

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

aus der Medizinischen Kleintierklinik
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Doxycyclin-Therapie bei Hunden und Katzen –
eine retrospektive Studie zur
Untersuchung unerwünschter
Arzneimittelwirkungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Stephanie Hupfauer
aus Dachau

München 2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Ammer

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Für Tobias und
meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT: DOXYCYCLIN, EIN TETRAZYKLIN-ANTIBIOTIKUM.....	2
1.	Geschichte der Tetrazykline	2
2.	Physikalische und chemische Eigenschaften	2
3.	Wirkungstyp und Wirkungsmechanismus.....	4
4.	Pharmakokinetik.....	5
5.	Indikationen bei Hund und Katze	8
6.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	9
6.1.	Gastrointestinale Beschwerden	9
6.1.1.	Klinische Befunde	9
6.1.2.	Pathophysiologie	10
6.1.3.	Prophylaktische Maßnahmen.....	11
6.2.	Ösophagus-Strikturen und Ösophagitis.....	11
6.2.1.	Klinische Befunde	12
6.2.2.	Pathophysiologie	13
6.2.3.	Prophylaktische Maßnahmen.....	17
6.2.4.	Therapeutische Maßnahmen	17
6.3.	Hepatotoxizität	18
6.3.1.	Klinische, labordiagnostische und histologische Befunde	18
6.3.2.	Pathophysiologie	19
6.3.3.	Prophylaktische Maßnahmen.....	24
6.4.	Veränderungen von Zähnen und Knochen	24
6.4.1.	Klinische Befunde	24
6.4.2.	Pathophysiologie	27
6.4.3.	Prophylaktische Maßnahmen.....	27
6.5.	Phototoxische Hautreaktionen	28
6.6.	Nephrotoxizität.....	30
6.7.	Lokale Reizungen.....	31
6.8.	Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems	32
6.9.	Beeinflussung des Immunsystems	32

III.	MATERIAL UND METHODEN	34
1.	Material	34
2.	Methoden	34
2.1.	Untersuchte Parameter.....	35
2.1.1.	Signalement	35
2.1.2.	Indikationen	35
2.1.3.	Doxycyclin-Zubereitung.....	36
2.1.4.	Applikationsart und Therapiedauer.....	36
2.1.5.	Klinische Symptome	37
2.1.6.	Laboruntersuchungen	38
2.1.7.	Andere Medikamente	39
2.2.	Statistische Auswertung	40
IV.	ERGEBNISSE	43
1.	Ergebnisse bei Hunden.....	43
1.1.	Indikationen	43
1.2.	Verabreichte Doxycyclin-Dosis.....	44
1.3.	Nebenwirkungen	45
1.3.1.	Anorexie	45
1.3.2.	Vomitus	46
1.3.3.	Diarrhoe.....	49
1.3.4.	Fieber.....	50
1.3.5.	Anstieg von Leberenzymaktivitäten.....	50
1.3.6.	Andere Nebenwirkungen.....	54
2.	Ergebnisse bei Katzen	55
2.1.	Indikationen	55
2.2.	Verabreichte Doxycyclin-Dosis.....	56
2.3.	Nebenwirkungen	57
2.3.1.	Anorexie	57
2.3.2.	Vomitus	58
2.3.3.	Diarrhoe.....	61
2.3.4.	Fieber.....	62
2.3.5.	Anstieg von Leberenzymaktivitäten.....	63
2.3.6.	Andere Nebenwirkungen.....	67

2.4.	Einfluss der Applikationsart	68
3.	Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse.....	69
V.	DISKUSSION.....	71
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	89
VII.	SUMMARY	91
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	93
IX.	ANHANG.....	115
X.	DANKSAGUNG.....	116

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
>	größer
<	kleiner
30s-Untereinheit	Untereinheit der prokaryoten Ribosomen (mit einem Sedimentationskoeffizienten von 30 Svedberg)
80s-Ribosomen	eukaryotes Ribosom (mit einem Sedimentationskoeffizienten von 80 Svedberg)
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATPase	Adenosintriphosphatase
BSP	Sulfobromophthalein
°C	Grad Celsius
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
DMCT	Demethylchlortetracyclin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
Fcγ-R	Membran-Rezeptoren für Immunglobulin-G-Antikörper
FS	Fettsäuren
g/Tag	Gramm pro Tag
HeLa-Zelllinien	zu experimentellen Zwecken weitergezüchteter Krebszellenstamm
Inf.	Infektion
IU/l	Internationale Einheiten pro Liter
IgG	Immunglobulin-G-Antikörper
λ	Wellenlänge
Mg ²⁺	Magnesium-Ionen

mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
mg/kg/Tag	Milligramm pro Kilogramm pro Tag
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
mg/Tag	Milligramm pro Tag
mm	Millimeter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
nm	Nanometer
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Hydroniumionenkonzentration
pKa	negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante eines Elektrolyts
TGL	Triglyceride
tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure
UV	Ultraviolett
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Doxycyclin gehört zur Gruppe der Tetrazyklin-Antibiotika, die von *Streptomyces*-Stämmen (Vertreter der Actinomyceten) synthetisiert werden (MUXFELDT, 1962). Als Vorteile des Doxycyclins im Vergleich zu älteren Tetrazyklinen gelten vor allem eine erhöhte Gewebegängigkeit, eine bessere enterale Absorption nach oraler Aufnahme und ein erweitertes antimikrobielles Spektrum (ARONSON, 1980; SHAW & RUBIN, 1986).

Bei Hunden und Katzen wird Doxycyclin üblicherweise zur Bekämpfung intrazellulärer Organismen eingesetzt (RIVIERE & SPOO, 2001). Seine gute Wirksamkeit gegen Rickettsien, Chlamydien, Ehrlichien und Mykoplasmaspezies machen es zum Arzneimittel der Wahl bei Infektionen mit diesen Erregern (PRESCOTT, 2000).

Erkenntnisse zu potentiellen Nebenwirkungen dieses Antibiotikums bei Hund und Katze beruhen meist auf einzelnen Fallberichten. Die bei Kleintieren beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Doxycyclin betreffen meist den Gastrointestinaltrakt und äußern sich vor allem in Anorexie, Vomitus und Diarrhoe (WILKINSON, 1968; BARTLETT et al., 1975; ARONSON, 1980). Bei Katzen wurden zudem Ösophagitis, Ösophagus-Strikturen (MELENDEZ et al., 2000; LEIB et al., 2001; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005) sowie Fieber (KAUFMANN & GREENE, 1993) beschrieben. Weiterhin kann es bei Hund und Katze zum Auftreten von Hepatopathien (LEPPER et al., 1951b; KAUFMANN & GREENE, 1993) und zu lokalen Reizungen an der Injektionsstelle (KROKER, 2002) kommen. Bei Jungtieren können durch Chelatbildung Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und Wachstumsstörungen auftreten (OWEN, 1963; ARONSON, 1980).

Ziel der retrospektiven Studie war es, die Häufigkeit von Doxycyclin-assoziierten Nebenwirkungen bei einer größeren Patientenzahl von Hunden und Katzen zu ermitteln. Des Weiteren sollten Zusammenhänge zwischen der Nebenwirkungshäufigkeit und möglichen Einflussfaktoren wie Dosis, Applikationsfrequenz, Therapiedauer, Doxycyclin-Zubereitung, Signalement, Allgemeinbefinden, klinischen Symptomen und der zeitgleichen Gabe von anderen Medikamenten festgestellt werden.

II. LITERATURÜBERSICHT: DOXYCYCLIN, EIN TETRAZYKLIN-ANTIBIOTIKUM

1. Geschichte der Tetrazykline

Doxycyclin (α -6-Deoxy-5-Oxytetracyclin) gehört zur Gruppe der Tetrazyklin-Antibiotika (RIOND & RIVIERE, 1988). Bei diesen handelt es sich um blassgelbe, kristalline Pulver, die von *Streptomyces*-Stämmen, welche Vertreter der Actinomyceten sind, produziert werden (MUXFELDT, 1962).

Im Jahre 1948 gelang es DUGGAR (1948) erstmals einen Vertreter der Tetrazykline, das Aureomycin (Chlortetracyclin), aus Kulturlösungen von *Streptomyces aureofaciens* zu isolieren. FINLAY (1950) stellte aus einer Kulturlösung von *Streptomyces rimosus* das Terramycin (Oxytetracyclin) her. Durch katalytische Hydrierung wurde aus dem ursprünglichen Terramycin das Achromycin (Tetracyclin) entwickelt (CONOVER et al., 1953). Die Umbenennung in die heute gebräuchlichen Namen erfolgte nach der Aufdeckung der chemischen Strukturen der ersten drei Tetrazykline (GARLAND et al., 1953). Bereits Ende der 50er Jahre konnten durch chemische Veränderungen am Oxytetracyclin-Molekül die interessanten physikalisch-chemischen Eigenschaften von Doxycyclin beobachtet werden (STEPHENS et al., 1958; MCCORMICK et al., 1960). Allerdings wurde ein erster Synthese-Weg dieses Moleküls erst 1962 beschrieben (SCHACH VON WITTENAU et al., 1962). Ab dem Jahr 1966 wurde Doxycyclin als Breitband-Antibiotikum in der Humanmedizin eingesetzt (RIOND & RIVIERE, 1988).

2. Physikalische und chemische Eigenschaften

Alle Vertreter der Tetrazykline bestehen aus vier („Tetra-“) linear kondensierten Sechseringen oder Cyclohexanen („-cycline“), die den so genannten Naphthacen-Kern bilden (HOCHSTEIN et al., 1953; STAHLMANN & LODE, 2005). Die einzelnen Derivate, die derzeit therapeutisch genutzt werden, unterscheiden sich vom Tetracyclin (Abbildung 1) lediglich durch verschiedene Substituenten an den Ringpositionen 5, 6 und 7 oder an Position 2 bei Rolitetracyclin (STAHLMANN & LODE, 2005). Tetracyclin und Doxycyclin unterscheiden sich durch die Position einer Hydroxyl-Gruppe. Beim Tetracyclin

ist diese am C-6-Atom und beim Doxycyclin am C-5-Atom substituiert, was zu einer höheren Lipophilie des Doxycyclins führt (RIOND & RIVIERE, 1988). Die Strukturformel von Doxycyclin ist in Abbildung 2 dargestellt.

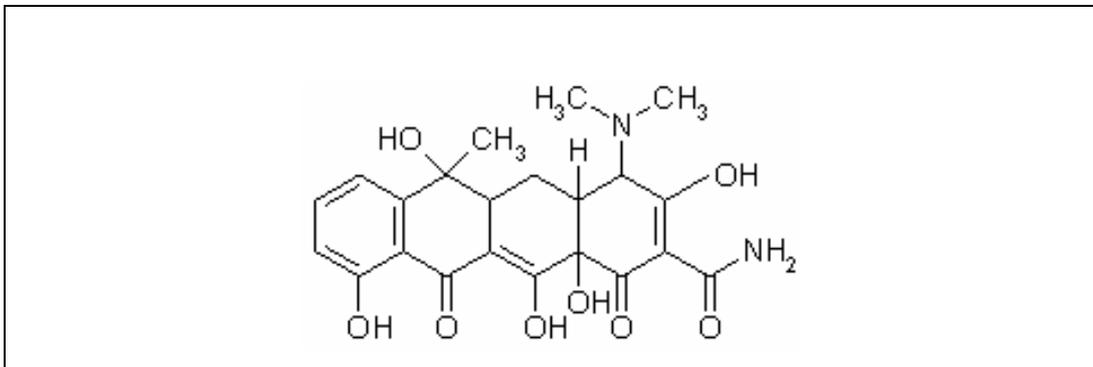


Abbildung 1: Strukturformel von Tetracyclin

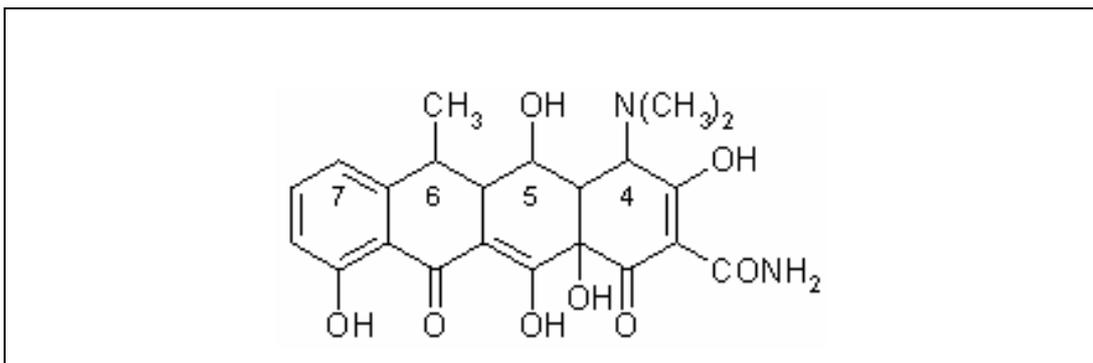


Abbildung 2: Strukturformel von Doxycyclin

Zusammen mit Minocyclin bildet Doxycyclin die Gruppe der so genannten „neuen Tetrazykline“, welche bezüglich des Wirkungsspektrums, des pharmakokinetischen Verhaltens und der Toxizität Vorteile gegenüber den alten Tetrazyklinen aufweisen (KROKER, 2002). Die Vorzüge von Doxycyclin und Minocyclin liegen vor allem in ihrer höheren Gewebegängigkeit, bedingt durch ihre erhöhte Lipidlöslichkeit und in ihrem erweiterten antimikrobiellen Spektrum (ARONSON, 1980; SHAW & RUBIN, 1986).

Tetrazykline sind, abgesehen vom Rolitetracyclin, kaum wasserlöslich (KROKER, 2002). Sie sind in kristalliner Form als gelbliches trockenes Pulver lagerungsstabil. In wässriger Lösung ist ihre Stabilität geringer, variiert aber

substanzspezifisch in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Temperatur (STAHLMANN & LODE, 2005). Alle Tetrazykline sind gelbe, geruchlose, bittere, lichtempfindliche, kristalline Substanzen und zeigen eine Fluoreszenz, die durch die Komplexbildung mit Kationen noch verstärkt wird (DÜRCKHEIMER, 1975). Die höchste Lipidlöslichkeit besitzen Doxycyclin und Minocyclin, weshalb sie nach oraler Einnahme am besten resorbiert werden (STAHLMANN & LODE, 2005). Bei Doxycyclin handelt es sich, wie bei allen Tetrazyklinen, um eine amphotere Substanz mit drei Säuregruppen mit jeweiligen pKa-Werten von 3,4, 7,7 und 9,7. Der isoelektrische Punkt liegt bei allen Tetrazyklinen, mit Ausnahme des Minocyclins, bei 5,6 (RIOND & RIVIERE, 1988). Am isoelektrischen Punkt liegt das Molekül als Zwitterion vor und zeigt die höchste Lipidlöslichkeit (ARONSON, 1980). Mit bi- und trivalenten Kationen, vor allem mit denen von Calcium, Magnesium, Aluminium und Eisen, bilden Tetrazykline schwer lösliche Chelate (ALBERT & REES, 1956; STAHLMANN & LODE, 2005). Deshalb wird die Resorption aller Tetrazykline bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida, Eisenpräparaten oder Milch gehemmt. Die Resorption der neueren Tetrazykline wird durch Milch allerdings nicht beeinträchtigt. Doxycyclin besitzt die geringste Affinität zu Calcium-Ionen (STAHLMANN & LODE, 2005).

3. Wirkungstyp und Wirkungsmechanismus

Auf die meisten Mikroorganismen übt Doxycyclin einen bakteriostatischen Effekt aus. In höheren Konzentrationen kann allerdings auch eine bakterizide Wirkung erreicht werden (SHAW & RUBIN, 1986). Die antimikrobiellen Eigenschaften werden durch eine reversible Hemmung der Protein-Biosynthese erzielt (GALE & FOLKES, 1953; ARONSON, 1980). Die Tetrazykline binden dabei an die 30s-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Dadurch wird die Bindung des Aminoacyl-tRNA-Komplexes an die Akzeptorstelle des Ribosomen-mRNA-Komplexes blockiert (FRANKLIN, 1963; CONNAMACHER & MANDEL, 1965; SUZUKA et al., 1966). Folglich wird der Einbau der Aminosäuren in die Peptidkette verhindert und die Protein-Biosynthese unterbrochen (ARONSON, 1980; SHAW & RUBIN, 1986). In eukaryoten Zellen wird die zytoplasmazelluläre Protein-Biosynthese deutlich weniger gestört als bei Bakterien (FRANKLIN, 1963). Dies ist durch eine geringere Affinität der Tetrazykline zu eukaryoten Ribosomen zu erklären. Doch auch bei diesen kommt es zu einer gewissen Hemmung der Protein-Synthese und wird als so genannter

„antianaboler Effekt“ beschrieben (RIVIERE & SPOO, 2001). ALBERT und REES (1956) gaben zu bedenken, dass die Chelation von Metallionen in der Bakterienzelle ein ergänzender Mechanismus der antimikrobiellen Wirkung der Tetrazykline sein könnte.

4. Pharmakokinetik

Doxycyclin zeichnet sich durch eine gute Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt aus (RIVIERE & SPOO, 2001). Es wird aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit nach oraler Aufnahme schnell und nahezu vollständig (90 – 95 %) aus dem oberen Gastrointestinaltrakt absorbiert (CUNHA et al., 1982; SHAW & RUBIN, 1986; RIOND & RIVIERE, 1988). Andere Tetrazykline werden, wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, im Vergleich dazu weniger effektiv (25 – 80 %) enteral aufgenommen (CUNHA et al., 1982).

Tabelle 1: Enterale Absorption von verschiedenen Tetrazyklinen (nach CUNHA et al., 1982)

Tetrazyklin-Vertreter	Prozentuale enterale Absorption
Doxycyclin	93
Tetracyclin	77 – 80
Demethylchlortetracyclin	66
Methacyclin	58
Oxytetracyclin	58
Chlortetracyclin	25 – 30

Maximale Doxycyclin-Serumkonzentrationen werden zwei bis drei Stunden nach der oralen Aufnahme erreicht (ROSENBLATT et al., 1966). RIOND und Mitarbeiter (1990) konnten die, in Tabelle 2 enthaltenen, Serumkonzentrationen bei Hunden und Katzen feststellen.

Tabelle 2: Mittlere Doxycyclin-Serumkonzentrationen bei sechs Katzen und sechs Hunden nach einer einmaligen intravenösen Injektion von 5 mg/kg Doxycyclin (nach RIOND et al., 1990)

Entnahmezeitpunkt nach Injektion (in Stunden)	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	
	Katzen	Hunde
0,17	22,89 \pm 1,63	11,56 \pm 1,09
0,33	17,41 \pm 1,44	8,58 \pm 0,96
0,50	15,07 \pm 1,47	7,37 \pm 0,64
1	11,46 \pm 1,56	5,70 \pm 0,57
4	6,85 \pm 1,20	3,35 \pm 0,47
8	4,39 \pm 1,42	1,79 \pm 0,17
20	0,89 \pm 0,36	0,70 \pm 0,13
32	nicht messbar	0,33 \pm 0,14
44	nicht messbar	nicht messbar
56	nicht messbar	nicht messbar
68	nicht messbar	nicht messbar

Die Absorption von Doxycyclin wird durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme weniger beeinträchtigt als die der anderen Tetrazykline. Während die Doxycyclin-Konzentration im Serum bei Nahrungsaufnahme nur wenig verringert wurde (20 %), konnte eine deutlich höhere Reduktion der Tetracyclin-Konzentration (50 %) im Serum festgestellt werden. WELLING und Mitarbeiter (1977) vermuteten daher, dass die gleichzeitige Nahrungsaufnahme keine negativen Auswirkungen auf die therapeutische Wirksamkeit von Doxycyclin hat.

Nach der Absorption werden Tetrazykline tierartlich unterschiedlich an Plasmaproteine gebunden (RIVIERE & SPOO, 2001). RIOND und Mitarbeiter (1990) konnten eine Plasmaproteinbindung von 91,4 % (\pm 0,9) bei Hunden und 98,4 % (\pm 0,2) bei Katzen sowie eine Albuminbindung von 53,9 % (\pm 5,2) bei Hunden und von 76,5 % (\pm 2,6) bei Katzen feststellen.

Seine hohe Lipidlöslichkeit erlaubt es dem Doxycyclin biologische Membranen zu überwinden. Daher ist die Distribution in die meisten Organe ausgesprochen gut. BARZA und Mitarbeiter (1975) verglichen in einer Studie an Hunden

Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin und Oxytetracyclin hinsichtlich ihrer Anreicherung in verschiedenen Organgeweben oder Körperflüssigkeiten. In Tabelle 3 sind die Konzentrationsgradienten der getesteten Tetrazykline in den verschiedenen Organen zusammengefasst (BARZA et al., 1975).

Tabelle 3: Vergleich der Konzentrationsgradienten der Tetrazykline in den verschiedenen Organgeweben und Körperflüssigkeiten (nach BARZA et al., 1975)

Gewebe oder Körperflüssigkeit	Gewebe-Serum-Quotient *			
	Minocyclin	Doxycyclin	Tetracyclin	Oxytetracyclin
Niere (Rinde)	14	36	32	7
Niere (Mark)	11	25	26	9
Urin	2,5	21	84	41
Leber	15	25	18	9
Galle	96	95	32	15
Ileum	8	16	14	4
Cerebrospinalflüssigkeit	1,0	1,2	< 0,3	< 0,1
Gehirn	2,8	1,3	< 0,3	< 0,1
Kammerwasser	0,7	1,4	< 0,3	< 0,1
Glaskörperflüssigkeit	0,7	2,0	< 0,3	< 0,1

* Gradient entspricht der Konzentration in Gewebe oder Flüssigkeit dividiert durch die Konzentration an freiem Arzneimittel im Serum

Tetrazykline unterliegen mit Ausnahme von Doxycyclin und Minocyclin kaum einer Biotransformation im Körper (SHAW & RUBIN, 1986). Lange Zeit wurde vermutet, dass Doxycyclin im Körper nicht verstoffwechselt würde. Erst 1983 gelang es, bei Mäusen, Ratten und Menschen Doxycyclin-Metaboliten in Organen und im Urin nachzuweisen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass Doxycyclin zu 5 – 10 % verstoffwechselt wird und dass eine gleichzeitige Medikation mit

Phenobarbital diesen Anteil noch erhöht (SHAW & RUBIN, 1986). Es ist bekannt, dass es bei der Therapie mit Phenobarbital zur Induktion gemischt-funktioneller Oxidasen kommt (ARONSON, 1980). Auch eine zeitgleiche Gabe von Barbituraten oder Antiepileptika (Carbamazepin oder Diphenylhydantoin) führte beim Menschen zu einer verkürzten Doxycyclin-Eliminationshalbwertszeit. Als Ursache wurde eine Induktion von hepatischen Enzymen vermutet (NEUVONEN & PENTILLÄ, 1974; PENTILLÄ et al., 1974; NEUVONEN et al., 1975). Die Biotransformation von Doxycyclin scheint in der Leber durch die induzierbare Konjugation an Glukuronsäure (Glukuronidierung) stattzufinden (NEUVONEN et al., 1975).

Die Exkretion der Tetrazykline findet zu 60 % über eine glomeruläre Filtration und zu 40 % über eine fäkale Elimination statt (RIVIERE & SPOO, 2001). Beim Doxycyclin scheint dies jedoch nicht zuzutreffen. In einer Studie bei Hunden schieden diese ungefähr 25 % mit dem Urin und 75 % mit den Faezes aus (SCHACH VON WITTENAU & TWOMEY, 1971). Um die genauen Exkretionswege des Doxycyclins aufzuklären wurde von WHELTON und Mitarbeitern (1974) eine Studie an Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Exkretion im Wesentlichen im oberen Gastrointestinaltrakt stattfand. In den Faezes wurden annähernd 78 % der verabreichten Medikamentendosis gefunden (WHELTON et al., 1974). Somit kann Doxycyclin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in der normalen Dosis eingesetzt werden, ohne dass das Risiko einer Akkumulation mit Erreichen toxischer Konzentrationen besteht (CUNHA et al., 1982). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Doxycyclin daher das Tetrazyklin der Wahl (SHAW & RUBIN, 1986).

5. Indikationen bei Hund und Katze

Tetrazykline sind Breitspektrum-Antibiotika und hemmen das Wachstum vieler gram-positiver und gram-negativer Bakterien, Protozoen und intrazellulären Organismen wie Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien (RIVIERE & SPOO, 2001). Ihre gute Wirkung gegen Rickettsien, Chlamydien, Ehrlichien und manche Mykoplasmenspezies machen sie zum Arzneimittel der Wahl bei Infektionen mit diesen Erregern (PRESCOTT, 2000). Bei nachgewiesener Beteiligung von Mykoplasmen bei der kaninen infektiösen Tracheobronchitis wird die Therapie

mit Doxycyclin empfohlen (ETTINGER & KANTROWITZ, 2005). In klinischen Therapie-Studien konnten mit Doxycyclin sehr gute Ergebnisse bei der Therapie der Leptospirose erzielt werden (VAN DE MAELE et al., 2008). Des Weiteren wurde eine gute Wirksamkeit gegen *Anaplasma phagocytophilum* (GRANICK et al., 2009; SCHAARSCHMIDT-KIENER et al., 2009), kanine und feline *Bartonella henselae*-Infektionen (KORDICK et al., 1997; MORALES et al., 2007), Infektionen mit hämotrophen Mykoplasmen (*Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemocanis*, *Candidatus M. haemominutum*) (MESSICK, 2003), Infektionen mit *Chlamydophila felis* (GRUFFYDD-JONES et al., 2009) und *Bordetella bronchiseptica* (EGBERINK et al., 2009) bei Katzen, der kaninen Ehrlichiose (SCHAEFER et al., 2008), Borreliose (LITTMAN et al., 2006), Brucellose (LEDBETTER et al., 2009) sowie des Rocky Mountain Spotted Fever (LABRUNA, et al., 2009) nachgewiesen.

6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen können potentiell bei allen Tetrazyklinen auftreten. Je nachdem um welchen Vertreter der Stoffklasse es sich handelt, können diese Unterschiede in Schweregrad und Ausprägung variieren (RIOND & RIVIERE, 1988). Bei Tieren werden gastrointestinale Beschwerden als häufigste Nebenwirkungen benannt (WILKINSON, 1968; RIVIERE & SPOO, 2002). Bei Katzen werden als Tetrazyklin-assoziierte Nebenwirkungen meistens Anorexie und Fieber beschrieben (KAUFMANN & GREENE, 1993).

6.1. Gastrointestinale Beschwerden

Sowohl in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin treten regelmäßig gastrointestinale Nebenwirkungen unter Tetrazyklin-Therapie auf (CUNHA et al., 1982; RIVIERE & SPOO, 2001). Hierbei sind vornehmlich Beschwerden des oberen Gastrointestinaltrakts und nur vereinzelt Dickdarmdurchfälle von Bedeutung (CUNHA et al., 1982; RIOND & RIVIERE, 1988).

6.1.1. Klinische Befunde

Zu den am häufigsten aufgeführten Nebenwirkungen der Tetrazykline bei Tieren zählen gastrointestinale Beschwerden wie Anorexie, Übelkeit, Vomitus, Diarrhoe, Stomatitis und Kolik, teilweise mit einem gestörten Allgemeinbefinden und Fieber, welche insbesondere nach oraler Verabreichung auftreten (WILKINSON,

1968; BARTLETT et al., 1975). Während Katzen in einer Studie von WILKINSON (1968) meist unter gastrointestinalen Störungen litten, tolerierten Hunde Tetracyclin und Oxytetracyclin problemlos.

6.1.2. Pathophysiologie

ARONSON (1980) vermutet eine direkte Schleimhautreizung, eine Veränderung der mikrobiellen Flora im Magen-Darm-Trakt oder beide Mechanismen zusammen als Auslöser der gastrointestinalen Symptome. Bei Tetrazyklinen ist eine direkte toxische Wirkung auf die Darmwand, genauer auf das retikuläre Stroma und das Epithel der Darmschleimhaut, bekannt. Infolge der Schädigung des Darmepithels, welches eine Schutzfunktion ausübt, können Bakterien und Pilze leichter in den Organismus eindringen. Da außerdem die normale Darmflora gehemmt wird, vermehren sich resistente Bakterien rasch und führen so zu Superinfektionen (OPPERBECK, 1971; BARTLETT et al., 1975). In verschiedenen Studien zeigt sich, dass Doxycyclin einen geringeren Einfluss auf die physiologische intestinale bakterielle Mikroflora nimmt als andere Tetrazykline (HINTON, 1970; BARTLETT et al., 1975; ARONSON, 1980). Diese Beobachtung wird durch pharmakokinetische Besonderheiten dieses Arzneimittels erklärt (CUNHA et al., 1982; RIOND & RIVIERE, 1988). Nach oraler Einnahme wird Doxycyclin aus dem oberen Gastrointestinaltrakt vollständig resorbiert (SCHACH VON WITTENAU & TWOMEY, 1971). Daher treten vornehmlich Beschwerden durch Reizung des oberen Gastrointestinaltrakts auf, welche sich in Übelkeit, Vomitus und abdominalen Schmerzen äußern (CUNHA et al., 1982; RIOND & RIVIERE, 1988). Nur vereinzelt kommt es zu Dickdarmdurchfällen, welche vermutlich durch Darmschleimhautentzündungen infolge bakterieller Toxinfreisetzung verursacht werden (CUNHA et al., 1982; RIOND & RIVIERE, 1988). Nach biliärer Sekretion wird Doxycyclin entweder in Form einer konjugierten Verbindung oder in Form eines stabilen Komplexes irreversibel an die Faeces gebunden, so dass es dann bakteriologisch inaktiv ist und keinen Effekt auf die physiologische Gastrointestinalflora mehr ausüben kann (SCHACH VON WITTENAU & TWOMEY, 1971). Da Doxycyclin im Darm weitgehend biologisch inaktiv ist, vermutete ARONSON (1980), dass dieses Tetrazyklin bei Katzen dadurch verträglicher sein könnte. Es gibt allerdings keine Studien an Katzen, in denen neuere Tetrazykline im Hinblick auf Nebenwirkungen untersucht wurden.

6.1.3. Prophylaktische Maßnahmen

Die Tatsache, dass die Absorption von Doxycyclin durch die gleichzeitige Verabreichung von Nahrungsmitteln nicht gestört wird (WELLING et al., 1977) könnte bei der Reduktion der Prävalenz gastrointestinaler Symptome von Vorteil sein. Tatsächlich kam es zu einer Linderung dieser Nebenwirkungen wenn Doxycyclin zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wurde (CUNHA, et al., 1982).

6.2. Ösophagus-Strikturen und Ösophagitis

BOKEY und HUGH (1975) beschrieben erstmals eine Doxycyclin-induzierte Ösophagus-Ulzeration bei einer Frau. Seitdem sind aus der Humanmedizin zahlreiche Fälle von Tetrazyklin-induzierten Ösophagus-Schädigungen, insbesondere bei der Anwendung von Doxycyclin, bekannt geworden (CROWSON et al., 1976; SCHNEIDER, 1977; GIGER et al., 1978; O'MEARA & MAJ, 1980; AMENDOLA & SPERA, 1985; DELPRE et al., 1989; BILLER et al., 1992; TANKURT et al., 1995; KADAYIFCI et al., 2004; KINZEL et al., 2004; SEGELNICK & WEINBERG, 2008). In einer retrospektiven Studie berichtete KIKENDALL (1999) in einem Zeitraum von 1960 bis 1997 von insgesamt 979 durch verschiedene Medikamente induzierte Ösophagus-Entzündungen. Davon wurden 268 Fälle durch die Einnahme von Doxycyclin hervorgerufen.

Nach schweren Ösophagus-Entzündungen kann es zur ösophagealen Strikturbildung kommen. Dehnt sich eine Ösophagitis bis in die *Lamina propria mucosae* und *Lamina muscularis mucosae* aus, kommt es zu einer Regeneration durch fibroblastische Proliferation und Kontraktion, was in einer Strikturbildung resultiert. In der Regel zwei bis 14 Tage nach Beginn der Ösophagitis treten bei Katzen Symptome einer Ösophagus-Strikturen wie Regurgitation (meist unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme), Dysphagie und langfristig Gewichtsverlust auf (PEARSON et al., 1978; HARAI et al., 1995; MELENDEZ et al., 2000; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005).

Ösophagus-Entzündungen und Strikturen stellen seltene Komplikationen bei Katzen dar (BURK et al., 1987; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002). Die Hauptursachen einer Traumatisierung der Ösophagus-Schleimhaut sind ein Reflux von Mageninhalt unter Allgemeinanästhesie oder durch Dysfunktion des

Ösophagusphinkters, persistierendes Erbrechen, Fremdkörper, Verbrennungen, Bestrahlung und Ingestion ätzender Substanzen (PEARSON et al., 1978; HARAI et al., 1995; MELENDEZ et al., 2000; GALATOS et al., 2001; LEIB et al., 2001; WESTFALL et al., 2001; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005). Bei Katzen konnten jedoch auch oral verabreichte Medikamente als Auslöser einer Ösophagitis identifiziert werden (CARLBORG et al., 1983; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002). Vor allem oral verabreichte Tetrazykline, insbesondere Doxycyclin, scheinen das Risiko für die Entwicklung einer Ösophagitis, und somit von Ösophagus-Strikturen, bei Katzen zu erhöhen (MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002).

Bei Hunden wurden bisher keine Doxycyclin-induzierten Ösophagus-Schädigungen beschrieben. Der Grund hierfür ist vermutlich die tierartlich unterschiedliche strukturelle und funktionelle Beschaffenheit des Ösophagus, die zum einen das Zurückbleiben des Arzneimittels im Ösophagus unwahrscheinlicher, zum anderen die Mukosa weniger anfällig gegenüber schädlichen Einwirkungen macht. Auch der seltenere Einsatz von Doxycyclin bei Hunden wurde als mögliche Erklärung in Betracht gezogen. Zuletzt dürfte auch die leichtere Verabreichung der Tabletten mit dem Futter bei Hunden im Gegensatz zu Katzen eine Rolle spielen (GERMAN et al., 2005).

6.2.1. Klinische Befunde

Bisher gibt es neun publizierte Fallberichte von Doxycyclin-induzierten Ösophagus-Strikturen bei Katzen (MELENDEZ et al., 2000; LEIB et al., 2001; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005). Klinisch fielen diese Katzen durch Regurgitieren, Vomitus, Dysphagie, Gewichtsverlust und Apathie auf (HARAI et al., 1995; MELENDEZ et al., 2000; LEIB et al., 2001; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005).

Die Diagnose einer Ösophagus-Strikturen wird durch Röntgenaufnahmen mit Kontrastmittel oder durch eine endoskopische Untersuchung der Speiseröhre gestellt. Die röntgenologische Untersuchung ist die beste Methode um die Anzahl, Lokalisation und Länge der Strikturen zu ermitteln. Eine komplette endoskopische Beurteilung des Ösophagus ist manchmal nicht möglich, wenn der Durchmesser der Strikturen eine Passage des Endoskops unmöglich macht. Allerdings hat die Endoskopie den Vorteil der Evaluierung der Schleimhautbeschaffenheit und kann

zur therapeutischen Ballondilatation der Strikturen unter Sichtkontrolle genutzt werden. Optimal wäre die Durchführung beider Untersuchungsmethoden, um ergänzende Befunde zu kombinieren (HARAI et al., 1995).

Bei den publizierten Fallberichten konnten endoskopisch eine Ösophagitis und Strikturen im Bereich des Brusteinganges, der Herzbasis oder des kaudalen Brustteils des Ösophagus festgestellt werden (MELENDEZ et al., 2000; GERMAN et al., 2005). Bei einer Katze war die endoskopische Untersuchung aufgrund der Enge der Strikturen nicht möglich. Bei einer nachfolgenden Röntgenuntersuchung mit Bariumsulfat zeigten sich multiple Strikturen, die über die gesamte Länge des Ösophagus verteilt waren (MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002).

Bei der histopathologischen Untersuchung von Ösophagusproben betroffener Katzen erhoben GERMAN und Mitarbeiter (2005) folgende Befunde: In der an die Läsion angrenzenden Gewebeprobe war die *Lamina muscularis mucosae* intakt, und in der *Lamina propria mucosae* konnte eine moderate Infiltration mit vorwiegend lymphoiden Entzündungszellen gefunden werden. Am Rand der Läsion konnte eine Epithelhyperplasie festgestellt werden. Im Zentrum der Läsion befand sich ein flaches Epithel und eine durch Bindegewebe ersetzte *Lamina muscularis mucosae*, welche durch eine gemischte Population von Entzündungszellen infiltriert war (GERMAN et al., 2005).

6.2.2. Pathophysiologie

Als Hauptfaktor für die Bildung von Ösophagus-Ulzerationen wurde von BOKEY und HUGH (1975) der stark saure pH-Wert der Tetrazyklin-Lösungen vermutet. Spätere Untersuchungen stellten vielmehr ein multifaktorielles Geschehen bei der Entstehung von Doxycyclin-induzierten Ösophagus-Ulzera in den Vordergrund (BILLER et al., 1992). Ein Einfluss wurde der Azidität (CARLBORG et al., 1983) und der Löslichkeit der Zubereitung, der Verweildauer des Arzneimittels im Ösophagus, der Fähigkeit des Doxycyclins, sich in den epithelialen Zellen des Ösophagus anzureichern (GIGER et al., 1978) und dem Alter der Kapseln (CHANDY & ROLSTON, 1987) zugesprochen.

Die meisten Autoren postulieren, dass der Hauptfaktor für das ulzerogene Potential des Doxycyclins (und der anderen Tetrazykline) die Azidität seiner Lösung sei (BOKEY & HUGH, 1975; CROWSON et al., 1976; SCHNEIDER,

1977; GIGER et al, 1978; CARLBORG & DENSERT, 1980; LANZA, 1988; GERMAN et al., 2005). Die Aziditäten der verschiedenen Tetrazyklin-Lösungen unterscheiden sich jedoch erheblich voneinander und hängen vom Tetrazyklin-Vertreter und seinen Salzen ab (LANZA, 1988). Doxycyclin-Hyclat oder -Hydrochlorid weist in gelöster Form einen stark sauren pH-Wert von 2,0 bis 3,0 auf, während Doxycyclin-Monohydrat eine vergleichsweise geringere Azidität besitzt und einen pH-Wert von 5,0 bis 6,5 zeigt (BOKEY & HUGH, 1975; CROWSON et al., 1976; CARLBORG et al., 1983). Doxycyclin-Monohydrat führte in Studien an Labortieren seltener zu Ulzera als das Hydrochlorid- oder Hyclat-Salz (LANZA, 1988). Auch aus der Humanmedizin wurde berichtet, dass die Therapie mit Doxycyclin-Monohydrat seltener mit der Entstehung von Ösophagus-Ulzera verbunden war (LANZA, 1988) und Doxycyclin-Hyclat in Tabletten- oder Kapsel-Form am häufigsten Ösophagus-Läsionen verursachte (CARLBORG et al., 1983). Um dieses Risiko zu senken, wurde von der Firma Pfizer die damals neue Zubereitung als Monohydrat eingeführt (CARLBORG et al., 1983). CARLBORG und FARMER (1983) führten Versuche an Katzen durch, um das ulzerogene Potential des Doxycyclin-Monohydrats zu ermitteln und mit dem des Doxycyclin-Hyclats aus früheren Studien zu vergleichen. Dabei wies Doxycyclin-Monohydrat ein geringeres ulzerogenes Potential auf als Doxycyclin-Hyclat. In dieser Studie zeigte lediglich eine der zwölf Katzen eine Ösophagus-Ulzeration durch Doxycyclin-Monohydrat. Die Autoren erklärten dies zum einen damit, dass Doxycyclin-Monohydrat in wässriger Lösung einen pH-Wert von 5 bis 6 besitzt, während der des Hyclats bei einem pH-Wert von 2 bis 3 liegt.

Als weitere Erklärung wird von CARLBORG und FARMER (1983) die von BOGARDUS & BLACKWOOD (1979) nachgewiesene langsamere Löslichkeit des Monohydrats im neutralen Milieu (wie es im Ösophagus vorhanden ist) im Vergleich zum Hydrochlorid oder Hyclat angegeben. Bei einem gastro-ösophagealen Säurereflux spielt dieser „Schutzmechanismus“ jedoch keine Rolle mehr. CARLBORG und FARMER vermuteten daher, dass bei der einzelnen Katze, die in ihrer Studie ösophageale Ulzera entwickelte, ein Säurereflux vorgelegen hatte. In ihrer Studie konnten die beiden Autoren folglich beweisen, dass Doxycyclin-Monohydrat bei Katzen ein signifikant geringeres ulzerogenes Potential besaß als die Doxycyclin-Hyclat-Präparate. Auch CARLBORG und

DENSERT (1980) vermuteten, dass die Azidität der Tetrazykline nicht der alleinige Pathomechanismus sei, sondern vielmehr eine schnelle Löslichkeit dieser Arzneimittel erst eine Wirkung der Azidität auf die Ösophagusschleimhaut möglich macht.

WESTFALL und Mitarbeiter (2001) vermuteten, dass das Risiko für das Verweilen von Tabletten und Kapseln im Ösophagus und damit das Risiko für eine Ösophagus-Entzündung und -Strikturen bei kranken, dehydrierten und geschwächten Katzen, die Medikamente oral erhalten, höher sei. In experimentellen Studien schädigen Doxycyclin-Kapseln den Ösophagus stärker als Doxycyclin-Tabletten. Dies wird vermutlich durch die längere Verweildauer und nachfolgende Schleimhautadhäsion im Ösophagus verursacht (CARLBORG & DENSERT, 1980; CARLBORG et al., 1983; PERKINS et al., 1994; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002). Bei Feuchtigkeit wird die hygroskopische Hartgelatine-Kapsel klebrig und bleibt leicht an der Schleimhaut des Ösophagus haften, wodurch es zur lokalen Auflösung kommt (CARLBORG & DENSERT, 1980; GRAHAM et al., 2000). Eine Beschichtung der Kapseln würde das Risiko der Adhäsion an der Ösophagus-Schleimhaut vermindern und könnte so von Vorteil sein (GRAHAM et al., 2000). Es kann jedoch auch bei Tablettengabe zu einer Adhäsion kommen (SHIROMA & ANDERSON, 1999; GRAHAM et al., 2000). Eine verlängerte Verweildauer im Ösophagus ist insofern problematisch, da es zur Auflösung im Ösophagus und somit zu einer verlängerten Exposition der Mukosa gegenüber dem Wirkstoff kommt. In einer experimentellen Studie an Katzen wollten GRAHAM und Mitarbeiter (2000) die ösophagealen Passagezeiten von Kapseln evaluieren und die Häufigkeit von verlängerten Passagezeiten oder Schleimhautadhäsionen in der Speiseröhre erfassen. Es kam bei neun von zwölf Katzen mindestens einmal im Verlauf einer Schluckpassage zu einer Adhäsion. Bei vier der Katzen erreichte bei keinem der drei Versuche die Kapsel den Magen, was auf ein individuell unterschiedliches Risiko schließen lässt. Die Kapseln steckten bei diesen drei Tieren im mittleren zervikalen Bereich des Ösophagus fest. Nach Beendigung der Schluckstudie bekamen diese Katzen eine kleine Menge Futter zum Fressen, wodurch die Kapseln in den Magen weiterbefördert wurden (GRAHAM et al., 2000). Auch WESTFALL und Mitarbeiter (2001) stellten fest, dass durch die gleichzeitige Gabe von Futter oder einem Wasserbolus die Verweildauer von Kapseln und

Tabletten im Ösophagus deutlich verringert werden konnte. Bei Katzen, die zusätzlich Wasser erhielten, erreichten 90 % der Tabletten den Magen nach 30 Sekunden und 100 % der Tabletten den Magen nach 90 Sekunden. Hingegen waren bei Katzen, denen Tabletten ohne Wasser verabreicht wurden, 93,3 % der Tabletten nach 90 Sekunden noch nicht im Magen angelangt. Bei den Katzen, die ihre Kapseln zusammen mit Wasser erhielten, erreichten 100 % der Kapseln nach 60 Sekunden den Magen. Bei Tieren, die nur Kapseln erhielten, erreichten bei 16,7 % die Kapseln den Magen nach 30 Sekunden, jedoch befanden sich nach über 300 Sekunden immer noch bei 83,3 % der Katzen Kapseln im Ösophagus. Entgegen Berichten anderer Autoren schien bei WESTFALL und Mitarbeitern (2001) die Transit-Zeit für Kapseln kürzer als für Tabletten zu sein. Die Autoren erklärten dies damit, dass die Kapseln nach den Tabletten getestet wurden und somit alle Katzen zuvor bereits Wasser erhalten hatten, was die sekundäre Ösophagus-Peristaltik aktiviert haben könnte (WESTFALL et al., 2001).

Als weiterer Pathomechanismus wird die durch GIGER und Mitarbeiter (1978) mittels Fluoreszenzmikroskop nachgewiesene Akkumulation von Doxycyclin in der Basalzellschicht des Ösophagus von Ratten aufgeführt. Vermutlich kommt es dadurch zu einer Hemmung der Protein-Biosynthese und zur zellulären Degeneration. Da die Basalzellschicht für den Zellnachschiebung ausschlaggebend ist, könnte eine spezifische Schädigung der Basalzellen zum Zerfall des Epithels und anschließend zur Ulkusbildung führen (GIGER et al., 1978). BANISAEED und Mitarbeiter (2003) fanden bei zwei Menschen endoskopische und histopathologische Veränderungen, die diese Hypothese untermauern. Bei der endoskopischen Untersuchung konnte in beiden Fällen eine einzelne, teilweise umschriebene Ösophagus-Läsion mit einer erhabenen, wellenförmigen, gelb-grünlichen Oberfläche dargestellt werden. Lichtmikroskopisch zeigte sich im Biopsiematerial eine diffuse, schwere Schädigung der Basalzellschicht des Plattenepithels, verbunden mit einer hochgradigen neutrophilen Infiltration. Die vakuoläre Degeneration der Basalzellschicht führte zum Anheben der darüber liegenden intakt gebliebenen Epithelschichten. Weiterhin konnte eine klumpige Veränderung an der Epitheloberfläche beobachtet werden, ohne dass eine oberflächliche Ulzeration auftrat. Im Fluoreszenzmikroskop konnte eine schwache gelblich-grüne Autofluoreszenz festgestellt werden. Die Befunde deuten das Vorhandensein von Tetracyclinen im betroffenen Epithel an. Die beobachtete

diffuse Degeneration der Basalzellschicht und die „verschonten“ oberen Epithelschichten bekräftigten die Theorie von GIGER und Mitarbeitern (1978), dass sich Doxycyclin sich in der Basalzellschicht des Plattenepithels anreichern und dort zur Degeneration führen kann (BANISAEED et al., 2003).

CHANDY und ROLSTON (1987) zeigten, dass ein bis fünf Jahre alte, bei Raumtemperatur gelagerte, Doxycyclin-Kapseln sich signifikant schneller auflösten als neue Kapseln. Ein im Modellversuch erniedrigter pH-Wert (um einen Reflux von Magensäure zu imitieren) beschleunigte diesen Prozess erheblich. Daher vermuteten die Autoren, dass das Alter der Kapseln einen weiteren prädisponierenden Faktor für die Doxycyclin-induzierte Schleimhautschädigung darstellen könnte.

6.2.3. Prophylaktische Maßnahmen

Um Ösophagus-Läsionen zu vermeiden, sollte Doxycyclin stets zusammen mit Futter oder Wasser verabreicht werden (GRAHAM et al., 2000; MELENDEZ et al., 2000; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002). Das Anheben von Kopf und Nacken könnte zusätzlich hilfreich sein, um das Risiko für eine Schleimhautadhäsion zu reduzieren (GRAHAM et al., 2000). Während der Therapiedauer sollten die Besitzer auf Dysphagie, starke Salivation, Inappetenz und Regurgitieren achten. Sollte eines dieser Symptome auftreten, müsste die Doxycyclin-Therapie beendet und gegebenenfalls mit einer Ösophagitis-Therapie (Sucralfat, Prokinetika (Metoclopramid, Cisaprid), H₂-Rezeptor-Antagonisten) begonnen werden (MELENDEZ et al., 2000). Des Weiteren sollte über eine Endoskopie und eine Kontrastmittel-Röntgenaufnahme nachgedacht werden, um eine Ösophagitis und potentielle Strikturbildung beurteilen zu können (MELENDEZ et al., 2000).

6.2.4. Therapeutische Maßnahmen

Therapeutisch kann einer benignen Ösophagus-Strikture mit einer endoskopisch unterstützten Ballonierung begegnet werden. In verschiedenen Fallbeschreibungen waren zwar häufig mehrere Sitzungen erforderlich, jedoch kam es danach in den meisten Fällen zu einer deutlichen Besserung der Symptome bis hin zur Symptombefreiheit (PEARSON et al., 1978; HARAI et al., 1995; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005). Beschriebene Komplikationen der Ballonierung stellen Blutungen,

Schleimhauteinrisse und Ösophagusperforationen dar. Bei HARAI und Mitarbeitern (1995) kam es bei allen Patienten zu milden Blutungen. Eine Transfusion war jedoch bei keinem Tier erforderlich. Bei einer Katze trat in dieser Publikation eine Ösophagusperforation auf. Diese Katze wies jedoch die engste Strikture mit nur 1 mm Durchmesser auf. Insgesamt tolerierten die meisten Patienten die Dilatation jedoch sehr gut und nahmen oft innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung wieder selbständig Futter auf. Daher ist die endoskopisch kontrollierte Ballondilatation eine effektive und relativ sichere Methode, um ösophageale Strikturen zu therapieren (HARAI et al., 1995).

6.3. Hepatotoxizität

In der Humanmedizin wurde in vielen Publikationen über Tetrazyklin-induzierte Hepatopathien, vor allem bei Frauen und hier insbesondere im letzten Drittel der Schwangerschaft berichtet (LEPPER et al., 1951a; YESNER & KUNKEL, 1951; SCHULTZ et al., 1963; WHALLEY et al., 1964; WRUBLE et al., 1965; PETERS et al., 1967; BÖCKER et al., 1982; LIENART et al., 1992). Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung tritt meist bei der Anwendung von hohen Tetrazyklin-Dosierungen (> 2 g/Tag) auf. Eine Tetrazyklin-induzierte fettige Degeneration der Hepatozyten geht in der Regel mit einer hohen Mortalitätsrate von ungefähr 75 % einher (LIENART et al., 1992). Auch in der Veterinärmedizin gibt es zahlreiche Fallberichte über Tetrazyklin-induzierte Hepatopathien (LEPPER et al., 1951b; DELAHUNT et al., 1967; DE JONGE, 1973; BREEN et al., 1975; BÖCKER et al., 1982; KAUFMANN & GREENE, 1993).

6.3.1. Klinische, labordiagnostische und histologische Befunde

In humanmedizinischen Studien wiesen die Lebern der, oftmals ikterischen, Patienten mit Tetrazyklin-induzierten Hepatopathien makroskopisch eine vergrößerte, aufgehellte, gelb bis bräunlich-gelbe Farbe auf und waren von weicher Konsistenz (LEPPER et al., 1951a; SCHULTZ et al., 1963; WHALLEY et al., 1964; WRUBLE, 1965; PETERS et al., 1967). Histologisch lag vor allem im zentrolobulären Bereich eine feintropfige fettige Degeneration vor (LEPPER et al., 1951a; YESNER & KUNKEL, 1951; WHALLEY et al., 1964; PETERS et al., 1967), welche sich teilweise über den gesamten Bereich der Leberläppchen ausdehnte (SCHULTZ et al., 1963; WRUBLE, 1965; DE JONGE, 1973). Es konnten keine Anzeichen für eine Nekrose, entzündliche Veränderungen oder eine

Cholestase gefunden werden (SCHULTZ et al., 1963).

In der Veterinärmedizin gibt es ebenfalls einige Berichte über Tetrazyklin-induzierte Hepatopathien bei Hunden und Katzen. LEPPER und Mitarbeiter (1951b) konnten an drei Hunden, die mit Chlortetracyclin behandelt wurden, histologisch eine Vakuolisierung, welche auf die zentrale Hälfte jedes Leberläppchens beschränkt war, beobachten. Drei Tage nach Therapieende war bereits eine deutliche Abnahme der Vakuolisierung zu verzeichnen. Eine Woche später war die Leberstruktur beinahe wieder vollständig hergestellt.

Bei toxikologischen Studien mit Doxycyclin-Verabreichung bei Hunden konnte bei Dosierungen von 250 mg/kg/Tag oral über mehr als zwei Wochen eine hepatische Dysfunktion beobachtet werden. Diese Nebenwirkung wurde den hohen Arzneimittelkonzentrationen in der Gallenflüssigkeit zugeordnet, wobei nach 21 Tagen keine Veränderungen mehr nachweisbar waren (DELAHUNT et al., 1967).

KAUFMANN und GREENE publizierten 1993 den Fallbericht einer Katze, die aufgrund eines Hämobartonelloseverdachts zehn Tage lang Tetracyclin oral erhalten hatte (22 mg/kg, alle 8 Stunden). Am vierten Behandlungstag war die Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT) der nun anorektischen Katze von 36 IU/l vor Therapie auf 265 IU/l angestiegen (Referenzbereich: 10 – 60 IU/l). Nach Beendigung der Therapie konnten am Tag 10 Aktivitäten von 1018 IU/l gemessen und ein hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden festgestellt werden. Die ALT-Aktivitäten lagen am Tag 15 bei 560 IU/l, am Tag 23 bei 106 IU/l und am Tag 55 mit 48 IU/l wieder im Referenzbereich. Das Allgemeinbefinden des Tieres hatte sich normalisiert und es zeigte wieder eine gute Futteraufnahme (KAUFMANN & GREENE, 1993).

6.3.2. Pathophysiologie

Feintropfige fettige Hepatozytendegenerationen treten auch bei anderen Arzneimitteln auf, die gezielt die β -Oxidation in den Mitochondrien der Leber hemmen (FRÉNEAUX et al., 1988). Mehrere Autoren vermuteten, dass ein Pathomechanismus der Tetrazyklin-induzierten feintropfigen fettigen Degeneration eine Hemmung der mitochondrialen β -Oxidation mit daraus folgender Akkumulation von freien Fettsäuren (FS) und Triglyceriden (TGL) sei (BRODY et al., 1954; FRÉNEAUX et al., 1988). FRÉNEAUX und Mitarbeiter (1988) konnten *in vitro* eine reversible Hemmung der mitochondrialen

β -Oxidation in Mäuse-Hepatozyten nachweisen. Bei humanen Hepatozyten war diese Hemmung sogar noch stärker ausgeprägt (FRÉNEAUX et al., 1988). Weiterhin wurde eine Tetrazyklin-induzierte reversible Hemmung des Citratzyklus, insbesondere der Succinat-Dehydrogenase beobachtet (VAN METER & OLESON, 1951; ZIMMERMANN & HUMOLLER, 1953; FRÉNEAUX et al., 1988). Die Autoren vermuten, dass *in vivo* zumindest eine partielle Inhibition dieser beiden Stoffwechselsysteme vorliegen könnte, da sie nach Tetracyclin-Gabe eine erhöhte hepatische Konzentration der Ausgangsprodukte (freie FS) und Zwischenprodukte (Ketonkörper) dieser Stoffwechselvorgänge feststellen konnten. Durch die hohen Konzentrationen an FS könnte es zur vermehrten Veresterung und Akkumulation von TGL kommen (FRÉNEAUX et al., 1988). Außerdem sind freie FS durch die Entkopplung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung wie auch ihre Endprodukte der mikrosomalen ω -Oxidation, so genannte Dicarbonsäuren, für Mitochondrien toxisch (PASSI et al., 1984; ROTTENBERG & HASHIMOTO, 1986). Laut PASSI und Mitarbeitern (1984) hemmen sie die Zellatmung. ROTTENBERG und HASHIMOTO (1986) berichteten, dass freie FS die mitochondriale oxidative Phosphorylierung entkoppeln. Sie vermuteten, dass dies durch eine Interaktion zwischen FS und einem Membran-gebundenen Protonenüberträger, der eng an die ATPase gebunden ist, geschieht. BREEN und Mitarbeiter (1979) hielten die Hemmung der β -Oxidation als Ursache für die Akkumulation von TGL in den Hepatozyten für unwahrscheinlich, da sie eine verringerte Oxidation von Ölsäure zu Kohlendioxid und Ketonkörpern nur *in vitro* nachweisen konnten. Die Autoren vermuteten, dass stattdessen eine Hemmung des Auswärtstransports der TGL für die Akkumulation der Leber-TGL verantwortlich sei. Auch HANSEN und Mitarbeiter (1968) machten eine verringerte Ausschüttung von Lipoproteinen und damit von TGL aufgrund einer verminderten Apolipoproteinsynthese für die TGL-Akkumulation verantwortlich. Weiterhin wurden auch ein vermehrter Influx von freien FS und eine erhöhte Synthese von TGL in der Leber in Erwägung gezogen. BREEN und Mitarbeiter (1975) konnten jedoch keine vermehrte Aufnahme von freien FS nachweisen. Allerdings stellten auch sie eine scheinbar dosisabhängige TGL-Akkumulation in Ratten-Hepatozyten fest.

Viele Autoren vermuten, dass die Tetrazyklin-induzierte feintropfige fettige Degeneration der Hepatozyten vor allem durch die Inhibition der

zytoplasmatischen Protein-Synthese verursacht wird (HANSEN et al., 1968; DE JONGE, 1973; FRÉNEAUX et al., 1988). Verschiedene Studien zeigen, dass Tetrazykline in hohen Konzentrationen nicht nur die bakterielle oder mitochondriale Protein-Synthese, sondern auch die der 80s-Ribosomen der eukaryoten Zellen beeinflussen. Dadurch wird die zytoplasmatische Protein-Synthese ebenfalls teilweise inhibiert (DE JONGE, 1973). Dies könnte auch zu einer verminderten Apolipoprotein-Synthese und somit zu einer verringerten Ausschüttung von Lipoproteinen und damit von TGL aus der Leber führen (HANSEN et al., 1968; FRÉNEAUX et al., 1988). YEH und SHILS (1966) vermuteten hierbei einen dosisabhängigen Effekt. Im Vergleich zu Oxytetracyclin (Hemmung 10 – 25 %) scheint Doxycyclin (Hemmung 28 – 65 %) die zytoplasmatische Protein-Synthese weit mehr zu beeinträchtigen. Diese höhere Inhibition durch das Doxycyclin erklärten die Autoren durch dessen hohe Lipophilie, welche es ihm ermöglicht, schnell in die Zelle einzudringen (DE JONGE, 1973). LING & MORIN (1971) vermuteten bei der Inhibition der Protein-Synthese einen gehemmten Transport der Aminosäuren, der vermutlich Folge einer Hemmung der Synthese eines Transportproteins ist.

Auch eine Hemmung der oxidativen Phosphorylierung ohne Beeinträchtigung der Sauerstoffaufnahme wurde häufig als Pathomechanismus der Tetrazyklin-induzierten Hepatopathie aufgeführt (LOOMIS, 1950; VAN METER et al., 1952; BRODY et al., 1954; DU BUY & SHOWACRE, 1961; DE JONGE, 1973). Durch den Ausfall dieses energiebereitstellenden Prozesses kommt es zu einem signifikanten Abfall des Energiegehalts des Adenylat-Systems in den Hepatozyten in Form einer verminderten hepatischen ATP-Konzentration (DE JONGE, 1973). Dieser Mechanismus scheint an das Vorhandensein verringerter Magnesium-Ionen (Mg^{2+})-Konzentrationen gekoppelt zu sein. *In vitro* konnte durch Zugabe von Mg^{2+} diese Inhibition aufgehoben werden (VAN METER et al., 1952). Es wurde vermutet, dass die Hemmung der oxidativen Phosphorylierung und auch der β -Oxidation durch Tetrazykline *in vitro* durch ihre Fähigkeit, sich an Mg^{2+} zu binden, erklärt werden kann. Diese Stoffwechselprozesse scheinen von der Konzentration des Mg^{2+} abzuhängen (BRODY et al., 1954). Mg^{2+} stimuliert die Mitochondrien-gebundene Hexokinase. Die Hexokinase zeigt eine Mg^{2+} -Abhängigkeit und fungiert bei der oxidativen Phosphorylierung als „Phosphat-Falle“ (BRODY et al., 1954). Weiterhin gibt es eine spezifische

Oligomycin-sensitive Mg^{2+} -ATPase, welche in Mitochondrienpräparationen aus Herz- und Skelettmuskel nachgewiesen werden konnte (DE JONGE, 1973). DE JONGE (1973) gab zu bedenken, dass die direkte Hemmung der oxidativen Phosphorylierung nur durch hohe Konzentrationen von Tetrazyklinen *in vitro* erreicht werden kann. *In vivo* könne ein solcher Effekt jedoch nur bei sehr geringen Mg^{2+} -Konzentrationen in den Mitochondrien und bei Akkumulation von Tetrazyklinen im betroffenen Gewebe erwartet werden (DE JONGE, 1973). Allerdings zeigten Versuche mit radioaktiv markiertem Tetracyclin, dass das Arzneimittel selektiv an die mikrosomalen Fraktionen von Leber, Nieren und Muskelzellen gebunden wird (SCHULTZ et al., 1963; DE JONGE, 1973). DU BUY und SHOWACRE (1961) konnten zeigen, dass sich Tetracyclin vor allem in den Mitochondrien anreichert. Die Mitochondrien der Leber zeigen dabei eine starke, die der Milz eine moderate und die des Gehirns lediglich eine schwache Fluoreszenz. JOURNEY und GOLDSTEIN (1963) wiesen an HeLa-Zelllinien nach, dass ab Tetracyclin-Konzentrationen von 100 $\mu\text{g/ml}$ deutliche Veränderungen der Mitochondrienmorphologie auftreten. In höheren Konzentrationen kommt es zu einer Degeneration der Mitochondrien mit folgender Zellyse. Bei allen getesteten Konzentrationen war die Fluoreszenz des Tetracyclins auf die Mitochondrien begrenzt (JOURNEY & GOLDSTEIN, 1963).

Um die erhöhte Anfälligkeit des weiblichen Geschlechts gegenüber den Tetrazyklinen zu untersuchen, wurden zahlreiche Studien an Mäusen durchgeführt. Dabei konnten vor allem bei adulten weiblichen Tieren erhöhte Aktivitäten der Transaminasen (ALT-, Aspartat-Amino-Transferase (AST) und Alkalische Phosphatase (AP)), erhöhte Bilirubin-Konzentrationen und erniedrigte Cholesterin-Konzentrationen im Serum sowie ein Anstieg der hepatischen TGL- und Cholesterin-Konzentrationen festgestellt werden (ESTLER & BÖCKER, 1980; BÖCKER et al., 1981; ESTLER & BÖCKER, 1981; BÖCKER et al., 1982; HOPF et al., 1985). Doxycyclin zeigte bei Versuchen an Mäusen eine geringere Hepatotoxizität als Tetracyclin (BÖCKER et al., 1985a). Da der Anstieg der Transaminasen-Konzentration im Serum nur vorübergehend war (maximal 8 Stunden nach Injektion), vermuteten die Autoren, dass dieses hauptsächlich durch eine vorübergehende Änderung der Zellpermeabilität und weniger durch eine Leberzellnekrose verursacht wird (BÖCKER et al., 1982).

Weil vor allem die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins anstieg, wurde

eine Hemmung der Glukuronidierung des Bilirubins und eine gestörte Exkretion aus den Hepatozyten vermutet (BÖCKER et al., 1982). Da des Weiteren auch erhöhte hepatische Cholesterin-Konzentrationen festgestellt werden konnten, wurde angenommen, dass nicht nur die TGL- sondern auch die Cholesterin-Freisetzung ins Blut (beide in Form von Lipoproteinen) durch Tetrazykline gehemmt werden (BÖCKER et al., 1981).

Mehrere Studien zeigten, dass die höhere Anfälligkeit der weiblichen Mäuse für eine gestörte hepatische Lipid-Sekretion sich scheinbar erst in der Pubertät entwickelt (ESTLER & BÖCKER 1981; HOPF et al., 1985). HOPF und Mitarbeiter (1985) vermuteten, dass weibliche Sexualhormone einen fördernden Einfluss auf die hepatotoxischen Effekte der Tetrazykline haben. Eine Vorbehandlung der Tiere mit östrogenen Substanzen konnte den toxischen Einfluss von Doxycyclin auf die Leberfunktion verstärken (BÖCKER et al., 1985a). Die Ursache für diesen verstärkenden Effekt könnte in der Pharmakokinetik der Tetrazykline begründet sein. BÖCKER und Mitarbeiter (1984) bewiesen, dass sich Tetracyclin in der Leber von weiblichen Mäusen zwei- bis dreimal so stark einlagert wie bei Männchen. Bei Doxycyclin war der Unterschied in der Hepatozytenanreicherung zwischen den Geschlechtern nicht so deutlich ausgeprägt (BÖCKER et al., 1984). Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Verteilungseigenschaften gibt es noch nicht. Es wurden Unterschiede in den Bindungsstellen postuliert (HOPF et al., 1985). Gestagene Hormone führten hingegen kaum zu einer Verstärkung der Hepatotoxizität von Tetracyclin (BÖCKER et al., 1985b).

In der Humanmedizin wurde angenommen, dass Tetracyclin während der Schwangerschaft einen anderen Exkretionsmodus in die Galle zeigt. Zahlreiche Studien hatten ergeben, dass Tetracyclin zentrolobulär gespeichert wird und dann in hohen Konzentrationen in die Galle abgegeben wird (WHALLEY et al., 1964). In einer Studie von COMBES und Mitarbeitern (1963) wurden die aktive biliäre Exkretion von Sulfobromophthalein (BSP) und dessen hepatische Konzentration bei Schwangeren im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen gemessen. In der zweiten Graviditätshälfte war die biliäre Exkretion von BSP im Vergleich zur nicht schwangeren Kontrollgruppe um 27 % reduziert. Weiterhin konnten mehr als doppelt so hohe hepatische BSP-Konzentrationen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen beobachtet werden (COMBES et al., 1963).

GWEE (1982) vermutete, dass ein bei Frauen im letzten Schwangerschaftsdrittel vorliegender Cholinmangel das Risiko für eine Tetrazyklin-induzierte Schädigung erhöhen könnte. ZIMMERMANN und HUMOLLER (1953) berichteten, dass Chlortetracyclin bei Ratten *in vitro* zu einer Hemmung des Cholin-Oxidase-Systems führt. Diese wird vermutlich durch einen direkten Effekt auf die Cholin-Dehydrogenase, wahrscheinlich durch Bildung von Metall-Antibiotika-Komplexen oder durch Verunreinigung mit Metallionen verursacht. Allerdings zeigte oral oder parenteral verabreichtes Chlortetracyclin kaum einen Effekt auf das Cholin-Oxidase-System (ZIMMERMANN & HUMOLLER, 1953).

6.3.3. Prophylaktische Maßnahmen

Bereits 1951 empfahlen LEPPER und Mitarbeiter (1951) bei der intravenösen Therapie mit einem Tetrazyklin (Chlortetracyclin) bestimmte Dosierungen (40 mg/kg/Tag) nicht zu überschreiten um hepatotoxische Effekte zu vermeiden. Wenn Chlortetracyclin zusätzlich oral verabreicht oder bereits eine Leberschädigung vorliegen würde, sollte die intravenöse Dosis reduziert werden. Höhere Dosierungen sollten laut Autoren nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden (LEPPER et al., 1951).

6.4. Veränderungen von Zähnen und Knochen

Tetrazyklin-induzierte gelbliche Zahnverfärbungen und Zahnschmelzhypoplasien werden häufig bei Kindern und Welpen beobachtet (RIOND & RIVIERE, 1988). Auch von Nagel- (OWEN, 1963) und Knochenverfärbungen (BUYSKE et al., 1960; OWEN, 1963; MAJCHERCZYK & SZYMANSKA-JACHIMCZAK, 1965) sowie von Wachstumsstörungen (OWEN, 1963; OPPERBECK, 1971) wird berichtet.

6.4.1. Klinische Befunde

Tetrazyklin-Einlagerungen während der Odontogenese führen zu makroskopisch sichtbaren intrinsischen Zahnverfärbungen (WALLMANN & HILTON, 1962; MOFFIT et al., 1974). Diese treten zunächst als gelbliche Fluoreszenz auf, die sich später durch Bildung eines Oxidationsprodukts unter Einfluss von Sonnenlicht (WALLMANN & HILTON, 1962) in eine permanente dunkelbraune Farbe umwandelt (AYASLIOGLU et al., 2005). Die eingebauten Tetrazykline sind regelmäßig im Dentin erkennbar, jedoch nicht immer im Zahnschmelz

(MOFFIT et al., 1974). Die verschiedenen Vertreter der Tetrazykline verursachen unterschiedliche Farbnuancen und Schweregrade der Verfärbungen (OWEN, 1963; TREDWIN et al., 2005). Oxytetracyclin führt beispielsweise zu rosa-gelblichen Färbungen (WALLMAN & HILTON, 1962). Bei Chlortetracyclin weisen die Zähne eine kräftig gelbe in vertikalen Linien angeordnete Farbe auf (WALLMANN & HILTON, 1962). Tetracyclin führt zu gelb-bräunlichen Verfärbungen in Form von horizontalen Linien (WALLMANN & HILTON, 1962; MAJCHERCZYK & SZYMANSKA-JACHIMCZAK, 1965). Minocyclin hingegen verursacht grün-graue (POLIAK et al., 1985) bis hin zu blau-grauen (ROSEN & HOFFMANN, 1989; SILLER et al., 1994) Verfärbungen. Die Verfärbung der Zähne bei Kindern durch Doxycyclin und Oxytetracyclin ist dagegen weniger stark ausgeprägt (WALLMANN & HILTON, 1962; MOFFITT et al., 1974). Oxytetracyclin führt am seltensten zu Zahnverfärbungen (COHLAN, 1977). Dies wird vermutlich durch die geringere Bindungsaffinität dieser Vertreter der Tetrazykline zu Calcium-Ionen (Ca^{2+}) verursacht (ARONSON, 1980). Von Tetrazyklin-induzierten Zahnschmelzhypoplasien bei Kindern wurde ebenfalls berichtet (WALLMANN & HILTON, 1962; RIOND & RIVIERE, 1988).

In einigen Studien an Hunden konnten durch die Verabreichung von Tetrazyklinen an die Muttertiere oder die Welpen in allen Fällen Zahnverfärbungen und manchmal auch Zahnschmelzhypoplasien induziert werden (OWEN, 1963; WALTON et al., 1982). Dabei konnten gelbliche bis gelb-bräunliche Farbnuancen beobachtet werden. Die Tetrazykline wurden sowohl in das Zahndentin als auch in den Zahnschmelz eingelagert (OWEN, 1963; BENNETT & LAW, 1965; WALTON et al., 1982; WALTON et al., 1983). BENNETT und LAW (1965) konnten im Dentin eine höhere Tetrazyklin-Einlagerung beobachten als im Zahnschmelz.

Neben den bereits genannten intrinsischen Zahnverfärbungen werden auch extrinsische Zahnverfärbungen bei Erwachsenen beschrieben. Extrinsische Zahnverfärbungen können bei Langzeitbehandlung mit Tetrazyklinen, vor allem Doxycyclin und Minocyclin, bei bereits in die Mundhöhle eingebrochenen Zähnen auftreten (BJORVATN, 1983; SILLER et al., 1994; GOOD & HUSSEY, 2003; AYASLIOGLU et al., 2005; TREDWIN et al., 2005). Die Arzneimittel verursachen dann oberflächliche, jedoch nicht permanente Verfärbungen (AYASLIOGLU et al., 2005; TREDWIN et al., 2005). Eine mangelhafte

Oralhygiene und intensive Sonnenexposition begünstigen die Doxycyclin-induzierte Verfärbung von permanenten Zähnen (AYASLIOGLU et al., 2005). In diesem Falle sind die Verfärbungen jedoch reversibel und können durch professionelle Zahnreinigungen und eine gründliche Mundhygiene beseitigt werden, ohne dass ein Abbruch der Doxycyclin-Therapie nötig wäre (AYASLIOGLU et al., 2005; TREDWIN et al., 2005).

Mittels gelblicher Fluoreszenz im ultravioletten (UV-) Licht können die Tetrazykline im Enamel, Dentin und Zement der Incisivi und der Molaren nachgewiesen werden (MAJCHERCZYK & SZYMANSKA-JACHIMCZAK, 1965). Die Vertreter der Tetrazykline zeigen dabei eine unterschiedliche Fluoreszenz: Tetracyclin zeigt eine gelbe, Chlortetracyclin eine stark gelbe, Oxytetracyclin eine schwach gelbe und Demethylchlortetracyclin (DMCT) eine stark orange Fluoreszenz (OWEN, 1963). Wenn die Verfärbungen der Zähne bereits eine bräunliche Farbe angenommen haben, kann keine Fluoreszenz mehr nachgewiesen werden (WALLMANN & HILTON, 1962).

Bei Hunden konnten nach Tetracyclin-Therapie eine intensive gelbe und nach Chlortetracyclin-Therapie eine schwächere gelbe Fluoreszenz der Krallen festgestellt werden. Oxytetracyclin und DMCT hingegen führten zu keinen fluoreszierenden Krallenveränderungen (OWEN, 1963).

Auch Knochen können Tetrazyklin-bedingte makroskopische Verfärbungen aufweisen, allerdings sind diese, im Vergleich zu den Zähnen, weniger stark ausgeprägt (BUYSKE et al., 1960; MAJCHERCZYK & SZYMANSKA-JACHIMCZAK, 1965). Die Tetrazykline lagern sich dabei in einem schmalen Streifen entlang des Knochenmarks, in den subepiphysalen Anteilen und bei langen Knochen in den Diaphysen ab (MAJCHERCZYK & SZYMANSKA-JACHIMCZAK, 1965). Unter UV-Licht konnte eine Fluoreszenz der Knochen beobachtet werden. Bei Hunden führten Tetracyclin und Oxytetracyclin zur blass-gelblichen, Chlortetracyclin zu einer leuchtend-gelben und DMCT zu einer leuchtend-orangen Fluoreszenz (OWEN, 1963).

Gelegentlich wurden auch Wachstumsstörungen, bedingt durch die Einlagerung des Antibiotikums, beschrieben (OPPERBECK, 1971). OWEN (1963) berichtete, dass unter Chlortetracyclin-Therapie das Knochenwachstum von Hunden unterdrückt wurde, welches anhand Körpermassezunahme und Wachstum von Radius und Femur gemessen wurde. Nach Absetzen des Medikaments konnte ein

schneller Anstieg des Knochenwachstums verzeichnet werden (OWEN, 1963).

6.4.2. Pathophysiologie

Tetrazykline bilden unlösliche Chelate mit bi- und trivalenten Kationen, wie Magnesium, Calcium und Aluminium, zu denen sie eine hohe Bindungsaffinität aufweisen (WEINBERG, 1957; FINERMAN & MILCH, 1963). Komplexe mit Calcium (so genannte Tetrazyklin-Calcium-Orthophosphat-Komplexe) werden in Zähne (Dentin und Zahnschmelz), Knochen und Knorpel eingelagert (FINERMAN & MILCH, 1963; BEVELANDER & NAKAHARA, 1965; AYASLIOGLU et al., 2005). Die Einlagerung der Tetrazykline findet vor allem während der Mineralisationsphase statt (BEVELANDER & NAKAHARA, 1965; AYASLIOGLU et al., 2005). Werden Tetrazykline also während der Entwicklung des Zahnschmelzes und des Zahndentins (Odontogenese) von Kindern oder Welpen eingenommen, kommt es zu permanenten Zahnverfärbungen, so genannten intrinsischen Zahnverfärbungen (OWEN, 1963; AYASLIOGLU et al., 2005; TREDWIN et al., 2005). Im Detail wird der D-Ring des Tetrazyklinkerns über Calcium entweder an den Phosphatsauerstoff des Apatit im Knochen oder an die Grundsubstanz des Dentins im Zahn gebunden (OPPERBECK, 1971). Die Menge des im kalzifizierten Gewebe vorhandenen Tetrazyklins ist abhängig von der Dosierung, der Dauer der Behandlung, dem Mineralisationsstadium und der Aktivität des Mineralisationsprozesses (WALLMAN & HILTON, 1962; BEVELANDER & NAKAHARA, 1965; MOFFIT et al., 1974; COHLAN, 1977). Vermutlich resultieren die extrinsischen Zahnverfärbungen aus einer Bindung des Doxycyclins oder des Minocyclins an nachgebildete Glykoproteine der Pellikula der permanenten Zähne. Als Folge kommt es zu einer Verätzung des Zahnschmelzes. Durch eine nachfolgende Oxidation, entweder durch Sauerstoffexposition oder durch bakterielle Stoffwechselforgänge, wird der aromatische Ring des Komplexes in ein unlösliches schwarzes Chinon umgewandelt (BJORVATN, 1983; SILLER et al., 1994; GOOD & HUSSEY, 2003).

6.4.3. Prophylaktische Maßnahmen

Da die oben behandelten Verfärbungen vornehmlich altersabhängig sind, ist die Behandlung von Frauen ab dem zweiten Drittel der Schwangerschaft kontraindiziert. Auch Kinder bis zu einem Alter von acht Jahren sollten nicht mit

Tetrazyklinen behandelt werden (COHLAN, 1977). Analog kommt es bei Welpen zu Verfärbungen der Zähne, wenn entweder die Mutter in den letzten zwei bis drei Wochen der Trächtigkeit oder die Welpen innerhalb ihrer ersten Lebenswochen mit Tetrazyklinen behandelt werden (ARONSON, 1980).

6.5. Phototoxische Hautreaktionen

Das phototoxische Potential von Doxycyclin wurde beim Menschen vor allem im Zusammenhang mit langer Sonnenexposition in Form von Ausschlägen, starken Sonnenbränden mit Ödem- und Blasenbildung (CLEVELAND et al., 1965; LAYTON & CUNLIFFE, 1993) und selten in Form einer Onycholyse (LAYTON & CUNLIFFE, 1993; BADRI et al., 2004; RABAR et al., 2004; PASSIER et al., 2004), beschrieben. Daher empfehlen zahlreiche Autoren, eine Doxycyclin-Therapie während der Sommermonate oder während eines Urlaubs in sonnigem Klima zu unterlassen (BJELLERUP & LJUNGGREN, 1994). Die phototoxischen Schädigungen scheinen dosisabhängig zu sein. Bei einer täglichen Dosis von 100 mg/Tag zeigten 3 %, bei 150 mg/Tag 20 % und bei 200 mg/Tag 42 % der Patienten Hautausschläge (LAYTON & CUNLIFFE, 1993).

Der photosensibilisierende Effekt der Tetrazykline unterscheidet sich je nach Tetrazyklin-Vertreter und nach gewählter Dosis (RABAR et al., 2004). In *in vitro*-Studien an Erythrozyten (BJELLERUP & LJUNGGREN, 1985), Fibroblasten (BJELLERUP et al., 1985), Lymphozyten (HASAN et al., 1984) und bakterieller DNA (PIETTE et al., 1986) zur Klärung der Phototoxizität wurde gezeigt, dass Doxycyclin, DMCT und Chlortetracyclin die photoaktivsten Tetrazykline sind. Tetracyclin, Oxytetracyclin, Methacyclin und Lymecyclin sind dagegen eher schwache Photosensitizer und Minocyclin zeigte keinerlei Phototoxizität (SHEA et al., 1993; BJELLERUP & LJUNGGREN, 1994). Bei Mäusen waren DMCT und Doxycyclin die stärksten Photosensitizer (BJELLERUP & LJUNGGREN, 1994). In weiteren Studien war dieser Effekt von Doxycyclin im Vergleich zu Lymecyclin und DMCT deutlich ausgeprägter (BJELLERUP & LJUNGGREN, 1987; BJELLERUP & LJUNGGREN, 1994).

Hervorgerufen werden phototoxische Reaktionen durch Strahlen mit einer Wellenlänge von 280 bis 320 nm (OPPERBECK, 1971). Neben Sonnenstrahlung sind auch UV-A- und UV-B-Strahlen verantwortlich. UV-B-Strahlen scheinen die UV-A-bedingte Phototoxizität erheblich zu verstärken (BJELLERUP, 1986;

RABAR et al., 2004). Unter UV-Strahlung kommt es zur Bildung von stabilen „Tetrazyklin-Photo-Produkten“ wie Anhydro-Tetrazykline, Quinone, Deaminierungsprodukte und Lumidotetrazykline. Vermutlich sind diese verantwortlich für die Tetrazyklin-vermittelte Phototoxizität (HASAN et al., 1984; DREXEL et al., 1990; MORRISON et al., 1991; OLACK & MORRISON, 1991; SHEA et al., 1993). MORRISON und Mitarbeiter (1991) wiesen nach, dass unter Bestrahlung ($\lambda > 330$ nm) bei einem pH-Wert von 3,5 bis 7,5 hauptsächlich Lumidotetrazykline gebildet werden. In einer Studie von SHEA und Mitarbeitern (1993) wurde ein signifikanter phototoxischer Effekt für Lumidodoxycyclin nachgewiesen.

Die phototoxischen Schäden durch Tetrazykline und deren Photo-Produkte werden vermutlich durch eine Aktivierung von molekularem Sauerstoff hervorgerufen, welcher die Bildung von Sauerstoffradikalen und Peroxiden begünstigt (WIEBE & MOORE, 1977; SANNIEZ & PILPEL, 1980; HASAN et al., 1984; SHEA et al., 1993). Unter UV-A-Strahlung werden von Tetracyclin einige und von DMCT zahlreiche freie Sauerstoffradikale gebildet. Das nicht phototoxische Minocyclin ist das einzige Tetrazyklin, das am aromatischen Ring eine Dimethylamin-Gruppe trägt und deshalb keine Sauerstoffradikale bildet, da aromatische Amine als „Fänger“ von singulärem Sauerstoff bekannt sind (HASAN & KHAN, 1986). Ein anaerobes Milieu vermindert zwar die Phototoxizität der Tetrazykline, verhindert diese jedoch nicht (RIOND & RIVIERE, 1988). In eukaryoten Zellen findet die Photosensibilisierung durch Schädigung der Mitochondrien statt, da Tetrazykline sich vor allem dort anreichern (SHEA et al., 1986).

Die Pathogenese der Onycholyse ist jedoch noch unklar. Sie tritt nach langer und intensiver Sonnenexposition und oft zusammen mit Hautausschlägen auf. Gelegentlich kann sie jedoch auch als einziges Symptom vorhanden sein und äußert sich dann in einer partiellen oder kompletten Ablösung des distalen Nagelendes mit einem Verbindungsverlust zwischen Nagel und Nagelbett. Als Folge kommt es zur Ansammlung von Fremdmaterial und Bakterien im Gewebe (RABAR et al., 2004).

Bisher liegen keine veterinärmedizinischen Fallbeschreibungen von phototoxischen Effekten des Doxycyclins vor. Trotzdem könnte eine Photosensibilität theoretisch auch bei Tieren vorkommen (RIVIERE & SPOO,

2001).

6.6. Nephrotoxizität

CLEVELAND und Mitarbeiter berichteten 1965 von drei Personen, die unter Therapie mit abgelaufenen Tetracyclin-Kapseln zeitweise Vomitus und Diarrhoe kombiniert mit einem Fanconi-Syndrom entwickelten, welches sich in renaler Glucosurie, Phosphaturie, Aminoazidurie, Azidose und Proteinurie äußerte. Bei allen drei Patienten normalisierten sich die Veränderungen nach fünf bis zwölf Monaten wieder. Ein Fanconi-Syndrom wird durch eine Störung im renalen Tubulus verursacht (CLEVELAND et al., 1965). Als ätiologische Faktoren für eine Dysfunktion des proximalen Nierentubulus wurden bei Menschen und Kälbern die drei Abbauprodukte des Tetracyclins Anhydro-4-Epi-Tetracyclin, Epi-Tetracyclin und Anhydro-Tetracyclin in Erwägung gezogen (FRIMPTER et al., 1963; CLEVELAND et al., 1965). Ihre Bildung wird durch Hitze, Feuchtigkeit und einen niedrigen pH-Wert begünstigt (CLEVELAND et al., 1965). Bei der Untersuchung der eingenommen Tetracyclin-Kapseln war darin nicht mehr ein pulveriges Material vorhanden, sondern eine Substanz von brauner und gummiartiger Konsistenz. Bei der Analyse dieses Materials wurden große Mengen von Anhydro-Tetracyclin, deutlich weniger Tetracyclin und kleinere Mengen Anhydro-4-Epi-Tetracyclin nachgewiesen (FRIMPTER et al., 1963). In Versuchen an Ratten und Hunden wurde das Anhydro-4-Epi-Tetracyclin als einziges Tetracyclin-Abbauprodukt mit dem Potential für die Induktion einer renalen kortikalen tubulären Nekrose identifiziert (BENITZ & DIERMEIER, 1964). In einer weiteren Studie an Ratten konnten LOWE und TAPP (1966) eine Nekrose der proximalen Nierentubuli nach der Verabreichung von Anhydro-4-Epi-Tetracyclin nachweisen.

Bei zwei Hunden führten versehentlich verabreichte hohe Dosierungen von Oxytetracyclin (130 mg/kg) zu einer tubulären Dysfunktion bedingt durch eine akute tubuläre Nekrose (STEVENSON, 1980). ÖBEK und Mitarbeiter (1974) konnten bei Hunden, welche sieben oder 14 Tage mit Tetracyclin in einer Dosierung von 40 mg/kg/Tag therapiert wurden, ein verringertes renales Konzentrationsvermögen nachweisen. Bei Tieren, die Tetracyclin in einer normalen Dosis von 20 mg/kg/Tag über sieben Tage erhalten hatten, konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Die verringerte Konzentrationsfähigkeit ist laut Autoren auf einen tubulären Defekt zurückzuführen, welcher durch eine direkte

Nephrotoxizität des Tetracyclins verursacht wird. Hohe Dosen von Tetracyclin könnten also einen direkten toxischen Effekt auf gesunde Nieren bei Hunden haben. Ausgelöst wird dies vermutlich durch eine partielle Störung der Zellorganellen der renalen Tubuli, welche durch eine ungenügende Energiegewinnung und nachfolgende hydropische Degeneration ausgelöst wird. Elektronenmikroskopisch konnten ÖBEK und Mitarbeiter (1974) eine hydropische Degeneration der proximalen Tubuluszellen bei Hunden, die mit hohen Tetracyclindosen behandelt worden waren, nachweisen.

RIOND und RIEVIERE (1988) stellten die These auf, dass bei der Entwicklung einer Nephrotoxikose mit nachfolgender Niereninsuffizienz durch Tetrazykline mehrere Faktoren wie Hypovolämie, Hyperbilirubinämie, Myoglobulinämie, Hämoglobinämie, verminderte renale Perfusion, Toxämie, Überdosierung oder die unentdeckte Anwesenheit von Tetrazyklin-Abbauprodukten eine Rolle spielen könnten. In klinischen Fallberichten beim Menschen, in denen Tetracyclin für Schädigungen der Nierentubuli und die Entstehung eines akuten Nierenversagens verantwortlich gemacht wurde, lagen mehrere dieser Faktoren vor (LEW & FRENCH, 1966; FOX et al., 1976).

Bisher gibt es sowohl in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin keine Fallbeschreibung, in welcher Doxycyclin für eine Arzneimittel-assoziierte Nierenschädigung verantwortlich gemacht werden konnte. Sogar bei einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz beim Menschen führte Doxycyclin zu keiner Verschlechterung der Azotämie (RIOND & RIVIERE, 1988). Doxycyclin kann somit in normaler therapeutischer Dosis an Patienten mit gestörter Nierenfunktion verabreicht werden (CUNHA et al., 1982).

6.7. Lokale Reizungen

Bei manchen Patienten traten nach intravenöser Verabreichung von Doxycyclin eine Phlebitis oder ein Brennen an der Injektionsstelle auf (CUNHA et al., 1982). Von 185 Patienten, die Doxycyclin intravenös erhalten hatten, traten bei 9,1 % eine Phlebitis, bei 5,6 % ein Brennen an der Injektionsstelle und bei 2,0 % eine verhärtete Injektionsstelle auf (HACKETT & AXELROD, 1972). Diese lokalen Beschwerden konnten minimiert werden, wenn Doxycyclin in niedrigen Konzentrationen von 0,5 mg/ml Infusionsmedium über vier Stunden appliziert wurde (CUNHA et al., 1982).

6.8. Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems

An isolierten Kaninchenherzen führten Tetracyclin und Oxytetracyclin zu einer dosisabhängigen Amplitudenabnahme der Herzschläge und zu einem negativ inotropen Effekt. Bei Untersuchung an Kaninchenherzen *in situ* wurde vor allem eine Abnahme der Herzfrequenz, die ein bis drei Minuten andauerte, festgestellt. Der arterielle Blutdruck wurde in diesem Fall allerdings nicht beeinflusst. Die Wirkung auf die Herzfrequenz war abhängig von der verabreichten Dosis und von der Injektionsgeschwindigkeit (GYRD-HANSEN, 1980). SWAIN und Mitarbeiter (1956) konnten an isolierten Hundeherzen ein Tetrazyklin-induziertes Rechts Herzversagen auslösen, vermutlich bedingt durch einen negativ inotropen Effekt. Durch Zugabe von Calciumchlorid war diese Wirkung reversibel.

Hoch dosiertes Doxycyclin (8 mg/kg), das schnell (über 15 – 20 Sekunden) intravenös verabreicht wurde, führte bei vier von zehn Katzen zu einem leichten Blutdruckabfall und zu einer geringgradigen Verringerung der Herzfrequenz. Dieser Effekt trat nicht bei 4 mg/kg auf oder wenn 8 mg/kg über einen Zeitraum von zwei Minuten appliziert wurden (TAUBERGER et al., 1971). In einer anderen Studie wurden bei anästhesierten Hunden 10 mg/kg schnell (über 5 – 10 Sekunden) injiziert und führten zu erniedrigten ventrikulären und arteriellen Drücken und zur Bradykardie. Das Ausmaß und die Dauer der kardiodepressiven Wirkung des Doxycyclins zeigten in dieser Studie eine Abhängigkeit von der Dosis und der Injektionsdauer (SCHÖLKENS et al., 1974).

Als zugrunde liegende Ursache für die kardiodepressive Wirkung des Doxycyclins wird ein negativ inotroper Effekt, vermutlich als Folge einer Chelation von interstitiellen freien Calcium-Ionen, diskutiert (SWAIN et al., 1956; GYRD-HANSEN, 1980). GYRD-HANSEN (1980) konnte an isolierten Kaninchenherzen denselben Effekt durch Zugabe von Ethylendiamintetraacetat (EDTA) hervorrufen. Die kardiodepressive Wirkung von Doxycyclin wurde durch die spätere Zugabe von Calciumchlorid wieder aufgehoben (SWAIN et al., 1956; GYRD-HANSEN, 1980).

6.9. Beeinflussung des Immunsystems

Eine Beeinflussung des Immunsystems durch Tetrazykline wurde vielfach untersucht (FORSGREN et al., 1974; FORSGREN & SCHMELING, 1977; THONG & FERRANTE, 1979; BELLAHSENE & FORSGREN, 1985; NAESS

et al., 1985). Doxycyclin stört die Funktion der neutrophilen Granulozyten (FORSGREN et al., 1974; FORSGREN & SCHMELING, 1977; NAESS et al., 1985) und der Lymphozyten (THONG & FERRANTE, 1979). Bei einer *in vivo*-Studie an Mäusen konnte lediglich eine milde Inhibition der zellulären und humoralen Immunantwort festgestellt werden (BELLAHSENE & FORSGREN, 1985).

Doxycyclin inhibiert *in vivo* und *in vitro* die chemotaktischen Eigenschaften und die Phagozytoseaktivität der neutrophilen Granulozyten. Dabei ist die Intensität der Hemmung dosisabhängig und in therapeutischen Dosierungen nur mild ausgeprägt (FORSGREN et al., 1974; FORSGREN & SCHMELING, 1977). Elektronenmikroskopisch konnte unter Doxycyclin-Therapie eine deutliche Veränderung der Granulozyten-Oberflächenstruktur festgestellt werden. Unter dem Einfluss von Doxycyclin wurden Bakterien zwar immer noch adhäsiv gebunden, jedoch nicht mehr phagozytiert. Die Autoren erklärten diesen Effekt der Tetrazykline durch deren Komplexbildung mit Membran-gebundenen divalenten Kationen. Diese Ionen sind notwendig für Phagozytose und Chemotaxis der polymorphkernigen Leukozyten (FORSGREN & SCHMELING, 1977). NAESS und Mitarbeiter (1985) konnten nachweisen, dass Doxycyclin bei Granulozyten *in vitro* und *in vivo* zu einer signifikanten Abnahme der Expression von Membran-Rezeptoren für Immunglobulin-G-Antikörper (IgG) (so genannte Fc γ -R) führt.

THONG und FERRANTE (1979) bewiesen den hemmenden Einfluss von Tetracyclin, Oxytetracyclin und Doxycyclin auf die mitogeninduzierte proliferative Immunantwort von humanen Lymphozyten. Dabei stellte sich heraus, dass Doxycyclin hier die größte inhibitorische Wirkung besitzt. Diese war zudem dosisabhängig und wurde durch eine direkte Hemmung der Blasten-Transformation ausgelöst (THONG & FERRANTE, 1979).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

In der retrospektiven Auswertung wurden Daten von 386 Hundepatienten und von 168 Katzenpatienten in den Jahren 2000 bis 2007 anhand der im Vetera-Software-Programm hinterlegten Patientenakteien tabellarisch erfasst und statistisch ausgewertet. Die Hunde und Katzen wurden entweder poliklinisch oder stationär behandelt.

Kriterium für den Einschluss in die Studie war eine von der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München verordnete Therapie mit Doxycyclin. Ambulante Patienten wurden dann in die Studie aufgenommen, wenn diese während oder nach der Therapie erneut in der Klinik vorgestellt wurden oder nach Therapie ein Telefongespräch mit den Besitzern geführt wurde. Die Krankenakten aller Tiere wurden nach den potentiellen Nebenwirkungen Anorexie, Vomitus, Diarrhoe, Fieber und Aktivitätserhöhung von ALT und AP, aber auch nach anderen auffälligen Symptomen durchsucht. Ausgeschlossen wurden Patienten, die alle der oben genannten Nebenwirkungen bereits vor Therapiebeginn aufwiesen. Tiere, die ein oder mehrere Symptome vor Beginn der Doxycyclin-Therapie zeigten, wurden nachträglich in der statistischen Auswertung für das jeweils betreffende Symptom ausgeschlossen. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten, die nach Verordnung des Doxycyclins nicht mehr in der Klinik vorstellig wurden und auch telefonisch nicht erreicht werden konnten.

Besitzer von Patienten, in deren Krankenakten keine Angaben über die Verträglichkeit der Doxycyclin-Therapie hinterlegt waren, wurden angerufen, wenn die Therapie nach dem Jahre 2004 durchgeführt wurde. Die Befragung von Besitzern, deren Patienten vor dem Jahr 2004 behandelt wurden, wurde aufgrund der lückenhaften Informationen nicht weiter verfolgt. Mithilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) wurde ein detailliertes Gespräch mit den Besitzern geführt.

2. Methoden

Die in den Krankenakten enthaltenen Daten der Hunde und Katzen, die eine

Doxycyclin-Therapie in den Jahren 2000 bis 2007 erhalten hatten, wurden in eine standardisierte Tabelle des Datenverarbeitungsprogramms EXCEL 2003 eingegeben. Die Angaben wurden verschlüsselt, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

2.1. Untersuchte Parameter

Patientendaten wie Signalement, Allgemeinbefinden, vorberichtlich bestehende Symptome, unter Therapie entwickelte Symptome, Indikationen für die Doxycyclin-Therapie, Doxycyclin-Zubereitung, Applikations-Häufigkeit, Tagesdosis, Therapiedauer, Applikationsart und die Gabe anderer Medikamente wurden, soweit vorhanden, tabellarisch erfasst. Anschließend wurden die Daten statistisch ausgewertet.

2.1.1. Signalement

Soweit vorhanden, wurde von allen Hunden und Katzen Alter und Geschlecht erfasst. Das Lebensalter wurde in Jahren angegeben. Das bedeutet, dass zum Beispiel für die Angabe „unter einem Jahr alt“ die Zahl 1 und für „fünf bis sechs Jahre alt“ die Zahl 6 stand. Für weibliche Tiere wurde eine „1“ und für Männliche eine „2“ eingetragen.

2.1.2. Indikationen

Die Indikationen für die Doxycyclin-Therapie wurden dokumentiert. In Tabelle 4 ist die Verschlüsselung der Hunde und in Tabelle 5 die der Katzen angegeben.

Tabelle 4: Verschlüsselung der Indikationen für die Doxycyclin-Therapie bei Hunden (ZNS = zentrales Nervensystem)

1	Ehrlichiose/Ehrlichioseverdacht
2	Borreliose/Borrelioseverdacht
3	Anaplasrose/Anaplasroseverdacht
4	Leptospirose/Leptospiroseverdacht
5	Infektion/sverdacht mit hämotrophen Mykoplasmen
6	Infektion des Atmungstrakts
7	Infektion der Haut
8	Infektion des ZNS
9	Infektion des Urogenitaltrakts

Tabelle 5: Verschlüsselung der Indikationen für die Doxycyclin-Therapie bei Katzen (ZNS = zentrales Nervensystem)

1	Infektion/sverdacht mit hämotrophen Mykoplasmen
2	Mykobakteriose
3	Infektion des Atmungstrakts
4	Infektion der Haut
5	Infektion des ZNS
6	Infektion des Urogenitaltrakts

2.1.3. Doxycyclin- Zubereitung

Bei den Patienten wurde, soweit möglich, dokumentiert, welche Doxycyclin-Zubereitung sie erhalten hatten. Wurde das Doxycyclin als Monohydrat verabreicht wurde eine „1“ eingetragen. Bei der Gabe von Doxycyclin-Hyclat wurde eine „2“ vermerkt.

2.1.4. Applikationsart und Therapiedauer

Soweit aus den Krankenakten ersichtlich, wurde die genaue Tagesdosis und die Applikations-Häufigkeit in den Datensatz aufgenommen. Die Tagesdosis errechnet sich aus der Gesamtmenge an Doxycyclin pro Tag und wurde in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg) in die EXCEL-Tabelle

eingetragen. Ob das Medikament einmal oder zweimal täglich verabreicht wurde, wurde unter Applikations-Häufigkeit vermerkt. Dabei steht „1“ für einmal tägliche und „2“ für zweimal tägliche Gabe. Auch die Applikationsart wurde, soweit enthalten, erfasst (Tabelle 6). Die Therapiedauer wurde in Tagen angegeben. Das bedeutet, dass bei einer Therapie über 21 Tage die Zahl „21“ eingetragen wurde. Beispielsweise wurden bei einem Tier, das zweimal täglich 10 mg/kg Doxycyclin über 21 Tage oral erhielt folgende Werte eingetragen (Tabelle 7).

Tabelle 6: Verschlüsselung der Applikationsart

1	orale Verabreichung
2	subkutane Injektion
3	intravenöse Injektion

Tabelle 7: Verschlüsselungsbeispiel

Tagesdosis	Applikations-Häufigkeit	Applikationsart	Therapiedauer
20	2	1	21

2.1.5. Klinische Symptome

Bereits vor Therapie vorhandene (vorberichtliche) oder unter Therapie entwickelte klinische Symptome wurden, soweit sie den Krankenakten zu entnehmen waren, ausgewertet (Tabelle 8). Verschlüsselt wurden alle diese Veränderungen mit „Veränderung trat auf“ (codiert als 1) oder „Veränderung trat nicht auf“ (codiert als 0). Erfasst wurden die vorberichtlichen Symptome, die bei der letzten klinischen Untersuchung vor Beginn der Doxycyclin-Therapie festgestellt wurden.

Die Körpertemperatur wurde rektal ermittelt. Bei Hunden wurden bei großen Rassen Werte über 38,5 °C, bei kleinen Rassen über 39,0 °C und bei Katzen Werte über 39,3 °C als Fieber angesehen.

Tabelle 8: Klinische Symptome

Anorexie vor Therapie
Vomitus vor Therapie
Diarrhoe vor Therapie
Fieber vor Therapie
Anorexie unter Therapie
Vomitus unter Therapie
Diarrhoe unter Therapie
Fieber unter Therapie
Zahn- oder Knochenveränderungen unter Therapie
Hautveränderungen unter Therapie
sonstige Symptome unter Therapie
Herz-Kreislauf-Probleme unter Therapie
Hinweise auf Ösophagus-Strikturen unter Therapie

Des Weiteren wurde der Zustand des Allgemeinbefindens der Hunde und Katzen zu Beginn der Doxycyclin-Therapie erfasst. Aus Tabelle 9 ist die Verschlüsselung zu entnehmen.

Tabelle 9: Verschlüsselung des Allgemeinbefindens

0	ungestört
1	geringgradig reduziert
2	gering- bis mittelgradig reduziert
3	mittelgradig reduziert
4	mittel- bis hochgradig reduziert
5	hochgradig reduziert
6	stuporös
7	komatös

2.1.6. Laboruntersuchungen

Soweit in den Krankenakten enthalten, wurde von jedem Patienten das letzte Serumorganprofil vor Therapiebeginn zur Dokumentation der Enzymaktivität von

ALT und AP vor Therapie herangezogen. Des Weiteren wurden alle Messungen der Aktivitäten dieser beiden Enzyme unter Therapie tabellarisch erfasst. Ebenso wurden auch die Enzymaktivitäten bis zu zwölf Wochen nach Beendigung der Doxycyclin-Therapie erfasst. Die Angabe erfolgte in einer „Ja“-„Nein“-Unterscheidung (Aktivität erhöht – nicht erhöht). Lagen die Werte im Referenzbereich wurde eine „0“ und im Falle einer Erhöhung eine „1“ eingetragen.

Zusätzlich wurde in einer weiteren Tabelle der Grad der Erhöhung festgehalten. Da die laborspezifischen Referenzbereiche sowohl bei ALT als auch bei AP im Zeitraum der retrospektiven Studie in ihrer Höhe verändert wurden, wurden relative Erhöhungen, beispielsweise eine dreifache Erhöhung, angegeben. Zu Beginn der Studie wurden die Enzymaktivitäten für eine Temperatur von 25 °C berechnet. Nachdem im Jahre 2003 keine Kontrollseren mehr mit Angaben für diese Temperatur erhältlich waren, wurden ab diesem Zeitpunkt alle Angaben für 37 °C angegeben und die Referenzwerte angeglichen. Die Enzymaktivität galt als dreifach erhöht, wenn der gemessene Wert dividiert durch den oberen Referenzwert zwischen 2,1 und 3,0 lag.

Für das Serumorganprofil wurde nach Desinfektion der Haut und vorherigem Scheren der betroffenen Stelle Blut freitropfend aus der *Vena cephalica antebrachii* oder der *Vena saphena medialis* bei Katzen oder der *Vena saphena lateralis* bei Hunden entnommen. Dazu wurden sterile Kanülen der Größe 20 und 21 Gauge der Marke Sterican® verwendet (Firma Braun, Melsungen, Deutschland). Das Blut wurde in einem Serum-Proberöhrchen mit Granulat (Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) aufgefangen. In einer Zentrifuge (UNIVERSAL 32 R, Firma Hettich, Tuttlingen, Deutschland) wurde die Probe anschließend bei 4000 UPM fünf Minuten lange zur Gewinnung von Blutserum zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde sodann mit einer Tropfpipette für die spätere Enzymbestimmung asserviert. Diese wurden mittels eines UV-Tests (ALT) und eines Farb-Tests (AP) am Roche Hitachi 911 (Firma Boehringer, Mannheim, Deutschland) bestimmt.

2.1.7. Andere Medikamente

Es wurden alle Medikamente, die den Patienten gleichzeitig zum Doxycyclin verabreicht wurden, erfasst. Dabei wurde für jedes Medikament eine Spalte

(EXCEL 2003) oder eine Variable (SPSS Version 16.0) angelegt, in der 0 für „nicht verabreicht“ und 1 für „verabreicht“ stand. Der Einfluss bestimmter Medikamente auf Doxycyclin-assoziierte Nebenwirkungen wurde nur erfasst, wenn Arzneimittel derselben Wirkstoffgruppe bei mindestens 5 % der Hunde oder Katzen verabreicht wurden. Unter der Wirkstoffgruppe „Magenschutzpräparate“ wurden Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen zusammengefasst; charakteristisch für diese Medikamenten-Gruppe war die Linderung gastrointestinaler Beschwerden. Somit wurde bei Hunden, die „Magenschutzpräparate“ erhielten, der Einfluss von Antazida (Magnesium-Verbindungen (Magaldrat, Magnesiumhydroxid), Aluminium-Verbindungen (Sucralfat), Hemmstoffen der Magensäure-Sekretion (Prostaglandin-E₂-Analoga (Misoprostol), H₂-Rezeptor-Antagonisten (Famotidin, Ranitidin), Hemmstoffe der Protonenpumpe (Omeprazol)) und von Antiemetika (H₁-Antihistaminika (Dimenhydrinat), Dopamin D₂-Antagonisten und Prokinetika (Metoclopramid)) untersucht. Bei Katzen, die „Magenschutzpräparate“ erhielten, wurde der Einfluss von Antazida (Aluminium-Verbindungen (Sucralfat), Hemmstoffen der Magensäure-Sekretion (Prostaglandin-E₂-Analoga (Misoprostol), H₂-Rezeptor-Antagonisten (Cimetidin, Famotidin, Ranitidin)) und von Antiemetika (H₁-Antihistaminika (Dimenhydrinat), Dopamin D₂-Antagonisten und Prokinetika (Metoclopramid), Neurokinin1-Rezeptor-Antagonist (Maropitant)) überprüft. Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen wurde der Einfluss von Amoxicillin und Clavulansäure und von Fluorchinolonen (Enrofloxacin, Marbofloxacin) auf die Nebenwirkungshäufigkeit ermittelt. Der Einfluss von Glukokortikoiden wurde ebenfalls bei Hunden und Katzen untersucht (Prednisolon, Dexamethason). Lediglich bei Hunden getestet wurde der Einfluss der Medikamente Imidocarb und Azathioprin. Bei Katzen wurde der Einfluss von Bromhexin, Terbutalin und von Antikörperlösungen (Feliserin, Serocat) auf die Häufigkeit von auftretenden Nebenwirkungen untersucht.

2.2. Statistische Auswertung

Die beschreibende Statistik erfolgte mit der Software EXCEL 2003 und mit dem Softwarepaket SPSS Version 16.0. Dabei wurden bei allen Patienten die Häufigkeiten der verschiedenen Indikationen, der verwendeten Doxycyclin-Dosierungen, der aufgetretenen klinischen Symptome (Anorexie,

Vomitus, Diarrhoe, Fieber, andere Symptome), der Leberenzymaktivitätserhöhungen (ALT, AP), des Geschlechts und des Alters berechnet. Für die relativen Aktivitätserhöhungen von ALT und AP, für das Alter der Tiere und für die Doxycyclin-Dosis wurden zusätzlich charakteristische Kenngrößen berechnet. Das Minimum entspricht dem kleinsten und das Maximum dem größten vorkommenden Wert. Das arithmetische Mittel ist die Summe aller Werte geteilt durch die Anzahl der Werte. Der Median ist der beobachtete Wert x auf der Abszisse, an dem die Senkrechte ein Histogramm in zwei Teile mit gleichen Flächen teilt.

Zur Untersuchung des Einflusses von Signalement, Doxycyclin-Dosis und -Präparat, Applikations-Häufigkeit, Therapiedauer, Allgemeinbefinden, anderen klinischen Symptomen und zusätzlich verabreichten Medikamenten auf das Auftreten von klinischen oder labordiagnostischen Nebenwirkungen wurde die binäre logistische Regression mit einer Rückwärtselimination (nach Wald) ausgewählt. Der Wald-Test ist ein statistischer Hypothesentest, mit dem die Signifikanz von unabhängigen Variablen (Einflussvariablen) getestet wird. Die binäre logistische Regression eignet sich, um anhand der Werte der Einflussvariablen (zum Beispiel Alter des Hundes) das Vorhandensein oder Nichtvorhandenseins eines Ereignisses (Zielgröße oder abhängige Variable) (zum Beispiel Vomitus unter Therapie) abzuschätzen. Dabei ist die Zielgröße dichotom und nicht fortlaufend wie bei der linearen Regression. Die Einflussvariablen wurden durch eine Rückwärtselimination ausgewählt. Dazu wurden zunächst alle definierten Einflussvariablen in das Regressionsmodell aufgenommen. Auf Basis der Wald-Statistik wurden schrittweise nicht-signifikante Einflussvariablen vom Modell ausgeschlossen, bis nur noch signifikante Variablen übrig blieben. Zur Beurteilung der Modellgüte wurde der Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt. Diese Anpassungsstatistik ist robuster als die herkömmliche Anpassungsstatistik der logistischen Regression und eignet sich besonders bei Modellen mit kleinen Stichproben. Mit Hilfe der Odds Ratio wurde angegeben, wie hoch das Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen war.

Bei Katzen wurde der Einfluss der Applikationsart (oral oder parenteral) unter Verwendung des Vier-Felder (χ^2)-Tests berechnet. Die Signifikanz wurde in diesem Fall durch den exakten Test nach Fisher ermittelt.

Um Unterschiede in der Verteilung des Allgemeinbefindens von Hunden und

Katzen bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Magenschutzmedikamenten und um Unterschiede in der Verteilung des Alters der Katzen bezüglich des Geschlechts zu überprüfen wurde der U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Mit diesem Test wird verglichen, ob zwei unabhängige Stichproben eine identische Verteilung aufweisen.

Für alle bisher genannten statistischen Test wurde dasselbe Signifikanz-Niveau verwendet. Die berechneten Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ (5 %) lag.

Für den Einfluss von Magenschutz auf die Entwicklung von Vomitibus unter Therapie wurden zur Testung der einzelnen Wirkstoffuntergruppen Vier-Felder (χ^2)-Tests, kombiniert mit der Bonferroni-Korrektur, verwendet. In diesem Fall wurden p-Werte $< 0,005$ als statistisch signifikant angesehen.

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse bei Hunden

Insgesamt gingen 386 Hundepatienten in die retrospektive Studie ein. Bei fünf der insgesamt 386 Hunde war das Alter unbekannt. Der Altersmittelwert betrug 6,3 Jahre und der Median sechs Jahre. Das Alter lag zwischen einem und 16 Jahren (Abbildung 3).

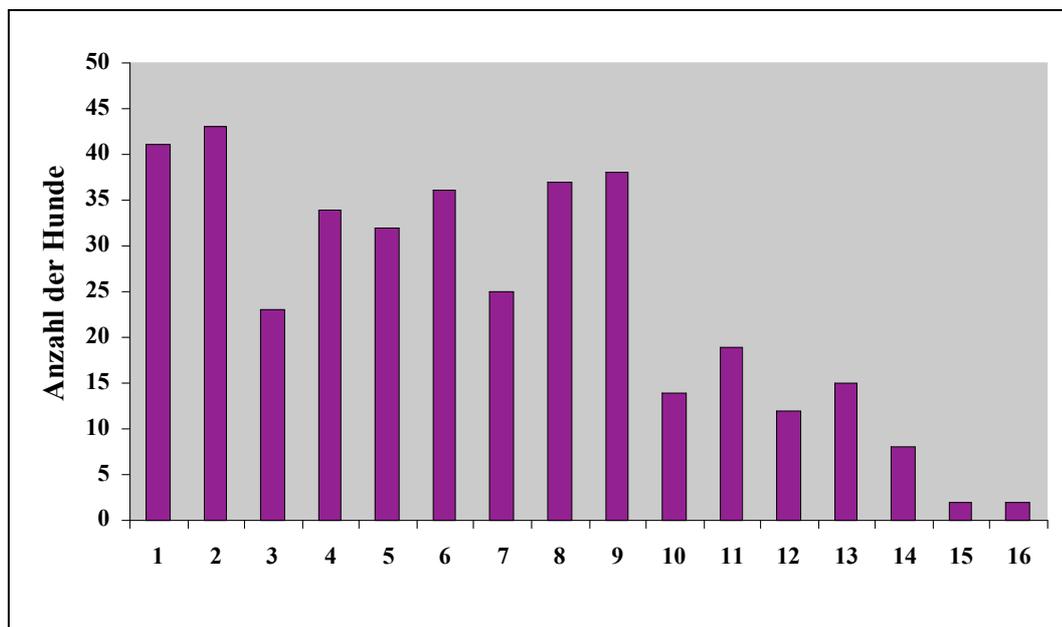


Abbildung 3: Altersverteilung der Hunde mit Doxycyclin-Therapie

Das Geschlecht wurde bei allen Hunden dokumentiert. 51,3 % (198/386) der Tiere waren weiblich und 48,7 % (188/386) waren männlich.

1.1. Indikationen

Ein Großteil (60,1 %) der Hunde (232/386) wurde aufgrund eines Verdachts auf das Vorliegen oder einer nachgewiesenen Ehrlichiose behandelt. Weiterhin wurden bei 6,7 % (26/386) eine Anaplasmose, bei 3,6 % (14/386) eine Leptospirose, bei 2,3 % (9/386) eine Borreliose und bei 0,5 % (2/386) eine Infektion mit hämotrophen Mykoplasmen therapiert. Auch Infektionen verschiedener Organsysteme wurden mit Doxycyclin behandelt. Bei 11,7 % dieser Hunde (45/386) war der Atmungsstrakt, bei 7,8 % die Haut (30/386), bei 5,2 % das

ZNS (20/386) und bei 2,1 % der Urogenitaltrakt (8/386) betroffen. Die graphische Darstellung dieser Verteilung ist der Abbildung 4 zu entnehmen.

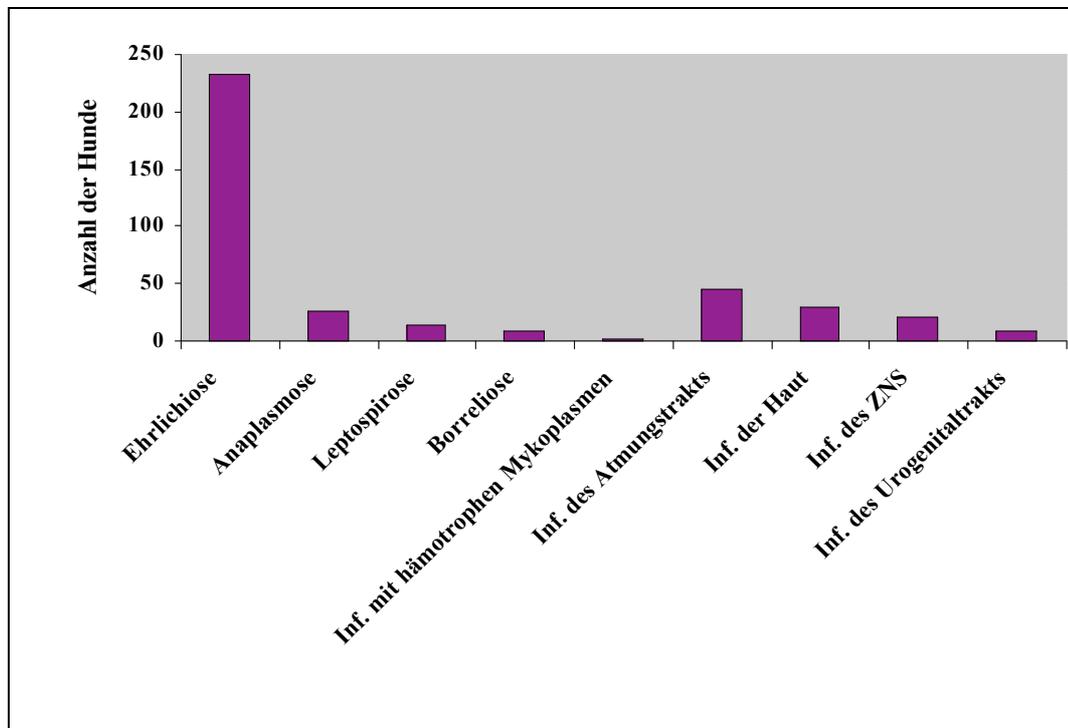


Abbildung 4: Verteilung der Indikationen für die Doxycyclin-Therapie bei Hunden (Inf. = Infektion)

1.2. Verabreichte Doxycyclin-Dosis

Die Höhe der verabreichten Doxycyclin-Dosis wurde ebenfalls festgehalten. Die Hunde erhielten mindestens 5 und maximal 30 mg/kg/Tag. Der Mittelwert lag bei 15,4 und der Median bei 16,0 mg/kg/Tag. In der folgenden Tabelle 10 wird die Verteilung der Doxycyclin-Dosis bei den Hundepatienten dargestellt.

Tabelle 10: Verwendete Doxycyclin-Dosis bei Hunden

Dosis in mg/kg/Tag	Anzahl der Hunde
5	7
8	4
9	2
10	132
11	4
12	2
13	1
14	4
15	22
16	4
17	2
18	1
20	174
25	1
26	1
30	2
nicht bekannt	23

1.3. Nebenwirkungen

Für jede Nebenwirkung wurde die Ermittlung der Prävalenz einzeln durchgeführt. Ebenso wurde für die Überprüfung der Effekte der Einflussvariablen die logistische Regression für jedes Symptom gesondert berechnet.

1.3.1. Anorexie

Für die Berechnung der Häufigkeit des Auftretens von Anorexie unter Doxycyclin-Therapie bei Hunden wurden zunächst Tiere, die dieses Symptom bereits vor Therapie zeigten, von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Nach dieser Korrektur blieben 314 Tiere übrig. Bei 2,5 % dieser Hunde (8/314) konnte das Auftreten von Anorexie unter Therapie festgestellt werden.

Anschließend wurden in der logistischen Regression die Effekte der in Tabelle 11 angeführten Einflussvariablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit untersucht. Auf

Basis der Wald-Statistik wurden in einzelnen Selektionsschritten am wenigsten signifikante Einflussvariablen nacheinander vom Regressionsmodell ausgeschlossen. Dabei konnte für keine der getesteten Variablen ein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung von Anorexie gefunden werden.

Tabelle 11: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der verschiedenen getesteten Einflussvariablen für das Symptom Anorexie

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
vorberichtlicher Vomitus	1	0,998	0,00
Amoxicillin und Clavulansäure	2	0,998	0,00
Fluorchinolone	3	0,998	0,00
vorberichtliches Fieber	4	0,912	1,17
Magenschutz	5	0,903	0,86
Applikations-Häufigkeit	6	0,906	0,83
Doxycyclin-Zubereitung	7	0,693	1,60
Imidocarb	8	0,566	0,46
Alter	9	0,537	0,92
vorberichtliche Diarrhoe	10	0,572	2,20
Glukokortikoide	11	0,279	0,16
Azathioprin	12	0,327	3,44
Dosis	13	0,248	0,88
Allgemeinbefinden	14	0,184	0,49
Geschlecht	15	0,184	0,22
Therapiedauer	16	0,076	0,88

1.3.2. Vomitus

Auch bei der Berechnung der Häufigkeit von Vomitus wurden Tiere, die dieses Symptom bereits vor Therapie zeigten, von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Nach der Korrektur blieben 344 Tiere übrig. Bei 18,3 % dieser Hunde (63/344) kam es unter Therapie zum Auftreten von Vomitus.

Anschließend wurden in der logistischen Regression die Effekte der in Tabelle 12 angeführten Einflussvariablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit von Vomitus

untersucht. Hier konnte ein signifikanter Einfluss des Alters auf das Auftreten von Vomitus festgestellt werden ($p = 0,017$). Dabei wuchs mit steigendem Alter das Risiko für das Auftreten von Vomitus. Hier war die Odds Ratio für jedes weitere Lebensjahr um 1,11 erhöht.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Magenschutzmedikamenten trat signifikant häufiger ($p = 0,001$) Vomitus auf. Die Odds Ratio war in diesem Fall um den Faktor 3,33 erhöht.

Tabelle 12: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der verschiedenen getesteten Einflussvariablen für das Symptom Vomitus

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Amoxicillin und Clavulansäure	1	0,965	1,02
Allgemeinbefinden	2	0,936	1,01
Fluorchinolone	3	0,891	1,08
Doxycyclin-Zubereitung	4	0,869	1,07
Glukokortikoide	5	0,868	1,07
Geschlecht	6	0,774	1,10
Applikations-Häufigkeit	7	0,762	1,21
vorberichtliche Anorexie	8	0,662	0,83
Azathioprin	9	0,614	0,74
Therapiedauer	10	0,544	0,95
Imidocarb	11	0,516	0,79
Dosis	12	0,303	1,04
vorberichtliches Fieber	13	0,213	1,59
vorberichtliche Diarrhoe	14	0,116	2,02
Alter	nicht selektiert	0,017*	1,11
Magenschutz	nicht selektiert	0,001*	3,33

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

Zur Testung der einzelnen Magenschutz-Wirkstoffgruppen wurde für diese jeweils der χ^2 -Test, kombiniert mit der Bonferroni-Korrektur, verwendet. Verglichen wurden dabei Hunde, die zu Beginn der Therapie die definierte Wirkstoffgruppe erhalten hatten, mit den Hunden, die niemals ein

Magenschutzpräparat bekamen.

Zur detaillierten Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Wirkstoffgruppen des Magenschutzes wurde der Einfluss von Aluminium-Verbindungen, Magnesium-Verbindungen, Prostaglandin-E₂-Analoga, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Hemmstoffen der Protonenpumpe, H₁-Antihistaminika und Prokinetika untersucht. Bis auf die Magnesium-Verbindungen trat bei allen Wirkstoffgruppen signifikant häufiger Vomitus unter Doxycyclin-Therapie auf. Die p-Werte und die Odds Ratio sind aus der folgenden Tabelle (Tabelle 13) zu entnehmen.

Tabelle 13: Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Wirkstoffgruppen des Magenschutzes auf das Symptom Vomitus

Wirkstoffgruppe	p-Wert	Odds Ratio
Aluminium-Verbindungen	< 0,001*	4,77
Magnesium-Verbindungen	0,030	12,18
Prostaglandin-E ₂ -Analoga	< 0,001*	3,53
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	< 0,001*	9,14
Hemmstoffe der Protonenpumpe	0,002*	9,14
H ₁ -Antihistaminika	< 0,001*	relatives Risiko = 13,18 ¹
Prokinetika	< 0,001*	16,75

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

¹ Weil die Odds Ratio für H₁-Antihistaminika nicht berechnet werden konnte, wurde in diesem Fall das relative Risiko angegeben.

Des Weiteren wurde untersucht, ob Magenschutzpräparate gezielt an schwer erkrankte Hunde mit einem folglich stärker gestörten Allgemeinbefinden verabreicht wurden. Hierfür wurden nur Tiere in die statistische Berechnung eingeschlossen, die vorberichtlich nicht erbrochen hatten und Magenschutzmedikamente sofort zu Beginn der Therapie oder niemals erhalten hatten. Die Verteilung hinsichtlich der Gabe von Magenschutzmedikamenten ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Gabe von Magenschutzpräparaten bei Hunden in Abhängigkeit vom Allgemeinbefinden (0: ungestört; 1: geringgradig reduziert; 2: gering- bis mittelgradig reduziert; 3: mittelgradig reduziert; 4: mittel- bis hochgradig reduziert; 5: hochgradig reduziert)

Einteilung Allgemeinbefinden	Magenschutz	
	keine Gabe	zusätzlich verabreicht
0	94 Hunde	62 Hunde
1	21 Hunde	42 Hunde
2	9 Hunde	18 Hunde
3	18 Hunde	35 Hunde
4	3 Hunde	9 Hunde
5	kein Hund	7 Hunde

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Verteilung des Allgemeinbefindens bei Hunden bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Magenschutzpräparaten nachgewiesen werden. Die Hunde die Magenschutzmedikamente erhalten hatten, zeigten vorberichtlich ein signifikant schlechteres Allgemeinbefinden.

1.3.3. Diarrhoe

Hunde, die Diarrhoe bereits vor Beginn der Doxycyclin-Therapie gezeigt hatten, wurden von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Von den übrigen 342 Tieren entwickelten 7,0 % (24/342) unter Therapie Diarrhoe.

In Tabelle 15 werden die Einflussvariablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit von Diarrhoe aufgeführt. Es konnte für keine der getesteten Variablen ein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung von Diarrhoe gefunden werden.

Tabelle 15: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der verschiedenen getesteten Einflussvariablen für das Symptom Diarrhoe

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Azathioprin	1	0,981	1,02
vorberichtlicher Vomitus	2	0,939	0,95
Dosis	3	0,895	1,01
Fluorchinolone	4	0,833	1,16
vorberichtliches Fieber	5	0,797	0,86
Magenschutz	6	0,742	1,22
Doxycyclin-Zubereitung	7	0,615	1,31
Amoxicillin und Clavulansäure	8	0,582	1,43
vorberichtliche Anorexie	9	0,550	0,69
Therapiedauer	10	0,559	0,99
Alter	11	0,556	1,04
Glukokortikoide	12	0,521	0,71
Imidocarb	13	0,392	1,51
Geschlecht	14	0,162	1,98
Applikations-Häufigkeit	15	0,164	3,69
Allgemeinbefinden	16	0,061	1,30

1.3.4. Fieber

Zunächst wurden Tiere, die bereits vor Doxycyclin-Therapie Fieber gezeigt hatten, von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Nach dieser Korrektur blieben noch 291 Hunde übrig. Bei keinem dieser Patienten konnte unter Therapie Fieber festgestellt werden.

1.3.5. Anstieg von Leberenzymaktivitäten

Für die statistischen Berechnungen zur Aktivitätserhöhung der ALT wurden Tiere, die bereits vor Therapiebeginn erhöhte Enzymaktivitäten zeigten, und Tiere, bei denen keine Kontrollen der Leberenzymaktivitäten unter Therapie durchgeführt wurden, ausgeschlossen. Eine ALT im Referenzbereich vor Therapiebeginn konnte bei 228 Hunden festgestellt werden. Bei 66 dieser Tiere wurden die ALT-Enzymaktivitäten unter Therapie kontrolliert, wovon bei 39,4 % (26/66) eine Erhöhung der Enzymaktivität festgestellt werden konnte

(Tabelle 16). Dabei wurden 2-fache bis hin zu 23-fache Aktivitätserhöhungen gemessen. Der Mittelwert lag bei einer 6,5-fachen und der Median bei einer 4-fachen Erhöhung.

Tabelle 16: Relative ALT-Aktivitätserhöhungen bei Hunden unter Doxycyclin-Therapie (ALT = Alanin-Amino-Transferase)

Relative Erhöhung der ALT-Aktivität (x-fach)	Anzahl der Hunde
2	6
3	5
4	3
5	4
6	1
7	1
9	1
12	1
16	1
18	1
19	1
23	1

Anschließend wurden in der logistischen Regression die Effekte der Einflussvariablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit einer ALT-Aktivitätserhöhung untersucht (Tabelle 17). Es konnte ein signifikanter Einfluss der beiden Variablen „Alter“ und „vorberichtlich bestehende Diarrhoe“ beobachtet werden. Mit steigendem Alter der Hunde wurde die Odds Ratio um 1,23 pro Lebensjahr erhöht ($p = 0,038$). Hunde, die bereits vor Therapiebeginn Diarrhoe gezeigt hatten, entwickelten signifikant seltener ($p = 0,042$) Aktivitätserhöhungen der ALT. Die Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit einer ALT-Aktivitätserhöhung war in diesem Fall um 0,10 verringert.

Tabelle 17: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der getesteten Einflussvariablen für die Aktivitätserhöhungen der ALT (ALT = Alanin-Amino-Transferase)

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Vomitus unter Therapie	1	0,957	0,94
Diarrhoe unter Therapie	2	0,932	0,89
vorberichtliche Anorexie	3	0,925	1,12
vorberichtliches Fieber	4	0,896	0,88
Glukokortikoide	5	0,876	1,22
Imidocarb	6	0,818	1,29
Anorexie unter Therapie	7	0,785	1,89
vorberichtlicher Vomitus	8	0,685	1,61
Fluorchinolone	9	0,418	3,35
Allgemeinbefinden	10	0,275	0,68
Azathioprin	11	0,189	4,12
Doxycyclin-Zubereitung	12	0,267	2,96
Applikations-Häufigkeit	13	0,151	0,11
Dosis	14	0,192	1,12
Therapiedauer	15	0,204	1,05
Amoxicillin und Clavulansäure	16	0,124	0,24
Geschlecht	17	0,123	0,37
vorberichtliche Diarrhoe	nicht selektiert	0,042*	0,10
Alter	nicht selektiert	0,038*	1,23

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

Auch bei der Ermittlung von AP-Aktivitätserhöhungen wurden Hunde, die bereits vor Therapiebeginn erhöhte Enzymaktivitäten zeigten, und Hunde, bei denen keine Laborkontrollen im Verlauf der Therapie durchgeführt wurden, von der Regression ausgeschlossen. Eine unveränderte Aktivität der AP vor Therapiebeginn konnte bei 200 Hunden festgestellt werden. Bei 44 dieser Tiere wurden unter Therapie die Enzymaktivitäten untersucht. Bei 36,4 % dieser Hunde (16/44) konnte eine Erhöhung der AP-Aktivität im Serum festgestellt werden. Dabei waren die Serumenzymaktivitäten um das 2-fache bis hin zum 16-fachen des Referenzwertes erhöht (Tabelle 18). Der Mittelwert lag bei einer 5,5-fachen,

der Median bei einer 4-fachen Erhöhung.

Tabelle 18: Relative AP-Aktivitätserhöhungen bei Hunden unter Doxycyclin-Therapie (AP = Alkalische Phosphatase)

Relative Erhöhung der AP-Aktivität (x-fach)	Anzahl der Hunde
2	2
3	3
4	5
5	1
6	1
7	1
8	1
13	1
16	1

Weiterhin wurden in der logistischen Regression die Effekte der Einflussvariablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit einer AP-Aktivitätserhöhung untersucht (Tabelle 19). Es konnte ein signifikanter Einfluss der Doxycyclin-Dosierung auf die Häufigkeit von AP-Aktivitätserhöhungen gefunden werden ($p = 0,011$). Mit steigender Dosis stieg auch die Wahrscheinlichkeit von AP-Enzymaktivitätserhöhungen (Odds Ratio = 1,27).

Tabelle 19: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der getesteten Einflussvariablen für die Aktivitätserhöhungen der AP (AP = Alkalische Phosphatase)

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
vorberichtliche Anorexie	1	1,000	< 0,01
Anorexie unter Therapie	2	1,000	< 0,01
Vomitus unter Therapie	3	1,000	0,87
Amoxicillin und Clavulansäure	4	1,000	< 0,01
Therapiedauer	5	0,999	0,72
Fluorchinolone	6	1,000	< 0,01
vorberichtliches Fieber	7	0,999	< 0,01
Imidocarb	8	0,998	< 0,01
Diarrhoe unter Therapie	9	0,999	< 0,01
Allgemeinbefinden	10	0,994	< 0,01
vorberichtlicher Vomitus	11	0,995	< 0,01
Azathioprin	12	0,999	< 0,01
Applikations-Häufigkeit	13	0,999	< 0,01
vorberichtliche Diarrhoe	14	0,999	< 0,01
Doxycyclin-Zubereitung	15	0,870	1,17
Glukokortikoide	16	0,388	2,20
Geschlecht	17	0,120	0,27
Alter	18	0,177	1,16
Dosis	nicht selektiert	0,011*	1,27

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

1.3.6. Andere Nebenwirkungen

Zur Ermittlung der Häufigkeit anderer Nebenwirkungen wurden alle 386 Patienten in die beschreibende statistische Auswertung aufgenommen. Es stellte sich heraus, dass 1,3 % der Hunde (5/386) Symptome gezeigt hatten, die der Doxycyclin-Therapie zugeschrieben wurden. Es handelte sich dabei um abdominale Schmerzen (2), Gewichtsverlust (1), Polyurie (1) und eine Hyperpigmentation an der rasierten Hautstelle (1).

2. Ergebnisse bei Katzen

Es konnten 168 Katzen ermittelt werden, die Doxycyclin erhalten hatten. Diese waren entweder als stationäre Patienten untergebracht oder wurden ambulant vorgestellt.

Bei 159 Katzen war das Alter bekannt. Der Altersmittelwert betrug 6,8 Jahre und der Median sechs Jahre. Das Alter lag zwischen einem und 19 Jahren. Die Altersverteilung ist der folgenden Abbildung 5 zu entnehmen.

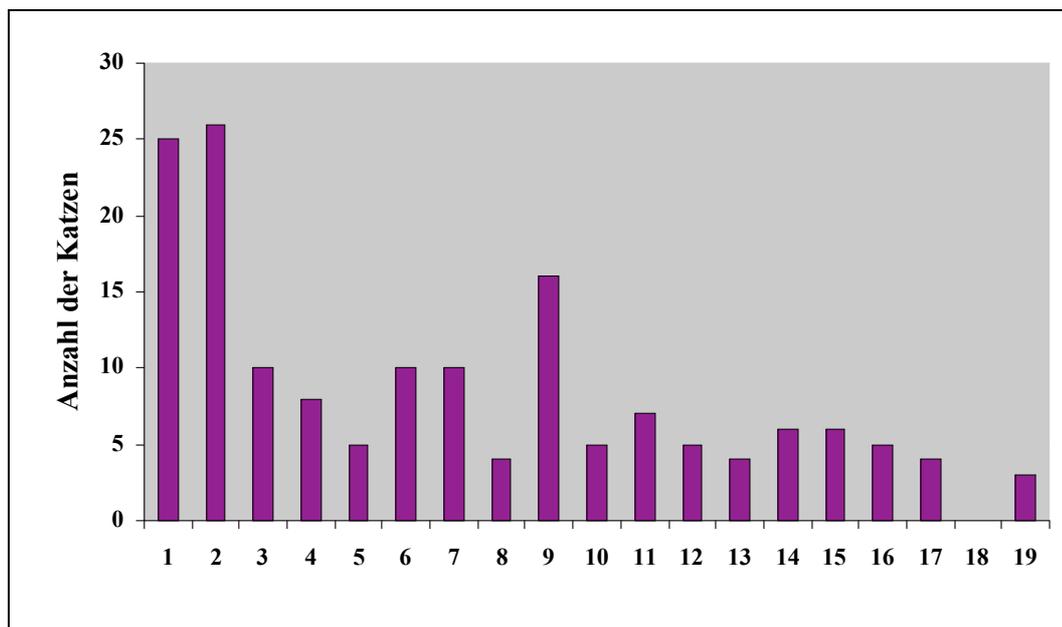


Abbildung 5: Altersverteilung der Katzen mit Doxycyclin-Therapie

Das Geschlecht wurde bei allen Katzen dokumentiert. 47,6 % der Tiere (80/168) waren weiblich und 52,4 % der Katzen (88/168) waren männlich.

2.1. Indikationen

Bei 55,9 % der Katzen (94/168) wurde Doxycyclin zur Therapie einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion mit hämatropen Mykoplasmen (*Mycoplasma haemofelis* (93), *Candidatus Mycoplasma haemominutum* (1)) eingesetzt. Bei einer Katze (0,6 %; 1/168) wurde eine Infektion mit Mykobakterien vermutet. Auch Infektionen verschiedener Organsysteme wurden mit Doxycyclin behandelt. Bei 35,1 % der Katzen (59/168) war der Atmungstrakt, bei 3,0 % (5/168) die Haut, bei 2,4 % (4/168) das ZNS und bei 3,0 % (5/168) der Urogenitaltrakt

betroffen. Die graphische Darstellung dieser Verteilung ist der Abbildung 6 zu entnehmen.

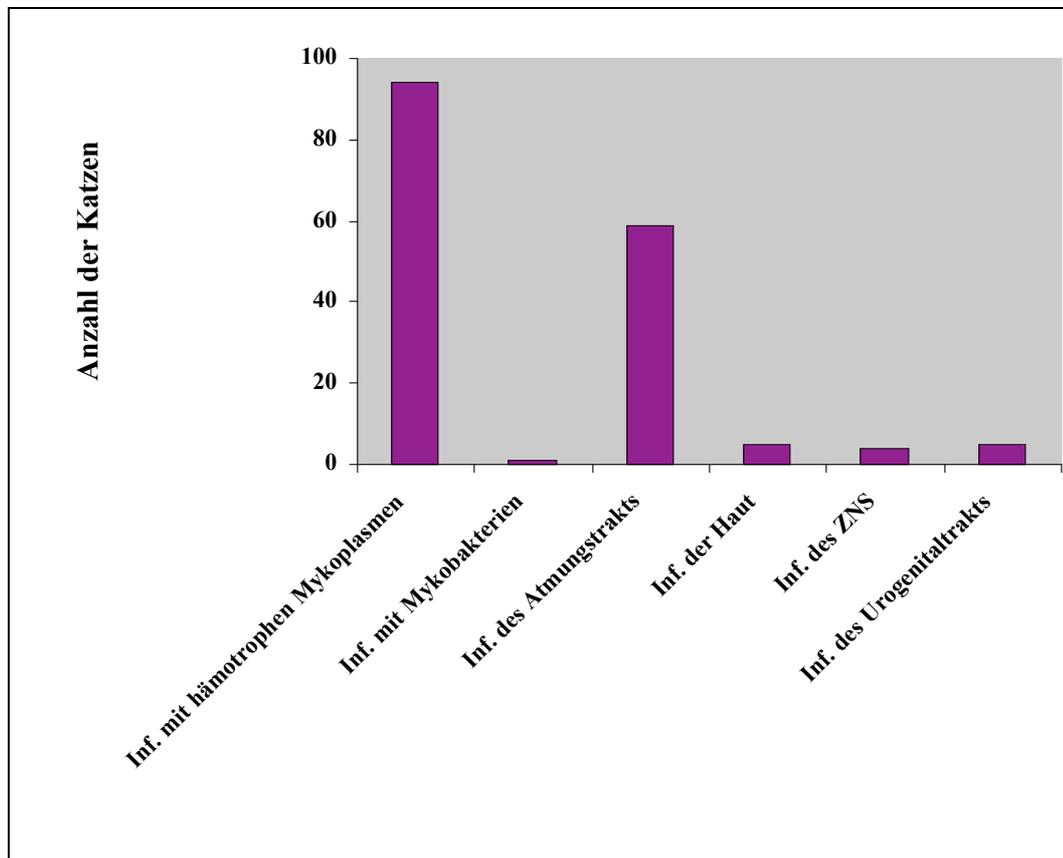


Abbildung 6: Verteilung der Indikationen für die Doxycyclin-Therapie bei Katzen (Inf. = Infektion)

2.2. Verabreichte Doxycyclin-Dosis

Auch bei den Katzenpatienten wurde die Höhe der verabreichten Doxycyclin-Dosis festgehalten. Es wurden 2 bis 24 mg/kg/Tag gegeben. Der Mittelwert lag bei 11,7 und der Median bei 10,0 mg/kg/Tag. In der folgenden Tabelle 20 wird die Verteilung der Doxycyclin-Dosis dargestellt.

Tabelle 20: Verwendete Doxycyclin-Dosis bei Katzen

Dosis in mg/kg/Tag	Anzahl der Katzen
2	3
5	5
10	113
12	1
15	15
20	23
24	1
nicht bekannt	7

2.3. Nebenwirkungen

Für jede Nebenwirkung wurde die Ermittlung der Prävalenz einzeln durchgeführt. Ebenso wurde für die Überprüfung der Effekte der Einflussvariablen die logistische Regression für jedes Symptom gesondert berechnet.

2.3.1. Anorexie

Zunächst wurden bereits vor Therapie anorektische Katzen ausgeschlossen. Bei der folgenden deskriptiven Statistik der 99 verbleibenden Patienten zeigte sich, dass 6,1 % (6/99) Anorexie unter Doxycyclin-Therapie entwickelten.

Anschließend wurden in der logistischen Regression die Effekte der Einflussvariablen auf die Häufigkeit dieses Symptoms untersucht (Tabelle 21). Dabei konnte für keine der getesteten Variablen ein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung von Anorexie gefunden werden.

Tabelle 21: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der getesteten Einflussvariablen für das Symptom Anorexie

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Applikations-Häufigkeit	1	1,000	0,21
vorberichtlicher Vomitus	2	1,000	0,14
Terbutalin	3	0,997	< 0,01
vorberichtlicher Durchfall	4	0,998	< 0,01
Amoxicillin und Clavulansäure	5	0,999	< 0,01
Glukokortikoide	6	0,998	< 0,01
Therapiedauer	7	0,974	1,00
Doxycyclin-Zubereitung	8	0,697	0,56
Magenschutz	9	0,510	3,18
Fluorchinolone	10	0,515	3,23
Antikörperlösung (Feliserin)	11	0,582	2,07
Dosis	12	0,268	0,81
Bromhexin	13	0,140	6,32
vorberichtliches Fieber	14	0,168	7,78
Allgemeinbefinden	15	0,290	0,51
Alter	16	0,451	1,08
Geschlecht	17	0,169	4,80

2.3.2. Vomitus

Auch bei der Berechnung der Vomitushäufigkeit wurden Katzen, die dieses Symptom bereits vor Therapie zeigten, von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Nach der Korrektur blieben noch 149 Tiere übrig. Bei 12,8 % dieser Katzen (19/149) kam es unter Therapie zum Auftreten von Vomitus.

Anschließend wurden in der logistischen Regression die Effekte der Einflussvariablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit untersucht (Tabelle 22). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Magenschutzmedikamenten trat signifikant häufiger ($p = 0,008$) Vomitus auf. Die Odds Ratio war in diesem Fall um den Faktor 5,35 erhöht.

Tabelle 22: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der verschiedenen getesteten Einflussvariablen für das Symptom Vomitus

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Applikations-Häufigkeit	1	0,999	< 0,01
vorberichtliches Fieber	2	0,998	< 0,01
Amoxicillin und Clavulansäure	3	1,000	1,00
Antikörperlösung (Feliserin)	4	0,916	0,88
Dosis	5	0,924	0,99
Terbutalin	6	0,818	0,68
Bromhexin	7	0,857	1,20
Doxycyclin-Zubereitung	8	0,756	1,32
Therapiedauer	9	0,758	1,01
Allgemeinbefinden	10	0,710	1,11
vorberichtlicher Durchfall	11	0,442	0,35
Fluorchinolone	12	0,336	2,23
Geschlecht	13	0,375	1,82
Glukokortikoide	14	0,332	0,43
vorberichtliche Anorexie	15	0,276	0,45
Alter	16	0,136	1,10
Magenschutz	nicht selektiert	0,008*	5,35

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

Bei den Katzenpatienten wurden die einzelnen Wirkstoffgruppen der Magenschutzpräparate ebenfalls unter Anwendung des χ^2 -Tests, kombiniert mit der Bonferroni-Korrektur, getestet. Verglichen wurden Katzen, die ab dem Beginn der Doxycyclin-Therapie die definierte Magenschutz-Wirkstoffgruppe erhalten hatten, mit den Katzen, die niemals ein Magenschutzpräparat appliziert bekamen. In diesem Fall wurden p-Werte < 0,005 als statistisch signifikant angesehen.

Bei Katzen wurde der Einfluss von Aluminium-Verbindungen, Prostaglandin-E₂-Analoge, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Prokinetika untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Patienten, die beginnend mit der Doxycyclineingabe Aluminium-Verbindungen oder Prokinetika erhalten hatten, signifikant häufiger Vomitus unter Doxycyclin-Therapie zeigten. Die p-Werte und die Odds Ratio sind aus Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 23: Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Wirkstoffgruppen des Magenschutzes auf das Symptom Vomit

Wirkstoffgruppe	p-Wert	Odds Ratio
Aluminium-Verbindungen	< 0,001*	11,88
Prostaglandin-E ₂ -Analoge	0,016	4,87
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	0,027	6,33
Prokinetika	< 0,001*	11,88

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

Des Weiteren wurde untersucht, ob Magenschutzpräparate gezielt an schwer erkrankte Katzen verabreicht wurden. Hierfür wurden nur Tiere in die statistische Berechnung eingeschlossen, die vorberichtlich nicht erbrochen hatten und Magenschutzmedikamente sofort zu Beginn der Therapie oder niemals erhalten hatten. Die Verteilung des Allgemeinbefindens hinsichtlich der Gabe von Magenschutzmedikamenten ist in der folgenden Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Gabe von Magenschutzpräparaten bei Katzen in Abhängigkeit vom Allgemeinbefinden (0: ungestört; 1: geringgradig reduziert; 2: gering- bis mittelgradig reduziert; 3: mittelgradig reduziert; 4: mittel- bis hochgradig reduziert; 5: hochgradig reduziert)

Einteilung Allgemeinbefinden	Magenschutz	
	keine Gabe	zusätzlich verabreicht
0	46 Katzen	7 Katzen
1	22 Katzen	9 Katzen
2	3 Katzen	1 Katze
3	23 Katzen	8 Katzen
4	3 Katzen	3 Katzen
5	4 Katzen	4 Katzen

Bei der Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,010$) in der Verteilung des Allgemeinbefindens der Katzen

bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Magenschutzpräparaten nachgewiesen werden. Katzen, die Magenschutz erhalten hatten, zeigten vorberichtlich ein signifikant stärker gestörtes Allgemeinbefinden.

2.3.3. Diarrhoe

Katzen, die Diarrhoe vor Beginn der Doxycyclin-Therapie gezeigt hatten, wurden von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Von den übrig bleibenden 156 Katzen entwickelten 10,9 % (17/156) unter Therapie Diarrhoe.

Die Berechnung der Einflussvariablen für das Symptom Diarrhoe wird in Tabelle 25 aufgeführt. Es konnte ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung von Diarrhoe gefunden werden ($p = 0,041$). Für Kater war die Wahrscheinlichkeit unter Therapie Diarrhoe zu entwickeln im Vergleich zu Kätzinnen um das 4,07-fache erhöht (Odds Ratio = 4,07).

Tabelle 25: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der verschiedenen getesteten Einflussvariablen für das Symptom Diarrhoe

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Applikations-Häufigkeit	1	0,999	< 0,01
Allgemeinbefinden	2	0,928	0,97
vorberichtliches Fieber	3	0,799	1,28
Glukokortikoide	4	0,722	1,34
vorberichtliche Anorexie	5	0,610	0,68
Doxycyclin-Zubereitung	6	0,619	0,65
Fluorchinolone	7	0,580	0,49
Amoxicillin und Clavulansäure	8	0,535	1,81
Therapiedauer	9	0,468	0,98
Antikörperlösung (Feliserin)	10	0,469	1,81
vorberichtlicher Vomit	11	0,349	2,49
Terbutalin	12	0,404	0,35
Dosis	13	0,335	0,90
Alter	14	0,208	0,92
Magenschutz	15	0,305	2,04
Bromhexin	16	0,272	1,99
Geschlecht	nicht selektiert	0,041*	4,07

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

Von den 17 Katzen, die unter Therapie Diarrhoe entwickelt hatten, waren zwölf Tiere männlichen und fünf weiblichen Geschlechts. Bei der Untersuchung der Altersverteilung beider Geschlechter war ein Trend zu erkennen, dass Kater älter als Kätzinnen waren. Um signifikante Unterschiede in der Verteilung des Alters zu ermitteln wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,081$) in der Altersverteilung der beiden Geschlechter festgestellt werden.

2.3.4. Fieber

Zunächst wurden Tiere, die bereits vor Doxycyclin-Therapie Fieber gezeigt hatten, von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen. Nach dieser Korrektur verblieben noch 138 Katzen. Bei 7,2 % dieser Patienten (10/138)

konnte unter Therapie Fieber festgestellt werden.

Die Berechnung der Einflussvariablen für das Symptom Fieber wird in Tabelle 26 dargestellt. Bei der Verabreichung von Doxycyclin-Hyclat trat signifikant ($p = 0,040$) häufiger Fieber unter Therapie auf (Odds Ratio = 6,03). Des Weiteren konnte ein signifikanter Einfluss von Glukokortikoiden gefunden werden ($p = 0,026$). Bei ihrer Applikation unter Doxycyclin-Therapie war die Wahrscheinlichkeit Fieber zu entwickeln erhöht (Odds Ratio = 15,49).

Tabelle 26: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der verschiedenen getesteten Einflussvariablen für das Symptom Fieber

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Fluorchinolone	1	0,999	< 0,01
vorberichtliche Diarrhoe	2	0,998	< 0,01
Therapiedauer	3	0,968	0,99
Geschlecht	4	0,893	0,80
Bromhexin	5	0,685	1,90
Allgemeinbefinden	6	0,513	1,25
Amoxicillin und Clavulansäure	7	0,480	2,61
Applikations-Häufigkeit	8	0,476	0,28
vorberichtlicher Vomit	9	0,357	2,93
Terbutalin	10	0,207	0,11
Alter	11	0,212	0,90
vorberichtliche Anorexie	12	0,286	2,29
Dosis	13	0,084	0,79
Antikörperlösung (Feliserin)	14	0,068	8,96
Doxycyclin-Zubereitung	nicht selektiert	0,040*	6,03
Glukokortikoide	nicht selektiert	0,026*	15,49

* signifikante Werte wurden hervorgehoben

2.3.5. Anstieg von Leberenzymaktivitäten

Für die statistischen Berechnungen der ALT-Aktivitätserhöhungen wurden Patienten, die bereits vor Therapiebeginn erhöhte Enzymaktivitäten zeigten, und Tiere, bei denen keine Laborkontrollen unter Therapie durchgeführt wurden,

ausgeschlossen. Eine normale Aktivität der ALT vor Therapiebeginn konnte bei 110 Katzen festgestellt werden. Bei 43 dieser Tiere wurde die ALT-Enzymaktivität auch unter Therapie untersucht. Von diesen wurde bei 18,6 % der Tiere (8/43) eine Erhöhung der Enzymaktivität festgestellt. Dabei konnten 2-fache bis 4-fache Aktivitätserhöhungen ermittelt werden (Tabelle 27). Der Mittelwert lag bei einer 2,4-fachen und der Median bei einer 2-fachen Erhöhung.

Tabelle 27: Relative ALT-Aktivitätserhöhungen bei Katzen unter Doxycyclin-Therapie (ALT = Alanin-Amino-Transferase)

Relative Erhöhung der ALT-Aktivität (x-fach)	Anzahl der Katzen
2	6
3	1
4	1

Tabelle 28 zeigt die Berechnung der Einflussvariablen für die Wahrscheinlichkeit einer ALT-Aktivitätserhöhung. Bei der Regression wurde die Einflussvariable „Applikations-Häufigkeit“ im Vorfeld ausselektiert, da Doxycyclin allen Tieren dieser statistischen Auswertung zweimal täglich verabreicht wurde. Für keine der getesteten Variablen konnte dabei ein signifikanter Einfluss auf die Entwicklung einer Aktivitätserhöhung der ALT gefunden werden.

Tabelle 28: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der getesteten Einflussvariablen für die Aktivitätserhöhungen der ALT (ALT = Alanin-Amino-Transferase)

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Therapiedauer	1	1,000	1,00
Fieber unter Therapie	2	1,000	2,50
vorberichtlicher Vomitus	3	1,000	0,02
Dosis	4	1,000	0,79
Terbutalin	5	1,000	0,02
vorberichtliche Diarrhoe	6	1,000	< 0,01
vorberichtliches Fieber	7	1,000	< 0,01
Anorexie unter Therapie	8	1,000	< 0,01
Fluorchinolone	9	1,000	< 0,01
Glukokortikoide	10	0,999	< 0,01
vorberichtliche Anorexie	11	0,999	< 0,01
Amoxicillin und Clavulansäure	12	0,998	< 0,01
Diarrhoe unter Therapie	13	0,998	< 0,01
Doxycyclin-Zubereitung	14	0,998	< 0,01
Geschlecht	15	0,967	0,96
Antikörperlösung (Feliserin)	16	0,896	1,18
Bromhexin	17	0,803	0,79
Alter	18	0,564	0,94
Allgemeinbefinden	19	0,376	0,72
Vomitus unter Therapie	20	0,094	6,40

Für die statistischen Berechnungen der AP-Aktivitätserhöhungen wurden Katzen mit vorberichtlich erhöhten AP-Enzymaktivitäten ausgeschlossen. Eine normale Aktivität der AP vor Therapiebeginn konnte bei 121 Katzen festgestellt werden. Bei 51 dieser Tiere wurden unter Therapie die Enzymaktivitäten kontrolliert, wovon 5,9 % der Katzen (3/51) eine Erhöhung der AP-Aktivität im Serum entwickelten. Bei allen Katzen traten höchstens 2-fache Erhöhungen der AP-Aktivität im Serum auf (Tabelle 29). Daher sind Mittelwert und Median gleich und liegen bei einer 2-fachen Erhöhung.

Tabelle 29: Relative AP-Aktivitätserhöhungen bei Katzen unter Doxycyclin-Therapie (AP = Alkalische Phosphatase)

Relative Erhöhung der AP-Aktivität (x-fach)	Anzahl der Katzen
2	3

In Tabelle 30 werden die Berechnungen der Einflussvariablen für die Wahrscheinlichkeit einer AP-Aktivitätserhöhung angeführt. Keine der Variablen zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit von AP-Aktivitätserhöhungen.

Tabelle 30: Übersicht über den Selektionszeitpunkt, p-Werte und Odds Ratio der getesteten Einflussvariablen für die Aktivitätserhöhungen der AP (AP = Alkalische Phosphatase)

Einflussvariable	Selektionsschritt	p-Wert	Odds Ratio
Bromhexin	1	1,000	0,86
Geschlecht	2	1,000	1,19
Dosis	3	1,000	2,84
Vorberichtliche Anorexie	4	1,000	0,08
Anorexie unter Therapie	5	1,000	< 0,01
Applikations-Häufigkeit	6	1,000	< 0,01
vorberichtlicher Vomitus	7	1,000	< 0,01
Glukokortikoide	8	1,000	< 0,01
Fluorchinolone	9	1,000	< 0,01
Terbutalin	10	0,999	< 0,01
vorberichtliches Fieber	11	0,999	< 0,01
Diarrhoe unter Therapie	12	0,998	< 0,01
Fieber unter Therapie	13	0,999	< 0,01
Vomitus unter Therapie	14	0,999	< 0,01
Allgemeinbefinden	15	0,999	< 0,01
Therapiedauer	16	0,999	0,43
Amoxicillin und Clavulansäure	17	0,998	< 0,01
Antikörperlösung (Feliserin)	18	0,998	< 0,01
Doxycyclin-Zubereitung	19	0,998	< 0,01
Vorberichtliche Diarrhoe	20	0,997	< 0,01
Alter	21	0,992	< 0,01

2.3.6. Andere Nebenwirkungen

Zur Ermittlung der Häufigkeit anderer Nebenwirkungen wurden alle 168 Katzen in die beschreibende statistische Auswertung aufgenommen. Es stellte sich heraus, dass 3,0 % der Tiere (5/168) auffällige Symptome entwickelt hatten. Drei Tiere zeigten Würgen und Schmerzen beim Schlucken. Eine Katze entwickelte nach der Tabletteneingabe eine starke Salivation. Bei einem Patienten wurde eine Pododermatitis festgestellt.

2.4. Einfluss der Applikationsart

Zur Untersuchung des Einflusses der Applikationsart (oral oder parenteral) auf die Häufigkeit klinischer Nebenwirkungen wurde der Vier-Felder-Test verwendet. Bei den Hundepatienten wurde Doxycyclin immer oral verabreicht. Bei den insgesamt 168 Katzenpatienten wurde das Arzneimittel bei 3,0 % der Tiere (5/168) intravenös und bei 1,2 % (2/168) subkutan appliziert. Es wurde also bei 4,2 % der Katzen (7/168) Doxycyclin parenteral verabreicht.

Von den 99 getesteten Katzen entwickelten sechs unter Therapie Anorexie. Alle von ihnen hatten Doxycyclin oral erhalten. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Applikationsart und dem Auftreten von Anorexie festgestellt werden ($p = 1,000$).

Für den Einfluss auf Vomitus wurden Daten von 149 Katzen untersucht. Dabei zeigte sich, dass 19 von ihnen Vomitus entwickelt hatten. Allerdings hatte keines dieser Tiere Doxycyclin parenteral appliziert bekommen. Auch hier konnte kein signifikanter Einfluss der Applikationsart festgestellt werden ($p = 0,596$).

In den Vier-Felder-Test zur Untersuchung von Diarrhoe wurden 156 Katzen aufgenommen. Von diesen entwickelten 17 Diarrhoe. Nur eine der betroffenen Katzen hatte Doxycyclin parenteral erhalten. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Applikationsart und dem Auftreten von Diarrhoe gefunden werden ($p = 0,562$).

Zur Untersuchung von Fieber wurden 138 Katzen in die statistischen Berechnungen eingeschlossen. Zehn der Tiere entwickelten Fieber. Drei von diesen hatten das Arzneimittel parenteral (subkutan (1), intravenös (2)) erhalten. Wurde Doxycyclin parenteral verabreicht, kam es unter Therapie signifikant häufiger zum Auftreten von Fieber ($p = 0,003$).

3. Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

Zur besseren Anschaulichkeit wurden die verschiedenen Symptome, die die Patienten unter Doxycyclin-Therapie entwickelt hatten, in der folgenden Tabelle 31 zusammengefasst. Einflussvariablen, die signifikante Effekte auf die verschiedenen Zielgrößen (Nebenwirkungen) bei Hunden und Katzen ergaben, wurden ebenfalls zur besseren Übersicht in einer Tabelle (Tabelle 32) dargestellt.

Tabelle 31: Inzidenz der verschiedenen Nebenwirkungen bei Hunden und Katzen unter Doxycyclin-Therapie (in Prozent)

	Hunde	Katzen
Anorexie	2,5	6,1
Vomitus	18,3	12,8
Diarrhoe	7,0	10,9
Fieber	0,0	7,2
Aktivitätserhöhung der ALT	39,4	18,6
Aktivitätserhöhung der AP	36,4	5,9

Tabelle 32: Signifikante Effekte der Einflussvariablen auf die verschiedenen Zielgrößen bei Hunden und Katzen unter Doxycyclin-Therapie (ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische Phosphatase)

Tierart	Zielgröße	Einflussvariable	p-Wert	Odds Ratio
Hund	Vomitus	Alter	0,017	1,11
Hund	Vomitus	Magenschutz	0,001	3,33
Hund	Aktivitätserhöhung der ALT	Alter	0,038	1,23
Hund	Aktivitätserhöhung der ALT	vorberichtliche Diarrhoe	0,042	0,10
Hund	Aktivitätserhöhung der AP	Dosis	0,011	1,27
Katze	Vomitus	Magenschutz	0,008	5,35
Katze	Diarrhoe	Geschlecht	0,041	4,07
Katze	Fieber	Doxycyclin-Zubereitung	0,040	6,03
Katze	Fieber	Glukokortikoide	0,026	15,49

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden Patientendaten von 386 Hunden und 168 Katzen, die eine Doxycyclin-Therapie erhalten hatten, ausgewertet. In der Literatur gibt es bisher keine genauen Angaben über die Inzidenz Doxycyclin-induzierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Hunden und Katzen. Deshalb lag der Schwerpunkt dieser Arbeit darin, die Häufigkeit Doxycyclin-induzierter Nebenwirkungen, unabhängig von der Therapie-Indikation, zu erfassen. Dabei wurden nicht nur die bereits beschriebenen gastrointestinalen und hepatischen Störungen dokumentiert, vielmehr wurden von allen Patienten die Krankendateien auch nach möglichen anderen Ausprägungen einer Doxycyclin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkung durchsucht. Zusätzlich sollte ein möglicher Einfluss vom Signalement, anderen Symptomen (vorberichtliche und unter Therapie entwickelte), Unterschieden in der Doxycyclin-Therapie (Dosis, Applikations-Häufigkeit und -art, Zubereitung, Therapiedauer) und von anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten untersucht werden. Die daraus gewonnenen Informationen können dabei helfen, die Nebenwirkungshäufigkeit besser einschätzen und den Besitzer detaillierter darauf vorbereiten zu können.

In dieser Studie wurde erstmals eine große Anzahl von Hunde- und Katzenpatienten im Hinblick auf die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Doxycyclin untersucht. Wie in jeder retrospektiven Auswertung liegt eine Schwäche dieser Studie in dem teilweise fehlenden Datenmaterial über die einzelnen Patienten. Weiterhin stellt sich die Frage, inwieweit es sich bei den beschriebenen Symptomen in der Tat um Arzneimittelnebenwirkungen handelte oder ob diese teilweise durch das zugrunde liegende Krankheitsleiden verursacht wurden. Daher wäre es wünschenswert, wenn zur Ermittlung der Inzidenz Doxycyclin-induzierter Nebenwirkungen in Zukunft prospektive Studien an standardisierten Patientengruppen durchgeführt werden könnten.

Die Inzidenzen der verschiedenen beschriebenen Nebenwirkungen wurden für Hunde und Katzen statistisch berechnet. Anschließend wurden die Ergebnisse mit Angaben aus der tier- und humanmedizinischen Literatur verglichen.

In einer Studie von WILKINSON (1968), in der Hunde und Katzen mit Tetracyclin und Oxytetracyclin behandelt worden waren, stellte sich heraus, dass Katzen unter Therapie gastrointestinale Störungen entwickelten, während Hunde diese Arzneimittel problemlos tolerierten. Unter diesem Gesichtspunkt wäre zu erwarten gewesen, dass auch in dieser retrospektiven Studie die Katzen häufiger unter gastrointestinalen Störungen, induziert durch einen Vertreter der Tetrazykline, hätten leiden müssen. Die Ergebnisse der Studie zeigen jedoch, dass Hunde und Katzen unter Doxycyclin-Therapie ähnlich häufig unter gastrointestinalen Nebenwirkungen litten. Von einigen Autoren wurde vermutet, dass die Ursache für diese Beobachtung in den pharmakokinetischen Besonderheiten des Doxycyclins liegen könnte. SCHACH VON WITTENAU und TWOMEY (1971) stellten fest, dass Doxycyclin sehr gut und vollständig aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert wird und nach biliärer Sekretion in konjugierter Form oder als stabiler Komplex (und somit biologisch inaktiv) an die Faezes gebunden wird. Daher liegt die Vermutung nahe, dass Doxycyclin zur Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts einen deutlich kürzeren Kontakt und somit die geringere Möglichkeit zur Entfaltung einer direkten toxischen Wirkung hat als die älteren Tetrazyklin-Vertreter Tetracyclin und Oxytetracyclin. Bereits 1980 hatte ARONSON die Vermutung ausgesprochen, dass Doxycyclin aufgrund seiner biologischen Inaktivität im Darm bei Katzen verträglicher sein könnte als die älteren Tetrazykline. Allerdings gab es zu diesem Zeitpunkt keine Studien, in denen die Häufigkeit der Nebenwirkungen neuerer Tetrazykline bei Katzen untersucht worden wäre. In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte folglich die Richtigkeit von ARONSONS (1980) Vermutung bewiesen werden.

Bisher wurde berichtet, dass es sich bei den am häufigsten verzeichneten Tetrazyklin-assoziierten Nebenwirkungen um gastrointestinale Symptome handeln würde (WILKINSON, 1968; BARTLETT, 1975; KAUFMANN & GREENE, 1993). Bei der Auswertung der Patientendaten konnte jedoch für Enzymaktivitätserhöhungen der ALT bei Hunden und Katzen und für Aktivitätserhöhungen der AP bei Hunden eine höhere Inzidenz im Vergleich zu

gastrointestinalen Symptomen festgestellt werden.

Wenn man sich die hohe Lipophilie des Doxycyclins im Vergleich zu den anderen Tetrazyklinen (STAHLMANN & LODE, 2005) in Erinnerung ruft und sich auf Grundlage dieses Wissens vor Augen hält, welche Pathomechanismen bei der Hepatotoxizität zum Tragen kommen, liegt die Vermutung nahe, dass diese Eigenschaft des Doxycyclins für die auffallend häufig aufgetretenen Leberenzymaktivitätserhöhungen verantwortlich sein könnte. Bei der Doxycyclin-vermittelten Hepatotoxizität wurden unter anderem Störungen der β -Oxidation (BRODY et al., 1954; FRÉNEAUX et al., 1988), des Citrat-Zyklus (VAN METER & OLESON, 1951; ZIMMERMANN & HUMOLLER, 1954; FRÉNEAUX et al., 1988), der oxidativen Phosphorylierung (LOOMIS, 1950; VAN METER et al., 1952; BRODY et al., 1954; DU BUY & SHOWACRE, 1961; DE JONGE, 1973) und der Protein-Biosynthese (HANSEN et al., 1968; DE JONGE, 1973; FRÉNEAUX et al., 1988) diskutiert. Alle diese Stoffwechselfvorgänge finden intrazellulär statt. Ihre Inhibition wird durch das Eindringvermögen des Arzneimittels in die Hepatozyten limitiert. Bezüglich der Inhibition der Protein-Biosynthese konnte DE JONGE (1973) eine deutlich stärkere Hemmung durch Doxycyclin als durch Oxytetracyclin feststellen, welche er ebenfalls durch die höhere Lipophilie des Doxycyclins erklärte. Eine mögliche Ursache für die auffallend hohe Inzidenz der Doxycyclin-induzierten Hepatotoxizität in dieser Studie könnte also durch die hohe Lipophilie des Doxycyclins erklärt werden. Allerdings kann diese Erklärung nur unter Vorbehalt geäußert werden. Wie bereits erwähnt, lagen bei dieser retrospektiv durchgeführten Studie nicht alle Patientendaten vollständig vor. Vor allem bei den Kontrolluntersuchungen der Leberenzymaktivitäten fehlten zahlreiche Befunde. So wurden bei der Ermittlung der Enzymaktivität der ALT bei Hunden nur 66 von 228 und bei Katzen nur 43 von 110 Tieren unter Therapie nachuntersucht. Bei 44 von 200 Hunden und bei 51 von 121 Katzen wurden die AP-Aktivitäten im Serum bestimmt. Weshalb nur bei einem relativ geringen Anteil der Patienten Blutuntersuchungen durchgeführt wurden, war den Krankenakten nicht zu entnehmen. Es ist zu vermuten, dass womöglich nur bei Patienten mit einem stärker beeinträchtigten Allgemeinbefinden Laborkontrollen durchgeführt wurden. Es ist folglich möglich, dass in diesem Fall eine Vorselektion stattgefunden haben könnte. Unauffällige Tiere wären somit der Auswertung der ALT- und AP-Aktivitätserhöhungen entzogen worden. Aus diesem Grund wäre eine

prospektive Studie an Hunden und Katzen mit Doxycyclin-Therapie sinnvoll.

In der durchgeführten retrospektiven Studie zeigte sich, dass Fieber als klinische Nebenwirkung nur bei Katzen und nicht bei Hunden beobachtet wurde. Auch andere Autoren nannten bereits das Auftreten von Fieber als eine der am häufigsten beschriebenen Tetrazyklin-induzierten Nebenwirkungen bei Katzen (KAUFMANN & GREENE, 1993). Bei Hunden wurde bisher keine Entstehung von Fieber unter Doxycyclin-Therapie beobachtet.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Applikationsart auf die Nebenwirkungshäufigkeit von Fieber bei Katzen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Applikationsart festgestellt werden. Bei fünf von 138 Katzen war Doxycyclin parenteral (subkutan (1) oder intravenös (4)) verabreicht worden. Drei dieser Tiere entwickelten während der Therapie Fieber. Bei einer der Katzen war Doxycyclin über mehrere Tage hinweg subkutan injiziert worden. Nach wenigen Tagen fielen bei diesem Patienten multiple, dolente, derbe, subkutane Umfangsvermehrungen an den Injektionsstellen auf. Vermutlich handelte es sich bei den Verhärtungen in der Unterhaut um sterile Abszesse. Bei zwei Katzen, denen das Arzneimittel intravenös appliziert wurde, entwickelte sich eine Thrombophlebitis im Bereich des venösen Zugangs. Bei einer dieser Katzen bildete sich am betroffenen Bein zusätzlich eine Phlegmone. Bei den beobachteten Nebenwirkungen handelte es sich um Unterhautentzündungen, welche wahrscheinlich durch die lokal reizenden Eigenschaften des Doxycyclins hervorgerufen wurden. Aus der Human- (HACKETT & AXELROD, 1972; CUNHA et al., 1982) und aus der Veterinärmedizin (KROKER, 2002) ist das Potential von Doxycyclin zur Gewebereizung bekannt. Bei intramuskulärer Injektion wurden Muskelgewebnekrosen beschrieben (KROKER et al., 2002). Laut CUNHA und Mitarbeitern (1982) können die Beschwerden bei intravenöser Therapie durch die lokale Arzneimittelreizung minimiert werden, wenn Doxycyclin verdünnt und über einen längeren Zeitraum injiziert wird.

Folglich kann der Einfluss der Applikationsart auf die Fieberhäufigkeit durch die gewebereizenden Eigenschaften des Doxycyclins erklärt werden. Mehr als die Hälfte der Katzen, bei denen das Antibiotikum parenteral verabreicht wurde, entwickelte lokale Entzündungen an der Injektionsstelle. Natürlich ist die Anzahl der Patienten (n = 5) in diesem Fall sehr gering und lässt deshalb kaum

allgemeingültige Empfehlungen zu. Trotz allem sollten parenterale Injektionen von Doxycyclin vermieden werden.

Auch bei oraler Gabe kann das Auftreten von Fieber bei Katzen beobachtet werden (KAUFMANN & GREENE, 1993). In der vorliegenden Studie entwickelten sieben von 133 Katzen, die Doxycyclin oral erhalten hatten, unter Therapie Fieber. Mögliche Pathomechanismen für diese unerwünschte Arzneimittelwirkung wurden in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. Da Doxycyclin zu einer Schleimhautreizung des Magen-Darm-Traktes führt (ARONSON, 1980), wäre es möglich, dass es aufgrund von Schleimhautläsionen und Ulkusbildung zu einer bakteriellen Translokation mit daraus resultierender Sepsis und Fieber kommen könnte.

Neben den gastrointestinalen und leberassoziierten Nebenwirkungen und der Entwicklung von Fieber wurden die Krankenakten auch nach anderen Symptomen unter Doxycyclin-Therapie durchsucht. Dabei konnten bei 1,3 % der Hunde (5/386) und bei 3,0 % der Katzen (5/168) Befunde erhoben werden, die der Doxycyclin-Applikation zugeschrieben wurden.

Bei den Symptomen der fünf betroffenen Hunde handelte es sich um abdominale Schmerzen (2), Gewichtsverlust (1), Polyurie (1) und um eine Hyperpigmentation an einer geschorenen Hautstelle (1).

Das Auftreten von abdominalen Schmerzen wurde bereits von anderen Autoren beschrieben. Auch WILKINSON (1968) sowie BARTLETT und Mitarbeiter (1975) konnten dieses Symptom bei Hunden und Katzen unter Doxycyclin-Therapie beobachten. Diese Nebenwirkung ist wahrscheinlich dem schleimhautreizenden Potential des Doxycyclins im Gastrointestinaltrakt zuzuschreiben.

Bei dem relativ unspezifischen Symptom des Gewichtsverlusts bei einem Hund ist eine eindeutige Zuordnung nur schwer möglich. Bei dem Hundepatienten handelte es sich um eine 2-jährige Hündin, die nach einem infizierten Zeckenbiss mit Doxycyclin behandelt wurde. Der Hund reagierte auf die Doxycyclingabe mit Vomitus und Anorexie. Es scheint daher am wahrscheinlichsten, dass der Gewichtsverlust auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen (Anorexie, Schleimhautreizung) des Doxycyclins zurückzuführen ist.

Ein Rüde zeigte unter Doxycyclin-Therapie einen vermehrten Harndrang. Eine

bakterielle Harnwegsinfektion als Ursache hierfür wäre prinzipiell möglich, allerdings aufgrund des breiten Wirkungsspektrums von Doxycyclin eher unwahrscheinlich. Weiter wäre eine Störung der renalen Funktion (Tubulusschaden und verminderte Konzentrationsfähigkeit) in Erwägung zu ziehen. Da in den Patientenakten jedoch keinerlei labordiagnostischen Untersuchungen hinterlegt waren, kann diese Vermutung nicht belegt werden. In human- und veterinärmedizinischen Studien, die von einer Nierenschädigung durch abgelaufene Tetrazyklin-Präparate berichteten, konnten stets weitere klinische Symptome wie Vomitus, Diarrhoe, Bradykardie, Oligurie oder Anurie beobachtet werden (CLEVELAND et al., 1965). Der Hund in dieser Studie war hingegen, abgesehen vom vermehrten Harndrang, klinisch vollkommen unauffällig. Laut RIOND und RIVIERE (1988) sind bisher keine Fälle Doxycyclin-induzierter Nephrotoxizität bekannt geworden. In einer Veröffentlichung von STEVENSON (1980) wurde jedoch eine gravierende tubuläre Dysfunktion nach starker Überdosierung von Oxytetracyclin beschrieben. ÖBEK und Mitarbeiter (1974) konnten in einer experimentellen Studie ein verringertes renales Konzentrationsvermögen bei Hunden unter Therapie mit überdosierten Tetracyclingaben nachweisen. In klinischen Fallberichten, in denen die empfohlenen Tetrazyklin-Dosierungen eingehalten wurden, schien das Vorkommen renaler Dysfunktionen jedoch nur bei Vorliegen mehrerer prädisponierender Faktoren wie Hypovolämie, Hyperbilirubinämie, Myoglobulinämie, Hämoglobinämie, verminderter renaler Perfusion, Toxämie oder Überdosierung aufzutreten (LEW & FRENCH, 1966; FOX et al., 1976). Über die Entwicklung einer Nierenschädigung unter Doxycyclin-Therapie gibt es bisher keine Publikationen. Da in dieser retrospektiven Studie bei dem betroffenen Hund keine Parameter der Nierenfunktion dokumentiert wurden, kann eine Doxycyclin-induzierte Nephrotoxizität zwar nicht nachgewiesen, jedoch in Erwägung gezogen werden. In weiteren prospektiven Studien zur Evaluierung des Nebenwirkungspotentials dieses Antibiotikums sollten zukünftig auch die renalen Funktionsparameter kontrolliert werden.

Bei der bei einem Hundepatienten aufgetretenen Hyperpigmentation an einem geschorenen Hautareal liegt die Vermutung nahe, dass es sich um eine phototoxische Hautreaktion handeln könnte. Klassische Symptome einer Doxycyclin-induzierten Phototoxizität beim Menschen sind Dermatitis, Sonnenbrände und Onycholyse (CLEVELAND et al., 1965; LAYTON &

CUNLIFFE, 1993; BADRI et al., 2004; PASSIER et al., 2004; RABAR et al., 2004). Bei der Literaturrecherche nach Doxycyclin-induzierten Pigmentationsstörungen konnte humanmedizinisch lediglich ein Fallbericht von BÖHM und Mitarbeitern (2002) über einen Patienten gefunden werden, der Doxycyclin aufgrund seiner Tablettenabhängigkeit über einen Zeitraum von zwölf Jahren eingenommen hatte. Der Patient zeigte multiple, blau-gräuliche Makula an beiden Unterschenkeln und beiden Fußrücken. Lichtmikroskopisch fielen vor allem zahlreiche pigment-überladene Histiocyten auf, die in sämtlichen Hautschichten sowie in dem subkutanen Fett lokalisiert waren. Mittels spezieller Analyseverfahren konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem Pigment vermutlich um mit Eisen- oder Calciumionen komplexiertes Doxycyclin handelte. (BÖHM et al., 2002). Folglich handelt es sich bei Hyperpigmentationen durch Doxycyclin eher um eine durch Einlagerung von Ionen-Antibiotikum-Komplexen verursachte Verfärbung als um eine phototoxische entzündliche Hautreaktion. Bei der pigmentierten Hautstelle des Hundes in dieser Studie könnte es sich womöglich um die erste in der Veterinärmedizin beschriebene Verfärbung der Haut durch Doxycyclin handeln.

3,0 % der Katzen (5/168) entwickelten unter Doxycyclin-Therapie Symptome, die als Nebenwirkungen eingeordnet wurden. Es handelte sich dabei um Würgen und Schmerzen beim Schlucken (3), um starke Salivation (1) und um eine Pododermatitis (1).

Würgen und Schluckbeschwerden sind Symptome, die auch bei Katzen mit Doxycyclin-induzierten Ösophagus-Strikturen beobachtet werden konnten (HARAI et al., 1995; MELENDEZ et al., 2000; LEIB et al., 2001; MCGROTTY & KNOTTENBELT, 2002; GERMAN et al., 2005). Daher ist zu vermuten, dass bei den betroffenen Katzen eine Ösophagitis vorgelegen haben könnte. Eine endoskopische Untersuchung zur Bestätigung dieser Verdachtsdiagnose wurde jedoch bei keinem dieser Patienten durchgeführt.

Bei der starken Salivation, die eine Katze gezeigt hatte, handelte es sich vermutlich entweder um eine Abwehrreaktion auf die Tabletteneingabe oder ebenfalls um ein Symptom einer Ösophagus-Schleimhautreizung. Im zweiten Fall wäre jedoch eher eine kontinuierliche Salivation zu erwarten. Das betroffene Tier zeigte den überschießenden Speichelfluss allerdings nur kurzzeitig und unmittelbar nach der Tabletteneingabe.

Eine weitere Katze entwickelte unter Langzeit-Therapie mit Doxycyclin am Tag 42 der Behandlung eine Pododermatitis. Es existieren zwar bei Tieren bisher keine Fallbeschreibungen einer Doxycyclin-induzierten Photosensibilisierung, RIVIERE und SPOO (2001) vermuteten jedoch, dass phototoxische Reaktionen auch bei Tieren auftreten können. Bei dem hier geschilderten Fall könnte es sich also um die erste Beobachtung einer Doxycyclin-induzierten phototoxischen Hautreaktion bei einer Katze handeln.

Sowohl bei den Hunde- als auch bei den Katzenpatienten konnten in dieser Studie keine Zahnverfärbungen beobachtet werden. Dies mag daran gelegen haben, dass alle Patienten dieser Studie den Zahnwechsel zum Zeitpunkt des Beginns der Doxycyclin-Therapie bereits hinter sich hatten. Nur eine Katze wies bereits bei der Erstvorstellung gelbliche Zahnverfärbungen auf. Dieses Tier hatte bereits zuvor im Welpenalter Doxycyclin erhalten. Das Risiko einer permanenten Zahnverfärbung scheint also auch bei Haustieren gegeben.

Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Studie bestand darin, den Einfluss verschiedener Variablen auf die Nebenwirkungshäufigkeit zu ermitteln. Dabei wurden Signalement, klinische Symptome (vorberichtlich bestehende und unter Therapie entwickelte), Unterschiede in der Doxycyclin-Therapie (Dosis, Applikations-Häufigkeit und -art, Zubereitung, Therapiedauer) und zusätzlich verabreichte Medikamente untersucht.

Ein überraschendes Ergebnis dieser retrospektiven Studie war der signifikante Einfluss der Gabe von Magenschutzpräparaten auf das Auftreten von Vomitus. Sowohl für Hunde- als auch für Katzenpatienten stieg die Wahrscheinlichkeit, unter Doxycyclin-Therapie Vomitus zu entwickeln an, wenn sie gleichzeitig Magenschutzpräparate erhielten. Eigentlich wäre der umgekehrte Fall zu erwarten gewesen. Um diesen Einfluss genauer zu differenzieren, wurden die einzelnen Wirkstoffgruppen der Variablen „Magenschutzmedikamente“ auf signifikante Effekte hin untersucht. Dabei konnte für Prokinetika und

Aluminium-Verbindungen bei Hunden und Katzen sowie für PG-E₂-Analoge, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Hemmstoffe der Protonenpumpe und H₁-Antihistaminika bei Hunden ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Vomitus ermittelt werden.

Eine mögliche Ursache dafür könnte darin liegen, dass der Vomitus als Nebenwirkung des Magenschutzpräparats aufgetreten ist. Bei PG-E₂-Analoge können laut PLUMB (1999) als Nebenwirkungen gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Flatulenz und Vomitus auftreten. Auch bei den für die Protonenpumpenhemmstoffe genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird Vomitus beschrieben (BOOTHE, 2001). Weiterhin könnte bei den H₂-Rezeptor-Antagonisten und den Hemmstoffen der Protonenpumpe eine reaktive gastrische Hyperazidität zum Vomitus geführt haben. Dabei kommt es durch Verabreichung des Arzneimittels zur erhöhten Gastrinplasmakonzentration. Gastrin stimuliert die G-Zellen der Magenschleimhaut. Dieser Effekt tritt allerdings erst nach Absetzen des Medikaments auf (BOOTHE, 2001). Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, konnte eine kontinuierliche Verabreichung des Magenschutzpräparats natürlich nicht mit Sicherheit angenommen werden.

Nicht nur in Bezug auf das Auftreten der reaktiven Hyperazidität ist die kontinuierliche Arzneimittelgabe von Bedeutung. Womöglich wurde eine zusätzliche Therapie mit Magenschutzmedikamenten zwar verordnet und in der Krankenakte eingetragen, aber nicht konsequent durchgeführt. Vielleicht wurden die Medikamente von den Patienten auch nicht aufgenommen oder bei oraler Applikation wieder erbrochen. Daraufhin könnte es, bedingt durch die Doxycyclin-vermittelte gastrointestinale Reizung, zur Entwicklung von Vomitus gekommen sein.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass Magenschutzmedikamente vornehmlich an schwer erkrankte Tiere verabreicht wurden und somit der Vomitus nicht als Folge der Medikamentengabe sondern als Symptom der zugrunde liegenden schwerwiegenden Krankheit auftrat. Daher wurden sowohl bei den Hunden als auch bei den Katzen nur die Tiere in die statistische Berechnung eingeschlossen, die vorberichtlich nicht erbrochen hatten und Magenschutzmedikamente sofort zu Beginn der Therapie oder niemals erhalten hatten. Bei der Gabe von Magenschutzmedikamenten war klar zu erkennen, dass vor allem Tiere mit einem stark gestörten Allgemeinbefinden zusätzliche Magenschutzpräparate erhalten

hatten. Sowohl bei Hunden wie auch bei Katzen bestand dabei sogar ein signifikanter Zusammenhang. Es könnte also angenommen werden, dass schwerkranke Patienten, die eher zur Entwicklung von klinischen Symptomen neigten, Magenschutzmedikamente erhalten hatten und somit der Vomitus nicht durch das Arzneimittel sondern durch die zugrunde liegende Krankheit verursacht wurde.

Bei der Untersuchung der verschiedenen Einflussvariablen bezüglich der Vomitushäufigkeit konnte bei Hundepatienten ein signifikanter Einfluss des Alters ermittelt werden. Mit steigendem Alter der Tiere wuchs auch das Risiko für diese Patienten, unter Doxycyclin-Therapie Vomitus zu entwickeln.

Es ist zu vermuten, dass bei älteren Hunden eher zusätzliche Grunderkrankungen vorgelegen haben als bei jungen Tieren. Beispielsweise könnten chronische Nieren- oder Leberprobleme Vomitus hervorrufen. Weiterhin ist zu bedenken, dass ältere Tiere vermutlich häufiger zusätzliche nebenwirkungsträchtige Medikamente erhalten als Jungtiere. Eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung vieler Medikamente ist das Auftreten von Vomitus.

Zusätzlich könnten auch morphologische und funktionelle Unterschiede innerhalb der verschiedenen Altersgruppen für diesen Effekt verantwortlich gewesen sein. So könnte eine verringerte Proliferationsrate der Magenschleimhautzellen bei alten Tieren zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber der chemischen Noxe durch das Doxycyclin führen. BAUM und Mitarbeiter (2007) konnten nachweisen, dass es bei Hunden im Laufe ihres Lebens zu einer Abnahme der proliferierenden Zellen in der gastrointestinalen Mukosa kommt. Auch SALLES (2007) berichtete von einer herabgesetzten Proliferation der Magenschleimhaut bei älteren Individuen. Es konnte dabei eine reduzierte Ansprechbarkeit der Mukosa gegenüber verschiedenen Peptiden (zum Beispiel Gastrin, Bombesin, epidermalen Wachstumsfaktor) während der verschiedenen Lebensabschnitte gefunden werden. Darüber hinaus konnte ein altersabhängiger Anstieg der Gastrin-Sekretion nachgewiesen werden. Dafür wurde ein in der Mukosa des Antrums festgestellter höherer Anteil an Somatostatin-bildenden Zellen (D-Zellen) im Vergleich zu den Gastrin-bildenden Zellen (G-Zellen) verantwortlich gemacht (SALLES, 2007).

Weiterhin wäre ein verringertes Resorptionsvermögen aus dem Magen-Darm-Trakt oder eine herabgesetzte gastrointestinale Motilität mit einer

daraus resultierenden längeren Verweildauer des Doxycyclins in Erwägung zu ziehen. SALLES (2007) berichtete, dass bei älteren Individuen die Magenentleerung verzögert und die Dünndarmmotorik geringfügig vermindert sei. Als Mechanismus wurde eine Alterung des enterischen Nervensystems diskutiert, die anhand einer signifikanten Abnahme der Neuronenzahl des *Plexus myentericus* bei Labortieren nachgewiesen werden konnte (SALLES, 2007).

Eine weitere Erklärung für die erhöhte Vomitushäufigkeit wäre eine altersbedingte Abnahme der Biotransformation und Exkretion von Doxycyclin. Die Problematik einer veränderten Pharmakokinetik bei älteren Individuen ist aus der Humanmedizin bekannt. Bei alten Menschen treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger und schwerwiegender auf, und es kommt öfter zu Arzneimittelinteraktionen (KLOTZ, 2009). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin vermutlich durch Glukuronidierung in der Leber metabolisiert wird (NEUVONEN & PENTTILÄ, 1974; PENTTILÄ et al., 1974; NEUVONEN et al., 1975). Eine renale Elimination scheint hingegen eine untergeordnete Rolle zu spielen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird Doxycyclin hauptsächlich fäkal ausgeschieden (WHELTON et al., 1974). Im Alter nehmen die Lebermasse um 20 bis 30 % und die hepatische Perfusion um 20 – 50 % ab. Des Weiteren kann eine leicht verringerte hepatische Clearance beobachtet werden. Dabei scheint die Phase I der Biotransformation mehr betroffen zu sein als die Phase II (Glukuronidierung, Acetylierung und Sulfatierung) (KLOTZ, 2009). Es wäre also durchaus möglich, dass es auch bei alten Hunden zu einer verringerten Metabolisierung von Doxycyclin und somit zum häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen kommt.

Es gibt folglich zahlreiche Belege dafür, dass es bei alten Tieren zu morphologischen und funktionellen Veränderungen des Gastrointestinaltrakts und der Biotransformation kommt. Vermutlich ist der signifikante Einfluss des Alters auf die Vomitushäufigkeit durch altersbedingte Alterationen des Magen-Darm-Trakts und die veränderte Pharmakokinetik des Doxycyclins zu erklären.

In dieser retrospektiven Studie wurde weiterhin der Unterschied der Nebenwirkungshäufigkeit zwischen Doxycyclin-Hyclat und Doxycyclin-Monohydrat untersucht. Anhand von Studien an Labortieren konnte

gezeigt werden, dass das Monohydrat seltener zu Ösophagus-Ulzera führte als das Hyclat-Salz (LANZA, 1988; GERMAN et al., 2005). Erklärt wurde diese Beobachtung durch die Tatsache, dass das in Lösung befindliche Monohydrat eine vergleichsweise geringere Azidität aufweist (BOKEY & HUGH, 1975; CROWSON et al., 1976; CARLBORG et al., 1983).

Daher wäre zu erwarten, dass bei den drei von Schluckbeschwerden betroffenen Katzen das Doxycyclin-Hyclat-Präparat eingesetzt worden war. Bei der Untersuchung des Datensatzes stellte sich heraus, dass tatsächlich alle drei Katzen Ronaxan 20 Tabletten (Fa. Merial, Halbergmoos, Deutschland), welche als Wirkstoff Doxycyclin-Hyclat enthalten, erhalten hatten. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, dass die drei Katzen mit Schluckbeschwerden eine durch Doxycyclin-Hyclat verursachte Ösophagitis entwickelt hatten. Daher sollte vor allem bei Katzen darauf Wert gelegt werden das, in Hinblick auf Ösophagus-Läsionen, verträglichere Monohydrat-Präparat einzusetzen.

Bei Katzen konnte für das Risiko, Diarrhoe zu entwickeln, ein signifikanter Einfluss des Geschlechts festgestellt werden. Dabei war für Kater die Wahrscheinlichkeit, Durchfall zu zeigen, signifikant höher als für Kätzinnen. Bei Untersuchung der jeweiligen Gruppenbeschaffenheit der beiden Geschlechter war zwar ein Trend zu erkennen, dass Kater älter waren als Kätzinnen, allerdings bestand hierfür kein signifikanter Zusammenhang. Aber auch hier wäre denkbar, dass bei der höheren Anfälligkeit der Kater für die Entwicklung von Diarrhoe altersbedingte Alterationen des Magen-Darm-Trakts eine Rolle gespielt haben.

Weiterhin konnten bereits in früheren Studien geschlechtsspezifische pharmakokinetische Unterschiede für manche Arzneimittel gefunden werden (GRIFFIN et al., 1997; CZERNIAK, 2001). So wurden Abweichungen in der Verteilung (CZERNIAK, 2001), dem Metabolismus (CZERNIAK, 2001) und der renalen Sekretion (GRIFFIN et al., 1997) von Antibiotika herausgestellt. Beispielsweise konnten bei Bullen nach intravenöser Injektion eines Sulfamethazin-Bolus größere Verteilungsvolumina festgestellt werden als bei Kühen (CZERNIAK, 2001). Barbiturate wurden bei männlichen Ratten schneller hepatisch verstoffwechselt als bei weiblichen Ratten. Ursache hierfür sind Unterschiede in der Expression geschlechtsspezifischer Cytochrom-P450-Enzyme (CZERNIAK, 2001). Bisher liegen kaum Berichte über geschlechtsbezogene Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften der Tetrazykline vor;

jedoch wurden auch kaum detaillierte Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt. BÖCKER und Mitarbeiter (1984) zeigten, dass sich Tetracyclin in der Leber von weiblichen Mäusen zwei- bis dreimal so stark einlagert wie bei Männchen. Bei Doxycyclin war dieser Unterschied in der Hepatozytenanreicherung jedoch nicht so deutlich ausgeprägt (BÖCKER et al., 1984). Womöglich könnte es also durch Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften auch zu unterschiedlichen Ausprägungen der Nebenwirkungsqualität und -quantität kommen. Möglicherweise wäre die erhöhte Diarrhoeerkrankung der Kater durch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik des Doxycyclins im Körper zu erklären.

Katzenpatienten, die zusätzlich Glukokortikoide erhalten hatten, wiesen ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung von Fieber auf. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt könnte in der immunsuppressiven Wirkung dieser Medikamente begründet sein. Die Immunsuppression wird vor allem durch eine Inhibition des lymphatischen Systems erreicht. Sie beeinträchtigen die Bildung von Zytokinen und die Aktivierung von T-Lymphozyten und Entzündungszellen. Auch die Aktivierung von Makrophagen und deren Phagozytoseaktivität wird herabgesetzt (UNGEMACH, 2002). Da bei allen Katzen davon auszugehen war, dass infektiöse Grundkrankheiten vorlagen, hätte eine Unterdrückung des Immunsystems die Erregervermehrung im Körper und die bestehende Infektion der Tiere begünstigt. Eine Erhöhung der Körpertemperatur wäre in diesem Fall als Reaktion auf die Infektionserreger zu werten. Da Doxycyclin nur eine bakteriostatische Wirkung zeigt, kann eine gleichzeitige immunsuppressive Therapie somit weit reichende Folgen haben.

Des Weiteren konnte ein signifikanter Einfluss der Doxycyclin-Zubereitung auf das Auftreten von Fieber ermittelt werden. Es wurde festgestellt, dass bei der Verabreichung von Doxycyclin-Hyclat ein höheres Risiko für die Entwicklung von Fieber bestand. Dieses Ergebnis steht wahrscheinlich mit einem weiteren Faktor im Zusammenhang. Auch für die Applikationsart konnte gezeigt werden, dass eine parenterale Doxycyclin-Therapie signifikant mit einem erhöhten Fiebrisiko assoziiert war. Dieser Zusammenhang ist wahrscheinlich mit der Tatsache zu erklären, dass es bei dieser Applikationsart aufgrund der geweber reizenden Eigenschaften (HACKETT & AXELROD, 1972; CUNHA et al., 1982; KROKER, 2002) des Doxycyclins auffallend oft zu Abszessen und

Thrombophlebitiden und damit häufig zum Auftreten von Fieber kam. Bei den parenteral applizierbaren Doxycyclin-Zubereitungen handelte es sich ausnahmslos um Doxycyclin-Hyclat. Daher lag der Verdacht nahe, dass der Einfluss der Zubereitung in erster Linie durch den parenteralen Applikationsweg zustande kam. Von den zehn Katzen, die unter Therapie Fieber entwickelten, erhielten nur zwei Tiere Monohydrat-, jedoch acht Hyclat-Präparate. Bei zwei von diesen acht Katzen handelte es sich um Tiere, die von Fieber begleitete lokale Entzündungen an der Injektionsstelle gezeigt hatten.

Weiterhin wurde in Erwägung gezogen, dass eine entzündliche Veränderung der Ösophagus-Schleimhaut mit nachfolgender bakterieller Infektion, welche nach Aussage einiger Autoren hauptsächlich durch Doxycyclin-Hyclat hervorgerufen wird (CARLBORG et al., 1983; LANZA, 1988; GERMAN et al., 2005), zu der Entwicklung von Fieber beigetragen haben könnte. In mehreren Fallbeschreibungen von Ösophagus-Strikturen oder -Schleimhautentzündungen nach Doxycyclin-Therapie konnte in der klinischen Untersuchung der Katzen eine erhöhte Körpertemperatur festgestellt werden (PEARSON et al., 1978; MELENDEZ et al., 2000; LEIB et al., 2001). Allerdings zeigte keine der zehn in dieser Studie von Fieber betroffenen Katzen Hinweise auf das Vorliegen einer Ösophagitis.

In dieser Studie konnte für Hunde ein signifikanter Einfluss des Alters auf das Risiko einer ALT-Aktivitätserhöhung gezeigt werden. Mit steigendem Alter der Hundepatienten wuchs auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer erhöhten ALT-Enzymaktivität.

Ein potentieller Grund für dieses Ergebnis könnte die Annahme sein, dass bei älteren Patienten im Vergleich zu Jungtieren häufiger Lebererschädigungen oder Lebererkrankungen vorliegen können. Regelmäßig auftretende Krankheiten bei Hunden, die zu einer Aktivitätserhöhung der ALT im Serum führen, sind beispielsweise Endokrinopathien wie Hypothyreose, Diabetes mellitus und Hyperadrenokortizismus. Das Vorhandensein einer dieser endokrinen Störungen könnte zum Zeitpunkt der Studie durchaus vorgelegen haben, jedoch noch nicht diagnostiziert gewesen sein. Auch das Auftreten von Leberzirrhosen oder hepatischen Neoplasien ist bei älteren Hunden eher zu erwarten als bei Jungtieren. Weiterhin werden bei älteren Tieren mit multiplen Erkrankungen (zum Beispiel chronische Schmerzen, Erkrankungen des Bewegungsapparats) häufig weitere

potentiell hepatotoxische Medikamente eingesetzt. Diese könnten in Verbindung mit einer zusätzlichen Gabe von Doxycyclin zu einer Potenzierung der Hepatotoxizität geführt haben.

Zuletzt muss eine altersbedingte Abnahme der Biotransformation in der Leber in Erwägung gezogen werden. Wie bereits erwähnt, nehmen bei Menschen die Lebermasse, die Leberperfusion und die hepatische Clearance im Laufe des Lebens ab (KLOTZ, 2009). Es ist zu vermuten, dass bei einer verringerten Biotransformation und daraus folgender verminderter Exkretion die dosisabhängigen hepatotoxischen Effekte des Doxycyclins mehr zum Tragen kommen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Einfluss des Alters auf die ALT-Aktivitätserhöhung vermutlich durch die höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Grunderkrankungen oder Lebervorschädigungen, durch eine verringerte Arzneimittelclearance sowie durch einen vermehrten Arzneimitteleinsatz bei älteren Hunden zu erklären ist.

In der statistischen Analyse konnte weiterhin ein signifikanter Einfluss einer vorberichtlich bestehenden Diarrhoe auf die Erhöhung der ALT-Enzymaktivität bei Hunden festgestellt werden. Hunde, die vor Therapiebeginn unter diesem Symptom litten, wiesen ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Enzymaktivitätserhöhung der ALT auf. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es durch den Durchfall zu einer Beeinträchtigung der Doxycyclin-Absorption kommt. Aufgrund der erhöhten Ingestavolumina kann es zu einer Stimulation der Darmmotorik mit einer konsekutiven Hypermotilität kommen (BARKER et al., 1993). Die Folge wäre eine beschleunigte Darmpassage mit einer verkürzten Schleimhautkontaktdauer. Ein anderer Mechanismus wäre eine reduzierte enterale Resorption durch Doxycyclin-induzierte Darmwandveränderungen. Durch diese Pathomechanismen würde die Absorption vermindert und folglich die Doxycyclin-Serumkonzentration bei diesen Hunden im Vergleich zu den Tieren ohne Durchfall verringert sein. Insbesondere bei der Pathogenese der Tetrazyklin-induzierten Hepatopathie wurden von verschiedenen Autoren dosisabhängige Pathomechanismen diskutiert (YEH & SHILS, 1966; HANSEN et al., 1968; DE JONGE, 1973; BREEN et al., 1975; FRÉNEAUX et al., 1988; LIENART et al., 1992). Es liegt daher der Verdacht nahe, dass es bei Hunden mit vorberichtlich bestehender Diarrhoe durch eine gestörte Arzneimittelabsorption zu

vergleichsweise geringeren Plasmawirkstoffspiegeln kommt und somit die dosisabhängigen hepatotoxischen Effekte des Doxycyclins verringert werden.

Bei den Hundepatienten konnte anhand der statistischen Berechnungen gezeigt werden, dass mit steigender Dosis die Wahrscheinlichkeit für eine Aktivitätserhöhung der AP über den Referenzbereich anstieg. Es scheint folglich dosisabhängige Faktoren bei der Entstehung von Doxycyclin-induzierten hepatotoxischen Schäden zu geben. LIENART und Mitarbeiter (1992) berichteten, dass Tetrazyklin-induzierte Hepatopathien beim Menschen nur bei der Anwendung von sehr hohen Dosierungen (> 2 g/d) auftreten. BREEN und Mitarbeiter (1975) führten eine Studie zur Untersuchung der Pathogenese der Tetrazyklin-induzierten feintropfigen fettigen Hepatozytendegeneration durch. Dabei konnten sie eine dosisabhängige Akkumulation von TGL in den Hepatozyten von Ratten nachweisen. Als weiterer Pathomechanismus bei der Entstehung Tetrazyklin-induzierter Hepatopathien wird von zahlreichen Autoren eine Inhibition der zytoplasmatischen Protein-Biosynthese, insbesondere der Apolipoprotein-Synthese genannt (HANSEN et al., 1968; DE JONGE, 1973; FRÉNEAUX et al., 1988). Vor allem in hohen Dosierungen wird nicht nur die bakterielle Protein-Synthese, sondern auch die der eukaryoten Ribosomen inhibiert (DE JONGE, 1973). Diese von verschiedenen Autoren ermittelten Ätiologien zeigen, dass es sich bei der Pathogenese der Tetrazyklin-induzierten Leberschädigungen wahrscheinlich um das Zusammenwirken verschiedener dosisabhängiger Mechanismen handelt. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Doxycyclin-Dosierung und der Häufigkeit des Auftretens von erhöhten Enzymaktivitäten der AP bei Hunden festgestellt werden. Bei Katzen konnte diese Dosisabhängigkeit in dieser Studie vermutlich deshalb nicht beobachtet werden, weil Katzen (Median: 10 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Hunden (Median: 16 mg/kg/Tag) niedrigere Doxycyclin-Dosierungen erhalten hatten.

Überraschenderweise führte die Kombination von Doxycyclin mit den anderen potentiell hepatotoxischen Wirkstoffen wie Azathioprin und Glukokortikoiden zu keiner signifikanten Steigerung des Risikos einer ALT- oder AP-Aktivitätserhöhung. Es wäre zu erwarten gewesen, dass es hier zu einer Potenzierung der hepatotoxischen Effekte kommen würde.

Der hepatotoxische Pathomechanismus von Glukokortikoiden bei Hunden ist

noch nicht vollständig geklärt. RUTGERS und Mitarbeiter (1995) konnten lichtmikroskopisch ein starkes Anschwellen und eine zentrolobuläre Vakuolisierung der Hepatozyten unter Steroideinfluss feststellen. Elektronenmikroskopisch wurden Glykogen-Akkumulationen mit einer peripheren Verlagerung der Zellorganellen und eine deutliche Dilatation der Gallenkanälchen beobachtet. Die Autoren vermuteten, dass Glukokortikoide zu einer erhöhten Fragilität der Zellmembran und der intrazellulären Organellen führen (RUTGERS et al., 1995). Die Azathioprin-induzierte Hepatotoxizität wird durch Überempfindlichkeitsreaktionen, Cholestase und durch endotheliale Zellschädigung ausgelöst (KIEFER & EL-MATARY, 2009).

Glukokortikoide und Azathioprin scheinen somit andere Angriffspunkte als das Doxycyclin zu haben. Möglicherweise ist aus diesem Grund durch diese Arzneimittel eine Verstärkung der Doxycyclin-vermittelten Hepatotoxizität nicht zu erwarten.

Wie alle anderen Antibiotika sollte auch Doxycyclin nur nach eindeutiger Diagnosestellung eingesetzt werden. Durch einen gezielten Antibiotika-Einsatz kann die Selektion resistenter Mikroorganismen verringert und Nebenwirkungen vermieden werden.

Mit besonderer Vorsicht sollte Doxycyclin bei älteren Tieren eingesetzt werden. In der retrospektiven Studie zeigte sich, dass ältere Hunde bezüglich hepatotoxischer (AP-Aktivitätserhöhung) und gastrointestinaler (Vomitus) Nebenwirkungen besonders sensibel reagieren.

Auch bei Patienten mit bereits bestehenden Lebererkrankungen sollte Doxycyclin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. In dieser Studie wurde bei vielen Tieren ein Anstieg der Leberenzymaktivitäten unter Therapie festgestellt. Daher sollten bei allen Patienten, die Doxycyclin erhalten, die Leberenzymaktivitäten vor Beginn und unter Therapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, damit die Therapie gegebenenfalls modifiziert werden kann.

Um das Nebenwirkungsrisiko möglichst gering zu halten, sollte in jedem Fall die therapeutische Dosierung eingehalten werden. In dieser und vorhergehenden Studien (YEH & SHILS, 1966; HANSEN et al., 1968; DE JONGE, 1973; BREEN et al., 1975; FRÉNEAUX et al., 1988; LIENART et al., 1992) konnten dosisabhängige Effekte bei der Doxycyclin-induzierten Hepatotoxizität

nachgewiesen werden.

Weiterhin sollte von parenteralen Applikationen unbedingt abgesehen werden. In dieser Studie kam es nach intravenöser oder subkutaner Injektion bei Katzen auffallend häufig zu lokalen Reizungen und Fieber.

Besonders wichtig erscheint die Wahl der Doxycyclin-Zubereitung bei Katzenpatienten. LANZA (1988) sowie GERMAN und Mitarbeiter (2005) berichteten, dass mit Doxycyclin-Monohydrat-Therapie die Gefahr von Schädigungen der Ösophagus-Schleimhaut deutlich geringer war als mit Doxycyclin-Hyclat-Präparaten. In der vorliegenden Studie stellte sich heraus, dass alle drei Katzen, die Anzeichen einer Ösophagitis zeigten, Doxycyclin-Hyclat-Präparate erhalten hatten. Aus diesem Grund sollte in der Veterinärmedizin, vor allem bei Katzen, ausschließlich Doxycyclin-Monohydrat eingesetzt werden, welches idealerweise mit dem Futter und einer nachfolgenden Portion Wasser verabreicht werden sollte.

Da auch bei Tieren phototoxische Reaktionen nicht auszuschließen sind, sollte eine starke Sonneneinstrahlung während der Doxycyclin-Therapie vermieden werden. Ein Katzenpatient dieser Studie entwickelte eine Pododermatitis, die vermutlich durch eine Doxycyclin-induzierte Phototoxizität hervorgerufen wurde. In der vorliegenden Studie konnte durch die zusätzliche Verabreichung von Magenschutzmedikamenten keine Linderung der Doxycyclin-induzierten gastrointestinalen Störungen erzielt werden. Es stellte sich sogar heraus, dass bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Präparate Vomitus bei Hunden und Katzen häufiger auftrat. Daher sollte von einer Kombination mit diesen Wirkstoffen eher abgesehen und Doxycyclin lieber mit dem Futter verabreicht werden. Zur genauen Klärung des Effekts der Magenschutzpräparate, mit eingehender Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Präparate, wären prospektive Studien sinnvoll.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

„Doxycyclin-Therapie bei Hunden und Katzen – eine retrospektive Studie zur Untersuchung unerwünschter Arzneimittelwirkungen“

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 386 Hunden und 168 Katzen, die im Zeitraum von 2000 bis 2007 in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden und Doxycyclin erhalten hatten, retrospektiv untersucht. Ziel der Arbeit war es, die Häufigkeit der verschiedenen Doxycyclin-induzierten Arzneimittelnebenwirkungen bei Hund und Katze festzustellen und mit den in der Literatur beschriebenen zu vergleichen. Weiterhin sollten Zusammenhänge zwischen der Nebenwirkungshäufigkeit und verschiedenen Einflussfaktoren festgestellt werden.

Bei 18,3 % der Hundepatienten konnte Vomitus und bei 7,0 % Diarrhoe unter Doxycyclin-Therapie festgestellt werden. Des Weiteren zeigten 2,5 % der Hunde Anorexie. Kein Hund entwickelte Fieber. Bei 39,4 % wurde eine Enzymaktivitätserhöhung der ALT und bei 36,4 % eine Aktivitätserhöhung der AP gemessen.

Als häufigste klinische Nebenwirkung bei Katzen, die Doxycyclin erhielten, trat Vomitus bei 12,8 % der Patienten auf. Weiterhin zeigten 10,9 % Diarrhoe, 7,2 % Fieber und 6,1 % entwickelten Anorexie. Eine Aktivitätserhöhung der ALT konnte bei 18,6 % und eine Aktivitätserhöhung der AP bei 5,9 % der Tiere ermittelt werden.

Somit konnte im Vergleich zum Hund keine erhöhte Anfälligkeit der Katze für Doxycyclin-induzierte gastrointestinale Symptome festgestellt werden. In der Literatur wurden gastrointestinale Symptome als häufigste Nebenwirkung bei Hund und Katze beschrieben. In der vorliegenden Studie stellte sich allerdings heraus, dass sowohl bei Hunden als auch bei Katzen Aktivitätserhöhungen der beiden Leberenzyme ALT und AP häufiger auftraten als klinische Symptome.

Mit höherer Dosis stieg auch das Risiko von Aktivitätserhöhungen der AP bei Hunden an. Des Weiteren konnten signifikante Einflüsse der Faktoren Alter (erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vomitus und ALT-Aktivitätserhöhungen bei älteren Hunden), Geschlecht (Kater zeigten häufiger Diarrhoe als Kätzinnen), vorberichtlich bestehende Diarrhoe (seltener ALT-Aktivitätserhöhungen bei Hunden), Zugabe von Magenschutzpräparaten (häufiger Vomitus bei Hunden und Katzen) und Gabe von Glukokortikoiden (häufiger Fieber bei Katzen) auf das Auftreten von Nebenwirkungen ermittelt werden. Bei Katzen konnte des Weiteren ein signifikanter Einfluss der Doxycyclin-Zubereitung nachgewiesen werden. Doxycyclin-Hyclat führte häufiger zu Fieber und Reizungen der Ösophagusschleimhaut. Außerdem traten in dieser Studie bei Katzen nach parenteraler Injektion sehr häufig subkutane Abszesse und Thrombophlebitiden auf. Daher sollte generell von einer parenteralen Applikation des Doxycyclins abgesehen werden.

Doxycyclin führt beim therapeutischen Einsatz bei Hund und Katze in vielen Fällen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und Leberenzymaktivitätserhöhungen. Aus diesem Grund sollten die Besitzer von Tieren, die Doxycyclin erhalten, für das Auftreten gastrointestinaler Symptome sensibilisiert werden, damit die Therapie gegebenenfalls modifiziert werden kann. Aus dem gleichen Grund ist es ratsam, bei allen Patienten die Leberenzymaktivitäten vor und unter Therapie in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

VII. SUMMARY

“Doxycycline-therapy in dogs and cats:
a retrospective study for
analysis of adverse effects”

The present study retrospectively analyzed data of 386 dogs and 168 cats that were presented between 2000 and 2007 to the Clinic of Small Animal Medicine of the Ludwig Maximilian University Munich and were treated with doxycycline. Aim of the study was to evaluate the incidence of different doxycyclin-associated adverse effects in dogs and cats. Correlations between the frequency of adverse effects and different parameters were evaluated.

Among the dogs treated with doxycycline, 18.3 % developed vomiting, 7.0 % diarrhea, and 2.5 % anorexia. None of the dogs showed fever. Increased alanine transaminase enzyme activity was found in 39.4 % of dogs, and in 36.4 % increased alkaline phosphatase enzyme activity was measured.

The most common clinical adverse effect in cats treated with doxycycline was vomiting in 12.8 % of feline patients. In addition, 10.9 % developed diarrhea, 7.2 % fever, and 6.1 % anorexia. Increased alanine transaminase enzyme activity was found in 18.6 % of cats, and in 5.9 % increased alkaline phosphatase enzyme activity was measured.

Cats had no increased susceptibility to doxycycline-induced gastrointestinal disorders compared to dogs. The literature describes gastrointestinal symptoms as the most common adverse affects in dogs and cats. In the present study it became apparent, however, that increased enzyme activity of alanine transaminase and alkaline phosphatase were more common than clinical signs in dogs and cats.

Higher doses of doxycycline increased the risk of elevation of alkaline phosphatase enzyme activity in dogs. Furthermore, several factors influenced the risk of adverse effects: age (higher risk of vomiting and increased alanine transaminase enzyme activities in older dogs); gender (male cats developed

diarrhoea more often than female cats); previously existing diarrhoea (leading to lower incidence of increased alanine transaminase enzyme activities in dogs); application of stomach-protecting drugs (leading more often to vomitus in dogs and cats); and an addition of glucocorticoids (resulting more often in fever in cats). The formulation of doxycycline also influenced side effects in cats, with doxycycline hyclate causing fever and mucosal irritations of the oesophagus more often. Data also showed that parenteral injections often caused subcutaneous abscesses and thrombophlebitis. As a result, doxycycline should not be administered subcutaneously or intravenously.

When given at therapeutical doses to dogs and cats, doxycycline often causes gastrointestinal disorders and elevations of alanine transaminase and alkaline phosphatase enzyme activity. For this reason, owners of dogs and cats being treated with doxycycline must be informed about these side effects to allow therapy to be modified if needed. For the same reason, liver enzyme activities should be monitored pre- and during treatment in all doxycycline-receiving patients.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Albert A, Rees CW. Avidity of the tetracyclines for the cations of metals. *Nature* 1956; 177: 433-4.

Amendola MA, Spera TD. Doxycycline-induced esophagitis. *J Am Med Assoc* 1985; 253: 1009-11.

Aronson AL. Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 1061-8.

Ayaslioglu E, Erkek E, Oba AA, Cebecioglu E. Doxycycline-induced staining of permanent adult dentition. *Aust Dent J* 2005; 50: 273-5.

Badri T, Ben Tekaya N, Cherif F, Ban Osman Dhahri A. Photo-onycholysis: two cases induced by doxycycline. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2004; 13: 135-6.

Banisaeed N, Truding RM, Chang CH. Tetracycline-induced spongiotic esophagitis: a new endoscopic and histopathologic finding. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 292-4.

Barker IK, van Dreumel AA, Palmer N. The alimentary system. In: *Pathology of Domestic Animals, Volume 2, Fourth Edition*. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, eds. San Diego: Academic Press; 1993. 1-318.

Bartlett JG, Bustetter LA, Gorbach SL, Onderdonk AB. Comparative effect of tetracycline and doxycycline on the occurrence of resistant *Escherichia coli* in the fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7: 55-7.

Barza M, Brown RB, Shanks C, Gamble C, Weinstein L. Relation between lipophilicity and pharmacological behaviour of minocycline, doxycycline, tetracycline, and oxytetracycline in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 713-20.

Baum B, Meneses F, Kleinschmidt S, Nolte I, Hewicker-Trautwein M. Age-related histomorphologic changes in the canine gastrointestinal tract: a histologic and immunohistologic study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 152-7.

Bellahsene A, Forsgren A. Effect of doxycycline on immune response in mice. *Infect Immun* 1985; 48: 556-9.

Benitz KF, Diermeier HF. Renal toxicity of tetracycline degradation products. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 115: 930-5.

Bennett IC, Law DB. Incorporation of tetracycline in developing dog enamel and dentin. *J Dent Res* 1965; 44: 788-93.

Bevelander G, Nakahara H. Correlation between tetracycline binding and mineralization in dentin and enamel. *Anat Rec* 1965; 153: 141-7.

Biller JA, Flores A, Buie T, Mazor S, Katz AJ. Tetracycline-induced esophagitis in adolescent patients. *J Pediatr* 1992; 120: 144-5.

Bjellerup M, Kjellström T, Ljunggren B. Influence of tetracycline phototoxicity on the growth of cultured human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 573-4.

Bjellerup M, Ljunggren B. Photohemolytic potency of tetracyclines. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 262-4.

Bjellerup M. Medium-wave ultraviolet radiation (UV-B) is important in doxycycline phototoxicity. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 510-4.

Bjellerup M, Ljunggren B. Double blind cross-over studies on phototoxicity to three tetracycline derivatives in human volunteers. *Photodermatol* 1987; 4: 281-7.

Bjellerup M, Ljunggren B. Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer-time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema. *Br J Dermatol* 1994; 130: 356-60.

Bjorvatn K. In vitro study by fluorescence microscopy and microradiography of tetracycline-tooth interaction. *Scand J Dent Res* 1983; 91: 417-24.

Böcker R, Estler CJ, Maywald M, Weber D. Comparative evaluation of the effects of tetracycline and doxycycline on blood and liver lipids of male and female mice. *Arzneimittelforschung* 1981; 31: 2118-20.

Böcker R, Estler CJ, Müller S, Pfandzelter C, Spachmüller B. Comparative evaluation of the effects of tetracycline, rolitetracycline and doxycycline on some blood parameters related to liver function. *Arzneimittelforschung* 1982; 32: 237-41.

Böcker R, Warnke L, Estler CJ. Blood and organ concentrations of tetracycline and doxycycline in female mice. Comparison to males. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 446-8.

Böcker R, Estler CJ, Feiner C, Hopf G, Schrader K, Schramm W. Combined toxic effects of tetracycline and ethinyl estradiol on liver function of mice. *Res Exp*

Med 1985a; 185: 151-62.

Böcker R, Strobel B, Hopf G, Estler CJ. Effect of toxic doses of progesterone on hepatotoxic effects of tetracycline. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985b; 56: 327-30.

Böhm M, Schmidt PF, Lödding B, Uphoff H, Westermann G, Luger TA, Bonsmann G, Metze D. Cutaneous hyperpigmentation induced by doxycycline: histochemical and ultrastructural examination, laser microprobe mass analysis, and cathodoluminescence. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 345-50.

Bogardus JB, Blackwood RK Jr. Dissolution rates of doxycycline free base and hydrochloride salts. *J Pharm Sci* 1979; 68: 1183-4.

Bokey L, Hugh TB. Oesophageal ulceration associated with doxycycline therapy. *Med J Aust* 1975; 1: 236-7.

Boothe DM. Drugs affecting gastrointestinal function. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th Edition. Adams HR, ed. Ames: Iowa State University Press; 2001. 1041-63.

Breen KJ, Schenker S, Heimberg M. Fatty liver induced by tetracycline in the rat. Dose-response relationships and effect of sex. *Gastroenterology* 1975; 69: 714-23.

Breen KJ, Schenker S, Heimberg M. Effect of tetracycline on the metabolism of [1-¹⁴C]oleate by the liver. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 197-200.

Brody TM, Hurwitz R, Bain JA. Magnesium and the effects of the tetracycline antibiotics on oxidative processes in mitochondria. *Antibiot Chemother* 1954; 4: 864-70.

Burk RL, Zawie DA, Garvey MS. Balloon catheter dilation of intramural esophageal strictures in the dog and cat: a description of the procedure and a report of six cases. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1987; 2: 241-7.

Buyske DA, Eisner HJ, Kelly RG. Concentration and persistence of tetracycline and chlortetracycline in bone. *J Pharmacol Exp Ther* 1960; 130: 150-6.

Carlborg B, Densert O. Esophageal lesions caused by orally administered drugs. An experimental study in the cat. *Eur Surg Res* 1980; 12: 270-82.

Carlborg B, Densert O, Lindqvist C. Tetracycline induced esophageal ulcers. a clinical and experimental study. *Laryngoscope* 1983; 93: 184-7.

Carlborg B, Farmer JC. Esophageal corrosion tests with doxycycline monohydrate tablets. *Curr Ther Res Clin Exp* 1983; 34: 110-6.

Chandy G, Rolston DDK. Doxycycline-induced esophageal ulceration: do old capsules play a role? *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 113.

Cleveland WW, Adams WC, Mann JB, Nyhan WL. Acquired fanconi syndrome following degraded tetracycline. *J Pediatr* 1965; 66: 333-42.

Cohlan SQ. Tetracycline staining of teeth. *Teratology* 1977; 15: 127-9.

Combes B, Shibata H, Adams R, Mitchell BD, Trammell V. Alterations in sulfobromophthalein sodium-removal mechanism from blood during normal pregnancy. *J Clin Invest* 1963; 42: 1431-42.

Connamacher RH, Mandel HG. Binding of tetracycline to the 30s ribosomes and to polyuridylic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 20: 98-103.

Conover LH, Moreland WT, English AR, Stephens CR, Pilgrim FJ. Terramycin XI. tetracycline. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 4622-3.

Crowson TD, Head LH, Ferrante WA. Esophageal ulcers associated with tetracycline therapy. *J Am Med Assoc* 1976; 235: 2747-8.

Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM. Doxycycline. *Ther Drug Monit* 1982; 4: 115-35.

Czerniak R. Gender-based differences in pharmacokinetics in laboratory animal models. *Int J Toxicol* 2001; 20: 161-3.

De Jonge HR. Toxicity of tetracyclines in rat-small-intestinal epithelium and liver. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 2659-77.

Delahunt CS, Jacobs RT, Stebbins RB, Rieser N. Toxicology of vibramycin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 10: 402.

Delpre G, Kadish U, Stahl B. Induction of esophageal injuries by doxycycline and other pills. A frequent but preventable occurrence. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 797-800.

Drexel RE, Olack G, Jones C, Chmurny GN, Santini R, Morrison H. Lumitetraacycline: a novel new tetracycline photoproduct. *J Org Chem* 1990; 55: 2471-8.

Du Buy HG, Showacre JL. Selective localization of tetracycline in mitochondria of living cells. *Science* 1961; 133: 196-7.

Dürckheimer W. Tetracyclines: chemistry, biochemistry, and structure-activity relations. *Angew Chem Int Ed Engl* 1975; 14: 721-74.

Duggar BM. Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann N Y Acad Sci* 1948; 51: 177-81.

Egberink H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. *Bordetella bronchiseptica* infection in cats. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 610-4.

Estler CJ, Böcker R. Role of sex and age in the tetracycline-induced hepatic steatosis. I. Comparative study on the effect of rolitetracycline on some parameters of hepatic lipid metabolism in male and female mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 54: 508-13.

Estler CJ, Böcker R. Age dependency of rolitetracycline-induced hepatic steatosis. *Dev Pharmacol Ther* 1981; 3: 189-96.

Ettinger SJ, Kantrowitz B. Diseases of the trachea. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine sixth edition volume II*. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders; 2005. 1217-32.

Finerman GAM, Milch RA. *In vitro* binding of tetracyclines to calcium. *Nature* 1963; 198: 486-7.

Finlay AC, Hobby GL, P'an SY, Regna PP, Routien JB, Seeley DB, Shull GM, Sobin BA, Solomons IA, Vinson JW, Kane JH. Terramycin, a new antibiotic. *Science* 1950; 111: 85.

Forsgren A, Schmeling D, Quie PG. Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leukocytes. *J Infect Dis* 1974; 130: 412-5.

Forsgren A, Schmeling D. Effect of antibiotics on chemotaxis of human leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 580-4.

Fox SA, Berenyi MR, Straus B. Tetracycline toxicity presenting as a multisystem disease. *Mt Sinai J Med* 1976; 43: 129-35.

Franklin TJ. The inhibition of incorporation of leucine into protein of cell-free systems from rat liver and *Escherichia coli* by chlortetracycline. *Biochem J* 1963; 87: 449-53.

Fréneaux E, Labbe G, Letteron P, The Le Dinh, Degott C, Genève J, Larrey D, Pessayre D. Inhibition of the mitochondrial oxidation of fatty acids by tetracycline in mice and in man: possible role in microvesicular steatosis induced by this antibiotic. *Hepatology* 1988; 8: 1056-62.

Frimpter GW, Timpanelli AE, Eisenmenger WJ, Stein HS, Ehrlich LI. Reversible „Fanconi syndrome“ caused by degraded tetracycline. *J Am Med Assoc* 1963; 184: 111-3.

Galatos AD, Savas I, Prassinou NN, Raptopoulos D. Gastro-oesophageal reflux during thiopentone or propofol anaesthesia in the cat. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48: 287-94.

Gale EF, Folkes JP. The assimilation of amino-acids by bacteria. XV. Actions of antibiotics on nucleic acid and protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. Biochem J 1953; 53: 493-8.

Garland J, Lanman TH, Munro D, Ingalis TH. New generic names for antibiotics. N Engl J Med 1953; 249: 503-4.

German AJ, Cannon MJ, Dye C, Booth MJ, Pearson GR, Reay CA, Gruffydd-Jones TJ. Oesophageal strictures in cats associated with doxycycline therapy. J Feline Med Surg 2005; 7: 33-41.

Giger M, Sonnenberg A, Brändli H, Singeisen M, Güller R, Blum AL. Das Tetracyclin-Ulkus der Speiseröhre: Klinisches Bild und *in-vitro*-Untersuchungen. Dtsch Med Wochenschr 1978; 103: 1038-40.

Good ML, Hussey DL. Minocycline: stain devil? Br J Dermatol 2003; 149: 237-9.

Graham JP, Lipman AH, Newell SM, Roberts GD. Esophageal transit of capsules in clinically normal cats. Am J Vet Res 2000; 61: 655-7.

Granick JL, Armstrong PJ, Bender JB. *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs: 34 cases (2000-2007). J Am Vet Med Assoc 2009; 234: 1559-65.

Griffin RJ, Godfrey VB, Kim YC, Burka LT. Sex-dependent differences in the disposition of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in Sprague-Dawles rats, B6C3F1 mice, and Syrian hamsters. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1065-71.

Gruffydd-Jones T, D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Addie Frymus

T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. *Chlamydophila felis* infection. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg 2009; 11: 605-9.

Gwee MCE. Can tetracycline-induced fatty liver in pregnancy be attributed to choline deficiency? Med Hypotheses 1982; 9: 157-62.

Gyrd-Hansen N. The effect of tetracyclines on the rabbit heart. Zentralbl Veterinarmed A 1980; 27: 228-37.

Hackett E, Axelrod M. Intravenous doxycycline (Vibramycin I.V.): a clinical evaluation. Curr Ther Res Clin Exp 1972; 14: 626-37.

Hansen CH, Pearson LH, Schenker S, Combes B. Impaired secretion of triglycerides by the liver; a cause of tetracycline-induced fatty liver. Proc Soc Exp Biol Med 1968; 128: 143-6.

Harai BH, Johnson SE, Sherding RG. Endoscopically guided balloon dilatation of benign esophageal strictures in 6 cats and 7 dogs. J Vet Intern Med 1995; 9: 332-5.

Hasan T, Kochevar IE, McAuliffe DJ, Cooperman BS, Abdulah D. Mechanism of tetracycline phototoxicity. J Invest Dermatol 1984; 83: 179-83.

Hasan T, Khan AU. Phototoxicity of the tetracyclines: photosensitized emission of singlet delta dioxygen. Proc Natl Acad Sci 1986; 83: 4604-6.

Hinton NA. The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora. Curr Ther Res 1970; 12: 341-52.

Hochstein FA, Stephens CR, Conover LH, Regna PP, Pasternack R, Gordon PN, Pilgrim FJ, Brunings KJ, Woodward RB. The structure of terramycin. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 5455-75.

Hopf G, Böcker R, Estler CJ. Comparative effects of tetracycline and doxycycline on liver function of young adult and old mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 278: 157-68.

Journey LJ, Goldstein MN. The effect of terramycin on the fine structure of HeLa cell mitochondria. *Cancer Res* 1963; 23: 551-4.

Kadayifci A, Gulsen MT, Koruk M, Savas MC. Doxycycline-induced pill esophagitis. *Dis Esophagus* 2004; 17: 168-71.

Kaufmann AC, Greene CE. Increased alanine transaminase activity associated with tetracycline administration in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 628-30.

Kiefer K, El-Matary W. 6-mercaptopurine as an alternative to azathioprine in azathioprine-induced hepatotoxicity. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 318-9.

Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 298-305.

Kinzel F, Martin H, Schulz HJ. Ulzeröse Ösophagitis - Komplikationen einer Doxycyclintherapie. *Endo heute* 2004; 17: 25-7.

Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67-76.

Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2448-55.

Kroker R. Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren* 5. Auflage. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, eds. Berlin, Wien: Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH; 2002. 224-7.

Labruna MB, Kamakura O, Moraes-Filho J, Horta MC, Pacheco RC. Rocky Mountain spotted fever in dogs, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 458-60.

Lanza FL. Esophageal ulceration produced by doxycycline: review of the literature and comparison of the injury from doxycycline hyclate and hydrochloride with that from doxycycline monohydrate. *Curr Ther Res Clin Exp* 1988; 44: 475-84.

Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline—a dose-related phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 425-7.

Ledbetter EC, Landry MP, Stokol T, Kern TJ, Messick JB. *Brucella canis* endophthalmitis in 3 dogs: clinical features, diagnosis, and treatment. *Vet Ophthalmol* 2009; 12: 183-91.

Leib MS, Dinnel H, Ward DL, Reimer ME, Towell TL, Monroe WE. Endoscopic balloon dilation of benign esophageal strictures in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 547-52.

Lepper MH, Wolfe CK, Zimmermann HJ, Caldwell ER Jr, Spies HW, Dowling

HF. Effect of large doses of aureomycin on human liver. *AMA Arch Intern Med* 1951a; 88: 271-83.

Lepper MH, Zimmermann HJ, Carroll G, Caldwell ER, Spies HW, Wolfe CK, Dowling HF. Effect of large doses of aureomycin, terramycin and chloramphenicol on livers of mice and dogs. *AMA Arch Intern Med* 1951b; 88: 284-95.

Lew HT, French SW. Tetracycline nephrotoxicity and nonoliguric acute renal failure. *Arch Intern Med* 1966; 118: 123-8.

Lienart F, Morissens M, Jacobs P, Ducobu J. Doxycycline and hepatotoxicity. *Acta Clin Belg* 1992; 47: 205-8.

Ling V, Morin CL. Inhibition of amino acid transport in rat intestinal rings by tetracycline. *Biochim Biophys Acta* 1971; 249: 252-9.

Littman MP, Goldstein RE, Labato MA, Lappin MR, Moore GE. ACVIM small animal consensus statement on lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 422-34.

Loomis WF. On the mechanism of action of aureomycin. *Science* 1950; 111: 474.

Lowe MB, Tapp E. Renal damage caused by anhydro 4-EPI-tetracycline. *Arch Pathol* 1966; 81: 362-4.

Majcherczyk J, Szymanska-Jachimczak EI. Verfärbung der Zähne und Knochen bei jungen Tieren durch Tetracycline. *Zahnärztl Prax* 1965; 16: 61-3.

McCormick JRD, Jensen ER, Miller PA, Doerschuk AP. The 6-deoxytetracyclines. Further studies on the relationship between structure and antibacterial activity in the tetracycline series. *J Am Chem Soc* 1960; 82: 3381-6.

McGrotty YL, Knottenbelt CM. Oesophageal stricture in a cat due to oral administration of tetracyclines. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 221-3.

Melendez LD, Twedt DC, Wright M. Suspected doxycycline-induced esophagitis with esophageal stricture formation in three cats. *Feline Pract* 2000; 28: 10-2.

Messick JB. New perspectives about *Hemotropic mycoplasma* (formerly, *Haemobartonella* and *Eperythrozoon* species) infections in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 2003; 33: 1453-65.

Moffit JM, Cooley RO, Olsen NH, Hefferren JJ. Prediction of tetracycline-induced tooth discoloration. *J Am Dent Assoc* 1974; 88: 547-52.

Morales SC, Breitschwerdt EB, Washabau RJ, Matise I, Maggi RG, Duncan AW. Detection of *Bartonella henselae* DNA in two dogs with pyogranulomatous lymphadenitis. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 681-5.

Morrison H, Olack G, Xiao C. Photochemical and photophysical studies of tetracycline. *J Am Chem Soc* 1991; 113: 8110-8.

Muxfeldt H. Synthesen in der Tetracyclin-Reihe. *Angew Chem* 1962; 74: 443-78.

Naess A, Glette J, Halstensen AI, Sandberg S, Solberg CO. *In vivo* and *in vitro* effects of doxycycline on leucocyte membrane receptors. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 310-4.

Neuvonen PJ, Penttilä O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J* 1974; 1: 535-6.

Neuvonen PJ, Penttilä O, Lehtovaara R, Aho K. Effect of antiepileptic drugs on the elimination of various tetracycline derivatives. *Europ J Clin Pharmacol* 1975; 9: 147-54.

Öbek A, Petorak I, Eroğlu L, Gürkan A. Effects of tetracycline on the dog kidney. A functional and ultrastructural study. *Isr J Med Sci* 1974; 10: 765-71.

Olack G, Morrison H. Formation and characterization of lumitetracycline-type photoproducts from members of the tetracycline family. *J Org Chem* 1991; 56: 4969-71.

O'Meara TF, Maj MC. A new endoscopic finding of tetracycline-induced esophageal ulcers. *Gastrointest Endosc* 1980; 26: 106-7.

Opperbeck J. Nebenwirkungen bei der Therapie mit Tetrazyklinen unter besonderer Berücksichtigung der Zahnschäden. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1971; 50: 393-401.

Owen LN. The effects of administering tetracyclines to young dogs with particular reference to localization of the drugs in the teeth. *Arch Oral Biol* 1963; 38: 715-28.

Passi S, Picardo M, Nazarro-Porro M, Breathnach A, Confaloni AM, Serlupi-Crescenzi G. Antimitochondrial effect of saturated medium chain length (C₈-C₁₃) dicarboxylic acids. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 103-8.

Passier A, Smits-van Herwaarden A, van Puijenbroeck E. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. *Br Med J* 2004; 329: 265.

Pearson H, Darke PGG, Gibbs C, Kelly DF, Orr CM. Reflux oesophagitis and stricture formation after anaesthesia: a review of seven cases in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 1978; 19: 507-19.

Penttilä O, Neuvonen PJ, Aho K, Lehtovaara R. Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br Med J* 1974; 2: 470-2.

Perkins AC, Wilson CG, Blackshaw PE, Vincent RM, Dansereau RJ, Juhlin KD, Bekker PJ, Spiller RC. Impaired oesophageal transit of capsule versus tablet formulations in the elderly. *Gut* 1994; 35: 1363-7.

Peters RL, Edmondson HA, Mikkelsen WP; Tatter D. Tetracycline-induced fatty liver in nonpregnant patients. A report of six cases. *Am J Surg* 1967; 113: 622-32.

Piette J, Decuyper J, Van de Vorst A. DNA alterations photosensitized by tetracycline and some of its derivatives. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 653-8.

Plumb DC. Drug monographs. In: *Veterinary Drug Handbook*, 3rd ed. Plumb DC, ed. White Bear Lake: PharmaVet Publishing; 1999. 503.

Poliak SC, DiGiovanna JJ, Gross EG, Gantt G, Peck GL. Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 2930-2.

Prescott JF. Tetracyclines. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine Third Edition*. Giguère S., Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM, eds. Ames: Blackwell Publishing Professional; 2000. 275-89.

Rabar D, Combemale P, Peyron F. Doxycycline-induced photo-onycholysis. *J Travel Med* 2004; 11: 386-7.

Riond JL, Riviere JE. Pharmacology and toxicology of doxycycline. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 431-43.

Riond JL, Vaden SL, Riviere JE. Comparative pharmacokinetics of doxycycline in cats and dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 1990; 13: 415-24.

Riviere JE, Spoo JW. Tetracycline antibiotics. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Adams H, ed. Ames: Iowa State University Press 2001; 828-40.

Rosen T, Hoffmann TJ. Minocycline-induced discoloration of the permanent teeth. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 569.

Rosenblatt JE, Barrett JE, Brodie JL, Kirby WMM. Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 1966; 6: 134-41.

Rottenberg H, Hashimoto K. Fatty acid uncoupling of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. *Biochemistry* 1986; 25: 1747-55.

Rutgers HC, Batt RM, Vaillant C, Riley JE. Subcellular pathologic features of glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 898-907.

Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis* 2007; 25: 112-7.

Sanniez WHKI, Pilpel N. Photodecomposition of sulfonamides and tetracyclines at oil-water interfaces. *J Pharm Sci* 1980; 69: 5-8.

Schaarschmidt-Kiener D, Graf F, von Loewenich FD, Müller W. *Anaplasma phagocytophilum* Infektion bei einer Katze in der Schweiz. *Schweiz Arch Tierheilk* 2009; 151: 336-41.

Schach von Wittenau M, Beereboom JJ, Blackwood RK, Stephens CR. 6-deoxytetracyclines. III. Stereochemistry at C6. *J Am Chem Soc* 1962; 84: 2645-7.

Schach von Wittenau M, Twomey TM. The disposition of doxycycline by man and dog. *Chemotherapy* 1971; 16: 217-28.

Schaefer JJ, Kahn J, Needham GR, Rikihisa Y, Ewing SA, Stich RW. Antibiotic clearance of *Ehrlichia canis* from dogs infected by intravenous inoculation of carrier blood. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1149: 263-9.

Schneider R. Doxycycline esophageal ulcers. *Dig Dis* 1977; 22: 805-7.

Schölkens B, Gerhards H, Lindner E. Circulatory effect of intravenously administered rolitetracycline and other tetracyclines in animal experiments. *Arzneimittelforschung* 1974; 24: 312-7.

Schultz JC, Adamson JS Jr, Workman WW, Norman TD. Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *N Engl J Med* 1963; 269: 999-1004.

Segelnick SL, Weinberg MA. Recognizing doxycycline-induced esophageal

ulcers in dental practice: a case report and review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 581-5.

Shaw DH, Rubin SI. Pharmacologic activity of doxycycline. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 808-10.

Shea CR, Wimberly J, Hasan T. Mitochondrial phototoxicity sensitized by doxycycline in cultured human carcinoma cells. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 338-42.

Shea CR, Olack GA, Morrison H, Chen N, Hasan T. Phototoxicity of lumidoxycycline. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 329-33.

Shiroma JT, Anderson SE. Radiographic diagnosis — esophageal foreign object. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 126-7.

Siller GM, Tod MA, Savage NW. Minocycline-induced oral pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 350-4.

Stahlmann R, Lode H. Antibiotika und Chemotherapeutika – antiinfektiöse Therapie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, eds. München: Elsevier GmbH; 2005. 781-902.

Stephens CR, Murai K, Rennhard HH, Conover LH, Brunings KJ. Hydrogenolysis studies in the tetracycline series – 6-deoxytetracyclines. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 5324-5.

Stevenson S. Oxytetracycline nephrotoxicosis in two dogs. *J Am Vet Med Assoc*

1980; 176: 530-1.

Suzuka I, Kaji H, Kaji A. Binding of specific sRNA to 30S ribosomal subunits: effect of 50S ribosomal subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966; 55: 1483-90.

Swain HH, Kiplinger GF, Brody TM. Actions of certain antibiotics on the isolated dog heart. *J Pharmacol Exp Therap* 1956; 117: 151-9.

Tankurt IE, Akbaylar H, Yenicierioglu Y, Simsek I, Gonen O. Severe, long-lasting symptoms from doxycycline-induced esophageal injury. *Endoscopy* 1995; 27: 626.

Tauberger G, Schoog M, Roedel V, Kullmann R, Winkler E. Comparative investigations of the circulatory actions of doxycycline and rolitetracycline after i.v. injections. *Arzneimittelforschung* 1971; 21: 1465-7.

Thong YH, Ferrante A. Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 443-6.

Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced disorders of teeth. *J Dent Res* 2005; 84: 596-602.

Ungemach FR. Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren 5., neubearbeitete Auflage*. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, eds. Berlin, Wien: Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH; 2002. 320-54.

Van de Maele I, Claus A, Haesebrouck F, Daminet S. Leptospirosis in dogs: a

review with emphasis on clinical aspects. *Vet Rec* 2008; 163: 409-13.

Van Meter JC, Oleson JJ. Effect of aureomycin on the respiration of normal rat liver homogenates. *Science* 1951; 113: 273.

Van Meter JC, Spector A, Oleson JJ, Williams JH. *In vitro* action of aureomycin on oxidative phosphorylation in animal tissues. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 81: 215-7.

Wallman IS, Hilton HB. Teeth pigmented by tetracycline. *Lancet* 1962; 1: 827-9.

Walton RE, O'Dell NL, Myers DL, Lake FT, Shimp RG. External bleaching of tetracycline stained teeth in dogs. *J Endod* 1982; 8: 536-42.

Walton RE, O'Dell NL, Lake FT, Shimp RG. Internal bleaching of tetracycline-stained teeth in dogs. *J Endod* 1983; 9: 416-20.

Weinberg ED. The mutual effects of antimicrobial compounds and metallic cations. *Bacteriol Rev* 1957; 21: 46-68.

Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 462-9.

Westfall DS, Twedt DC, Steyn PF, Oberhauser EB, Van Cleave JW. Evaluation of esophageal transit of tablets and capsules in 30 cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 467-70.

Whalley PJ, Adams RH, Combes B. Tetracycline toxicity in pregnancy. Liver and pancreatic dysfunction. *J Am Med Assoc* 1964; 189: 357-62.

Whelton A, Schach von Wittenau M, Twomey TM, Walker WG, Bianchine JR. Doxycycline pharmacokinetics in the absence of renal function. *Kidney Int* 1974; 5: 365-71.

Wiebe JA, Moore DE. Oxidation photosensitized by tetracyclines. *J Pharm Sci* 1977; 66: 186-9.

Wilkinson GT. A review of drug toxicity in the cat. *J Small Anim Pract* 1968; 9: 21-32.

Wruble LD, Ladman AJ, Britt LG, Cummins AJ. Hepatotoxicity produced by tetracycline overdose. *J Am Med Assoc* 1965; 192: 92-4.

Yeh SDJ, Shils ME. Tetracycline and incorporation of amino acids into proteins of rat tissues. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 121: 729-34.

Yesner R, Kunkel P. Preliminary observations on the effect of aureomycin, terramycin, tibione, combined tibione and streptomycin, and chloromycetin on the morphology of the liver in man. *Yale J Biol Med* 1951; 23: 200-304.

Zimmermann HJ, Humoller FL. Effect of aureomycin on choline oxidase and other enzyme systems of rat liver. *Am J Physiol* 1953; 175: 468-72.

IX. ANHANG

Vetera-Nummer:

Tierart: Hund: Katze:

Telefonanruf: Fragebogen zur Doxycyclin-Therapie

- Doxycyclin gegeben? Ja: Nein:
- Tabletteneingabe funktioniert? Ja: Nein:
- Dauer der Doxycyclingabe: Tage
- Welches Präparat?: Doxyderma
 Ronaxan
 andere
- Dosis bekannt?:mg/kg
.....x täglich
- Andere Medikamente, die gleichzeitig gegeben wurden?
-
-
- Dauer, über welche andere Medikamente gegeben wurden (in Tagen)?
-
-

Nebenwirkungen:

- **Vomitus:**
 - VOR Therapie: Nein
 Ja - Häufigkeit
- Aussehen
 - WÄHREND Therapie: Nein
 Ja - Häufigkeit
- Aussehen
- Zusammenhang mit Tablettengabe
- **Durchfall:**
 - VOR Therapie: Nein
 Ja - Häufigkeit
- Aussehen
 - WÄHREND Therapie: Nein
 Ja - Häufigkeit
- Aussehen
- Zusammenhang mit Tablettengabe
- **Anorexie:**
 - VOR Therapie: Nein
 Ja
 - WÄHREND Therapie: Nein
 Ja
- **Fieber:**
 - VOR Therapie: Nein
 Ja
 - WÄHREND Therapie: Nein
 Ja
- **Hautveränderungen** (Rötung, Jucken, Haarveränderungen) WÄHREND Therapie:
 - Nein
 - Ja
- **Herz-Kreislauf** (Schwäche, Schock) WÄHREND Therapie:
 - Nein
 - Ja
- **Probleme mit Knochen/Zähnen** (Verfärbungen) WÄHREND Therapie:
 - Nein
 - Ja
- Wurden **ALT/AP-Aktivitätserhöhungen** beim Haustierarzt WÄHREND Therapie festgestellt?
 - Nein
 - Ja

Fragebogen zur telefonischen Auswertung von Doxycyclin-assoziierten Nebenwirkungen

X. DANKSAGUNG

Bei Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann möchte ich mich herzlich für die Bereitstellung des Themas, die Aufnahme in die Medizinische Kleintierklinik und den freundlichen Beistand bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin. Die Unterstützung durch Frau Dr. Bianka Schulz hätte ich mir nicht besser vorstellen können. Sie war für mich sowohl im Rahmen dieser Untersuchung als auch darüber hinaus immer eine kompetente und geduldige Ansprechpartnerin.

Bei allen Tierärzten, Tierpflegern und sonstigen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik möchte ich mich für die Hilfe, Unterstützung und die schöne Zeit in der Klinik bedanken. Vor allem die zu dieser Zeit parallel anwesenden Doktoranden Charlotte Barth, Theresa Englert, Kathrin Geisweid, Julia Korte, Claudia Palm, Christine Preyß, Carolin Schmid, Katrin Strohmeyer, Bianca Stützer und Friederike Zellner haben dazu beigetragen, dass es zu einer unvergesslichen Zeit wurde.

Ein herzliches Dankeschön geht an die Mitglieder der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz der DVG, die mir in pharmakologischen und mikrobiologischen Fragen zur Seite standen.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Carola Sauter-Louis für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten danken.

Größter Dank geht an meine Eltern, die mir Studium und die Doktorarbeit ermöglicht und finanziert haben, immer für mich da waren und bereit, alle meine Vorhaben zu unterstützen. Natürlich geht auch ein ganz besonders großes Dankeschön an die tollsten Katzen der Welt Willi und Marie, die bereitwillig ihre „Spielstunden“ ausfallen ließen und mich eher selten am Schreibtisch attackiert haben.

Der größte Dank gilt meinem Freund Tobias für die aufgebrauchte Geduld, den aufmunternden Zuspruch, die motivierenden Worte und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Danke.