

# 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

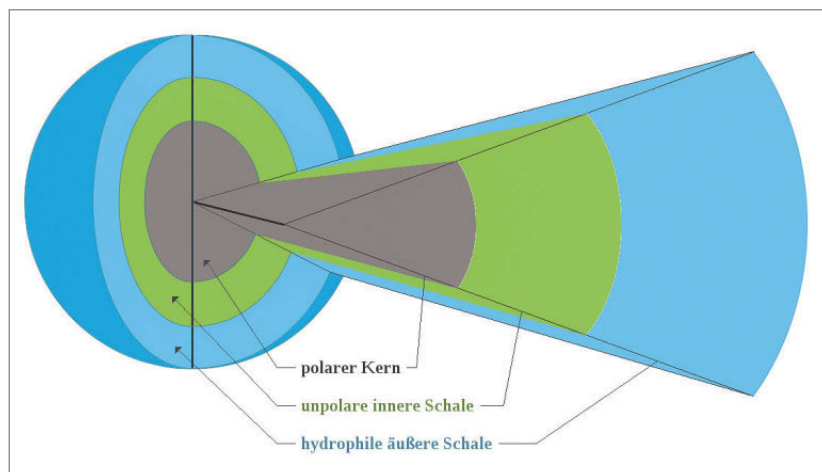
frühen 1980er Jahren zur Behandlung der feline Hyperthyreose angewendet.<sup>34,28</sup> Thiamazol hemmt die Bindung von Jod an das Enzym Thyreoperoxidase. Dadurch wird die Bildung der aktiven Schilddrüsenhormone T3 und T4 in der Schilddrüse unterbunden.<sup>21</sup>

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 Thiamazol-dosis 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)

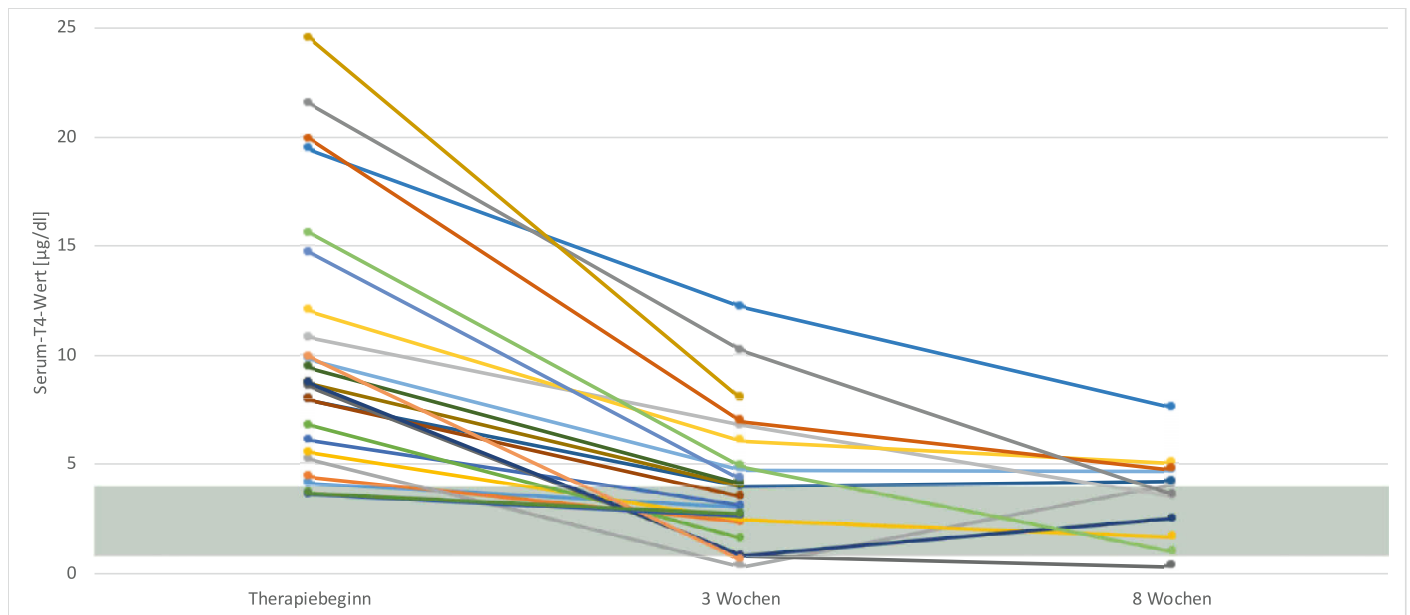
Der Kreatininwert der beiden Katzen, die nach drei Wochen hypothyreot waren, erhöhte sich von 101 auf

**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 (\*\*). Einfaktorielles 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.

Oggleich 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’iperdiroidismo 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 nanoporteurs 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