

Therapieerfolg oraler Thyreostatika
bei hyperthyreoten Katzen

von Lea Maria Tampe, geb. Bauer

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

Therapieerfolg oraler Thyreostatika
bei hyperthyreoten Katzen

von Lea Maria Tampe, geb. Bauer
aus Passau

München 2019

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Mitbetreuung durch: Dr. Astrid Wehner-Fleischberger

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 25. Februar 2019

für Mama, Papa und Georg

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT: THERAPIE DER FELINEN	
	 HYPERTHYREOSE.....	2
1.	 Thyreostatika	3
1.1.	Vor- und Nachteile einer Therapie mit Thyreostatika	4
1.2.	Therapiekontrollen	5
1.3.	Allgemeine Nebenwirkungen.....	7
1.4.	Präparate.....	8
1.4.1.	Thiamazol.....	8
1.4.1.1.	Orale Applikation.....	9
1.4.1.1.1.	Thiamazol als Tablette	10
1.4.1.1.2.	Orale Lösung.....	13
1.4.1.2.	Transdermale Applikation.....	13
1.4.1.3.	Subkutane Injektionen.....	15
1.4.2.	Carbimazol	15
1.4.2.1.	Humanmedizinisches Carbimazol.....	16
1.4.2.1.1.	Dosierung	16
1.4.2.1.2.	Therapieerfolg und Nebenwirkungen	16
1.4.2.2.	Retardformulierung für die Katze	17
1.4.2.2.1.	Dosierung	17
1.4.2.2.2.	Therapieerfolg und Nebenwirkungen	18
1.4.3.	Propylthiouracil.....	19
2.	 Radiojodtherapie.....	23
2.1.	Wirkungsmechanismus	23
2.2.	Vor- und Nachteile der Radiojodtherapie	23
2.3.	Nebenwirkungen	24
2.4.	Dosisfindung	25
2.4.1.	Therapie mit einer Standarddosis.....	25
2.4.2.	Therapie mit individuell ermittelter Dosis	26
3.	 Thyreoidektomie.....	27
3.1.	Präoperative Untersuchung	27
3.2.	Operationstechniken.....	30

3.2.1.	Einseitige extrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie.....	31
3.2.1.1.	Klassische extrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie.....	31
3.2.1.2.	Modifizierte extrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie.....	31
3.2.2.	Einseitige intrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie	32
3.2.2.1.	Klassische intrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie	32
3.2.2.2.	Modifizierte intrakapsuläre Methode zur Thyreoidektomie	32
3.2.3.	Bilaterale Thyreoidektomie mit zeitlichem Abstand	33
3.3.	Postoperative Komplikationen	34
3.3.1.	Hypokalzämie.....	34
3.3.2.	Hypothyreose	35
3.3.3.	Schädigung des <i>N. laryngeus recurrens</i>	35
3.3.4.	Therapieversagen	35
4.	Weitere Therapiemöglichkeiten.....	36
4.1.	Perkutane ultraschallgesteuerte Ethanolinjektionen.....	36
4.2.	Hochfrequenzablation	39
4.3.	β-Blocker	40
4.4.	Hohe Gaben an Jod	42
4.5.	Jodreduzierte Diät	42
III.	MATERIAL UND METHODEN	47
1.	Studienziele	47
2.	Material.....	47
3.	Methoden.....	49
3.1.	Untersuchte Parameter	50
3.1.1.	Signalement.....	50
3.1.2.	Begleiterkrankungen	50
3.1.3.	Therapieverlauf	51
3.1.3.1.	Verabreichte Thyreostatika und Dosierung.....	51
3.1.3.2.	Zeitraum bis zur euthyreoten Stoffwechsellage.....	52
3.1.3.3.	Auftreten von Nebenwirkungen	52
3.1.3.4.	Compliance.....	53
3.1.3.5.	Komplikationen der Hyperthyreose	53
3.1.3.6.	Verlauf klinischer und labordiagnostischer Parameter	53
3.1.4.	Überlebenszeit.....	55

3.1.5.	Todesursache.....	55
3.2.	Statistische Auswertung.....	55
IV.	ERGEBNISSE.....	57
1.	Beschreibung der Gesamtpopulation.....	57
2.	Einflussnehmende Parameter.....	59
2.1.	Signalement.....	59
2.1.1.	Rasse.....	59
2.1.1.1.	Gesamtpopulation.....	59
2.1.1.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	60
2.1.1.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	60
2.1.2.	Alter.....	60
2.1.2.1.	Gesamtpopulation.....	60
2.1.2.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	60
2.1.2.3.	Unterschiede in den Therapiegruppen.....	61
2.1.3.	Geschlecht.....	61
2.1.3.1.	Gesamtpopulation.....	61
2.1.3.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	61
2.1.3.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	61
2.2.	Begleiterkrankungen.....	66
2.2.1.	Gesamtpopulation.....	66
2.2.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	66
2.2.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	66
2.3.	Therapieverlauf.....	68
2.3.1.	Verabreichte Thyreostatika und Dosis.....	68
2.3.1.1.	Gesamtpopulation.....	68
2.3.1.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	68
2.3.1.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	69
2.3.2.	Zeitraum bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage und Einstellbarkeit.....	71
2.3.2.1.	Gesamtpopulation.....	71
2.3.2.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	71
2.3.2.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	72
2.3.3.	Nebenwirkungen der Therapie.....	74
2.3.3.1.	Gesamtpopulation.....	74

2.3.3.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	74
2.3.3.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	75
2.3.4.	Compliance.....	85
2.3.4.1.	Gesamtpopulation.....	85
2.3.4.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	85
2.3.4.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	85
2.3.5.	Komplikationen der Hyperthyreose	86
2.3.5.1.	Gesamtpopulation.....	86
2.3.5.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	88
2.3.5.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	88
2.3.6.	Verlauf klinischer und labordiagnostischer Parametern	88
2.3.6.1.	Gewicht	89
2.3.6.2.	Blutdruck.....	89
2.3.6.3.	Thyroxin.....	91
2.3.6.4.	Hämatokrit.....	95
2.3.6.5.	Thrombozyten	96
2.3.6.6.	Leukozyten und Differenzialblutbild	98
2.3.6.7.	Gesamteiweiß	102
2.3.6.8.	Albumin.....	103
2.3.6.9.	Harnstoff.....	104
2.3.6.10.	Kreatinin und Nierenfunktion	105
2.3.6.10.1.	Kreatininwerte.....	105
2.3.6.10.2.	Nierenfunktion vor und während Therapie	106
2.3.6.10.3.	Chronische Nierenerkrankung und Einfluss auf die Überlebenszeit	110
2.3.6.10.4.	Chronische Nierenerkrankung und Einstellbarkeit der Therapie	112
2.3.6.11.	Urinspezifisches Gewicht.....	112
2.3.6.12.	Alanin-Aminotransferase	113
2.3.6.13.	Alkalische Phosphatase	115
2.3.6.14.	Glukose.....	118
2.3.6.15.	Natrium.....	119
2.3.6.16.	Kalium	120
2.3.6.17.	Phosphat	121
2.3.6.18.	Chlorid.....	122
2.3.6.19.	Kalzium	122
2.3.6.19.1.	Gesamtkalzium.....	122

2.3.6.19.2.	Ionisiertes Kalzium	123
2.3.7.	Todesursache.....	124
2.3.7.1.	Gesamtpopulation.....	124
2.3.7.2.	Einfluss auf die Überlebenszeit.....	125
2.3.7.3.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.....	125
V.	DISKUSSION	127
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	150
VII.	SUMMARY.....	152
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	154
IX.	ANHANG	172
X.	DANKSAGUNG	174

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
<i>A./Aa.</i>	Arteria/Arteriae
BID	bis in die (zweimal täglich)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CNE	chronische Nierenerkrankung
EKH	Europäisch Kurzhaar
EOD	every other day (jeden 2. Tag)
ft4	freies Thyroxin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GIT	gastrointestinal
HM	humanmedizinisch
IBD	inflammatory bowel disease (entzündliche Darmerkrankung)
IQA	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
l	Liter
M.	Musculus
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
mmol/l	Millimol pro Liter
µg/dl	Mikrogramm pro Deziliter
µmol/l	Mikromol pro Liter
n	Anzahl
<i>N./Nn.</i>	Nervus/Nervi
ng/dl	Nanogramm pro Deziliter
nmol/l	Nanomol pro Liter
NW	Nebenwirkung/en

PTU	Propylthiouracil
Q	Quartil
SID	semel in die (einmal täglich)
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
T3	Trijodthyronin
T4	Gesamt-Thyroxin
Tbl.	Tablette/n
TID	ter in die (dreimal täglich)
TSH	Thyreotropin
u. a.	unter anderem
UP/C	Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis
USG	Urin-spezifisches Gewicht
<i>V.</i>	Vena
vs.	<i>versus</i>
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Die feline Hyperthyreose ist eine häufig diagnostizierte endokrine Störung bei älteren Katzen (PETERSON, 1984; MEEKING, 2005). Zur Behandlung dieser Erkrankung wurden verschiedene Therapieformen erprobt. Die wichtigsten Formen der Therapie stellen dabei die medikamentelle Therapie mit Thyreostatika, die operative Entfernung der veränderten Schilddrüse sowie die Therapie mit radioaktiviertem Jod dar.

Da die medikamentelle Therapie mit Thyreostatika sowohl als Kurzzeittherapie zur Behandlung des hyperthyreoten Zustandes als auch zur Langzeittherapie der feline Hyperthyreose genutzt werden kann, werden viele hyperthyreote Katzen mit Thyreostatika behandelt (BIRCHARD et al., 1984; PETERSON, 1984; HIGGS et al., 2014). In einer Umfrage unter praktizierenden Tierärzten und Besitzern hyperthyreoter Katzen in Großbritannien war die Therapie mit Thyreostatika mit 62,2 % bzw. 65,7 % die am häufigsten durchgeführte Therapieform (CANEY, 2013; HIGGS et al., 2014). Als Gründe wurden zum einen die hohen Kosten anderer Therapiestrategien, zum anderen die fehlende Verfügbarkeit einer Radiojodtherapie aufgeführt (HIGGS et al., 2014).

In Europa sind 2 für die Katze zugelassene Wirkstoffe auf dem Markt: Thiamazol und Carbimazol. Diese werden unter folgenden Handelsnamen vertrieben: Felimazole[®], Felidale[®], Strumafeline[®], Thiafeline[®], Thyronorm[®] und Normazole[®] für das Thiamazol, und Vidalta[®] für das Carbimazol. Vor Zulassung des ersten tiermedizinischen Medikaments Felimazole[®] im Jahr 2009 wurde humanmedizinisches Carbimazol zur Therapie der feline Hyperthyreose eingesetzt. Obwohl die Therapie mit Thyreostatika in Europa häufig angewandt wird, gibt es nur wenige Studien, die sich mit den Nebenwirkungen, der Überlebenszeit und möglichen Unterschieden im Therapieergebnis der zugelassenen Wirkstoffe auseinandersetzen. Ziel dieser Studie war es deshalb, den Therapieerfolg, besonders in Bezug auf Nebenwirkungen und Überlebenszeit zwischen den Wirkstoffen zu evaluieren und auf mögliche Unterschiede hin zu untersuchen. Ebenfalls sollte untersucht werden, wie sich Laborparameter, insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion, unter Therapie ändern.

II. LITERATURÜBERSICHT: THERAPIE DER FELINEN HYPERTHYREOSE

Die Ätiologie der felines Hyperthyreose ist bis heute nicht eindeutig geklärt (MOONEY, 2002). Studien zeigten, dass Umweltfaktoren, wie Katzenstreu oder die Fütterung von Dosenfutter (KASS et al., 1999; EDINBORO et al., 2004; KOHLER et al., 2016), die Überexpression von Onkogenen wie z. B. c-ras (MERRYMAN et al., 1999), und eine veränderte G-Protein-Expression (WARD et al., 2005) mit der Erkrankung assoziiert sind.

Bei der felines Hyperthyreose handelt es sich meist (ca. 98,0 %) um eine gutartige Veränderung eines Schilddrüsenlappens, überwiegend jedoch beider Schilddrüsenlappen in Form eines Adenoms oder einer adenomatösen Hyperplasie. Histologisch gesehen wird das normale Schilddrüsengewebe durch einen oder mehrere Foki aus Adenomen oder hyperplastischem Gewebe ersetzt, welche eine Größe von weniger als einem Millimeter bis zu 3 Zentimetern erreichen können (PETER et al., 1987). In seltenen Fällen liegt eine bösartige, karzinomatöse Veränderung vor. Diese Veränderungen führen zu vermehrter Bildung und Ausschüttung der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3). Durch die erhöhte Menge an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen kommt es zu einer Steigerung von metabolischen Prozessen, Veränderungen im nervalen System sowie einer Beeinflussung des kardialen Systems. Daraus resultieren klinische Symptome, wie Gewichtsverlust trotz guter oder gesteigerter Futteraufnahme, Tachykardie, Hypertension, Nervosität, Aggressivität (PETERSON, 1984).

Zu den Haupttherapieformen gehören die operative Entfernung der veränderten Schilddrüsenhälften (Thyreoidektomie), die Zerstörung des veränderten Schilddrüsengewebes durch radioaktives Jod und die pharmakologische Unterdrückung der Schilddrüsenhormonsynthese oder der Hormonfreisetzung (PETERSON, 1981). Eine Therapie ist nach Diagnosestellung fast immer angezeigt, da keine spontane Remission der Erkrankung eintritt (TREPANIER, 1990). Unbehandelt führt die Erkrankung zu starker Abmagerung, chronischer Nierenerkrankung, neurologischen und kardialen Störungen und schlussendlich zum Tod. Da es sich meist um eine gutartige (adenomatöse) Veränderung der

Schilddrüse handelt, ist die Prognose bei geeigneter Therapie, die zur Wiederherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage führt, als relativ gut anzusehen (PETERSON, 1981). Bei der Wahl der Therapieform ist der Gesundheitszustand der Katze hinsichtlich Begleiterkrankungen (z. B. Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung), die Schwere der Hyperthyreose und die Verfügbarkeit therapeutischer Optionen mit einzubeziehen (KINTZER, 1994). Somit muss für jede Katze individuell entschieden werden, welche Therapieform geeignet ist, da jede Therapie Vor- und Nachteile mit sich bringt (CARNEY et al., 2016).

1. Thyreostatika

Eine weitverbreitete Therapieform der feline Hyperthyreose stellt die lebenslange Gabe von Thyreostatika (Thioharnstoffderivate) dar (PETERSON, 1984). Thioharnstoffderivate reichern sich in der Schilddrüse an und hemmen die Synthese von Schilddrüsenhormonen durch Blockierung der Schilddrüsen-Peroxidase. Dieses Enzym ist an der Oxidation von Jodid zu Jod beteiligt (MOONEY, 2001; VAN HOEK et al., 2007). Dadurch wird die Aufnahme von Jod in die Tyrosylgruppen des Thyreoglobulins und schlussendlich die Kopplungsreaktion der Jodtyrosylgruppen zu Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) gehemmt (PETERSON, 1981; MOONEY, 2001). Es wird jedoch weder die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse noch die Freisetzung von bereits gebildetem T4 und T3 in den Blutkreislauf verhindert (PETERSON et al., 1988). Thyreostatika besitzen auch keine antitumorale Wirkung (VAN HOEK et al., 2007). Somit stellt die Gabe von Thyreostatika eine nicht kurative Therapie dar, und es werden nach Absetzen der Medikation schnell wieder prätherapeutische T4-Konzentrationen erreicht (PETERSON et al., 1988). Aus diesem Grund muss die Therapie lebenslang verabreicht werden. Anstelle einer Dauertherapie kann eine Therapie mit Thyreostatika auch zeitlich begrenzt vor einer kurativen Therapie (z. B. Radiojodtherapie, Thyreoidektomie) angewendet werden, um eine eventuell vorhandene, jedoch maskierte Nierenerkrankung aufzudecken oder ein erhöhtes Narkoserisiko aufgrund eines hyperthyreoten Zustands zu minimieren (PETERSON et al., 1988).

1.1. Vor- und Nachteile einer Therapie mit Thyreostatika

Die Therapie mit Thyreostatika ist einfach durchzuführen und überall verfügbar. Ein weiterer Vorteil von Thyreostatika ist, dass die Therapie jederzeit ausgesetzt werden kann und ein Wiedereintritt des hyperthyreoten Zustandes zu erwarten ist. Dies könnte beim Auftreten anderer Begleiterkrankungen, die mit Inappetenz einhergehen und nicht therapiert werden können, wie z. B. einer Nierenerkrankung im Endstadium, sinnvoll sein (PETERSON, 1984). Die Gabe von Thyreostatika ist im Vergleich zu einer Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie zunächst als kostengünstiger einzuschätzen, jedoch gleichen sich die Kosten bei langandauerndem Einsatz an (CANEY, 2013). Aufgrund der geringen Verfügbarkeit einer Radiojodtherapie in Europa stellt die Therapie mit Thyreostatika in vielen Gebieten die beste Alternative dar (CANEY, 2013; HIGGS et al., 2014).

Als Nachteil ist zu nennen, dass es sich um keine kurative Therapieform handelt. Die pathologischen Veränderungen der Schilddrüse bestehen weiter oder dehnen sich sogar weiter aus. Zudem hängt der Erfolg der Therapie stark von der Compliance des Besitzers und der zu behandelnden Katze ab (DAMINET et al., 2014). Die Wirkstoffe werden in Tablettenform ein- bis zweimal täglich verabreicht. Bei Absetzen der Tabletten ist innerhalb von 48 Stunden wieder ein Anstieg von T4 nachweisbar (PETERSON et al., 1988). Bei Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms ist diese Therapie nicht immer wirkungsvoll. Der hyperthyreote Zustand kann zwar häufig zunächst behandelt werden, da aber mit einer schnellen Metastasierung des Karzinoms zu rechnen ist, kann es zu einem Wiederauftreten der Hyperthyreose kommen. Eine Dosissteigerung kann kurzzeitig eine Besserung erzielen, ist aber langfristig nicht erfolgreich (MOONEY, 2001).

Thyreostatika hemmen nicht das weitere Wachstum der veränderten Schilddrüsenzellen, deswegen nimmt das Schilddrüsenvolumen während einer medikamentellen Behandlung zu. Tendenziell kann somit im Laufe der Therapie eine stetige Dosiserhöhung nötig sein (VAN HOEK et al., 2007). Weiterhin ist zu beachten, dass nach Fortschreiten der Erkrankung der Patient eventuell nicht mehr adäquat auf die medikamentelle Therapie anspricht oder eine orale Medikamenteneingabe nicht mehr möglich ist und somit eine Alternativtherapie gefunden werden muss (PETERSON et al., 2016). Ungeklärt ist, ob eine

langfristige medikamentelle Therapie zu weiteren progressiven histologischen Veränderungen in der Schilddrüse führt und möglicherweise das Risiko eines Schilddrüsenkarzinoms fördert (PETERSON, 2011; PETERSON & BROOME, 2012).

1.2. Therapiekontrollen

Für jede Katze muss, unabhängig der empfohlenen Startdosis seitens der Hersteller, eine individuelle, geeignete Dosis gefunden werden, die in der Regel langfristig mehrfach anzupassen ist. Generell wird unter Therapie eine T4-Konzentration im unteren Referenzbereich angestrebt (VAN HOEK et al., 2007). Da Nebenwirkungen gerade in den ersten Tagen oder Wochen nach Therapiebeginn auftreten, ist eine anfänglich engmaschige Kontrolle des Patienten notwendig (PETERSON et al., 1988; TREPANIER, 2007). Bei Kontrollen ist auf Nebenwirkungen, klinische Verbesserungen des Patienten und Compliance-Überwachung des Besitzers einzugehen. 14 Tage nach Therapiestart sollte eine Blutbildkontrolle angefertigt sowie die Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Alkalische Phosphatase (AP) und die Nierenparameter Kreatinin und Harnstoff überprüft werden (TREPANIER, 2006). Die Nierenwerte sollten hinsichtlich einer Demaskierung einer chronischen Nierenerkrankung (CNE) untersucht werden. Neuauftretende Symptome, wie Polyurie/Polydipsie und das Vorliegen einer Azotämie, sind hinweisend für eine Nierenerkrankung, die durch Abfall der zuvor durch die hyperthyreote Stoffwechsellage gesteigerten glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter einem euthyreoten Zustand sichtbar wird (GRAVES et al., 1994). Aus der hyperthyreoten Stoffwechsellage resultieren u. a. ein erhöhter Blutdruck, eine erhöhte Herzfrequenz und ein gesteigertes Herzzeitvolumen. Dies kann zu einer gesteigerten GFR und erhöhtem hydrostatischen Druck in den glomerulären Kapillaren führen. Die entstehende renale Hypertension kann wiederum zu Schäden der Nierenzellen führen. Eine hyperthyreote Stoffwechsellage kann also sowohl eine CNE maskieren und diese gleichzeitig durch die Hypertension weiter verschlimmern (VASKE et al., 2016).

Rienschke und Kollegen untersuchten retrospektiv die Aufzeichnungen von 39 hyperthyreoten Katzen auf mögliche Faktoren, welche bereits vor Therapiestart hinweisend auf eine Azotämie unter Therapie sein könnten (RIENSCHKE et al., 2008). Dabei wurden Labordaten (Hämatologie, Blutserumchemie, Urinuntersuchung, Blutdruck und TT4) von Tieren, welche nach Therapiestart

azotämisch wurden, mit Daten von Tieren ohne Entwicklung einer Azotämie verglichen. Es konnte jedoch kein Parameter gefunden werden, der als prädiktiver Wert für die Entwicklung einer Azotämie herangezogen werden konnte. In einer Studie von Milner und Kollegen zeigten 24 von 166 (14,0 %) untersuchten Katzen vor einer Therapie der Hyperthyreose Anzeichen einer Nierenerkrankung. Diese Katzen hatten eine verkürzte Überlebenszeit im Vergleich zu Katzen, welche vor Therapie keine Anzeichen einer Nierenerkrankung hatten (MILNER et al., 2006). Williams und Kollegen stellten anhand einer retrospektiven Studie mit 300 hyperthyreoten Katzen fest, dass von 216 anfänglich nicht-azotämischen Tieren 15,4 % (41/268) der behandelten Katzen innerhalb von 240 Tagen nach Therapiestart eine Azotämie entwickelten (WILLIAMS et al., 2010b). Eine prospektive Studie von Boag und Kollegen aus dem Jahr 2007 zeigte, dass sogar bei 37,0 % (10/27) der untersuchten hyperthyreoten Katzen eine Azotämie nach Therapiestart hatten (BOAG et al., 2007). Dabei ist jedoch die geringe Patientenzahl von 27 Katzen zu berücksichtigen. Boag und Kollegen stellten fest, dass einen Monat nach Therapiebeginn die GFR stark absinkt. Weitere Studien beschäftigten sich mit der Entwicklung einer CNE unter Hyperthyreosetherapie und gaben eine Inzidenzrate von 15,0–37,0 % an (GRAVES et al., 1994; BECKER et al., 2000; BOAG et al., 2007).

Williams und Kollegen konnten zeigen, dass durch iatrogene Hypothyreose unter Therapie die Gefahr, eine renale Azotämie zu entwickeln, steigt. Hypothyreote Tiere, die eine Azotämie entwickelten, hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit (456 Tage) als hypothyreote Tiere ohne Azotämie (905 Tage) (WILLIAMS et al., 2010a). Als Definition einer iatrogenen Hypothyreose galt dabei die Kombination aus erniedrigtem T4-Wert und erhöhter endogener TSH-Konzentration. Von dem Anteil der untersuchten Katzen, die mit oralen Thyreostatika behandelt wurden, entwickelten 48,0 % nach Therapiebeginn eine iatrogene Hypothyreose. Dabei wurden eher die Katzen azotämisch, die gut eingestellt waren, als Katzen mit einem T4-Wert am oberen Referenzbereich. Katzen galten dabei als gut eingestellt, wenn sie keine klinischen Symptome einer Hyperthyreose hatten und der T4-Wert für 6 Monate unterhalb 3,1 µg/dl lag. Von insgesamt 300 untersuchten Tieren waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 32 Katzen (10,7 %) bereits azotämisch (WILLIAMS et al., 2010b). Aldridge und Kollegen untersuchten in einer prospektiven Studie an 125 Katzen die Häufigkeit

des Auftretens von iatrogenen Hypothyreose unter Thiamazoltherapie. Diese lag im Gegensatz zur Studie von Williams und Kollegen (51,3 %) bei 20,0 % (ALDRIDGE et al., 2015). Als Grund für die geringere Inzidenz gaben die Autoren an, dass die Kontrollen in ihrer Studie zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten nach Therapiebeginn stattfanden, wohingegen bei Williams und Kollegen ein Zeitrahmen von 6 Monaten nach Therapiebeginn erfasst wurde.

Wenn bei einer Kontrolle eine Dosisanpassung der Thyreostatika nötig ist, sollte ein erneuter Kontrolltermin nach 4 Wochen stattfinden. Ist die Hyperthyreose gut eingestellt, können Kontrollen im drei- oder sechsmonatigem Abstand erfolgen (PETERSON et al., 1988).

Da bereits gebildetes T3 und T4 von der Schilddrüse auch nach Therapiestart noch sezerniert wird, ist eine Kontrolle des T4-Spiegels erst nach wenigen Wochen nach Therapiestart sinnvoll (PETERSON et al., 1988). Die Dauer bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage hängt vom angewandten Dosisregime (einmal vs. zweimal tägliche Applikation, Höhe der Startdosis) ab. Für Thiamazol wurde in einer Studie mit 40 hyperthyreoten Katzen von Trepanier und Kollegen gezeigt, dass nach einer Aufteilung der Tagesdosis auf 2 tägliche Gaben 87,0 % der Katzen nach einem Zeitraum von 2 Wochen euthyreot waren, wohingegen dies nur bei 54,0 % der Katzen mit einmal täglicher Gabe der Fall war. Nach 4 Wochen unter Therapie bestand allerdings bei beiden Gruppen bezüglich der T4-Konzentration kein Unterschied mehr (TREPANIER et al., 2003).

1.3. Allgemeine Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten am häufigsten zeitnah nach Therapiebeginn auf (PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992). Generell werden für die einzelnen Medikamente ähnliche Nebenwirkungen beschrieben, die sich aber in der Häufigkeit des Auftretens unterscheiden (PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992; TREPANIER, 2006). Auf etwaige Unterschiede wird bei der Beschreibung der einzelnen Medikamente eingegangen. Zu den mildereren Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Nebenwirkungen (Erbrechen, Durchfall, Anorexie), Lethargie und milde hämatologische Veränderungen, wie z. B. Eosinophilie (> 1400 Zellen pro μl), Lymphozytose (> 6000 Zellen pro μl) und geringgradige Leukopenie (< 5500 Zellen pro μl) (PETERSON, 1981;

PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992; BUCKNELL, 2000; TREPANIER, 2006). Oft handelt es sich um transiente Veränderungen, und die Symptome bessern sich im Laufe der Therapie, so dass die Medikation nicht zwingend aufgrund dieser Nebenwirkungen abgebrochen werden muss (PETERSON et al., 1988). Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind faziale Exkorationen, Pruritus, Hepatopathie mit möglichem konsekutiven Ikterus, Anämie, Neutropenie (< 500 Zellen pro μl), Thrombozytopenie (< 75000 Zellen pro μl) und die Entwicklung antinukleärer Autoantikörper (ANA) (PETERSON, 1981; PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992). Das Absetzen der Medikation führt meist zu einer Besserung der Symptome und ist bei diesen schweren Nebenwirkungen in fast allen Fällen indiziert (PETERSON, 1981; PETERSON et al., 1988). Die Höhe der Dosis oder die Häufigkeit der Tablettengabe scheinen keinen Einfluss auf das Auftreten, die Häufigkeit oder die Schwere von Nebenwirkungen zu haben, so dass von einer idiosynkratischen Reaktion ausgegangen werden muss (PETERSON et al., 1988; TREPANIER et al., 2003).

1.4. Präparate

Zu den Thioharnstoffen zählen Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil. Thiamazol und Carbimazol stellen die Thyreostatika der Wahl dar, da sie mit weniger Nebenwirkungen als Propylthiouracil verbunden sind (PETERSON, 1981).

1.4.1. Thiamazol

Thiamazol (Synonym im amerikanischen Sprachgebrauch: Methimazol) hat sich bereits in den 1980er Jahren als geeignetes Thyreostatikum für Katzen erwiesen (PETERSON et al., 1988). Das Medikament ist zur oralen Applikation in Tablettenform (Felimazole[®], Felidale[®], Strumafeline[®], Thiafeline[®]) und als orale Lösung (Thyronorm[®], Normazole[®]) zugelassen. Sollte die Tabletteneingabe nicht möglich sein, kann auf eine topische Applikation des Wirkstoffes oder Injektionen umgewidmet werden (SASSNAU, 1999; BORETTI et al., 2014).

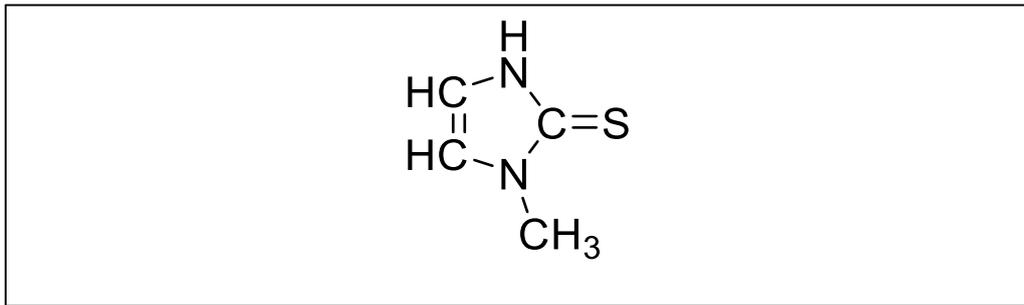


Abbildung 1: chemische Strukturformel des Thiamazols

Thiamazol wird in der Schilddrüse aktiv angereichert und dort nur langsam metabolisiert. Die Hauptwirkung besteht darin, die Synthese von Schilddrüsenhormonen zu hemmen. Dies wird durch Hemmung der Schilddrüsen-Peroxidase (TPO) erzielt, welche durch Jodierung von Tyrosylgruppen Thyreoglobuline bildet. Es konkurriert dabei mit Jodid um die Bindungsstelle, wodurch die Jodierung kompetitiv gehemmt wird. Ebenso konkurriert es mit Thyrosyl-Resten um das aktivierte Enzym TPO-Jod, welches vorzugsweise Thiamazol oxidiert statt Thyrosin zu jodieren. Die Hemmung der TPO durch Thiamazol ist irreversibel, so dass die Synthese von Schilddrüsenhormonen so lange gehemmt wird, bis eine neue TPO durch Proteinsynthese gebildet wird. Schlussendlich wird die Kopplungsreaktion der Jodthyrosylgruppen zu Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) gehemmt (COOPER, 1984; TREPANIER, 1990; MOONEY et al., 2004). Thiamazol hat keinen Einfluss auf die Freisetzung von bereits gebildeten Schilddrüsenhormonen (PETERSON et al., 1988).

1.4.1.1. Orale Applikation

Zur oralen Applikation von Thiamazol stehen in Europa die Medikamente Felimazole[®] (1,25 mg, 2,5 mg und 5 mg), Felidale[®] (2,5 mg und 5 mg), Strumafeline[®] (2,5 mg und 5 mg), Thiafeline[®] (2,5 mg und 5 mg) in Tablettenform sowie Thyronorm[®] (5 mg/ml) und Normazole[®] (5 mg/ml) als orale Lösungen zur Verfügung. Thiamazol besitzt nach oraler Aufnahme eine gute Bioverfügbarkeit, die bei hyperthyreoten Katzen bei ca. 79,0 % liegt (TREPANIER et al., 1991). Die Halbwertszeit von Thiamazol beträgt in der Regel nur zweieinhalb Stunden (TREPANIER et al., 1991). In einer klinischen Studie von Peterson und Kollegen an 262 hyperthyreoten Katzen konnte jedoch gezeigt werden, dass das Medikament in der Regel nur alle 12 bis 24 Stunden verabreicht werden muss, um einen ausreichenden Wirkspiegel aufrecht zu erhalten (PETERSON et al., 1988).

1.4.1.1.1. Thiamazol als Tablette

Seit 2004 steht für die Veterinärmedizin das Präparat Felimazole[®] (Dechra Veterinary Products, KS) mit dem Wirkstoff Thiamazol in verschiedenen Dosierungen (1,25 mg, 2,5 mg und 5 mg) für die Behandlung der felines Hyperthyreose in Europa zur Verfügung. Bis dahin mussten Präparate aus der Humanmedizin verabreicht werden. Dazu kam 2012 das Produkt Felidale[®] (Selectavet, Weyern-Holzolling) in den Dosierungen 2,5 mg und 5 mg auf den Markt. Neben diesen beiden in Deutschland verwendeten Präparaten gibt es in den Niederlanden noch 2 andere Produkte in Tablettenform, nämlich Strumafeline[®] (Le Vet. B.V. Oudewater) und Thiafeline[®] (AST Farma B.V., Oudewater).

Als Startdosis haben sich 2,5 mg zweimal täglich als geeignet erwiesen (TREPANIER, 2006). Auch der Hersteller von Felimazole[®] (Dechra Veterinary Products, KS) empfiehlt eine Startdosis von 2,5 mg, welche alle 12 Stunden verabreicht wird. Gestaltet sich die orale Eingabe schwierig, können auch 5 mg einmal täglich verabreicht werden. Trepanier und Kollegen testeten an 40 hyperthyreoten Katzen, ob es einen Zusammenhang zwischen ein- oder zweimal täglicher Gabe und dem Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage gibt. Es stellte sich heraus, dass bei einer zweimal täglichen Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage früher erzielt wird. 87,0 % der 15 Katzen, denen Thiamazol zweimal täglich verabreicht wurde, waren nach 2 Wochen euthyreot. Im Vergleich dazu ist nach einmal täglicher Gabe mit einer Erfolgsrate von 54,0 % zu rechnen. Die zweimal tägliche Gabe gilt daher als effektivere Therapieform (TREPANIER et al., 2003).

Sollten nach der anfänglich gewählten Dosis keine Nebenwirkungen aufgetreten und der T4-Zielwert noch nicht erreicht sein, kann die Dosis weiter gesteigert werden, bis der gewünschte T4-Bereich erreicht wird (TREPANIER, 2006). Wenn eine Dosiserhöhung nötig ist, sollte 4 Wochen später eine wiederholte Kontrolle von Bluthämatologie, Blutserumchemie und T4-Wert stattfinden (PETERSON et al., 1988).

Für Felimazole[®] empfiehlt der Hersteller Dechra Veterinary Products, Dosissteigerungen immer in Schritten von 2,5 mg/Tag durchzuführen. Eine Tagesdosis von 20 mg oder eine Einzeldosis von 10 mg sollten nicht überschritten werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt oder gemörsert werden (Summary of product characteristics. Felimazole 2.5 mg Coated Tablets for Cats, 2015). Die

Tabletten sind mit einem Zuckerüberzug versehen, damit der bittere Geschmack neutralisiert wird. Eine Zerstörung dieses Überzugs durch Teilen der Tabletten kann zu verringerter Akzeptanz bei den Katzen führen. Der Hersteller gibt ebenfalls an, dass bei Kontrollen ein Blutbild und Blutserumchemie angefertigt und der T4-Wert bestimmt werden sollte. Erste Kontrollen sollten 3 und 6 Wochen nach Therapiestart stattfinden. Wenn der gewünschte T4-Bereich erreicht wird (empfohlen wird ein T4-Wert in der unteren Hälfte des Referenzbereichs), kann der Zeitraum zwischen den Kontrollen auf 3 bis 6 Monate ausgeweitet werden (PETERSON et al., 1988; Summary of product characteristics. Felimazole 2.5 mg Coated Tablets for Cats, 2015).

Zur Therapieerfolgsrate geben Trepanier und Kollegen an, dass 23/29 hyperthyreoten Katzen (79,0 %) innerhalb 4 Wochen euthyreot waren (TREPANIER et al., 2003). Dabei wurden alle Gruppen insgesamt betrachtet, also unabhängig von der einmal oder zweimal täglichen Verabreichung der Tabletten. Bei Peterson und Kollegen konnten 260 Tiere (99,2 %) erfolgreich mit Thiamazol eingestellt werden (PETERSON et al., 1988), bei Becker und Kollegen sogar 100 %. Zur letzteren Studie ist allerdings zu erwähnen, dass nur 12 hyperthyreote Katzen untersucht wurden (BECKER et al., 2000).

In einer Studie von Peterson und Kollegen, die die orale Therapie von Thiamazol an 262 hyperthyreoten Katzen untersuchten, traten Nebenwirkungen bei ca. 18,0 % der behandelten Katzen auf (PETERSON et al., 1988). Nebenwirkungen treten meistens in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn auf. Häufig mit dem Medikament assoziierte klinische Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome, wie Erbrechen und Durchfall, Anorexie, Pruritus und faziale Exkorationen (PETERSON et al., 1988; TREPANIER et al., 2003). Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in 2 Studien bei bis zu 10,0 % (PETERSON et al., 1988) und 23,0 % (TREPANIER et al., 2003) der behandelten Katzen auf. Da bei transdermaler Applikation ein selteneres Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet wird, wird ein direkter reizender Einfluss der Tabletten auf die Schleimhäute diskutiert (SARTOR et al., 2004).

Pruritus und daraus resultierende faziale Exkorationen gehören zu den schwerwiegenderen Nebenwirkungen von Thiamazol. In Studien von Peterson und Kollegen und Trepanier und Kollegen trat diese Nebenwirkung bei 2,3 % bis 23,0 % der behandelten hyperthyreoten Katzen auf (PETERSON et al., 1988;

TREPANIER et al., 2003). In beinahe allen Fällen war ein Absetzen der Tabletten angezeigt, um die Nebenwirkung zu kontrollieren. Die Gabe von Glukokortikoiden kann zu einer Linderung der Symptome beitragen (PETERSON et al., 1988).

Neben den oben genannten Nebenwirkungen können auch milde bis zum Teil äußerst schwerwiegende labordiagnostische Veränderungen vorliegen. Zu den mildereren Veränderungen zählen Eosinophilie, geringgradige transiente Leukopenie (< 5500 Zellen pro μl) und Lymphozytose (> 6000 Zellen pro μl) mit einer Prävalenz von bis zu 16,0 % (PETERSON et al., 1988). 3,0 bis 9,0 % der behandelten Katzen zeigen eine Thrombozytopenie (< 75000 Zellen pro μl) und/oder milde Neutropenie (< 500 Zellen pro μl) (PETERSON et al., 1988; TREPANIER et al., 2003). Des Weiteren zählen immunmedierte hämolytische Anämie und Agranulozytose (< 500 Granulozyten pro μl) zu den schwerwiegenden Komplikationen. Die Ursache der Blutbildveränderungen bei mit Thiamazol therapierten Katzen konnte noch nicht eindeutig geklärt werden. Beim Menschen scheint die Ursache einer Neutropenie unter Thiamazoltherapie in einer Hemmung der myeloidalen Vorläuferzellen im Knochenmark zu liegen (STOJANOVIC et al., 1990; MEYER-GESSNER et al., 1994). Es konnte auch ein Zusammenhang zwischen dem durch Thiamazol ausgelösten Auftreten von Neutropenie und dem Vorhandensein von antineutrophilen Antikörpern gezeigt werden (DOUER & EISENSTEIN, 1988). Bei Katzen konnten zwar Antikörper gegen Erythrozyten nachgewiesen werden, jedoch nicht gegen Thrombozyten oder neutrophile Granulozyten. In der Studie von Peterson und Kollegen entwickelten 1,9 % der mit Thiamazol therapierten Katzen Antikörper gegen Erythrozyten. Diese zeigten jedoch keine klinischen Anzeichen für eine Anämie (PETERSON et al., 1988; TREPANIER, 2007).

Zu den schweren Nebenwirkungen zählt auch das Auftreten von Hepatopathien. Mit einer Inzidenz von 1,5–2,0 % treten diese aber nur äußerst selten auf. Sie können sich klinisch in Form von Lethargie, Erbrechen, Anorexie und Ikterus zeigen. Labordiagnostisch findet sich oft eine massive Erhöhung von ALT, AP, AST und Bilirubin (PETERSON et al., 1988; BECKER et al., 2000; TREPANIER et al., 2003).

Einige (bis zu 22,0 %) der mit Thiamazol therapierten hyperthyreoten Katzen entwickeln im Laufe der Therapie antinukleäre Antikörper (ANA). Da diese v. a.

bei Katzen mit hochdosiertem Thiamazol (> 15 mg/Tag) und einer Therapiedauer von über 6 Monaten aufzutreten scheinen, wird angenommen, dass die Gefahr einer Entwicklung von ANA mit Dauer und Steigerung der Dosis zunimmt. Obwohl bei vielen Katzen ANA nachzuweisen sind, scheinen Lupus-ähnliche Symptome wie Dermatitis, Fieber, Polyarthritits und Glomerulopathie nicht aufzutreten. Trotzdem sollte die geringste effektive Thiamazol-Dosis verabreicht werden (PETERSON et al., 1988).

In Fällen von schweren Nebenwirkungen ist ein zeitnahes Absetzen von Thiamazol notwendig. Dabei kann eine Normalisierung der Blutwerte innerhalb von 1 bis 2 Wochen möglich sein. Im Falle von Hepatopathien bessern sich klinische Anzeichen nach Absetzen der Medikation schnell. Ein erneuter Therapieversuch resultiert meist in einem Wiederauftreten der Nebenwirkungen (PETERSON et al., 1988).

1.4.1.1.2. Orale Lösung

Der Hersteller Bayer AG hat 2016 eine neue Formulierung von Thiamazol als orale Lösung mit dem Namen Thyronorm[®] (5 mg/ml) auf den Markt gebracht. Bislang stehen keine Publikationen zu diesem Medikament zur Verfügung. Ein ähnliches Produkt ist in Großbritannien unter dem Namen Normazole[®] (Norbrook Laboratories Limited, Newry) erhältlich. Auch zu diesem Produkt sind keine Publikationen bezüglich des Therapieerfolges veröffentlicht.

1.4.1.2. Transdermale Applikation

Die orale Verabreichung von Tabletten oder einer oralen Lösung kann bei manchen Katzen ein erhebliches Problem darstellen, v. a. wenn diese als Langzeittherapie mehrmals täglich eingegeben werden müssen (HOFFMANN et al., 2003). Hinzu kommt, dass die Gabe von oralen Thyreostatika anfänglich oft mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Erbrechen, Anorexie und Durchfall verbunden ist (PETERSON et al., 1988). Wenn eine orale Gabe von Thiamazol nicht möglich ist, besteht die Möglichkeit einer transdermalen Anwendung. Thiamazol kann, eingearbeitet in eine Salbengrundlage (Pleuronic-Lecithin-Organogel (PLO)), auf den inneren haarlosen Teil der Ohrmuscheln aufgetragen werden (HOFFMANN et al., 2003). In Deutschland ist PLO nicht erhältlich, weshalb für die transdermale Gabe eine andere Grundlage (z. B. Gel Cordes[®]) angewendet werden muss.

Momentan steht keine speziell für die Katze zugelassene dermale Formulierung zur Verfügung. Für die Anwendung von transdermale Thiamazol bei der Katze muss laut § 56 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) die Umwidnungskaskade eingehalten werden. Nach § 56 a Abs. 2 Satz 3 und 4 dürfen Humanpräparate, selbst hergestellte oder durch eine Apotheke gefertigte Arzneimittel nur im Therapienotstand Verwendung finden. Dies gilt ebenfalls, wenn das für die Krankheit zugelassene Medikament nicht angewendet werden kann, z. B. aufgrund der Unmöglichkeit, einer hyperthyreoten Katze Tabletten zu verabreichen. Speziell angefertigte Präparate haben oft den Nachteil, dass sie sehr teuer sind und die Dauer der Haltbarkeit in vielen Fällen nicht angegeben werden kann (BORETTI et al., 2014).

Startdosen und Dosisregime sind dabei ähnlich zur oralen Applikation und betragen meist 2,5 mg bis 5 mg einmal oder zweimal täglich (BORETTI et al., 2014). Die Besitzer sollten dabei Handschuhe tragen und bei jeder Gabe die Seite der Applikation wechseln (TREPANIER, 2006, 2007). Eine euthyreote Stoffwechsellage wird im Vergleich zur oralen Applikation langsamer erreicht, aber diese Therapieform scheint mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden zu sein (SARTOR et al., 2004). Studien ergaben, dass der transdermale Weg ebenso effektiv sein kann wie die orale Verabreichung von Thyreostatika. Die Erfolgsrate nach 4 Wochen lag dabei zwischen 66,0 % und 100 % (HOFFMANN et al., 2003; SARTOR et al., 2004; LECUYER et al., 2006; HILL et al., 2011). Bei einer Langzeittherapie sollte T4 regelmäßig kontrolliert werden, da zwar ein T4-Abfall in der Regel erreicht wird, es aber schwieriger zu sein scheint, den T4-Wert in den Zielbereich einzustellen. Zusätzlich sollte auch die Besitzercompliance hinsichtlich regelmäßiger und korrekter Verabreichung des Medikaments überprüft werden (BORETTI et al., 2014).

Ebenso wie die orale Gabe von Thiamazol kann auch die transdermale Verabreichung mit diversen Nebenwirkungen assoziiert sein. Weniger häufig wird über gastrointestinale Symptome berichtet (SARTOR et al., 2004). In einer prospektiven Studie an 44 hyperthyreoten Katzen wurden 17 mit oralem und 27 mit transdermale Thiamazol behandelt. Dabei zeigten 4/17 Katzen (23,5 %) aus der oralen Gruppe, jedoch nur eine von 27 Katzen (3,7 %) aus der transdermalen Gruppe gastrointestinale Nebenwirkungen. Allerdings wurden dermatologische Probleme, wie beispielsweise Erytheme an den behandelten Ohrmuscheln,

beobachtet (BORETTI et al., 2014). Es scheint kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit anderer Nebenwirkung wie Blutbildveränderungen (z. B. Neutropenie) oder Hepatopathie zu bestehen (SARTOR et al., 2004; LECUYER et al., 2006; HILL et al., 2011).

1.4.1.3. Subkutane Injektionen

Sassnau veröffentlichte 1999 eine Studie, in der er hyperthyreoten Katzen, bei denen keine Tabletteneingabe möglich war, mit subkutaner Thiamazolösung behandelte. Die Tiere konnten gut eingestellt werden. Somit scheint dieser Weg eine Alternative zur oralen Therapie darzustellen. Durch die genaue Steuerung der Applikationsmenge hat diese Methode den Vorteil, dass für die einzelne hyperthyreote Katze eine sehr individuelle Dosis gefunden werden kann (SASSNAU, 1999). Wie auch beim Ohrigel ist in Deutschland für die Katze keine Injektionslösung von Thiamazol zugelassen. Es muss eine Umwidmung nach § 56 a Abs. 2 Nr. 3 auf ein humanmedizinisches Präparat erfolgen.

1.4.2. Carbimazol

Carbimazol ist ein weiteres Thioharnstoffderivat. Es handelt sich um eine inaktive Vorstufe des Thiamazols. Jansson und Kollegen konnten in einer Studie am Menschen zeigen, dass Carbimazol im Körper fast vollständig zu Thiamazol umgewandelt wird (JANSSON et al., 1983). Daraus leitet sich ab, dass beide Medikamente den gleichen Wirkmechanismus besitzen. Bei hyperthyreoten Katzen beträgt die absolute Bioverfügbarkeit zwischen 80,0 % (TREPANIER et al., 1991) und 88,0 % (FRENAIS et al., 2008). Nach Carbimazolgabe ist also weniger verfügbares Thiamazol im Serum vorhanden, so dass im Vergleich zu Thiamazol höhere Konzentrationen an Carbimazol verabreicht werden müssen, um den gleichen Effekt zu erzielen (PETERSON & AUCOIN, 1993).

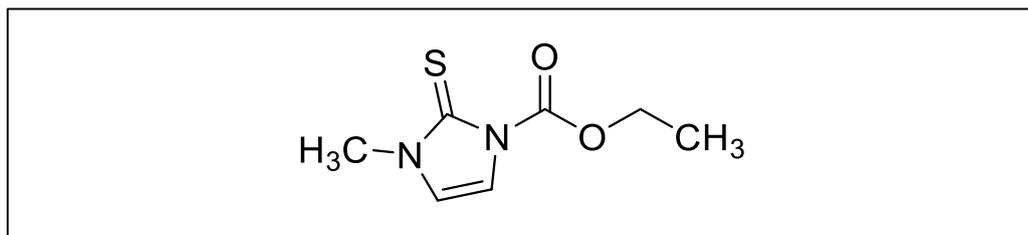


Abbildung 2: chemische Strukturformel Carbimazol

1.4.2.1. Humanmedizinisches Carbimazol

Bevor speziell für die Therapie der felines Hyperthyreose zugelassene Medikamente auf dem Markt erschienen, musste auf humanmedizinische Präparate umgewidmet werden. Meist handelte es sich dabei um den Wirkstoff Carbimazol (DAMINET et al., 2014).

1.4.2.1.1. Dosierung

Anders als bei Thiamazolgaben, welche ein- oder zweimal täglich erfolgen sollten, empfehlen Mooney und Kollegen eine dreimal tägliche Gabe von humanmedizinischem Carbimazol. Dabei entspricht eine Tagesdosis von 15 mg Carbimazol ungefähr der Tagesdosis von 10 mg Thiamazol. Bei einer Gabe von 5 mg Carbimazol alle 8 Stunden kann median nach 5,7 Tagen mit einer euthyreoten Stoffwechsellage und nach 2 Wochen mit Verbesserungen der klinischen Anzeichen gerechnet werden (MOONEY et al., 1992).

1.4.2.1.2. Therapieerfolg und Nebenwirkungen

Bucknell und Kollegen beschrieben eine Therapieerfolgsrate von 72,0 %. (BUCKNELL, 2000). Bei Mooney und Kollegen waren es sogar 93,0 % (MOONEY et al., 1992).

In Studien an Katzen, welche mit humanmedizinischem Carbimazol therapiert wurden, traten bei 10,0–13,0 % der Katzen Nebenwirkungen auf (MOONEY et al., 1992; BUCKNELL, 2000). Die erste klinische Studie an hyperthyreoten Katzen unter Carbimazoltherapie wurde von Mooney und Kollegen durchgeführt. Dabei zeigten 5 von insgesamt 39 behandelten Katzen Nebenwirkungen (13,0 %). Diese 5 Katzen hatten gastrointestinale Probleme (13,0 %). Zusätzlich zeigten 2 dieser Katzen leichte hämatologische Veränderungen (5,0 %) in Form von Lymphozytose ($12,2 \cdot 10^9/l$) und Leukopenie ($4,8 \cdot 10^9/l$). Die Blutbildveränderungen blieben aber ohne klinische Anzeichen und normalisierten sich trotz Weiterführung der Therapie (MOONEY et al., 1992).

Bucknell und Kollegen geben an, dass insgesamt 4/25 Katzen (16,0 %) unter Therapie Erbrechen zeigten. Dies wurde aber meist als klinisches Anzeichen der Hyperthyreose eingestuft und nicht als Nebenwirkung von Carbimazol. Eine Katze (4,0 %) zeigte fazialen Juckreiz, welcher mit topischer Glukokortikoidtherapie gut behandelt werden konnte, so dass kein Absetzen der Medikation notwendig war.

1.4.2.2. Retardformulierung für die Katze

Als veterinärmedizinisches Medikament ist Vidalta[®] (MSD-Tiergesundheit) zugelassen. Bei diesem Medikament handelt es sich um eine Retardformulierung, die im Gegensatz zu humanmedizinischem Carbimazol nur einmal täglich verabreicht werden muss (FRENAIS et al., 2009).

In einer Studie von Frenais und Kollegen wurde nachgewiesen, dass der Plasmaspiegel des Thiamazols nach Gabe der Carbimazol-Retardtablette zum Teil erst nach über 24 Stunden abgebaut war, und der maximale Konzentrationspeak im Vergleich zu humanmedizinischem Carbimazol oder Thiamazol später erreicht wurde (FRENAIS et al., 2008). In dieser Studie bekamen 7 Katzen eine Tablette Carbimazol in einer Retardformulierung (Vidalta[®] 15 mg) oder eine vergleichbare Menge an Thiamazol als intravenöse Injektion. Die Halbwertszeit nach oraler Verabreichung der Retardformulierung betrug 9 Stunden, die des intravenös verabreichten Thiamazols hingegen nur 3,6 Stunden (FRENAIS et al., 2008).

1.4.2.2.1. Dosierung

Startdosierungen betragen meist 10 mg oder 15 mg einmal täglich (FRENAIS et al., 2009). Diese Dosierungen entsprechen den früheren Empfehlungen für humanmedizinisches Carbimazol, welches dreimal täglich mit 5 mg verabreicht werden sollte (MOONEY et al., 1992; BUCKNELL, 2000; FRENAIS et al., 2009). Der Hersteller MSD-Tiergesundheit gibt als Startdosis für Vidalta[®] 15 mg einmal täglich an. Sollte der T4-Wert vor Therapiebeginn nur geringgradig erhöht sein (laut Hersteller 50–100 nmol/l), kann auch eine Dosis von 10 mg einmal täglich als Startdosis verwendet werden (Summary of Product Characteristics. Vidalta 10 mg Tablets for Cats, Veterinary Medicines Directorate, 2011; MSD-TIERGESUNDHEIT, 2011). Zur Findung der optimalen Dosis sollte ein ähnliches Kontrollregime wie beim Thiamazol stattfinden. Wie bei Felimazole[®] sollten auch Vidalta[®]-Tabletten vor der oralen Gabe nicht zerbrochen oder zerdrückt werden, da dies zum Verlust der Retardfreisetzung des Wirkstoffs führen könnte (MSD-TIERGESUNDHEIT, 2011).

1.4.2.2. Therapieerfolg und Nebenwirkungen

Zum Therapieerfolg von Vidalta[®] geben Frenais und Kollegen an, dass 70,0 % der 44 hyperthyreoten Katzen nach 10 Tagen Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreichten. Nach 3 Wochen waren es sogar 76,0 % (FRENAIS et al., 2009).

Studien bezüglich der Nebenwirkungen von Carbimazol wurden meist mit einer geringen Studienteilnehmerzahl durchgeführt (DAMINET et al., 2014). Da es sich bei Carbimazol um eine Vorstufe des Thiamazols handelt, wird allgemein angenommen, dass das Spektrum und die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Vergleich zu Thiamazol ähnlich sind. Daher sollte nach dem Auftreten von Nebenwirkungen nicht auf Thiamazol (oder umgekehrt) gewechselt werden (DAMINET et al., 2014).

Klinische Studien ergaben für Vidalta[®] eine Nebenwirkungsrate von 32,0–52,0 % (FRENAIS et al., 2009; BRIANCEAU et al., 2012). Bei Frenais und Kollegen traten dabei am häufigsten (32,0 % der behandelten Katzen) gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Anorexie und Durchfall auf. 3 Katzen (7,0 %) zeigten Juckreiz und bis zu 20,0 % zeigten hämatologische Veränderungen wie Eosinophilie, milde Leukozytose und Leukopenie, Lymphozytose und Lymphopenie, Neutrophilie und Thrombozytose. Bei einer Katze (2,0 %) traten erhöhte ALT-Werte auf (FRENAIS et al., 2009). Brianceau und Kollegen gaben als Nebenwirkungsrate einen Wert von 52,0 % an. Das Spektrum der Nebenwirkungen deckte sich mit der Studie von Frenais und Kollegen. Es traten wieder hauptsächlich (bis zu 52,0 %) gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Anorexie, Gewichtsverlust, Durchfall) auf. 19,5 % der Katzen zeigten Laborveränderungen (BRIANCEAU et al., 2012).

Zusätzlich ist ein Fall einer Katze mit hypersensitiver Vaskulitis durch Carbimazoltherapie bekannt. Diese führte zu Zehen- und Schwanznekrose (BOWLT et al., 2014).

Die Retardformulierung kann bei Langzeittherapie der felines Hyperthyreose mit Thyreostatika einen Vorteil darstellen. Bei schlechter Compliance der Katze oder des Besitzers ist eine einmal tägliche Verabreichung eher durchzuführen als eine zweimalige Gabe (FRENAIS et al., 2009).

1.4.3. Propylthiouracil

Propylthiouracil (PTU) wurde in den 1980er Jahren als erstes Medikament zur oralen Therapie der feline Hyperthyreose eingesetzt. Peterson und Kollegen waren hierbei die Ersten, die eine Studie mit PTU an insgesamt 16 hyperthyreoten Katzen durchführten (PETERSON, 1981). Seit der Entwicklung von Thiamazol und Carbimazol wurde der Einsatz von PTU durch diese Wirkstoffe weitestgehend ersetzt, da PTU ein unberechenbar hohes Risiko für Nebenwirkungen besitzt (PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992). So zeigten sich Nebenwirkungen wie hämolytische Anämie, Bildung antinukleärer Antikörper und Thrombozytopenie. Dabei trat bei 8,0 % der behandelten Katzen eine Blutungsneigung aufgrund der Thrombozytopenie auf (PETERSON et al., 1984). In einer Studie von Aucoin und Kollegen ließen sich bei 53,0 % der behandelten Katzen Nebenwirkungen hervorrufen. PTU wurde an 17 gesunde Katzen getestet. Dabei wurde vermutet, dass ein in der Struktur des Medikaments vorhandenes aktives Schwefelatom für die Nebenwirkungen verantwortlich sei. Dieses Schwefelatom ist allerdings auch im Thiamazol vorhanden und wird für die Wirksamkeit des Medikaments benötigt (LINDSAY et al., 1974; AUCOIN et al., 1985). Im Vergleich zu Thiamazol ist eine häufigere Applikation und eine höhere Dosis an PTU erforderlich. Durch diesen Umstand hat sich die Anwendung von PTU nicht durchgesetzt (TREPANIER, 2006).

Tabelle 1: Übersicht über Untersuchungen zu Nebenwirkungen, Therapieerfolgen und Überlebenszeiten von Thyreostatika bei der Katze.

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Wirkstoff	Dosierung	prospektiv retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Peterson et al., 1988	262	Thiamazol oral	5 mg BID ² oder TID ³	prospektiv	3 Jahre	48 (18,3 %)	260 (99,2 %)	N/A ⁵
Becker et al., 2000	22 (12 hyperthyreote Katzen, 10 Kontrolltiere)	Thiamazol oral	5 mg BID ²	prospektiv	N/A ⁴	1/12 (8,3 %)	100 %	N/A ⁵
Trepanier et al., 2003	40	Thiamazol oral	2,5 mg BID ² oder 5 mg SID ⁴	prospektiv	22 Monate	17 (44,0 %)	79,0 % erfolgreich innerhalb 4 Wochen	N/A ⁵
Hoffmann et al., 2003	13	Thiamazol transdermal	2,5 mg bis 10 mg	retrospektiv	7 Monate	keine	100 %	N/A ⁵
Sartor et al., 2004	44 (17 oral, 27 transdermal)	Thiamazol oral und transdermal	2,5 mg BID ²	prospektiv	4 Wochen pro Katze in 11 Monaten	oral: 6 (35,0 %) transdermal: 4 (15,0 %)	nach 4 Wochen: oral 9 (82,0 %) transdermal 14 (67,0 %)	N/A ⁵
Lécuyer et al., 2006	13	Thiamazol transdermal	5 mg BID ²	prospektiv	28 Tage	1 (10,0 %)	100 %	N/A ⁵

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Wirkstoff	Dosierung	pro-/ retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Milner et al., 2006	167	Thiamazol oral	2,5 mg bis 10 mg pro Tag	retrospektiv	7 Jahre	N/A ⁵	N/A ⁴	Median 2 Jahre
Niessen et al., 2007	1	Thiamazol oral	5 mg BID ²	Fallbericht	N/A ⁵	Fallbericht	N/A ⁵	N/A ⁵
Hill et al., 2011	45 (22 oral, 23 transdermal)	Carbimazol oral Thiamazol transdermal	oral: 5 mg BID ² transdermal 10 mg SID ¹	prospektiv	12 Wochen pro Katze in 21 Monaten	oral: 1 (2,2%) transdermal: 2 (4,6%)	beide Gruppen gleich erfolgreich	N/A ⁵
Boretti et al., 2014	60	Thiamazol transdermal	2,5 mg SID ⁴ oder BID ² 5 mg SID ⁴ oder BID ²	retrospektiv	8 Jahre	5 (8,0%)	klimisch 100%	Median 21,9 Monate
Mooney et al., 1992	45	Carbimazol	5 mg TID ³	prospektiv	4 Monate	5 (13,0%)	42 (93,3%)	N/A ⁵
Bucknell et al., 2000	25	Carbimazol	5 mg TID ³	prospektiv	23 Monate	10,0%	10 (72,0%) nach 13 Wochen	N/A ⁵
Frenais et al., 2008	28	Carbimazol	15 mg SID ⁴	prospektiv	N/A ⁵	N/A ⁵	N/A ⁵	N/A ⁵

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Wirkstoff	Dosierung	pro-/ retrospektiv	Studienszeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Frénais et al., 2009	44	Carbimazol	15 mg SID ⁴	prospektiv	61 Wochen	21 (47,7 %)	76,0 % nach 3 Wochen	> 50,0 % nach 1 Jahr noch am Leben
Bowl't et al., 2014	1	Carbimazol	15 mg SID ⁴	Fallbericht	250 Tage	Fallbericht	N/A ⁵	N/A ⁵
Longhofer et al., 2010	6	Thiamazol und Carbimazol	5 mg SID ⁴ Thiamazol 10 mg SID ⁴ Carbimazol	cross over	N/A ⁵	N/A ⁵	N/A ⁵	N/A ⁵
Peterson et al., 1984	105	Propylthiouracil	N/A ⁵	prospektiv	N/A ⁵	9 (8,6 %)	N/A ⁵	N/A ⁵
Peterson et al., 1988	6 Hyperthyreote 4 Kontrolltiere	Propylthiouracil	50 mg SID ⁴	prospektiv	N/A ⁵	N/A ⁵	N/A ⁵	N/A ⁵
Aucoin et al., 1985	17 gesunde Katzen	Propylthiouracil	150 mg SID ⁴	prospektiv	10 Wochen	9 (53,0 %)	N/A ⁵	N/A ⁵

¹Anzahl der Katzen, die unter Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreichten; ²BID: bis in die (zweimal täglich), ³TID: ter in die (dreimal täglich), ⁴SID: semel in die (einmal täglich), ⁵N/A: nicht angegeben

2. Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie wird als Goldstandard unter den Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der felines Hyperthyreose angesehen (PETERSON & BECKER, 1995; PETERSON, 2006). Sie gilt als einfach, sicher und komplikationsfrei und stellt in den meisten Fällen eine kurative Therapieform dar. In ca. 5,0 % der Fälle ist eine Wiederholung der Therapie notwendig (PETERSON & BECKER, 1995).

2.1. Wirkungsmechanismus

Das Radioisotop, welches für die Behandlung der felines Hyperthyreose verwendet wird, ist Radiojod 131 (^{131}I) (TURREL et al., 1984). Die veränderten Schilddrüsenzellen nehmen das radioaktive Jod gleichermaßen wie stabiles Jod auf und reichern einen hohen Anteil (20,0–60,0 %) an (PETERSON & BECKER, 1995). Bei hyperthyreoten Patienten wird Jod v. a. in hyperplastischen neoplastischen Zellen aufgenommen, da unveränderte Schilddrüsenzellen von den hyperplastischen Zellen unterdrückt werden und atrophieren. Aufgrund des erhöhten Spiegels an Schilddrüsenhormonen im Blut kommt es zur Unterdrückung der TSH-Ausschüttung aus der Hypophyse. Durch den verminderten Spiegel an TSH atrophieren die normalen, nicht hyperplastischen Schilddrüsenzellen. Somit gelangt nur ein kleiner Teil des radioaktiven Jods in gesunde Zellen (PETERSON & BECKER, 1995). Beim Zerfall von ^{131}I entstehen sowohl β - als auch γ -Strahlen. 80,0 % des Gewebes Schadens werden dabei durch β -Strahlen verursacht (SUNDARAM et al., 2011). Diese haben nur eine Reichweite von 2 mm im Gewebe und besitzen eine durchschnittliche Länge von 400 μm , wodurch sie lokal stark destruktiv wirken, aber hypoplastisches Schilddrüsen Gewebe, die Nebenschilddrüsen und andere zervikale Strukturen geschont werden (PETERSON, 2006). Nach Aufnahme des ^{131}I kommt es zum Untergang der adenomatösen Zellen (PETERSON, 2006).

2.2. Vor- und Nachteile der Radiojodtherapie

^{131}I kann sowohl oral, intravenös als auch subkutan verabreicht werden. Der subkutane Weg gilt als sicherer für das Personal und stressfreier für die Katze, weswegen dieser zu bevorzugen ist (MALIK et al., 1993; THEON et al., 1994).

Vorteil einer Radiojodtherapie ist, dass es sich in den meisten Fällen um eine kurative Therapie handelt. Somit kann auf das weitere tägliche Verabreichen von Medikamenten verzichtet werden. Auch die möglichen Komplikationen einer

Narkose, welche beispielsweise bei der operativen Entfernung der Schilddrüse notwendig ist, entfallen bei dieser Therapieform (PETERSON, 2006). Die Radiojodtherapie stellt auch eine geeignete Therapieform für feline Schilddrüsenkarzinome (Inzidenz 2,0–4,0 %) dar. Dabei werden allerdings sehr hohe Dosen (1110 MBq) benötigt, um die malignen Zellen zu zerstören (HIBBERT et al., 2009). Diese Dosen dürfen in Deutschland nicht verabreicht werden. Aufgrund der längeren Ausscheidung radioaktiver Substanzen ist auch ein längerer Klinikaufenthalt nötig (PETERSON, 2006).

Als nachteilig werden die vermeintlich hohen Kosten und der oft als lang empfundene Klinikaufenthalt der Patienten angesehen (Kostenschätzung und Vergleich der Therapie mit Thyreostatika und Radiojodtherapie siehe Tabelle 2). Viele Besitzer haben Sorge, dass die Katze während des langen Klinikaufenthaltes auf psychischer Ebene leidet, weshalb sie sich gegen eine Radiojodtherapie entscheiden (BOLAND et al., 2014). Die geringe Verfügbarkeit der Therapie in Europa und in Deutschland stellt einen weiteren großen Nachteil dar. So ist sie in Deutschland zum Zeitpunkt der Recherche nur in der Tierklinik Norderstedt und an der veterinärmedizinischen Universität Gießen verfügbar. Dies ist auf die strengen Vorgaben der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV), das speziell erforderliche Equipment und Anforderungen an die Räumlichkeiten zurückzuführen (PETERSON, 2006).

Tabelle 2: Durchschnittliche Kosten einer Therapie mit Felimazole[®], Vidalta[®] und Radiojod

	Felimazole [®] 2,5 mg	Vidalta 10 [®] mg	Radiojodtherapie
Kosten Therapie	Ca. 270 €/Jahr ^{1,3}	Ca. 260 €/Jahr ^{2,3}	800–1500 €

¹Angaben beziehen sich auf die Gabe von 2,5 mg zweimal täglich; Stand Oktober 2016

²Angaben beziehen sich auf die Gabe von 10 mg einmal täglich; Stand Oktober 2016

³Zu berücksichtigen ist, dass bei der Therapie mit Thyreostatika Kosten für fortlaufende Laboruntersuchungen anfallen

2.3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen und Komplikationen einer Radiojodtherapie stellen transiente Dysphagie und Stimmveränderungen dar. Diese resultieren wahrscheinlich aus einer strahlenbedingten Thyreoditis und benötigen meist keine Therapie (PETERSON & BECKER, 1995). Zu den schwerwiegenderen Komplikationen gehört die Entwicklung einer Hypothyreose, welche meist mehrere Monate nach

Therapie auftritt und eher als selten (2,1–4,3 %) einzustufen ist (PETERSON, 2006). Oft handelt es sich nur um eine transiente Hypothyreose. Eine permanente Hypothyreose kann mit klinischen Anzeichen wie Lethargie, stumpfem Haarkleid, Gewichtszunahme und nichteitriger Seborrhoea sicca einhergehen (PETERSON, 2006). Williams und Kollegen bestätigten in einer retrospektiven Studie, dass durch die hypothyreote Stoffwechsellage die Gefahr einer Azotämie aufgrund der verminderten GFR besteht. Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Überlebenszeit der nach abgeschlossener Therapie hypothyreoten Katzen, welche azotämisch wurden, mit median 456 Tagen kürzer ist als bei nicht-azotämischen Tieren (905 Tage) (WILLIAMS et al., 2010a).

2.4. Dosisfindung

Im Idealfall wird mit einer einzigen Applikation von Radiojod ein euthyreoter Zustand erreicht, ohne eine Hypothyreose zu induzieren (PETERSON, 2006). Um die geeignete Dosis an Radiojod zu ermitteln, gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Im Folgenden soll auf die beiden Varianten der Dosisfindung eingegangen werden.

2.4.1. Therapie mit einer Standarddosis

Generell besteht die Möglichkeit, bereits festgelegte Dosen (z. B. 4 mCi bis 5 mCi; 148 MBq bis 185 MBq) von Radiojod zu verabreichen. Somit erhält jeder Patient die gleiche Dosis, unabhängig von der Größe der veränderten Schilddrüse, der Schwere der Erkrankung oder der Höhe des T4-Spiegels (MERIC & RUBIN, 1990).

Diese Art der Dosierung stellt eine einfache Methode dar und ist passend für die meisten Katzen mit schwerer Hyperthyreose, jedoch findet meist eine Überdosierung von Katzen mit milder Erkrankung statt. Bei der Gabe einer Standarddosis wird vor der Therapie keine Szintigraphie durchgeführt, was die Kosten der Therapie senkt (PETERSON, 2006). Dadurch werden aber auch keine Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie der Hyperthyreose (Adenom(e), Karzinom(e) und/oder ektopisches Gewebe) gewonnen. Naan und Kollegen konnten in einer retrospektiven Studie mit 101 hyperthyreoten Katzen bei 9 Katzen (9,0 %) ein ektopisches hyperplastisches Schilddrüsengewebe mittels Szintigraphie feststellen. Die Durchführung einer Szintigraphie vor Therapie ist also als sinnvoll anzusehen, um eine zu geringe Dosis oder zu hohe Dosis zu

vermeiden (NAAN et al., 2006).

Die Gefahr bei dieser Methode ist also, dass der Patient sowohl zu wenig, aber auch zu viel ^{131}I erhalten kann. In letzterem Fall besteht das Risiko einer resultierenden Hypothyreose. In der Studie von Meric und Kollegen an 62 hyperthyreoten Katzen waren 5 Katzen (8,0 %) nach einer Standarddosis von 4 mCi (148 mBq) hypothyreot, weitere 5 Katzen (8,0 %) waren nach der ersten Behandlung immer noch hyperthyreot (MERIC & RUBIN, 1990). Ebenso ist zu diskutieren, dass sowohl das Personal als auch der Patient selbst einer eventuell vermeidbar hohen Strahlung ausgesetzt wird (VAN HOEK et al., 2007).

2.4.2. Therapie mit individuell ermittelter Dosis

Um eine individuelle Dosis für eine hyperthyreote Katze zu ermitteln, können verschiedene Parameter einbezogen werden. Zum einen können Tracer-Kinetic-Studies angewandt werden. Dabei kann durch Szintigraphie nach Verabreichung von Technetium ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) die prozentuale Jodaufnahme, effektive Halbwertszeit und das Schilddrüsenvolumen ermittelt werden (TURREL et al., 1984). Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass für jede Katze eine individuelle Dosis ermittelt wird. Allerdings sind spezielles Equipment, wie eine Szintigraphie, und radioaktive Tracer notwendig. Damit ist dieses Verfahren zeit- und kostenintensiv und der Patient muss in Narkose gelegt werden. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die ermittelte Halbwertszeit nicht immer mit der tatsächlichen Halbwertszeit von ^{131}I übereinstimmt (BROOME et al., 1988).

Eine weitere Möglichkeit, eine individuelle Dosis zu ermitteln, ist die Anwendung eines Scoring-Systems, das auf verschiedenen Faktoren basiert. Dabei werden sowohl klinische Symptome, die Größe der Schilddrüse (palpatorisch oder bildgebend ermittelt) und der T4-Wert mit einbezogen (JONES et al., 1991; PETERSON & BECKER, 1995). Anhand dieses Scoring-Systems wird eine niedrige, mittlere oder relativ hohe Dosis Radiojod ermittelt. Die Kinetik der Schilddrüse spielt hierbei keine Rolle. Peterson und Kollegen vergaben jeweils einen, 2 oder 3 Punkte für klinische Symptome, Größe der Schilddrüse und Höhe des T4-Werts. Katzen mit einem Wert von 3, 4 oder 5 erhielten eine geringe Dosis Radiojod (74 bis 130 MBq). Katzen mit einem Score von 6 oder 7 eine mittlere Dosis (130 bis 167 MBq) und Katzen mit einem Score von 8 oder 9 eine hohe Dosis Radiojod (167 bis 222 MBq) (PETERSON & BECKER, 1995). Der

wichtigste Vorteil dieser Methode liegt darin, dass weder nuklearmedizinisches Equipment, noch eine Sedation des Patienten nötig sind. Zudem findet keine Überdosierung bei milder Erkrankung statt, wie es bei Katzen der Fall ist, die mit einer Standarddosis behandelt werden (PETERSON, 2006).

3. Thyreoidektomie

Eine weitere Möglichkeit zur definitiven Therapie der felines Hyperthyreose ist die chirurgische Entfernung der veränderten Schilddrüsenhälfte oder die komplette Thyreoidektomie. Dabei kommen verschiedene chirurgische Techniken zum Einsatz, welche im Folgenden noch im Einzelnen vorgestellt werden.

3.1. Präoperative Untersuchung

Vor jedem chirurgischen Eingriff sollte die Narkosefähigkeit des Patienten überprüft werden, da es sich bei hyperthyreoten Katzen meist um Katzen über 10 Jahren handelt (FLANDERS, 1999). Dazu sollte immer eine komplette Blutuntersuchung (Hämatologie und Serumchemie) gehören. Hinsichtlich der bereits oben angesprochenen Gefahr einer eventuellen Demaskierung einer Nierenerkrankung nach Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion (GRAVES et al., 1994) sollte ggf. eine medikamentelle Behandlung vor der Thyreoidektomie in Betracht gezogen werden. Bestätigt sich dabei eine Demaskierung der Nierenfunktion nach Behandlung, ist eine chirurgische Entfernung der Schilddrüse je nach Schweregrad der nun vorhandenen Azotämie ggf. zu überdenken (FLANDERS, 1999).

Kardiale Abnormalitäten, wie Hypertrophie des Herzmuskels, Hypertonie, kardiale Arrhythmien oder Tachykardie (Ruhefrequenz über 220 Schläge pro Minute) können oft durch eine Hyperthyreose bedingt sein (PETERSON et al., 1982) und sollten vor Narkose abgeklärt werden. Bis zu 80,0 % der unbehandelten hyperthyreoten Katzen sind davon betroffen (PETERSON et al., 1982; PETERSON et al., 1983b; JACOBS et al., 1986; SANGSTER et al., 2014). Mittel der Wahl ist die kardiale Ultraschalluntersuchung (HOLZWORTH et al., 1980; PETERSON et al., 1982; BOND et al., 1988).

Tabelle 3: Übersicht über Untersuchungen zu Nebenwirkungen, Therapieerfolgen und Überlebenszeiten der Radiojodtherapie bei Katzen.

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Standarddosis/individuelle Dosis	Dosierung	pro-/retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Turrel et al., 1984	11	individuell ermittelt	37 MBq-218 MBq	prospektiv	10 Monate	3 (27,0 %)	7/11 (63,6 %)	N/A ²
Meric et al., 1990	62	Standarddosis	148 MBq	prospektiv	3 Jahre	2 (3,2 %)	50/60 (84,0 %)	N/A ²
Jones et al., 1991	32	individuell ermittelt	39-134 MBq	prospektiv	N/A ²	1 (3,1 %)	31/32 (96,9 %)	N/A ²
Malik et al., 1993	40	Standarddosis	200-300 MBq	prospektiv	2 Jahre	N/A ²	36/40 (90,0 %)	N/A ²
Theon et al., 1994	120	individuell ermittelt	37-120 MBq	prospektiv	N/A ²	6/120 (5,0 %)	71/120 (85,0 %)	N/A ²
Peterson et al., 1995	524	individuell ermittelt	median 111-185 MBq	prospektiv	7 Jahre	19 (3,6 %)	485/515 (94,2 %)	median 2 Jahre

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Standarddosis/ individuelle Dosis	Dosierung	pro-/ retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Milner et al., 2006	167	Standarddosis	185 MBq	retrospektiv	7 Jahre	N/A ²	N/A ²	median 4–5,3 Jahre
Hibbert et al., 2009	8	Standarddosis	1110 MBq	prospektiv	12 Jahre	keine	6/8 (75,0 %)	median 2,2 Jahre
Williams et al., 2010	80	N/A ²	N/A ²	retrospektiv	10 Jahre	28/80 (35,0 %)	100 %	median 1,3–2,5 Jahre

¹Anzahl der Katzen, die unter Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht haben; ²N/A: nicht angegeben

Sangster und Kollegen untersuchten, ob die Bestimmung von NT-proBNT und Troponin I (cNTI) zur Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) herangezogen werden kann. Dabei wurden 23 hyperthyreote Katzen, 17 Katzen mit HCM und 19 euthyreote Katzen untersucht. Vor Therapie waren die Werte in den Gruppen der hyperthyreoten Katzen und der Katzen mit HCM im Vergleich zu den gesunden Katzen zunächst stark erhöht. Nach Beginn der Hyperthyreosetherapie fielen die Werte in der Gruppe der hyperthyreoten Katzen signifikant ab. Damit können Laborparameter nicht den Herzultraschall ersetzen (SANGSTER et al., 2014).

Hypertension tritt bei etwa 13,0–23,0 % der hyperthyreoten Katzen auf (MORROW et al., 2009). Da Hypertension auch nach Beginn der Hyperthyreosetherapie meist weiterhin bestehen bleibt oder sogar neu auftreten kann, ist in jedem Fall eine kontinuierliche Überwachung des Blutdruckes und ggf. Therapie des hypertensiven Zustandes angezeigt (MORROW et al., 2009). Sollten sich kardiale Komplikationen bestätigen, muss der Patient vor dem chirurgischen Eingriff zunächst mit Thyreostatika behandelt werden, um dadurch eine Verbesserung der Herzfunktion zu erreichen. Gegebenenfalls müssen auch kardial wirksame Medikamente und/oder Diuretika verabreicht werden, um die Herzfunktion zu stabilisieren. Wird eine Thyreoidektomie aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Thyreostatika durchgeführt, hat sich zur Behandlung von Tachykardie Arrhythmien prae operationem auch eine Therapie mit Propanolol als wirksam erwiesen (FLANDERS et al., 1987).

3.2. Operationstechniken

Verschiedene Operationstechniken haben sich im Laufe der Jahre zur Therapie der felines Hyperthyreose etabliert (BIRCHARD, 2006).

Anatomisch gesehen ist die paarige Schilddrüse meist kaudodistal des Larynx, medial des M. sternothyroideus zu finden. Die Blutversorgung findet hauptsächlich über die *A. thyroidea cranialis*, die *V. thyroidea cranialis* und die *V. thyroidea caudalis* statt (FLANDERS, 1999). Die anatomische Nähe des *N. laryngeus recurrens* sowie der Karotisscheide verlangen eine präzise Operationstechnik, da Schäden zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können. Mit jedem Schilddrüsenlappen sind jeweils 2 Nebenschilddrüsen assoziiert, wovon eine meist im Schilddrüsenparenchym eingebettet ist und die

zweite an die externe Schilddrüsenkapsel des kranialen Pols angeheftet ist (NICHOLAS & SWINGLE, 1925).

Im Folgenden soll auf die Durchführung der einzelnen Techniken sowie deren Vor- und Nachteile eingegangen werden.

3.2.1. Einseitige extrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie

Die extrakapsuläre Methode zur Entfernung der Schilddrüse wurde als erste chirurgische Technik zur Thyreoidektomie beschrieben. Die Schilddrüse wird dabei samt ihrer Kapsel entnommen (HOLZWORTH et al., 1980).

3.2.1.1. Klassische extrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie

Nach kranialer und kaudaler Ligatur des Blutzufusses wird die gesamte veränderte Schilddrüse mitsamt der assoziierten Nebenschilddrüsen entnommen ohne die Schilddrüsenkapsel zu eröffnen (HOLZWORTH et al., 1980). Da es sich bei der Hyperthyreose der Katze meist um eine bilaterale Veränderung der Schilddrüse handelt, ist in der Regel eine bilaterale Thyreoidektomie angezeigt. Bei diesem Verfahren ist die Gefahr eines postoperativen Hypoparathyreodismus sehr hoch (bis zu 82,0 %), da durch Entnahme der Schilddrüse samt Kapsel die Nebenschilddrüsen oft nicht geschont werden. Dieses Verfahren eignet sich somit nur für unilaterale Veränderungen der Schilddrüse (FLANDERS et al., 1987).

3.2.1.2. Modifizierte extrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie

Zur Vermeidung einer postoperativen Hypokalzämie durch geschädigte oder entfernte Nebenschilddrüsen wurde die klassische extrakapsuläre Technik modifiziert. Dabei erfolgt eine Inzision der Schilddrüsenkapsel ca. 300° um die kraniale Parathyreoidea (WELCHES et al., 1989). Mithilfe eines bipolaren Kauters wird eine Inzisionslinie angelegt, welche danach mit einem Skalpell oder einer feinen Schere (z. B. einer Irisschere) durchschnitten wird (WELCHES et al., 1989; FLANDERS, 1999). Die Inzisionslinie sollte unter Schonung der feinen Blutgefäße, die der A. thyreoidea cranialis entspringen und die kraniale Parathyreoidea vaskularisieren, erfolgen. Die kraniale Parathyreoidea und ein kleiner Teil der Schilddrüsenkapsel verbleiben somit im Körper der Katze, die restliche Schilddrüse wird nach Inzision der kaudalen Blutversorgung wie bei der extrakapsulären Technik entfernt (WELCHES et al., 1989). Durch Belassen der kranialen Parathyreoidea sinkt das Risiko einer postoperativen

Hypoparathyreoidose von bis zu 83,0 % auf 23,0 % (WELCHES et al., 1989). Allerdings steigt im Vergleich zur extrakapsulären Technik das Risiko einer wiederkehrenden Hyperthyreose durch versprengtes oder nicht vollständig entferntes Schilddrüsengewebe (WELCHES et al., 1989).

3.2.2. Einseitige intrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie

Aufgrund des hohen Risikos einer postoperativen Hypokalzämie durch Schädigung der Nebenschilddrüsen oder deren Blutversorgung bei der extrakapsulären Technik wurde eine Vorgehensweise zur Entfernung der Schilddrüsen entwickelt, die durch Belassen der Schilddrüsenkapsel in situ und Schonung der Blutversorgung das postoperative Risiko senken soll (BIRCHARD et al., 1984; PADGETT, 2002). Jedoch steigt mit dieser Technik auch die Gefahr, dass sich post operationem durch der Kapsel noch anhaftendes verändertes Schilddrüsengewebe wieder eine hyperthyreote Stoffwechsellage einstellt (BIRCHARD et al., 1984).

3.2.2.1. Klassische intrakapsuläre Technik zur Thyreoidektomie

Zur intrakapsulären Entfernung der Schilddrüse wird an einer wenig durchbluteten Stelle der Schilddrüsenkapsel eine Inzision angelegt. Diese Inzisionslinie wird nach kranial und kaudal mit einer Schere verlängert, so dass die gesamte Länge der Kapsel eröffnet ist. Nach Ligatur der kaudalen Blutgefäße wird mit sterilen Wattetupfern das Schilddrüsengewebe vorsichtig unter Schonung der Blutversorgung der kranialen Nebenschilddrüse stumpf aus der Kapsel präpariert (FLANDERS et al., 1987; WELCHES et al., 1989). Reste des Schilddrüsengewebes müssen aus der Kapsel entfernt werden, um die Gefahr einer wiederkehrenden Hyperthyreose zu vermeiden. Fast die gesamte Kapsel der Schilddrüse wird im Körper belassen (WELCHES et al., 1989; FLANDERS, 1999). Das Risiko einer postoperativen Hypokalzämie sinkt nach intrakapsulärer Methode von 83,0 % auf 15,0 % (BIRCHARD et al., 1984) bis 36,0 % (FLANDERS et al., 1987). Durch nicht entferntes adenomatöses Schilddrüsengewebe liegt die Gefahr einer erneut auftretenden Hyperthyreose bei 8,0 % (BIRCHARD et al., 1984) bis 22,0 % (WELCHES et al., 1989).

3.2.2.2. Modifizierte intrakapsuläre Methode zur Thyreoidektomie

Im Unterschied zur klassischen intrakapsulären Methode wird bei der modifizierten intrakapsulären Methode mehr Schilddrüsenkapsel entnommen.

Dabei wird nur derjenige Anteil der Kapsel belassen, der mit der kranialen Nebenschilddrüse und deren Blutversorgung assoziiert ist (PADGETT, 2002). Der kaudale Anteil der Kapsel sowie die Gefäße kaudal der Nebenschilddrüse werden ligiert und entfernt (FLANDERS, 1999). Postoperative Hypokalzämie durch Hypoparathyreoidismus tritt bei 33,0 % (WELCHES et al., 1989) bis 36,0 % (FLANDERS et al., 1987) der behandelten Patienten auf. Durch großflächige Entfernung der Schilddrüsenkapsel liegt das Risiko einer wiederauftretenden Hyperthyreose nur bei 0,0 % (WELCHES et al., 1989) bis 5,0 % (FLANDERS et al., 1987).

3.2.3. Bilaterale Thyreoidektomie mit zeitlichem Abstand

Eine weitere Methode zur bilateralen Thyreoidektomie ist die Entfernung beider Schilddrüsenanteile in 2 getrennten Eingriffen. Dabei wird im zeitlichen Abstand von 3 bis 4 Wochen jeweils eine unilaterale Entfernung der Schilddrüse durchgeführt (FLANDERS et al., 1987). Für den Eingriff wird entweder eine modifizierte extrakapsuläre oder eine modifizierte intrakapsuläre Methode der Thyreoidektomie empfohlen (FLANDERS et al., 1987). Der Vorteil dieser Methode soll darin liegen, dass sich die Blutversorgung der kranialen Nebenschilddrüse bis zur nächsten Operation erholen kann. Das Risiko einer postoperativen Hypokalzämie durch Hypoparathyreodismuss liegt bei 11,0 % (FLANDERS et al., 1987). Nachteil dieser Methode ist, dass 2 Narkosen erforderlich sind und somit das Risiko eines Narkosezwischenfalls steigt (FLANDERS, 1999; PADGETT, 2002).

Diese Technik kann weiter modifiziert werden, indem in jedem Operationsschritt die kraniale Nebenschilddrüse nicht in situ belassen wird, sondern in den M. sternohyoideus autotransplantiert wird (PADGETT et al., 1998). Es konnte gezeigt werden, dass die Nebenschilddrüse nach Neovaskularisation wieder funktionsfähig werden kann (PADGETT et al., 1998). Dabei wird eine einen Zentimeter tiefe Inzision im Muskel durchgeführt, in welche die kraniale Nebenschilddrüse dann eingebettet wird (NORTHWORTHY, 1995). Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass durch restliches adenomatöses Schilddrüsengewebe, welches der Nebenschilddrüse anhaften kann, auch eine Hyperthyreose wieder auftreten kann (PADGETT et al., 1998).

3.3. Postoperative Komplikationen

Da bei Katzen meist eine bilaterale adenomatöse Veränderung der Schilddrüse (PETERSON & BECKER, 1984) vorliegt, ist in diesen Fällen bei chirurgischer Entfernung eine bilaterale Ektomie erforderlich (WELCHES et al., 1989). Damit assoziierte Komplikationen können u. a. Hypokalzämie, Hypothyreose und wiederkehrende Hyperthyreose sowie Schädigung des N. laryngeus recurrens sein (FLANDERS et al., 1987).

3.3.1. Hypokalzämie

Die häufigste und schwerwiegendste Komplikation nach einer bilateralen Thyreoidektomie stellt die Entwicklung einer Hypokalzämie dar (FLANDERS et al., 1987). Dafür verantwortlich ist zum einen die Entfernung der Nebenschilddrüsen im Rahmen der Thyreoidektomie, oder eine Störung der Durchblutung der Nebenschilddrüsen, z. B. durch Schädigung der Blutgefäße oder Thrombenbildung (FLANDERS, 1999). Dies führt zu einem akuten Hypoparathyreoidismus durch einen Abfall der Parathormonkonzentration, was wiederum einen Abfall der Kalziumkonzentration bedingt. Abhängig von der Methode der Thyreoidektomie beträgt die Häufigkeit dieser Komplikation 11,0–82,0 % (FLANDERS et al., 1987; WELCHES et al., 1989). In der Regel tritt die Hypokalzämie innerhalb 24 bis 72 Stunden nach der Operation auf (FLANDERS, 1999). Eine Therapie ist nicht immer notwendig, da der Hypoparathyreoidismus mild und transient verlaufen kann. Sie muss abhängig von den klinischen Anzeichen stattfinden (PADGETT, 2002). Milde klinische Anzeichen können Reizbarkeit und verminderter Appetit sein, zu den schweren Symptomen gehören fazialer Juckreiz oder Krämpfe der Muskulatur (PADGETT, 2002). Klinische Symptome treten in der Regel erst auf, wenn der Spiegel an ionisiertem Kalzium im Serum unter 6,5 mg/dl (oder 1,6 mmol/l) beträgt (FLANDERS, 1999). Daher wird empfohlen, die Kalziumkonzentration 24 Stunden nach bilateraler Thyreoidektomie zu bestimmen. Bei schwerwiegenden Fällen (Krämpfe, Bradykardie) empfiehlt sich eine langsame intravenöse Kalziumgabe, gefolgt von einer oralen Gabe von Kalziumglukonat und Vitamin D (FLANDERS et al., 1987; FLANDERS, 1999). Meist ist nach 3 bis 6 Wochen keine orale Gabe von Kalzium und Vitamin D mehr notwendig und die Medikation kann langsam reduziert werden (PADGETT, 2002).

3.3.2. Hypothyreose

Welches und Kollegen untersuchten anhand einer Studie mit 106 hyperthyreoten Katzen u. a. die Hypothese, dass nach Thyreoidektomie eine Hypothyreose auftreten könnte. Dabei wurden 3 verschiedene Techniken zur Entfernung beider Schilddrüsenlappen angewandt (intrakapsuläre, modifizierte intrakapsuläre und modifiziert extrakapsuläre Technik). Bei keiner Katze konnten klinische Anzeichen einer Hypothyreose festgestellt werden. Der Autor gibt jedoch an, dass eine transiente Hypothyreose nach Entfernung des größten Teils der Schilddrüsen zu erwarten ist, eine permanente Hypothyreose jedoch sehr selten zu sein scheint (WELCHES et al., 1989). Zur Abklärung einer Hypothyreose wurden allerdings nur klinische Anzeichen einer Hypothyreose und teilweise der T4-Wert herangezogen. Es wurde kein TSH bestimmt, zudem waren auch nicht von jeder Katze T4-Werte vorhanden. Somit ist die Abklärung einer Hypothyreose in dieser Studie als unzureichend anzusehen.

3.3.3. Schädigung des *N. laryngeus recurrens*

Eine Schädigung des *N. laryngeus recurrens* während der Operation kann zu Stimmveränderung und Larynxparalyse führen (PADGETT, 2002). Bei nur schwacher Schädigung des Nerven könnte eine temporäre Larynxparalyse resultieren und eine vollständige Genesung wäre möglich (PADGETT, 2002).

3.3.4. Therapieversagen

Eine weitere Komplikation stellt eine wiederkehrende Hyperthyreose dar (FLANDERS et al., 1987; WELCHES et al., 1989). Nach Einsatz der bilateralen intrakapsulären Methode zur Thyreoidektomie scheint das Risiko durch Belassen von Teilen der Schilddrüsenkapsel am höchsten zu sein (WELCHES et al., 1989). Gründe für eine wiederkehrende Hyperthyreose sind zum einen eine unvollständige Entfernung des veränderten Schilddrüsengewebes (FLANDERS et al., 1987; WELCHES et al., 1989), adenomatöses ektopisches Schilddrüsengewebe (FLANDERS et al., 1987; WELCHES et al., 1989) oder funktionelle Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms (PADGETT, 2002). In einer retrospektiven Studie von Naan und Kollegen mit 101 hyperthyreoten Katzen konnte bei 9 Katzen (9,0 %) ein ektopisches hyperplastisches Schilddrüsengewebe mittels Szintigraphie vor Durchführung einer Thyreoidektomie festgestellt werden. 4/9 Katzen entwickelten nach

Thyreoidektomie (modifizierte intrakapsuläre Technik) wieder eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Diese relativ hohe Anzahl an Fällen mit ektopischem hyperplastischem Schilddrüsengewebe zeigt, dass auch vor OP eine Szintigraphie durchgeführt werden sollte, da bei Belassen des Gewebes die Gefahr einer wiederkehrenden Hyperthyreose höher ist (NAAN et al., 2006).

4. Weitere Therapiemöglichkeiten

Neben den etablierten Therapiemethoden, die bereits beschrieben wurden, gibt es weitere Möglichkeiten zur Therapie einer feline Hyperthyreose. Dazu gehören die perkutane ultraschallgesteuerte Ethanolinjektionen, Hochfrequenzablation, Therapie mit β -Blockern und Jodreduzierte Diät (FOSTER & THODAY, 1999; GOLDSTEIN et al., 2001; MALLERY et al., 2003; MELENDEZ et al., 2011b)

4.1. Perkutane ultraschallgesteuerte Ethanolinjektionen

Bei einer perkutanen ultraschallgesteuerten Ethanolinjektion wird eine 96-prozentige Ethanolösung direkt in das Schilddrüsengewebe injiziert (GOLDSTEIN et al., 2001). Dabei wird unter Allgemeinanästhesie per Ultraschallkontrolle eine Nadel steril in die Schilddrüse eingeführt. Das Verabreichen von Ethanol führt zu einer Koagulationsnekrose und Gefäßthrombose und somit zum Untergang des Schilddrüsengewebes (GOLDSTEIN et al., 2001).

Diese Therapieform wurde sowohl bei unilateralen als auch bei bilateralen Schilddrüsentumoren der Katze erprobt (GOLDSTEIN et al., 2001; WELLS et al., 2001). So wurde die Methode bei 4 hyperthyreoten Katzen mit unilateralen Schilddrüsentumoren getestet und führte bei allen zu einer Senkung des T4-Wertes innerhalb oder unterhalb des Referenzbereiches. Nebenwirkungen in dieser Studie waren transiente Stimmveränderungen bei 2 Katzen, bei einer Katze trat sogar eine permanente Stimmveränderungen auf (GOLDSTEIN et al., 2001).

Tabelle 4: Übersicht über Untersuchungen zu Nebenwirkungen, Therapieerfolgen und Überlebenszeiten der Thyreoidektomie bei Katzen.

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	OP-Technik	pro-/retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Holzworth et al., 1980	9	extrakapsulär	prospektiv	N/A ²	Hypoparathyreoidismus 2/9 (22,2 %)	100 %	N/A ²
Birchard et al., 1984	85	intrakapsulär	prospektiv	4 Jahre	Hypoparathyreoidismus: 4/85 (95,3 %) Hornersyndrom: 1/85 (1,2 %) Stimmverlust/-veränderung: 1/85 (1,2 %)	81/85 (95,3 %)	N/A ²
Flanders et al., 1987	41	extrakapsulär intrakapsulär intrakapsuläre Technik im zeitlichen Abstand	prospektiv	8 Jahre	Hyperkalzämie: extrakapsulär 82,0 % intrakapsulär 36,0 %	38 (92,7 %)	N/A ²
Welches et al., 1989	106	intrakapsulär modifiziert intrakapsulär modifiziert extrakapsulär	prospektiv	8 Jahre	Hypokalzämie: intrakapsulär: 22,0 % modifiziert intrakapsulär: 33,0 % modifiziert extrakapsulär: 23,0 %	intrakapsulär: 39/50 (78,0 %) modifiziert intrakapsulär: 30/30 (100 %) modifiziert extrakapsulär: 25/26 (96,2 %)	N/A ²

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	OP-Technik	pro-/retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Swalec et al., 1990	48	intrakapsulär extrakapsulär	retrospektiv	10 Jahre	Hypokalzämie 8/48 (16,7 %)	36/40 (90,0 %) 2/40 hyperthyreot nach extrakapsulär 2/40 hyperthyreot nach intrakapsulär	Median 8 Monate
Northworthy et al., 1995	10	zeitlich versetzter Eingriff mit Transplantation Parathyreoidea	prospektiv	N/A ²	N/A ²	100 %	N/A ²
Naan et al., 2006	101	modifiziert intrakapsulär	retrospektiv	4,5 Jahre	Hypokalzämie 5/86 (5,8 %) Laryngospasmus 1/101 (1,0 %)	96/101 (95,0 %)	Mittel: 1,1 Jahre

¹Anzahl der Katzen, die unter Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht haben; ²N/A: nicht angegeben

Bei bilateralen Schilddrüsentumoren wurde das gleiche Verfahren von Wells und Kollegen erprobt. Nachdem eine Katze, bei der beide veränderten Schilddrüsenhälften in einer Sitzung behandelt wurden, 12 Stunden nach dem Eingriff verstarb, wurde bei insgesamt 6 weiteren Katzen diese Technik im zeitlichen Abstand angewendet (WELLS et al., 2001). Alle Katzen wurden nach Ethanolinjektion wieder hyperthyreot. Eine Katze war 27 Wochen euthyreot. Bei allen anderen Katzen fiel diese Zeitspanne wesentlich kürzer aus (Mittelwert 14,4 Wochen). Als Nebenwirkungen traten Horner-Syndrom, Larynxparalyse, Stimmveränderungen und Stimmverlust auf (WELLS et al., 2001).

Die unilaterale Ethanolinjektion scheint damit eine mögliche Therapieoption bei einseitigen Schilddrüsenveränderungen der Katze darzustellen (GOLDSTEIN et al., 2001). Meist liegt jedoch bei der Katze eine bilaterale Veränderung der Schilddrüsen vor (PETERSON & BECKER, 1984). Da die bilaterale Behandlung mit Ethanol keinen langanhaltenden Erfolg zeigte und die Nebenwirkungen zahlreich waren, ist diese als nicht praktikabel in der Therapie bilateraler Schilddrüsentumoren anzusehen (WELLS et al., 2001).

4.2. Hochfrequenzablation

Die Theorie dieser Therapieform besteht darin, dass das Schilddrüsenengewebe über durch Radiofrequenz erzeugte Hitze zerstört wird, indem eine thermale Nekrose verursacht wird (MALLERY et al., 2003). Dafür wird in Narkose ein Katheter unter Ultraschallkontrolle in die Schilddrüse eingeführt und mehrmals mit Radiofrequenzeinheiten von 10 bis 30 Watt erhitzt (MALLERY et al., 2003). Im Ultraschallbild stellt sich die erwünschte thermale Nekrose als Blasenbildung mit gleichzeitiger Aufhellung des Gewebes dar (MALLERY et al., 2003).

Dieses Verfahren wurde von Mallery und Kollegen an 9 Katzen in einer prospektiven Studie getestet, wovon 4 Katzen eine unilaterale und 5 Katzen eine bilaterale adenomatöse Veränderung der Schilddrüsen aufwiesen (MALLERY et al., 2003). Es wurde pro Sitzung nur eine Schilddrüse behandelt, wobei bei bilateraler Veränderung der Schilddrüse die größere der beiden zuerst behandelt wurde. 3/9 Katzen mit unilateralen Veränderungen wurden nach der ersten Behandlung für eine Zeitspanne zwischen einem und 18 Monaten euthyreot. 2 der 5 Katzen mit bilateralen Veränderungen wurden für 7 bis 9 Monate euthyreot. Bei 2 Katzen war eine zweite Behandlung, bei einer eine dritte Behandlung

notwendig, um überhaupt ein euthyreotes Stadium für wenige Monate zu erreichen (MALLERY et al., 2003).

2 der behandelten Katzen entwickelten ein Horner-Syndrom, welches bei beiden erst nach 2 Monaten rückläufig war. Eine Katze entwickelte eine Larynxparalyse, welche jedoch ohne klinische Auswirkung blieb (MALLERY et al., 2003).

Alle Katzen waren im Median nach 4 Monaten wieder hyperthyreot. Der längste euthyreote Zustand eines Patienten betrug 18 Monate. Bei der Hitzeablation handelt es sich also nur um eine transiente und keine kurative Therapieform (MALLERY et al., 2003).

4.3. β -Blocker

Die Gaben von β -Blockern wie Atenolol und Propranolol und hohen Dosen Jod haben sich als mögliche, zeitlich begrenzte, Alternativen zur Therapie mit Thyreostatika erwiesen, wenn letztere nicht verabreicht werden können oder aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen. β -Blocker oder hochdosiertes Jod können beispielsweise auch vor einer Radiojodtherapie eingesetzt werden, um die negativen Effekte einer hyperthyreoten Stoffwechsellage (z. B. Tachykardie und Tachyarrhythmien) zu minimieren (FEEK et al., 1980). Atenolol und Propranolol gehören zu den nichtselektiven β -Adrenolytika und sind somit kompetitive Antagonisten am β -Rezeptor (BLACK et al., 1964). Durch die Hyperthyreose werden in vielen Geweben vermehrt β -Rezeptoren exprimiert (TREPANIER, 1990). Daraus folgen Symptome wie Tachykardie, Hypertension, Polypnoe und Übererregbarkeit. Die Gabe von β -Adrenolytika als unterstützende Medikamente bei Thyreotoxikose kann daher hilfreich sein. Durch Atenolol und Propranolol können Tachyarrhythmien kontrolliert werden. Zudem scheinen Propranolol und vermutlich auch Atenolol die periphere Konversion von T4 zu T3 zu hemmen, sie haben jedoch keinen direkten Einfluss auf die Schilddrüse selbst und können daher langfristig keine der etablierten Therapieformen ersetzen (FEELY & PEDEN, 1984). Zur Behandlung einer Hypertension sind Atenolol und Propranolol nur bedingt geeignet (HENIK et al., 2008). In einer prospektiven Studie von Jackson und Kollegen an 21 Katzen mit subklinischer HCM konnte gezeigt werden, dass Atenolol die Herzfrequenz und die Häufigkeit der Arrhythmien senkt, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck hat (JACKSON et al., 2015). Hyperthyreote Katzen leiden oft

an einer Veränderung des Herzmuskels in Form einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). Schober und Kollegen untersuchten in diesem Zusammenhang prospektiv an 63 Katzen mit HCM und 31 Kontrollkatzen, ob sich Atenolol positiv auf die Überlebenszeit auswirkt. Während eines Studienzeitraums von 5 Jahren konnte kein Unterschied bezüglich der Überlebenszeit gefunden werden (SCHOBER et al., 2013).

Eine Studie von Foster und Thoday untersuchte die Effektivität und den Nutzen einer kombinierten Therapie mit Propranolol und Jodid als präoperatives Management vor Thyreoidektomie (FOSTER & THODAY, 1999). Dabei wurden hyperthyreote Katzen in 2 verschiedene Gruppen A und B eingeteilt, wobei A 20 Tage vor Thyreoidektomie an den Tagen 1 bis 10 Propranolol (initial 2,5 mg pro Katze alle 8 Stunden oral) und an den Tagen 11 bis 20 zusätzlich Kaliumjodid (initial 42,5 mg pro Katze alle 8 Stunden oral) verabreicht bekamen. Gruppe B erhielt das umgekehrte Therapieregime, also Kaliumjodid an den Tagen 1 bis 10 und zusätzlich Propranolol an den Tagen 11 bis 20. Die Vorgehensweise in Gruppe A wurde von den Katzen besser toleriert, da weniger Nebenwirkungen auftraten. Nebenwirkungen waren Inappetenz und vermindertes Allgemeinbefinden. Diese sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Kaliumjodid zurückzuführen, da unter alleiniger Propranololgabe keine Nebenwirkungen aufgetreten waren (FOSTER & THODAY, 1999).

Hinsichtlich des erreichten Abfalls der Schilddrüsenhormonkonzentrationen erwies sich ebenfalls das Regime der Gruppe A als erfolgreicher erwiesen. Dabei hatten zum Zeitpunkt der Operation 36,0 % der Katzen T4-Konzentrationen innerhalb des Referenzbereiches, und 89,0 % der Katzen mit zuvor erhöhten T3-Werten wiesen eine normale Konzentration an T3 auf. Im Vergleich waren 10,0 % der Katzen in Gruppe B mit T4 und 75,0 % mit T3 nach 20 Tagen im Referenzbereich. Die Studie ergab, dass die Gabe von Propranolol und Kaliumjodid vor einem operativen Eingriff als Alternative für Katzen, die Unverträglichkeiten gegenüber Thyreostatika aufweisen, angesehen werden kann. Jedoch fehlen noch Langzeitstudien, um eine endgültige Aussage über die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie treffen zu können (FOSTER & THODAY, 1999).

4.4. Hohe Gaben an Jod

Die Gabe von hohen Dosen Jod resultiert im sogenannten Wolff-Chaikoff-Effekt. Es handelt sich dabei um einen Schutzmechanismus der Schilddrüse, die so verhindert, dass im gesunden Zustand bei Aufnahme von extensiven Jodkonzentrationen eine hyperthyreote Stoffwechsellage durch vermehrte Bildung und Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen entsteht. Dabei wird die Schilddrüsen-Peroxidase gehemmt, wodurch die Jodorganifikation und die Schilddrüsenhormonsynthese blockiert sind (WOLFF & CHAIKOFF, 1948). Nach einigen Tagen setzt ein weiterer Mechanismus ein, der den Natrium-Jodid-Symporter betrifft. Bei zu hoher Jodzufuhr wird dieser Symporter blockiert, wodurch der Jodeinstrom in die Zelle verhindert wird, der Jodausstrom bleibt davon jedoch unbeeinflusst. Dieser zusätzliche Mechanismus sorgt dafür, dass nach einigen Tagen der Wolff-Chaikoff-Effekt aufgelöst wird und keine Hypothyreose entsteht (ENG et al., 1999).

Wie bereits unter Punkt 4.3. beschrieben, haben Foster und Thoday in einer Studie herausgefunden, dass die kombinierte Therapie mit Propranolol und Jodid als präoperatives Management vor Thyreoidektomie als Alternative zur Gabe von Thioharnstoffderivaten angesehen werden kann. Jedoch kann mit Gabe von Kaliumiodid Inappetenz und reduziertes Allgemeinbefinden assoziiert sein. (FOSTER & THODAY, 1999). Nach Angaben von Forster und Thoday fehlen jedoch Langzeitstudien, um eine Aussage über die Effektivität dieser Therapieform treffen zu können (FOSTER & THODAY, 1999).

4.5. Jodreduzierte Diät

Die Synthese der Schilddrüsenhormone ist auf die Aufnahme von Jodid aus der Nahrung angewiesen. Dieses gelangt über die Blutbahn zu den Thyreozyten der Schilddrüse und wird von diesen aufgenommen. Für die Aufnahme in die Zelle sind bestimmte Transportproteine, die Natrium-Jodid-Symporter, verantwortlich. Über einen elektrochemischen Konzentrationsgradienten werden Natrium- und Jodid-Ionen im Symport in die Thyreozyten transportiert (CARRASCO, 1993). Der Natrium-Jodid-Symporter wird über die Hypophyse durch das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) reguliert, wobei eine hohe Konzentration an TSH die Aufnahme von Jodid in die Thyreozyten steigert (STERLING & LAZARUS, 1977). Von den Thyreozyten wird das sogenannte Thyreoglobulin gebildet, welches reich an Tyrosin-Seitenketten ist. Diese Seitenketten werden im Rahmen

der Schilddrüsenhormonsynthese durch die Thyreoperoxidase jodiert. Über Mono- und Dijodtyrosin entsteht zunächst Tetrajodthyronin (T₄), welches durch Abspaltung eines Jodatoms in Trijodthyronin (T₃) umgewandelt wird (TAUROG, 1974; STERLING & LAZARUS, 1977).

Die Theorie dieser Therapieoption besteht darin, dass durch reduzierte Fütterung von Jod nicht ausreichend Schilddrüsenhormone, also T₃ und T₄, gebildet und freigesetzt werden können. Die Reduktion von Jod im Futter wurde bisher nur in 2 Studien getestet (MELENDEZ et al., 2011b; MELENDEZ et al., 2011a). Zunächst wurde an 5 neudiagnostizierten hyperthyreoten Katzen untersucht, ob eine jodreduzierte Diät zur Senkung des T₄-Werts führen kann. Dabei wurde zunächst eine Diät mit einer Jodkonzentration von 0,47 parts per million (ppm) gewählt. 4/5 Katzen (80,0 %) waren nach 9 Wochen euthyreot. Daraufhin wurde diesen 5 Katzen sowie 4 weiteren neudiagnostizierten hyperthyreoten Katzen eine Diät mit einer Jodkonzentration von 0,28 ppm gefüttert. Dabei sank der T₄-Wert der 4 bereits euthyreoten Katzen weiter innerhalb des Referenzbereichs ab und die 4 neudiagnostizierten Katzen entwickelten T₄-Werte im Referenzbereich. Erst nach Fütterung einer Diät mit einer Jodkonzentration von 0,17 ppm wurde auch die Katze euthyreot, die in der ursprünglichen Gruppe aus 5 Katzen hyperthyreot geblieben war (MELENDEZ et al., 2011a).

In einer weiteren Studie von Melendez und Kollegen wurde untersucht, welches Futter geeignet ist, um langfristig den T₄-Wert im Referenzbereich zu halten. Die untersuchten ursprünglich hyperthyreoten Tiere erhielten bereits mindestens 10 Monate vor Studienbeginn eine Diät mit reduziertem Jodgehalt (0,15 ppm) und hatten T₄-Werte im Referenzbereich. Für den Versuch erhielten jeweils 9 Katzen eine Diät mit entweder 0,39 ppm Jod (Gruppe A) oder 0,47 ppm Jod (Gruppe B). Dabei stieg bei allen Katzen der T₄-Wert an und befand sich bei 2 Katzen aus Gruppe A und 5 Katzen aus Gruppe B außerhalb des oberen Referenzbereichs. Erst bei Fütterung einer Diät mit einer Konzentration von 0,17 ppm Jod normalisierten sich die T₄-Werte der Katzen wieder innerhalb eines Monats (MELENDEZ et al., 2011a).

Die Firma Hills Pet Nutrition, Inc., Topeka, KS. entwickelte, basierend auf diesen Studien, ein spezielles Diätfutter für hyperthyreote Katzen (y/d Feline). Laut Hersteller unterstützt dieses Futter die Schilddrüsengesundheit der Katze und soll bei alleiniger Fütterung innerhalb von 3 Wochen die Schilddrüsenfunktion

normalisieren. Dabei ist aber zu beachten, dass die Katze keine anderen Futtermittel erhalten darf, da sonst die verminderte Jodzufuhr nicht mehr gewährleistet ist (<http://www.hillspet.de/de-de/thyroidhealth/how-yd-works.html>). Die Jodkonzentration beträgt im Trockenfutter 0,14 ppm und im Feuchtfutter 0,19 ppm. In einer multizentrischen, nicht-kontrollierten open-label Studie wurde dieses Futter an 225 hyperthyreoten Katzen getestet, wobei Kontrolldaten nur von 94 Katzen vorhanden waren (VAN DER KOOIJ et al., 2014). Alle Katzen wurden in 2 Gruppen, nämlich in neudiagnostizierte und mit Thyreostatika vorbehandelte Katzen, eingeteilt. Es konnte kein Unterschied im Therapieerfolg der beiden Gruppen festgestellt werden. Somit scheint die Gabe von Thyreostatika vor einer Therapie mit jodreduzierter Diät keinen Einfluss auf das Therapieresultat zu haben. Ungefähr 23,0 % der Studienteilnehmer beendeten die Studie nicht, da diese Katzen das Futter verweigerten. Das T4 sank bei allen Katzen innerhalb der ersten 4 Wochen und war bei 56 von 88 Katzen (63,6 %) im Referenzbereich. Während des zweimonatigen Studienzeitraums traten keine Nebenwirkungen auf. Der Studienzeitraum war allerdings mit Kontrollen in Woche 4 und 8 sehr kurz. Deshalb sollten Langzeitstudien durchgeführt werden, um den langfristigen Therapieerfolg sowie mögliche Nebenwirkungen beurteilen zu können (VAN DER KOOIJ et al., 2014).

Tabelle 5: Übersicht über Untersuchungen zu Nebenwirkungen, Therapieerfolgen und Überlebenszeiten von weiteren Therapiestrategien bei Katzen.

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Therapieform	pro-/retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen		Therapieerfolg		Überlebenszeit
					Anzahl (%)	Anzahl (%) ¹			
Holzworth et al. 2001	4	Ethanolinjektion unilateral	prospektiv	N/A ²	Dysphonie 2/4 (50,0 %)	100 %		N/A ²	
Wells et al. 2001	7	Ethanolinjektion bilateral	prospektiv	8 Monate	Tod 1/7 (14,3 %) transiente Larynxparalyse 4/7 (57,1 %) Horner-Syndrom 2/7 (28,6 %)	nach max. 27 Monaten alle wieder hyperthyreot		N/A ²	
Mallery et al. 2003	9	Hochfrequenzablation	prospektiv	14 Monate	transientes Horner-Syndrom 2/9 (22,2 %) Larynxparalyse 1/9 (11,1 %)	nach max. 18 Monate alle wieder hyperthyreot		N/A ²	
Foster et al. 1999	21	Propranolol und Kaliumjodid (prä Thyreoidektomie)	prospektiv	N/A ²	Kaliumjodid: Anorexie 6/21 (28,6 %)	10,0–36,0 % zum Zeitpunkt OP		N/A ²	

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	Therapieform	pro-/retrospektiv	Studienzeitraum	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Therapieerfolg Anzahl (%) ¹	Überlebenszeit
Melendez et al. 2011	9	Jodreduzierte Diät	prospektiv	N/A ²	keine	100 % (bei Fütterung Diät mit 0,17 ppm)	N/A ²
Melendez et al. 2011	18	Jodreduzierte Diät	prospektiv	N/A ²	keine	100 % (bei Fütterung Diät mit 0,17 ppm)	N/A ²
Van der Kooy et al. 2014	225	Jodreduzierte Diät	prospektiv	6 Monate	keine	63,6 % in 4 Wochen 75,0 % in 8 Wochen	N/A ²

¹Anzahl der Katzen, die unter Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht haben; ²N/A: nicht angegeben

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Studienziele

Ziel der Studie war es, den Therapieverlauf bei Katzen mit Hyperthyreose, welchen die beiden für die Veterinärmedizin zugelassene Thyreostatika Thiamazol und Carbimazol, letzteres in einer Retardformulierung, oder das für die Humanmedizin zugelassene Carbimazol verabreicht wurden, hinsichtlich Überlebenszeit, Einstellbarkeit und Nebenwirkungen vergleichend retrospektiv auszuwerten. Hierdurch sollte ein Überblick über den Therapieerfolg erhalten und überprüft werden, ob die 3 Formulierungen zu einem Unterschied im Therapieerfolg führen.

Hierzu wurden das Signalement, die Labordaten (Bluthämatologie, Blutserumchemie, Schilddrüsenhormone und Urinuntersuchung) und Angaben zum klinischen Verlauf der Patienten vor und unter Therapie erfasst und ausgewertet. Diese Daten wurden auch gruppenübergreifend betrachtet. Ferner sollte in der Gesamtheit analysiert werden, bei wie vielen Katzen es Hinweise auf chronische Nierenerkrankungen (CNE) vor und/oder unter Therapie gibt und ob es Faktoren gibt, die die Überlebenszeit beeinflussen. Diese Auswertung war aufgrund der kleinen Fallzahlen in den einzelnen Behandlungsgruppen nur gruppenübergreifend sinnvoll.

2. Material

Für diese Studie wurde retrospektiv das Patientengut der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München untersucht. Dabei wurden Daten der letzten 16 Jahre (2000 bis 2016) ausgewertet.

Es wurden Daten von den Katzen herangezogen, die innerhalb des Untersuchungszeitraums an der Medizinischen Kleintierklinik mit Hyperthyreose diagnostiziert wurden oder bereits diagnostizierter Erkrankung vorstellig und mit Thyreostatika behandelt wurden. Mit Hilfe des Software-Programms Vetera wurden die Patientenakten auf verschiedene Stichworte, wie „Hyperthyreose“, „Schilddrüsenüberfunktion“, „Felimazole“, „Vidalta“ und „Carbimazol“ durchsucht, um geeignete Patienten für diese Studie zu finden. Die Patientendaten wurden dabei tabellarisch erfasst.

Patienten, bei denen die Diagnostik oder der Therapiebeginn nicht in der Klinik erfolgt war, wurden nur bei Vorhandensein der notwendigen Daten, wie Vorbericht, Laborergebnissen und Informationen zu Therapiebeginn und Medikament, mit in die Auswertung aufgenommen. Besitzer, die mit ihrem Patienten nicht mehr zu Kontrollen in der Klinik erschienen waren, wurden per Telefon kontaktiert und fehlende Daten wurden mittels standardisiertem Telefonfragebogen (siehe Anhang) erhoben.

Aus den Krankenakten wurden zunächst Signalement (Rasse, Geschlecht, Alter bei Diagnose), Begleiterkrankungen bei Diagnose, durchgeführte Diagnostik und deren Ergebnisse bei Therapiebeginn erhoben. Bezüglich der angewandten Therapie wurden die Akten auf Medikament, Dosierung (Anfangsdosis, Dosis und Häufigkeit der Dosisänderungen bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage), Nebenwirkungen der Therapie, Überlebenszeit, Todesursache und Compliance der Tabletteneingabe untersucht. Komplikationen der Hyperthyreose (kardiale oder neurologische Symptome, Schilddrüsenkarzinom) und Veränderungen von Laborwerten unter Therapie wurden erfasst.

Zur Diagnose der felines Hyperthyreose wurde in beinahe allen Fällen das Schilddrüsenhormon Thyroxin (T4) und in einigen Fällen, sollte der Verdacht der Hyperthyreose bestehen aber T4 innerhalb des Referenzbereichs sein, zusätzlich das freie Thyroxin (fT4) bestimmt. Die T4-Werte wurden bis 2009 in nmol/l, danach aber hauptsächlich in µg/dl angegeben. Zur einheitlichen Auswertung wurden nmol/l-Werte in µg/dl umgerechnet. Als Faktor zur Umrechnung wurde dabei 12,87 (1 µg/dl entspricht 12,87 nmol/l) verwendet. Die Angabe von fT4 erfolgte in ng/dl.

Sollten Patientendaten unvollständig gewesen sein, wurden die Besitzer per Telefon kontaktiert. Waren die Besitzer auch telefonisch nicht erreichbar, führte dies zum Ausschluss der Patienten.

Für die Untersuchung der Laborparameter war es notwendig, Serum und EDTA-Blut zu gewinnen. Dabei erfolgte die Entnahme von venösem Blut in der Regel durch Punktion der *Vena (V.) cephalica antebrachii* oder der *V. saphena medialis*. Zur Urinprobenentnahme wurde in der Regel eine Zystozentese durchgeführt, die ultrasonographisch gesteuert wurde.

Die Bestimmung des ionisierten Kalziums wurde im Rahmen einer Blutgasmessung vorgenommen. Die Blutgasmessung, die Messung der Serumparameter ALT, AP, Bilirubin, Albumin, Totalprotein, Harnstoff, Kreatinin, Glukose, Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphat und die Bestimmung der Bluthämatologie wurden an automatisierten Analysegeräten im Labor der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Die Bestimmung des T4- und fT4 wurde in einem Fremdlabor (Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Deutschland) durchgeführt. T4 (Referenzbereich 0,8–4,7 µg/dl) wurde mittels einer validierten Nachweismethode bestimmt (DIN EN ISO/EC 17025) Diagnostic Reagents Inc. (DRI) enzyme immunoassay (EIA) (Hitachi/Roche) (HORNEY et al., 1999). Freies Thyroxin (fT4) wurde mittels Equilibriumsanalyse und Radioimmunoassay nach dem von Peterson et al. publizierten Messverfahren gemessen (Hitachi/Roche) (PETERSON et al., 2001). Der Referenzbereich betrug 0,7–2,34 ng/dl.

Die Urinproben wurden im Labor der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mittels Teststreifen und Refraktometer (Bestimmung des Urin-spezifischen Gewichts) untersucht. Eine mikroskopische Untersuchung des Urinsedimentes wurde ebenfalls durchgeführt. Für eine bakteriologische Untersuchung des Urins wurde dieser in das Labor des Lehrstuhls für Bakteriologie und Mykologie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München gebracht.

Der Blutdruck wurde nichtinvasiv entweder mittels Doppler-Sonographie an einer der Gliedmaßen oder mit HDO-Gerät (S+B MedVet GmbH, Babenhausen) an der Schwanzbasis ermittelt. Als Normotension galt der Bereich zwischen 100 und 160 mmHg. Es wurden lediglich die Angaben des systolischen Blutdrucks ausgewertet.

3. Methoden

Die Daten aus den Krankenakten der hyperthyreoten Katzen wurden in eine standardisierte Tabelle des Datenverarbeitungsprogramms Microsoft EXCEL eingegeben. Metrische Daten wurden direkt übertragen. Um ordinale und

nominale Daten statistisch auswerten zu können, wurde ein numerischer Code für die ermittelten Daten verwendet.

3.1. Untersuchte Parameter

Die Krankenakten wurden hinsichtlich Signalement (Alter bei Diagnose, Rasse, Geschlecht, Gewicht), Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Labordiagnostik (Hämatologie, Serumbiochemie, Elektrolyte, Urinanalyse, Thyroxin (T4), freies Thyroxin (fT4)), Blutdruckmessergebnissen, angewandtes Medikament (Thiamazol (Felimazole[®]), humanmedizinisches Carbimazol (Carbimazol HM), Carbimazol retard (Vidalta[®]), Dosierung (Anfangs-, Enddosis bis zum Erreichen einer Euthyreose, Anzahl der Dosisänderungen), Zeitraum bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage, Notwendigkeit des Absetzens der Tabletten, Nebenwirkungen der Therapie, Überlebenszeit, Todesursache, Compliance bei der Tabletteneingabe und Komplikationen der Hyperthyreose untersucht. Als Komplikationen der Hyperthyreose galten kardiale oder neurologische Veränderungen, wenn letztere als Konsequenz einer Hypertension gewertet wurden und die Hypertension wahrscheinlich durch die Hyperthyreose entstanden war. Auch das Vorhandensein eines Schilddrüsenkarzinoms wurde als Komplikation gewertet.

3.1.1. Signalement

Von allen Katzen wurde, soweit angegeben, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst. Es wurden nur ganze Jahre angegeben. Weiterhin wurden das Geschlecht, die Rasse und das Gewicht notiert. Bei Rasse wurde in „europäisch Kurzhaar“ (EKH), „reinrassig“ (mit genauer Auflistung der Rassen) oder „Mix“ unterschieden. Als „Mix“ galten Katzen mit einem reinrassigen oder 2 verschieden-, aber reinrassigen Eltern. Das Gewicht zum Zeitpunkt der Diagnose wurde in Kilogramm angegeben.

3.1.2. Begleiterkrankungen

Für jede Katze wurde notiert, ob neben der vorhandenen Hyperthyreose noch eine oder mehrere weitere Erkrankungen vorhanden waren. Als Begleiterkrankung wurden Krankheiten definiert, die nicht als Folge der Hyperthyreose anzusehen waren.

3.1.3. Therapieverlauf

Im Therapieverlauf wurden Parameter untersucht, die Rückschlüsse auf eine erfolgreiche, oder nicht erfolgreiche Therapie geben. Dazu gehören die Dosisfindung zum Erreichen einer Euthyreose, der Zeitraum nach Therapiebeginn bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage, das Auftreten von Nebenwirkungen, ob ein Absetzen der Medikation erforderlich wurde, Überlebenszeit, Todesursache, Compliance bei der Tabletteneingabe und das Auftreten von Komplikationen der Hyperthyreose.

3.1.3.1. Verabreichte Thyreostatika und Dosierung

3 verschiedene Medikamente wurden zur Therapie der felines Hyperthyreose in den letzten 16 Jahren angewandt. Humanmedizinisches Carbimazol (diverse Hersteller) wurde bis 2004 eingesetzt, da bis zu diesem Zeitpunkt kein entsprechendes tiermedizinisches Medikament zugelassen war. Daher durfte humanmedizinisches Carbimazol nach § 56 AMG umgewidmet werden. Ab 2004 wurde Thiamazol (Felimazole[®]; Dechra Veterinary Products, KS) verabreicht. 2007 wurde Carbimazol in einer Retardformulierung (Vidalta[®]; MSD Tiergesundheit) zur Therapie der Hyperthyreose bei der Katze zugelassen. Ab diesem Zeitpunkt wurden hyperthyreote Katzen entweder mit Carbimazol als Retardformulierung oder Thiamazol therapiert. So konnten 3 Therapiegruppen ausgewertet werden. Sollte ein Patient mehr als eines dieser Medikamente erhalten haben (z. B. nach Therapiewechsel), wurde immer das als erstes angewandte Medikament zur Gruppenzuteilung herangezogen.

Die verabreichte Dosis wurde in Anfangs- und Enddosis unterteilt. Die Dosis wurde in verabreichte Milligramm pro Tag angegeben. Zur Berechnung der medianen Werte wurde die Gesamttagesdosis (unabhängig der auf den Tag verteilten Einzeldosen) herangezogen. Die Anfangsdosis stellte dabei die Dosis dar, mit der die Therapie begonnen wurde. Die Enddosis repräsentierte die Dosis, mit der eine Euthyreose erreicht wurde. Als euthyreote Stoffwechsellaage wurde gewertet, wenn der T4-Wert innerhalb des Referenzbereichs (0,8–4,7 µg/dl) lag und die Tiere keine Klinik mehr zeigten.

Die Anzahl der notwendigen Dosisänderungen bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage wurde ermittelt. Eine Dosisänderung wurde vorgenommen, wenn die Hyperthyreose aufgrund von klinischen Symptomen und

Laboruntersuchungen nicht gut eingestellt erschien. Da die Dosis von Thiamazol- und Carbimazolpräparaten nicht 1:1 umgerechnet werden konnte, wurde für eine bessere Vergleichbarkeit der Höhe der Enddosis aus End- und Anfangsdosis ein Faktor (Enddosis/Anfangsdosis) errechnet. Lag dieser bei „1“, waren Anfangsdosis und Enddosis gleich. Ergab dieser einen Wert „< 1“, war die Enddosis geringer als die Anfangsdosis. Wurde ein Wert „> 1“ errechnet, war die Enddosis höher als die Anfangsdosis.

3.1.3.2. Zeitraum bis zur euthyreoten Stoffwechsellage

Der Zeitraum nach Therapiestart bis zur euthyreoten Stoffwechsellage wurde in Tagen angegeben. Sollte das genaue Datum des Therapiebeginns in den Unterlagen nicht notiert sein, wurde der Tag der Tablettenabgabe als Therapiestart gewertet. Es wurden jedoch alle T4-Konzentrationen als euthyreot gewertet, die im Bereich von 0,8–4,7 µg/dl lagen, wenn auch die Entwicklung der klinischen Symptome zufriedenstellend war.

3.1.3.3. Auftreten von Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung wurde gewertet, wenn Auffälligkeiten erst nach dem Therapiebeginn auftraten und es sich hierbei um bereits aus der Literatur bekannte Probleme handelte. Dabei wurden zunächst unterteilt, ob generell eine Nebenwirkung aufgetreten war. War eine Nebenwirkung vorhanden, wurden die Nebenwirkungen kategorisiert (gastrointestinale NW (Anorexie, Erbrechen, Durchfall), Apathie, Juckreiz, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Leberenzymerrhöhung).

Bei Anämie wurde in aregenerativ (Retikulozytenzahl $< 60,0 \cdot 10^9/l$) und regenerativ (Retikulozytenzahl $> 60,0 \cdot 10^9/l$) unterschieden. Eine Anämie lag vor, wenn der Hämatokrit unter 33,0 % lag (Referenzbereich 33,0–44,0 %).

Eine verminderte Konzentration aller weißen Blutzellen unterhalb $6,0 \cdot 10^9/l$ (Referenzbereich $6,0–11,0 \cdot 10^9/l$) wurde als Leukopenie gewertet. Lag nur eine verminderte Anzahl von neutrophilen Granulozyten vor, wurde dies als Neutropenie (Werte unterhalb $3,0 \cdot 10^9/l$; Referenzbereich $3,0–11,0 \cdot 10^9/l$) erfasst.

Nach Kategorisierung der Nebenwirkungen wurde untersucht, ob es einen Unterschied in den verschiedenen Gruppen (humanmedizinisches Carbimazol, Thiamazol und Carbimazol als Retardformulierung) hinsichtlich des Auftretens

hämatologischer Nebenwirkungen (Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie), erhöhten Leberenzymen (ALT, AP) und Juckreiz gab.

Bei jedem Patienten wurde zudem notiert, ob ein Absetzen der Medikation erforderlich wurde. Die Gründe für das Absetzen der Medikamente wurden vermerkt, ebenso die Tatsache, ob keine weitere Therapie oder ein Wechsel der Therapie stattgefunden hatte. Sollte ein Wechsel aufgrund einer Nebenwirkung (NW) stattgefunden haben, wurde anschließend unterschieden, ob ein Wechsel auf ein anderes Thioharnstoffpräparat (z. B. von Vidalta[®] auf Felimazole[®]) oder ein Wechsel der Therapieform (z. B. Radiojodtherapie) stattgefunden hatte. Ein Wechsel auf ein anderes Thioharnstoffpräparat wurde bei dem Auftreten von Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen durchgeführt, da generell innerhalb einer Wirkstoffgruppe die gleichen NW zu erwarten sind.

3.1.3.4. Compliance

Der Therapieverlauf wurde auf mögliche Probleme aufgrund schlechter Mitarbeit („Compliance“) des Besitzers, aber auch der Katze, hin untersucht. Dabei wurde die Compliance des Besitzers als schlecht gewertet, wenn dieser sich nicht an das Therapieschema hielt (z. B. selbstständiges Ändern der Dosierung), oder die Applikation fehlerhaft durchführte. Sollte die Katze die Tabletten wiederholt verweigert haben, wurde die Compliance der Katze als schlecht gewertet.

3.1.3.5. Komplikationen der Hyperthyreose

Als Komplikationen wurden Krankheiten gewertet, die als Folge der bestehenden Hyperthyreose einzustufen waren. Als Folge der Hyperthyreose wurden kardiale Veränderungen, wie hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), Hypertension und neurologische Auffälligkeiten gewertet, wenn letztere als Folge einer Hypertension anzusehen waren. Eine weitere Komplikation der Hyperthyreose war die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms.

3.1.3.6. Verlauf klinischer und labordiagnostischer Parameter

Für jede Katze wurde, soweit in den Aufzeichnungen vorhanden, jeweils vor Therapie und unter Therapie die Werte aus Bluthämatologie, Differenzialblutbild (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten), Blutserumchemie (Albumin, Eiweiß, Harnstoff, Kreatinin, ALT, AP, Bilirubin, Glukose, Phosphat, Chlorid, Kalium und

Natrium), sowie ionisiertes Kalzium, T4, ggf. fT4, urinspezifisches Gewicht, Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (UPC) und Blutdruck erfasst. Es wurde zudem vermerkt, ob Harnwegsinfektionen vorhanden waren. Als Kontrollzeitpunkte wurden sowohl die erste Kontrolle (ca. 10 Tage bis 3 Wochen nach Therapiestart), als auch die Kontrollen 3 und 6 Monate nach Therapiestart gewählt. Darüber hinaus wurden auch durchgeführte Kontrollen nach einem, eineinhalb, 2 und 3 Jahren notiert. Die Daten aller Patienten zu den einzelnen Kontrollzeitpunkte wurden gruppenübergreifend miteinander verglichen und darauf untersucht, ob sich Parameter unter Therapie verändert hatten.

Daten zur Nierenfunktion und deren Entwicklung wurden, wenn möglich, bei allen 107 hyperthyreoten Katzen erfasst. Sollte eine chronische Nierenerkrankung (CNE) nach Therapiebeginn aufgetreten sein, wurde zusätzlich untersucht, ob sich diese innerhalb oder nach den ersten 3 Monaten nach Therapiestart entwickelt hatte.

In Tabelle 6 sind die Kreatininwerte zur Einteilung einer CNE aufgelistet. Zur Einteilung wurde das Klassifikationssystem der Internal Renal Interest Society (IRIS) (www.iris-kidney.org) zugrunde gelegt. Allerdings rät dieses Schema zur Einteilung chronischer Nierenerkrankungen bei Hund und Katze, eine zweimalige Kreatininmessung im zeitlichen Abstand und idealerweise auch eine Berücksichtigung des USG an. Ersteres liegt naturgemäß bei der Auswertung retrospektiver Daten nicht vor. Auch das USG wurde zur Einteilung nicht verwendet. Zum Einen war diese Information nicht bei allen Tieren vorhanden und zum Anderen kann das USG bei Hyperthyreose erniedrigt sein, so dass eine Berücksichtigung zu einer falschen Beurteilung geführt hätte. Die Einteilung in die IRIS-Stufen wurde daher anhand allein einer einmaligen Kreatinin-Messung vollzogen. Anschließend wurde untersucht, ob das Vorhandensein einer CNE Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatte.

Tabelle 6: Einteilung der Kategorien zur Einordnung einer chronischen Nierenerkrankung. Kreatininkonzentrationen in $\mu\text{mol/l}$

	IRIS stage 1	IRIS stage 2a	IRIS stage 2b	IRIS stage 3	IRIS stage 4
Kreatinin-Konzentration	≤ 140	141–169	170–250	251–440	> 440

IRIS = International renal interest society

3.1.4. Überlebenszeit

Für alle während des Studienzeitraums verstorbenen Patienten wurde die Überlebenszeit ab Therapiestart bis zum Zeitpunkt des Todes berechnet. Die Angabe erfolgte in Tagen. Die Daten wurden bis zum 01.12.2016 erhoben. Katzen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, wurden zensiert („censored“). Für den statistischen Vergleich wurden zunächst alle Patienten mitberücksichtigt und anschließend nur Patienten gewertet, deren Therapie nicht abgebrochen wurde und die bis zum Todeszeitpunkt das anfänglich ausgewählte Thioharnstoffderivat erhalten haben.

Es wurde untersucht, ob die Faktoren Körpergewicht, Alter, Rasse, Geschlecht, Höhe der T4-Konzentration bei Diagnosestellung, das Auftreten von Komplikationen und Nebenwirkungen, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen oder eine bereits zum Diagnosezeitpunkt der Hyperthyreose bestehende, oder eine sich unter Therapie erst entwickelnde Nierenerkrankung, Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatte.

3.1.5. Todesursache

Für jeden während des Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten wurde die Todesursache notiert. Dabei wurde unterteilt in „Tod aufgrund Hyperthyreose, deren Behandlung oder Komplikation“ und „Sonstige“. Dazu zählen Todesursachen, die nicht Folge der Hyperthyreose waren (z. B. Neoplasie). Zusätzlich wurde vermerkt, ob der Patient eines natürlichen Todes gestorben war oder euthanasiert werden musste.

3.2. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden aus den Patientenakten in Tabellen der Tabellensoftware Microsoft Office Excel[®] für Mac 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigten Staaten von Amerika) eingegeben. Für die statistische Auswertung wurden die zu untersuchenden Daten in das Statistikprogramm GraphPad Prism[®] 6 (Fa. GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) und das Programm Medcalc[®] 15 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) übertragen.

Die Ergebnisse der untersuchten Parameter werden zunächst deskriptiv anhand einer Spaltenstatistik („Column statistics“) angegeben. Neben dem Median wurde auch der Interquartilsabstand bestimmt. Dieser ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25). Er

lässt Rückschlüsse über die Verteilung der Daten zu. Dabei bedeutet ein geringer Interquartilsabstand, dass die Daten näher am Median liegen. Ein größerer Interquartilsabstand hingegen bedeutet, dass die Daten weit auseinander liegen. Der Interquartilsabstand ist als Streuungsmaß im Verhältnis zum Median und Mittelwert weniger anfällig für Ausreißer.

Für den Vergleich der 3 Thyreostatika hinsichtlich der metrischen Parameter: Alter bei Diagnose, T4-Wert, fT4-Wert, Startdosis pro Tag, Dosis bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage pro Tag, Zeitraum bis zur euthyreoten Stoffwechsellage und Anzahl der Dosisänderungen wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Die Auswertung der nominalen Parameter: Geschlecht, Rasse, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen, Compliance, Notwendigkeit des Absetzens der Medikation, Todesursache, Compliance, Komplikationen und Todesursache wurde mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Die Änderungen der Laborparameter unter Therapie wurden mit Hilfe des Friedman-Tests untersucht. Der Friedman-Test ist ein statistischer Test zur Untersuchung von gepaarten Stichproben auf Gleichheit des Lageparameters. Für den Vergleich von metrischen Daten von 2 Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test und beim Vergleich von ordinalen Daten der Fishers-Exact-Test angewendet. Zur Auswertung der Überlebenszeit von 2 oder mehr Gruppen wurde eine Kaplan-Meier-Kurve angefertigt. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse von $p \leq 0,05$ gewertet.

IV. ERGEBNISSE

1. Beschreibung der Gesamtpopulation

Insgesamt wurden Daten von 107 hyperthyreoten Katzen ausgewertet. Bezüglich Diagnostik wurde zunächst betrachtet mit welcher Untersuchungsmethode die Diagnose „Hyperthyreose“ gestellt wurde. Dabei ist in der Regel der T4- oder selten der fT4-Wert ermittelt worden. Bei manchen Tieren (siehe unten) wurden beide Werte zur Diagnostik herangezogen. Bei 9 Tieren war das Messverfahren bekannt und der gemessene Wert lag über dem Referenzbereich, jedoch konnte der genaue Wert retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. Bei 3 weiteren Katzen war das Verfahren zwar bekannt, es lag aber kein Wert vor (z.B. Bestimmung des T4-Wertes durch Haustierarzt). Sollte für den Laborwert eine Angabe von „größer als“ (>) vor dem gemessenen Wert angegeben worden sein, wurde für die statistische Auswertung eine Stelle hinter dem Komma hinzugerechnet (z. B. > 13 µg/dl wurde als 13,1 µg/dl angegeben). Die gemessenen T4-Werte wurden in µg/dl angegeben. Wenn der Laborwert in nmol/l notiert war, wurde dieser durch den Faktor 12,87 geteilt und so in µg/dl umgerechnet. Bei den Bestimmungen des fT4 erfolgten die Angaben bezüglich der Einheit immer in ng/dl. Bei 7 Katzen wurde nur anhand des fT4-Wertes die Diagnose „Hyperthyreose“ gestellt. Dabei war bei einer Katze ausschließlich fT4 zur Diagnose getestet worden. Bei den restlichen 6 Katzen wurde zuerst T4 bestimmt, welches bis auf eine Ausnahme (1,9 µg/dl) in der oberen Hälfte des Referenzbereiches (Werte betragen 2,5–3,7 µg/dl) lag. Es wurde somit fT4 als zweiter diagnostischer Test eingeleitet und bei einer erhöhten Serumkonzentration die Diagnose Hyperthyreose gestellt. Bei insgesamt 96 Tieren wurde der T4-Wert bestimmt. Für 10 Katzen konnte die Diagnose sowohl durch ein erhöhtes T4, als auch durch ein erhöhtes fT4 gestellt werden. Bei 2 Katzen wurde zur Diagnostik vom Haustierarzt der T4-Wert ermittelt, bei 1 Katze fT4. Der genaue Wert lag jedoch bei Vorstellung in der Medizinischen Kleintierklinik nicht vor und war somit unbekannt. Bei 8 Katzen wurde T4 nach einer anderen Nachweismethode in nmol/l bestimmt. T4-Werte waren demnach über dem Referenzbereich. Nach Umrechnung in µg/dl ergaben sich Werte innerhalb des Referenzbereichs der aktuellen Nachweismethode. Eine Übersicht der Werte ist in Tabelle 7 aufgeführt.

Von insgesamt 71 Katzen, bei denen die Medikation im Laufe der Therapie nicht abgesetzt oder gewechselt wurde, lagen Informationen zur Überlebenszeit vor. 2 Katzen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Von 34 Katzen lagen entweder keine Informationen vor oder die Medikation musste abgesetzt oder gewechselt werden. Es wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 3) angefertigt. Katzen, die zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch am Leben waren, wurden zensiert („censored“). Die mediane Überlebenszeit von allen Tieren, also ungeachtet der Therapiegruppen, lag bei median 498 Tage. Dabei waren 71 der 107 Katzen verstorben und 2 noch am Leben.

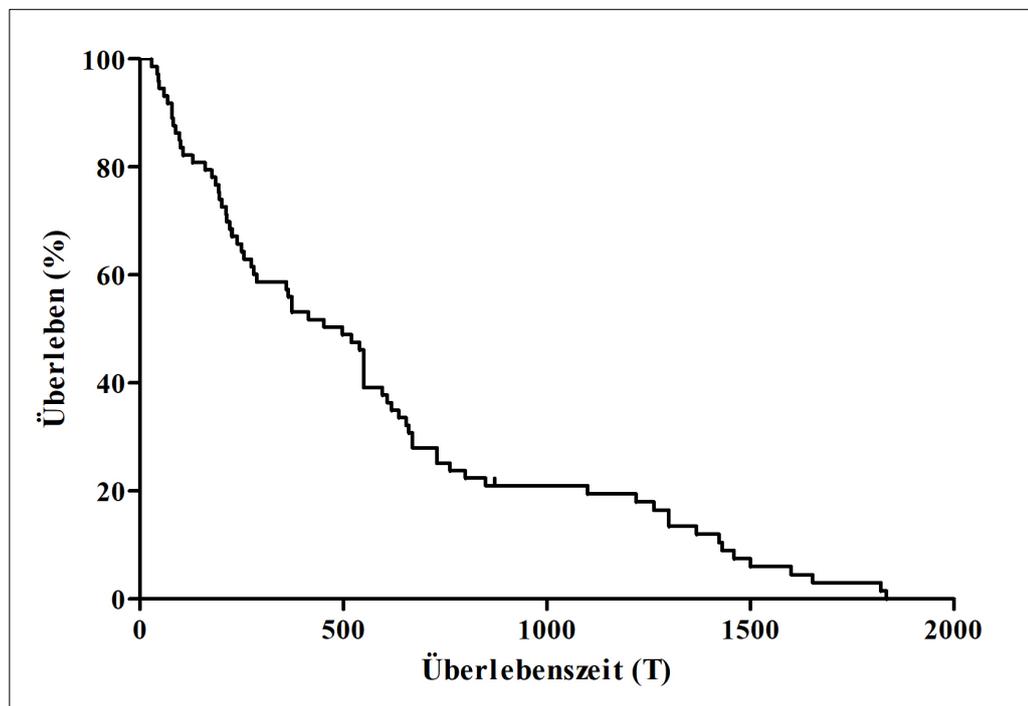


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu den Überlebenszeiten der gesamten Patienten. Mediane Überlebenszeit in Tagen: 489.

Nach Therapiestart wurden sowohl das Datum und die Laborergebnisse der einzelnen Kontrollzeitpunkte notiert. Dabei wurden die Daten in „Erste Kontrolle“, „Kontrolle 3 Monate nach Therapiestart“, „Kontrolle 6 Monate nach Therapiestart“, „Kontrolle 1 Jahr nach Therapiestart“, „Kontrolle 2 Jahre nach Therapiestart“ und „Kontrolle 3 Jahre nach Therapiestart“ eingeteilt. Zur ersten Kontrolle nach Therapiestart, welche in der Regel nach 10 Tagen bis 3 Wochen stattfand, wurden insgesamt 72 Katzen (67,3 %) vorgestellt. 3 Monate nach Therapiebeginn waren es 36 Katzen (33,6 %), 6 Monate nach Therapiebeginn

waren es ebenfalls 36 Katzen (33,6 %). 1 Jahr nach Therapiestart waren noch 29 Katzen (27,1 %), 2 Jahre nach Therapiestart 13 (12,1 %) und 3 Jahre nach Therapiebeginn nur noch 7 Katzen (6,5 %) zu Kontrollen vorstellig. Der Beobachtungszeitraum aller Katzen lag bei median 550 Tagen mit einer Spanne von 29 bis 5196 Tagen.

Die Patienten wurden, abhängig davon, welches Medikament sie zur Therapie der Hyperthyreose erhalten haben, in 3 verschiedene Therapiegruppen eingeteilt. 21 Katzen erhielten den Wirkstoff Carbimazol HM, 61 Katzen Thiamazol (Felimazole[®]; Dechra Veterinary Products, KS), und 25 Katzen das Präparat Carbimazol retard (Vidalta[®]; Intervet Deutschland GmbH, ein Unternehmen der MSD-Tiergesundheit, Unterschleißheim, Deutschland).

2. Einflussnehmende Parameter

2.1. Signalement

Das Signalement der behandelten Katzen (Rasse, Alter, Geschlecht) wurde zunächst in der Gesamtheit untersucht. Anschließend wurde ausgewertet, ob diese Parameter einen Einfluss auf die Überlebenszeit hatten und ob es Unterschiede in den einzelnen Therapiegruppen gab. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

2.1.1. Rasse

Bei der Auswertung des Signalements wurde unter anderem die Rasse der behandelten Katzen betrachtet. Dabei wurden zunächst alle Katzen als Gesamtheit beschrieben, der Einfluss der Rasse auf die Überlebenszeit und schließlich auf Unterschiede zwischen den Therapiegruppen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

2.1.1.1. Gesamtpopulation

Der Großteil (89,7 %) der therapierten Katzen waren Europäisch-Kurzhaar-Katzen (EKH) (96/107), gefolgt von 6,5 % Reinrassigen (7/107) und 3,7 % Mischlingen (4/107). Unter den reinrassigen Tieren waren 2 norwegische Waldkatzen, eine Ragdoll, eine Maine Coon, 2 Perser und eine Birma.

2.1.1.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Es wurden die Überlebenszeiten von Katzen der Rasse EKH mit Katzen anderer Rassen (Reinrassige und Rassemischlingen) verglichen. Dabei war die mediane Überlebenszeit von Katzen der Rasse EKH 450 Tage (79 Katzen tot, 3 „censored“, 14 lost to follow up), die der anderen Rassen median 420 Tage (7 Katzen tot, 4 lost to follow up). Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,539$) der Überlebenszeiten festgestellt werden.

2.1.1.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In den Therapiegruppen Carbimazol HM, Felimazole[®] und Vidalta[®] wurden die Rassen unterteilt in „EKH“ und „andere“. Dabei waren 17/21 Katzen der Gruppe Carbimazol HM, 56/61 der Gruppe Felimazole[®] und 23/25 der Gruppe Vidalta[®] EKH-Katzen. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,337$) in der Verteilung der Rassen auf die Therapiegruppen.

2.1.2. Alter

Das Alter bei Diagnosezeitpunkt wurde für jede Katze bestimmt. Im Folgenden wird das Alter der Gesamtpopulation, der Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit und die Unterschiede in den Therapiegruppen beschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

2.1.2.1. Gesamtpopulation

Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 14 Jahre. Dabei waren 51 Katzen jünger (4–13 Jahre) und 56 gleich oder älter als 14 Jahre (14–20 Jahre).

2.1.2.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit von Patienten, die bei Diagnosestellung der Hyperthyreose jünger als 14 Jahre alt waren (39 tot, 1 „censored“), betrug 550 Tage. Patienten, die bei Diagnosestellung 14 Jahre oder älter waren (47 tot, 2 „censored“), hatten eine mediane Überlebenszeit von 425 Tagen. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,038$) zwischen beiden Altersgruppen.

2.1.2.3. Unterschiede in den Therapiegruppen

In der Gruppe Carbimazol HM betrug das mediane Alter 13 Jahre (4–18 Jahre), in der Gruppe Felimazole 14 Jahre (6–19 Jahre) und in der Gruppe Vidalta[®] 15 Jahre (10–20 Jahre). Im Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,164$) festgestellt werden.

2.1.3. Geschlecht

Der letzte Punkt der Untersuchung des Signalements war die Verteilung der Geschlechter in der Gesamtpopulation und in den einzelnen Therapiegruppen. Auch hier wurde untersucht, ob ein Einfluss auf die Überlebenszeit bestand. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

2.1.3.1. Gesamtpopulation

57/107 Katzen (53,3 %) waren weiblich, wovon 55 Katzen kastriert und 2 Katzen intakt waren. 50/107 Katzen (46,7 %) waren männlich, davon waren 49 kastrierte und eine intakte.

2.1.3.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit der weiblichen Tiere betrug 374 Tage (46 tot, 3 „censored“, 8 lost to follow up), die der männlichen 545 Tage (40 tot, 10 lost to follow up). Der Vergleich der Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,952$).

2.1.3.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In der Gruppe Carbimazol HM waren 8/21 Katzen (38,1 %) weiblich und 13/21 (61,9 %) männlich. Bei Felimazole[®] waren 32/61 (52,5 %) weiblich und 29/61 (47,5 %) männlich. In der Gruppe Vidalta[®] waren 17/25 weibliche (68,0 %) und 13/25 (32,0 %) männliche Katzen. Im Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,126$) festgestellt werden.

Tabelle 7: Column statistics für Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht, T4 zum Diagnosezeitpunkt, T4 bei Erreichen euthyreoter Stoffwechsellaage, fT4 bei Diagnose, Startdosis, Anzahl der Dosisänderungen und Dosis bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage. Der Gruppenvergleich wurde mittels Kruskal-Wallis-Test (Alter, Gewicht, T4 Diagnose, T4 Euthyrose, Startdosis, fT4 Diagnose, Dosis Euthyrose, Dosisänderungen, Zeitraum bis euthyreot) und Chi-square-Test (Geschlecht, Rasse, Faktor Medikation) durchgeführt.

	Alle Katzen	Gruppe 1 Carbimazol HM	Gruppe 2 Felimazole®	Gruppe 3 Vidalta®	Gruppenvergleich
Alter (Jahren)	Median = 14 Spanne = 4–20 IQR: 4 n = 107	Median = 13 Spanne = 4–18 IQR: 4 n = 21	Median = 14 Spanne = 6–19 IQR: 3 n = 61	Mean = 15 Spanne = 10–20 IQR: 3 n = 25	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns
Geschlecht % männlich	46.7 n = 50/107	61.9 n = 13/21	47.5 n = 29/61	32.0 n = 8/25	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns
Rasse (% EKH)	89.7 n = 96/107	81.0 n = 17/21	91.8 n = 56/61	92.0 n = 23/25	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns

	Alle Katzen	Gruppe 1 Carbimazol HM	Gruppe 2 Felimazole®	Gruppe 3 Vidalta®	Gruppenvergleich
Gewicht (kg)	Median = 3,5 Spanne = 1,6–8,0 IQR: 1,5 n = 92	Median = 4 Spanne = 2,4–6,7 IQR: 2 n = 16	Median = 3,5 Spanne = 1,8–8,0 IQR: 1,65 n = 54	Median = 3,45 Spanne = 1,6–6,6 IQR: 1,4 n = 22	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns
T4 bei Diagnose (µg/dL)	Median = 8,5 Spanne = 1,9–24,9 IQR: 6,1 n = 96	Median = 9,1 Spanne = 3,7–24,9 IQR: 7,1 n = 21	Median = 8,4 Spanne = 1,9–24,1 IQR: 6,2 n = 52	Median = 7,7 Spanne = 3,1–24,1 IQR: 6,7 n = 23	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns
T4 bei Euthyrese (µg/dl)	Median = 2,2 Spanne = 0,9–4,5 IQR: 1,7 n = 63	Median = 2,16 Spanne = 0,9–4,3 IQR: 1,3 n = 15	Median = 2,3 Spanne = 0,9–4,5 IQR: 1,7 n = 37	Median = 2,1 Spanne = 1,0–4,5 IQR: 1,9 n = 17	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns

	Alle Katzen	Gruppe 1 Carbimazol HM	Gruppe 2 Felimazole®	Gruppe 3 Vidalta®	Gruppenvergleich
fT4 bei Diagnose (ng/dL)	Median = 4,2 Spanne = 2,5–11,2 IQR: 5,5 n = 15	Wert: 2,6 n = 1	Median = 5,4 Spanne = 2,5–11,2 IQR: 5,3 n = 10	Median = 3,3 Spanne = 2,6–10,0 IQR: 1,9 n = 4	nicht durchgeführt
Startdosis (mg)	Median = 5,0 Spanne = 2,5–15,0 IQR: 5,0 n = 107	Median = 5,0 Spanne = 2,5–10,0 IQR: 5,0 n = 21	Median = 5,0 Spanne = 2,5–10,0 IQR: 0 n = 61	Median = 10,0 Spanne = 10,0–15,0 IQR: 0 n = 25	P 1 vs 2: < 0,01 P 1 vs 3: < 0,001 P 2 vs 3: < 0,001
Dosis bei Euthyrese (mg/Tag)	Median = 5,0 Spanne = 2,5–15,0 IQR: 5,0 n = 70	Median = 5,0 Spanne = 5,0–10,0 IQR: 5,0 n = 15	Median = 5,0 Spanne = 2,5–10,0 IQR: 0 n = 38	Median = 10,0 Spanne = 10,0–15,0 IQR: 0 n = 17	P 1 vs 2: < 0,05 P 1 vs 3: < 0,05 P 2 vs 3: < 0,001

	Alle Katzen	Gruppe 1 Carbimazol HM	Gruppe 2 Felimazole®	Gruppe 3 Vidalta®	Gruppenvergleich
Dosisänderungen	Median = 0 Spanne = 0-3 IQR: 1 n = 70	Median = 0 Spanne = 0-1 IQR: 0 n = 15	Median = 0 Spanne = 0-3 IQR: 1 n = 38	Median = 0 Spanne = 0-1 IQR: 0 n = 17	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns
Faktor Medikation	Median = 1,0 Spanne = 0,3-2,0 IQR: 0 n = 70	Median = 1,0 Spanne = 0,5-2,0 IQR: 0 n = 15	Median = 1,0 Spanne = 0,3-2,0 IQR: 0 n = 38	Median = 1,0 Spanne = 0,7-1,5 IQR: 0 n = 17	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns
Zeitraum bis euthyreot (Tage)	Median = 28 Spanne = 7-244 IQR: 24 n = 64	Median = 25 Spanne = 7-62 IQR: 29 n = 16	Median = 30 Spanne = 13-244 IQR: 43 n = 35	Median = 28 Spanne = 9-52 IQR: 11 n = 13	P 1 vs 2: ns P 1 vs 3: ns P 2 vs 3: ns

IQR = Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); n = Anzahl; ns = nicht signifikant

2.2. Begleiterkrankungen

Unabhängig der vorhandenen Hyperthyreose wiesen einige Katzen noch weitere Erkrankungen auf. Im Folgenden werden die vorhandenen Begleiterkrankungen in der Gesamtpopulation, der Einfluss auf die Überlebenszeit und Unterschiede in den Therapiegruppen beschrieben.

2.2.1. Gesamtpopulation

Von den insgesamt 107 Patienten litten 76 (71,0 %) Katzen unter einer weiteren Erkrankung. Das Spektrum und die Häufigkeit der einzelnen Begleiterkrankungen sind in Tabelle 8 aufgeführt. Bezüglich des Auftretens chronischer Nierenerkrankungen (CNE) wird explizit im Punkt 2.3.6.10. eingegangen.

2.2.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit der Katzen mit Begleiterkrankungen betrug 374 Tage (66 tot, 1 „censored“, 9 lost to follow up), die der Katzen ohne Begleiterkrankungen 619 Tage (20 tot, 2 „censored“, 9 lost to follow up). Im Vergleich der medianen Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,191$) festgestellt werden.

2.2.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In der Gruppe Carbimazol HM waren von 15 Patienten genügend Daten zur Auswertung von Begleiterkrankungen vorhanden. Davon hatten 14/15 Katzen (93,3 %) eine Begleiterkrankung. In der Gruppe Felimazole[®] gab es Informationen von 56 Patienten, 46 dieser Katzen (82,1 %) zeigten eine Begleiterkrankung. In der Gruppe Vidalta[®] waren von 22 Katzen ausreichend Datenmaterial vorhanden, davon zeigten 16 (72,7 %) eine Begleiterkrankung. Im Chi-Square-Test ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,037$).

Tabelle 8: Anzahl der aufgetretenen Begleiterkrankungen bei den untersuchten Katzen. Erkrankungen traten einzeln oder in Kombination auf.

Begleiterkrankung	Anzahl Katzen
Keine Begleiterkrankung	17
CNE ⁴ (vor Therapiebeginn)	12
Neoplasie (außer Schilddrüsenadenom/-karzinom)	23 7 Lymphom 4 Fibrosarkom 1 Adenokarzinom 1 Oligodendrogliom 10 nicht weiter abgeklärt*
Gastrointestinale Erkrankung	21 6 Pankreatitis 6 IBD ¹ 2 chron. EB ² unbekannter Genese 4 chronischen DF ³ 1 Megacolon 2 Cholangiohepatitis
Erkrankung der Harnorgane (außer CNE ⁴)	4 2 untere Harnwegserkrankung 2 Nierensteine
Respiratorische Erkrankung	8 6 Katzenschnupfen 2 felines Asthma
Kardiale Erkrankung	1 Mitralinsuffizienz
Endokrinologische Erkrankung (außer Hyperthyreose)	3 Diabetes mellitus
Neurologische Erkrankung	2 Diagnose nicht bekannt
Ophthalmologische Erkrankung	1 Diagnose nicht bekannt
Infektionskrankheit	1 FIV ⁵

IBD¹: inflammatory bowel disease, EB²: Erbrechen, DF³: Durchfall, CNE⁴: chronische Nierenerkrankung, FIV⁵: Felines Immunschwäche-Virus; *laut Bildgebung bestand der hochgradige Verdacht auf eine Neoplasie, es lag aber keine (diagnostische) Histologie und/oder Zytologie vor.

2.3. Therapieverlauf

Nach Therapiebeginn wurden diverse Parameter und deren Einfluss auf die Überlebenszeit und Unterschiede zwischen den Therapiegruppen betrachtet. Diese Parameter werden im Folgenden einzeln beschrieben.

2.3.1. Verabreichte Thyreostatika und Dosis

Wie bereits beschrieben, wurden die 107 hyperthyreoten Katzen dieser Studie mit einem oder mehreren der drei Thyreostatika Carbimazol HM, Felimazole[®] und Vidalta[®] therapiert. Im Folgenden wird auf die Startdosis der Medikation und der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Überlebenszeit eingegangen.

2.3.1.1. Gesamtpopulation

Eine Auswertung der Dosis der Gesamtpopulation wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Dosisprotokolle der verschiedenen Medikamente ist eine Gesamtbetrachtung als nicht sinnvoll zu betrachten.

2.3.1.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Von insgesamt 71 Katzen, bei denen die Medikation im Laufe der Therapie nicht abgesetzt oder gewechselt wurde, lagen Informationen zur Überlebenszeit vor. 3 Katzen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Von den restlichen 33 Katzen lagen entweder keine Informationen vor oder die Medikation musste abgesetzt oder gewechselt werden. Katzen, die zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch am Leben waren, wurden zensiert („censored“). Die medianen Überlebenszeiten waren 524 Tage für Carbimazol HM, 540 Tage für Felimazole[®] und 365 Tage für Vidalta[®]. Es wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 4) angefertigt. Es war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten in den einzelnen Therapiegruppen vorhanden ($p = 0,375$).

In der Gruppe Carbimazol HM waren 15/21 Katzen (71,4 %) verstorben, 6 Katzen galten als „lost to follow up“ und wurden somit zensiert. Für Felimazole[®] konnte von 47/61 Katzen (77,0 %) die Überlebenszeit errechnet werden, die restlichen Katzen galten als lost-to-follow-up. Bei Vidalta[®] waren 10/25 (40,0 %) verstorben. 3 Katzen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben und wurden somit zensiert. 12 galten als lost-to-follow-up.

2.3.1.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 3 Gruppen, je nachdem welches Thyreostatikum zur Therapie verwendet wurde. 21 Katzen erhielten Carbimazol HM, 61 Katzen Thiamazol (Felimazole[®]) und 25 Katzen Carbimazol in einer Retardformulierung (Vidalta[®]).

Von den 61 Tieren, die mit Felimazole[®] behandelt wurden, wurde bei insgesamt 5 Tieren ein Wechsel zu einem anderen Medikament vollzogen. Gründe dafür waren zum Einen Auftreten von Nebenwirkungen bei insgesamt 3 Katzen, die Bevorzugung zur einmal täglichen Gabe bei 1 Katze und die geringeren Kosten eines anderen Präparates bei 1 weiteren Katze.

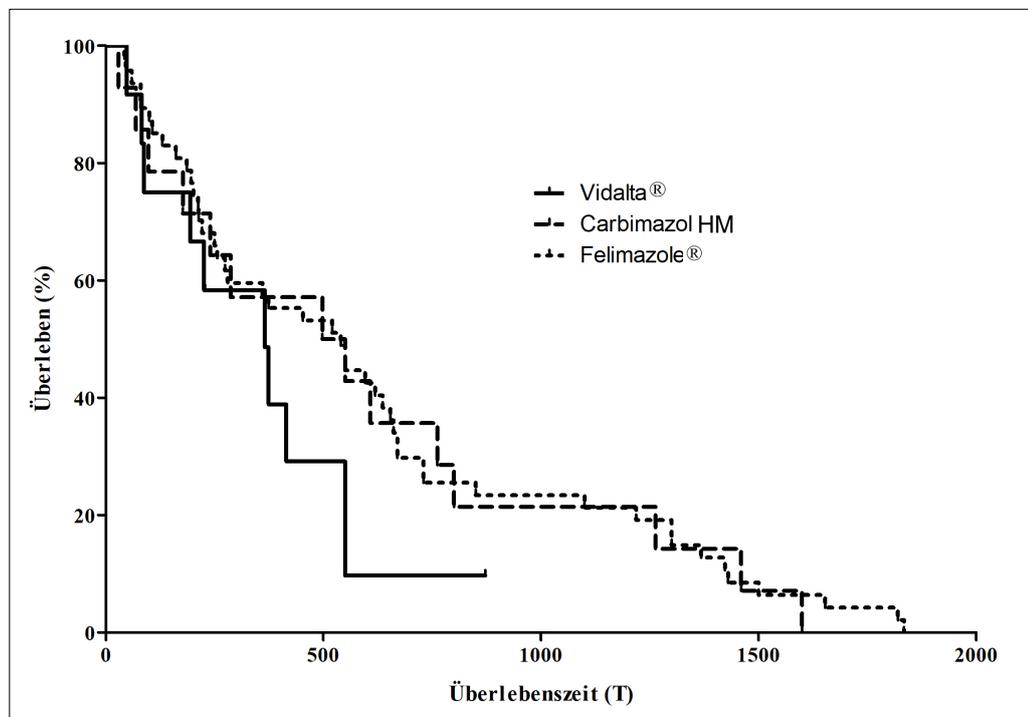


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu den Überlebenszeiten in den einzelnen Therapiegruppen. Mediane Überlebenszeit in Tagen: 525 für Carbimazol HM, 540 Felimazole[®], 365 Vidalta[®].

Dabei wurde bei 2 Katzen auf Vidalta[®] und bei 3 auf Carbimazol HM gewechselt. Bei Vidalta[®] erfolgte bei 4 Katzen ein Wechsel zu Felimazole[®]. Gründe hierfür waren das Auftreten von Nebenwirkungen bei 1 Katze, Wechsel durch Haustierarzt aus unbekanntem Gründen bei 1 weiteren und eine schlechtere Dosierbarkeit bei 2 Katzen. In der Gruppe von Carbimazol HM wurde bei 1 Katze aus unbekanntem Gründen ein Wechsel zu Felimazole[®] vollzogen. Ein Überblick über die Anzahl der Medikamentenwechsel ist in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Anzahl erfolgter Medikamentenwechsel in den verschiedenen Therapiegruppen.

	Carbimazol HM	Felimazole [®]	Vidalta [®]
Wechsel zu Carbimazol HM	%	3	0
Wechsel zu Felimazole [®]	1	%	4
Wechsel zu Vidalta [®]	0	2	%

Bezüglich Startdosis empfiehlt der Hersteller Dechra für Felimazole[®] eine Dosis von 2,5 mg zweimal täglich. Für Vidalta[®] gibt der Hersteller MSD, je nach Höhe des T4-Werts, eine Startdosis von 10 mg (T4-Werte bis 7,7 µg/dl) oder 15 mg (T4-Werte > 7,7 µg/dl) an. Da es für Carbimazol HM keine tiermedizinische Zulassung gibt, gibt es keine allgemeine Empfehlung bezüglich der Startdosis.

Die Startdosis wurde bei allen Tieren in Milligramm (mg) pro Tag angegeben. Des Weiteren wurde aufgenommen, ob die Dosis auf einmal oder mehrmals täglich aufgeteilt gegeben wurde. Für die Berechnung des Medianwertes und des statistischen Vergleichs wurde die Gesamttagesdosis herangezogen. Eine Übersicht über die Ergebnisse des Vergleichs der Startdosen ist in Tabelle 7 aufgeführt, Tabelle 10 gibt einen Überblick über die medianen Tagesdosen in den verschiedenen Therapiegruppen. Erwartungsgemäß bestanden statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Anfangsdosis zwischen den Gruppen (p-Werte siehe Tabelle 7).

Tabelle 10: Mediane Tagesdosen in mg/Tag und Verteilung der Patienten auf ein-/mehrmals tägliche Gaben in den 3 Therapiegruppen.

	Carbimazol HM	Felimazole [®]	Vidalta [®]
mediane Dosis in mg/Tag (Spanne)	5 mg (2,5–10 mg)	5 mg (2,5–10 mg)	10 mg (10–15 mg)
Dosierung exakt mit Anzahl der Katzen	2,5 mg BID: 9 2,5 mg SID: 1 5 mg SID: 3 5 mg BID: 9	2,5 mg BID: 37 2,5 mg SID: 14 5 mg SID: 8 5 mg BID: 2	10 mg SID: 21 15 mg SID: 4

BID: bis in die (zweimal täglich); SID: semel in die (einmal täglich)

2.3.2. Zeitraum bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage und Einstellbarkeit

Der Zeitraum ab Therapiebeginn bis zu dem Kontrolltermin, an dem der T4-Wert im Referenzbereich lag, wurde in Tagen angegeben. Die erste Kontrolle wurde 10–21 Tage nach Therapiebeginn durchgeführt. Die hier ermittelten Werte lassen die Beurteilung zu, ab welchem Tag die Katzen spätestens euthyreot waren (da sie möglicherweise schon in den Tagen zuvor euthyreot waren, aber noch nicht getestet wurden). Es wurde auch untersucht, wie die Dosis bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage war und wie oft diese bis zu diesem Zeitpunkt gewechselt werden musste. Diese Ergebnisse sind im Gruppenvergleich aufgeführt.

2.3.2.1. Gesamtpopulation

Bei insgesamt 64 Katzen konnte der Zeitraum nach Therapiebeginn bis zur euthyreoten Stoffwechsellaage errechnet werden. Der Zeitraum betrug median 28 Tage mit einer Spanne von 7–244 Tagen.

Eine Dosisanpassung im Verlauf der Therapie fand immer dann statt, wenn der gemessene T4-Wert über oder unter dem gewünschten Bereich (0,8–4,7 µg/dl) lag, das Tier klinische Symptome einer Hyperthyreose zeigte oder die Dosis aus sonstigen Gründen angeglichen werden musste (z. B. rapide Verschlechterung der Nierenwerte). Bei der Einstellung der felines Hyperthyreose wird empfohlen, einen T4-Wert im unteren Referenzbereich zu erzielen. Lag der T4-Wert eines Patienten im oberen Referenzbereich und war dieser Patient aber gleichzeitig klinisch gut eingestellt, wurde auf eine Dosisanpassung zunächst verzichtet. Median musste die Dosis bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage der Patienten nicht gewechselt werden. Die häufigste Anzahl der Dosisänderungen war dreimal (n = 1). Auf die Angabe der Medikamentendosis der Gesamtpopulation wurde aufgrund der Unterschiede der jeweils verabreichten Medikation verzichtet.

2.3.2.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Zur Beurteilung des Einflusses auf die Überlebenszeit wurden 2 Gruppen gebildet. Dabei wurden die Überlebenszeiten von Katzen, die innerhalb von 28 Tagen nach Therapiestart eine euthyreote Stoffwechsellaage erreichten, mit den Überlebenszeiten von Katzen, die länger als 28 Tage brauchten, um euthyreot zu

werden, verglichen. Katzen mit euthyreoter Stoffwechsellage innerhalb der ersten 28 Tage nach Therapiestart hatten eine mediane Überlebenszeit von 415 Tage (31 tot, 1 „censored“). Über 28 Tage lag die mediane Überlebenszeit bei 524 Tage (22 tot). Der Vergleich mittels Kaplan-Meyer-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,759$)

2.3.2.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

Der mediane Zeitraum bis Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage betrug bei Carbimazol HM 25 Tage, bei Felimazole[®] 30 Tage und bei Vidalta[®] 28 Tage. Der Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test ergab keinen signifikanten Unterschied. Eine Übersicht dieser Ergebnisse ist in Tabelle 7 aufgezeigt.

Die Dosis in den Therapiegruppen bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage wurde ebenfalls in mg pro Tag angegeben. Die Einteilung ist aber in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Anzahl der Patienten und Dosis bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage.

	Anzahl Katzen¹ (Prozent)	Median (Spanne)	Dosierung exakt mit Anzahl der Katzen	IQA ($Q_{0,75}-Q_{0,25}$)
Carbimazol HM	15 (71,4 %)	5 mg (5–10)	2,5 mg BID: 6 5 mg BID: 8 5 mg SID ⁵ : 1	5 mg (10 mg-5 mg)
Felimazole [®]	38 (62,3 %)	5 mg (2,5–10)	1,25 mg BID: 1 2,5 mg SID: 6 2,5 mg BID: 23 5 mg SID: 5 5 mg BID: 1 5 - 2,5 mg EOD: 2	0 mg (5 mg-5 mg)
Vidalta [®]	17 (68,0 %)	10 mg (10–15)	10 mg SID: 14 15 mg SID: 3	5 mg (15 mg-10 mg)

¹Anzahl der Katzen, die euthyreote Stoffwechsellage erreichten; IQA: Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); Q: Quartil; BID: bis in die (zweimal täglich); SID: semel in die (einmal täglich); EOD: every other day (jeden zweiten Tag)

Für insgesamt 6 Katzen der Gruppe Carbimazol HM konnte keine Dosis bei euthyreoter Stoffwechsellage ermittelt werden. Bei 1 Katze fand bereits zu Anfang der Therapie ein Wechsel zu Felimazole[®] statt, bei 1 weiteren Katzen musste die Medikation aufgrund aufgetretener Nebenwirkung abgesetzt werden. Bei 2 Katzen fanden keine Kontrollen statt und bei 2 weiteren Katzen wurde nur eine Kontrolle durchgeführt, wo der T4-Wert über dem Referenzbereich lag.

In der Gruppe Felimazole[®] konnte bei 23 Katzen keine euthyreote Stoffwechsellage notiert werden. Dabei musste bei 4 Katzen die Medikation aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden. 3 weitere Katzen waren bei allen Kontrollen immer hyperthyreot trotz Therapie und 1 Katze war hypothyreot. Bei 15 Katzen lagen keine Kontrollen vor oder diese wurden vom Haustierarzt durchgeführt.

Von den ursprünglich 25 Katzen aus der Gruppe Vidalta[®] konnte bei 2 Katzen keine Enddosis ermittelt werden, da die Tabletten vor Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden mussten. Bei 2 weiteren fanden keine Kontrollen statt, bei 1 fanden Kontrollen beim Haustierarzt statt und bei 2 Katzen war der T4-Wert bei Kontrollen unterhalb des Referenzbereichs. Bei 1 Katze fand ein Therapiewechsel vor Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage statt.

Beim Vergleich der medianen Dosierungen bei euthyreoter Stoffwechsellage zwischen den Gruppen bestanden Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test zwischen Felimazole[®] und Vidalta[®] ($p < 0,001$). Zwischen den anderen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Eine Übersicht dieser Ergebnisse ist in Tabelle 7 aufgezeigt.

Um die Dosierung bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage unter den Gruppen besser miteinander vergleichen zu können, wurde ausgewertet, ob die Dosis an Thyreostatika bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage gleich geblieben war, sie reduziert wurde oder ob sie erhöht werden musste. Um diese Daten unabhängig vom durchgeführten Therapieregime auswerten zu können, wurde für jeden Patienten ein Faktor (Enddosis/Anfangsdosis) angegeben. Betrug dieser ≤ 1 , blieb die Dosis gleich oder wurde erniedrigt. Betrug dieser > 1 , wurde die Dosis erhöht. Im Chi-Quadrat-Test bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,798$) zwischen den Gruppen. Eine Auflistung der

Daten bezüglich „Faktor Medikation“ sind in Tabelle 7 zu finden.

Median musste die Dosis bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage in den einzelnen Therapiegruppen, sowohl bei Carbimazol HM, bei Felimazole[®] als auch bei Vidalta[®], nicht geändert werden. Zwischen den Gruppen Carbimazol HM, Felimazole[®] und Vidalta[®] ergab sich demnach nach Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis kein signifikanter Unterschied ($p = 0,112$). Eine Übersicht dieser Ergebnisse ist in Tabelle 7 aufgezeigt. In der Gruppe Carbimazol HM war die Enddosis bei 12 Katzen (12/15; 80,0 %), bei Felimazole[®] bei 24 Katzen (24/38; 63,2 %) und bei Vidalta[®] bei 14 Katzen (14/17; 82,4 %) gleich der Startdosis geblieben. Bei Carbimazol HM musste bei 3 Katzen die Dosis reduziert werden und bei 1 erhöht. Bei Felimazole[®] wurde bei 3 Katzen die Dosis reduziert und bei 3 Katzen erhöht. Bei Vidalta[®] wurde bei 1 Katze die Dosis reduziert, bei 2 erhöht.

2.3.3. Nebenwirkungen der Therapie

Im Laufe der Therapie wurden diverse Nebenwirkungen beobachtet. Pro Katze konnten dabei auch mehrere Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen in dieser Studie waren gastrointestinale (Erbrechen, Durchfall, Anorexie), dermatologische (Juckreiz, faziale Exkorationen), hämatologische Nebenwirkungen (Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie) und Erhöhung der Leberenzyme.

2.3.3.1. Gesamtpopulation

Insgesamt zeigten 35/107 (32,7 %) der therapierten Katzen Nebenwirkungen. Dabei hatten 12 Katzen mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig. Das genaue Spektrum und Details der Nebenwirkungen sind unter 2.3.3.3. beschrieben.

2.3.3.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit von Patienten, die eine Nebenwirkung durch die Therapie mit Thioharnstoffderivaten zeigten (23 tot, 2 „censored“, 10 lost to follow up) betrug 360 Tage. Patienten, die keine Nebenwirkungen erlitten (63 tot, 1 „censored“, 8 lost to follow up), hatten eine mediane Überlebenszeit von 498 Tagen. Die Kaplan-Meier-Analyse konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen ($p = 0,639$).

2.3.3.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In der Gruppe von Vidalta[®] hatten 10/25 Katzen Nebenwirkungen (40,0 %), wovon 4 Katzen mehr als nur eine Nebenwirkung zeigten. Für Carbimazol HM waren es 6/21 (28,6 %) Tiere, wovon 4/6 Katzen je 2 verschiedenen Nebenwirkungen hatten. Bei Felimazole[®] waren 19/61 (31,1 %) Katzen betroffen, wovon 4 Katzen 2 Nebenwirkungen zeigten. Nach Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Auftreten von Nebenwirkungen allgemein. Das Spektrum der aufgetretenen Nebenwirkungen ist in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Anzahl und Spektrum der aufgetretenen Nebenwirkungen in den verschiedenen Therapiegruppen

	Carbimazol HM	Felimazole[®]	Vidalta[®]
Gastrointestinal (Anorexie, Erbrechen, Durchfall)	5/21 (23,8 %)	13/61 (21,3 %)	5/25 (20,0 %)
Apathie	0	0	1/25 (4,0 %)
Fazialer Juckreiz	2/21 (9,5 %)	6/61 (9,8 %)	1/25 (4,0 %)
Anämie	0	2/61 (3,3 %)	4/25 (16,0 %)
Neutropenie	1/21 (4,8 %)	0	1/25 (4,0 %)
Thrombozytopenie	2/21 (9,5 %)	0	1/25 (4,0 %)
Leberenzymerrhöhung	0	2/61 (3,3 %)	1/25 (4,0 %)

Eine Katze (4,0 %) der Gruppe Vidalta[®] zeigte eine deutliche Neutropenie ($1,4 \cdot 10^9/l$; Referenzbereich $3,0-11,0 \cdot 10^9/l$) und eine regenerative Anämie (Hämatokrit 23 %; Referenzbereich 33–45 %) mit $98,0 \cdot 10^9/l$ Retikulozyten pro μl Blut (regenerativ $> 60,0 \cdot 10^9/l$ Retikulozyten). Diese Nebenwirkungen traten ca. 3 Monate nach Therapiestart auf. Vidalta[®] wurde daraufhin abgesetzt. Die Anämie verbesserte sich nach Absetzen der Medikation und der Hämatokrit (Hkt) lag wieder im Referenzbereich. Die Neutropenie blieb jedoch weiterhin bestehen. Bei

3 (insgesamt 4/25; 16,0 %) weiteren Katzen aus der Gruppe Vidalta[®] entwickelte sich ebenfalls eine Anämie als Nebenwirkung der Therapie. Eine Katze zeigte 5 Monate nach Therapiestart eine geringgradige Anämie mit deutlicher Regeneration (Hkt 31 %; Retikulozyten $120,0 \cdot 10^9/l$). Diese Katze hatte zudem noch eine Thrombozytopenie ($101 \cdot 10^9/l$) mit Riesenthrombozyten im Blutaussstrich. Nach Absetzen von Vidalta[®] fand leider keine Kontrolle statt. Somit ist nicht bekannt, ob sich die Anämie, bzw. die Thrombozytopenie nach Absetzen der Medikation gebessert hat. Eine weitere Katze zeigte ebenfalls eine regenerative Anämie (Hkt 21 %; Retikulozyten $150,0 \cdot 10^9/l$) 5 Monate nach Therapiebeginn, welche 2 Wochen nach Abbruch der Therapie immer noch vorhanden war. Über den weiteren Verlauf liegen keine Daten vor. Die vierte Katze mit Anämie (Hkt 23 %), welche ca. 1 Monat nach Therapiestart auftrat, zeigte keine deutliche Regeneration (Retikulozyten $50,0 \cdot 10^9/l$). Auch ca. 6 Monate nach Absetzen zeigte sich kein Anstieg des Hämatokrits (Hkt 23 %; Retikulozyten $40,0 \cdot 10^9/l$). Bei 2 Katzen schien eine immunhämolytische Komponente mit an der Anämie beteiligt zu sein, was sich in einer positiven Autoagglutination widerspiegelte.

Auch in der Gruppe Felimazole[®] trat bei 2 Katzen (4,9 %) eine Anämie auf. Davon zeigte 1 nur geringgradige Regeneration (Hkt 11 %; Retikulozyten $50,0 \cdot 10^9/l$). Diese wurde bei der ersten Kontrolle festgestellt und war mit ein Grund für die Euthanasie der Katze. Die zweite Katze zeigte 30 Tage nach Therapiebeginn ein starkes Absinken des Hämatokrits (von 40 % auf 24 %). Es wurden keine Retikulozyten bestimmt. Die Medikation wurde nicht abgesetzt, der Hämatokrit normalisierte sich selbstständig wieder und lag 6 Monate nach Therapiebeginn bei 37 %.

Carbimazol HM wurde bei 1 Katze (5,0 %) wegen aufgetretener Leukopenie (3,3 Leukozyten pro $10^9/l$ Blut; davon 2,0 stabkernige neutrophile Granulozyten und 0,7 Lymphozyten) nach der ersten Therapiekontrolle die Therapie abgesetzt. Diese Katze zeigte zudem eine leichte Thrombozytopenie mit $130 \cdot 10^9/l$ Thrombozyten. Es fand keine Kontrolle der Leukozyten und Thrombozyten nach Absetzen der Medikation statt. Eine weitere Katze (insgesamt 2/21; 10,0 %) zeigte ebenfalls einen Abfall der Thrombozyten 3 Wochen nach Therapiebeginn auf (von 270 auf $140 \cdot 10^9/l$). Die Medikation wurde nicht abgesetzt. Es fand keine Kontrolle der Thrombozyten statt.

2 Katzen (4,9 %) aus der Gruppe Felimazole[®] zeigten unter Therapie erhöhte Leberenzyme. Eine Katze hatte bei der ersten Therapiekontrolle eine deutliche Erhöhung der Leberenzymwerte (ALT von 169 auf 1273 U/l angestiegen, Referenzbereich bis 114 U/l; AST 299 U/l, Referenzbereich bis 71 U/l). Die Besitzer entschieden sich für eine Radiojodtherapie. Die Leberwerte befanden sich danach im Referenzbereich (ALT 41 U/l; AP 11 U/l). Eine weitere Katze aus der Gruppe Felimazole[®] zeigte ca. 2 Wochen nach Therapiebeginn einen starken Anstieg der Leberenzyme (ALT von 163 auf 599 U/l; AP von 266 auf 310 U/l), wobei T4 bei beiden Messungen noch über dem Referenzbereich lag (8,9 µg/dl vor Therapie, 5,9 µg/dl bei Kontrolle). 2 weitere Wochen später sanken die Werte selbstständig, ohne Absetzen der Medikation, wieder ab (ALT 183 U/l; AP 217 U/l), wobei T4 im Vergleich zur ersten Kontrolle stark angestiegen war (von 5,9 auf 16,3 µg/dl).

Bei den Katzen, die Vidalta[®] erhielten, trat bei einem Patienten ebenfalls eine transiente Erhöhung der Leberenzyme auf. Dabei stieg ALT 1 Monat nach Therapiebeginn stark an (von 91 auf 562 U/l) und sank, ohne Absetzen der Medikation, nach einer weiteren Woche wieder ab (168 U/l) bzw. war einen Monat später wieder im Referenzbereich (46 U/l).

2 Katzen (9,5 %) der Gruppe Carbimazol HM zeigten fazialen Juckreiz als Nebenwirkung der Therapie. Dieser trat wenige Tage bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Bei 1 Katze wurde die Medikation kurzzeitig abgesetzt, aber später wieder begonnen. Beim zweiten Therapiestart zeigte die Katze keinen Juckreiz mehr. Bei der anderen Katze besserten sich die Symptome, nachdem eine Reduktion der Dosis stattfand.

Bei den 6 Katzen (9,8 %), die Felimazole[®] erhielten und fazialen Juckreiz als Nebenwirkung zeigten, musste bei 3 Katzen die Therapie abgebrochen (1 Katze) oder gewechselt werden (2 Katzen). Bei den restlichen 3 Katzen handelte es sich um eine transiente Nebenwirkung, die kein Absetzen der Tabletten erforderte hatte. Jedoch wurde die Dosis bei 1 Katze reduziert. Bei 1 weiteren Katze wurde zwar ein Absetzen der Medikation empfohlen, der Besitzer verabreichte die Tabletten allerdings weiter und die Nebenwirkung ging zurück. Der Juckreiz trat 2 Wochen (3 Katzen), 1 Monat (2 Katzen), und 6 Monate (1 Katze) nach Therapiebeginn auf.

Eine Katze (4,0 %) der Gruppe Vidalta[®] zeigte 1 Monat nach Therapiebeginn fazialen Juckreiz. Nach Therapieabbruch besserten sich die Symptome schnell, es wurde kein weiterer Therapieversuch mit Thyreostatika gestartet.

Bei den insgesamt 23 Katzen, die nach Thyreostatikagabe gastrointestinale Nebenwirkungen zeigten, handelte es sich in den meisten Fällen (16 Katzen) um eine transiente Nebenwirkung, die kein Absetzen der Medikation erforderte. Bei den 7 Katzen, bei denen die Therapie abgebrochen oder gewechselt wurde (siehe Tabelle 13), waren bei 3 Katzen (2 Katzen der Gruppe Vidalta[®], 1 Katze Gruppe Felimazole[®]) Erbrechen und Anorexie die Ursache. Bei den restlichen 4 Katzen lag eine Kombination mit fazialem Juckreiz vor, welcher der Hauptgrund für den Stopp der Medikation darstellte. Die gastrointestinalen Symptome zeigten sich meist (14 Katzen) innerhalb der ersten Tage bis 2 Wochen nach Therapiestart. Bei 6 Katzen traten die Symptome erst nach 2 bis 3 Monaten, bei 2 sogar erst nach 6 Monaten auf. In Tabelle 13 sind 7/23 Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen aufgeführt, bei denen die Therapie aufgrund der Nebenwirkung geändert werden musste. Bei den restlichen 16/23 Patienten musste die Therapie nicht geändert werden, die Symptome besserten sich trotz fortgeführter Medikation.

Zusätzlich zu der Auswertung, ob zwischen den Gruppen ein Unterschied im Auftreten von Nebenwirkungen allgemein besteht, wurde noch untersucht, ob im Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen, erhöhten Leberenzymen oder Juckreiz ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. In der Gruppe Carbimazol HM waren insgesamt 2 hämatologische NW von insgesamt 6 aufgetretenen NW (33,3 %) zu verzeichnen. Bei Felimazole[®] waren 2/19 (10,5 %) und bei Vidalta[®] 4/10 (40,0 %) hämatologische NW aufgetreten. Leberenzym erhöhungen gab es keine in der Gruppe Carbimazol HM, 2/19 (10,5 %) in der Gruppe Felimazole[®] und 1/10 (10,0 %) in der Gruppe Vidalta[®]. Juckreiz trat bei 2/6 Katzen (33,3 %) der Gruppe Carbimazol HM als NW auf, 6/19 (31,6 %) der Gruppe Felimazole[®] und 1/10 (10,0 %) der Gruppe Vidalta[®] auf. Im Chi-Quadrat-Test konnte kein statistischer Unterschied für die 3 Fragestellungen bestätigt werden. Bei insgesamt 22 Tieren wurde die Therapie entweder abgebrochen oder es wurde eine Ersatztherapie gewählt. In der Gruppe Carbimazol HM waren es 5/21 Katzen (23,8 %). Bei 1 Katze wurden die Tabletten nach aufgetretener Nebenwirkung (Leukopenie, siehe oben) ohne

Ersatztherapie abgesetzt. Bei 1 weiteren Katze setzte der Haustierarzt die Tabletten ab, da sich der T4-Wert im Referenzbereich befand. Bei 1 Katze wurde wegen des V. a. Schilddrüsenkarzinom eine Thyreoidektomie durchgeführt. Eine Katze wurde auf subkutane Injektionen mit Thiamazol umgestellt, da die orale Medikation sehr schwierig war. Eine Katze erhielt vom Besitzer die Medikation nicht, da die Einnahme der Tabletten ebenfalls schwierig war. In der Gruppe Felimazole[®] fand bei 9/61 (14,8 %) Katzen ein Wechsel oder ein Abbruch der Therapie statt. Gründe dafür waren das Auftreten von Nebenwirkungen bei 3 Katzen, weshalb die Therapie abgebrochen wurde, ohne dass eine Ersatztherapie gewählt wurde. Bei 3 weiteren Katzen wurde ein Wechsel der oralen Therapie auf ein anderes Thioharnstoffpräparat nach aufgetretenen Nebenwirkungen gewählt. Bei 3 Katzen entschieden sich die Besitzer für einen Wechsel/Abbruch der Therapie, ohne dass Nebenwirkungen aufgetreten waren. Eine Katze erhielt somit eine Radiojodtherapie, 1 wurde auf Vidalta[®] aufgrund der geringeren Häufigkeit der Tablettengabe umgestellt und ein weiterer Besitzer wollte die Tabletten aus unbekanntem Gründen nicht mehr geben. Bei Vidalta[®] wurden bei insgesamt 10 Katzen (40,0 %) die Tabletten abgesetzt. 4 davon erlitten Nebenwirkungen durch die Medikation und erhielten keine alternative Therapie. Weitere 4 wurden nach Nebenwirkung auf eine jodreduzierte Diät umgestellt, wobei 1 noch zusätzlich eine Therapie mit einem β -Blocker (Atenolol) erhielt. Eine Katze erhielt vorübergehend die Tabletten nicht mehr, nachdem der Besitzer sie eigenständig abgesetzt hatte. Bei 1 Katze musste auf ein anderes Präparat gewechselt werden, da die Hyperthyreose mit Vidalta[®] nicht eingestellt werden konnte.

Es wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt, um zu untersuchen, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit des Therapieabbruchs gab. Im Gruppenvergleich mittels Chi-Square-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der Fisher's-exact-test zeigte, dass zwischen Vidalta[®] und Carbimazol HM und Felimazole[®] und Carbimazol HM kein, zwischen Vidalta[®] und Felimazole[®] ein signifikanter Unterschied bestand.

In Tabelle 13 ist der Verlauf (Auftreten nach Therapiestart, Absetzen der Medikation, weitere Therapie) der aufgetretenen „schweren“ Nebenwirkungen (fazialer Juckreiz, hämatologische Nebenwirkungen, Leberenzymerrhöhung) aufgezeigt.

Tabelle 13: Auflistung aufgetretener komplizierter¹ Nebenwirkungen und deren Verlauf (Medikament, Absetzen der Medikation, Notwendigkeit der Euthanasie, Tod des Patienten, Überlebenszeit nach Auftreten der Nebenwirkung und weitere Therapie).

Art der Nebenwirkung einer betroffenen Katze	Auftreten (Tage nach Therapiestart)	Medikament	Tabletten abgesetzt ja/nein	Euthanasie/Tod durch Nebenwirkung	Überlebenszeit (falls keine Euthanasie/Tod) in Tagen	Verlauf der weiteren Therapie
fazialer Juckreiz	30	Vidalta [®]	ja	nein	370	jodreduzierte Diät
fazialer Juckreiz	unbekannt	Carbimazol HM	ja	nein	unbekannt	Carbimazol nach 3 Monaten wieder verabreicht ohne weitere NW
fazialer Juckreiz	25	Carbimazol HM	nein (Dosis reduziert)	nein	unbekannt	Besserung nach Dosisreduktion
fazialer Juckreiz	25	Felimazole [®]	ja	nein	46	Euthanasie nach Herzversagen
fazialer Juckreiz	230	Felimazole [®]	nein (Prednisolonthherapie)	nein	670	Besserung unter Prednisolon
fazialer Juckreiz	38	Felimazole [®]	ja	nein	360	keine weitere Therapie

Art der Nebenwirkung einer betroffenen Katze	Auftreten (Tage nach Therapiestart)	Medikament	Tabletten abgesetzt ja/nein	Euthanasie/Tod durch Nebenwirkung	Überlebenszeit (falls keine Euthanasie/Tod)	Verlauf der weiteren Therapie
fazialer Juckreiz	14	Felimazole®	ja	nein	730	später erneut thyreostatische Therapie (Medikament unbekannt)
fazialer Juckreiz	15	Felimazole®	ja	nein	1560	später erneut Thiamazoltherapie ohne NW
fazialer Juckreiz	17	Felimazole®	ja	nein	unbekannt	Wechsel auf Carbimazol
Anämie	141	Vidalta®	ja	nein	297	keine weitere Therapie
Anämie	34	Vidalta®	ja	nein	unbekannt	jodreduzierte Diät
Anämie	27	Felimazole®	ja	Euthanasie	31	Euthanasie
Anämie	23	Felimazole®	nein	nein	374	Tabletten wurden nicht abgesetzt

Art der Nebenwirkung einer betroffenen Katze	Auftreten (Tage nach Therapiestart)	Medikament	Tabletten abgesetzt ja/nein	Euthanasie/Tod durch Nebenwirkung	Überlebenszeit (falls keine Euthanasie/Tod) in Tagen	Verlauf der weiteren Therapie
Anämie/ Neutropenie	80 14	Vidalta®	ja	nein	unbekannt	jodreduzierte Diät
Anämie/ Thrombozytopenie	141	Vidalta®	ja	nein	unbekannt	keine weitere Therapie
Thrombozytopenie	14	Carbimazol HM	nein	nein	69	unbekannt
Thrombozytopenie/ Neutropenie/ Lymphopenie	19	Carbimazol HM	ja	nein	unbekannt	unbekannt
Leberenzymerrhöhung	21	Vidalta®	nein	nein	297	zunächst Therapie weiter, dann 141 Tage nach Therapiestart Anämie als NW
Leberenzymerrhöhung	14	Felimazole®	ja	nein	unbekannt	Radiojodtherapie
Leberenzymerrhöhung	14	Felimazole®	nein	nein	80	Leberwerte sanken ohne Absetzen

Art der Nebenwirkung einer betroffenen Katze	Auftreten (Tage nach Therapiestart)	Medikament	Tabletten abgesetzt ja/nein	Euthanasie/Tod durch Nebenwirkung	Überlebenszeit (falls keine Euthanasie/Tod) in Tagen	Verlauf der weiteren Therapie
Apathie	4	Vidalta®	ja	nein	150	Wechsel auf Felimazole® ohne Nebenwirkung
gastrointestinal	231	Carbimazole HM	nein (Dosis reduziert)	nein	1460	Besserung nach Dosisreduktion
gastrointestinal	25	Carbimazole HM	nein (Dosis reduziert)	nein	unbekannt	Besserung nach Dosisreduktion
gastrointestinal	22	Felimazole®	nein (Dosis reduziert)	nein	250	Besserung nach Dosisreduktion, später Dosis ohne Probleme wieder erhöht
gastrointestinal	7	Felimazole®	ja	nein	450	Keine weitere Therapie
gastrointestinal	38	Felimazole®	ja	nein	360	keine weitere Therapie

Art der Nebenwirkung einer betroffenen Katze	Auftreten (Tage nach Therapiestart)	Medikament	Tabletten abgesetzt ja/nein	Euthanasie/Tod durch Nebenwirkung	Überlebenszeit (falls keine Euthanasie/Tod) in Tagen	Verlauf der weiteren Therapie
gastrointestinal	14	Felimazole®	ja	nein	730	später erneut thyreostatische Therapie (Medikament unbekannt)
gastrointestinal	15	Felimazole®	ja	nein	1560	später erneut Thiamazoltherapie ohne NW

¹eine Nebenwirkung wurde als „kompliziert“ eingestuft, wenn die Therapie geändert oder abgebrochen werden musste und/oder die Nebenwirkung als lebensbedrohlich angesehen wurde (z.B. bei Anämie).

2.3.4. Compliance

Unter Compliance wurde aufgezeichnet, ob ein Besitzer die Tabletten eingeben konnte, er sich an das Therapieregime gehalten hat und ob die Katze Schwierigkeiten bei der Tabletteneinnahme machte.

2.3.4.1. Gesamtpopulation

Die Mehrheit der Besitzer oder der Katzen (73/107; 68,2 %) zeigten eine „gute“ Compliance. Von den 34 Fällen, die als „schlechte“ Compliance gewertet wurden, konnten bei 14 Katzen die Tabletten schwer eingenommen werden. Eine genauere Beschreibung ist unter 2.3.4.3. angegeben.

2.3.4.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit von Patienten, die eine gute Compliance während der Therapie mit Thioharnstoffderivaten zeigten (54 tot, 1 „censored“, 18 lost to follow up) betrug 451,5 Tage. Patienten, die eine schlechte Compliance hatten (20 tot, 2 „censored“, 12 lost to follow up), hatten eine mediane Überlebenszeit von 661 Tagen. Die Kaplan-Meier-Analyse konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen ($p = 0,104$).

2.3.4.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

Die 3 Therapiegruppen wurden bezüglich „guter“ und „schlechter“ Compliance untersucht. Bei Carbimazol HM waren 15/21 (71,4 %) Patienten mit guter Compliance, bei Felimazole[®] 40/61 (65,6 %) und bei Vidalta[®] 18/25 (72,0 %).

Bei Carbimazol HM ließen sich 4 Katzen (19,0 %) schlecht therapieren, bei Felimazole[®] 7 (11,5 %) und bei Vidalta[®] 3 (12,0 %). Schlechte Compliance seitens des Besitzers konnte bei Carbimazol HM zweimal (9,5 %), bei Felimazole[®] siebenmal (11,5 %) und bei Vidalta[®] zweimal (8,0 %) festgestellt werden. In Tabelle 14 ist eine Übersicht über das Auftreten von guter und schlechter Compliance in den einzelnen Therapiegruppen aufgezeigt.

Im Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,852$) im Auftreten von Compliance-Schwierigkeiten in den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Hierbei wurde lediglich unterschieden, ob Probleme bestanden oder nicht.

Tabelle 14: Compliance in den verschiedenen Therapiegruppen.

Compliance	Carbimazol HM	Felimazole®	Vidalta®
Gut	15 (71,4 %)	40 (65,5 %)	18 (72,0 %)
Katze schlecht	4 (19,1 %)	7 (11,5 %)	3 (12,0 %)
Besitzer schlecht	2 (9,5 %)	7 (11,5 %)	2 (8,0 %)
unbekannt	0	7 (11,5 %)	2 (8,0 %)

2.3.5. Komplikationen der Hyperthyreose

Sollte eine Komplikation der Hyperthyreose aufgetreten sein, wurde diese für jeden Patienten notiert. Im Gegensatz zu Nebenwirkungen sind Komplikationen nicht durch die Medikamente, sondern durch die Grunderkrankung Hyperthyreose bedingt. Als solche gelten kardiale oder neurologische Auswirkungen sowie das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms und ein Bluthochdruck. Komplikationen unterscheiden sich damit auch von den Begleiterkrankungen, die nicht durch die Hyperthyreose bedingt sind, sondern zusätzliche Erkrankungen darstellen.

Kardiale Komplikationen lagen vor, wenn sich eine Verdickung des Herzmuskels im Sinne einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zeigte. In manchen Fällen musste diese zusätzlich zur Hyperthyreose medikamentell behandelt werden. Insgesamt 7 Katzen waren an Herzversagen gestorben, welche als Komplikationen einer HCM zu werten ist.

2.3.5.1. Gesamtpopulation

In Tabelle 15 sind die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen aller therapierten hyperthyreoten Katzen aufgeführt. Insgesamt waren bei 59/107 (55,1 %) hyperthyreoten Katzen eine Komplikation während Therapie aufgetreten. Wie auch unter dem Punkt „Todesursachen“ beschrieben, hatten insgesamt 3 Katzen ein Schilddrüsenkarzinom. Bei allen 3 Katzen waren Komplikationen (z. B. Metastasen, Hyperthyreose schlecht einstellbar, Einengung der oberen Luftwege) durch das Karzinom aufgetreten und stellten die Ursachen für die Euthanasie dar.

Tabelle 15: Auftreten von Komplikationen während Therapie in den einzelnen Therapiegruppen.

	Carbimazol HM	Felimazole®	Vidalta®
Keine Komplikation	9 (42,9 %)	29 (47,5 %)	10 (40,0 %)
Komplikation vorhanden	12 (57,1 %)	32 (52,5 %)	15 (60,0 %)
Kardiale Komplikation	8 (38,1 %)	22 (36,1 %)	10 (40,0 %)
Schilddrüsenkarzinom	1 (4,8 %)	1 (1,6 %)	1 (4,0 %)
Neurologische Komplikation	0	1 (1,6 %)	1 (4,0 %)
Hypertension vor Therapie	2/4 ¹ (50,0 %)	11/22 ¹ (50,0 %)	7/11 ¹ (63,6 %)
Hypertension bei 1. Kontrolle	2/8 ² (25,0 %)	7/15 ² (46,7 %)	8/11 ² (72,7 %)

¹bezieht sich auf die durchgeführten Blutdruckmessungen vor Therapie

²bezieht sich auf die durchgeführten Blutdruckmessungen bei der 1. Kontrolle

Vor Therapiebeginn wurde bei 37 Katzen der systolische Blutdruck ermittelt. Davon hatten 20 Katzen (54,1 %) Werte über 160 mmHg und somit definitionsgemäß eine Hypertension. Von den 17 Katzen mit ursprünglich normalen Blutdruckwerten zeigte 1 Katze (5,9 %) nach 6 Monaten Werte von über 160 mmHg. Bei der ersten Therapiekontrolle wurde bei insgesamt 34 Katzen der Blutdruck ermittelt. 17/34 Messungen waren über 160 mmHg und somit hypertensiv. Dabei handelte es sich bei 4 Katzen dieser hypertensiven Messungen um die ersten Blutdruckermittlung, es wurde also keine Blutdruckbestimmung vor Therapiebeginn durchgeführt. 3 Katzen hatten zur ersten Kontrolle eine Hypertension, obwohl sie vor Therapiebeginn Blutdruckmessungen unter 160 mmHg zeigten, also normotensiv waren. In Tabelle 15 sind die Anzahl der Blutdruckmessungen allgemein und die hypertensiven Werte vor Therapie und zur ersten Kontrolle in den einzelnen Therapiegruppen aufgelistet. Bei 68/107 Katzen (63,6 %) wurde zu mindestens einem Zeitpunkt während der Therapie eine Blutdruckmessung durchgeführt und 39 dieser Katzen waren zu mindestens einem Zeitpunkt hypertensiv.

2.3.5.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Von insgesamt 59 Tieren, die eine Komplikation zeigten, waren 48 Tiere zum Zeitpunkt der Datenerhebung gestorben. Bei den restlichen 12 konnten keine Daten erhoben werden („lost to follow up“). Von den Patienten ohne Komplikationen (n = 48) waren Daten von 41 Katzen (38 tot, 3 „censored“) vorhanden. Beim Vergleich der Überlebenszeiten von Tieren mit durch die Hyperthyreose entstandenen Komplikationen (47/59) zu Tieren ohne Komplikationen (42/48) ergab sich in der Kaplan-Meier-Analyse kein signifikanter Unterschied (p = 0,901) der medianen Überlebenszeiten (520 Tage für Patienten ohne Komplikationen, 418 Tage für Patienten mit Komplikationen).

2.3.5.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In der Gruppe Vidalta[®] traten bei insgesamt 15 Tieren (60,0 %) eine oder mehrere Komplikationen auf, 10 Katzen blieben komplikationsfrei. Für Carbimazol HM konnten bei 12 Katzen (57,1 %) Komplikationen festgestellt werden, bei Felimazole[®] waren es 32 (52,5 %) Katzen. Eine Auflistung der aufgetretenen Komplikationen ist unter Punkt 2.3.5.1. dargestellt. Mittels Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob im auftreten von Komplikationen allgemein ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Dies konnte nicht nachgewiesen werden (p = 0,252).

2.3.6. Verlauf klinischer und labordiagnostischer Parametern

Im Folgenden werden sowohl die Entwicklung von Laborparameter aus Bluthämatologie und Blutserumchemie, Urinuntersuchung (urin-spezifischem Gewicht (USG), Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (UPC)) sowie dem Schilddrüsenhormon T4 vor und unter Therapie beschrieben als auch die Entwicklung von Parameter zur klinischen Untersuchung (Körpergewicht und Blutdruckmessung) untersucht. Da die bisherigen Auswertungen keinen Einfluss des Thyreostatikums auf das Therapieergebnis ergeben haben, wurde das Patientengut nun nur noch in der Gesamtheit, also gruppenunabhängig untersucht.

Als Untersuchungszeitpunkte wurden die Vorstellung zum Zeitpunkt der Diagnose (vor Therapie), die erste Kontrolle nach Therapiebeginn und die Kontrollen 3 und 6 Monate nach Therapiestart festgelegt.

2.3.6.1. Gewicht

Das Gewicht wurde vor Therapie und im Verlauf der Therapie zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten notiert (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Spaltenstatistik des Körpergewichts zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	92 (86,0 %)	3,5 kg (1,6–8,0 kg)	1,6 kg (4,4-2,8 kg)
1. Kontrolle	33 (30,8 %)	3,6 kg (1,9–6,2 kg)	2,2 kg (4,8-2,6 kg)
3 Monate nach Therapiebeginn	16 (15,0 %)	4,0 kg (1,9–6,2 kg)	2,3 kg (5,0-2,7 kg)
6 Monate nach Therapiebeginn	21 (19,6 %)	3,5 kg (1,8–6,1 kg)	2 kg (4,8-2,8 kg)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	Vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	32/107 (29,9 %)	16/107 (14,9 %)	20/107 (18,7 %)
p-Wert	0,677	0,774	0,649

¹IQA: Der Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Im Friedman-Test werden jeweils 2 Untersuchungszeitpunkte miteinander verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkten vorhanden waren. Im Friedman-Test konnte kein signifikanter Unterschied der Werte zwischen dem Therapiebeginn und den einzelnen Kontrollzeitpunkten festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 aufgeführt.

2.3.6.2. Blutdruck

Tabelle 17 gibt die Anzahl der Blutdruckmessungen sowie der Ergebnisse an. Ein Blutdruck wurde als erhöht angesehen, wenn die Messungen des systolischen

Blutdruckes im Durchschnitt über 160 mmHg lagen. Die Hypertension wurde mit Calciumantagonisten (Amlodipin) therapiert, wenn entweder der gemessene Blutdruck wiederholt über 160 mmHg lag, oder der untersuchende Tierarzt von einer wahren Hypertension (nicht aufregungsbedingt) ausging.

Tabelle 17: Spaltenstatistik der Blutdruckmessungen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ ($Q^2_{0,75}-Q_{0,25}$)
vor Therapie	36 (33,6 %)	160 mmHg (105–230 mmHg)	39 mmHg (189-150 mmHg)
1. Kontrolle	33 (30,8 %)	157 mmHg (110–230 mmHg)	40 mmHg (180-140 mmHg)
3 Monate nach Therapiebeginn	20 (18,7 %)	155 mmHg (101–190 mmHg)	35 mmHg (168-133 mmHg)
6 Monate nach Therapiebeginn	22 (20,6 %)	152 mmHg (110–180 mmHg)	31 mmHg (161-130 mmHg)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	24/107 (40,2 %)	9/107 (15,0 %)	11/107 (17,8 %)
p-Wert	0,088	0,095	0,026*

¹IQA: Der Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil (0,75) und 1. Quartil (0,25); ²Q: Quartil

Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Im Friedman-Test werden jeweils 2 Untersuchungszeitpunkte miteinander verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkten vorhanden waren. Im Friedman-Test konnte ein signifikantes Absinken des systolischen Blutdrucks von Werten vor Therapiebeginn im Vergleich zu 6 Monate nach Therapiestart verzeichnet werden ($p = 0,026$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 aufgeführt.

2.3.6.3. Thyroxin

Tabelle 18 gibt die Anzahl der Thyroxinmessungen sowie der Ergebnisse an. Für die Messungen von Thyroxin (T4) wird ein Referenzbereich von 0,8–4,7 µg/dl angegeben.

Tabelle 18: Spaltenstatistik der T4-Werte zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	96 (89,7 %)	8,7 µg/dl (1,9–24,9 µg/dl)	6,1 µg/dl (11,9-5,8 µg/dl)
1. Kontrolle	70 (65,4 %)	2,1 µg/dl (0,5–20,3 µg/dl)	2,9 µg/dl (4,0-1,1 µg/dl)
3 Monate nach Therapiebeginn	34 (31,8 %)	2,6 µg/dl (0,8–14,5 µg/dl)	2,7 µg/dl (4,3-1,6 µg/dl)
6 Monate nach Therapiebeginn	36 (33,6 %)	2,5 µg/dl (0,6–12,5 µg/dl)	3,2 µg/dl (4,4-1,2 µg/dl)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	67/107 (62,6 %)	31/107 (29,0 %)	32/107 (29,9 %)
p-Wert	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil *signifikantes Ergebnis (p < 0,05)

Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 aufgeführt. Dabei bestand immer ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor Therapie verglichen mit den Werten zu den jeweiligen Therapiekontrollen. Zwischen den Messwerten der 1. Kontrolle und den Kontrollzeitpunkten nach 3 und 6 Monaten bestanden keine signifikanten Veränderungen.

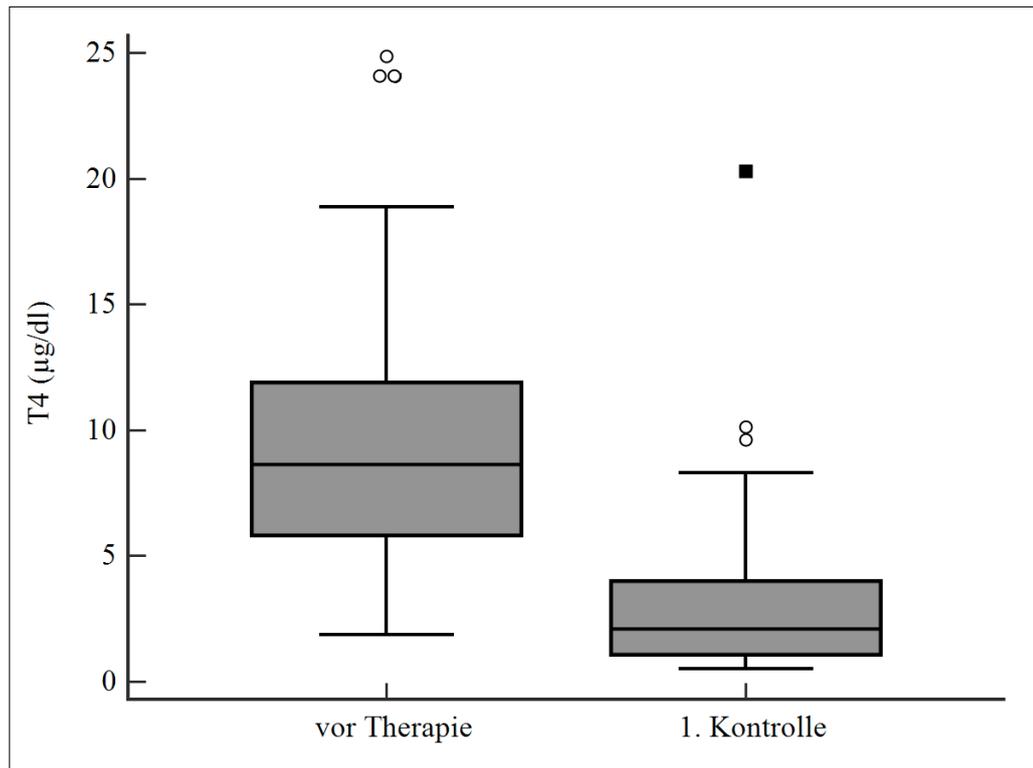


Abbildung 5: T4-Konzentrationen vor Therapie und bei der ersten Kontrolle (ca. 30 Tage). Der Friedman-Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). Der mittlere Strich im Kasten gibt den Median an, der Kasten begrenzt das obere (obere Linie) und untere (untere Linie) Quartil. Die Kreise geben die milden Ausreißer an, das ausgefüllte Quadrat gibt die extremen Ausreißer an.

Anschließend wurde überprüft, wie viele Katzen zu den Kontrollen einen T4-Wert über ($> 13 \mu\text{g/dl}$) oder unter ($< 0,9 \mu\text{g/dl}$) dem Referenzbereich hatten. Eine Auflistung ist in Tabelle 19 aufgezeigt.

Tabelle 19: T4-Werte oberhalb oder unterhalb des Referenzbereiches zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten.

	1. Kontrolle	3 Monate nach Therapiebeginn	6 Monate nach Therapiebeginn
T4 > 13 $\mu\text{g/dl}$	11/70 (15,7 %)	5/34 (14,7 %)	5/36 (13,9 %)
T4 < 0,9 $\mu\text{g/dl}$	9/70 (12,9 %)	0/34	4/36 (11,1 %)

Für jeden Patienten wurde der T4-Wert zum Zeitpunkt der ersten euthyreoten Stoffwechsellage notiert. Dabei wurden zunächst die Gesamtpopulation und anschließend die einzelnen Therapiegruppen betrachtet.

In Tabelle 20 sind die Anzahl und Ergebnisse der T4-Messungen vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der ersten euthyreoten Stoffwechsellage aufgeführt. Der mediane T4-Wert sank von 8,7 µg/dl (Referenzbereich 0,8–4,7 µg/dl) auf 2,2 µg/dl.

Tabelle 20: T4-Werte aller Patienten vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der ersten euthyreoten Stoffwechsellage.

	Anzahl Messungen	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
T4-Wert vor Therapie	96 Messungen (89,7 % der Katzen)	8,7 µg/dl (1,8–24,9 µg/dl)	6,1 (11,9-5,8 µg/dl)
T4-Wert euthyreot	69 Messungen (64,5 % der Katzen)	2,1 µg/dl (0,9–4,5 µg/dl)	1,7 (3,1-1,4 µg/dl)

¹IQA: Der Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Anschließend wurde verglichen, ob ein Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen bestand. Dies konnte nicht bestätigt werden. Eine Übersicht über Anzahl und Ergebnisse der Messungen ist in Tabelle 21 und in Tabelle 7 aufgeführt.

Die Verteilung der T4-Werte in den Therapiegruppen, die oberhalb oder unterhalb des Referenzbereiches waren, ist in Tabelle 22 aufgelistet. Mittels Chi-Quadrat-Test wurde verglichen, ob ein Unterschied zwischen den Therapiegruppen existiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,297$).

Zuletzt wurden noch Überlebenszeiten von Patienten mit T4-Konzentration unter 8 µg/gl ($n = 33$) bei Diagnosestellung mit Patienten mit Werten über 8 µg/dl ($n = 49$) verglichen. Die mediane Überlebenszeit unter 8 µg/dl war 370 Tage, über 8 µg/dl 550 Tage. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,630$) im Vergleich der medianen Überlebenszeiten.

Tabelle 21: Anzahl und Ergebnisse der T4-Messungen vor und zum Zeitpunkt einer euthyreoten Stoffwechsellaage in den einzelnen Therapiegruppen.

	Carbimazol HM	Felimazole®	Vidalta®
Anzahl Messungen vor Therapie	21 (100 %)	52 (85,3 %)	23 (92,0 %)
Anzahl Messungen euthyreote Stoffwechsellaage	15 (71,4 %)	37 (60,7 %)	17 (68,0 %)
Median vor Therapie in µg/dl	9,1 (3,7–24,9)	8,4 (1,9–24,1)	7,7 (3,1–24,1)
Median euthyreote Stoffwechsellaage in µg/dl	2,2 (0,9–4,3)	2,3 (0,9–4,5)	2,1 (1,0–4,5)
IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25}) vor Therapie in µg/dl	7,1 (13,2-6,1)	6,1 (11,9-5,8)	6,7 (12,0-5,3)
IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25}) euthyreote Stoffwechsellaage in µg/dl	1,3 (2,6-1,3)	1,7 (3,1-1,4)	1,9 (3,3-1,4)

¹IQA: Der Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Tabelle 22: Verteilung der T4-Werte unterhalb oder oberhalb des Referenzbereiches in den Therapiegruppen.

	T4 > 13 µg/dl 1. Kontrolle	T4 < 0,9 µg/dl 1. Kontrolle
Carbimazol HM	4/16 (25,0 %)	0
Felimazole®	5/36 (13,9 %)	6/36 (16,7 %)
Vidalta®	2/18 (11,1 %)	3/18 (16,7 %)

2.3.6.4. Hämatokrit

Der Referenzbereich des Hämatokrits lag bei 33 % bis 44 %. Median und Interquartilsabstand des Hämatokrits der verschiedenen Kontrollzeitpunkte sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Spaltenstatistik der Hämatokritwerte zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte < 33 %
vor Therapie	79 (73,8 %)	40 % (24–53 %)	7,3 % (43,3-36,0 %)	6 (7,6 %)
1. Kontrolle	48 (44,9 %)	36 % (21–47 %)	7,3 % (40,0-32,7 %)	12 (25,0 %)
3 Monate nach Therapiebeginn	26 (24,3 %)	35 % (22–52 %)	8,8 % (40,7-31,9 %)	8 (30,8 %)
6 Monate nach Therapiebeginn	29 (27,1 %)	33 % (14–42 %)	7,5 % (37,5-30,0 %)	15 (51,7 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	43/107 (40,2 %)	17/107 (15,0 %)	20/107 (17,8 %)	
p-Wert	0,006*	0,015*	< 0,001*	

¹IQA: Der Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil (0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil; *signifikantes Ergebnis (p < 0,05)

Insgesamt waren 41 Hämatokritmessungen unterhalb des Referenzbereichs (siehe Tabelle 23). Davon wurden 5 Messungen einer Nebenwirkung zugeordnet und 16 als Komplikation einer chronischen Nierenerkrankung gewertet. Bei 8/41 Hämatokritbestimmungen unter 33 % war eine Anämie aufgrund einer chronischen Entzündung wahrscheinlich (6 durch Neoplasie, 2 durch Katzenschnupfen) und bei 2/41 bestand der Verdacht auf eine Magen-Darmblutung. Eine Katze hatte einmalig einen Hämatokrit unter 33 %. Hier lag eine iatrogene Hypothyreose vor. Bei 9 Hämatokritbestimmung von 5 verschiedenen Katzen konnte die Ursache der Anämie nicht ermittelt werden. 2

dieser Katzen hatten bei Kontrollen wieder Werte im Referenzbereich, bei 2 wurde nur eine Hämatokritbestimmung durchgeführt und 1 Katze hatte dauerhaft Werte $< 33\%$. Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Der Friedman-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Kontrollzeitpunkten. Die Ergebnisse des Friedman-Tests sind in Tabelle 23 aufgeführt.

In Abbildung 6 sind die Hämatokritkonzentrationen vor Therapiebeginn und zur ersten Kontrolle dargestellt.

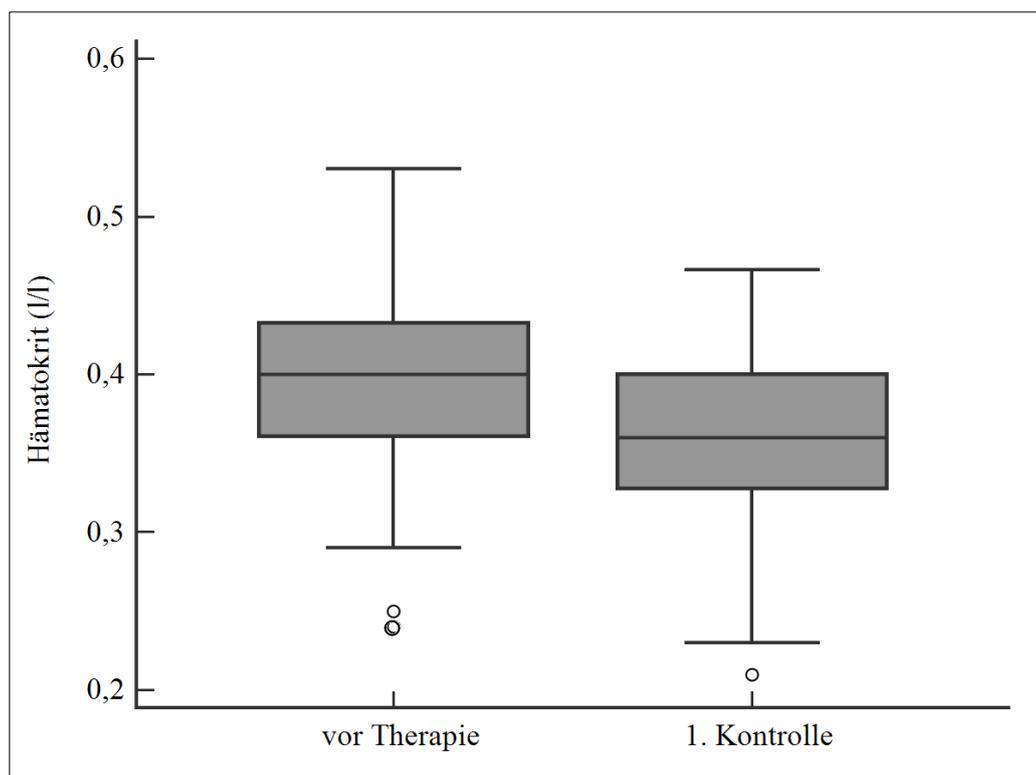


Abbildung 6: Boxplot zu gemessenen Hämatokritkonzentrationen vor Therapiebeginn und zur ersten Kontrolle (ca. 30 Tage). Der Friedman-Test ergab einen signifikanten Unterschied beider Messungen ($p = 0,006$). Der mittlere Strich im Kasten gibt den Median an, der Kasten begrenzt das obere (obere Linie) und untere (untere Linie) Quartil. Die Kreise geben die milden Ausreißer an.

2.3.6.5. Thrombozyten

Aus der Bluthämatologie wurden neben Hämatokrit auch die Thrombozyten betrachtet. Dabei gab das Labor einen Referenzbereich von $180\text{--}550 \cdot 10^9/l$ vor. Median und Interquartilsabstand der Thrombozytenkonzentrationen zu verschiedenen Kontrollzeitpunkte sind in Tabelle 24 notiert.

Tabelle 24: Spaltenstatistik der Thrombozytenkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte < 180*10⁹/l
vor Therapie	63 (58,9 %)	318*10⁹/l (61–635*10 ⁹ /l)	129*10⁹/l (375-246*10 ⁹ /l)	5/63 (7,9 %)
1. Kontrolle	45 (42,1 %)	370*10⁹/l (98–960*10 ⁹ /l)	179*10⁹/l (448-269*10 ⁹ /l)	5/45 (11,1 %)
3 Monate nach Therapiebeginn	23 (21,5 %)	288*10⁹/l (183–815*10 ⁹ /l)	179*10⁹/l (410-231*10 ⁹ /l)	0/23
6 Monate nach Therapiebeginn	27 (25,2 %)	325*10⁹/l (50–518*10 ⁹ /l)	220*10⁹/l (420-200*10 ⁹ /l)	5/27 (18,5 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	34/107 (31,8 %)	12/107 (11,2 %)	15/107 (14,0 %)	
p-Wert	0,174	0,551	0,458	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Insgesamt waren 14 Thrombozytenbestimmungen unterhalb des Referenzbereichs. Davon traten 3/14 Thrombozytopenien im Zuge einer Nebenwirkung auf. Die restlichen 11 Messungen lagen größtenteils nur geringgradig unterhalb des Referenzbereichs (154–176*10⁹/l) oder bei einer zweiten Messungen im Rahmen einer zeitnahen Kontrolle wieder normal, sodass von einer Aggregatbildung ausgegangen werden kann.

Der Vergleich der verschiedenen Kontrollzeitpunkte mit den Werten vor Therapiebeginn konnte im Friedman-Test keine Signifikanz aufweisen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Die Ergebnisse des Tests sind in Tabelle 24 aufgeführt.

2.3.6.6. Leukozyten und Differenzialblutbild

Es wurde der Verlauf der Leukozyten allgemein und der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten im Speziellen ausgewertet. Die einzelnen Ergebnisse der Messungen von Leukozyten zu verschiedenen Kontrollzeitpunkten sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Spaltenstatistik der Leukozytenkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ ($Q^2_{0,75}-Q_{0,25}$)	Werte $< 6,0 \cdot 10^9/l$
vor Therapie	79 (73,8 %)	$10,0 \cdot 10^9/l$ (2,4–29,3 $\cdot 10^9/l$)	$9,1 \cdot 10^9/l$ (16,4–7,3 $\cdot 10^9/l$)	7/79 8,9 %
1. Kontrolle	48 (44,9 %)	$8,4 \cdot 10^9/l$ (3,3–25,9 $\cdot 10^9/l$)	$5,7 \cdot 10^9/l$ (11,8–6,1 $\cdot 10^9/l$)	11/48 22,9 %
3 Monate nach Therapiebeginn	25 (23,4 %)	$7,7 \cdot 10^9/l$ (3,8–23,9 $\cdot 10^9/l$)	$7,9 \cdot 10^9/l$ (14,0–6,1 $\cdot 10^9/l$)	6/25 24,0 %
6 Monate nach Therapiebeginn	28 (26,2 %)	$7,0 \cdot 10^9/l$ (3,9–15,0 $\cdot 10^9/l$)	$4,6 \cdot 10^9/l$ (10,8–6,2 $\cdot 10^9/l$)	6/28 21,4 %
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	43/107 (40,2 %)	16/107 (15,0 %)	19/107 (17,8 %)	
p-Wert	0,094	0,3	0,826	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Die medianen Werte der Leukozytenkonzentrationen wurden mit dem Friedman-Test verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 aufgezeigt.

Ergebnisse der Messungen von neutrophilen Granulozyten vor und unter Therapie sind in Tabelle 26 angegeben. Der Referenzbereich für neutrophile Granulozyten wurde vom Labor als Bereich zwischen $3,0 \cdot 10^9/l$ bis $11,0 \cdot 10^9/l$ definiert.

Tabelle 26: Spaltenstatistik der neutrophilen Granulozyten-Konzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte < 3,0*10⁹/l
vor Therapie	64 (59,8 %)	8,5*10⁹/l (1,4–24,2*10 ⁹ /l)	7,9*10⁹/l (13,6-5,7*10 ⁹ /l)	3/64 (4,7 %)
1. Kontrolle	37 (34,6 %)	6,2*10⁹/l (2,1–15,0*10 ⁹ /l)	4,2*10⁹/l (8,5-4,3*10 ⁹ /l)	3/37 (8,1 %)
3 Monate nach Therapiebeginn	19 (17,8 %)	5,5*10⁹/l (0,1–16,0*10 ⁹ /l)	6,2*10⁹/l (10,4-4,2*10 ⁹ /l)	2/19 (10,5 %)
6 Monate nach Therapiebeginn	22 (20,6 %)	5,7*10⁹/l (2,0–9,2*10 ⁹ /l)	3,8*10⁹/l (7,4-3,6*10 ⁹ /l)	3/22 (13,6 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	31/107 (29,0 %)	11/107 (10,3 %)	15/107 (14,0 %)	
p-Wert	< 0,001*	0,052	0,806	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil; *signifikantes Ergebnis (p < 0,05)

Wie aus Tabelle 26 ersichtlich, waren bei insgesamt 11 Neutrophilenbestimmungen die Werte unterhalb des Referenzbereichs. Dabei wurden 2/11 Messergebnissen einer Nebenwirkung zugeordnet. Bei den restlichen 9 neutropenischen Werten, die von 6 verschiedenen Katzen stammten, war bei 7 Messungen (von 4 Katzen) die Vermutung geäußert worden, dass es sich um eine physiologische Neutrophilenkonzentration bei diesen Katzen handelt. Für 2 neutropenische Messergebnisse konnte keine Ursache ermittelt werden, es fanden keine Kontrollen mehr statt.

Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Im Friedman-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der Konzentration von neutrophilen Granulozyten vor Therapiebeginn und zur ersten Kontrolle. In Tabelle 26 sind die Anzahl der Messungen und p-Werte aufgeführt.

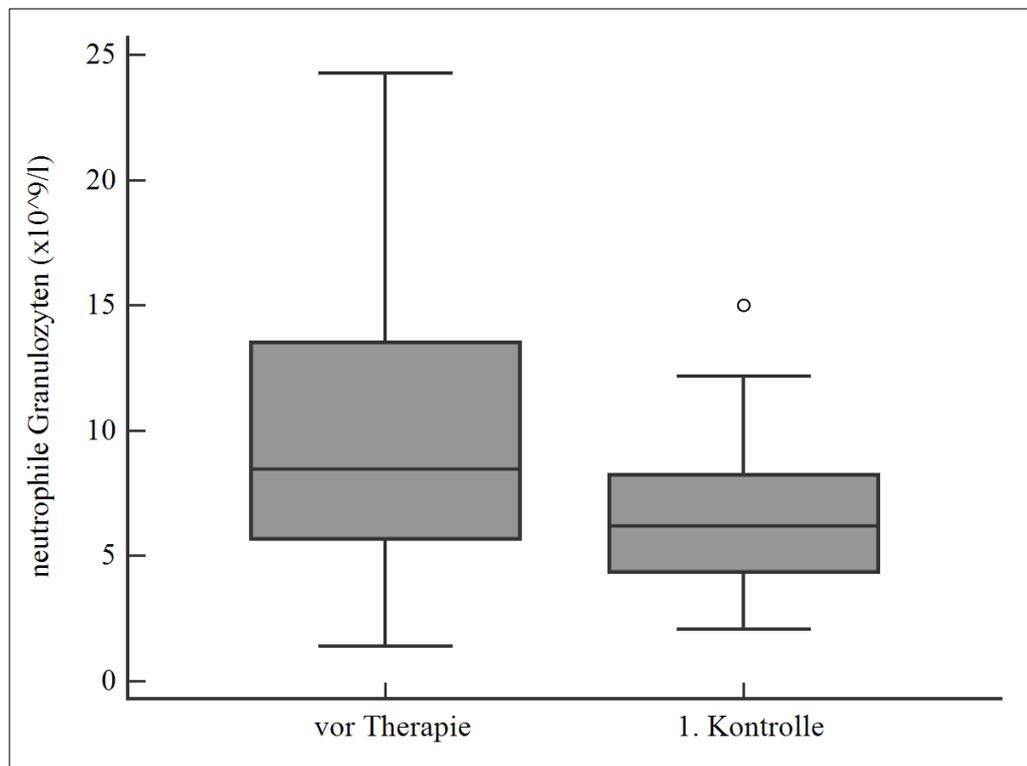


Abbildung 7: Boxplot zu gemessenen Konzentrationen neutrophiler Granulozyten vor Therapiebeginn und zur ersten Kontrolle. Der Friedman-Test ergab einen signifikanten Unterschied beider Messungen ($p < 0,001$). Der mittlere Strich im Kasten gibt den Median an, der Kasten begrenzt das obere (obere Linie) und untere (untere Linie) Quartil. Der Kreis gibt milde Ausreißer an.

In Tabelle 27 sind die Messungen für Lymphozyten (Referenzbereich $1-4 \cdot 10^9/l$ Blut) vor Therapiebeginn, während der ersten Kontrolle nach Therapiebeginn, 3 Monate und 6 Monate nach Therapiebeginn aufgelistet.

Tabelle 27: Spaltenstatistik der Lymphozytenkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte > 4*10⁹/l
vor Therapie	64 (59,8 %)	1,4*10⁹/l (0,4–9,4*10 ⁹ /l)	1,7*10⁹/l (2,6-0,9*10 ⁹ /l)	7/64 10,9 %
1. Kontrolle	39 (36,4 %)	1,5*10⁹/l (0,3–11,8*10 ⁹ /l)	1,3*10⁹/l (2,3-1,0*10 ⁹ /l)	4/39 10,3 %
3 Monate nach Therapiebeginn	18 (16,8 %)	1,1*10⁹/l (0,9–13,2*10 ⁹ /l)	1,1*10⁹/l (2,2-1,1*10 ⁹ /l)	2/18 11,1 %
6 Monate nach Therapiebeginn	22 (20,6 %)	1,7*10⁹/l (0,5–4,1*10 ⁹ /l)	1,7*10⁹/l (2,8-1,1*10 ⁹ /l)	1/22 4,5 %
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	32/107 (29,9 %)	10/107 (9,3 %)	15/107 (14,0 %)	
p-Wert	0,296	0,096	0,458	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Im Friedman-Test war kein signifikantes Ergebnis zwischen den Therapiekontrollen und den Werten vor Therapiebeginn zu verzeichnen (siehe Tabelle 27).

2.3.6.7. Gesamteiweiß

In Tabelle 28 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Gesamteiweißes lag im Labor zwischen 57,0 und 94,0 g/l.

Tabelle 28: Spaltenstatistik der Eiweißkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	75 (80,4 %)	69,7 g/l (4,2–31,6 g/l)	8,5 g/l (73,5-65,0 g/l)
1. Kontrolle	44 (58,9 %)	70,6 g/l (6,1–26,7 g/l)	11,9 g/l (76,2-64,3 g/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	33 (30,8 %)	13,0 g/l (5,2–30,7 g/l)	7,2 g/l (16,4-9,2 g/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	29 (27,1 %)	12,5 g/l (6,1–38,0 g/l)	5,1 g/l (15,7-10,6 g/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	38/107 (35,5 %)	12/107 (11,2 %)	15/107 (14,0 %)
p-Wert	0,106	0,754	0,068

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Friedman-Test zwischen den verschiedenen Kontrollzeitpunkten (siehe Tabelle 28). Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

2.3.6.8. Albumin

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse (Mediane mit Spanne) der verschiedenen Kontrollzeitpunkte (Referenzbereich: 26,0–56,0 g/l) aufgeführt.

Tabelle 29: Spaltenstatistik der Albuminkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	76 (71,0 %)	34,7 g/l (26,8–43,5 g/l)	4,2 g/l (37,0-32,8 g/l)
1. Kontrolle	44 (41,1 %)	34,1 g/l (25,8–43,0 g/l)	5,3 g/l (37,4-32,1 g/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	17 (15,9 %)	35,7 g/l (18,0–42,0 g/l)	4,5 g/l (38,4-33,9 g/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	22 (20,6 %)	33,7 g/l (24,9–41,8 g/l)	4,4 g/l (36,2-31,8 g/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	39/107 (36,4 %)	12/107 (11,2 %)	15/107 (14,0 %)
p-Wert	0,635	1,000	0,806

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen (siehe Tabelle 29). Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Friedman-Test zwischen den verschiedenen Kontrollzeitpunkten.

2.3.6.9. Harnstoff

In Tabelle 30 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag zwischen 5,0–11,3 mmol/l.

Tabelle 30: Spaltenstatistik der Harnstoffkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte > 11,3 mmol/l
vor Therapie	86 (80,4 %)	10,7 mmol/l (4,2–31,6 mmol/l)	6,3 mmol/l (14,8-8,5 mmol/l)	39/86 (45,3 %)
1. Kontrolle	63 (58,9 %)	12,6 mmol/l (6,1–26,7 mmol/l)	6,0 mmol/l (14,9-8,9 mmol/l)	36/63 (57,1 %)
3 Monate nach Therapiebeginn	33 (30,8 %)	13 mmol/l (5,2–30,7 mmol/l)	7,2 mmol/l (16,4-9,2 mmol/l)	21/33 (63,6 %)
6 Monate nach Therapiebeginn	29 (27,1 %)	12,5 mmol/l (6,1–38,0 mmol/l)	5,1 mmol/l (15,7-10,6 mmol/l)	21/29 (72,4 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	60/107 (38,3 %)	25/107 (17,8 %)	22/107 (15,9 %)	
p-Wert	0,306	0,148	0,208	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Zum Gruppenvergleich wurde ebenfalls der Friedman-Test durchgeführt. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollzeitpunkten festgestellt. Die Anzahl der Messungen und die p-Werte sind in Tabelle 30 aufgeführt.

2.3.6.10. Kreatinin und Nierenfunktion

Im Folgenden wurde zunächst der Verlauf des Kreatinins zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten betrachtet. Im Anschluss wurde untersucht, ob eine chronische Nierenerkrankung vor und/oder während Therapie vorhanden war.

2.3.6.10.1. Kreatininwerte

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors betrug 0,0–169,0 $\mu\text{mol/l}$.

Tabelle 31: Spaltenstatistik der Kreatininkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte > 169 $\mu\text{mol/l}$	
vor Therapie	86 (80,4 %)	93,5 $\mu\text{mol/l}$ (30,0–211,0 $\mu\text{mol/l}$)	55,2 $\mu\text{mol/l}$ (126,0-70,8 $\mu\text{mol/l}$)	7/86 (8,1 %)	
1. Kontrolle	63 (58,9 %)	115,0 $\mu\text{mol/l}$ (48,0–263,0 $\mu\text{mol/l}$)	59,0 $\mu\text{mol/l}$ (145,0-86,0 $\mu\text{mol/l}$)	8/63 (12,7 %)	
3 Monate nach Therapiebeginn	33 (30,8 %)	124,0 $\mu\text{mol/l}$ (57,0–324,0 $\mu\text{mol/l}$)	89,5 $\mu\text{mol/l}$ (183,0-93,5 $\mu\text{mol/l}$)	9/33 (27,3 %)	
6 Monate nach Therapiebeginn	30 (28,0 %)	133,0 $\mu\text{mol/l}$ (84,0–444,0 $\mu\text{mol/l}$)	86,0 $\mu\text{mol/l}$ (196,0-110,0 $\mu\text{mol/l}$)	11/30 (36,7 %)	
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen					
	vor Therapie vs. 1. Kon- trolle	vor Thera- pie vs. 3 Monate	vor Thera- pie vs. 6 Monate	1. Kontrolle vs. 3 Monate	1. Kontrolle vs 6 Monate
Anzahl n	60/107	25/107	23/107	21/107	13/107
(%)	(38,3 %)	(17,8 %)	(15,9 %)	(19,6 %)	(12,2 %)
p-Wert	< 0,001*	< 0,001*	< 0,01*	< 0,05*	0,06

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil; *signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$)

Wie in Tabelle 31 dargestellt, zeigt sich, dass im Laufe der Therapie immer mehr Katzen Kreatininwerte über dem Referenzbereich hatten. Die verschiedenen Kontrollzeitpunkte wurden mittels Friedman-Test verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Die Ergebnisse des Friedman-Tests sind in Tabelle 31 aufgeführt.

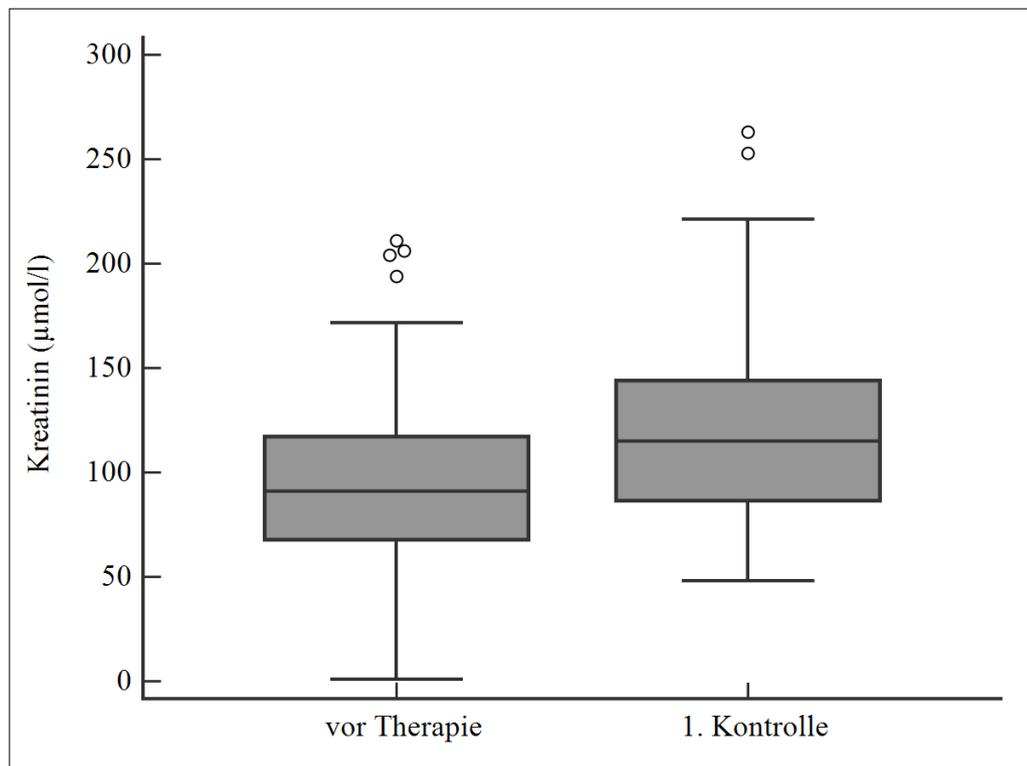


Abbildung 8: Boxplot zu gemessenen Kreatininkonzentrationen vor Therapiebeginn und zur ersten Kontrolle. Der Friedman-Test ergab einen signifikanten Unterschied beider Messungen ($p < 0,001$). Der mittlere Strich im Kasten gibt den Median an, der Kasten begrenzt das obere (obere Linie) und untere (untere Linie) Quartil. Die Kreise geben milde Ausreißer an.

2.3.6.10.2. Nierenfunktion vor und während Therapie

Neben den allgemeinen Auswertungen von Hämatologie, Blutserumchemie und Urinuntersuchungen war ein weiterer Aspekt der Studie, herauszufinden, wie oft eine chronische Nierenerkrankung (CNE) vor Therapie bestand, wie häufig sie sich unter Therapie entwickelte und ob diese Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatte. Eine CNE wurde anhand der Kreatininwerte in bestimmte Klassen eingeteilt. Das urinspezifische Gewicht wurde aufgrund des häufigen Fehlens nicht mit zur Einteilung herangezogen. Die Einteilung ist in Tabelle 32 aufgeführt.

Tabelle 32: Einteilung der Kategorien zur Einordnung einer CNE. Kreatininkonzentrationen in $\mu\text{mol/l}$

	IRIS stage 1	IRIS stage 2a	IRIS stage 2b	IRIS stage 3	IRIS stage 4
Kreatinin-Konzentration	≤ 140	141–169	170–250	251–440	> 440

IRIS = International renal interest society.

Vor Therapie bestand bei 12/86 (14,0 %) hyperthyreoten Katzen eine CNE. Kreatininwerte vor Therapiebeginn waren von 21 Katzen (19,6 %) nicht bekannt. Die restlichen 74/86 Katzen (86,0 %) hatten keine Anzeichen einer CNE mit Kreatininwerten zwischen 30–139 $\mu\text{mol/l}$ und einem USG von 1,009 und 1,060.

Die 12 Katzen mit CNE zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich alle in IRIS-Klasse 2 (Kreatininwerte zwischen 140–250 $\mu\text{mol/l}$), wobei 5 Katzen 2a (definiert als Kreatininwerte von 140–169 $\mu\text{mol/l}$) und 7 Katzen als IRIS 2b (definiert als Werte zwischen 170–250 $\mu\text{mol/l}$) zu kategorisieren waren.

Es wurde weiterhin überprüft, wie viele Tiere innerhalb 6 Monate nach Therapiestart und wie viele Tiere nach 6 Monaten eine CNE entwickelten. Diese Unterscheidung wurde getroffen, da es wahrscheinlich ist, dass eine CNE, die innerhalb von 6 Monaten nach Therapiestart auftritt, durch Entmaskierung einer bereits vor Therapiestart vorhandenen (aber verschleierten) CNE entstanden ist. Bei einem späteren Auftreten ist dies nicht mehr sicher zu sagen, da hier auch andere Ursachen einer CNE wie z. B. das steigende Lebensalter des Patienten berücksichtigt werden müssen. Von den anfänglich 74 Katzen ohne Anzeichen auf CNE (Kreatininwerte $< 140 \mu\text{mol/l}$) entwickelten 15 Katzen (20,3 %) in den ersten 6 Monaten Anzeichen einer CNE. Die Verteilung der IRIS-Klassen bei diesen Tieren ist in Tabelle 33 aufgeführt. Bei weiteren 6/74 Katzen (8,1 %) konnte nach dem Zeitraum von 6 Monaten ebenfalls eine CNE festgestellt werden. Der Verlauf dieser Katzen ist in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: IRIS-Klassen der Patienten ohne CNE, die in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn eine CNE entwickelten.

	1. Kontrolle	3 Monate	6 Monate	1 Jahr	1,5 Jahre	2 Jahre
Katze 1	2a	3	kU	kU	kU	kU
Katze 2	1	2a	1	kU	kU	kU
Katze 3	1	2b	2b	3	kU	kU
Katze 4	1	kU	2b	kU	kU	kU
Katze 5	1	2a	2b	kU	kU	kU
Katze 6	kU	kU	3	3	2b	4
Katze 7	3	kU	2b	kU	kU	kU
Katze 8	2a	kU	1	kU	kU	kU
Katze 9	2a	kU	kU	kU	kU	kU
Katze 10	1	2a	kU	kU	kU	kU
Katze 11	2a	2b	kU	kU	kU	2b
Katze 12	1	2a	kU	kU	kU	kU
Katze 13	2a	kU	kU	kU	kU	kU
Katze 14	1	kU	2a	kU	kU	kU
Katze 15	kU	1	2b	kU	kU	kU

kU: keine Untersuchung; 1 = Kreatinin < 140 µmol/l; 2a = Kreatinin 140–169 µmol/l; 2b = Kreatinin 170–250 µmol/l; 3 = Kreatinin 251–440 µmol/l; 4 = Kreatinin > 440 µmol/l

Bei 6 Katzen konnte eine CNE unter Therapie festgestellt werden, wobei bei diesen Katzen vor Therapie keine Kreatininmessungen durchgeführt wurden.

In Tabelle 34 ist der Verlauf der Patienten dargestellt, die nach Therapiebeginn azotämisch wurden, aber vor Therapie kein initialer Kreatininwert gemessen worden ist. Dabei entwickelten Katzen Nr. 1–5 die CNE innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie, eine der Katzen erst 2 Jahre nach Therapiebeginn.

Tabelle 34: IRIS-Klassen der Patienten mit initial unbekanntem Kreatininwert, die im Laufe der Therapie eine CNE zeigten.

	1. Kontrolle	3 Monate	6 Monate	1 Jahr	1,5 Jahre	2 Jahre
Katze 1	1	2b	2a	2b	kU	kU
Katze 2	kU	2b	2b	2a	kU	kU
Katze 3	2a	2b	2b	2b	2b	kU
Katze 4	kU	kU	kU	kU	kU	2b
Katze 5	kU	kU	2a	kU	kU	kU
Katze 6	kU	kU	2b	kU	kU	kU

kU: keine Untersuchung; 1 = Kreatinin < 140 µmol/l; 2a = Kreatinin 140–169 µmol/l; 2b = Kreatinin 170–250 µmol/l; 3 = Kreatinin 251–440 µmol/l; 4 = Kreatinin > 440 µmol/l

Somit zeigten insgesamt 33/98 (33,7 %) hyperthyreoten Katzen, bei denen eine Kreatininmessung stattfand, eine CNE. Davon zeigten 32/33 Katzen (97,0 %) die CNE innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie. Dabei hatten 12/98 Katzen (12,2 %) vor Therapie und 15/98 Katzen (15,3 %) unter Therapie einen erhöhten Kreatininwert. Weitere 5 Katzen (5,1 %) hatten ebenfalls unter Therapie einen erhöhten Kreatininwert, der Ausgangswert vor Therapie ist jedoch unbekannt. Eine Katze zeigte erst 2 Jahre nach Therapiebeginn einen erhöhten Kreatininwert, wobei davor keine Messungen stattfanden.

Von 16 Katzen, die bei Diagnosestellung nicht azotämisch waren, liegen keine weiteren Daten zur Entwicklung des Kreatinins vor, da Kreatinin bei Kontrollen entweder nicht bestimmt wurde, oder die Katzen nicht mehr zu Kontrollen erschienen sind.

Insgesamt blieben 42/98 Patienten (42,9 %) im Laufe der Therapie ohne Anzeichen für eine CNE.

Um zu überprüfen, ob Faktoren bestehen, die vor Therapie einen Hinweis auf eine sich später entwickelnde Azotämie geben können, wurden die Konzentrationen an T4, Kreatinin und USG zwischen den Gruppen mit CNE vor Therapie, CNE unter Therapie und ohne CNE verglichen. Eine Übersicht ist in Tabelle 35 aufgeführt.

Tabelle 35: Median mit Spanne und IQA¹ zu den Werten vor Therapiebeginn von T4, Kreatinin und USG in den Gruppen mit CNE vor Therapiebeginn, CNE unter Therapie und ohne Anzeichen einer CNE.

	CNE vor Therapie (Gruppe 1)	CNE unter Therapie (Gruppe 2)	keine CNE (Gruppe 3)	Kruskal- Wallis- Test
n (Anzahl)	12	20	42	/
T4 (µg/dl)	Median: 7,0 Spanne: 3,3–13,1 IQA ¹ : 5,0	Median: 6,4 Spanne: 3,1–14,4 IQA ¹ : 4,7	Median: 8,9 Spanne: 1,9–24,9 IQA ¹ : 5,4	P1 vs. 2: ns P1 vs. 3: ns P2 vs. P3: ns
Kreatinin (µmol/l)	Median: 171,3 Spanne: 141–211 IQA ¹ : 58,2	Median: 92,5 Spanne: 49–134 IQA ¹ : 51,2	Median: 86 Spanne: 30–139 IQA ¹ : 35,1	P1 vs. 2: < 0,001 P1 vs. 3: < 0,001 P2 vs. P3: ns
USG	Median: 1.038 Spanne: 1.020–1.048 IQA ¹ : 1.022	Median: 1.025 Spanne: 1.017–1.050 IQA ¹ : 1.025	Median: 1.048 Spanne: 1.026–1.060 IQA ¹ : 1.008	P1 vs. 2: ns P1 vs. 3: ns P2 vs. P3: < 0,001

¹IQA: Interquartilabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil (0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25)

Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem USG der Gruppen „CNE unter Therapie“ und „keine CNE“ ($p < 0,001$).

Ebenfalls signifikante Unterschiede gaben die Vergleiche im Kruskal-Wallis-Test der Kreatininkonzentrationen der Gruppen „CNE vor Therapie“ und „CNE unter Therapie“ ($p < 0,001$), sowie im Vergleich von „CNE vor Therapie“ und „keine CNE“ ($p < 0,001$).

Im Vergleich der T4-Konzentrationen war kein signifikanter Unterschied im Kruskal-Wallis-Test feststellbar.

2.3.6.10.3. Chronische Nierenerkrankung und Einfluss auf die Überlebenszeit

Hier wurden untersucht, ob Patienten, die vor Therapie bereits Anzeichen einer CNE hatten oder unter Therapie eine CNE entwickelten, eine andere Überlebenszeit hatten als Katzen, die keine CNE hatten oder entwickelten. Die medianen Überlebenszeiten sind in Tabelle 36 aufgezeigt.

Tabelle 36: Mediane Überlebenszeit von Katzen mit CNE vor und unter Therapiebeginn, sowie von Katzen ohne CNE

	keine CNE	initiale CNE	spätere CNE
Mediane ÜZ ¹	396 Tage	203 Tage	619 Tage
Anzahl (n)	43 (41 tot, 2 am Leben)	10 (9 tot, 1 am Leben)	17 (17 tot)

ÜZ¹: Überlebenszeit

In der Kaplan-Meier-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit von Katzen ohne CNE verglichen mit Katzen mit CNE unter Therapie festgestellt werden. Es konnte aber ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenszeiten von Katzen mit initialer CNE sowohl verglichen mit denen ohne Hinweis auf CNE ($p < 0,05$), als auch beim Vergleich mit Katzen mit späterer CNE ($p < 0,01$) festgestellt werden.

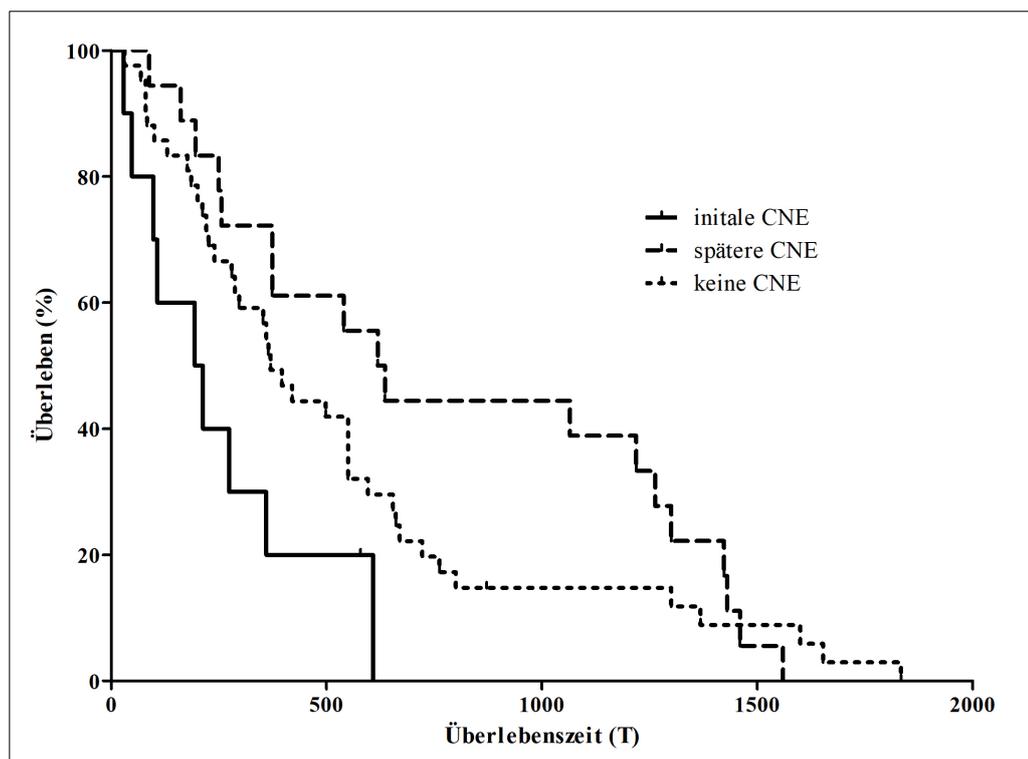


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit CNE vor Therapiebeginn, unter Therapie und ohne CNE. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen „initial CNE“ und „spätere CNE“ ($p < 0,01$) und „initial CNE“ und „keine CNE“ ($p < 0,05$).

2.3.6.10.4. Chronische Nierenerkrankung und Einstellbarkeit der Therapie

Es wurde untersucht, ob das Vorhandensein einer CNE einen Einfluss auf den Therapieerfolg von Thyreostatika hat. Dabei wurden die Dosisänderungen und die Dosis bei euthyreoter Stoffwechsellaage von Patienten mit initialer CNE oder CNE unter Therapie mit den Werten von Patienten ohne Hinweis auf eine Nierenerkrankung verglichen. Im Kruskal-Wallis-Test konnte dafür kein signifikanter Unterschied ($p=0,129$) gefunden werden.

2.3.6.11. Urinspezifisches Gewicht

Für das urinspezifische Gewicht (USG) wurden Werte unter 1.035 als nicht ausreichend konzentriert angesehen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie bei Messung des USG Infusionen oder Diuretika erhalten haben. In Tabelle 37 sind die Messergebnisse zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten aufgeführt.

Tabelle 37: Spaltenstatistik des urinspezifischen Gewichts zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ ($Q^2_{0,75}-Q_{0,25}$)
vor Therapie	34 (31,8 %)	1.043 (1.009–1.060)	1.024 (1.050-1.026)
1. Kontrolle	15 (14,0 %)	1.022 (1.010–1.045)	1.010 (1.033-1.013)
3 Monate nach Therapiebeginn	9 (8,4 %)	1.018 (1.012–1.050)	1.011 (1.026-1.015)
6 Monate nach Therapiebeginn	8 (7,5 %)	1.028 (1.010–1.058)	1.035 (1.049-1.014)

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. Quartil ($Q_{0,75}$) und 1. Quartil ($Q_{0,25}$); ²Q: Quartil

Zum Vergleich der USG-Werte zwischen den Kontrollzeitpunkten wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, da für den Friedman-Test zu wenig gepaarte Proben zur Verfügung standen. Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) des USGs zwischen den Werten vor Therapiebeginn zu den Werten der ersten Kontrolle.

In Tabelle 38 ist aufgezeigt, wie viele USG-Werte zu den einzelnen

Kontrollzeitpunkten unterhalb des Referenzbereichs lagen und wie viele von diesen Patienten eine CNE hatten.

Tabelle 38: Anzahl der Messungen des urinspezifischen Gewichts unter 1.035 zu den einzelnen Therapiezeitpunkten und davon Häufigkeiten von Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung (CNE; Kreatininwert > 169 µmol/l).

	Vor Therapie	1. Kontrolle	3 Monate	6 Monate
USG < 1.035	12/34 35,3 %	12/15 80,0 %	8/9 88,9 %	4/8 50,0 %
davon CNE	2/12 16,7 %	7/12 58,3 %	5/8 62,5 %	4/4 100 %

2.3.6.12. Alanin-Aminotransferase

In Tabelle 39 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag zwischen 0–114 U/l.

Tabelle 39: Spaltenstatistik der ALT-Konzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA ¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})	Werte > 114 U/l
vor Therapie	81 (75,7 %)	137 U/l (27–1682 U/l)	158 U/l (235-77 U/l)	48/81 (59,3%)
1. Kontrolle	45 (42,1 %)	78,0 U/l (20–1273 U/l)	71 U/l (119-48 U/l)	12/46 (26,1%)
3 Monate nach Therapiebeginn	25 (23,4 %)	48 U/l (3–412 U/l)	66 U/l (99-33 U/l)	5/26 (19,2 %)
6 Monate nach Therapiebeginn	24 (22,4 %)	83 U/l (15–975 U/l)	69 U/l (127-58 U/l)	7/25 (28,0 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	41/107 (38,3 %)	19/107 (17,8 %)	17/107 (15,9 %)	
p-Wert	< 0,001*	< 0,001*	0,816	

¹IQA: ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1.

Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil; *signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$)

Nach Therapiebeginn waren bei 24 ALT-Bestimmungen die Werte über dem Referenzbereich (siehe Tabelle 39). Als Ursache dieser 24 erhöhten ALT-Konzentrationen ist bei 5 Messungen eine Medikamentenreaktion im Sinne einer Nebenwirkung zu nennen. Bei weiteren 5 Messungen wurde von einer vorübergehenden Reaktion auf die Medikation ausgegangen. Diese Erhöhungen wurden nicht als manifeste Nebenwirkung gewertet, da die Enzymerhöhungen mild ausfielen und bei einer weiteren Kontrolle nicht mehr vorhanden waren. Ebenfalls bei 5 Messungen war die T4-Konzentration überhalb des Referenzbereichs, sodass von einer Leberenzymerrhöhung durch eine hyperthyreote Stoffwechsellaage auszugehen ist. 3/24 der ALT-Konzentrationen waren bereits niedriger als vor Therapie, allerdings immer noch erhöht. Eine erhöhte ALT-Konzentration war im Zuge einer Schilddrüsenkarzinomdiagnose festgestellt worden. Für die restlichen 6 Messungen (von 5 verschiedenen Katzen) konnte keine Ursache der ALT-Erhöpfung gefunden werden, wobei bei 4 Katzen keine Kontrolle mehr stattfand und bei 1 Katze der Wert zur nächsten Kontrolle im Referenzbereich war. Im Friedman-Test wurden die Werte von vor Therapie mit jeweils erster Kontrolle, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkten vorhanden waren. Die Ergebnisse sind in 43 aufgeführt, es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den ALT-Konzentrationen vor Therapie und 1. Kontrolle, sowie zwischen Konzentrationen vor Therapie und 3 Monate nach Therapiebeginn.

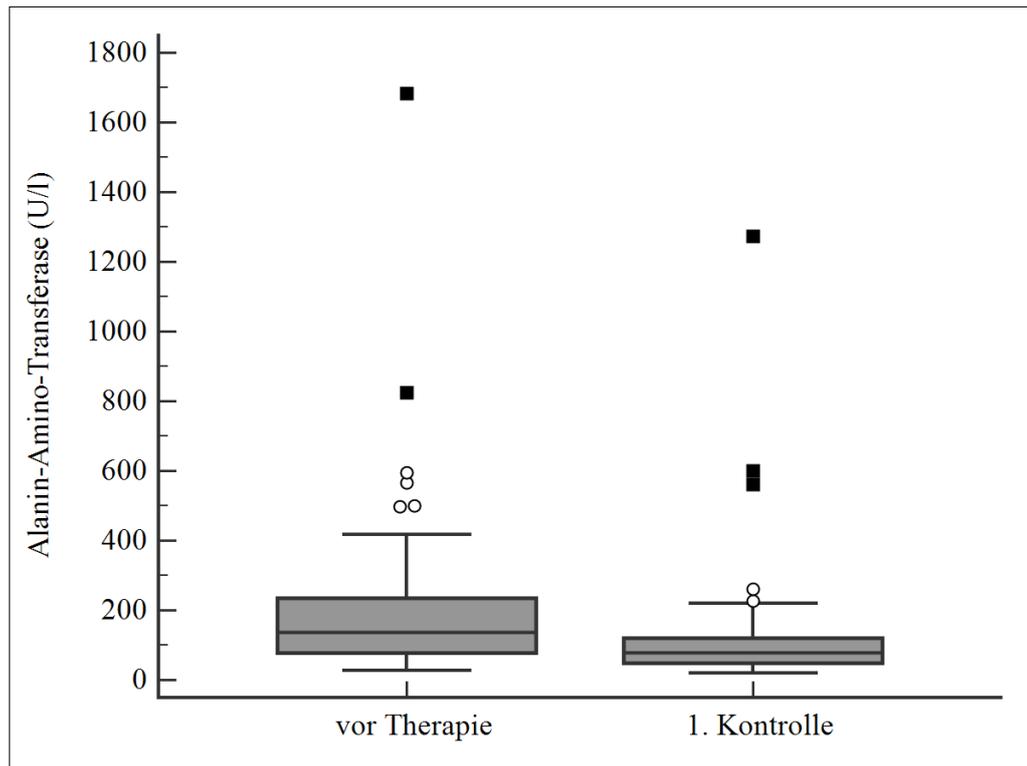


Abbildung 10: ALT-Konzentrationen vor Therapiebeginn und zur ersten Kontrolle. Der Friedman-Test ergab einen signifikanten Unterschied beider Messungen ($p < 0,001$). Der mittlere Strich im Kasten gibt den Median an, der Kasten begrenzt das obere (obere Linie) und untere (untere Linie) Quartil. Die Kreise geben milde Ausreißer an, die gefüllten Quadrate geben starke Ausreißer an.

2.3.6.13. Alkalische Phosphatase

In Tabelle 40 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag zwischen 0–94 U/l.

Wie auch bei den erhöhten ALT-Konzentrationen unter Therapie, wurde auch für die AP untersucht, warum unter Therapie die Werte überhalb des Referenzbereichs lagen. Dabei waren insgesamt 15 AP-Konzentrationen erhöht, wovon bei 3 AP-Bestimmungen eine Nebenwirkung der Medikation vorlag. Bei 4 Messungen war eine hyperthyreote Stoffwechsellage als Ursache zu vermuten. 2 Werte waren im Vergleich zu vor Therapie deutlich abgesunken, aber immer noch über dem Referenzbereich. Bei 6 erhöhten AP-Konzentrationen konnte keine Ursache gefunden werden. Bei 4 fand keine Kontrolle mehr statt und 2 weitere hatten bei Kontrolle immer noch erhöhte Werte.

Tabelle 40: Spaltenstatistik der AP-Konzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte > 94 U/l
vor Therapie	77 (72,0 %)	78 U/l (22–498 U/l)	158 U/l (235-77 U/l)	34 (44,2 %)
1. Kontrolle	46 (43,0 %)	53 U/l (18–310 U/l)	71 U/l (119-48 U/l)	7 (15,2 %)
3 Monate nach Therapiebeginn	25 (23,4 %)	49 U/l (18–144 U/l)	66 U/l (99-33 U/l)	5 (20,0 %)
6 Monate nach Therapiebeginn	24 (22,4 %)	39 U/l (11–170 U/l)	69 U/l (127-58 U/l)	3 (12,5 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	40/107 (37,4 %)	18/107 (16,8 %)	17/107 (15,9 %)	
p-Wert	< 0,001*	0,00071	0,0037	

¹IQA: ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil; *signifikantes Ergebnis (p < 0,05)

Im Friedman-Test wurden die Werte von vor Therapie mit jeweils erster Kontrolle, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den AP-Konzentrationen vor Therapiebeginn verglichen sowohl zu den Konzentrationen zur 1. Kontrolle, als auch 3 Monate nach Therapiebeginn.

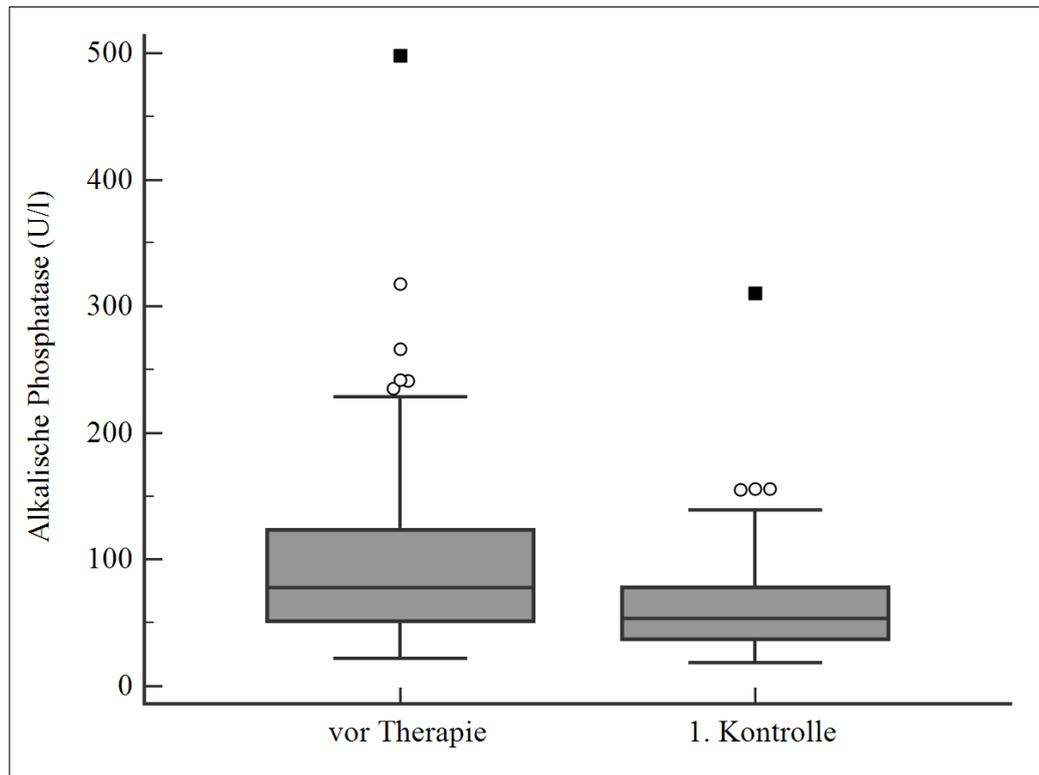


Abbildung 11: Boxplot zu AP-Konzentrationen vor Therapiebeginn im Vergleich zur ersten Kontrolle. Der Friedman-Test ergab einen signifikanten Unterschied beider Messungen ($p < 0,001$). Der mittlere Strich im Kasten gibt den Median an, der Kasten begrenzt das obere (obere Linie) und untere (untere Linie) Quartil. Die Kreise geben milde Ausreißer an, die gefüllten Quadrate atarke Ausreißer.

2.3.6.14. Glukose

In Tabelle 41 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag 3,7–6,9 mmol/l vor.

Die Ergebnisse des Friedman-Tests sind in Tabelle 41 aufgeführt. Im Friedman-Test wurden die Werte von vor Therapie mit jeweils erster Kontrolle, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn verglichen. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

Tabelle 41: Spaltenstatistik der Glukosekonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	81 (75,7 %)	6,4 mmol/l (3,9–18,7 mmol/l)	2,6 mmol/l (8,1-5,5 mmol/l)
1. Kontrolle	43 (40,2 %)	5,9 mmol/l (4,0–11,8 mmol/l)	3,0 mmol/l (7,4-5,4 mmol/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	21 (19,6 %)	6,7 mmol/l (2,3–12,1 mmol/l)	2,8 mmol/l (8,5-5,7 mmol/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	22 (20,6 %)	6,2 mmol/l (4,3–13,9 mmol/l)	3,0 mmol/l (7,6-5,6 mmol/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	39/107 (36,1 %)	16/107 (15,0 %)	16/107 (15,0 %)
p-Wert	0,532	0,609	0,138

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

2.3.6.15. Natrium

In Tabelle 42 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag zwischen 146–165 mmol/l.

Zum statistischen Vergleich wurde der Friedman-Test durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 42 festgehalten. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

Tabelle 42: Spaltenstatistik der Natriumkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	59 (55,1 %)	154 mmol/l (140–165 mmol/l)	5 mmol/l (156-151 mmol/l)
1. Kontrolle	29 (27,1 %)	152 mmol/l (139–159 mmol/l)	4 mmol/l (155-151 mmol/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	13 (12,1 %)	151 mmol/l (147–155 mmol/l)	5 mmol/l (154-149 mmol/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	18 (16,8 %)	151 mmol/l (145–157 mmol/l)	4 mmol/l (154-150 mmol/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	25/107 (23,4 %)	8/107 (7,5 %)	10/107 (9,3 %)
p-Wert	< 0,05*	0,103	0,051

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil; *signifikantes Ergebnis (p < 0,05)

2.3.6.16. Kalium

In Tabelle 43 sind die Ergebnisse der Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich für Kalium lag zwischen 3,5–5,8 mmol/l.

Tabelle 43: Spaltenstatistik der Kaliumkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q²_{0,75}-Q_{0,25})	Werte < 3,5 mmol/l
vor Therapie	60 (56,1 %)	4,1 mmol/l (2,5–6,6 mmol/l)	0,8 mmol/l (4,5-3,7 mmol/l)	6/60 (10,0 %)
1. Kontrolle	29 (27,1 %)	4,1 mmol/l (2,2–5,7 mmol/l)	0,9 mmol/l (4,7-3,8 mmol/l)	4/29 (13,8 %)
3 Monate nach Therapiebeginn	13 (12,1 %)	3,7 mmol/l (2,9–4,8 mmol/l)	1,2 mmol/l (4,8-3,6 mmol/l)	3/13 (23,1 %)
6 Monate nach Therapiebeginn	19 (17,8 %)	3,8 mmol/l (2,5–5,1 mmol/l)	1,0 mmol/l (4,4-3,4 mmol/l)	6/19 (31,6 %)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen				
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate	
Anzahl n (%)	25/107 (23,4 %)	9/107 (8,4 %)	12/107 (11,2 %)	
p-Wert	0,327	0,729	1	

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Wie aus Tabelle 43 ersichtlich, waren insgesamt 19 Kaliumbestimmung unterhalb des Referenzbereichs. Insgesamt wurden 5 der 19 (26,3 %) hypokalämischen Messungen durch die bestehende Hyperthyreose vor Therapie erklärt. 12/19 (63,2 %) erniedrigten Kaliumkonzentrationen wurden durch eine bestehende Nierenerkrankung (Kreatininkonzentrationen > 140 µmol/l und/oder sonographisch veränderte Nieren) erklärt. Bei den restlichen 2/19 (10,5 %) hypokalämischen Werten schien eine Anorexie als Ursache möglich. Bei einer dieser Katzen fanden keine Kontrollen mehr statt, die andere hatte wieder Werte innerhalb des Referenzbereiches.

Zum statistischen Vergleich wurde der Friedman-Test (Tabelle 43) durchgeführt. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

2.3.6.17. Phosphat

In Tabelle 44 sind die Ergebnisse der Phosphat-Messungen aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag zwischen 0,97–2,36 mmol/l.

Tabelle 44: Spaltenstatistik der Phosphatkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	75 (70,1 %)	1,5 mmol/l (0,8–2,8 mmol/l)	0,4 mmol/l (1,7-1,3 mmol/l)
1. Kontrolle	35 (32,7 %)	1,5 mmol/l (0,9–4,5 mmol/l)	0,4 mmol/l (1,7-1,3 mmol/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	17 (15,9 %)	1,5 mmol/l (1,0–3,1 mmol/l)	0,4 mmol/l (1,6-1,2 mmol/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	21 (19,6 %)	1,3 mmol/l (0,9–2,5 mmol/l)	0,4 mmol/l (1,5-1,1 mmol/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	31/107 (29,0 %)	12/107 (11,2 %)	13/107 (12,1 %)
p-Wert	0,424	0,550	0,427

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Zum statistischen Vergleich wurde der Friedman-Test (Tabelle 44) durchgeführt. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

2.3.6.18. Chlorid

In Tabelle 45 sind die Chlorid-Konzentrationen der einzelnen Kontrollzeitpunkte aufgeführt. Der Referenzbereich des Labors lag zwischen 100–124 mmol/l.

Tabelle 45: Spaltenstatistik der Chloridkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	70 (65,4 %)	118 mmol/l (108–128 mmol/l)	5 mmol/l (121-116 mmol/l)
1. Kontrolle	32 (29,9 %)	118 mmol/l (108–127 mmol/l)	6 mmol/l (120-114 mmol/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	16 (15,0 %)	117 mmol/l (109–126 mmol/l)	6 mmol/l (121-115 mmol/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	20 (18,7 %)	116 mmol/l (105–124 mmol/l)	5 mmol/l (120-115 mmol/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	28/107 (26,2 %)	11/107 (10,3 %)	13/107 (12,1 %)
p-Wert	0,182	0,756	0,082

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Zum statistischen Vergleich wurde der Friedman-Test (Tabelle 45) durchgeführt. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

2.3.6.19. Kalzium

Bei der Untersuchung des Kalziums wurde in Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium unterschieden. Die Ergebnisse beider Untersuchungen werden im Folgenden beschrieben.

2.3.6.19.1. Gesamtkalzium

In Tabelle 46 sind die Konzentrationen der einzelnen Kontrollzeitpunkte aufgeführt. Der Referenzbereich für Gesamtkalzium lag bei 2,3–3,0 mmol/l.

Tabelle 46: Spaltenstatistik der Gesamtkalziumkonzentrationen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	56 (52,3 %)	2,4 mmol/l (1,9–2,8 mmol/l)	0,2 mmol/l (2,5-2,3 mmol/l)
1. Kontrolle	29 (27,1 %)	2,5 mmol/l (2,0–2,8 mmol/l)	0,3 mmol/l (2,6-2,3 mmol/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	13 (12,1 %)	2,5 mmol/l (2,2–2,6 mmol/l)	0,3 mmol/l (2,6-2,3 mmol/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	18 (16,8 %)	2,5 mmol/l (2,0–2,7 mmol/l)	0,4 mmol/l (2,6-2,2 mmol/l)
Friedman-Test zwischen den Therapiekontrollen			
	vor Therapie vs. 1. Kontrolle	vor Therapie vs. 3 Monate	vor Therapie vs. 6 Monate
Anzahl n (%)	23/107 (21,5 %)	9/107 (8,4 %)	10/107 (9,3 %)
p-Wert	0,680	0,729	0,555

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

Zum statistischen Vergleich wurde der Friedman-Test (Tabelle 46) durchgeführt. Es konnten nur Messungen von Patienten berücksichtigt werden, die jeweils an beiden Zeitpunkte vorhanden waren.

2.3.6.19.2. Ionisiertes Kalzium

In Tabelle 47 sind die Konzentrationen des ionisierten Kalziums der einzelnen Kontrollzeitpunkte aufgeführt. Als Referenzbereich des Labors galt eine Spanne von 1,2–1,3 mmol/l. Aufgrund der geringen Anzahl an Messwertepaaren konnte kein Friedman-Test durchgeführt werden. Es wurde daher ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, der untersuchte, ob es Unterschiede zwischen den Testzeitpunkten gab. Im Kruskal-Wallis-Test wurde kein signifikanter Unterschied ($p = 0,204$) der Konzentrationen an ionisiertem Kalzium späterer Kontrollzeitpunkte mit den Werten vor Therapie festgestellt.

Tabelle 47: Spaltenstatistik der Konzentrationen von ionisiertem Kalzium zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten.

	Anzahl Messungen (Prozent)	Median (Spanne)	IQA¹ (Q ² _{0,75} -Q _{0,25})
vor Therapie	43 (40,2 %)	1,2 mmol/l (1,1–1,9 mmol/l)	0,1 mmol/l (1,3-1,2 mmol/l)
1. Kontrolle	5 (4,7 %)	1,3 mmol/l (1,2–1,4 mmol/l)	0,2 mmol/l (1,4-1,2 mmol/l)
3 Monate nach Therapiebeginn	8 (7,5 %)	1,2 mmol/l (1,1–1,3 mmol/l)	0,1 mmol/l (1,3-1,2 mmol/l)
6 Monate nach Therapiebeginn	10 (9,3 %)	1,2 mmol/l (1,1–1,3 mmol/l)	0,1 mmol/l (1,3-1,2 mmol/l)

¹IQA: Der Interquartilsabstand ist ein Streuungsmaß und ergibt sich aus der Differenz zwischen 3. (Quartil 0,75) und 1. Quartil (Quartil 0,25); ²Q: Quartil

2.3.7. Todesursache

Um die Ursachen des Versterbens der Katzen besser vergleichen zu können, wurden die Todesursachen in verschiedene Gruppen unterteilt. Dabei wurden „aufgrund von Hyperthyreose, aufgrund einer Komplikation oder aufgrund einer Nebenwirkung (NW) der Therapie“, und „sonstige Gründe“ unterschieden.

2.3.7.1. Gesamtpopulation

3 Katzen von insgesamt 107 Patienten (2,8 %) waren am Ende der Datenerhebung noch am Leben. Von 19/107 (17,8 %) Katzen ist nicht bekannt, ob sie am Ende der Datenerhebung noch am Leben waren („lost to follow up“). Somit konnte bei 85/107 Katzen (79,4 %) eine Angabe bezüglich Todesursachen gemacht werden. Bei insgesamt 15/85 (17,6 %) der Katzen war bezüglich Todesursache ein Zusammenhang mit der Hyperthyreose oder deren Therapie vorhanden. Eine genaue Beschreibung der Fälle und Auflistung der Todesursachen sind unter 2.3.7.3. aufgelistet.

2.3.7.2. Einfluss auf die Überlebenszeit

Beim Vergleich der Überlebenszeiten von Tieren mit durch die Hyperthyreose zusammenhängenden Todesursachen (n = 15) zu Tieren, deren Tod nichts mit der bestehenden Hyperthyreose zu tun hatte (n = 70), ergab sich in der Kaplan-Meier-Analyse kein signifikanter Unterschied (p = 0,286) der medianen Überlebenszeiten (396 Tage für Katzen mit „sonstiger Todesursache“ und 540 Tage „aufgrund Hyperthyreose“).

2.3.7.3. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In der Gruppe Carbimazol HM konnte zu insgesamt 17 Katzen eine Angabe zur Todesursache gemacht werden. 2/17 Katzen starben (11,8 %) aufgrund der Hyperthyreose bzw. deren Komplikation. Der Tod 1 Katze war dabei auf eine schlecht eingestellte Hyperthyreose mit Begleiterkrankungen zurückzuführen. In der pathohistologischen (Sektion) Untersuchung konnte ein Schilddrüsenkarzinom festgestellt werden. Eine weitere Katze starb an Herzversagen.

Für die Gruppe Felimazole[®] konnte bei insgesamt 54 Katzen die Todesursache ermittelt werden. Dabei starben 11/54 Katzen (20,4 %) aufgrund der bestehenden Hyperthyreose/Komplikation/NW. Es konnte für 1 Katze (1/11; 9,1 %) der Gruppe Felimazole[®] festgestellt werden, dass die Medikation oder deren Nebenwirkung Gründe für ihre Euthanasie waren. Bei 1 weiteren Katze (9,1 %) wurde von den Besitzern eine schlecht eingestellte Hyperthyreose als Grund des Todes angegeben. Allerdings fand keine pathologische Untersuchung und keine weitere Untersuchung auf Begleiterkrankungen bei dieser Katze statt. Für 1 weitere Katze (9,1 %) konnte in der pathohistologischen Untersuchung (Sektion) nach Euthanasie ein Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden, was mit einem Grund für die Euthanasie darstellte. In der pathohistologischen Untersuchung einer weiteren Katze (Sektion) wurde ein Schilddrüsenzystadenom festgestellt, welches vermutlich zu chronischen Problemen durch Einengung der Atemwege geführt hatte. 1 Katze (9,1 %) verstarb aufgrund einer Nebenwirkung des Medikaments. 5 Katzen (45,5 %) erlitten ein Herzversagen, 2 (18,2 %) starben nach Auftreten neurologischer Anfälle.

Bei Vidalta[®] wurde von 14 der insgesamt 25 Katzen (56,0 %) eine Angabe zur Todesursache gemacht. Bei 2/14 Katzen (14,3 %) war der Tod mit der Erkrankung an Hyperthyreose in Verbindung zu bringen (1 Katze neurologisch

mit Anfällen, 1 Katze Herzversagen). In Tabelle 48 sind die Todesursachen der 3 Therapiegruppen aufgeführt. Die Gründe für „Sonstige Ursachen“ sind in Tabelle 49 notiert. Im Chi-Quadrat-Test konnte keine Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Todesursache aufgrund der Hyperthyreose im Gegensatz zu anderen Gründen festgestellt werden ($p = 0,281$).

Tabelle 48: Anzahl der Todesursachen in den einzelnen Therapiegruppen

	Carbimazol HM	Felimazole [®]	Vidalta [®]	Chi-Quadrat- Test
Tod wegen Hyperthyreose, einer Komplikation oder NW ¹	2/17 (11,8 %)	11/54 (20,4 %)	2/14 (14,3 %)	p = 0,281
Sonstige Gründe	15 (88,2 %)	43 (79,6 %)	12 (85,7 %)	
Unbekannt	4	7	8	

¹NW: Nebenwirkung

Tabelle 49: Ursachen und Anzahl sonstiger Todesursachen in den einzelnen Therapiegruppen.

	Carbimazol HM	Felimazole [®]	Vidalta [®]
Neoplasie	4 (26,7 %)	18 (41,9 %)	3 (25,0 %)
CNE ¹	/	7 (16,2 %)	/
Sonstiges (Anorexie unbekannter Ursache, Apathie, Altersschwäche)	11 (73,3 %)	18 (41,9 %)	9 (75,0 %)

CNE¹: chronische Nierenerkrankung

V. DISKUSSION

In Deutschland ist, wie auch in vielen anderen Ländern Europas, die Gabe von Thyreostatika die am häufigsten durchgeführte Therapieform der feline Hyperthyreose (CANEY, 2013; DAMINET et al., 2014; HIGGS et al., 2014). Dies liegt v. a. an der geringen Verfügbarkeit einer Radiojodtherapie, welche den eigentlichen Goldstandard zur Behandlung der Hyperthyreose der Katze darstellt (PETERSON & BECKER, 1995). In Deutschland gibt es nur 2 Einrichtungen (Justus-Liebig-Universität Gießen und Tierklinik Norderstedt), die derzeit eine Radiojodtherapie anbieten können. Obwohl die Therapie mit Thyreostatika sehr weit verbreitet ist, gibt es nicht viele Studien, die sich mit dem Therapieerfolg der zugelassenen Thyreostatika beschäftigen (PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992; PETERSON & AUCOIN, 1993; BUCKNELL, 2000) und keine Untersuchungen, die diesen vergleichend auswerten. Es sind lediglich Studien vorhanden, die die Effektivität und Sicherheit eines bestimmten Wirkstoffes einzeln untersuchen, die Überlebenszeit bei Gabe von Thiamazol mit der nach Radiojodtherapie vergleichen oder den Therapieerfolg nicht berücksichtigen, sondern nur die Pharmakokinetik der Wirkstoffe untersuchen (PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992; BUCKNELL, 2000; MILNER et al., 2006; FRENAIS et al., 2009; LONGHOFER et al., 2010).

Ziel dieser Studie war es, den Therapieerfolg der 3 Thioharnstoffpräparate Felimazole[®], Vidalta[®] und humanmedizinisches Carbimazol bei hyperthyreoten Katzen retrospektiv zu vergleichen. Dabei wurden insgesamt 107 hyperthyreote Katzen eingeschlossen, die mit den genannten Thyreostatika behandelt wurden und deren Therapieverlauf ausgewertet werden konnte.

Bei der Analyse der Daten wurde der komplette Krankheitsverlauf der Patienten berücksichtigt. Neben der Erfassung des Signalements wurde untersucht, wie die Diagnosestellung erfolgt war, ob Begleiterkrankungen und/oder Komplikationen ausgelöst durch die Hyperthyreose vorlagen, welches Präparat eingesetzt wurde, wie gut und wie schnell die Tiere eingestellt werden konnten, welche Nebenwirkungen aufgetreten waren, welche Überlebenszeiten ermittelt werden konnten und wie der Verlauf bestimmter klinischer und labordiagnostischer Parameter war. Für diese Auswertungen wurden die Tiere zunächst

gruppenübergreifend und, nach Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe, vergleichend ausgewertet. Dabei wurde auch überprüft, ob die Parameter einen Einfluss auf die Überlebenszeit hatten.

Das mediane Alter der 107 Katzen dieser Studie betrug 14 Jahre (13,6 Jahre im Mittelwert) und unterstreicht damit die Ergebnisse anderer Studien, dass Hyperthyreose eine Erkrankung der älteren Katze ist. Ältere Publikationen geben ein medianes Alter von 12 bis 13 Jahren (PETERSON et al., 1983b; BROUSSARD et al., 1995; OLCZAK et al., 2005) und neuere Studien ein medianes Alter von 15 Jahren an (KOHLENER et al., 2016). Somit scheinen Katzen heutzutage etwas später zu erkranken als noch vor 20 Jahren. Die mediane Überlebenszeit von Katzen, die bei Diagnosestellung jünger als 14 Jahre alt waren, war mit 550 Tagen signifikant länger als die Überlebenszeit von Katzen über 14 Jahre (median 415 Tage). Eine Studie von Milner und Kollegen (2006) mit 167 hyperthyreoten Katzen ergab, dass jüngere Katzen (bis 9 Jahre) signifikant kürzer lebten, als ältere Katzen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden bei Milner und Kollegen (2006) insgesamt 4 Altersgruppen gebildet. Als Erklärung für die kürzere Überlebenszeiten von jüngeren Katzen gab der Autor an, dass nur 10 Katzen in dieser Altersgruppe waren und davon 4 als „censored“ galten, da sie zum Ende der Studie noch am Leben waren (MILNER et al., 2006). Das Ergebnis der vorliegenden Studie, dass Katzen, die bei Diagnosestellung jünger als der Durchschnitt waren, länger überlebten als ältere Katzen ist demnach als plausibler anzusehen und der statistische Unterschied war zu erwarten. Männliche und weibliche Tiere waren nahezu gleich vertreten. Unter den 107 Katzen waren 53,3 % weiblich und 46,7 % männlich. In den meisten Untersuchungen wurde ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis ermittelt, wobei je nach Studie einmal etwas mehr weibliche (OLCZAK et al., 2005) ein anderes Mal mehr männliche Tiere (BROUSSARD et al., 1995; KOHLENER et al., 2016) vertreten waren. In Bezug auf die Rasse waren in dieser Studie am häufigsten die Europäisch-Kurzhaarkatze vorstellig (89,7 %), gefolgt von 6,5 % Rasse-Mischlingen und 3,7 % reinrassigen Tieren (v. a. Maine-Coon, Burma, norwegische Waldkatze, Perser, Ragdoll). Der Umstand, dass v. a. Europäisch-Kurzhaarkatzen (im amerikanischen Sprachraum „domestic shorthair“ genannt) betroffen waren, deckt sich mit anderen Berichten der Literatur. Auch die vorliegende Studie ergab, dass Rassekatzen vor Hyperthyreose nicht geschützt

sind, jedoch erkranken sie seltener (SCARLETT et al., 1988; EDINBORO et al., 2004; OLCZAK et al., 2005; KOHLER et al., 2016).

Zu den häufigen klinischen Symptomen hyperthyreoter Katzen gehört der Gewichtsverlust. Das Gewicht zum Diagnosezeitpunkt lag von 92 der 107 hyperthyreoten Katzen vor und betrug median 3,5 kg mit einer Spanne von 1,6–8,0 kg. Im Laufe der Therapie war keine signifikante Änderung des medianen Gewichts festzustellen. Es betrug bei der ersten Kontrolle median 3,6 kg, nach 3 Monaten median 4,0 kg und nach 6 Monaten median 3,5 kg. In dieser retrospektiven Untersuchung konnten weitere Parameter zur Erfassung des Ernährungszustandes einer Katze, wie der Body-Condition-Score (BCS), nicht berücksichtigt werden, da diese nicht standardmäßig ermittelt wurde. Daher kann nicht beurteilt werden, ob bei den Tieren in dieser Studie zum Diagnosezeitpunkt möglicherweise kein manifester Gewichtsverlust bestand und sich die fehlende Veränderung des Körpergewichtes trotz Therapie damit erklärt. Bucknell (2000) hat bereits erkannt, dass zum Diagnosezeitpunkt einer Hyperthyreose nicht alle Katzen an Gewichtsverlust leiden müssen, da sich das Wissen um diese Erkrankung in den letzten 20 Jahren gemehrt hat und in den meisten Fällen die Diagnose frühzeitig gestellt wird, noch bevor Kachexie auftritt (BUCKNELL, 2000). Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den meisten betroffenen Katzen um Europäisch Kurzhaarkatzen handelte, ist generell von einem medianen Körpergewicht von 4 kg auszugehen. Allerdings liegt das Körpergewicht von geriatrischen Katzen oft etwas tiefer (GUNN-MOORE, 2006). Somit erscheint es möglich, dass das Körpergewicht der meisten Katzen zum Diagnosezeitpunkt noch adäquat war und sich daher unter Therapie nicht signifikant verändern konnte. Der Abfall der T4-Konzentrationen während der Therapie schließt ein mangelndes Therapieansprechen als Ursache der fehlenden Veränderung des Körpergewichtes aus.

Durch die adenomatöse Veränderung der Schilddrüse werden vermehrt Schilddrüsenhormone (wie Thyroxin) produziert und in den Kreislauf freigesetzt (PETERSON, 1984). Diese erhöhten T4-Konzentrationen werden zur Diagnosestellung verwendet (CARNEY et al., 2016). In dieser Studie wurde bei 96 Katzen vor Therapiebeginn der T4-Wert gemessen. Von 82/96 T4-Messungen

lagen die Werte über dem Referenzbereich ($> 4,7 \mu\text{g/dl}$) mit einem medianen Wert von $8,7 \mu\text{g/dl}$. Bei weiteren 8/96 Katzen wurde T4 nach einer anderen Nachweismethode in nmol/l bestimmt. Deren T4-Werte lagen mit dieser Nachweismethode ebenfalls über dem Referenzbereich ($> 50 \text{ nmol/l}$). Die Diagnose konnte somit bei 90 Tieren aufgrund des erhöhten T4-Wertes ($> 4,7 \mu\text{g/dl}$ oder $> 50 \text{ nmol/l}$) in Kombination mit den entsprechenden vorhandenen klinischen Symptomen gestellt werden. Aufgrund der im Folgenden genannten Gründe kann sich ein T4-Wert trotz bestehender Hyperthyreose jedoch auch im Referenzbereich befinden. Man nimmt an, dass ca. 10,0 % der hyperthyreoten Katzen einen T4-Wert im Referenzbereich aufweisen (MCLOUGHLIN et al., 1993). Zu den möglichen Ursachen eines normalen T4-Wertes bei hyperthyreoten Katzen zählt die Fluktuation der T4-Konzentration im Frühstadium der Erkrankung (PETERSON et al., 1987) und die Unterdrückung der T4-Synthese durch eine andere bestehende Erkrankung („euthyroid sick syndrome“) (PETERSON & GAMBLE, 1990; MCLOUGHLIN et al., 1993; MOONEY et al., 1996; PETERSON et al., 2001). Hier kommt es zu einer verminderten TSH-Sekretion und einer reduzierten T4- und T3-Synthese. Der Mechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt, man vermutet aber den Einfluss von Zytokinen (u. a. Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor und Interferon-beta). Diese haben eine hemmende Wirkung auf die Jodaufnahme und die Ausscheidung von Schilddrüsenhormonen. Sie sollen auch die Aktivität der Typ-1-Dejodinase und die Bindungskapazität des T3-Kernrezeptors herabsetzen (BARTALENA et al., 1998). Neben Zytokinen scheinen auch Glukokortikoide einen Effekt auf die TSH-Sekretion zu haben. Diese werden unter Stresssituationen (z. B. Krankheit) vom Körper vermehrt gebildet, hemmen dabei durch Rückkopplungsmechanismen die TSH-Sekretion in der Hypophyse und setzen darüber hinaus die periphere Konversion von T4 zu T3 herab (DUICK & WAHNER, 1979). Besteht der Verdacht eines „euthyroid sick syndromes“, kann es hilfreich sein, den freien T4-Wert mittels Equilibriumsdialyse zu bestimmen, da dieser weniger durch andere bestehende Erkrankungen beeinflussbar scheint (PETERSON et al., 2001). Allerdings konnten einige Untersuchungen zeigen, dass falsch-hohe Ergebnisse auch bei der Bestimmung des fT4-Wertes möglich sind (MOONEY et al., 1996; PETERSON et al., 2001; PETERSON et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde in den 6 Fällen (6/96; 6,3 %), die ein normales T4 hatten, die fT4-Konzentration zur Diagnose der Hyperthyreose herangezogen.

Bei 5/6 Katzen befand sich der T4-Wert dieser Katzen in der oberen Hälfte des Referenzbereichs (2,5–3,7 µg/dl). Insgesamt lag der Anteil der Katzen, deren T4 innerhalb des Referenzbereichs war, unter den in der Literatur angegebenen 10,0 % (MCLOUGHLIN et al., 1993). Dies unterstützt also die Empfehlung, dass bei Katzen, bei denen der Verdacht auf eine Hyperthyreose besteht und deren T4-Wert sich im Referenzbereich befindet, eine Bestimmung des fT4 durchgeführt werden sollte. Um eine falsche Diagnosestellung anhand eines erhöhten fT4-Werts zu vermeiden, sollte der T4-Wert im oberen Referenzbereich liegen (CARNEY et al., 2016). Neben freiem T4 kann auch endogenes TSH bestimmt werden (CARNEY et al., 2016; PETERSON et al., 2016). Endogenes TSH konnte aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit der Nachweismethode in der Vergangenheit nicht bestimmt werden und wurde daher auch bei keiner Katze in dieser retrospektiven Auswertung ermittelt.

Thioharnstoffderivate hemmen die Synthese der Schilddrüsenhormone durch Blockierung der Schilddrüsenperoxidase. Dadurch wird weniger T4 gebildet und eine euthyreote Stoffwechsellage kann erreicht werden (PETERSON, 1981; MOONEY, 2001). Die meisten Experten geben an, dass ein zufriedenstellendes Therapieergebnis erreicht wird, wenn sich der T4-Wert in der unteren Hälfte des Referenzbereiches befindet (CARNEY et al., 2016). Nach Therapiebeginn sanken die medianen T4-Werte der Katzen der vorliegenden Studie signifikant ab und betrugen 2,1 µg/dl (erste Kontrolle). Damit lagen die meisten Messungen im unteren Referenzbereich (0,8–4,7 µg/dl).

Insgesamt hatten 76/107 (69,2 %) Katzen in dieser Studie zusätzlich zur Hyperthyreose eine oder mehrere weitere Erkrankungen. Den größten Anteil der Begleiterkrankungen stellten Neoplasien (v. a. Lymphome und Fibrosarkome) dar (23/76 Katzen; 30,3 %), gefolgt von gastrointestinalen Erkrankungen (21/76; 19,6 %), wie Pankreatitis, chronische Darmentzündung („inflammatory bowel disease (IBD)“) und Erbrechen oder Durchfall unbekannter Genese (nicht durch Hyperthyreose verursacht). Die Patienten in dieser letzten Gruppe litten schon vor der Behandlung der Hyperthyreose an chronischen gastrointestinalen Symptomen und behielten diese trotz euthyreoter Stoffwechsellage. Eine CNE bestand bei

12/76 Katzen vor Therapiebeginn (15,8 %). Bisher gibt es keine Daten, inwieweit sich eine bestehende Begleiterkrankung auf die Überlebenszeit unter Hyperthyreosetherapie auswirkt. Vergleicht man die medianen Überlebenszeiten von Katzen unter Thyreostatikatherapie ohne Begleiterkrankungen (619 Tage) mit den Überlebenszeiten von Katzen mit Begleiterkrankungen (374 Tage), zeigt sich eine längere Überlebenszeit der Katzen ohne weitere Erkrankungen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Als Startdosis für das Präparat Felimazole[®] wurde in ersten Studien eine Tagesdosis von 10–15 mg empfohlen (PETERSON et al., 1988). Spätere Studien stuften diese Tagesdosis als zu hoch ein und empfahlen, um u. a. das Risiko einer Demaskierung von CNE zu vermeiden, eine niedrigere Dosis von 2,5–5 mg pro Tag (CHAPMAN et al., 1948; TREPANIER, 2007). Gemäß diesen Angaben betrug auch in dieser Studie die mediane Startdosis 5 mg/Katze/Tag. Die Dosis blieb im Schnitt bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage gleich und musste bei den meisten Katzen (24/38; 63,2 %) nicht verändert werden. Mooney und Kollegen (1992) empfahlen für den Wirkstoff Carbimazol initial eine Tagesdosis von 15 mg, welche auf bis zu 3 Gaben geteilt werden sollte (MOONEY et al., 1992). Der Hersteller MSD-Tiergesundheit gibt für Vidalta[®] eine Startdosis von 15 mg/Katze/Tag an. Es sollte bei nur leicht erhöhtem T4-Wert (50–100 nmol/l) mit nur 10 mg begonnen werden (MSD-TIERGESUNDHEIT, 2011). Bei 21/25 (84,0 %) der Katzen, die in dieser Studie mit Vidalta[®] therapiert wurden, betrug die Startdosis 10 mg/Tag. Von diesen hatten 9 Katzen einen T4-Wert von > 7,6 µg/dl (> 100 nmol/l). Bei 6/9 Katzen (66,7 %) war die Dosis gleich geblieben und sie konnten trotz stark erhöhter T4-Werte bei Diagnosestellung mit 10 mg eine euthyreote Stoffwechsellage erreichen. Von den 4 Katzen, die eine Startdosis von 15 mg erhalten hatten, musste bei 1 Katze die Dosis auf 10 mg reduziert werden, da sie bei der ersten Kontrolle eine iatrogene Hypothyreose aufwies. Bei 1 weiteren Katze blieb die initiale Dosis von 15 mg gleich. Von den übrigen 2 Katzen wurden die Kontrollen vom Haustierarzt durchgeführt; die Werte lagen nicht vor. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann eine Starttherapie von 10 mg Vidalta[®]/Katze/Tag, unabhängig des T4-Werts bei Diagnosestellung, empfohlen werden.

Da eine euthyreote Stoffwechsellage erst 2 bis 3 Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten ist, wird eine Therapiekontrolle frühestens nach 10 oder 21 Tagen empfohlen (KINTZER, 1994; TREPANIER et al., 2003; FRENAIS et al., 2009). Diese unterschiedlichen Empfehlungen führten auch dazu, dass in der aktuellen Studie die erste Kontrolle in dem Zeitfenster 10 Tage bis 3 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt wurde. Vereinzelt wurden Tiere auch erst Monate nach Therapiebeginn wieder vorstellig. Somit ist ein Vergleich der Zeitspanne bis zum Erreichen einer Euthyreose zwischen den Gruppen schwierig. Es konnte kein Unterschied in der Zeitspanne zum Erreichen einer Euthyreose zwischen den Gruppen festgestellt werden. Von 64 Katzen waren 37 (57,8 %) in einem Zeitraum von 22–30 Tagen (median 28 Tage), in dem die erste Kontrolle stattfand, euthyreot. In einer Studie zum Medikament Vidalta[®] befanden sich die T4-Werte der behandelten Katzen bereits nach median 5,7 Tagen im Referenzbereich (BUCKNELL, 2000). Auch für Felimazole[®] werden laut „Summary of product characteristics“ (SPC) median 21 Tage bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage angegeben. Bei 6 Katzen der vorliegenden Studie wurde bereits nach einem Zeitraum von 7–13 Tagen nach Therapiestart eine Kontrolle durchgeführt. Die Tiere waren zu diesem Zeitpunkt bereits euthyreot. Es ist somit davon auszugehen, dass bereits vor Tag 28 in vielen Fällen eine euthyreote Stoffwechsellage vorhanden war, diese aber aufgrund der sehr unterschiedlichen Kontrollempfehlungen nach Therapiebeginn nicht früher belegt wurde.

Nebenwirkungen treten bei Thiamazol sowie bei Carbimazol meist innerhalb der ersten 3 Wochen nach Therapiestart auf (PETERSON et al., 1988; MOONEY et al., 1992; BUCKNELL, 2000; TREPANIER et al., 2003; TREPANIER, 2006). Man geht davon aus, dass die Nebenwirkungen idiosynkratisch auftreten, die Höhe der Dosis also keine Rolle zu spielen scheint. Daher ist bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen ein zeitnahes Absetzen der Medikation sinnvoller als eine Dosisreduktion (PETERSON et al., 1988; COOPER, 1999; DAMINET et al., 2014). Die Zeitspanne bis zum Auftreten der Nebenwirkung in dieser Studie betrug 1–231 Tage nach Therapiestart bei einem Median von 21 Tagen.

In früheren Studien waren für Thiamazol bei 11,1 % bis 23,1 % der therapierten Katzen gastrointestinale Nebenwirkungen (Erbrechen, Durchfall, Anorexie)

vorhanden. Diese Nebenwirkungen sind als leicht einzustufen, und es wird in den meisten Fällen kein Absetzen der Tabletten empfohlen (PETERSON et al., 1988; TREPANIER et al., 2003). Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der 21,3 % der mit Thiamazol (Felimazole[®]) behandelten Katzen gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigten (13/61). Grundsätzlich sind für Carbimazol die gleichen Nebenwirkungen zu erwarten wie für Thiamazol, da dieses im Körper zu Thiamazol umgewandelt wird (TREPANIER, 2006; DAMINET et al., 2014). Thioharnstoffderivate allgemein sollen einen schleimhautschädigenden Effekt besitzen und dadurch gastrointestinale Symptome verursachen (DAMINET et al., 2014). Es wird jedoch angenommen, dass bei Carbimazol weniger gastrointestinale Symptome während der Therapie auftreten (4,6–32,0 %), eine Tatsache, die mit dem weniger unangenehmen Geschmack der Tabletten, im Vergleich zum bitter schmeckenden Thiamazol, erklärt wurde (MOONEY et al., 1992; FRENAIS et al., 2009; ETTINGER S et al., 2010; HILL et al., 2011). Dies kann in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden, da in der Gruppe Vidalta[®] die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei 20,0 % (5/25) und in der Gruppe Carbimazol HM bei 23,8 % (5/21) lagen. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Gruppenanzahlen von Carbimazol HM (n = 21) und Vidalta[®] (n = 25) im Vergleich zur Gruppe Felimazole[®] (n = 61) geringer ausfielen.

Auch hinsichtlich des Auftretens dermatologischer Nebenwirkungen (faziale Exkorationen, Juckreiz) decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien. Dabei wurde für Thiamazol eine Nebenwirkungsrate von 2,3–15,0 % beschrieben (PETERSON et al., 1988; TREPANIER et al., 2003). Von den 61 mit Felimazole[®] behandelten Tieren zeigten 6 Katzen (9,8 %) dermatologische Nebenwirkungen. In der Gruppe Vidalta[®] waren es 1/25 (4,0 %), in der Gruppe Carbimazol HM 2/21 (9,5 %). Für Carbimazol HM wurden dermatologische Nebenwirkungen in der Studie von Bucknell und Kollegen mit 2,5 % und in der Studie von Frénais und Kollegen mit 7,0 % für Vidalta[®] angegeben (BUCKNELL, 2000; FRENAIS et al., 2009). Die Ursache dieser Nebenwirkung ist nicht eindeutig geklärt. In der Humanmedizin wurde im Zusammenhang mit Thiamazoltherapie das Steven-Johnson-Syndrom, eine arzneimittelallergisch bedingte Hauterkrankung, beschrieben. Diese kann aufgrund einer allergischen Reaktion auf Medikamente auftreten. Als

Pathomechanismus wird eine immunologische, T-Zell-vermittelte Reaktion vermutet, die zur Nekrose von Keratinozyten führt (LYELL, 1979; SHIRATO et al., 1997; SASABE et al., 2017). Da bei Katzen in der Regel eine Besserung der Symptome durch Therapie mit Glukokortikoiden erzielt werden konnte, ist eine immun-medierte Komponente auch in der Tiermedizin denkbar. Ein Absetzen der Medikation ist in den meisten Fällen nötig (PETERSON et al., 1988; TREPANIER, 2006), wobei in dieser Studie sich die Symptome bei 2 Katzen (bei einer nach Dosisreduktion, bei der anderen wurde Prednisolon zur Immunsuppression verabreicht) besserten, ohne dass die Tabletten gänzlich abgesetzt wurden.

Weitere schwere Nebenwirkungen, die in dieser Studie festgestellt wurden, waren Anämie bei 4 Katzen aus der Gruppe Vidalta[®] (4 von 10 Katzen mit aufgetretenen Nebenwirkungen in der Gruppe Vidalta[®]; 40,0 %) und bei 2 Katzen der Gruppe Felimazole[®] (2/19; 10,5 %). In der Literatur ist ein Fall von hämolytischer Anämie nach Thiamazoltherapie beschrieben. Diese Katze hatte auch eine Panzytopenie (WEISS, 2006). Anämie stellte eine häufige Nebenwirkung unter PTU-Therapie dar. Dabei wurden antinukleäre Antikörper für die Anämie verantwortlich gemacht (PETERSON et al., 1984). In der Humanmedizin kann eine aplastische Anämie oder Agranulozytose unter Thyreostatikatherapie durch Knochenmarkssuppression entstehen (BISWAS et al., 1991). Es wird vermutet, dass immun-medierte Reaktionen gegen myeloide Vorläuferzellen eine Rolle spielen (MOREB et al., 1983; DOUER & EISENSTEIN, 1988). Wie auch bei einer Therapie mit PTU ist bei Thioharnstoffderivaten eine Entwicklung antinukleärer Antikörper als mögliche Ursache für die Anämie anzusehen (PETERSON et al., 1988). In einer humanmedizinischen Studie konnte bei 7 von etwa 50000 hyperthyreoten Patienten (0,01 %), die mit Thioharnstoffderivaten therapiert wurden, eine Anämie als Nebenwirkung festgestellt werden (WATANABE et al., 2012). Das häufige Auftreten von Anämien in der vorliegenden Studie deckt sich allerdings nicht mit der bisher existierenden Literatur. Von nur 1 Katze wurde eine Kontrolle nach Therapieabbruch durchgeführt, bei der sich eine Normalisierung des Hämatokrits einstellte. 3/6 Katzen mit Anämien zeigten eine starke Regeneration (Retikulozyten über $60,0 \cdot 10^9/l$) und 2 Katzen eine geringgradige Regeneration (Retikulozyten über $50,0 \cdot 10^9/l$). Da eine Blutungsanämie in allen Fällen unwahrscheinlich erschien,

wurde als Ursache eine Hämolyse vermutet. 2 dieser Katzen hatten eine immunhämolytische Komponente, die durch positive Autoagglutinationstests auffiel. Bei den restlichen 2 Katzen ohne (oder nur mit geringgradiger) Regeneration schien der Pathomechanismus in der Unterdrückung der Vorläuferzellen im Knochenmark gelegen zu haben. Es wurden leider keine weiteren diagnostischen Maßnahmen durchgeführt. Von der sechsten Katze war keine Bestimmung der Retikulozyten durchgeführt worden. Die Medikation wurde bei dieser Katze nicht abgesetzt, und bei der nächste Kontrolle war keine Anämie mehr vorhanden. Da es nur wenige Studien gibt, die sich mit den Thyreostatika und deren Nebenwirkungen bei der Katze auseinandersetzen, könnte es sich bei der Anämie auch um ein bisher unterschätztes Problem handeln. Zusammenfassend wurde bei 4/6 Patienten mit Anämie als Nebenwirkung die Medikation abgesetzt. Bei 3 Katzen fand eine Kontrolle nach Absetzen der Medikation statt, wovon nur bei 1 Katze sich eine Besserung des Hämatokrits einstellte. Eine Katze musste euthanasiert werden, bevor die Medikation abgesetzt werden konnte, und 1 Katze hatte ohne Abbruch der Therapie bei Kontrolle einen Hämatokrit im Referenzbereich. In der Humanmedizin wird bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen in manchen Fällen eine Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt (WATANABE et al., 2012), wenn das Absetzen der Medikation alleine nicht hilfreich ist. Bei keiner der anämischen Katzen in der vorliegenden Studie wurde eine immunsupprimierende Therapie nach Auftreten der Nebenwirkung veranlasst. Viele Besitzer aus der aktuellen Studie zeigten sich leider sehr restriktiv gegenüber weiterführenden Maßnahmen. Sowohl das Alter der betroffenen Katzen als auch deren Grunderkrankung und ggf. das Vorliegen von weiteren Erkrankungen spielten dabei sicherlich eine Rolle.

Eine Katze aus der Gruppe Vidalta[®] zeigte Neutropenie (1/10; 10,0 %). Nach Absetzen der Medikation blieb die Neutropenie weiterhin bestehen. Eine immunsupprimierende Therapie wurde empfohlen, jedoch nicht durchgeführt. Es fanden keine weiteren Kontrollen mehr statt. Die Häufigkeit einer solchen Nebenwirkung wird auf 5,0 % bis 11,8 % geschätzt (TREPANIER et al., 2003; SARTOR et al., 2004). Peterson und Kollegen (1988) gaben für Felimazole[®] eine Leukopenie-Inzidenz von 4,7 % an (PETERSON et al., 1988). Für Carbimazol gibt es Angaben zwischen 4,4 % (MOONEY et al., 1992) und 5,0 % (FRENAIS

et al., 2009). In der Gruppe Carbimazol HM trat bei 1 Katze 3 Wochen nach Therapiestart Leukopenie mit Neutro- und Lymphopenie auf (1/6; 16,7 %). Die Medikation wurde abgesetzt; danach wurden keine Kontrollen mehr durchgeführt. Unter Felimazole[®]-Therapie trat keine Neutropenie auf. Auch für das Auftreten von Leukopenie konnte, wie schon für das Auftreten von Anämie beschrieben, noch kein definitiver Pathomechanismus gefunden werden. In der Humanmedizin wurde ein Reifungsstopp von myeloiden Vorläuferzellen im Knochenmark beschrieben (STOJANOVIC et al., 1990; MEYER-GESSNER et al., 1994). Ebenfalls wurde eine immun-medierte Komponente mit Vorhandensein von Antikörpern gegen Neutrophile vermutet (DOUER & EISENSTEIN, 1988). Solche Antikörper konnten bisher jedoch bei Katzen nicht nachgewiesen werden (TREPANIER, 2006). In der vorliegenden Studie wurde bei keiner Katze eine Knochenmarksbiopsie als weiterführende Diagnostik durchgeführt. Es wurden auch keine Untersuchungen auf Antikörper gegen bestimmte Zellformen eingeleitet. Daher konnte die Ursache der Neutropenie-Entstehung in dieser Untersuchung nicht weiter abgeklärt werden.

Ein Patient der Gruppe Vidalta[®] (1 von 10 Katzen mit aufgetretenen Nebenwirkungen in der Gruppe Vidalta[®], 10,0 %) zeigte eine Thrombozytopenie. Diese trat ca. 5 Monate nach Therapiebeginn auf. Die Medikation wurde abgesetzt; es fanden jedoch keine Kontrollen statt. Auch in der Gruppe Carbimazol HM trat innerhalb von 3 Wochen nach Therapiebeginn bei 2 Katzen (2 von 6 Katzen mit aufgetretenen Nebenwirkungen, 33,3 %) eine Thrombozytopenie auf. Die Medikation wurde in beiden Fällen abgesetzt; danach fanden keine Kontrollen mehr statt. Bei Peterson und Kollegen (1988) zeigten 2,7 % der mit oralem Thiamazol behandelten Katzen eine Thrombozytopenie (PETERSON et al., 1988). Bei Lecuyer und Kollegen (2006) waren es 7,7 % (1/13 Katzen) unter Behandlung mit transdermalem Thiamazol (LECUYER et al., 2006). In der Humanmedizin kann die Therapie von Thiamazol zu Hypoprothrombinämie führen. Es wurde vermutet, dass Thiamazol in die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren eingreift (LIPSKY & GALLEGRO, 1988). Für Katzen wird ein ähnlicher Mechanismus vermutet (RANDOLPH et al., 2000). Keine der 3 Katzen mit Thrombozytopenie zeigten klinische Symptome einer erhöhten Blutungsneigung. Die Ursache der Thrombozytopenien bleibt auch in dieser Untersuchung ungeklärt, deckt sich

aber, bei Bezug auf die gesamte Gruppengröße, in der Häufigkeit des Auftretens mit der vorhandenen Literatur (PETERSON et al., 1988; LECUYER et al., 2006). Dabei ist zu erwähnen ist, dass in der vorliegenden Studie keine Katze der Gruppe Felimazole[®] (Wirkstoff Thiamazol) Thrombozytopenie als Nebenwirkung zeigte, sondern nur Katzen, die mit dem Wirkstoff Carbimazol behandelt wurden. Auch bei den Thrombozytopenien ist davon auszugehen, dass immunmedierte Prozesse vorlagen.

Die Therapie mit Thiamazol kann zu Hepatopathien führen. Dabei ist histologisch eine Leberzellnekrose und Cholestase nachweisbar (PETERSON et al., 1988). Von Peterson und Kollegen (1988) wurde für Thiamazol bei 1,5 % der behandelten Katzen ein Auftreten von Hepatopathien beschrieben (PETERSON et al., 1988). In der Gruppe Felimazole[®] entwickelten 2 Patienten (2 von 19 Katzen mit aufgetretenen Nebenwirkungen in der Gruppe Felimazole[®], 10,5 %) einen Anstieg der ALT-Aktivität (von 169 U/l auf 1273 U/l und von 163 U/l 599 U/l) nach Therapiebeginn. Die Nebenwirkungen traten innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Therapiestart auf. Schlussendlich wurde aufgrund der Nebenwirkung bei 1 Katze eine Radiojodtherapie durchgeführt, und die Leberwerte befanden sich danach im Referenzbereich. Bei dem weiteren Patienten handelte es sich nur um einen vorübergehenden Anstieg, welcher ohne Absetzen der Medikation reversibel verlief. In der Studie von Frénais und Kollegen (2009) trat bei dem Medikament Vidalta[®] bei 2,0 % der behandelten Tiere eine Hepatopathie auf (FRENAIS et al., 2009). Ein Patient der Gruppe Vidalta[®] (1/10, 10,0 %) zeigte einen reversiblen Anstieg der Leberenzym-Aktivitäten (ALT von 101 auf 562 U/l) innerhalb der ersten 3 Therapiewochen, der kein Absetzen der Medikamente erforderte. Es konnte in dieser Studie also gezeigt werden, dass bei einem Anstieg der Leberenzyme nicht immer ein Absetzen der Medikation notwendig ist, da die Leberenzymerrhöhung bei 2/3 Katzen (66,7 %) reversibel war. Dies deckt sich nicht mit den bisherigen Empfehlung der Literatur, die vorgibt, dass in solchen Fällen die Medikation abgesetzt werden sollte (TREPANIER, 2006). Zusätzlich ist noch anzumerken, dass bei insgesamt 5 weiteren Katzen ein reversibler Anstieg der Leberenzymaktivitäten auffällig war. Diese waren jedoch nur marginal.

Das in früheren Studien beschriebene Spektrum an Nebenwirkungen traf auch auf diese Studie zu. Anzumerken ist, dass mit einer Spanne von insgesamt 28,6 bis

40,0 % Nebenwirkungen im Laufe der Therapie sehr häufig auftraten. Zwischen den Gruppen konnte kein Unterschied in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen allgemein als auch in Bezug auf das Auftreten von bestimmten Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), Leberenzymaktivitätserhöhungen und Juckreiz festgestellt werden. In vielen Fällen fanden nach Absetzen der Medikation leider keine Kontrollen mehr statt. Gerade bei hämatologischen Veränderungen wären Kontrollen generell wichtig und hätten auch für diese Studie wesentliche Erkenntnisse geliefert.

Zur Überlebenszeit von hyperthyreoten Katzen, die mit Thioharnstoffpräparaten behandelt werden, gibt es in der Literatur bis jetzt nur wenige Angaben. Generell ist anzumerken, dass die Überlebenszeit als begrenzt anzusehen ist, da das durchschnittliche Alter bei Erkrankung 12–15 Jahre beträgt (PETERSON et al., 1983b; BROUSSARD et al., 1995; OLCZAK et al., 2005; KOHLER et al., 2016). In einer retrospektiven Studie von Milner und Kollegen (2006) wurde die Überlebenszeit von 165 hyperthyreoten Katzen untersucht, die entweder mit Thiamazol oder Radiojod oder beidem hintereinander therapiert wurden. Dabei zeigte sich, dass Katzen mit alleiniger Thiamazoltherapie eine deutlich niedrigere Überlebenszeit (median 2 Jahre) hatten, als Katzen mit Radiojodtherapie (4 Jahre) oder nach kombinierter Therapie (5,3 Jahre) (MILNER et al., 2006). Als Gründe für die kürzere Überlebenszeit mit alleiniger Thiamazoltherapie wurden Compianceschwierigkeiten seitens der Besitzer und Medikamententoxizität vermutet (MILNER et al., 2006). In der Studie von Frénais und Kollegen (2009), die sich mit dem neueren Wirkstoff Carbimazol retard beschäftigt, wurde angegeben, dass nach 1 Jahr noch über die Hälfte der Patienten am Leben war (FRENAIS et al., 2009). Williams und Kollegen (2010b) untersuchten retrospektiv die Überlebenszeit von 300 hyperthyreoten Katzen, die hauptsächlich medikamentös (Carbimazol oder Thiamazol) therapiert oder auch zusätzlich thyreoektomiert wurden. Die mediane Überlebenszeit betrug dabei 417 Tage (WILLIAMS et al., 2010b). Die Überlebenszeit der Patienten der vorliegenden Studie betrug median 498 Tage. In den Therapiegruppen lag sie median bei 365 Tage für Vidalta[®], 540 Tage für Felimazole[®] und 524 Tage für humanmedizinisches Carbimazol. Damit decken sich die Ergebnisse

weitestgehend mit den in der Literatur beschriebenen Überlebenszeiten. Die vergleichsweise kürzere Überlebenszeit in der Gruppe Vidalta[®] kann darauf zurückgeführt werden, dass dieses Medikament erst in den letzten 3 bis 4 Jahren des Beobachtungszeitraumes dieser retrospektiven Studie eingesetzt wurde, da es erst in diesem Zeitraum zugelassen worden war und viele der behandelten Tiere noch am Leben sind.

Obwohl Hypertension bei unbehandelten hyperthyreoten Katzen auftreten kann, gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Hypertension sich auch erst bei therapierten, euthyreoten Katzen entwickeln kann. Der Pathomechanismus des letzteren Szenarios ist nicht endgültig geklärt. Im Gegensatz dazu ist der Pathomechanismus der auftretenden Hypertension durch die Hyperthyreose selbst weitestgehend bekannt. Aufgrund der Hyperthyreose sinkt der arterielle Blutdruck durch periphere Vasodilatation geringgradig ab (OJAMAA et al., 1996; PARK et al., 1997; JEPSON, 2011). Diese Vasodilatation entsteht einerseits durch einen direkten Effekt des T3 und durch Akkumulation vasodilatatorischer Metaboliten (OJAMAA et al., 1996; PARK et al., 1997). Dadurch erhöhten sich reflektorisch die Herzfrequenz, das Schlag- und Herzminutenvolumen (HENIK et al., 2008). Durch Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert (RESNICK & LARAGH, 1982), was zu einem Anstieg des Plasmavolumens und Erhöhung des venösen Rückflusses führt (KLEIN & OJAMAA, 2001; HENIK et al., 2008). Sollte vor Behandlungsbeginn der Hyperthyreose eine Hypertension vorliegen, sinkt nach der erfolgreichen Behandlung der Hyperthyreose der Blutdruck in der Regel signifikant ab. Kobayashi und Kollegen (1990) zeigten in ihrer Studie, dass bei 34/39 hyperthyreoten Katzen (87,2 %) der systolische Blutdruck mit median 167,9 mmHg erhöht war und unter Therapie der Hyperthyreose auf median 132,0 mmHg sank (KOBAYASHI et al., 1990). Aus den Ergebnissen dieser Studie sollte sicherlich keine allgemeingültige Vorgabe gemacht werden. Das Risiko für Endorgan-Schäden nimmt mit der Höhe des Blutdruckes zu. Bei geringer Hypertension kann zunächst die Hyperthyreose behandelt werden und abgewartet werden, ob sich eine Normotension einstellt. Bei starker Hypertension sollte zeitgleich mit einer antihypertensiven Therapie begonnen werden, um das Risiko für Endorgan-Schäden zu senken (BROWN et al., 2007). Dieses Vorgehen

wurde auch in der vorliegenden Studie angewandt. Der behandelnde Kliniker entschied, ob hypertensive Katzen zeitgleich zur Therapie der Hyperthyreose antihypertensiv behandelt wurden oder nicht. Neuere Studien konnten zeigen, dass 12,0–21,0 % der unbehandelten hyperthyreoten Katzen Hypertension aufweisen (STILES et al., 1994; STEPIEN et al., 2003; SYME & ELLIOTT, 2003; MORROW et al., 2009). In 2 unabhängigen Studien entwickelten 22,5 % (SYME & ELLIOTT, 2003) und 22,8 % (MORROW et al., 2009) der behandelten Katzen erneut eine Hypertension innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Hyperthyreose-Therapie, wobei nur bei 35,0 % eine CNE als mögliche Ursache für diese Entwicklung festgestellt werden konnte (MORROW et al., 2009). Aus diesem Grund sollte auch bei Katzen, die während der Therapie der Hyperthyreose keine Azotämie entwickeln, der Blutdruck weiterhin engmaschig überwacht werden (MORROW et al., 2009). Von den 107 behandelten Tieren der vorliegenden Studie wurde bei 37 Katzen (34,6 %) vor Therapiebeginn der systolische Blutdruck ermittelt. Davon hatten 54,1 % (20 Katzen) eine Hypertension über 160 mmHg systolisch. Damit lag die Prävalenz der Hypertension bei Hyperthyreose in dieser Studie über den Angaben von anderen Untersuchungen und deckt sich eher mit den Beschreibungen von Kobayashi und Kollegen (1990). 4 der 17 normotensiven Katzen (23,5 %) entwickelten nach Therapiebeginn eine Hypertension, 3 bei der ersten Kontrolle, 1 erst nach 6 Monaten. Bei weiteren 15 Katzen trat unter Therapie eine Hypertension auf, allerdings ist von diesen kein Wert vor Therapiebeginn bekannt. Bei der Erfassung des Blutdruckes von hyperthyreoten Katzen besteht allgemein das Problem, dass sie zu einer transienten Erhöhung des Blutdrucks durch den Messprozess selbst (z. B. aus Angst, „white coat effect“) neigen (STEPIEN et al., 2003). Demnach könnte die Prävalenz hypertensiver hyperthyreoter Katzen in dieser Studie, wie auch in anderen Studien, überschätzt worden sein.

Durch die Hyperthyreose werden in vielen Geweben vermehrt β -Rezeptoren exprimiert (TREPANIER, 1990). Daraus folgen die für hyperthyreote Katzen typischen klinischen Symptome wie Tachykardie, Hypertension, Polypnoe und Übererregbarkeit (THODAY & MOONEY, 1992). Durch die hyperthyreote Stoffwechsellage steigt der metabolische Umsatz und Sauerstoffverbrauch in peripheren Geweben an, wodurch der kardiale Auswurf ansteigt, der Gefäßwiderstand sinkt und die Flüssigkeitsretention in den Nieren steigt. Durch

die dadurch entstehende Volumenüberladung des Herzens und der dadurch entstehende Dilatation erfolgt eine Hypertrophie des Herzmuskels als Kompensationsmaßnahme (BOND et al., 1988). Bei hyperthyreoten Katzen sind oft klinische Anzeichen einer Herzerkrankung bei der Untersuchung feststellbar. Dazu gehören z. B. Herzgeräusche, prominenter Herzspitzenstoß und Tachykardie (PETERSON et al., 1983b). Nach Therapie der Hyperthyreose und Einstellung einer euthyreoter Stoffwechsellage können kardiale Veränderungen rückläufig sein. In manchen Fällen verlaufen die kardialen Veränderungen allerdings progressiv (LIU et al., 1984). Weichselbaum und Kollegen (2005) führten bei 91 hyperthyreoten Katzen echokardiographische Untersuchungen vor und nach Radiojodtherapie durch. Dabei hatten 37,0 % kardiale Veränderungen vor Durchführung einer Radiojodtherapie. Nach Therapie waren es 32,0 %, wovon 45,0 % vor Therapie normale Befunde aufgewiesen hatten. Es waren jedoch nur weniger als 10,0 % der sonographischen Veränderungen klinisch relevant (WEICHSELBAUM et al., 2005). In dieser Auswertung zeigten insgesamt 40 Tiere (37,4 %) eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM). Es muss davon ausgegangen werden, dass die Hyperthyreose die HCM ausgelöst hat. 7/40 Tiere (17,5 %) verstarben aufgrund eines kongestiven Herzversagens, litten also unter einer klinisch relevanten Herzerkrankung. Die Zahl der von einer Herzveränderungen betroffenen Tiere ist wahrscheinlich noch höher, da zwar bei jedem klinisch auffälligen Herzbefund eine weiterführende Untersuchung (Herzultraschall, EKG, Röntgen) angeraten, aber nicht von jedem Besitzer angenommen wurde. Bei 23/40 Katzen (57,5 %) wurde eine HCM bereits zum Diagnosezeitpunkt der Hyperthyreose festgestellt. Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie viele der restlichen 17 Katzen eine HCM schon zum Diagnosezeitpunkt und wie viele wirklich erst während der Therapie eine HCM entwickelt hatten, da keine routinemäßige echokardiographische Untersuchung zu jedem Kontrollzeitpunkt durchgeführt wurde. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch die Wichtigkeit einer kardiologischen Untersuchung bei hyperthyreoten Katzen. Auch wenn Komplikationen der Hyperthyreose sehr schwerwiegend sein und sogar zum Tod führen können, war in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten von Katzen ohne Komplikationen (median 520 Tage; n = 38) zu Katzen mit Komplikationen (median 420 Tage; n = 47) zu erkennen. Aufgrund der ähnlichen Überlebenszeiten scheinen sich die meisten Komplikationen im Laufe der Therapie durch

Dosisanpassung oder zusätzliche Medikamente soweit eindämmen zu lassen, dass sie die Überlebenszeit nicht negativ beeinflussen.

Nach Therapiebeginn mit Thyreostatika muss ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung der Nierenfunktion gelegt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass durch die hyperthyreote Stoffwechsellage eine Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verursacht wird. Wird die hyperthyreote Stoffwechsellage in eine euthyreote Stoffwechsellage gebracht, sinkt die GFR, und mögliche zuvor maskierte Nierenschäden werden auffällig (GRAVES et al., 1994; ADAMS et al., 1997). In einer Studie von Williams und Kollegen (2010b) konnte gezeigt werden, dass Katzen, die bereits vor Therapie mit einer CNE diagnostiziert wurden, eine kürzere Überlebenszeit (median 128 Tage) im Vergleich zu den zum Diagnosezeitpunkt nichtazotämischen Tieren (median 612 Tage) aufwiesen. Dabei hatten 31/300 (10,3 %) der hyperthyreoten Katzen bereits vor Therapie Anzeichen einer CNE. Unter Therapie entwickelten weitere 41/268 (15,3 %) Tieren eine Azotämie. Die Überlebenszeit dieser Tiere unterschied sich nicht zu der von Tieren, die keine Azotämie zeigten (WILLIAMS et al., 2010b). In der vorliegenden Studie waren vor Therapiebeginn die Kreatininwerte von 86 Tieren bekannt. Davon zeigten 12 Katzen (14,0 %) Hinweise auf eine CNE. Nach Therapiebeginn entwickelten insgesamt 21/95 Katzen eine CNE (22,1 %), wobei 15/21 Katzen vor Therapie Kreatininwerte im Referenzbereich gehabt hatten und von 6/21 Katzen kein Kreatininwert vor Therapiebeginn vorlag. Verglich man die Kreatininwerte vor Therapiebeginn mit denen der Kontrollzeitpunkte (erste Kontrolle, 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn) untereinander, zeigte sich jeweils ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen. Bei der gepaarten Auswertung wurde festgestellt, dass die Kreatininkonzentrationen zu jedem Kontrollzeitpunkt weiter anstiegen und sich jeweils signifikant zum Ausgangswert vor Therapie und zur vorherigen Kontrolle unterschieden. Zwischen dem Kontrollzeitpunkt nach 3 und 6 Monaten bestand keine signifikante Veränderung mehr, so dass davon ausgegangen werden kann, dass sich in diesem Zeitraum die GFR stabilisiert hatte. Van Hoek und Kollegen konnten zeigen, dass sich die GFR in den ersten 4 Wochen nach Radiojodtherapie am stärksten verändert und danach stabilisiert (VAN HOEK et al., 2009). Generell ist zu sagen, dass in der vorliegenden Studie der Anteil der Katzen mit CNE vor Therapiebeginn etwa dem Anteil aus der Studie von Williams und Kollegen (2010b) entspricht. Die Anzahl

der Katzen mit CNE unter Therapiebeginn liegt jedoch mit 22,1 % etwas höher als der in der Studie von Williams und Kollegen beschrieben wurde (15,3 %) (WILLIAMS et al., 2010b). Zur Einteilung der CNE konnten in dieser Studie nur die Kreatininkonzentrationen herangezogen werden. Weiterführende Diagnostik, wie Ultraschall, Bestimmung des USGs, wurden zwar bei den meisten Patienten eingeleitet, waren aber keine Voraussetzung für die Kategorisierung der Nierenfunktion. Die Gruppengröße der vorliegenden Studie war mit 107 Katzen auch kleiner als die bei Williams und Kollegen (2010b).

In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass Katzen mit CNE vor Therapiebeginn eine signifikant kürzere Überlebenszeit (median 204 Tage) als Katzen ohne CNE (median 396 Tage) und Katzen mit CNE unter Therapie (median 619 Tage) hatten. Auch wenn es im Median einen Unterschied im Überleben von Katzen gab, die im Verlauf der Therapie ohne Azotämie verblieben, zu denen, deren Azotämie unter Therapie auffällig wurde, war dieser Unterschied nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist auch im Einklang mit der Studie von Williams und Kollegen (WILLIAMS et al., 2010b). Eine Studie von Syme und Kollegen (2006) konnte belegen, dass das Vorhandensein einer Proteinurie bei Katzen mit CNE einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit hat (SYME et al., 2006). Durch die hyperthyreote Stoffwechsellage und eine eventuell vorhandene Hypertension können Langzeitschäden an den Nieren auftreten, aber durch die erhöhte GFR, bedingt durch die Hyperthyreose, verschleiert werden (VASKE et al., 2016). Somit kann angenommen werden, dass Katzen, die bereits zu Therapiebeginn der Hyperthyreose eine CNE aufwiesen, bereits stärkere Schäden an den Nieren aufwiesen, als Katzen, die unter Therapie eine CNE entwickelten und bei denen diese zeitnah diagnostiziert wurde. Die Katzen dieser Studie wurden nicht routinemäßig auf Proteinurie untersucht. Eine Studie von Boyd und Kollegen (2008), die sich mit den Überlebenszeiten von Katzen mit CNE der verschiedenen IRIS-Klassen beschäftigte, konnte zeigen, dass Katzen mit IRIS-Klasse IIb und III eine relativ lange Überlebenszeit (Median 1151 und 778 Tage) aufwiesen (BOYD et al., 2008). Auch Katzen der vorliegenden Studie, welche unter Therapie eine Azotämie entwickelten, die in der Regel als gering einzustufen war, hatten mit median 619 Tagen eine vergleichbar lange Überlebenszeit wie Katzen aus der oben genannten Studie von Boyd und Kollegen (2008).

Es wurde auch untersucht, ob die Höhe der Konzentrationen an T4, Kreatinin und USG vor Therapiebeginn ein möglicher Marker für eine sich unter Therapie entwickelnde Azotämie sein könnten. Frühere Studien konnten bis jetzt keine zuverlässigen Parameter identifizieren, die eine Azotämie nach Therapiestart vorhersagen lassen. Die Bestimmung von urinspezifischem Gewicht (USG), GFR, Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis (UP/C) oder andere Laborparameter kann Hinweise für die Gefahr einer Demaskierung einer bestehenden Nierenerkrankung geben. Diese Werte können jedoch auch nicht als sicheres Ausschlusskriterium dienen (GRAVES et al., 1994; BECKER et al., 2000; BOAG et al., 2007; VAN HOEK et al., 2009). In einer Studie wurde diskutiert, dass ein USG von über 1.035 vor Therapiebeginn die Gefahr einer sich entwickelnden Azotämie weniger wahrscheinlich macht (RIENSCHKE et al., 2008). Diese Aussage kann durch diese Untersuchung nicht bestätigt werden. In dieser Studie hatten nierengesunde Katzen zum Diagnosezeitpunkt Kreatininwerte zwischen 30 und 139 mmol/l. Katzen, die eine Azotämie unter Therapie entwickelten, wiesen Werte zwischen 49 und 134 mmol/l auf. Somit ist ein Auftreten einer CNE unter Therapie nur bei sehr tiefen prätherapeutischen Kreatininkonzentrationen unter 49 mmol/l als wenig wahrscheinlich einzustufen. Wie aber bereits oben erwähnt, kann durch eine hyperthyreote Stoffwechsellage eine gesteigerte GFR resultieren und eigentlich hohe Kreatininwerte können maskiert werden (GRAVES et al., 1994; ADAMS et al., 1997). Auch beim USG lag die Spanne der beiden Gruppen „CNE unter Therapie“ und „keine CNE“ bei 1.020–1.050 für Katzen mit Azotämie unter Therapie und bei 1.026–1.060 für Katzen ohne CNE. Nur bei Katzen mit einem prätherapeutischem USG von über 1.050 schien es also weniger wahrscheinlich zu sein, eine CNE unter Therapie zu entwickeln. Somit kann ein sehr tiefer Kreatininwert und ein sehr gut konzentrierter Urin vor Therapie ein Hinweis auf eine gute Nierenfunktion sein. Auffällig ist, dass Katzen, die unter Therapie eine CNE entwickelten, den Urin zum Diagnosezeitpunkt noch sehr gut konzentrieren konnten. Auch Riensche und Kollegen (2008) stellten fest, dass 50,0 % der Katzen, die nach Radiojodtherapie eine renale Azotämie entwickelten, vor Therapie USG-Werte von ≥ 1.035 hatten (RIENSCHKE et al., 2008). Diese Ergebnisse sprechen gegen Ergebnisse von Publikationen, die das Risiko einer sich entwickelnden CNE bei gut konzentriertem Urin zum Diagnosezeitpunkt als eher gering einschätzten (MOONEY, 2003; GARRETT, 2006).

Labordiagnostisch lässt sich bei 75–90 % der hyperthyreoten Katzen eine Erhöhung mindestens eines Leberenzym oder mehrerer Leberenzyme feststellen (PETERSON et al., 1983a; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995; BERENT et al., 2007). Veränderungen der Alanin-Amino-Transferase (ALT), der alkalischen Phosphatase (AP), der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) sind beschrieben. Bei Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage sinken die Konzentrationen selbst bei zuvor sehr stark erhöhten Werten in den Referenzbereich (MOONEY et al., 1992; BERENT et al., 2007). Die genaue Ursache für die veränderten Leberenzymwerte ist noch nicht eindeutig geklärt. Auch bei histologischen Untersuchungen der Leber konnten nur geringgradige und unspezifische Veränderungen festgestellt werden (PETERSON et al., 1983b). Für die Erhöhung der Werte scheint ein Zusammenspiel mehrerer Ursachen verantwortlich zu sein. Dabei werden hypoxische Schäden durch Hypertension oder kongestive Herzerkrankungen, Infektionen und der direkte toxische Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die Leber diskutiert (ETTINGER S et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden ALT und AP vor und zu verschiedenen Kontrollzeitpunkt während der Therapie betrachtet. Im Median lag die Konzentration von ALT vor Therapiebeginn mit 137 U/l über dem Referenzbereich (bis 114 U/l). Nach Therapiebeginn sank der mediane Wert bereits zur ersten Kontrolle auf 78 U/l ab und war somit im Referenzbereich. Auch die medianen Werte der Kontrolle 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn befanden sich im Referenzbereich. Bei der AP konnte ebenfalls ein signifikantes Absinken der medianen Werte von vor Therapiebeginn (78 U/l) im Vergleich zum Wert bei der ersten Kontrolle (53,5 U/l) festgestellt werden. Allerdings lag der Median der AP auch zum Diagnosezeitpunkt bereits im Referenzbereich (< 94,0 U/l). Insgesamt decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit den Beobachtungen früherer Studien, in denen das Absinken prätherapeutisch erhöhter Leberenzymwerte auf Normalniveau ebenfalls gezeigt werden konnte (MOONEY et al., 1992; BUCKNELL, 2000; BERENT et al., 2007).

Durch eine hyperthyreote Stoffwechsellage kann es weiterhin zu einer verminderten Kaliumkonzentration im Blut kommen. Dabei wird vermutet, dass durch T₃, welches selbstständig in Mitochondrien eindringt, ATP erzeugt wird, welches die Na⁺K⁺-ATPase in der Zellwand antreibt. Durch die erhöhte Aktivität dieser Natrium-Kalium-Pumpe wird mehr Kalium in die Zelle verlagert und die

Konzentration sinkt im Blut (GENNARI, 1998). Bei Katzen wird eine Hypokalämie während einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage eher selten gesehen (MOONEY et al., 2004), genaue Zahlen des Auftretens werden nicht genannt. In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 60 Katzen vor Therapiebeginn Kalium im Blut bestimmt. Davon ist bei 5 Katzen (8,3 %) davon auszugehen, dass sie durch die hyperthyreote Stoffwechsellaage einen Wert unter 3,5 mmol/l hatten. Bei keiner der Katzen musste jedoch Kalium substituiert werden; die Werte normalisierten sich unter Therapie der Hyperthyreose wieder.

In Bezug auf hämatologische Veränderungen zum Diagnosezeitpunkt geben Studien an, dass eine milde Neutrophilie und Leukozytose (Eosinopenie und Lymphopenie), vermutlich im Sinne eines Stressleukogramms, aber auch eine Lymphozytose vorhanden sein können (PETERSON et al., 1983b; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995). Zudem kann auch eine erhöhte Anzahl roter Blutzellen auftreten. Dies wird auf die verstärkte Bildung von Erythropoetin (EPO) aufgrund des erhöhten Sauerstoffverbrauchs der Zellen durch die hyperthyreote Stoffwechsellaage zurückgeführt (BROUSSARD et al., 1995). Auch scheinen hyperthyreote Katzen größere Thrombozyten zu haben; jedoch ist der Grund dafür nicht bekannt (SULLIVAN et al., 1993). Die medianen Werte von Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten und die der neutrophilen Granulozyten lagen in der vorliegenden Studie zum Diagnosezeitpunkt im Referenzbereich. Es zeigte sich im Therapieverlauf ein signifikanter Abfall des Hämatokrits von median 40 % vor Therapiebeginn auf 36 % bei der ersten Kontrolle, sowie auf 35 % 3 Monate und auf 33 % 6 Monate nach Therapiebeginn. Ein Abfall des Hämatokrit-Wertes war in dieser Studie zu erwarten, da durch Normalisierung des hyperthyreoten Zustandes weniger Erythropoetin gebildet wird. Der Anteil der Katzen mit Hämatokrit-Werten unterhalb des Referenzbereichs (< 33 %) stieg im Laufe der Therapie von 7,6 % (6/79 Messungen) vor Therapie auf 25,0 % (12/48 Messungen) zur 1. Kontrolle, 30,8 % (8/26 Messungen) nach 3 und 51,7 % (15/29 Messungen) nach 6 Monaten nach Therapiebeginn an.

Als Grund für die Anämie sind die nierenkranken Katzen zu bedenken, deren Grad der Nierenerkrankung sich auch im Therapieverlauf weiter verschlechtert hat bis hin zum Auftreten einer aregenerativen Anämie (16 von 41 Hämatokritwerten unter 33 % werden dem Vorhandensein einer CNE zugerechnet). Andere

vorhandene Begleiterkrankungen, wie Neoplasien oder andere entzündliche Erkrankungen, können ebenfalls eine Anämie der chronischen Erkrankung/Entzündung (AID) bedingen (WEISS & KREHBIEL, 1983; MEANS & KRANTZ, 1992). Dies wurde in dieser Studie bei 8/41 (19,5 %) Hämatokritkonzentrationen unter 33 % als Ursache angesehen. In einer Studie mit 100 Katzen war die AID der häufigste Grund für eine Anämie. Diese trat bei 29,0 % der Katzen auf (KOHN, 2001).

Bei den neutrophilen Granulozyten war ein signifikantes Absinken der medianen Werte vor Therapiebeginn im Vergleich zur ersten Therapiekontrolle festzustellen. Vor Therapiebeginn zeigten 25/64 Katzen (39,1 %) Werte über dem Referenzbereich im Sinne einer Neutrophilie. Obwohl oft keine Bestimmung der stabkernigen Neutrophilen erfolgte, ist davon auszugehen, dass in vielen Fällen vor Therapie ein Stressleukogramm vorgelegen hat, ausgelöst durch die hyperthyreote Stoffwechsellage.

Die vorliegende Studie beinhaltet einige Limitationen. Beinahe alle Daten wurden retrospektiv erfasst. Somit konnten nur Daten ausgewertet werden, die im Patientenverwaltungsprogramm dokumentiert wurden. Da nur Patienten in die Studie mit aufgenommen werden konnten, in deren Patientenakte ausreichend Informationen über deren Therapieverlauf vorhanden waren, spiegelt diese Studie möglicherweise nicht das Ergebnis aller an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München behandelten hyperthyreoten Katzen wieder. Bei einigen Patienten waren die Informationen zum Behandlungsbeginn oder zum Zeitpunkt der Therapiekontrollen unvollständig. Durch einen standardisierten Telefonfragebogen an die Besitzer wurde versucht, fehlende Daten in den Patientenakten zu vervollständigen. Allerdings müssen die Angaben von Besitzern bezüglich z. B. Todesursache und den Kontrollen der Tiere durch den Haustierarzt mit Vorsicht gewertet werden. Des Weiteren war die Abgrenzung von Nebenwirkungen, v. a. im Hinblick auf gastrointestinale Symptome, nicht immer klar von klinischen Anzeichen der bestehenden Hyperthyreose oder anderen gastrointestinalen Erkrankungen (IBD, Neoplasie etc.) abzugrenzen. Informationen, die aus in der Kartei notierten Anamnesegesprächen gezogen werden mussten (z. B. Angaben zu möglichen, im häuslichen Umfeld aufgetretenen Nebenwirkungen, wie Erbrechen und Durchfall, oder zu der Medikamenteneingabe durch den Besitzer), sind als subjektiv anzusehen. Es

wurden die Einschätzungen des untersuchenden Tierarztes, soweit diese als schlüssig zu interpretieren waren, übernommen, welcher die Einträge in die Kundenkartei vorgenommen hatte.

Die Anzahl der durchgeführten Kontrollen waren für viele Tiere sehr variabel. Kontrolluntersuchungen von hyperthyreoten Katzen werden zwar in regelmäßigen Zeitabständen empfohlen, allerdings erschienen nicht alle Besitzer zu den vorgeschlagenen Zeitpunkten. Somit wurden bei einigen Patienten für die Auswertung wichtige Daten nicht erhoben oder die Therapiekontrollen wurden zu anderen Zeitpunkten durchgeführt.

Mit 61 Tieren war die Gruppe Felimazole[®] am größten und es waren fast dreimal so viele Tiere darin inkludiert als in den beiden anderen Gruppen mit jeweils 25 und 21 Tieren. Für die Auswertung der Unterschiede in der Therapie wären vergleichbare Gruppengrößen wünschenswert gewesen. Felimazole[®] war über viele Jahre das einzig zugelassene Thyreostatikum für die Katze, und dieser Umstand erklärt die unterschiedliche Gruppengröße der Patienten.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 untersuchten Thyreostatika Carbimazol HM, Felimazole[®] und Vidalta[®] im Hinblick auf den Therapieverlauf bestand. Viele hyperthyreote Katzen, vermutlich bedingt durch das fortgeschrittene Lebensalter, leiden an weiteren Erkrankungen und/oder an Komplikationen der Hyperthyreose, so dass nach Diagnosestellung der Hyperthyreose beurteilt werden sollte, ob es Hinweise auf weitere Erkrankungen gibt oder ob alle Symptome und Auffälligkeiten durch die Hyperthyreose erklärbar sind. Es sollte ferner zeitnah untersucht werden, ob eine Hypertension und HCM vorliegen. Das relativ häufige Auftreten von Nebenwirkungen zeigt, dass besonders in den ersten Monaten nach Therapiebeginn ein enges Monitoring (Blut- und Serumwerte eingeschlossen) stattfinden sollte. Dabei sollte insbesondere auf die Entwicklung von Blutbildveränderungen, wie hämolytische Anämie und hochgradige Neutropenie und Thrombozytopenie, geachtet werden, da diese tödlich enden können und daher zeitnah ein sofortiges Absetzen der Medikation nötig ist. Alle 3 untersuchten Thyreostatika können mit vergleichbarem Erfolg bei der Katze eingesetzt werden, allerdings sind derzeit lediglich die Wirkstoffe Thiamazol und Carbimazol retard (Vidalta[®]) für die Therapie der feline Hyperthyreose zugelassen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die feline Hyperthyreose stellt eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen der Katze dar. Dabei ist die Therapie mit oralen Thyreostatika in Europa die häufigste Therapieform. Es existieren keine Studien, die sich mit dem Therapieerfolg der verschiedenen Thyreostatika vergleichend beschäftigen.

Es wurde der Therapieverlauf von insgesamt 107 hyperthyreoten Katzen in dieser retrospektiven Studie untersucht. Diese wurden mit den oralen Thyreostatika Thiamazol (Felimazole[®]), Carbimazol retard (Vidalta[®]) und humanmedizinischem Carbimazol (Carbimazol HM) behandelt. Es wurden folglich 3 Therapiegruppen gebildet. 61 Katzen wurden der Gruppe Felimazole[®], 21 der Gruppe Carbimazol HM und 25 Katzen der Gruppe Vidalta[®] zugeordnet. Die Patientendaten wurden nach folgenden Angaben sowohl gruppenübergreifend als auch vergleichend ausgewertet: Signalement (Alter, Geschlecht, Rasse), Vorhandensein von Begleiterkrankungen, Dosisfindung (Startdosis, Dosis und Anzahl der Dosisänderungen bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage, Zeitraum bis Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage), Auftreten von Nebenwirkungen, Überlebenszeit, Todesursache, Compliance und Vorhandensein von Komplikationen der Hyperthyreose. Eine gruppenübergreifende Auswertung von labordiagnostischen und klinischen Parametern im Therapieverlauf wurde für die Parameter Gewicht, Blutdruck, T4-Wert, Hämatologie, Differenzialblutbild, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Albumin, Gesamteiweiß, Elektrolyte und Urinspezifisches Gewicht vorgenommen. Es wurde untersucht, ob bestimmte Parameter einen Einfluss auf die Überlebenszeit ausübten.

Es konnten lediglich bei der zu Therapiebeginn eingesetzten Dosis (Anfangsdosis) der Medikamente und der zum Zeitpunkt des Erreichens einer Euthyreose eingesetzten Medikamentendosis (Enddosis) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufgezeigt werden, die sich durch die Pharmakokinetik der Wirkstoffe erklären. Für alle anderen untersuchten Parameter ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Nebenwirkungen traten häufig auf und umfassten gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Durchfall, Anorexie), Blutbildveränderungen (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie), fazialen Juckreiz und Exkorationen sowie

Leberenzym erhöhungen. Nebenwirkungen entwickelten 10/25 Katzen der Gruppe Vidalta[®] (40,0 %), 6/21 (28,6 %) in der Gruppe Carbimazol HM und 19/61 (31,2 %) in der Gruppe Felimazole[®]. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Auffällig war das bisher noch nicht beschriebene gehäufte Auftreten von hochgradigen Anämien bei 6/107 (5,6 %) Katzen als eine Nebenwirkung der Therapie.

Die Überlebenszeit der Tiere in der vorliegenden Studie betrug median 498 Tage und in den Therapiegruppen 365 Tage für Vidalta[®], 540 Tage für Felimazole[®] und 524 Tage für Carbimazol HM. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei der Auswertung des Einflusses von verschiedenen Parametern auf die Überlebenszeit fiel auf, dass ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bereits vor Therapie bestehender chronischer Nierenerkrankung (CNE) und solchen, bei denen eine Azotämie erst im Therapieverlauf offenkundig wurde oder die keine Azotämie entwickelten, bestand. Dabei überlebten Tiere mit initialer CNE weniger lang (median 203 Tage) als Tiere mit späterer CNE (median 619 Tage) oder ohne CNE (median 396 Tage).

Alle 3 untersuchten Thyreostatika sind gleichermaßen zur Therapie der felines Hyperthyreose geeignet. Allerdings sind für die Behandlung in Europa nur Felimazole[®] und Vidalta[®] zugelassen. Aufgrund des häufigen Auftretens von Nebenwirkungen sollte nach Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring der Patienten durchgeführt werden.

VII. SUMMARY

Feline hyperthyroidism is one of the most common endocrinopathy in cats. The most frequently applied treatment regimen in Europe is oral anti-thyroid drugs. There are currently no studies evaluating and comparing the treatment success of the different thioamide preparations.

In this retrospective study, the treatment course of 107 hyperthyroid cats was evaluated. Cats were either treated with the oral anti-thyroid drug Methimazole (Felimazole[®]), Carbimazole retard (Vidalta[®]), or Carbimazole licensed for the use in human medicine (HM). Sixtyone cats were treated with Methimazole (Felimazole[®]), 21 cats with Carbimazole HM and 25 cats with Carbimazole retard (Vidalta[®]).

Data concerning signalement (age, gender, breed), concurrent diseases, initial dose, number of dose adjustments, final dose, time period until a euthyroid state was reached, occurrence of side effects, development of complications of the hyperthyroid state, survival time, cause of death, and compliance were collected and evaluated in total and for each treatment group. Analysis of laboratory and clinical parameters during the course of treatment in all cats was performed for the following data: weight, blood pressure, T4-value, haematocrit, white blood cell count, differential blood cell count, platelet count, urea, creatinine, glucose, albumin, total protein, electrolytes, and urine-specific gravity. It was assessed if certain parameters would influence survival time.

A significant difference between the three groups was only found for the initial dose and the final dose necessary to reach a euthyroid state. This can be explained by pharmacological differences of the drugs. No significant difference was found for all other analysed parameters between the three groups.

Side effects were frequently observed and included gastrointestinal signs (vomiting, diarrhea, anorexia), cytopenias (anemia, neutropenia, thrombocytopenie), facial excoriations, pruritus and an increase in liver enzyme activities. Ten out of 25 cats (40.0 %) receiving Vidalta[®], six out of 21 cats (28.6 %) treated with Carbimazole HM and 19 out of 61 cats (31.2 %) treated with Felimazole[®] developed side effects. There was no difference between the groups. Noticeable was the incidence of severe anemia in 6/107 (5.6 %) treated

cats that has not been published yet.

Median survival times were 498 days for all cats and 365 days for Vidalta[®]-treated cats, 540 days for Felimazole[®]-treated cats and 524 days for Carbimazole HM-treated cats. Again, there was no difference between the groups.

The only parameter that influenced survival time, was the presence of chronic kidney disease (CKD) prior to therapy. Those cats had a significant shorter survival time (203 days) compared to cats with CKD that occurred during therapy (619 days) or cats that did not develop CKD (396 days).

In conclusion, all three evaluated antithyroid drugs were equally effective for the treatment of feline hyperthyroidism. Only Felimazole[®] and Vidalta[®] are registered for treatment of feline hyperthyroidism in Europe. Side effects occurred frequently and thus, tight follow-up of patients is recommended once medical treatment is started.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Can J Vet Res* 1997; 61: 53-6.

Aldridge C, Behrend EN, Martin LG, Refsal K, Kemppainen RJ, Lee HP, Chciuk K. Evaluation of thyroid-stimulating hormone, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in hyperthyroid cats receiving methimazole treatment. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 862-8.

Aucoin DP, Peterson ME, Hurvitz AI, Drayer DE, Lahita RG, Quimby FW, Reidenberg MM. Propylthiouracil-induced immune-mediated disease in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234: 13-8.

Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 603-14.

Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 215-23.

Berent AC, Drobotz KJ, Ziemer L, Johnson VS, Ward CR. Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1217-23.

Birchard SJ, Peterson ME, Jacobson A. Surgical treatment of hyperthyroidism: Results of 85 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20: 705-9.

Birchard SJ. Thyroidectomy in the cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21: 29-33.

Biswas N, Ahn YH, Goldman JM, Schwartz JM. Aplastic anemia associated with antithyroid drugs. *Am J Med Sci* 1991; 301: 190-4.

Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet* 1964; 1: 1080-1.

Boag AK, Neiger R, Slater L, Stevens KB, Haller M, Church DB. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet Rec* 2007; 161: 711-5.

Boland LA, Murray JK, Bovens CP, Hibbert A. A survey of owners' perceptions and experiences of radioiodine treatment of feline hyperthyroidism in the UK. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 663-70.

Bond BR, Fox PR, Peterson ME, Skavaril RV. Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1546-9.

Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schafer S, Gerber B, Baumgartner C, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 453-9.

Bowlk K, Cattin I, Stewart J. Carbimazole-associated hypersensitivity vasculitis in a cat. *J Small Anim Pract* 2014; 55: 643-7.

Boyd L, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1111-7.

Brianceau P, Smith A, Jirjis F, Burgaud S. Long-term follow-up of hyperthyroid cats treated with extended release carbimazole tablets. *BSAVA/WSAVA/FECAVA World Congress; 11-15 April 2012, Birmingham, UK* 2012: 500.

Broome MR, Turrel JM, Hays MT. Predictive value of tracer studies for ¹³¹I treatment in hyperthyroid cats. *Am J Vet Res* 1988; 49: 193-7.

Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 302-5.

Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R, Labato M. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 542-58.

Bucknell DG. Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Aust Vet J* 2000; 78: 462-5.

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

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

Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1154: 65-82.

Chapman EM, Skanse BN, Evans RD. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine; I130, 12-hour half-life and I131, 8-day half-life. *Radiology* 1948; 51: 558-63.

Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 1984; 311: 1353-62.

Cooper DS. The Side Effects of Antithyroid Drugs. *The Endocrinologist* 1999; 9: 457-78.

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

Douer D, Eisenstein Z. Methimazole-induced agranulocytosis: growth inhibition of myeloid progenitor cells by the patient's serum. *Eur J Haematol* 1988; 40: 91-4.

Duick DS, Wahner HW. Thyroid axis in patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1979; 139: 767-72.

Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 879-86.

Eng PH, Cardona GR, Fang S-L, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein 1. *Endocrinology* 1999; 140: 3404-10.

Ettinger S, Feldmann E, CT M. Feline hyperthyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the dog and the cat*, 7th edn. Ettinger S, Feldmann E, Mooney CT, eds. Philadelphia: Saunders 2010: 1410-39. 2010;

Feek CM, Sawers JSA, Irvine WJ, Beckett GJ, Ratcliffe WA, Toft AD. Combination of Potassium Iodide and Propranolol in Preparation of Patients with Graves' Disease for Thyroid Surgery. *N Engl J Med* 1980; 302: 883-5.

Feely J, Peden N. Use of beta-adrenoceptor blocking drugs in hyperthyroidism. *Drugs* 1984; 27: 425-46.

Flanders JA, Harvey HJ, Erb HN. Feline thyroidectomy. A comparison of postoperative hypocalcemia associated with three different surgical techniques. *Vet Surg* 1987; 16: 362-6.

Flanders JA. Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. *J Feline Med Surg* 1999; 1: 127-34.

Foster DJ, Thoday KL. Use of propranolol and potassium iodate in the presurgical management of hyperthyroid cats. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 307-15.

Frenais R, Burgaud S, Horspool LJ. Pharmacokinetics of controlled-release carbimazole tablets support once daily dosing in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 213-9.

Frenais R, Rosenberg D, Burgaud S, Horspool LJ. Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 510-5.

Garrett L. The hyperthyroid cat. *NAVC Clinician's Brief* 2006; 4: 79-82.

Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-8.

Goldstein RE, Long C, Swift NC, Hornof WJ, Nelson RW, Nyland TG, Feldman EC. Percutaneous ethanol injection for treatment of unilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1298-302.

Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res* 1994; 55: 1745-9.

Gunn-Moore D. Considering older cats. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 430-1.

Henik RA, Stepien RL, Wenzholz LJ, Dolson MK. Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 577-82.

Hibbert A, Gruffydd-Jones T, Barrett EL, Day MJ, Harvey AM. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 116-24.

Higgs P, Murray JK, Hibbert A. Medical management and monitoring of the hyperthyroid cat: a survey of UK general practitioners. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 788-95.

Hill KE, Giese MA, Kingsbury D, Lopez-Villalobos N, Bridges J, Chambers P. The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1357-65.

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

Holzworth J, Theran P, Carpenter JL, Harpster NK, Todoroff RJ. Hyperthyroidism in the cat: ten cases. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 345-53.

Horney BS, MacKenzie AL, Burton SA, Olexson DW, Mitton KL, Coty WA, Rinne SG. Evaluation of an automated, homogeneous enzyme immunoassay for serum thyroxine measurement in dog and cat serum. *Vet Clin Pathol* 1999; 28: 20-8.

Jackson BL, Adin DB, Lehmkuhl LB. Effect of atenolol on heart rate, arrhythmias, blood pressure, and dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2015; 17 Suppl 1: 296-305.

Jacobs G, Hutson C, Dougherty J, Kirmayer A. Congestive heart failure associated with hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 52-6.

Jansson R, Dahlberg PA, Lindstrom B. Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21: 505-10.

Jepson ER. Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 25-34.

Jones BR, Cayzer J, Dillon EA, Smidt KP. Radio-iodine treatment of hyperthyroid cats. *N Z Vet J* 1991; 39: 71-4.

Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 323-9.

Kintzer PP. Considerations in the treatment of feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 577-85.

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.

Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Nichols C, Lesser M. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 58-62.

Kohler I, Ballhausen BD, Stockhaus C, Hartmann K, Wehner A. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2016; 44: 149-57.

Kohn B. Erythrozytenstudien bei gesunden und anämischen Katzen. PhD Thesis, Habilitationsschrift, FU Berlin 2001;

Lecuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 2006; 47: 131-5.

Lindsay RH, Aboul-Enein HY, Morel D, Bowen S. Synthesis and antiperoxidase activity of propylthiouracil derivatives and metabolites. *J Pharm Sci* 1974; 63: 1383-6.

Lipsky JJ, Gallego MO. Mechanism of thioamide antithyroid drug associated hypoprothrombinemia. *Drug Metabol Drug Interact* 1988; 6: 317-26.

Liu S, Peterson ME, Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 52-7.

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

Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979; 100: 69-86.

Malik R, Lamb WA, Church DB. Treatment of feline hyperthyroidism using orally administered radioiodine: a study of 40 consecutive cases. *Aust Vet J* 1993; 70: 218-9.

Mallery KF, Pollard RE, Nelson RW, Hornof WJ, Feldman EC. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1602-7.

McLoughlin M, DiBartola S, Birchard S, Day D. Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentration of thyroxine in hyperthyroid cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993; 29: 227-34.

Means RJ, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease [see comments]. *Blood* 1992; 80: 1639-47.

Meeking SA. Thyroid disorders in the geriatric patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 635-53.

Melendez L, Yamka R, Forrester S, Burris P. Titration of dietary iodine for reducing serum thyroxine concentrations in newly diagnosed hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2011a; 25: 683.

Melendez L, Yamka R, Burris P. Titration of dietary iodine for maintaining normal serum thyroxine concentrations in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2011b; 25: 683.

Meric SM, Rubin SI. Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 621-3.

Merryman JI, Buckles EL, Bowers G, Neilsen NR. Overexpression of c-Ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. *Vet Pathol* 1999; 36: 117-24.

Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 29-36.

Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 559-63.

Mooney C. Complications and consequences of feline hyperthyroidism. *Proceedings. 28th World Cong World Small Animal Vet Assoc* 2003;

Mooney C, Rand J, Fleeman L. The endocrine system. *Feline Medicine and Therapeutics*, Third Edition 2004: 527-68.

Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL. Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 1992; 33: 228-35.

Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 2004-8.

Mooney CT. Feline hyperthyroidism. Diagnostics and therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31: 963-83.

Mooney CT. Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 167-9.

Moreb J, Shemesh O, Shilo S, Manor C, Hershko C. Transient methimazole-induced bone marrow aplasia: in vitro evidence for a humoral mechanism of bone marrow suppression. *Acta Haematol* 1983; 69: 127-31.

Morrow L, Adams V, Elliott J, Syme H. Hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 699.

MSD-Tiergesundheit (2011) Vidalta® 10 mg /15 mg; Retardtabletten für Katzen - Thyreostatikum (Carbimazol), http://www.msd-tiergesundheit.de/products/vidalta/010_overview.aspx; abgerufen am 1. Oktober 2016

Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, Peeters ME. Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Vet Surg* 2006; 35: 287-93.

Nicholas JS, Swingle WW. An experimental and morphological study of the parathyroid glands of the cat. *Am J Anat* 1925; 34: 469-509.

Northworthy GD. Feline thyroidectomy: a simplified technique that preserves parathyroid function. *Vet Med* 1995; 90

Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505-12.

Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J* 2005; 53: 53-8.

Padgett S. Feline thyroid surgery. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 851-9.

Padgett SL, Tobias KM, Leathers CW, Wardrop KJ. Efficacy of parathyroid gland autotransplantation in maintaining serum calcium concentrations after bilateral thyroparathyroidectomy in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 219-24.

Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997; 85: 734-38.

Peter H, Gerber H, Studer H, Becker D, Peterson M. Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *J Clin Invest* 1987; 80: 491-98.

Peterson M, Kintzer P, Cavanagh P, Fox P, Ferguson D, Johnson G, Becker D. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983a; 183: 103-10.

Peterson M, Broome M. Hyperthyroid cats on long-term medical treatment show a progressive increase in the prevalence of large thyroid tumors, intrathoracic thyroid masses, and suspected thyroid carcinoma. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1523.

Peterson ME. Propylthiouracil in the treatment of feline hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179: 485-7.

Peterson ME, Keene B, Ferguson DC, Pipers FS. Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180: 934-7.

Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983b; 183: 103-10.

Peterson ME, Becker DV. Radionuclide thyroid imaging in 135 Cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol* 1984; 25: 23-7.

Peterson ME, Hurvitz AI, Leib MS, Cavanagh PG, Dutton RE. Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 806-8.

Peterson ME. Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 809-26.

Peterson ME, Graves TK, Cavanagh I. Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1987; 1: 142-6.

Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1988; 2: 150-7.

Peterson ME, Gamble DA. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 1203-8.

Peterson ME, Aucoin DP. Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats. *Res Vet Sci* 1993; 54: 351-5.

Peterson ME, Becker DV. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1422-8.

Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 529-36.

Peterson ME. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21: 34-9.

Peterson ME. Treatment of severe, unresponsive, or recurrent hyperthyroidism in cats. *Proceedings of the 2011 ACVIM Forum* 2011: 15-9.

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

Randolph JF, DeMarco J, Center SA, Kantrowitz L, Crawford MA, Scarlett JM, Brooks M. Prothrombin, activated partial thromboplastin, and proteins induced by vitamin K absence or antagonists clotting times in 20 hyperthyroid cats before and after methimazole treatment. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 56-9.

Resnick L, Laragh J. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life sciences* 1982; 30: 585-6.

Riensch MR, Graves TK, Schaeffer DJ. An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 160-6.

Sangster JK, Panciera DL, Abbott JA, Zimmerman KC, Lantis AC. Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 465-72.

Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, Rodan I, Challoner L. Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 651-5.

Sasabe T, Maeda S, Kishida K, Yamano M, Miwa Y, Sugiyama T. The Metabolism of Methazolamide in Immortalized Human Keratinocytes, HaCaT Cells. *Drug Metab Lett* 2017; 10: 295-305.

Sassnau R. Thiamazol-Injektionslösung, ein alternativer Weg in der Behandlung feliner Hyperthyreosen. *Tierärztl Prax* 1999; 27: 131-5.

Scarlett JM, Moise NS, Rayl J. Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine* 1988; 6: 295-309.

Schober KE, Zientek J, Li X, Fuentes VL, Bonagura JD. Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2013; 15: 93-104.

Shirato S, Kagaya F, Suzuki Y, Joukou S. Stevens-Johnson syndrome induced by methazolamide treatment. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 550-3.

Stepien R, Rapoport G, Henik R, Sartor L, Wenzholz L. Effect of measurement method on blood pressure findings in cats before and after therapy for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 754.

Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu Rev Physiol* 1977; 39: 349-71.

Stiles J, Polzin DJ, Bistner SI. The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30: 564-72.

Stojanovic N, Ruvidic R, Jovcic G, Mijovic A. Drug-induced agranulocytosis: bone marrow granulocytic progenitor cells. *Biomed Pharmacother* 1990; 44: 181-4.

Sullivan P, Gompf R, Schmeitzel L, Clift R, Cottrell M, McDonald TP. Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism. *Am J Vet Res* 1993; 54: 2004-9.

Summary of Product Characteristics. Vidalta 10 mg Tablets for Cats, Veterinary Medicines Directorate (2011), <http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/>; abgerufen am 12. Oktober 2016

Summary of product characteristics. Felimazole 2.5 mg Coated Tablets for Cats (2015), <http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/>; abgerufen am 12. Oktober 2016

Sundaram PS, Padma S, Sudha S, Sasikala K. Transient cytotoxicity of ¹³¹I beta radiation in hyperthyroid patients treated with radioactive iodine. *Indian J Med Res* 2011; 133: 401-6.

Syme H, Elliott J. The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 754.

Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 528-35.

Taurog A. Biosynthesis of iodoamino acids. *Handbook of physiology* 1974; 3: 101-33.

Theon AP, Van Vechten MK, Feldman E. Prospective randomized comparison of intravenous versus subcutaneous administration of radioiodine for treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res* 1994; 55: 1734-8.

Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet Rec* 1992; 131: 257-64.

Trepanier LA. The use of antithyroid drugs in the medical management of feline hyperthyroidism. *Probl Vet Med* 1990; 2: 668-82.

Trepanier LA, Peterson ME, Aucoin DP. Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Res Vet Sci* 1991; 50: 69-74.

Trepanier LA, Hoffman SB, Kroll M, Rodan I, Challoner L. Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 954-8.

Trepanier LA. Medical management of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21: 22-8.

Trepanier LA. Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 775-88.

Turrel JM, Feldman EC, Hays M, Hornof WJ. Radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 554-9.

Van der Kooij M, Bečvářová I, Meyer HP, Teske E, Kooistra HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 491-8.

Van Hoek I, Peremans K, Waelbers T, Vandermeulen E, Daminet S. Non-surgical treatment of feline hyperthyroidism: options and considerations. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2007; 76: 69.

Van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, Meyer E, Croubels S, Vandermeulen E, Kooistra H, Saunders JH, Binst D, Daminet S. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domest Anim Endocrinol* 2009; 36: 45-56.

Vaske HH, Schermerhorn T, Grauer GF. Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 55-9.

Ward CR, Achenbach SE, Peterson ME, Drobatz KJ, Holt D. Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1478-82.

Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E49-53.

Weichselbaum RC, Feeney DA, Jessen CR. Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 506-13.

Weiss D, Krehbiel J. Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation: erythrocyte survival. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1830-1.

Weiss DJ. Aplastic anemia in cats - clinicopathological features and associated disease conditions 1996-2004. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 203-6.

Welches CD, Scavelli TD, Matthiesen DT, Peterson ME. Occurrence of problems after three techniques of bilateral thyroidectomy in cats. *Vet Surg* 1989; 18: 392-6.

Wells AL, Long CD, Hornof WJ, Goldstein RE, Nyland TG, Nelson RW, Feldman EC. Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1293-7.

Williams TL, Elliott J, Syme HM. Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 1086-92.

Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 863-9.

Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174: 555-64.

IX. ANHANG**Telefonfragebogen an Besitzer**

Datum: _____

Besitzerdaten:

Veteranummer:	
Name, Vorname:	
Straße, Hausnummer:	
PLZ, Ort:	
Telefonnummer:	
Email-Adresse:	

Patientendaten:

Veteranummer:	
Name:	
Tierart:	Katze
Rasse:	
Alter:	
Geburtsdatum:	
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> weiblich, kastriert <input type="checkbox"/> weiblich, nicht kastriert <input type="checkbox"/> männlich, kastriert <input type="checkbox"/> männlich, nicht kastriert
gestorben/Eutha:	
Todesursache:	
Alter/Jahr, in dem Hyperthyreose diagnostiziert wurde	
Medikament	<input type="checkbox"/> Felimazol 2,5 oder 5 mg <input type="checkbox"/> Vidalta 10 oder 15 mg <input type="checkbox"/> Carbimazol (humanmed.) <input type="checkbox"/> unbekannt
Dosierung	<input type="checkbox"/> 1 mal täglich ganze/halbe Tablette <input type="checkbox"/> 2 mal täglich ganze/halbe Tablette <input type="checkbox"/> Sonstiges: <input type="checkbox"/> unbekannt
Wie oft wurde die Dosis im Verlauf angepasst?	<input type="checkbox"/> nie, die ursprüngliche Dosis wurde beibehalten <input type="checkbox"/> die ursprüngliche Dosis wurde 1x erhöht <input type="checkbox"/> die ursprüngliche Dosis wurde 2x oder öfters erhöht <input type="checkbox"/> die ursprüngliche Dosis musste erniedrigt werden <input type="checkbox"/> Sonstiges: <input type="checkbox"/> unbekannt
Nebenwirkungen (wenn ja, waren diese transient oder permanent?)	<input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Blutveränderungen <input type="checkbox"/> Sonstiges: <input type="checkbox"/> keine NW

mussten Tabletten abgesetzt werden?	<input type="checkbox"/> ja --> wie lange nach Start Tablettengabe: --> warum: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
Wurde in diesem Fall eine andere Therapie eingeleitet?	<input type="checkbox"/> Ohrsalbe <input type="checkbox"/> Radiojodtherapie <input type="checkbox"/> Diät (Hills y/d) <input type="checkbox"/> Operation (Thyreodektomie) <input type="checkbox"/> Homöopathie <input type="checkbox"/> keine andere Therapie <input type="checkbox"/> unbekannt
Funktioniert/e Tabletteneingabe gut	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (Katze/Besitzer)
werden Tabletten immer noch gegeben/ wurden Tabletten bis zum Tod der Katze gegeben?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wenn nein: <input type="checkbox"/> warum: (Anorexie/Compliance/Kosten) <input type="checkbox"/> selbstständig/ mit Tierarzt abgesprochen <input type="checkbox"/> wie lange nach Start der Tabletteneingabe:
Kontrollen Tierarzt	<input type="checkbox"/> regelmäßig (1 mal im Jahr/ 2 mal im Jahr/ öfter) <input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> wenn Katze krank <input type="checkbox"/> Sonstiges:
Beurteilung der Lebensqualität mit oraler Therapie	<input type="checkbox"/> wie vor der Krankheit <input type="checkbox"/> schlechter als vor der Krankheit <input type="checkbox"/> sehr viel schlechter als vor der Krankheit <input type="checkbox"/> Sonstiges:

X. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik und den konstruktiven Korrekturvorschlägen, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Astrid Wehner-Fleischberger bedanken. Obwohl der Weg bis zur Abgabe manchmal etwas holprig war und sich die ein oder andere Sackgasse aufgetan hat, warst du positiv gestimmt und hast nie ein genervtes Wort verloren. Danke für deine Beutreuung, all die Zeit, die du dir genommen hast, deine Geduld und die vielen Mittagessen vom Chinesen um die Ecke. Du warst und bist mir, wie schon so vielen Doktoranden, ein großes Vorbild.

Meinen Dank möchte ich auch Prof. Dr. Ralf Müller und Dr. Sven Reese für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen aussprechen.

Danke an alle meine Freunde und Kollegen, die mich die Zeit über unterstützt haben und mich das ein oder andere Mal aufbauen mussten. Danke an Elli Kunz für das Korrekturlesen meiner Arbeit und deine menschliche und mentale Unterstützung. Danke an Kiki, Elli, Steffi, Lena, Verena B., Verena T., Lisa und Sabine, die emotional immer sehr nah am Geschehen dabei waren und stets Mut zugesprochen haben. Danke an Severin für das Zeichnen der Strukturformeln und deine Unterstützung als großer Bruder. Danke an Karin und Helena, dass ihr mich schon so lange in jeder Lebenslage ertragt und immer da seid, wenn ich euch brauche.

Der größte Dank gilt jedoch Mama, Papa und Georg – ohne euch hätte ich das alles nicht geschafft. Danke, dass ihr immer an mich glaubt, mich unterstützt, danke für eure Liebe und Geduld. Mein Leben wäre nicht möglich ohne euch.