Angaben der Besitzer bei erneuter Befragung zur vierten Kontrolluntersuchung kaum. So zeigten 38%, 58% und 4% der Katzen eine verringerte, normale und erhöhte Futteraufnahme.

Der Großteil der Katzen der dermalen und oralen Behandlungsgruppe zeigte eine verringerte oder normale Futteraufnahme. Nur wenige Katzen hatten unter der Behandlung eine erhöhte Futteraufnahme. Obwohl zur ersten und vierten Kontrolluntersuchung signifikant mehr dermal als oral behandelte Katzen euthyreot waren, unterschieden sich beide Behandlungsgruppen nicht bei der Befragung der Besitzer bezüglich des Appetits. Dadurch kann auf einen klinischen Erfolg der oralen Therapie zurückgeschlossen werden. Bei einer unzureichenden Verbesserung der klinischen Symptome wäre zu erwarten, dass deutlich mehr Besitzer ein normales (unverändertes) Fressverhalten bei ihren Katzen beobachten (z.B. weiterhin Polyphagie).

Eine verringerte oder erhöhte Futteraufnahme konnte eher bei dermal und oral behandelten Katzen, deren initialer T4-Wert höher war (Median 11,0 µg/dl), beobachtet werden. Demgegenüber war der T4-Wert der Katzen beider Behandlungsgruppen, die während der Therapie eine normale (unveränderte) Futteraufnahme zeigten, im Median (7,7 µg/dl) deutlich niedriger. Übereinstimmend mit der Literatur zeigten Katzen mit eher weniger stark erhöhten T4-Werten („milde“ Hyperthyreose) keine Auffälligkeiten beim Fressverhalten.

**Verhalten:** Die Besitzer der dermalen Gruppe konnten zur ersten Kontrolluntersuchung bei ihren Katzen ein ruhigeres (69%), unverändertes (20%) und unruhigeres (11%) Verhalten im Vergleich zum unbehandelten Status beobachten. Eine erneute Befragung ergab zur letzten Kontrolluntersuchung ein ruhigeres Verhalten bei 72% und ein unverändertes Verhalten bei 28% der Katzen. Das Verhalten von Katzen, die oral behandelt wurden, war nach Befragung der Besitzer zur ersten Kontrolluntersuchung im Vergleich zum unbehandelten Status bei 40% ruhiger, 50% unverändert und 10% unruhiger. Die Angaben der Besitzer änderten sich bei einer wiederholten Befragung zur vierten Kontrolluntersuchung kaum. So zeigten 42% bzw. 58% der Katzen ein ruhigeres bzw. unverändertes Verhalten (Abb. 11).



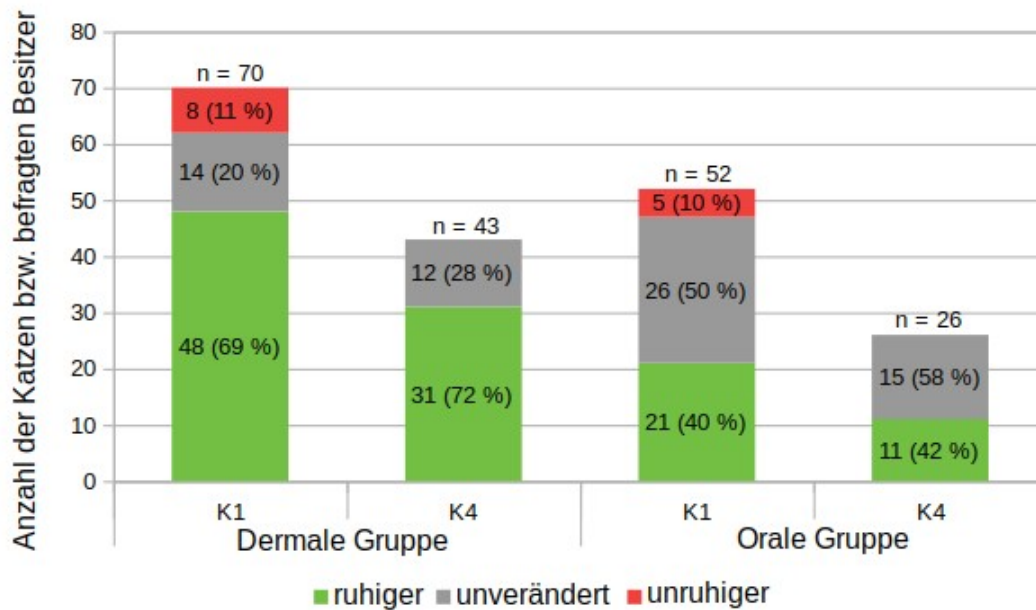


Abbildung 11: Auswertung Besitzerfragebogen zum Verhalten

Frage: Wie beurteilen Sie das Verhalten Ihrer Katze im Vergleich zum unbehandelten Status?

Antwortmöglichkeiten: ruhiger/unverändert/unruhiger

Ungewöhnlicher Weise berichteten einige Besitzer von einem unruhigeren Verhalten während der Therapie. Möglicherweise waren diese Tiere zuvor aufgrund der unbehandelten Hyperthyreose lethargisch bzw. antriebslos, sodass sie durch die Behandlung wieder mehr Aktivität zeigten.

Weiterhin sind nicht alle hyperthyreoten Katzen durch Hyperaktivität auffällig, sodass die Besitzer in beiden Behandlungsgruppen keinen Unterschied zwischen unbehandeltem und behandeltem Status feststellen konnten. In einer Studie von Peterson et al. (2016b) konnte bei 41% der hyperthyreoten Katzen eine Hyperaktivität beobachtet werden, was mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie vergleichbar ist.

Bei der Auswertung aller Parameter (siehe auch Publikation 2) zur Erfassung einer klinischen Besserung (Fressverhalten, Verhalten, Verhaltensauffälligkeiten, Fellzustand, Gewicht) fielen alle Katzen, die zur ersten Kontrolluntersuchung noch hyperthyreot waren (dermale Gruppe 15/70, orale Gruppe 26/54), durch eine Verbesserung in mindestens drei

der fünf Kategorien auf (z.B. Normalisierung des Appetits, ruhigeres Verhalten, keine Verhaltensauffälligkeiten, verbesserter Fellzustand oder Gewichtszunahme). Anzumerken ist, dass einige Katzen bei Diagnosestellung z.B. keine Verhaltensauffälligkeiten zeigten und daher auch keine Normalisierung zu erwarten war. Insbesondere diejenigen Katzen, deren T4-Wert bei Diagnosestellung stark erhöht war ( $> 15 \mu\text{g/dl}$ ) und zur ersten Kontrolluntersuchung noch nicht im Referenzbereich ( $0,8\text{--}4,0 \mu\text{g/dl}$ ) lag (dermale Gruppe 7/70, orale Gruppe 10/54), zeigten eine Verbesserung in allen Kategorien (sofern zuvor Auffälligkeiten beobachtet wurden).

Mit Hilfe des Fragebogens, der Beurteilung des Fellzustandes und der Entwicklung des Körpergewichts kann indirekt auf den (subjektiven) klinischen Erfolg zurückgeschlossen werden. Dieser ist auch im Falle der weiterhin hyperthyreoten Katzen als gut einzuschätzen.

**Applikation der Studienpräparate:** Etwa ein Viertel der Besitzer, die ihre Katzen dermal behandelten, gaben zur ersten Kontrolluntersuchung an, Schwierigkeit bei der täglichen Applikation der Thiamazolsalbe zu haben (Abb. 12). Bis zur letzten Kontrolluntersuchung lag der Anteil der Besitzer, denen die Anwendung des dermalen Prüfpräparats schwer fiel nur noch bei 12%. Die Besitzer von dermal behandelten Katzen kamen also mit zunehmender Studiendauer besser mit der Anwendung der Thiamazolsalbe zurecht. Dies könnte sich darin begründen, dass es bisher keine vergleichbaren Applikatoren zur dermalen Anwendung gab und sich einige Besitzer mit dem Handling sowie der dermalen Applikationsart vertraut machen mussten. Insgesamt ist die Akzeptanz der Katzen, die eine dermale Therapie erhielten, als sehr gut einzuschätzen und eine Lernkurve des Besitzers bei der Anwendung des Applikators zu erkennen. Dass die dermale Applikation eine Erleichterung in der täglichen Anwendung im Vergleich zur oralen Applikation mit sich bringt, wurde bereits in anderen Studien auch ohne Verwendung eines Applikators beobachtet (Lecuyer et al. 2006, Hill et al. 2011, Boretti et al. 2014).

Ein vergleichbarer Anteil von Besitzern der oralen Gruppen (30%) gab zur ersten Kontrolluntersuchung an, Schwierigkeiten bei der täglichen oralen Applikation zu haben. Bis zur letzten Kontrolluntersuchung stieg der Anteil dieser Besitzer auf 45%. Auch andere Studien berichten von Schwierigkeiten bei der oralen Medikamentengabe für die Katzenbesitzer und werden mit 25–40% angegeben (Caney 2013, Hill et al. 2014, Sivén et al. 2015). Viele Katzen zeigen sich bei der oralen Applikation von Tabletten wehrhaft, speicheln oder fressen das mit dem Medikament präparierte Futter nicht. Aufgrund von

mangelhafter Compliance bei der Tablettengabe erhielten in Studie 1 fünf Katzen resp. in Studie 2 zwei Katzen stattdessen das dermale Prüfpräparat. Alle Besitzer waren nach dem Wechsel der Applikationsart zufrieden und gaben an, ihre Katzen regelmäßig behandeln zu können. Daher kann der Wechsel der Applikationsart (dermale Verabreichung) oder möglicherweise auch der Darreichungsform (flüssige Formulierung) eine Erleichterung für den Besitzer sein.

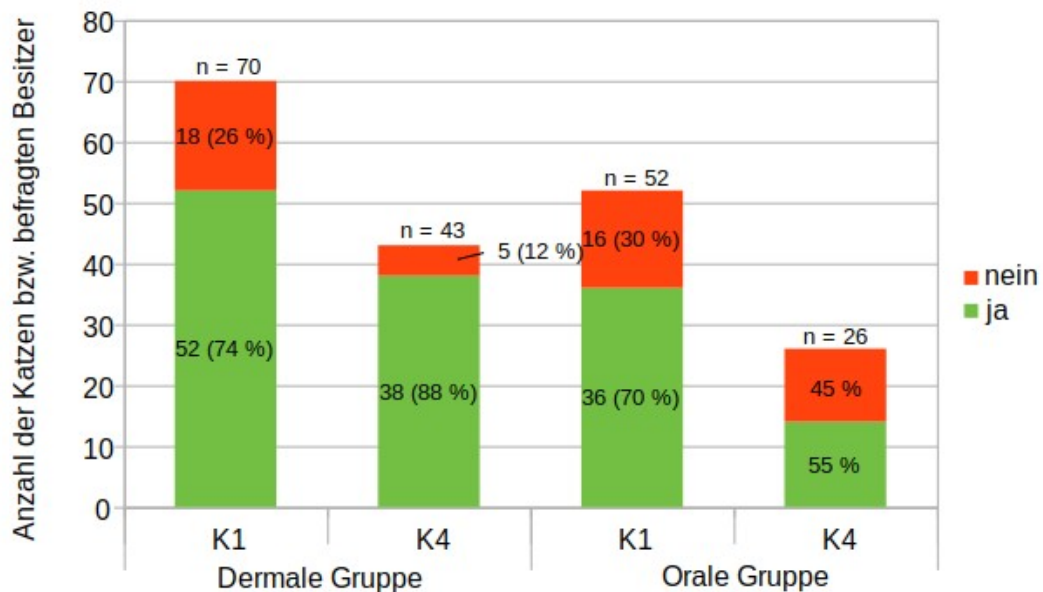


Abbildung 12: Auswertung Besitzerfragebogen zur Applikation

Frage: War das Präparat einfach zu applizieren?

Antwortmöglichkeiten: ja/nein.

### Thiamazolsalbe als Defekturarzneimittel

Sowohl in der EU als auch in den USA gibt es bisher kein zugelassenes Thiamazol oder Carbimazol in einer transdermalen Formulierung. Um sich in den Apotheken über die Eigenherstellung (Rezepturarzneimittel bzw. Defekturarzneimittel) zu behelfen, muss die Umwidnungskaskade (§ 56 des deutschen Arzneimittelgesetzes) eingehalten werden. Nach § 56 a Abs. 2 Satz 3 und 4 dürfen selbst hergestellte oder durch eine Apotheke gefertigte Arzneimittel nur im Therapienotstand Verwendung finden. Dies findet auch Anwendung, wenn das für die Erkrankung zugelassene Medikament nicht verabreicht

werden kann, z.B. aufgrund von ungenügender Kooperationsbereitschaft oder Nebenwirkungen verursacht durch das Standardpräparat. Beides kann in dieser Form auf zu behandelnde hyperthyreote Katzen zutreffen.

Bei den in Apotheken hergestellten Präparaten schränkt neben den höheren Kosten besonders die kurze Haltbarkeit von höchstens 60 Tagen im Falle von PLO die Verwendbarkeit ein (Pignato et al. 2010, Boretti et al. 2013b). Demgegenüber zeigte die hier verwendete CMS Nanocarrier basierende Thiamazolsalbe eine Haltbarkeit von über 15 Monaten [DendroPharm GmbH, interne Angabe]. Zur Verbesserung der Versorgung von hyperthyreoten Katzen wäre eine Zulassung einer transdermalen Formulierung anzustreben.

### **6.2.1 Schlussfolgerung**

Über die gesamte Studiendauer war die CMS-Thiamazolsalbe in ihrer Wirksamkeit zu keinem Zeitpunkt der oralen Behandlung gegenüber unterlegen. Eine auf CMS-Nanocarriern basierende Thiamazolsalbe ist damit ebenso zur Behandlung der feline Hyperthyreose geeignet wie die orale Standardtherapie. Der Einsatz der transdermalen Therapie beschränkt sich daher nicht nur auf Katzen, die eine orale Applikation verweigern oder Nebenwirkungen wie häufiges Erbrechen zeigen.

Die in dieser Studie anfänglich verwendete Standarddosierung, die für Katze der dermalen Gruppe abhängig vom initialen T4-Wert gewählt wurde, führte bereits zur ersten Kontrolluntersuchung zu einem guten Therapieerfolg und sollte beibehalten werden.

Tabelle 2: Erweiterter Vergleich verschiedener Studien zur transdermalen Behandlung von hyperthyreoten Katzen mit Thiamazol unter Einbeziehung der eigenen Studiendaten, die während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit erhoben wurden.

Studie/Autor	Hoffmann et al. 2003	Sartor et al. 2004	Lecuyer et al. 2006	Hill et al. 2011	Boretti et al. 2013a	Boretti et al. 2013b	Böhm et al. (2020)	Böhm et al. (2021)
Dermale Formulierung	PLO	PLO	PLO	PEG	PLO	PLO	CMS Nanocarrier	CMS Nanocarrier
Wirkstoff	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol	Thiamazol
Wirkstoff Konzentration [mg/0,1 ml]	5	5	5	10	5	5	7,8	7,8
Anfängliche Dosierung [mg/d]	2,5 – 20	5	10	10	5	5	3 – 6	3,6 oder 7,2 (je nach T4-Wert)
Dosisanpassungen	keine Angabe	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Katzenanzahl	13	27	13	23	20	60	24	53
euthyreoter Bereich [µg/dl]	0,96 – 2,77	0,8 – 4,0	1,47 – 3,5	1,55 – 3,11	1,0 – 3,5	1,0 – 3,5	0,8 – 4,0	0,8 – 4,0
Tx-Erfolg Woche 1-2		56% (14/25)	keine Angabe	keine Angabe	50% (10/20)	50% (16/32)		
Tx-Erfolg Woche 3-4	30% (3/10)	66,7 (14/21)	keine Angabe	keine Angabe	50% (9/18)	48,6% (17/35)	50,0% (12/24)	71,7% (38/53)
Tx-Erfolg Woche 5-6								77,4% (41/53)
Tx-Erfolg Woche 8-9				keine Angabe		55,3% (21/38)	41,7% (5/12)	83,0% (44/53)
Tx-Erfolg Woche 12				keine Angabe		64,3% (18/28)		
Tx-Erfolg Woche 16-17								83,0% (44/53)
Tx-Erfolg Monat 6	50% (4/8)					61,0% (25/41)		80,8% (21/26)
Nebenwirkungen	keine	Exkorationen 7,5% Neutropenie 7,5% Gastrointestinal 3,7% Hepatopahtie 3,7%	Thrombozytopenie 7,7% Erythem der Pinna 7,7%	Gastrointestinal 4,3% Neutropenie 4,3%	keine	Gastrointestinal 5% Erythem der Pinna 3,3%	keine	Gastrointestinal 5,7% Erythem der Pinna 15,1% Juckreiz und Exkorationen der Pinna 7,5%

## 7. Zusammenfassung

### *Studien zur Behandlung der feline Hyperthyreose mit auf Core-Multishell (CMS) Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe*

Die feline Hyperthyreose ist die häufigste endokrinologische Erkrankung der Katze. Zur Therapie steht unter anderem das Thyreostatikum Thiamazol zur Verfügung, das typischerweise oral verabreicht wird. Bei der oralen Therapie kommt es bei 10–20% der Katzen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Außerdem haben fast 40% der Besitzer Schwierigkeiten bei der oralen Applikation. Eine Alternative kann die transdermale Therapie sein. Bisher verwendete dermale Formulierungen wie Pluronic Lecithin Organogel oder Polyethylen-Glycol zeigen variable Ergebnisse und benötigen Penetrationsverstärker, die langfristig hautschädigend wirken. In der vorliegenden Arbeit wurde daher erstmals eine amphiphile dendritische Kern-Multischalen-Nanocarrier enthaltende Thiamazolsalbe zur Behandlung der feline Hyperthyreose eingesetzt. Ziele der Studien zur neuartigen Thiamazolsalbe waren: 1) Untersuchung von Sicherheit und initialer Absenkung des T4-Wertes sowie Aufstellen eines Dosierungsschemas in einer ersten Pilotstudie. 2) Vergleich der Wirksamkeit von Nanocarrier enthaltender Thiamazolsalbe mit der von oral appliziertem Thiamazol in einer kontrollierten, randomisierten Studie.

Im Rahmen der Pilotstudie an der Kleintierklinik der FU-Berlin wurden 24 hyperthyreote Katzen eingeschlossen und drei (24 Katzen) bis acht Wochen (12 Katzen) mit Thiamazolsalbe behandelt. Einschlusskriterien waren ein Serum-T4-Wert  $\geq 4,0 \mu\text{g/dl}$  oder ein T4-Wert zwischen  $3,0\text{--}4,0 \mu\text{g/dl}$  und festgelegten, klinischen Befunden. Der euthyreote Bereich wurde mit einem T4-Wert zwischen  $\geq 0,8$  und  $\leq 4,0 \mu\text{g/dl}$  definiert. Der Behandlungserfolg lag nach drei Wochen bei 50%, nach acht Wochen bei 41,7%. Die Katzen, die den euthyreoten Bereich erreichten, erhielten nach drei Wochen eine mittlere Dosis von  $1,09 \text{ mg/kg/d}$  ( $0,68\text{--}1,7 \text{ mg/kg/d}$ , 12/24) bzw. nach acht Wochen  $1,65 \text{ mg/kg/d}$  ( $1,49\text{--}2,04 \text{ mg/kg/d}$ , 5/12). Während des drei bzw. achtwöchigen Studienzeitraumes konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Weiterhin ergab sich entsprechend der Dosis-Wirkung folgendes Dosierungsschema: Katzen mit einem T4-Wert  $> 10 \mu\text{g/dl}$  sollten eine Tagesdosis von 7–8 mg, jene Katzen mit einem T4-Wert  $<10 \mu\text{g/dl}$  3,5–4,5 mg erhalten. Zur Bewertung der Sicherheit der verwendeten Nanocarrier basierenden



Thiamazolsalbe wurden die Auswirkungen auf die T4-Werte von im selben Haushalt lebenden Katzen ("Partnerkatzen") untersucht und mit den T4-Wert-Schwankungen einer unabhängigen Kontrollgruppe verglichen. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Partnerkatzen und Kontrollgruppe festgestellt werden, sodass die dermale Therapie den T4-Wert der Partnerkatzen nicht beeinflusst. Zur Steigerung der Anwendersicherheit wurde im Verlauf der Studie ein spezieller Applikator entwickelt, der dem Besitzer das kontaktlose Auftragen der Thiamazolsalbe auf die Ohrmuschelinnenseite ermöglicht. Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigten, dass die verwendete Thiamazolsalbe zur Behandlung der felines Hyperthyreose geeignet ist. In der anschließenden randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Folgestudie wurde die Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen Applikation von Thiamazolsalbe gegenüber der oralen Gabe von Thiamazoltabletten zur Behandlung der felines Hyperthyreose untersucht. In die Studie wurden Katzen mit einer Serum-T4-Konzentration  $> 4,5 \mu\text{g/dl}$  eingeschlossen und zufällig der dermalen oder oralen Behandlungsgruppe zugewiesen. Katzen der dermalen Gruppe erhielten abhängig vom anfänglichen T4-Wert eine Dosierung von 3,6 mg (T4-Wert  $> 4,5\text{--}10 \mu\text{g/dl}$ ) bzw. 7,2 mg (T4-Wert  $> 10 \mu\text{g/dl}$ ) täglich und die der oralen Gruppe unabhängig vom T4-Wert 5,0 mg täglich. Primärer Endpunkt war die Bestimmung des Anteils euthyreoter Katzen (T4  $0,8\text{--}4,0 \mu\text{g/dl}$ ) in der *Per Protocol* Population nach 120 Tagen Behandlungsdauer in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit der dermalen gegenüber der oralen Behandlungsgruppe. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Veränderungen klinischer Parameter (Herzfrequenz, Gewicht) und die Evaluation möglicher Nebenwirkungen. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde a priori ein Unterschied der Erfolgsraten zwischen beiden Gruppen von 10% festgelegt. Nicht-Unterlegenheit der dermalen Gruppe war gegeben, wenn das untere 95%-Konfidenzintervall größer -10% war. Für weitere Analysen auf Überlegenheit wurde eine Grenze von 0% definiert. Insgesamt wurden 88 Katzen (dermale Gruppe 53, orale Gruppe 35) in die *Per Protocol* Analyse eingeschlossen. Nach 3, 6, 9 bzw. 16 Wochen waren 71,7%, 77,4%, 83,0% und 83,0% der dermalen Gruppe sowie 45,7%, 62,9%, 64,5% und 54,3% der oralen Gruppe euthyreot. Zu allen Kontrollpunkten konnte die Nicht-Unterlegenheit und in Woche 3 und 16 die Überlegenheit der dermalen Gruppe gegenüber der oralen Gruppe nachgewiesen werden (Konfidenzintervall in Woche 3, 6, 9 bzw. 16: 5,5–46,5%; -5,1–34,1%; -1,2–38,2%; 9,3–48,1%). Gastrointestinale Nebenwirkungen (Anorexie und Erbrechen) traten in der oralen Gruppe häufiger auf als in der dermalen Gruppe (18,8% vs. 5,5%). Auf die Ohrmuschelinnenseite beschränkter Juckreiz und

Exkorationen sowie ein vorübergehendes Erythem der Ohrmuschel wurde nur bei dermal behandelten Katzen beobachtet (11,0% bzw. 6,8%). Zwei oral behandelte Katzen zeigten Juckreiz und Exkorationen im Gesicht (3,1%).

Die Studie zeigte, dass eine transdermale Formulierung von Thiamazol, die auf CMS-Nanocarriern basiert, in ihrer Wirksamkeit zu keinem Studienzeitpunkt der oralen Behandlung gegenüber unterlegen war. Daher ist die transdermale Behandlung mit Thiamazol ebenso zur Behandlung der felines Hyperthyreose geeignet wie die orale Behandlung.

## 8. Summary

### *Studies for the treatment of feline hyperthyroidism with core-multishell (CMS) nanocarrier-based thiamazole ointment*

Feline hyperthyroidism is the most common endocrine disease in cats. Treatment options include the thyrostatic drug thiamazole, which is typically administered orally. With oral therapy, gastrointestinal side effects occur in 10-20% of cats. In addition, almost 40% of the owners have difficulties with oral administration. Transdermal therapy can be an alternative. Previously used dermal formulations such as Pluronic Lecithin Organogel or polyethylene glycol have shown variable results and require penetration enhancers that have skin-damaging effects long term. Therefore in this work, an amphiphilic dendritic core multi-shell nanocarrier-containing thiamazole ointment was used for the first time to treat feline hyperthyroidism. The objectives of the studies on the novel thiamazole ointment were: 1) To investigate safety and an initial reduction of T4 levels and to establish a dosing regimen in a first pilot study. 2) To compare the efficacy of thiamazole ointment containing nanocarriers with that of orally administered thiamazole in a controlled randomised trial. In the pilot study at the FU Berlin's small animal hospital, 24 hyperthyroid cats were included and treated with thiamazole ointment for three (24 cats) to eight weeks (12 cats). Inclusion criteria were a serum T4 level  $\geq 4.0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  or a T4 level between 3.0–4.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  and established clinical findings. The euthyroid range was defined as a T4 value between  $\geq 0.8$  and  $\leq 4.0$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . The treatment success was 50% after three weeks and 41.7% after eight weeks. The cats that achieved the euthyroid range received a mean dose of 1.09 mg/kg/d (0.68–1.7 mg/kg/d, 12/24) after three weeks and 1.65 mg/kg/d (1.49–2.04 mg/kg/d, 5/12) after eight weeks, respectively. No side effects were observed during the three or eight-week study period. Furthermore, the dose effect resulted in the following dosing regime: cats with a T4 value of  $> 10$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  should receive a daily dose of 7–8 mg, while cats with a T4 value of  $< 10$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  should receive 3.5–4.5 mg daily. To assess the safety of the nanocarrier-based thiamazole ointment used, the effects on the T4 levels of cats living in the same household ("partner cats") were investigated and compared with the T4 level fluctuations of an independent control group. No significant difference was found between the partner cats and the control group, indicating that dermal therapy does not influence the T4 value of the partner cats. To increase user safety, a special applicator

was developed during the study that allows the owner to apply the thiamazole ointment to the inside of the ear without contact. The results of the pilot study showed that the thiamazole ointment used is suitable for the treatment of feline hyperthyroidism. The subsequent randomised, controlled, multi-centre follow-up study investigated the non-inferiority of the transdermal application of thiamazole ointment versus the oral administration of thiamazole tablets for the treatment of feline hyperthyroidism. Cats with a serum T4 concentration of  $> 4.5 \mu\text{g/dl}$  were included in the study and randomly assigned to the dermal or oral treatment group. Cats in the dermal group received a dose of 3.6 mg (T4 value  $> 4.5\text{--}10 \mu\text{g/dl}$ ) or 7.2 mg (T4 value  $> 10 \mu\text{g/dl}$ ) daily, depending on the initial T4 value, and those in the oral group received 5.0 mg daily, regardless of the T4 value. The primary endpoint was the proportion of euthyroid cats (T4 value  $0.8\text{--}4.0 \mu\text{g/dl}$ ) in the per protocol population after 16 weeks of treatment regarding the non-inferiority in the dermal versus the oral treatment group. Secondary endpoints included changes in clinical parameters (heart rate, weight) and the evaluation of possible side effects. A difference in success rates between the two groups of 10% was set in advance as the non-inferiority threshold. The dermal group was deemed not to be inferior if the lower 95% confidence interval was greater than -10%. A limit of 0% was defined for further analyses for superiority. A total of 88 cats (dermal group 53, oral group 35) were included in the per protocol analysis. At 3, 6, 9 and 16 weeks, 71.7%, 77.4%, 83.0% and 83.0% of the dermal group and 45.7%, 62.9%, 64.5% and 54.3% of the oral group were euthyroid, respectively. Non-inferiority was demonstrated at all control points and superiority of the dermal group over the oral group was demonstrated at weeks 3 and 16 (confidence intervals at weeks 3, 6, 9 and 16: 5.5–46.5%; -5.1–34.1%; -1.2–38.2%; 9.3–48.1%). Gastrointestinal side effects (anorexia and vomiting) occurred more frequently in the oral group than in the dermal group (18.8% vs. 5.5%). Itching and excoriations confined to the inner surface of the ear, as well as transient erythema of the ear, were observed only in dermally treated cats (11.0% and 6.8%, respectively). Two orally treated cats showed itching and excoriations on the face (3.1%).

The study showed that a transdermal formulation of thiamazole based on CMS nanocarriers was not inferior in efficacy to oral treatment at any point in the study. Therefore, transdermal treatment with thiamazole is as suitable for the treatment of feline hyperthyroidism as oral treatment.

## 9. Literaturverzeichnis

- Aldridge C, Behrend EN, Martin LG, Refsal K, Kemppainen RJ, Lee HP, Chciuk K. (2015):** Evaluation of thyroid-stimulating hormone, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in hyperthyroid cats receiving methimazole treatment. *J Vet Intern Med* 29: 862–868.
- Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. (2011):** Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21: 593–646.
- Barberet V, Baeumlin Y, Taeymans O, Duchateau L, Peremans K, van Hoek I, Daminet S, Saunders JH. (2010):** Pre- and posttreatment ultrasonography of the thyroid gland in hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 51: 324–330.
- Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF. (2002):** Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 36: 215–223.
- Bennett N, Papich MG, Hoenig M, Fettman MJ, Lappin MR. (2005):** Evaluation of transdermal application of glipizide in a pluronic lecithin gel to healthy cats. *Am J Vet Res* 66: 581–588.
- Berent AC, Drobatz KJ, Ziemer L, Johnson VS, Ward CR. (2007):** Liver function in cats with hyperthyroidism before and after <sup>131</sup>I therapy. *J Vet Intern Med* 21: 1217–1223.
- Bettencourt A, Daniel GB, Panciera D, Larson M, Werre SR. (2016):** Evaluation of thyroid to background ratios and comparison of various scintigraphic measurements and their correlation to serum T4 in hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 57: 290–298.
- Birchard SJ. (2006):** Thyroidectomy in the cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 21: 29–33.

**Boag AK, Neiger R, Slater L, Stevens KB, Haller M, Church DB. (2007):** Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet Rec* 161: 711–715.

**Boretti FS, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. (2019):** Hyperthyreose. In: *Krankheiten der Katze*. Hrsg.: Lutz H, Kohn B, Forterre F, 6. Aufl., Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, S: 910–916.

**Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schäfer S, Baumgartner C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. (2013):** Duration of t4 suppression in hyperthyroid cats treated once and twice daily with transdermal methimazole. *J Vet Intern Med* 27: 377–381.

**Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schäfer S, Gerber B, Baumgartner C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. (2014):** Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J Feline Med Surg* 16: 453–459.

**Bree L, Gallagher BA, Shiel RE, Mooney CT. (2018):** Prevalence and risk factors for hyperthyroidism in Irish cats from the greater Dublin area. *Ir Vet J* 71: 2.

**Brehm R. (2019):** Entwicklung der endokrinen Drüsen. In: *Embryologie der Haustiere*. Hrsg.: Kressin M, Brehm R, 7. Aufl., Stuttgart: Enke Verlag, S. 142.

**Broome MR, Peterson ME. (2019):** Hyperthyroidism: Thyroid imaging. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 412–472.

**Broome M.R (2006):** Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 21: 10–16.

**Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. (1995):** Changes in Clinical and Laboratory Findings in Cats with Hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc* 206: 302–305.



**Caney SM. (2013):** An online survey to determine owner experiences and opinions on the management of their hyperthyroid cats using oral anti-thyroid medications. *J Feline Med Surg* 15: 494–502.

**Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, Hinc A, Rucinsky AR. (2016):** 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 18: 400–416.

**Cevc G, Vierl U. (2010):** Nanotechnology and the transdermal route. A state of the art review and critical appraisal. *J Control Release* 141: 277–299.

**Chow K, Hearn LK, Zuber M, Beatty JA, Mueller JF, Barrs VR. (2015):** Evaluation of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in matched cat sera and house dust samples: investigation of a potential link between PBDEs and spontaneous feline hyperthyroidism. *Environ Res* 136: 173–179.

**Ciribassi J, Luescher A, Pasloske KS, Robertson-Plouch C, Zimmerman A, Kaloostian-Whittymore L. (2003):** Comparative bioavailability of fluoxetine after transdermal and oral administration to healthy cats. *Am J Vet Res* 64: 994–998.

**Cook AK, Suchodolski JS, Steiner JM, Robertson JE. (2011):** The prevalence of hypcobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 52: 101–106.

**Damiet S, Kooistra HS, Fracassi F, Graham PA, Hibbert A, Lloret A, Mooney CT, Neiger R, Rosenberg D, Syme HM, Villard I, Williams G. (2014):** Best practice for pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *J Small Anim Pract* 55: 4–13.

**Damiet S. (2019):** Hyperthyroidism: Treatment of hyperthyroidism: antithyroid drugs. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 479–503.

**Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W. (2002):** Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxin concentration in normal and hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 43: 374–382.

**Daniel GB, Neelis DA. (2014):** Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. *Semin Nucl Med* 44: 24–34.

**Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. (2009):** Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30: 293–342.

**Dias NR, Horspool LJU. (2015):** Prevalence of hyperthyroidism in Portuguese cats. *J Vet Intern Med* 29: 475.

**Doerge DR, Sheehan DM. (2002):** Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 3: 349–353.

**Dokka S, Cooper SR, Kelly S, Hardee GE, Karras JG. (2005):** Dermal delivery of topically applied oligonucleotides via follicular transport in mouse skin. *J Invest Dermatol* 124: 971–975.

**Dye JA, Venier M, Zhu L, Ward CR, Hites RA, Birnbaum LS. (2007):** Elevated PBDE levels in pet cats: Sentinels for humans? *Environ Sci Technol* 41: 6350–6356.

**Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. (2004):** Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 224: 879–886.

**Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Glickman LT. (2010):** Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *J Feline Med Surg* 12: 672–679.

**Edinboro CH, Pearce EN, Pino S, Braverman LE. (2013):** Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008-2009. *J Feline Med Surg* 15: 717–724.

**Fagman H, Nilsson M. (2011):** Morphogenetics of early thyroid development. *J Mol Endocrinol.* 46: R33–42.

**Feeney DA, Anderson KL. (2007):** Nuclear imaging and radiation therapy in canine and feline thyroid disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 4: 799–821.

**Felimazole®, Summary of Product Characteristics (SPC), Dechra Ltd (2018):**  
Abgerufen am 10.05.2019, von  
[https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/UKPAR\\_Documents/UKPAR\\_1366933.DOCX](https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/UKPAR_Documents/UKPAR_1366933.DOCX).

**Ferguson DC. (2018):** Thyroid hormone and antithyroid drugs. In: *Textbook of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*. Hrsg.: Riviere JE, Papich MG, 10. Aufl., New York: Wiley Blackwell, S 691–728.

**Ferguson DC. (2019):** Hyperthyroidism: Thyroid anatomy and physiology. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 263–282.

**Flanders JA. (2019):** Hyperthyroidism: Treatment of hyperthyroidism: surgical thyroidectomy. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 507–544.

**Frénais R, Rosenberg D, Burgaud S, Horspool LJ. (2009):** Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 50: 510–515.

**Fritsch DA, Allen TA, Dodd DE, Wedekind KJ, Sixby KA. (2014):** A Restricted Iodine Food Reduces Circulating Thyroxine Concentrations in Cats with Hyperthyroidism. *Intern J Appl Res Vet Med* 12: 24–32.

**Geesaman BM, Whitehouse WH, Viviano KR. (2016):** Serum Cobalamin and Methylmalonic Acid Concentrations in Hyperthyroid Cats Before and After Radioiodine Treatment. *J Vet Intern Med* 30: 560–565.

**Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME. (1994):** Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24: 541–565.

**Gójska-Zygner O, Lechowski R, Zygnier W. (2014):** Prevalence of feline hyperthyroidism in mature cats in urban population in Warsaw. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 58: 267.

**Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL. (1994):** Changes in Renal-Function Associated with Treatment of Hyperthyroidism in Cats. *Am J Vet Res* 55: 1745–1749.

**Guo W, Garnder S, Yen S, Petreas M, Park JS. (2016):** Temporal Changes of PBDE Levels in California House Cats and a Link to Cat Hyperthyroidism. *Environ Sci Technol* 50: 1510–1518.

**Helms SR. (2007):** Treatment of feline hypertension with transdermal amlodipine: a pilot study. *J Am Anim Hosp Assoc* 43: 149–156.

**Henik RA, Stepien RL, Wenholz LI, Dolson M (2008):** Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 10: 577–582.

**Henrikson TD, Armbrust LJ, Hoskinson JJ, Milliken GA, Wedekind KJ, Kirk CA, Nachreiner RF. (2005):** Thyroid to salivary ratios determined by technetium-99(m) pertechnetate imaging in thirty-two euthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 46: 521–523.

**Hibbert A, Gruffydd-Jones T, Barrett EL, Day MJ, Harvey AM. (2009):** Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *J Feline Med Surg* 11: 116–124.

**Higgs P, Murray JK, Hibbert A. (2014):** Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *J Feline Med Surg* 16: 788–795.

**Hill KE, Giese MA, Bridges J, Chambers JP. (2014):** The pharmacokinetics of methimazole in a novel lipophilic formulation administered transdermally to healthy cats. *N Z Vet J* 62: 208–213.

**Hill KE, Giese MA, Kingsbury D, Lopez-Villalobos N, Bridges J, Chambers P. (2011):** The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 25: 1357–1365.

**Hoffman SB, Yoder AR, Trepanier LA. (2002):** Bioavailability of transdermal methimazole in a pluronic lecithin organogel (PLO) in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther* 25: 189–193.

**Hoffmann G, Marks SL, Taboada J, Hosgood GL, Wolfsheimer KJ. (2003):** Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 5: 77–82.

**Holzworth J, Theran P, Carpenter JL, Harpster NK, Todoroff RJ. (1980):** Hyperthyroidism in the Cat - Ten Cases. *J Am Vet Med Assoc* 176: 345–353.

**Hönzke S, Gerecke C, Elpelt A, Zhang N, Unbehauen M, Kral V, Fleige E, Paulus F, Haag R, Schäfer-Korting M, Kleuser B, Hedtrich S. (2016):** Tailored dendritic core-multishell nanocarriers for efficient dermal drug delivery: A systematic top-down approach from synthesis to preclinical testing. *J Control Release* 242: 50–63.

**Hui TY, Bruyette DS, Moore GE, Scott-Moncrieff JC. (2015):** Effect of feeding an iodine-restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 29(4): 1063–1068.

**Huntington Life Sciences Ltd. (2000):** Study No. ANV005. Tolerance of Methimazole After Repeated Oral Administration of Methimazole Tablets to Cats at Double the

Recommended Dose Rate. Abgerufen am 20.10.2020, von [https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/files/UKPAR\\_Documents/UKPAR\\_1366262.PDF](https://www.vmd.defra.gov.uk/productinformationdatabase/files/UKPAR_Documents/UKPAR_1366262.PDF)

**Jansson R, Dahlberg PA, Lindström B. (1983):** Comparative Bioavailability of Carbimazole and Methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21: 505–510.

**Jepson RE. (2011):** Feline systemic hypertension: Classification and pathogenesis. *J Feline Med Surg* 13: 25–34.

**Kainthan RK, Janzen J, Levin E, Devine DV, Brooks DE. (2006):** Biocompatibility testing of branched and linear polyglycidol. *Biomacromolecules* 7: 703–709.

**Kainthan RK, Brooks DE. (2007):** In vivo biological evaluation of high molecular weight hyperbranched polyglycerols. *Biomaterials* 28: 4779–4787.

**Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. (1999):** Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 13: 323–329.

**Kennedy RL, Thoday KL. (1988):** Autoantibodies in feline hyperthyroidism. *Res Vet Sci* 45: 300–306.

**Khandare J, Calderón M, Dagia NM, Haag R. (2012):** Multifunctional dendritic polymers in nanomedicine: opportunities and challenges. *Chem Soc Rev* 41: 2824–2848.

**Köhler I, Ballhausen BD, Stockhaus C, Hartmann K, Wehner A. (2016):** Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 44: 149–157.

**Korman RM, White JD. (2013):** Feline CKD: Current therapies - what is achievable? *J Feline Med Surg* 15 Suppl 1: 29-44.

**Küchler S, Radowski MR, Blaschke T, Dathe M, Plendl J, Haag R, Schäfer-Korting M, Kramer KD. (2009):** Nanoparticles for skin penetration enhancement – A comparison of a



dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 71: 243–250.

**Kurzke E. (2001):** Morphologische Grundlagen der Schilddrüsenultraschalluntersuchung bei der Katze.

Dissertation LMU-München.

**Kyle AH, Tarttelin MF, Cooke RR, Ford HC. (1994):** Serum free thyroxine levels in cats maintained on diets relatively high or low in iodine. *N Z Vet J* 42: 101–103.

**Langston CE, Reine NJ. (2006):** Hyperthyroidism and the kidney. *Clin Tech Small Anim Pract* 21: 17–21.

**Lécuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. (2006):** Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 47: 131–135.

**Liebich HG. (2009):** Schilddrüse. In: Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel. Hrsg.: Liebich HG, 5. Aufl., Stuttgart-New York: Schattauer Verlagsgesellschaft, S. 179–182.

**Loftus JP, DeRosa S, Struble AM, Randolph JF, Wakshlag JJ. (2019):** One-year study evaluating efficacy of an iodine-restricted diet for the treatment of moderate-to-severe hyperthyroidism in cats. *Vet Med (Auckl)* 12: 9–16.

**Longhofer SL, Martín-Jiménez T, Soni-Gupta J. (2010):** Serum concentrations of methimazole in cats after a single oral dose of controlled-release carbimazole or sugar-coated methimazole (thiamazole). *Vet Ther* 11: E1–7.

**Lukowiak MC, Thota BN, Haag R. (2015):** Dendritic core-shell systems as soft drug delivery nanocarriers. *Biotechnol Adv* 33: 1327–1341.

**Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. (2000):** Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 217: 853–856.

**Macgregor JM, Rush JE, Rozanski EA, Boothe DM, Belmonte AA, Freeman LM. (2008):** Comparison of pharmacodynamic variables following oral versus transdermal administration of atenolol to healthy cats. *Am J Vet Res* 69: 39–44.

**McLean JL, Lobetti RG, Schoeman JP. (2014):** Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *J S Afr Vet Assoc* 85: 1097.

**McLean JL, Lobetti RG, Mooney CT, Thompson PN, Schoeman JP. (2017):** Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in South Africa. *J Feline Med Surg* 19: 1103–1109.

**Meeking SA. (2005):** Thyroid disorders in the geriatric patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 35: 635–653.

**Mensching DA, Slater M, Scott JW, Ferguson DC, Beasley VR. (2012):** The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)? *J Toxicol Environ Health A* 75: 201–212.

**Miller ML, Peterson ME, Randolph JF, Broome MR, Norsworthy GD, Rishniw M. (2017):** Thyroid Cysts in Cats: A Retrospective Study of 40 Cases. *J Vet Intern Med* 31: 723–729.

**Miller M, Randolph JF, Peterson ME. (2019):** Hyperthyroidism: clinical signs and physical examination findings. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 327–350.

**Mills PC Cross SE. (2006):** Transdermal drug delivery: Basic principles for the veterinarian. *Vet J* 172: 218–233.

**Miyamoto T, Miyata I, Kurobane K, Kamijima Y, Tani H, Sasai K, Baba E. (2002):** Prevalence of feline hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region. *Jpn Vet Med Assoc* 55: 289–292.

**Mizukawa H, Nomiyama K, Nakatsu S, Iwata H, Yoo J, Kubota A, Yamamoto M, Ishizuka M, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Kunisue T, Tanabe S. (2016):** Organohalogen Compounds in Pet Dog and Cat: Do Pets Biotransform Natural Brominated Products in Food to Harmful Hydroxylated Substances? *Environ Sci Technol* 50: 444–452.

**Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL. (1992):** Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 33: 228–235.

**Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. (1996):** Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J Am Vet Med Assoc* 208: 2004–2008.

**Mooney CT. (2001):** Feline hyperthyroidism - Diagnostics and therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 31: 963–983.

**Mooney CT. (2019):** Hyperthyroidism: laboratory diagnosis. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 353–380.

**Mullur R, Liu YY, Brent GA. (2014):** Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94: 355–382.

**Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, Peeters ME. (2006):** Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Vet Surg* 35: 287–293.

**Nelson D, Cox M. (2010):** Hormone: Unterschiedliche Strukturen für unterschiedliche Funktionen. In: *Lehninger Biochemie*. Hrsg.: Nelson D, Cox M, 4. Aufl. Berlin: Springer Verlag, S. 958–960.

**Niessen SJ, Voyce MJ, de Villiers L, Hargreaves J, Blunden AS, Syme HM. (2007):** Generalised lymphadenomegaly associated with methimazole treatment in a hyperthyroid cat. *J Small Anim Pract* 48: 165–168.

**Norrgran J, Jones B, Bignert A, Athanassiadis I, Bergman A. (2015):** Higher PBDE serum concentrations may be associated with feline hyperthyroidism in Swedish cats. *Environ Sci Technol* 49: 5107–5114.

**Norrgran Engdahl J, Bignert A, Jones B, Athanassiadis I, Bergman A, Weiss JM. (2017):** Cats' Internal Exposure to Selected Brominated Flame Retardants and Organochlorines Correlated to House Dust and Cat Food. *Environ Sci Technol* 51: 3012–3020.

**Norsworthy GD, Adams VJ, McElhaney MR, Milios JA. (2002):** Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 4: 139–143.

**Nussbaum LK, Scavelli TD, Scavelli DM, Pintar J, Henderson AK, DeMarco JA, Worwag S, Bastian RP, Kittner HS. (2015):** Abdominal Ultrasound Examination Findings in 534 Hyperthyroid Cats Referred for Radioiodine Treatment Between 2007-2010. *J Vet Intern Med* 29: 1069–1073.

**Ohri A, Ohri S, Singh M. (1994):** Evidence for thyroid development from the 4th branchial pouch. *J Laryngol Otol* 108: 71–73.

**Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. (2005):** Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J* 53: 53–58.

**Palmer BC, DeLouise LA. (2016):** Nanoparticle enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting. *Molecules* 21: E1719.

**Patnaik AK, Peterson ME, Hidgon A. (2000):** Ectopic lingual thyroid tissue in a cat. *J Feline Med Surg* 2: 143–146.

**Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV (1981a):** Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 183: 103–110.

**Peterson ME. (1981b):** Propylthiouracil in the treatment of feline hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 179: 485–487.

**Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG. (1983):** Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 183: 103–110.

**Peterson ME. (1984):** Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 14: 809–826.

**Peterson ME, Livingston P, Brown RS. (1987):** Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Vet Immunol Immunopathol* 16: 277–282.

**Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI. (1988):** Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2: 150–157.

**Peterson ME, Graves TK, Gamble DA. (1990):** Triiodothyronine (T3) suppression test. An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med* 4: 233–238.

**Peterson ME, Aucoin DP. (1993):** Comparison of the Disposition of Carbimazole and Methimazole in Clinically Normal Cats. *Res Vet Sci* 54: 351–355.

**Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA. (1994):** Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med* 8: 279–286.

**Peterson ME, Melián C, Nichols R. (2001):** Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc* 218: 529–536.

**Peterson ME. (2006):** Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Tech Small Anim Pract 21: 34–39.

**Peterson ME, Ward CR. (2007):** Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 37: 633–645.

**Peterson ME, Broome MR, Robertson JE. (2011):** Accuracy of serum free thyroxine concentrations determined by a new veterinary chemiluminescent immunoassay in euthyroid and hyperthyroid cats. Proc 21st Ann Eur Coll Vet Intern Med Cong: 2011.

**Peterson ME, Broome MR. (2012a):** Hyperthyroid cats on longterm medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroids masses, and suspected thyroid carcinoma. J Vet Intern Med 26: 1523.

**Peterson ME. (2012b):** Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? J Feline Med Surg 14: 804–818.

**Peterson M. (2013):** More than just T4 Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. J Feline Med Surg. 15(9): 765-777.

**Peterson ME, Broome MR. (2014):** Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. Vet Radiol Ultrasound 56: 84–95.

**Peterson ME, Guterl JN, Nichols R, Rishnow M. (2015):** Evaluation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration as a Diagnostic Test for Hyperthyroidism in Cats. J Vet Intern Med 29: 1327–1334.

**Peterson M, Broome M, Rishniw M. (2016a):** Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. J Feline Med Surg. 18(2): 92-103.



**Peterson ME, Castellano C, Rishniw M. (2016b):** Evaluation of Body Weight, Body Condition, and Muscle Condition in Cats with Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 30: 1780–1789.

**Peterson ME, Guterl JN, Rishniw M, Broome MR. (2016c):** Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: Comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to the thyroid-to-salivary ratio and thyroid-to-background ratios. *Vet Radiol Ultrasound* 57: 427–440.

**Peterson ME, Varela F, Rishniw M, Polzin D. (2018a):** Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 32: 295–304.

**Peterson ME, Varela FV, Rishniw M. (2018b):** Radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism: evaluation of a novel algorithm for individual dose calculation based on thyroid scintigraphy, serum thyroid hormone concentrations, and thyroid uptake of radioiodine (abstract). *J Vet Intern Med* 32: 2139–2140.

**Peterson ME. (2019a):** Hyperthyroidism: background, etiopathogenesis and changing prevalence of feline thyroid disease. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 291–313.

**Peterson ME, Xifra MP, Broome MR. (2019b):** Treatment of hyperthyroidism: radioiodine. In: *Feline Endocrinology*. Hrsg.: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, 1. Aufl., Milan: Edition Edra S.p.A, S. 546–600.

**Peterson ME, Davignon DL, Shaw N, Dougherty E, Rishniw M, Randolph JF. (2020a):** Serum thyroxine and thyrotropin concentrations decrease with severity of nonthyroidal illness in cats and predict 30-day survival outcome. *J Vet Intern Med* 34: 2276–2286.

**Peterson ME. (2020b):** Hyperthyroidism in Cats: Considering the Impact of Treatment Modality on Quality of Life for Cats and Their Owners. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 50: 1065–1084.

**Peterson ME, Li A, Soboroff P, Bilbrough GE, Rishniw M. (2020c):** Hyperthyroidism is not a risk factor for subclinical bacteriuria in cats: A prospective cohort study. *J Vet Intern Med* 34: 1157–1165.

**Pignato A, Pankaskie M, Birnie C. (2010):** Stability of methimazole in poloxamer lecithin organogel to determine beyond-use date. *Int J Pharm Compd* 14: 522–525.

**Pischon H, Radbruch M, Ostrowski A, Volz P, Gerecke C, Unbehauen M, Hönzke S, Hedtrich S, Fluhr JW, Haag R, Kleuser B, Alexiev U, Gruber AD, Mundhenk L. (2017):** Stratum corneum targeting by dendritic core-multishell-nanocarriers in a mouse model of psoriasis. *Nanomedicine* 13: 317–327.

**Poutasse CM, Herbstman JB, Peterson ME, Gordon J, Soboroff PH, Holmes D, Gonzalez D, Tidwell LG, Anderson KA. (2019):** Silicone Pet Tags Associate Tris(1,3-dichloro-2-isopropyl) Phosphate Exposures with Feline Hyperthyroidism. *Environ Sci Technol* 53: 9203–9213.

**Puig J, Cattin I, Seth M. (2015):** Concurrent diseases in hyperthyroid cats undergoing assessment prior to radioiodine treatment. *J Feline Med Surg* 17: 537–542.

**Radowski MR, Shukla A, von Berlepsch H, Böttcher C, Pickaert G, Rehage H, Haag R. (2007):** Supramolecular aggregates of dendritic multishell architectures as universal nanocarriers. *Angew Chem Int Ed Engl* 46: 1265–1269.

**Randolph JF, DeMarco J, Center SA, Kantrowitz L, Crawford MA, Scarlett JM, Brooks M. (2000):** Prothrombin, activated partial thromboplastin, and proteins induced by vitamin K absence or antagonists clotting times in 20 hyperthyroid cats before and after methimazole treatment. *J Vet Intern Med* 14: 56–59.

**Reed TP, Brisson BA, Schutt LK. (2011):** Cystic ectopic lingual thyroid tissue in a male cat. *J Am Vet Med Assoc* 239: 981–984.

**Reese S, Müller M, Kurzke E, Hermanns W, Kraft W. (2002):** Prävalenz morphologischer Schilddrüsenveränderungen bei der Katze. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 30: 274–281.

**Rosenthal FD, Jones C, Lewis SI. (1976):** Thyrotoxic vomiting. Br Med J 2: 209–211.

**Rutland BE, Nachreiner RF, Kruger JM. (2009):** Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats. J Vet Intern Med 23: 1025–1030.

**Sangster JK, Panciera DL, Abbott JA. (2013):** Cardiovascular effects of thyroid disease. Compend Contin Educ Vet 35: E5.

**Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, Rodan I, Challoner L. (2004):** Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. J Vet Intern Med 18: 651–655.

**Sassnau R. (2006):** Epidemiological investigation on the prevalence of feline hyperthyroidism in an urban population in Germany. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 34: 450–453.

**Scherk-Nixon M. (1996):** A study of the use of a transdermal fentanyl patch in cats. Journal of the American Animal Hospital Association 32: 19-24.

**Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL. (1993):** Use of Breath Hydrogen Measurement to Evaluate Orocaecal Transit Time in Cats Before and After Treatment for Hyperthyroidism. Can J Vet Res 57: 89–94.

**Shiel RE, Mooney CT. (2007):** Testing for hyperthyroidism in cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 37: 671–691.

**Sivén M, Savolainen S, Rönttilä S, Männikkö S, Vainionpää M, Airaksinen S, Raekallio M, Vainio O, Juppo AM. (2015):** Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *Vet Rec* 180: 250.

**Syme HM. (2007):** Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 37: 723–743.

**Szlosek D, Robertson J, Quimby J, Mack R, Ogeer J, Clements C, McCrann DJ, Coyne MJ. (2020):** A retrospective evaluation of the relationship between symmetric dimethylarginine, creatinine and body weight in hyperthyroid cats. *PLoS One* 15: e0227964.

**Taylor SS, Sparkes AH, Briscoe K, Carter J, Sala SC, Jepson RE, Reynolds BS, Scansen BA. (2017):** ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *J Feline Med Surg* 9: 288–303.

**Thoday KL, Mooney CT. (1992):** Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet Rec* 131: 257–264.

**Tissier R, Perrot S, Enriquez B. (2005):** Amlodipine: One of the main anti-hypertensive drugs in veterinary therapeutics. *J Vet Cardiol* 7: 53–58.

**Trepanier LA. (1990):** The use of antithyroid drugs in the medical management of feline hyperthyroidism. *Probl Vet Med* 2: 668–682.

**Trepanier LA, Peterson ME. (1991):** Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Res Vet Sci* 50: 69–74.

**Trepanier LA, Hoffman SB, Kroll M, Rodan I, Challoner L. (2003):** Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 222: 954–958.

**Trepanier LA. (2007):** Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 37: 775–788.

**Turrel JM, Feldman EC, Nelson RW, Cain GR. (1988):** Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 193: 359–364.

**van der Kooij M, Bečvářová I, Meyer HP, Teske E, Kooistra HS. (2014):** Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 16: 491–498.

**van Hoek I, Daminet S, Vandermeulen E, Dobbeleir A, Duchateau L, Peremans K. (2008):** Recombinant human thyrotropin administration enhances thyroid uptake of radioactive iodine in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 22: 1340–1344.

**van Hoek I, Daminet S. (2009):** Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol* 160: 205–215.

**van Hoek IM, Vandermeulen E, Peremans K, Daminet S. (2010):** Thyroid stimulation with recombinant human thyrotropin in healthy cats, cats with non-thyroidal illness and in cats with low serum thyroxin and azotaemia after treatment of hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 12: 117–121.

**Vaske HH, Schermerhorn T, Grauer GF. (2016a):** Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *J Feline Med Surg.* 18: 55–59.

**Vaske HH, Armbrust LJ, Zicker SC, Jewell DE, Grauer GF. (2016b):** Assessment of renal function in hyperthyroid cats managed with a controlled iodine diet. *Intern J Appl Res Vet med* 14: 38–48.

**Meinecke B, Huber K. (2015):** Endokrinologie. In: *Physiologie der Haustiere*. Hrsg.: Engelhardt W, Breves G, Diener M, Gäbel G, 5. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, S. 531–550.

**Wakeling J, Smith K, Scase T, Kirkby R, Elliott J, Syme H. (2007):** Subclinical hyperthyroidism in cats: a spontaneous model of subclinical toxic nodular goiter in humans? *Thyroid* 17: 1201–1209.

**Wakeling J, Moore K, Elliott J, Syme HM. (2008):** Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *J Small Anim Pract* 49: 287–294.

**Wakeling J, Everard A, Brodbelt D, Elliott J, Syme H. (2009):** Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *J Small Anim Pract* 50: 406–414.

**Wakeling J. (2010):** Use of thyroid stimulating hormone (TSH) in cats. *Can Vet J* 51: 33–34.

**Wakeling J, Elliott J, Syme H. (2011):** Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med* 25: 1057–1065.

**Watson N, Murray JK, Fonfara S, Hibbert A. (2018):** Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *J Feline Med Surg* 20: 1130–1137.

**Wedekind KJ, Blumer ME, Huntington CE, Spate V, Morris JS. (2010):** The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 94: 527–539.

**Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. (2006):** Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 147: 56–69.

**Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. (2010):** Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 24: 863–869.

**Williams TL, Elliott J, Syme HM. (2012):** Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotaemia and survival time. *J Small Anim Pract* 53: 561–571.



**Williams TL, Elliott J, Syme HM. (2013):** Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. *J Vet Intern Med* 27: 522–529.

**Willis-Goulet HS, Schmidt BA, Nicklin CF, Marsella R, Kunkle GA, Tebbett IR. (2003):** Comparison of serum dexamethasone concentrations in cats after oral or transdermal administration using pluronic lecithin organogel (PLO): a pilot study. *Vet Dermatol* 14: 83–89.

**Wyszomirska A. (2012):** Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 15: 120–123.

**Xu S, Luo Y, Haag R. (2007):** Water-Soluble pH-Responsive Dendritic Core-Shell Nanocarriers for Polar Dyes Based on Poly(ethylene imine). *Macromol Biosci* 7: 968–974.

## 10. Publikationsverzeichnis

### 10.1 Originalartikel

Böhm D, Moré S, Moré M, Kloner L, Volkmann M, Haag R, Kohn B (2020):  
Nanocarrier in der Tiermedizin – eine Pilotstudie zur Behandlung der feline  
Hyperthyreose mit auf Nanocarriern basierender Thiamazolsalbe.  
Schweiz Arch Tierheilkd. 2020; 162: 223–234.

Böhm D, Volkmann M, Haag R, Moré MI, Schuricht KU, Vöster J, Moré SD, Kohn B  
(2021):  
Behandlung feline Hyperthyreose mit Thiamazol - Randomisierte, kontrollierte,  
multizentrische Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen  
Nanocarrier-Formulierung gegenüber der oralen Standardtherapie  
Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2021; 134: 1–13

### 10.2 Vorträge

Böhm D, Moré S, Kloner L, Britz A, Haag R, Kohn B. (2018):  
Feline Hyperthyreose: transdermaler Wirkstofftransfer im Vergleich zur oralen Therapie.  
64. Jahreskongress der DVG-Fachgruppe Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin  
(DGK-  
DVG) – 2. Preis  
Berlin – 04.10.–07.10.2018.

Böhm D, Moré S, Volkmann M, Haag R, Kohn B. (2021):  
Feline Hyperthyreose: Transdermaler Wirkstofftransfer via Nanocarrier im Vergleich zur  
oralen Standardtherapie mit Thiamazol in einer randomisierten, kontrollierten,  
multizentrischen Studie.  
29. Jahrestagung der FG Innere Medizin und Labordiagnostik der DVG (InnLab) – 3. Preis  
Online-Tagung – 29.01-30.01.2021

Kohn B, Böhm D (2021):  
Schilddrüsenüberfunktion – Der Organismus unter Strom! Diagnostik und Therapie  
DGK-DVG Thementage Endokrinologie bei Hund und Katze 2021

### 10.3 Poster

Piekarska M, Brunken L, Fleige E, Paulus F, Schneidewind L, Böhm D, Moré S (2017):  
Technology Transfer: Scale-up, Safety and Efficiency of Nanocarriers.  
Abschlusskolloquium SFB 1112 2017

Böhm D, Moré S, Kloner L, Haag R, Kohn B. (2019):  
Transdermaler Wirkstofftransfer via Nanocarrier im Vergleich zur oralen Therapie mit  
Thiamazol.  
27. Jahrestagung der FG Innere Medizin und Labordiagnostik der DVG (InnLab)  
München – 01.02.-02.02.2019.

Böhm D, Moré S, Volkmann M, Haag R, Kohn B. (2020):  
Behandlung feliner Hyperthyreose mit Thiamazol – Randomisierte, kontrollierte,  
multizentrische Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen  
Nanocarrier-Formulierung gegenüber der oralen Standardtherapie.  
66. Jahreskongress der DVG-Fachgruppe Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin  
(DGK-DVG)  
Online – 15.10.-17.10.2020.

### 10.4 Veröffentlichte Abstracts nach Vortrag oder Posterpräsentation

Böhm D, Moré S, Kloner L, Britz A, Haag R, Kohn B. (2018):  
Feline Hyperthyreose: transdermaler Wirkstofftransfer im Vergleich zur oralen Therapie.  
Kleintierpraxis 2018; 63(10), S. 61.

Böhm D, Moré S, Kloner L, Haag R, Kohn B. (2019):  
Transdermaler Wirkstofftransfer via Nanocarrier im Vergleich zur oralen Therapie mit  
Thiamazol.  
Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere / Heimtiere 2019: 47: 137

Böhm D, Moré S, Volkmann M, Haag R, Kohn B. (2020):

Behandlung feliner Hyperthyreose mit Thiamazol – Randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer transdermalen Nanocarrier-Formulierung gegenüber der oralen Standardtherapie.  
Kleintierpraxis 2021: 66: 44.

Böhm D, Moré S, Volkmann M, Haag R, Kohn B. (2021):  
Feline Hyperthyreose: Transdermaler Wirkstofftransfer via Nanocarrier im Vergleich zur oralen Standardtherapie mit Thiamazol in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie.  
Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere 2021: 49: 70

Kohn B, Böhm D (2021):  
Schilddrüsenüberfunktion – Der Organismus unter Strom! Diagnostik und Therapie  
DGK-DVG Thementage Endokrinologie bei Hund und Katze 2021  
Verlag: DVG Service  
ISBN: 978-3-86345-567-5

## **11. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich den nachfolgenden Personen meinen Dank entgegenbringen, die mich während der Anfertigung der Dissertation unterstützt und begleitet haben:

Besonders danken möchte ich Frau Prof. Kohn für das entgegengebrachte Vertrauen und Geduld. Darüber hinaus auch für die Unterstützung und Herstellung der Kontakte, die dieses Projekt möglich gemacht haben. Sehr geschätzt habe ich die zeitnahen Korrekturen und stetige Erreichbarkeit.

Außerdem möchte ich dem Team der Dendropharm, insbesondere Herrn Dr. Moré für die Bereitstellung der CMS-Thiamazolsalbe und große Mithilfe bei der Planung und Ausführung der Studien sowie das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten bedanken.

Auch möchte ich an dieser Stelle meinen Dank allen Tierärzten und Patientenbesitzern aussprechen, die durch ihren Beitrag die Studien ermöglicht haben.

Ebenfalls ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Volkmann. Durch die konstruktive Kritik und richtigen Impulse konnte ich die Arbeit immer weiterentwickeln und vorantreiben.

An dieser Stelle gilt ein großer Dank Daniel Banck für die technischen Problemlösungen und vor allem für die langjährige tolle Freundschaft.

Der größte Dank gilt meiner Familie für all die Unterstützung, die Ermutigung, den Rückhalt, das Mitfiebern und den zeitlichen Verzicht auf mich während der Arbeit an dieser Dissertation.

## **12. Interessenkonflikte**

Die verwendete CMS Thiamazolsalbe wurde von der Firma DendroPharm GmbH (Dr. S. Moré) und Prof. R. Haag (Institut für Chemie und Biochemie, FU-Berlin) in dem Europäischen Fond für regionale Entwicklung (EFRE) geförderten Verbundprojekt „Wirkstoff Nanocarrier für dermale Anwendungen“ entwickelt und bereitgestellt. Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Studien sind Teil der Zulassungsstudien für die CMS-Thiamazolsalbe der DendroPharm und die anschließende Vermarktung. Ich versichere, dass dieser Umstand den Inhalt der vorliegenden Studien in keiner Weise unzulässig beeinflusst oder verfälscht hat. Weiterhin besteht kein Interessenskonflikt durch finanzielle Unterstützung der Arbeiten.



### **13. Selbständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen Anspruch genommen habe.

Kiel, den 21.01.2022

Daniel Böhm