

## Open Access

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

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

Korrespondenzadresse:  
barbara.kohn@fu-berlin.de

Eingegangen: 16.03.2021  
Angenommen: 04.08.2021  
Veröffentlicht: 23.12.2021

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

## Zusammenfassung

## Summary



CC BY-NC-ND 4.0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Einleitung

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

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

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

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

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

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

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

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

dermalen gegenüber der oralen Therapieform bzw. Applikationsart zu untersuchen.

## Material und Methoden

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

### Studiendesign

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

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

### Auswahl der Studienpopulation

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

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

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren maligne Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen,

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

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

### Studienmedikation

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

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

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

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

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

### Studienendpunkte und Studienpopulationen

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

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

Abbildung: Daniel Böhm



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

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

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

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

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

### Parameter

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

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

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

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

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

### Statistische Analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* ITT-Population K2-K4: alle fehlenden Werte eines Patienten wurden durch den letzten beobachteten Wert als „Schätzer“ für alle unbekanntenen Werte bis zum

Beobachtungsende verwendet (Last-Observation-Carried-Forward [LOCF] Methode)

U: T4 unterhalb des euthyreoten Bereichs (hypothyreot)

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

O: T4 oberhalb des euthyreoten Bereichs (hyperthyreot)

## Ergebnisse

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

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

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

### Basis-Charakteristika

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

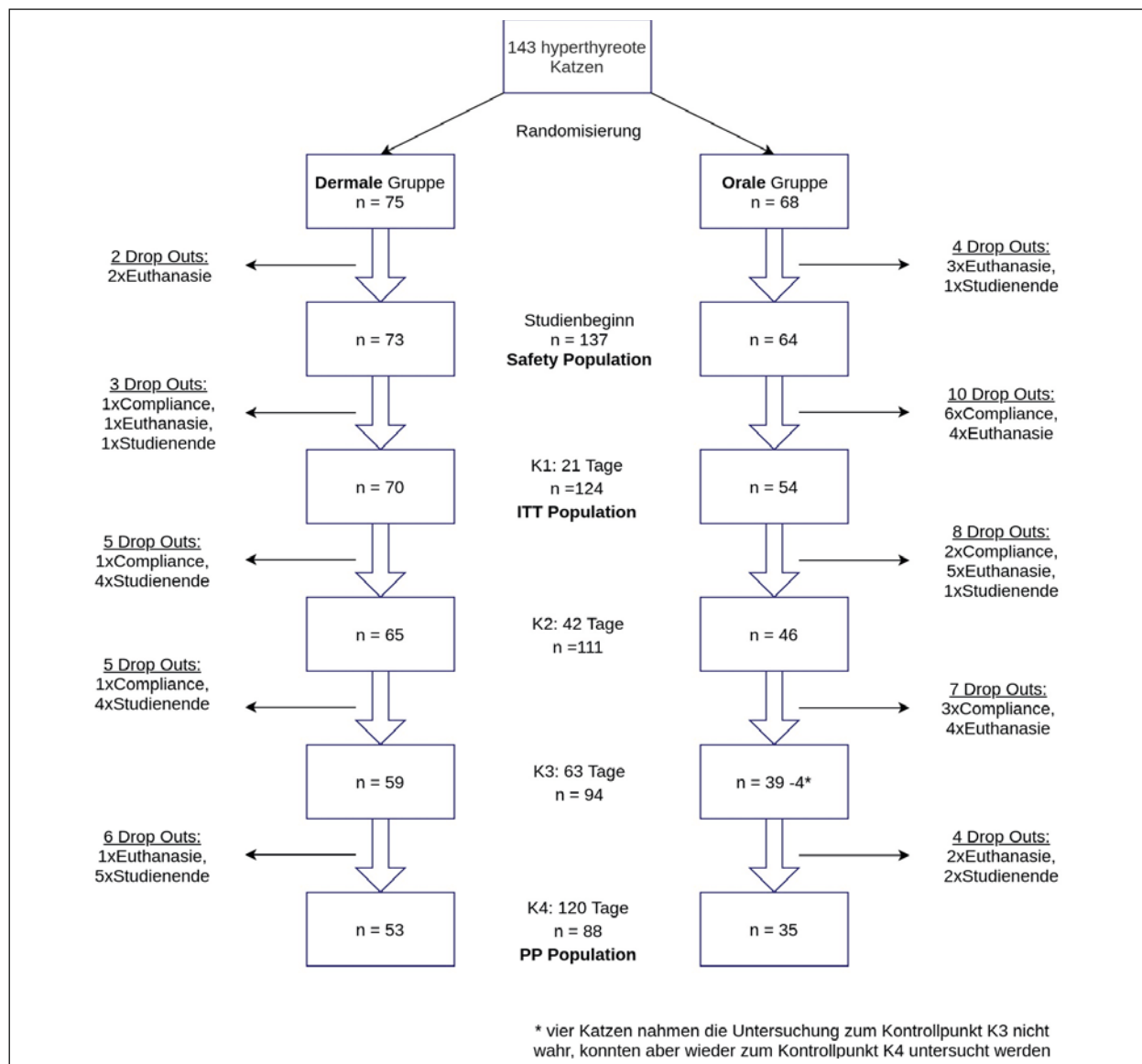


Abbildung: Daniel Böhm

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

**N:** Anzahl der Katzen

**K1–K4:** Kontrollpunkte

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

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

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

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

**Per-Protocol-Population**

*Primärer Endpunkt und Serum-T4-Wert*

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

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

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

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

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

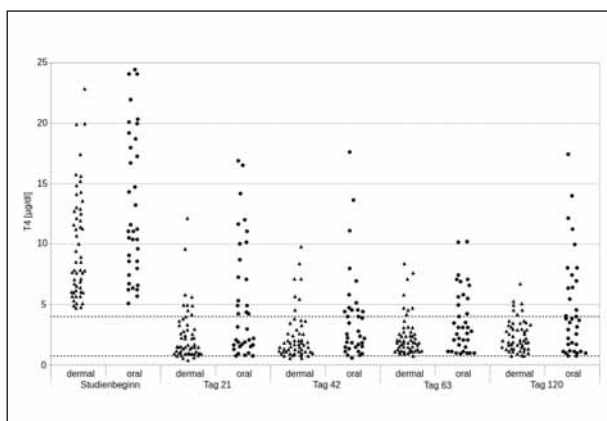
**Körpergewicht**

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

**Herzfrequenz**

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

Abbildung: Daniel Böhm



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

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

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

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

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





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

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

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

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

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

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

## Diskussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Danksagung

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

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

## Ethische Anerkennung

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

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

## Conflict of interest

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

## Finanzierung

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

## Autorenbeitrag

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

Manuskriptentwurf: DB

kritische Revision des Artikels: BK, DB, MV

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

## Literatur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Korrespondenzadressen:**

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

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