



Wirksamkeit und Sicherheit des Nukleosidanalogons GS-441524 zur Behandlung von Katzen mit natürlich vorkommender infektiöser Peritonitis bei Katzen

Niels C Pedersen¹ , Michel Perron², Michael Bannasch¹, Elizabeth Montgomery¹, Eisuke Murakami², Molly Liepnieks³ und Hongwei Liu³

Zeitschrift für Katzenmedizin und -chirurgie
2019, Bd. 21(4) 271–281
© Die Autoren 2019



Richtlinien zur Wiederverwendung von Artikeln:

sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1098612X19825701

journals.sagepub.com/home/jfm

Dieses Papier wurde vom American Editorial Office (AAFP) für die Veröffentlichung in JFMS bearbeitet und aufbereitet



Abstrakt

Ziele Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit des Nukleosidanalogons GS-441524 für Katzen zu bestimmen, die an verschiedenen Formen der natürlich erworbenen feline infektiösen Peritonitis (FIP) leiden.

Methoden: Katzen waren zwischen 3,4 und 73 Monate alt (durchschnittlich 13,6 Monate); 26 hatten eine effusive oder trockene bis effusive FIP und fünf hatten eine nicht effusive Erkrankung. Katzen mit schwerer neurologischer und okulärer FIP wurden nicht rekrutiert. Die Gruppe wurde mit GS-441524 in einer Dosierung von 2,0 mg/kg SC alle 24 Stunden für mindestens 12 Wochen begonnen und bei Bedarf auf 4,0 mg/kg SC alle 24 Stunden erhöht.

Ergebnisse Vier der 31 Katzen, die eine schwere Erkrankung aufwiesen, starben oder wurden innerhalb von 2–5 Tagen eingeschläfert, eine fünfte Katze nach 26 Tagen. Die 26 verbleibenden Katzen beendeten die geplante Behandlung von mindestens 12 Wochen. Achtzehn dieser 26 Katzen blieben zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (OnlineFirst, Februar 2019) nach einer Behandlungsrunde gesund, während acht weitere innerhalb von 3–84 Tagen Krankheitsrückfälle erlitten. Sechs der Rückfälle waren nicht-neurologischer und zwei neurologischer Natur. Drei der acht Katzen mit Rückfall wurden erneut mit der gleichen Dosierung behandelt, während bei fünf Katzen die Dosierung alle 24 Stunden von 2,0 auf 4,0 mg/kg erhöht wurde. Die fünf Katzen, die ein zweites Mal mit der höheren Dosierung behandelt wurden, darunter eine mit einer neurologischen Erkrankung, reagierten gut und blieben zum Zeitpunkt der Veröffentlichung auch gesund. Eine der drei Katzen, die erneut mit der ursprünglich niedrigeren Dosierung behandelt wurden, erlitt jedoch einen Rückfall einer neurologischen Erkrankung und wurde eingeschläfert, während die beiden übrigen Katzen positiv reagierten, aber ein zweites Mal einen Rückfall erlitten. Diese beiden Katzen wurden ein drittes Mal erfolgreich mit der höheren Dosierung behandelt und brachten 25 Langzeitüberlebende hervor. Eine der 25 erfolgreich behandelten Katzen wurde anschließend wegen einer vermutlich nicht zusammenhängenden Herzerkrankung eingeschläfert, während 24 gesund blieben.

Schlussfolgerungen und Relevanz GS-441524 hat sich als sichere und wirksame Behandlung für FIP erwiesen. Als optimale Dosierung wurde 4,0 mg/kg s.c. alle 24 Stunden für mindestens 12 Wochen ermittelt.

Schlüsselwörter: Nukleosidanalogon; GS-441524; infektiöse Peritonitis bei Katzen; FIP; Feldversuch

Angenommen: 28. Dezember 2018

Einführung

Medikamente, die die Virusreplikation hemmen, sind zu den wichtigsten Mitteln bei der Behandlung akuter und chronischer RNA- und DNA-Virusinfektionen bei Menschen geworden.¹ Das Interesse an antiviralen Medikamenten gegen Infektionen bei Tieren hat sich jedoch viel langsamer entwickelt. Dies gilt insbesondere für Katzen, die unter mehreren chronischen Virusinfektionen leiden, die denen des Menschen ähneln. Zu den Infektionserregern gehören Katzenleukämie- und Immundefizienzviren (FeLV bzw. FIV)² sowie Katzenherpesviren

1Center for Companion Animal Health, Veterinärmedizinische Fakultät Medizin, University of California, Davis, CA, USA

2Gilead Sciences, Foster City, CA, USA

3Abteilung für Pathologie, Mikrobiologie und Immunologie, Fakultät für Veterinärmedizin, University of California, Davis, CA, USA

Korrespondierender Autor:

Niels C Pedersen DVM, PhD, Center for Companion Animal Health, School of Veterinary Medicine, University of California, 213 CCAH Bldg, One Shields Avenue, Davis, CA 95616, USA E-Mail: ncpedersen@ucdavis.edu

(FHV),³ virulentes systemisches Calicivirus^{4,5} und ein Coronavirus, das feline infektiöse Peritonitis (FIPV) verursacht.⁶ FeLV- und FIV-Infektionen wurden durch Tests, Isolierung und/oder Impfung kontrolliert. Die FHV-assoziierte Krankheit war die erste Virusinfektion bei Katzen, bei der ein antivirales Mittel zur Behandlung eingesetzt wurde.³ Nur eine kleine Anzahl von Katzen ist von systemischer Calicivirus mit hohem tödlichem Ausgang betroffen. Eine FIPV-Infektion ist der beste Kandidat für die Entwicklung antiviraler Medikamente, da Impfstoffe unwirksam sind, eine Umgebung mit mehreren Katzen die Prävention extrem erschwert und 0,3–1,4 % der Katzen weltweit daran sterben.^{7–9}

Das Auftreten exotischer Krankheiten wie Ebola, das Atemwegssyndrom im Nahen Osten und das schwere akute Atemwegssyndrom beim Menschen hat zu intensiver Forschung nach Medikamenten geführt, die die Replikation des RNA-Virus hemmen. Eines der vielversprechendsten antiviralen Medikamente gegen neu auftretende RNA-Viren ist das Adenosinnukleosidmonophosphat-Prodrug GS-5734 (Remdesivir; Gilead Sciences). GS-5734 hat sich bei der Vorbeugung von experimentellem Ebola bei Rhesusaffen¹⁰ als wirksam erwiesen und sowohl epidemische als auch zoonotische Coronaviren in Gewebekulturen und Mausinfektionsmodellen gehemmt.¹¹ Diese vielversprechenden Ergebnisse führten zu ersten Forschungsarbeiten zu GS-5734 und seinem Ausgangsnukleosid GS-441524 gegen die FIPV-Infektion von Katzen.¹² Es wurde festgestellt, dass GS-441524 und GS-5734 vergleichbare EC₅₀- (1,0 µM) und CC₅₀-Werte (>100 µM) gegen FIPV in Katzenzellen aufweisen. Daher wurde beschlossen, sich für weitere Tests mit Laborkatzen auf das chemisch weniger komplexe GS-441524 zu konzentrieren. Eine pharmakokinetische Studie an zwei Laborkatzen zeigte anhaltende und wirksame Plasmaspiegel von GS-441524 über 24 Stunden nach einer subkutan (SC) oder intravenös (IV) verabreichten Einzeldosis. Diese Ergebnisse wurden dann auf 10 Laborkatzen mit experimentell induzierter abdominaler effusiver feline infektiöser Peritonitis (FIP) ausgeweitet.¹² Diese Studie zeigte, dass GS-441524 hochwirksam gegen experimentelle FIP ist und ebnete den Weg für den vorliegenden Feldversuch.

Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von GS-441524 bei der Behandlung von Katzen mit natürlich vorkommender FIP zu demonstrieren. Niedermolekulare Arzneimittel wie GS-441524 haben ein Gewicht von <900 Dalton und eine Größe von etwa 1 nm und können leicht in Zellen eindringen und mit wichtigen Zielmolekülen interagieren. Im Gegensatz zu veröffentlichten Substanzen oder Medikamenten, die FIPV hemmen, indem sie zelluläre Prozesse behindern, die von Viren für ihre Replikation an sich gerissen werden,^{13,14} greifen kleine Moleküle wie GS-441524 direkt in die vom Virus kodierte Replikationsprozesse ein.^{12,15}

Materialien und Methoden

Arzneimittelzubereitung

GS-441524 wurde von Gilead Sciences als reines und hochstabiles Pulver bereitgestellt und auf eine Konzentration von 10 oder 15 mg/ml in 5 % Ethanol, 30 % Propylenglykol, 45 % PEG 400, 20 % Wasser (pH 1,5 mit HCl verdünnt). Der

Die Mischung wurde in sterile 50-ml-Injektionsflaschen aus Glas gegeben, bis zur Suspension gerührt und dann 5–20 Minuten lang in ein mit Ultraschall behandeltes Wasserbad gegeben, bis sie klar war. Das verdünnte Arzneimittel wurde gekühlt und innerhalb von 3–4 Wochen verbraucht.

Studiendesign

Diese Studie wurde gemäß den Protokollen 19336 und 19863 durchgeführt, die vom Institutional Animal Care and Use Committee und dem Clinical Trial Review Board des Veterinary Medical Teaching Hospital (VMTH) genehmigt wurden.

Ausschuss für klinische Studien, University of California (UC), Davis. Institutionelle Vorschriften schlossen den Einsatz erkrankter Katzen aus, die direkt aus Tierheimen oder Kätzchenpflege-/Rettungsgruppen bezogen wurden, und forderten daher, dass alle Katzen rechtmäßig im Besitz/adoptiert und unter bestimmten Bedingungen und mit Zustimmung des Besitzers (ergänzendes Material) gehalten werden. In die Studie wurde keine Kontrollgruppe einbezogen, da es keine wirksame Vergleichsbehandlung gibt. Eine Placebo-Behandlungsgruppe wurde nicht einbezogen, da vorbereitende In-vitro- und In-vivo-Studien darauf hindeuteten, dass GS-441524 sicher und wirksamer wäre als keine Behandlung.¹²

Fallauswahl und Krankheitsbestätigung

Katzen mit FIP wurden von Besitzern oder ihren Tierärzten rekrutiert, die nach aktuellen Behandlungsmöglichkeiten oder Zugang zu einer früheren antiviralen Medikamentenstudie suchten.⁶ Die Erstdiagnose von FIP basierte hauptsächlich auf charakteristischen Signalen, klinischen Vorgeschichten und Krankheitszeichen, routinemäßigen Labortestergebnissen usw. Untersuchung von Bauch- oder Brustergüssen. Eine definitivere Diagnose auf der Grundlage von RT-PCR oder Immunhistochemie wäre wünschenswert, aber für die Aufnahme nicht unbedingt erforderlich. Katzen mit offensichtlichen Augen- oder neurologischen Erkrankungen wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, da Bedenken hinsichtlich der Fähigkeit antiviraler Medikamente, einschließlich GS-441524, die Blut-Hirn- oder Blut-Augen-Schranken zu durchdringen, bestehen.^{12,15}

Letztendlich wurden 31 Katzen und ihre Besitzer rekrutiert (Tabelle 1). Besitzer oder Vertreter von 26 Katzen kamen zur Erstbehandlung an die UC Davis, und fünf Besitzer und ihre Katzen (CT59, CT73, CT76, CT78, CT80) wurden von ihrem örtlichen Tierarzt behandelt. An der UC Davis untersuchte Katzen wurden erneut untersucht und ihre FIP-Diagnose auf der Grundlage von Signalen, klinischer Anamnese, körperlicher Untersuchung, früheren Labortestergebnissen und einer Wiederholung eines vollständigen Blutbildes (CBC), Serumprotein- und Ergussanalysen erneut bestätigt. Thorax- oder Bauchergüsse von Katzen mit feuchter FIP wurden durch RT-PCR als positiv für FIPV 7b-RNA bestätigt.¹⁶ Katzen mit Anzeichen einer nicht-effusiven FIP wurden weiter mittels Bauch- und Brustultraschall auf primäre Läsionen untersucht. Eine Augenerkrankung wurde vom ophthalmologischen Dienst des VMTH, UC Davis, bestätigt.

Der neurologische Status in Fällen mit möglichen Anzeichen einer Erkrankung des Zentralnervensystems wurde vom neurologischen Dienst des VMTH bewertet.

Behandlungsschema

Das anfängliche Dosierungsschema für GS-441524 betrug 2,0 mg/kg SC alle 24 Stunden, basierend auf früheren Gewebekulturexperimenten und pharmakokinetischen Studien an Laborkatzen.¹² Die Mindestbehandlungsdauer betrug 12 Wochen, basierend auf Erfahrungen mit dem 3CL-Proteaseinhibitor GC376 gegen natürlich vorkommende FIP.⁶ Bei Katzen, die immer noch abnormale Serumproteinwerte aufwiesen, wurde die Behandlung um eine oder mehrere Wochen verlängert. In späteren Phasen des Versuchs wurde die Dosierung von 2,0 auf 4,0 mg/kg erhöht, wenn die Behandlung verlängert werden musste oder wenn Krankheitsrückfälle auftraten. Den Besitzern wurde alle 4 Wochen ein neuer Medikamentenvorrat in Form vorgeladener 1- oder 3-ml-Luer-Lock-Spritzen mit 1-Zoll-22-G-Luer-Hub-Nadeln zugesandt. Die Spritzen wurden im Kühlschrank aufbewahrt und vor der Injektion auf Raumtemperatur erwärmt.

Die Injektionen erfolgten in Abständen über den Rücken von 2 cm hinter den Schulterblättern bis zum mittleren Lendenbereich und auf der Hälfte des Abstands entlang der angrenzenden Brust und Flanken.

Überwachung während der ersten Behandlungsphase

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in den Versuch wurden die Katzen von allen nicht unbedingt notwendigen Behandlungen wie Antibiotika, Kortikosteroiden, Interferonen, Pentoxifyllin, nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln oder Schmerzmitteln befreit. Anschließend wurden sie während ihres Aufenthalts an der UC Davis alle 12 Stunden auf Temperatur, Appetit, Aktivität, Wasserlassen und Stuhlgang überwacht. Außerdem wurde in Abständen von 1–3 Tagen Blut abgenommen, um Hämatokrit, Gesamtprotein, Bilirubin, die Anzahl der weißen Blutkörperchen und die Differenzialzahl der weißen Blutkörperchen zu bestimmen.

Aszitesproben wurden bei der Einreise und in Abständen von einem oder mehreren Tagen so lange wie möglich gesammelt und mittels quantitativer (q)RT-PCR (IDEXX Molecular Diagnostics) auf die Menge an FIPV 7b-RNA-Transkripten getestet.¹⁶ Die Immunhistochemie für das FIPV-Nukleokapsidprotein wurde an formalinfixierten Gewebeschnitten von fünf obduzierten Katzen durchgeführt.

Überwachung des anfänglichen und langfristigen Ansprechens auf die Behandlung

Katzen wurden zu ihren Besitzern entlassen, wenn eine signifikante positive Reaktion auf die Behandlung festgestellt wurde, normalerweise innerhalb von 3–5 Tagen. Während dieser Zeit wurden die Besitzer in die ordnungsgemäße subkutane Injektion des Arzneimittels eingewiesen und dazu angehalten, weiterhin tägliche Aufzeichnungen über Körpertemperatur, Aktivität, Appetit, Stuhlgang und Wasserlassen sowie wöchentliche Messungen des Körpergewichts durchzuführen. In monatlichen Abständen wurde von örtlichen Tierärzten oder bei Besuchen im VMTH ein Blutbild- und Serumchemie-Screening durchgeführt, und alle abnormalen Anzeichen oder Verhaltensweisen mussten festgestellt und umgehend gemeldet werden. Bei Bedarf wurde die Euthanasie normalerweise vom Tierarzt des Besitzers oder, wenn möglich, an der UC Davis durchgeführt. Die Leichen wurden in Plastiktüten versiegelt, sofort gekühlt und innerhalb von 2 Tagen oder weniger in isolierten Behältern mit Eisbeuteln per Nachtexpress an die UC Davis verschickt. Es gab Autopsien

durchgeführt von einem der Autoren (ML) im Anatomic Pathology Service der School of Veterinary Medicine, UC Davis. Dem Wunsch des Eigentümers nach der endgültigen Entsorgung der Leiche wurde entsprochen.

Ergebnisse

Signalisierung und Krankheitsdarstellung

Einunddreißig Katzen im Alter von 3,4 bis 73 Monaten (durchschnittlich 13,6 Monate) wurden in den Versuch aufgenommen (Tabelle 1). Achtzehn Katzen waren kurz- oder langhaarige Hauskatzen und 13 waren Rassekatzen von zehn verschiedenen Rassen (Tabelle 1). Die Hauskatzen wurden von Kätzchen-/Pflegeorganisationen (n = 13), formellen Tierheimen (n = 2) oder als Streuner aus der Nachbarschaft übernommen (n = 3). Die Studie umfasste 14 Frauen (sieben intakt, sieben kastriert) und 17 Männer (einer intakt, 16 kastriert).

26 der 31 Katzen litten an effusiver FIP (sechs Brust- und 20 Bauchkatzen). Fünf Katzen mit nicht-effusiver FIP; vier davon (CT59, CT64, CT73, CT78) mit einer Erkrankung, die im Bauchraum (Mesenterial- und Ileo-/Zökal-/Kolik-Lymphknoten) lokalisiert war, und einer (CT79) im Brustkorb (Lunge, Hilus-Lymphknoten) (Tabelle 1). Bei vier weiteren Katzen gab es Hinweise auf eine frühere nicht-effusive FIP, die sich zur effusiven Form entwickelt hatte (CT57, CT65, CT67, CT71).

(Tabelle 1). Bei drei der 31 Katzen (CT56, CT65, CT71) wurden grobe Anzeichen einer Augenerkrankung im Zusammenhang mit einer zugrunde liegenden FIP durch ophthalmoskopische Untersuchung bestätigt.

Zwei Katzen (CT71, CT80) waren entweder zögerlich oder nicht mehr in der Lage, an höhere Stellen zu springen, was auf eine neurologische Beteiligung hindeutet.

Behandlungsergebnis

Vier Katzen wurden aufgrund schwerer Erkrankungen und anderer Komplikationen innerhalb der ersten 2–5 Tage eingeschläfert (CT62, CT72, CT75) oder starben (CT56), und eine fünfte Katze wurde nach 26 Tagen wegen Mangels eingeschläfert (CT54). Ansprechen auf die Behandlung (Abbildung 1). Die Behandlungsperioden wurden nicht unterbrochen, mit Ausnahme von drei Katzen, die in Woche 4 (Katze CT80) oder Woche 8 (Katzen CT53, CT71) zweiwöchige Pausen erhielten, weil Probleme bei der Injektion und Hautreaktionen auftraten (Abbildung 1). Cat CT53 wurde nach einem zweiten Rückfall 8 statt 12 Wochen lang behandelt, da der Blutharnstoff- und der Serumspiegel von symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) anstiegen.

Die klinische Reaktion der 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden, war dramatisch. Das Fieber verschwand in der Regel innerhalb von 12–36 Stunden (Abbildung 2), begleitet von einer deutlichen täglichen Verbesserung des Appetits, des Aktivitätsniveaus und der Gewichtszunahme. Abdominalergüsse verschwanden innerhalb von ein bis zwei Wochen, beginnend etwa 10 bis 14 Tage nach der Behandlung, rasch. Katzen mit Thoraxergüssen litten in der Regel unter Atemnot, wenn sie Privatärzten vorgestellt wurden, was zur Entfernung des Pleuraergusses führte, bevor sie an die UC Davis kamen. Restliche Dyspnoe und Thoraxerguss sprachen schnell auf die Behandlung an und traten nicht mehr auf

Tabelle 1 Liste der 31 an der Studie teilnehmenden Katzen, einschließlich Laborbezeichnung, Name des Besitzers, Rasse, klinische Form der feline infektiösen Peritonitis (FIP) und Datum der Diagnose

Katzen-ID-Name	Geburtsdatum	Rasse	Geschlechtsherkunft	Datum der Diagnose	FIP-Formular
CT52 Luna	9. Januar 2017	Savanne	F Züchter	24. April 2017	Baucherguss
CT53 Eisbär	2. August 2016	DLH	MC Rescue	5. Mai 2017	Baucherguss
CT54 Charolett	11. Juli 2016	sibirisch	F Züchter	15. April 2017	Baucherguss
CT55 Dempsey	26. Juni 2016	DSH	MC Rescue	15. April 2017	Baucherguss
CT56 Mudsa	1. Juli 2016	DSH	MC-Unterkunft	12. Mai 2017	Baucherguss
CT57 Boone	31. Okt. 2016	DSH	FS Rettung	8. Mai 2017	Baucherguss
CT58 Justyna	17. April 2016	Ragdoll	F Züchter	25. Mai 2017	Baucherguss
CT59 Bubba	11. April 2011	DLH	MC Stray	10. April 2017	Abdominal nicht ergießend
CT60 Joey	25. Juli 2016	DSH	MC Rescue	20. Mai 2017	Baucherguss
CT61 Hudson	1. Juli 2016	DSH	MC Rescue	29. Mai 2017	Thoraxerguss
CT62 Luca	10. März 2016	DSH	MC Rescue	30. Mai 2017	Baucherguss
CT63 Bao Bao	6. November 2016	DSH	MC Rescue	3. Juni 2017	Baucherguss
CT64 Cedrick	27. Juni 2016	DSH	MC Rescue	22. Mai 2017	Abdominal nicht ergießend
CT65 Mona	14. März 2016	Exotic SH/Persian F	Züchter	11. Juni 2017	Thoraxerguss
CT66 Squeekers	7. Juni 2016	DSH	FS Unterschlupf	14. Juni 2017	Baucherguss
CT67 Doppelt	2. März 2016	Ragdoll	FS Züchter	20. Juni 2017	Baucherguss
CT68 Tuckerman	8. Mai 2016	Maine Coon	MC Rescue	22. Juni 2017	Baucherguss
CT69 Danny	16. Juni 2015	Schneeschuh	MC Shelter	22. Juni 2017	Thoraxerguss
CT70 Tolstoi	1. August 2014	DSH	MC Rescue	25. Juni 2017	Baucherguss
CT71 Amadeus	29. Juni 2016	DSH	MC Stray	20. Juni 2017	Thoraxerguss
CT72 Bella	25. Februar 2017	Britischer SH	F Züchter	20. Juni 2017	Baucherguss
CT73 Siersha	8. August 2015	DSH	FS Unterschlupf	21. Juni 2017	Abdominal nicht ergießend
CT74 Maive	4. März 2017	sibirisch	FS Züchter	7. Juli 2017	Baucherguss
CT75 Lucy	31. März 2017	DSH	F Rettung	10. Juli 2017	Baucherguss
CT76 Kuchen	20. Juli 2016	Exotisches SH	M Züchter	28. Juni 2017	Baucherguss
CT77 Mila	15. März 2017	Sibirier	FS Züchter	3. Juli 2017	Baucherguss
CT78 Polly	1. März 2016	DSH	MC Rescue	22. Juli 2017	Abdominal nicht ergießend
CT79 Oona	21. September 2016	Himalaya	F Züchter	18. Juli 2017	Thorax, nicht effusiv
CT80 Fezzik	17. Okt. 2016	DLH	MC Stray	25. Juli 2017	Baucherguss
CT81 Jewelkat	8. September 2016	persisch	FS Züchter	1. August 2017	Thoraxerguss
CT82 Tiko	8. April 2016	DSH	MC Rescue	6. August 2017	Baucherguss

F = weiblich intakt; DLH = heimisches Langhaar; MC = männlich kastriert; DSH = Hauskurzhaar; FS = weiblich kastriert; SH = Kurzhaar; M = Männchen intakt

nach 7 Tagen nicht mehr sichtbar. Der Ikterus verschwand langsam innerhalb von 2–4 Wochen, parallel zu einer abnehmenden Hyperbilirämie. Die Anzeichen einer Augenerkrankung verschwanden innerhalb von 24–48 Stunden und waren nach 7–14 Tagen weder äußerlich noch bei der ophthalmoskopischen Untersuchung mehr erkennbar. Vergrößerte Mesenterial- und Ileo-/Zökal-/Kolik-Lymphknoten nahmen im Verlauf der Behandlung langsam an Größe ab. Nach Einschätzung der Besitzer wirkten alle 26 Katzen nach zweiwöchiger Behandlung äußerlich normal oder nahezu normal. Der Schwerpunkt der Behandlung nach 2 Wochen lag auf der Überwachung mehrerer Bluttestparameter. Zu den Schlüsselwerten gehörten das gepackte Zellvolumen (PCV), die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen, die absolute

Lymphozytenzahl, das Gesamtserumprotein, das Serumglobulin, das

Achtzehn von 26 Katzen, die eine mindestens 12-wöchige ununterbrochene Erstbehandlung abgeschlossen hatten, benötigten keine weitere Behandlung. Allerdings erlitten acht weitere Katzen innerhalb von 3–84 Tagen (durchschnittlich 23) einen Krankheitsrückfall darunter litten (CT60, CT68, CT71, CT73).) oder zwei Rückfälle

Tage) (Abbildung 1). Zu dieser Gruppe gehörten die drei Katzen, bei denen die Erstbehandlung vorübergehend unterbrochen wurde (CT53, CT71, CT80), und fünf Katzen (CT53, CT57, CT60, CT68, CT73), bei denen eine längere Erstbehandlung erforderlich war (Abbildung 1). Krankheitsrückfälle bei 2/8 Katzen (CT57, CT71) waren eindeutig neurologischer Natur mit hohem Fieber und schwerer hinterer Ataxie und Koordinationsstörungen, während Krankheitsrückfälle bei den übrigen sechs Katzen hauptsächlich aus Fieber, Anorexie und mangelnder Aktivität bestanden. Nur eine Katze (CT60) hatte beim Rückfall einen offensichtlichen Baucherguss. Eine Katze (CT57) wurde zwei Wochen nach einem Rückfall mit neurologischen Symptomen eingeschläfert, die auf eine zweite Behandlungsrunde nicht ansprachen.

Es wurde beschlossen, die Dosis von GS-441524 bei acht der Katzen von 2,0 auf 4,0 mg/kg zu erhöhen, entweder weil die Behandlung verlängert werden musste (CT77, CT80), oder weil sie

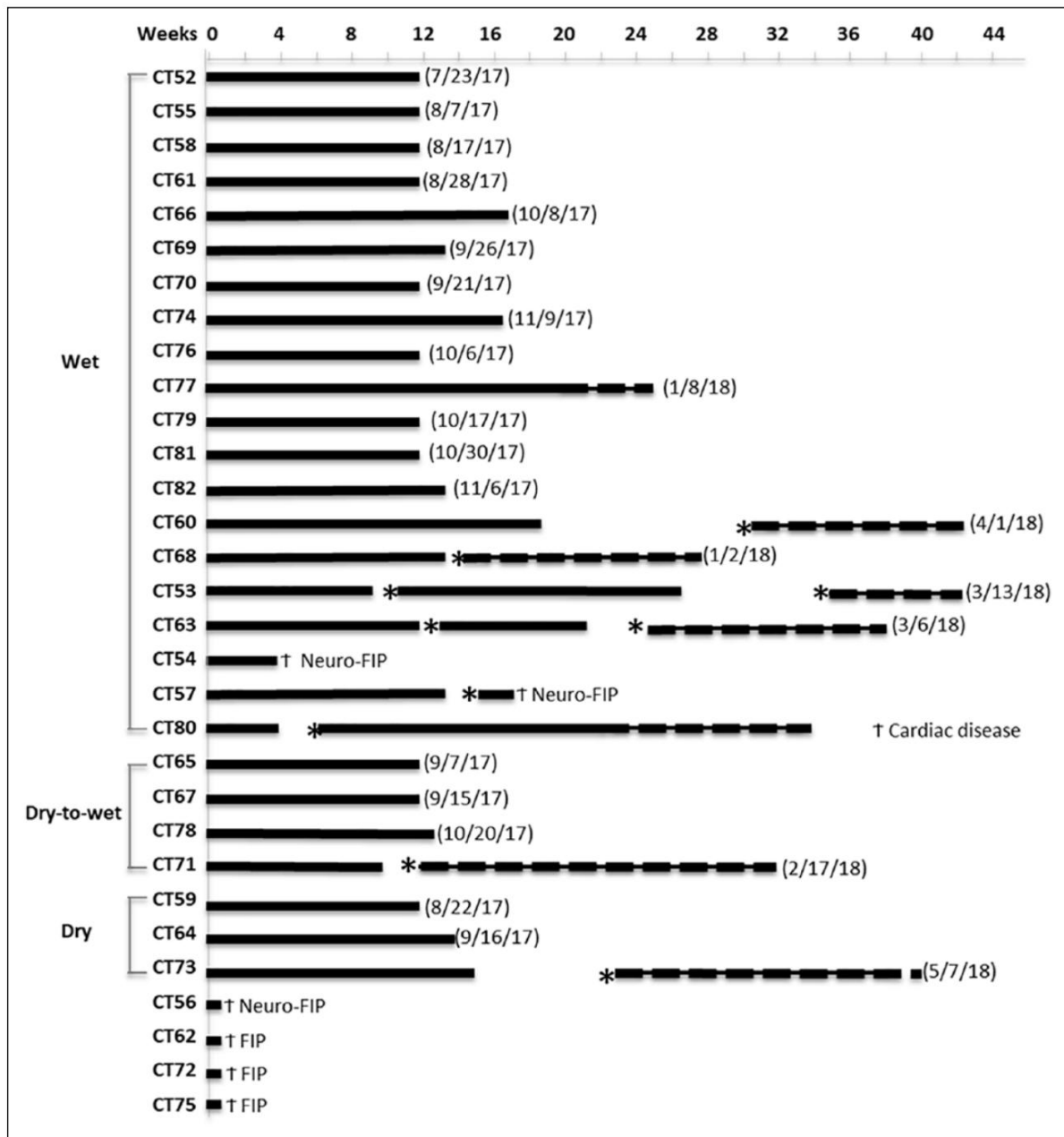


Abbildung 1 Zeitskala für die Behandlung und das klinische Ergebnis von 31 Katzen, die am GS-441524-Feldversuch teilnahmen. Der Behandlungszeitraum wird durch eine durchgezogene Linie (2 mg/kg-Dosis) oder eine gestrichelte Linie (4 mg/kg-Dosis) angezeigt. Sternchen geben den Zeitpunkt des Rückfalls an. Das Enddatum der Behandlung für die Katzen, die eine anhaltende klinische Remission erreichten, ist in Klammern angegeben. Zeitpunkt und Todesursache sind durch ein Kreuz gekennzeichnet

(CT53, CT63) oder weil der Rückfall neurologischer Natur war (CT71). Alle acht Katzen reagierten gut auf die höhere Dosierung.

Insgesamt erreichten 25/26 Katzen, die 12 Wochen oder länger behandelt wurden, eine anhaltende Remission der FIP, obwohl eine von ihnen anschließend an einem nicht damit zusammenhängenden Herzproblem verstarb (siehe „Autopsiebefunde“). Die längsten Überlebenden zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (OnlineFirst, Februar 2019) beendeten die Behandlung im August 2017 und die kürzesten im Mai 2018, alles über die längste Zeit hinaus, in der Rückfälle auftraten (d. h. 84).

Tage nach Beendigung der Behandlung). Die 24 überlebenden Katzen werden sorgfältig auf erneute Krankheitssymptome überwacht und im ersten Jahr regelmäßig auf Gesamtprotein, Globulin, Albumin und A:G-Verhältnisse getestet. Für den Rest des Lebens der Katzen wird eine weniger intensive Überwachung aufrechterhalten. Die Besitzer wurden ermahnt, unnötigen Stress für ihre Katzen in den ersten drei Monaten zu vermeiden, obwohl vier Katzen (CT52, CT58, CT65, CT79) ohne Komplikationen kastriert und eine Katze (CT76) kastriert wurden.

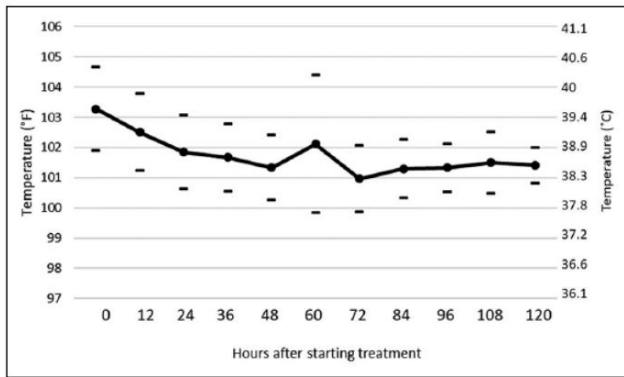


Abbildung 2 Mittelwert (durchgezogene Linie) und 1 Standardabweichung (gestrichelte) der Körpertemperaturen für die ersten 5 Tage der Behandlung mit GS-441524. Der normale Temperaturbereich für Katzen liegt zwischen 37,7 und 39,1 °C. Die Temperaturen fielen innerhalb von 12–36 Stunden nach Beginn der Behandlung in den Normalbereich

Günstige Indikatoren für das Ansprechen auf die Behandlung

Der einfachste Langzeitindikator für die Wirksamkeit der Behandlung war das Körpergewicht. Während und nach der Behandlung traten Gewichtszunahmen von 20–120 % auf, selbst bei Katzen, die zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns 1 Jahr und älter waren. Jüngere Katzen schienen auch schneller an Statur zu wachsen, wie unabhängig von den Besitzern festgestellt wurde. Diese Wachstumsschübe nach der Behandlung deuteten darauf hin, dass FIP bei vielen Katzen vor der Diagnose einige Zeit lang subklinisch war und das Wachstum beeinträchtigt hatte. CBCs und ein Chemieprofil erwiesen sich auch als hilfreich bei der Überwachung der späteren Auswirkungen der Behandlung und der Beobachtung möglicher Arzneimitteltoxizitäten.

CBCs

Katzen wiesen eine erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen auf, die innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen auf normale Werte abfiel (Abbildung 3a). Lymphopenie wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme festgestellt und verschwand in der ersten Behandlungswoche (Abbildung 3b). Beim Eintritt wurde eine leichte bis mittelschwere Anämie beobachtet, was sich im gepackten Zellvolumen (PCV) widerspiegelt (Abbildung 4). Die PCVs kehrten erst nach 6–8 Wochen Behandlung auf normale Werte zurück. Daher waren die absoluten Gesamtzahlen der weißen Blutkörperchen und Lymphozyten nur während der ersten Behandlungswoche von Wert, während der PCV ein genaueres Bild des Behandlungsfortschritts in den ersten 8 Wochen lieferte.

Veränderungen der Serumproteine

Katzen mit FIP zeigten häufig eine über dem Normalwert liegende Gesamtproteinkonzentration im Serum, hohe Serumglobuline, niedrige Serumalbuminspiegel und ein niedriges A:G-Verhältnis (Abbildungen 5–7). Abnormale Serumproteinwerte verbesserten sich zunehmend und erreichten nach 8–10 Behandlungswochen normale Werte (Abbildungen 5–7). Der Gesamtproteingehalt war am wenigsten aussagekräftig, was durch den schwachen R^2 -Wert (0,1883) für die Trendlinie angezeigt wird (Abbildung 5). Allerdings kommt es zu einem dramatischen und vorübergehenden Anstieg des Gesamtproteinpiegels

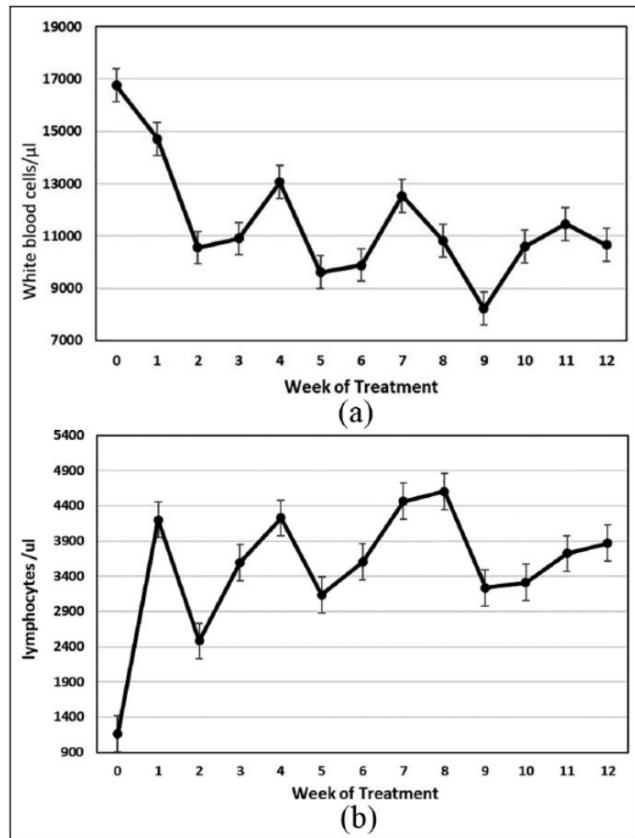


Abbildung 3 (a) Mittlere Anzahl weißer Blutkörperchen mit Standardfehler für 26 Katzen, die das primäre Behandlungsschema über 12 oder mehr Wochen abgeschlossen haben. (b) Mittlere absolute Lymphozytenzahl im Blut mit Standardfehler für 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden

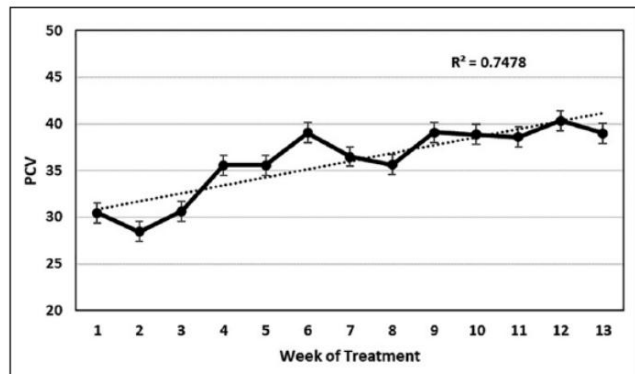


Abbildung 4 Mittleres gepacktes Zellvolumen (PCV) mit Standardfehler für 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden. Die gestrichelte Linie zeigt den Trend des steigenden PCV im Zeitverlauf

trat 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf (Abbildung 5). Es war mit einem Anstieg der Serumglobuline verbunden (Abbildung 6a) und trat zu einem Zeitpunkt auf, als sich die Bauchergüsse schnell auflösten.

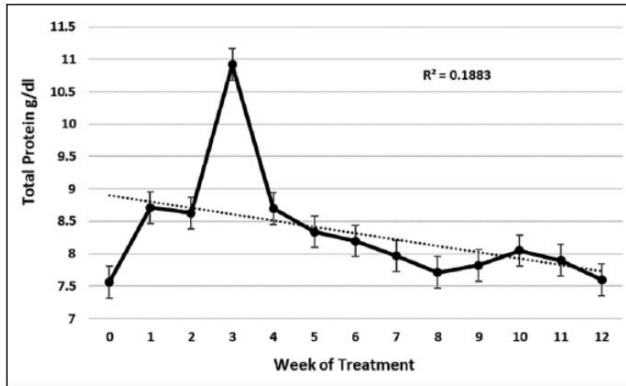


Abbildung 5: Mittlere Serum-Gesamtproteinwerte und Standardfehler für 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden

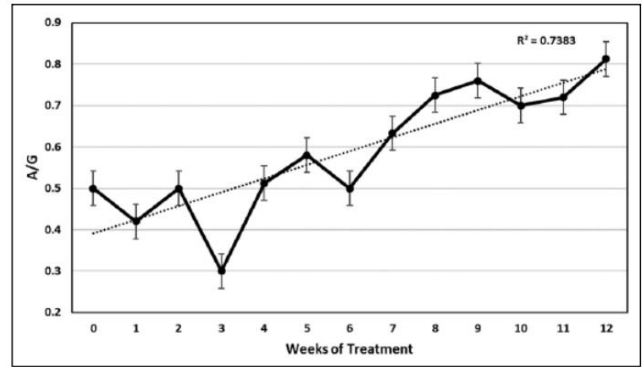


Abbildung 7 Mittlere Albumin:Globulin (A/G)-Verhältnisse und Standardfehler für 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden

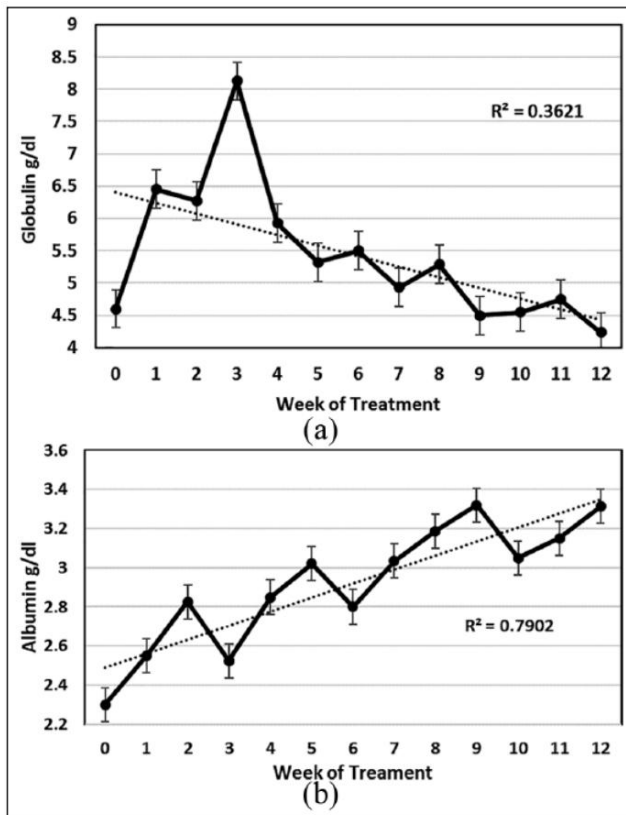


Abbildung 6 (a) Mittlere Serumglobulinspiegel und Standardfehler für 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden. (b) Mittlere Serumalbuminspiegel und Standardfehler für 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden

Der Plasmaglobulinspiegel stieg während der ersten drei Behandlungswochen an, erreichte seinen Höhepunkt und fiel dann langsam bis zur neunten Woche auf einen maximalen Referenzwert von 4,5 g/dl oder weniger (Abbildung 6a). Obwohl der Globulinspiegel im Zeitverlauf einen Hinweis auf den Behandlungsstatus zu geben schien, war dieser aufgrund des niedrigen R²-Werts (0,3621) ein weniger zuverlässiger Indikator für die Behandlung Fortschritt.

Der Albuminspiegel im Serum der 26 Katzen, die mindestens 12 Wochen lang behandelt wurden, war zu Beginn der Behandlung normalerweise niedrig (ca. 3,2 g/dl) (Abbildung 6b). Anschließend stiegen die Albuminwerte langsam an und erreichten nach 8 Wochen normale Werte. Die Trendlinie für diesen Albuminanstieg wies einen starken R²-Wert (0,79) auf, was den Serumalbuminspiegel sowie den PCV zu einem guten Indikator für den Behandlungsfortschritt macht. Wie erwartet zeigte das A:G-Verhältnis im Zeitverlauf eine ebenso starke Trendlinie und erreichte etwa in der achten Behandlungswoche einen Wert über 0,70 (Abbildung 7).

Mit der Behandlung verbundener Rückgang der viralen RNA-Spiegel in Zellen aus Aszitesflüssigkeit

In den ersten zwei bis neun Tagen der antiviralen Behandlung wurden aufeinanderfolgende Aszitesproben von acht Katzen entnommen und mittels qRT-PCR auf den Gehalt an viraler RNA getestet (Tabelle 2). Ganze Ergüsse oder deren Zellfraktionen waren die zuverlässigsten Quellen für FIPV-RNA. Bei 7/8 Katzen sank der virale RNA-Spiegel um 2–5 Tage, oft auf nicht mehr nachweisbare Werte. Nur bei einer Katze (CT54) konnte über einen Zeitraum von 9 Tagen kein signifikanter Rückgang der viralen RNA-Spiegel festgestellt werden.

Während und nach der Behandlung beobachtete Nebenwirkungen

Fokale Reaktionen an der Injektionsstelle Es gab zwei Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle, und ob sie durch das Arzneimittel, das Verdünnungsmittel oder beides verursacht wurde, wurde nicht geklärt. Sofortige Schmerzreaktionen äußerten sich durch Lautäußerungen, gelegentliches Knurren und Haltungsänderungen, die 30–60 Sekunden anhielten. Diese anfänglichen Reaktionen ließen im Laufe der Zeit nach, da die Besitzer die Injektion besser verabreichen konnten und die Katzen sich besser an die Routine gewöhnten. Sechzehn von 26 behandelten Katzen zeigten Reaktionen an der Injektionsstelle (Tabelle 3). Die Reaktionen traten am häufigsten in den ersten 4 Wochen auf und entwickelten sich nur bei 7/16 Katzen zu offenen Wunden. Geschwüre heilten innerhalb von zwei Wochen ab, indem die umliegenden Haare abgeschnitten und die Wunde vorsichtig mit einem Wattebausch gereinigt wurde, der zweimal täglich mit einem Teil Haushaltswasserstoffperoxid und zwei Teilen Wasser getränkt war. Nur drei Katzen hatten erkennbare Narben an den Injektionsstellen.

Tabelle 2 Konzentrationen der RNA-Transkripte des felinen infektiösen Peritonitisvirus 7b im gesamten Aszites oder im Zellanteil der Aszitesflüssigkeit während der Erstbehandlung mit GS-441524

Proben-ID	Behandlungstage	Probentyp	Kopien von Viren RNA/ml
CT52	0	Aszites	9,44 × 10 ⁴
	3	Aszites	UND
CT54	0	Aszites	8,49 × 10 ⁵
	2	Aszites	6,97 × 10 ⁴
	4	Aszites	2,44 × 10 ³
	7	Aszites	2,07 × 10 ³
CT62	9	Aszites	6,46 × 10 ⁴
	0	Aszites	5,96 × 10 ³
	2	Aszites	1,53 × 10 ³
CT74	8	Aszites	UND
	0	Zellen	6,51 × 10 ⁶
CT75	2	Zellen	3,39 × 10 ⁵
	0	Zellen	9,08 × 10 ⁶
CT77	3	Zellen	4,75 × 10 ⁵
	4	Zellen	2,50 × 10 ⁵
	0	Aszites	5,47 × 10 ⁴
CT80	2	Aszites	3,93 × 10 ³
	0	Aszites	4,10 × 10 ³
CT82	2	Aszites	UND
	0	Aszites	1,13 × 10 ⁴
	5	Aszites	UND

UND = nicht nachweisbar

Tabelle 3 Reaktionen an der Injektionsstelle bei 16 von 26 Katzen, die 12 Wochen oder länger mit GS-441524 behandelt wurden

Katzen-ID	Oberflächliche Läsionen	Offene Wunden	Narben
CT53	3	1	0
CT58	1	0	0
CT60	0	0	2
CT61	5	0	0
CT63	2	2	0
CT64	1	0	1
CT65	9	1	1
CT66	3	2	0
CT68	4	0	0
CT71	5	1	0
CT73	7	1	0
CT74	3	1	0
CT76	10	0	0
CT78	7	0	0
CT79	2	0	0
CT82	2	0	0

Die meisten Läsionen waren oberflächlich, betrafen die Epidermis und erforderten keine Behandlung, während sich einige zu offenen Wunden entwickelten, die bei topischer Behandlung innerhalb von zwei Wochen abheilten. Einige Reaktionen hinterließen kleine bleibende Narben

Systemische Arzneimittelreaktionen Die Behandlung mit GS-441524 über einen Gesamtzeitraum von 12–30 Wochen war bemerkenswert sicher. Bei den CBC-Werten wurden keine langfristigen Anomalien beobachtet

(Abbildungen 3 und 4). Die Tests zur Leber- und Nierenfunktion sowie der Amylase-/Lipasespiegel blieben während und nach der Behandlung normal (ergänzende Abbildungen S1–S3). Die einzige Ausnahme war CT53 der Katze, das einen progressiven Anstieg des Harnstoffstickstoffs (BUN) im Blut auf 35 mg/dl (Referenzintervall [RI] 16–37 µg/dl) und einen plötzlichen Anstieg des SDMA (20 µg/dl) aufwies.

dl) (RI 0–14 µg/dl) nach 8 Wochen in einer dritten Behandlungsrunde mit der höheren Dosierung von 4 mg/kg. Obwohl diese Anzeichen immer noch milder Natur waren, wurde beschlossen, die Behandlung aus Vorsichtsgründen abzubrechen. Diese Anomalien waren bei den Tests einen Monat später nicht erkennbar und die Katze befindet sich derzeit in Remission der Krankheit.

Obduktionsbefunde

Vier Katzen (CT56, CT62, CT72, CT75) wurden eingeschläfert oder starben innerhalb von 2–5 Tagen nach der Aufnahme, und bei allen außer der Katze CT75 wurden Autopsien durchgeführt. Eine fünfte Katze (Katze CT54) wurde nach 26-tägiger Behandlung eingeschläfert. Alle fünf dieser Katzen litten an einer schweren abdominalen Ergusskrankheit. Bei den Katzen CT54 und CT56 wurden bei der Obduktion Hinweise auf eine ausgedehnte pyogranulomatöse Vaskulitis gefunden, die die Eingeweide des Abdomens, das Zentralnervensystem und die Augen betraf. Cat CT56 wies auch eine Beeinträchtigung der Ileumwand in einem Bereich mit dichtem Infiltrat und sekundärer bakterieller Sepsis auf. Katze CT72 hatte eine schwere pyogranulomatöse Vaskulitis, die auf den Bauch beschränkt war, mit mittelschweren bis schweren peripheren Ödemen und einer Mineralisierung der Nebennierenrinde.

Katze CT62 litt an schwerer pyogranulomatöser und fibrinosuppurativer Peritonitis, die durch eine akute Magenperforation im Zusammenhang mit Pflanzenmaterial und intraläsionalen Bakterien, die auf eine Sepsis hindeuteten, kompliziert wurde. Katze CT75 litt an einer chronischen Form von FIP, die durch starke Wachstumsverzögerung, einen massiven protein-/zellarmen Baucherguss, einen Galopprrhythmus, der auf eine beeinträchtigte Herzfunktion hinweist, und ein mittelschweres peripheres Ödem gekennzeichnet war. Ein Echokardiogramm zeigte eine beidseitige Vorhofvergrößerung, aber keinen Hinweis auf eine primäre Herzerkrankung. Die Katze schien auf GS-441524 zu reagieren und wurde entlassen. Zwei Tage später erlitt die Katze einen Schock und wurde ohne Autopsie eingeschläfert.

FIPV wurde durch qRT-PCR bei den Katzen CT56, CT72 und CT75 zum Zeitpunkt der Autopsie nicht nachgewiesen, obwohl Aszitesproben vor der Behandlung positiv getestet worden waren. Der Aszites von Katze CT54 wurde während der gesamten Behandlung mittels qRT-PCR positiv getestet (Tabelle 2) und die Gewebe waren zum Zeitpunkt der Autopsie laut Immunhistochemie immer noch positiv.

Zwei weitere Katzen wurden eingeschläfert, nachdem eine oder mehrere Behandlungsrunden erfolgreich abgeschlossen worden waren. Cat CT57 war nach einer Behandlungsrunde normal, trat jedoch zwei Wochen später mit schweren neurologischen Symptomen wieder auf.

Die Katze reagierte nicht auf die erneute Behandlung und wurde eingeschläfert. Für FIP typische Läsionen wurden im Gehirn und im Bauchraum gefunden, waren jedoch immunhistochemisch negativ für FIPV, weder für Nukleokapsidprotein noch für 7b-RNA mittels qRT-PCR. Cat CT80 war erfolgreich

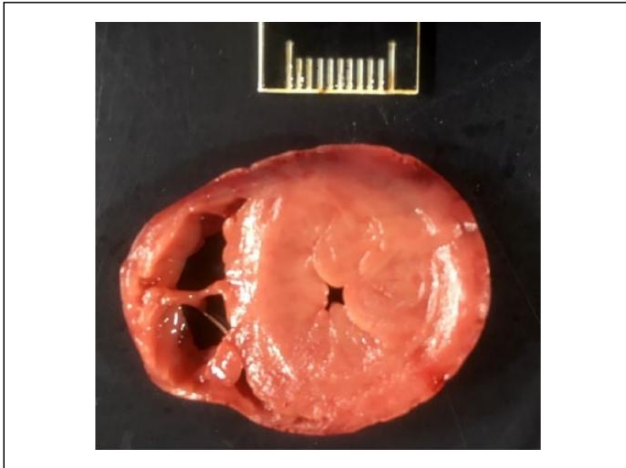


Abbildung 8 Querschnitt durch das Herz der Katze CT80, der eine extreme Hypertrophie der linken Ventrikelwand und des Septums sowie eine extreme Verengung der Kammer zeigt

wurde wegen überschießender abdominaler FIP behandelt, bekam aber 4 Wochen später starke Schmerzen in den Hinterbeinen und im unteren Rücken und wurde eingeschläfert. Es wurde festgestellt, dass die Katze eine ausgeprägte Verdickung der linken Ventrikelwand und des Septums aufwies, was zu einer starken Verengung der Kammer führte (Abbildung 8). Das mikroskopische Erscheinungsbild der linken Herzkammerwand war typisch für eine angeborene hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) bei Katzen. Es wurden keine groben oder mikroskopischen FIP-Läsionen im Bauch, in der Brust, in den Augen, im Gehirn oder in der Wirbelsäule gefunden, und FIPV-Antigen und RNA wurden durch qRT-PCR nicht nachgewiesen.

Diskussion

GS-441524 ist nach GC376 das zweite zielgerichtete antivirale Medikament, das in den letzten zwei bis drei Jahren für die Behandlung von Katzen mit FIP untersucht wurde.^{6,12,15} Diese beiden Medikamente hemmten die Virusreplikation auf zwei sehr unterschiedliche Arten, entweder durch Terminierung virale RNA-Transkription oder Blockierung der viralen Polyproteinspaltung. Beide Prozesse sind etablierte Angriffspunkte für mehrere Viruserkrankungen beim Menschen.¹ Eine zentrale Frage ist, wie sich die Behandlung mit einem Nukleosidanalogon im Vergleich zu der eines viralen Proteaseinhibitors verhält. Die beiden Medikamente lieferten in Gewebekulturen und experimentellen Katzeninfektionsstudien praktisch identische Ergebnisse.^{12,15} Allerdings schien die Wirksamkeit gegen natürlich vorkommende Ring-FIP bei GS-441524 größer zu sein als bei GC376. Sechs von 20 mit GC376 behandelten Katzen blieben bis heute in Remission (Pedersen NC, unveröffentlichte Daten, 2018), verglichen mit 25/31 mit GS-441524 behandelten Katzen. Krankheitsrückfälle, die nicht auf eine erneute Behandlung ansprachen, traten bei 14/20 Katzen mit GC376 und nur einer mit GS-441524 behandelten Katze auf.⁶ Acht der 14 mit GC376 verbundenen Rückfälle waren neurologischer Natur,⁶ im Vergleich zu 2/8 Rückfällen mit GS-441524. Einer von zwei neurologischen Rückfällen bei mit GS-441524 behandelten Katzen reagierte

zu einer erneuten Behandlung mit einer höheren Dosierung, wohingegen neurologische Rückfälle mit GC376 selbst bei erhöhter Dosierung nicht mehr behandelbar waren.⁶ Beide Behandlungen verursachten ähnliche Reaktionen an der Injektionsstelle. Beide Medikamente scheinen recht sicher zu sein, obwohl GC376 bei jüngeren Kätzchen die Entwicklung bleibender Zähne beeinträchtigte.⁶

Obwohl die Ergebnisse der Felddtests offenbar GS-441524 begünstigen, könnte ein Teil des Unterschieds durch die Art und Weise der Verabreichung der beiden Medikamente beeinflusst worden sein. Die Wirksamkeit von GC376 hätte sich möglicherweise verbessert, wenn alle 20 Katzen 12 Wochen lang ununterbrochen behandelt worden wären, anstatt über immer längere Zeiträume, beginnend mit nur 2 Wochen, behandelt worden zu sein.⁶ Fünf der sechs mit GC376 geheilten Katzen gehörten zu den sieben Katzen, die kontinuierlich behandelt wurden für 12 Wochen, während nur eine von 13 Katzen, die einmal oder mehrmals über kürzere Zeiträume behandelt wurden, geheilt wurde. Diese kürzeren Behandlungszeiten waren für die Bestimmung des 12-Wochen-Zeitraums, der für alle Katzen in der vorliegenden Studie verwendet wurde, von entscheidender Bedeutung. Der GC376-Feldversuch umfasste auch weniger Katzen und war durch eine begrenzte Verfügbarkeit des Arzneimittels eingeschränkt, was es schwierig machte, andere Dosierungsschemata zu testen. Daher sollte GC376 mindestens 12 Wochen lang mit einer höheren Dosierung und einer größeren Anzahl von Katzen weiter untersucht werden, bevor endgültige Vergleiche angestellt werden. Zu einem späteren Zeitpunkt wäre es auch wichtig, beide Arten von Medikamenten in Kombination zu bewerten, wie dies bei HIV/AIDS und Hepatitis C der Fall ist.

Bei jeder Studie dieser Art muss mit frühen Todesfällen gerechnet werden, aber wie sollten sie bei der Analyse der Wirksamkeit berücksichtigt werden? Die fünf frühen Todesfälle in dieser Studie wurden in die Analyse der Wirksamkeit von GS-441524 einbezogen, in der GC376-Studie jedoch nicht berücksichtigt. Wenn sie in die Studie einbezogen werden, ist es wichtig, den Virusstatus zum Zeitpunkt des Todes zu bestimmen. Bei den drei obduzierten Katzen, die nach zwei bis fünf Tagen der Behandlung mit GS-441524 starben, wurde keine virale RNA nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass das Medikament wirksam war, der Krankheitsprozess jedoch zu weit fortgeschritten war. Dies schien bei einer vierten obduzierten Katze, die 26 Tage überlebte, nicht der Fall zu sein; Die viralen RNA-Spiegel sanken während des gesamten Behandlungszeitraums nicht und die Krankheitssymptome blieben unvermindert. Daher ist es möglich, dass diese Katze gestorben ist, weil es ihr nicht gelungen ist, die Virusreplikation zu stoppen. Eine Resistenz gegen GS-5734 (Remdesivir), ein Prodrug von GS-441524, wurde mit Aminosäuremutationen in der RNA-Polymerase und der Proofreading-Exonuklease in durch Gewebekultur vermehrten Coronaviren in Verbindung gebracht.¹⁷ Ob bei dieser Katze eine ähnliche Art von Resistenz auftrat, bleibt ungeklärt bestimmt. Auch bei einer Katze im GC376-Versuch wurde eine Arzneimittelresistenz festgestellt.⁶ Glücklicherweise zeigte keine der anderen Katzen im aktuellen Versuch zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen einer Arzneimittelresistenz. Dies muss jedoch bei zukünftigen Katzen berücksichtigt werden, die nicht oder nur schlecht auf die primäre oder sekundäre Behandlung ansprechen.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Anfangsdosis von GS-441524 wurde anhand früherer pharmakokinetischer und experimenteller Infektionsstudien mit Laborkatzen ermittelt.¹² Diese Studien zeigten, dass sowohl 2,0 als auch 5,0 mg/kg SC alle 24 Stunden über 14 Tage für Feldtests gleichermaßen wirksam wären. Daher wurde für den Feldversuch die Dosis von 2,0 mg/kg gewählt, da sie den Drogenkonsum um 60 % reduzieren würde. Obwohl diese Entscheidung bei 18/26 Katzen bestätigt wurde, erlitten acht weitere Katzen entweder Krankheitsrückfälle (zwei zum zweiten Mal) oder benötigten längere Behandlungsperioden, um wichtige Blutwerte wieder auf den Normalwert zu bringen. Daher wurde beschlossen, die Dosierung von GS-441524 von 2,0 mg/kg auf 4,0 mg/kg s.c. alle 24 Stunden bei Katzen zu erhöhen, die einen Rückfall erlitten oder eine längere Behandlung benötigten. Der Erfolg von 4,0 mg/kg s.c. alle 24 Stunden bei mindestens 12 dieser Katzen sowie bei einer Katze mit einer neurologischen Erkrankung führte uns zu dem Schluss, dass es sich um eine wirksamere Dosierung handelte und die Grundlage für die zukünftige Behandlung bilden sollte.

Es war wichtig, einfache biologische Marker für den Fortschritt während der etwa 12-wöchigen Behandlungszeiträume zu verfolgen. PCV, Serum-Gesamtprotein, Globulin- und Albuminspiegel sowie das A:G-Verhältnis wurden als nützliche Marker identifiziert. Basierend auf diesen Parametern schien es, dass sich die Katzen nach 6–10 Wochen Behandlung noch nicht vollständig erholt hatten. Dieses Ergebnis bestätigte die 12-wöchige Mindestbehandlungsdauer, die in einem früheren GC376-Feldversuch ermittelt wurde.⁶ Anämie bei chronischen Erkrankungen (Entzündungsanämie) betrifft 18–95 % der Menschen mit akuten und chronischen Infektionen, ist normozytär/normochrom und nicht mit Eisenmangel verbunden.^{18,19} Plasmaalbuminspiegel waren ebenfalls ein gutes Maß für die Krankheitsaktivität. Es ist bekannt, dass niedriges Albumin und niedriges PCV in Situationen mit chronischen Erkrankungen zusammentreffen.¹⁹ Hyperglobulinämie bei Katzen mit FIP wurde als infektiös/entzündlich eingestuft und wird durch einen Anstieg aller Gammaglobulinklassen und einen variablen Anstieg der Alpha-2-Globuline verursacht.²⁰ Die starke Tendenz von Katzen mit FIP zu hohen Serumglobulin- und niedrigen Albuminspiegeln macht das A:G-Verhältnis zu einem besonders guten Indikator für die Krankheitsaktivität.²¹

Es wurde erwartet, dass die Rassekatzen aufgrund einer genetischen Schwäche in ihrer Fähigkeit, immunologisch auf FIPV22 zu reagieren, nicht so gut auf die Behandlung ansprechen würden und dass jüngere Katzen mit effusiver FIP am besten ansprechen würden.⁶ Allerdings waren die Rassekatzen im vorliegenden Versuch reagierten genauso gut wie die zufällig gezüchteten Katzen, und die Rassen, die die Katzen in der Studie repräsentierten, spiegelten hauptsächlich die aktuelle Beliebtheit der Rassen wider. Ältere Katzen und Katzen mit reiner, nicht-effusiver FIP reagierten ebenfalls genauso gut auf die Behandlung mit GS-441524 wie junge Katzen und Katzen mit effusiver FIP. Wenn ein Teil der Katzen mit Augen- und neurologischen Erkrankungen auch erfolgreich mit GS-441524 behandelt werden kann, sollten keine klinischen Manifestationen von FIP als unbehandelbar angesehen werden.

Das Sicherheitsprofil von GS-441524 war beeindruckend. Keine systemischen Anzeichen einer Toxizität basierend auf CBC und Serum

Die chemischen Werte wurden mit einer möglichen Ausnahme über die gesamten Behandlungszeiträume von 12 bis 30 Wochen beobachtet. Bei einer Katze (CT53) kam es acht Wochen nach Beginn der dritten Behandlungsrunde zu einem leichten Anstieg von BUN und SDMA, was vorsorglich zu einem Abbruch der Behandlung führte. Aufgrund früherer Erfahrungen mit GC376,6 gab es Bedenken hinsichtlich der Auswirkungen von GS-441524 auf die Entwicklung des bleibenden Gebisses. Drei Katzen (CT52, CT74, CT77) in der vorliegenden Studie waren 4 Monate alt oder jünger und hatten noch ihr Jugendgebiss, und keine zeigte spätere Zahnanomalien. Bei GS-441524 wurden Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet, diese waren jedoch bemerkenswert selten und konnten leicht behandelt werden. Es wurde nicht festgestellt, ob das Medikament, das Verdünnungsmittel oder beide schuld waren.

Der pH-Wert des Verdünnungsmittels von 1,5 lag deutlich unter dem Mindestschwellenwert der Food and Drug Administration (FDA) von 4,5, aber Arzneimittel dieser Art lassen sich bei einem physiologischeren pH-Wert nur schwer solubilisieren und stabilisieren. Dennoch sollten weitere physiologische Verdünnungsmittel evaluiert werden.

Eine Katze in der Studie (CT80) wies verwirrende klinische Symptome auf. Obwohl die Katze an überschwänglicher abdominaler FIP litt, wies sie auch seit langem Anzeichen einer vagen Lahmheit der Hinterbeine, Schmerzen im unteren Rückenbereich, periodische Stürze, Widerwillen beim Springen an höhere Stellen und unerklärliche und vorübergehende Verhaltensänderungen auf. Diese Anzeichen veranlassten die Katze, nach dem Verschwinden des Bauchergusses noch längere Zeit behandelt zu werden. Letztendlich wurde beschlossen, die Behandlung abubrechen und zu prüfen, ob weitere charakteristische FIP-Anzeichen erneut auftreten würden. Die Katze wurde schließlich eingeschlafert und bei der Autopsie wurde festgestellt, dass sie angeborenes HCM und keine verbleibenden Läsionen von FIP oder viraler RNA in irgendeinem Gewebe aufwies. Über eine dilatative Kardiomyopathie wurde bei 17,6 % der HIV-infizierten Menschen unter chronischer antiretroviraler Therapie berichtet.²³ Es wurde jedoch der Schluss gezogen, dass GS-441524 nicht die Ursache der Herzerkrankung bei dieser Katze war. Die Herzerkrankung dieser Katze war eher hypertroph als die dilative Form, die bei HIV-Patienten beobachtet wurde, und HCM ist eine häufige Erkrankung bei Tierheimkatzen.²⁴

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der 31 mit GS-441524 behandelten Katzen übertrafen die Erwartungen und deuten darauf hin, dass FIP, unabhängig von Signalisierung oder Krankheitsform, eine mit Nukleosidanaloga behandelbare Krankheit ist. Das Studiendesign und die Behandlungsparameter, die aus diesem begrenzten Feldversuch ermittelt wurden, werden für zukünftige Bemühungen zur Kommerzialisierung dieses oder ähnlicher Medikamente gegen FIP von entscheidender Bedeutung sein.

Danksagungen Wir möchten den Mitarbeitern des Center for Companion Animal Health für ihre Hilfe beim Medikamententransport (Lyra Pineda-Nelson und Nancy Bei) und der Datenpräsentation (Cynthia Echeverria) danken. Unser besonderer Dank gilt den vielen Besitzern und den 31 Katzen, die an einer emotionalen und anstrengenden Reise teilgenommen haben, die alle Erwartungen übertroffen hat. Unser Dank gilt auch den Privattierärzten

die bei regelmäßigen Bluttests behilflich waren und bei Bedarf für uns und ihre Patienten/Besitzer da waren.

Ergänzendes Material Die folgenden Dateien sind verfügbar:
Einverständniserklärung des Kunden.

Abbildung S1: Mittlere Leberenzymwerte (IE/l) bei Katzen während der Behandlung mit GS-441524. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Abbildung S2: Mittlere Serumlipase- und Amylasespiegel (IE/l) bei Katzen während der Behandlung mit GS-441524. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Abbildung S3: Mittlere Blutharnstoffstickstoff- und Kreatininwerte bei Katzen während der Behandlung mit GS-441524. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Interessenkonflikt MP und EM sind Mitarbeiter von Gilead Sciences, Foster City, CA, USA, und hält Aktienbeteiligungen an der Unternehmen.

Finanzierung Finanzielle Unterstützung für diese Studie wurde vom Center for Companion Animal Health, UC Davis, dem Philip Raskin Fund, Kansas City und zahlreichen Spendern der SOCK FIP-Organisation unter der Leitung von Frau Carol Horace erhalten. Das in diesem Versuch verwendete GS-441524 wurde von Gilead Sciences, Foster City, CA, bereitgestellt.

ORCID iD Niels C Pedersen

 <https://orcid.org/0000-0001-6269-929X>

Verweise

- De Clercq E und Li G. **In den letzten 50 Jahren zugelassene antivirale Medikamente.** *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 695–747.
- Hartmann K. **Wirksamkeit der antiviralen Chemotherapie bei Retrovirus-infizierten Katzen: Was sagt die aktuelle Literatur?**
Erzähl uns? *J Feline Med Surg* 2015; 17: 925–939.
- Thomasy SM, Shull O, Outerbridge CA, et al. **Orale Verabreichung von Famciclovir zur Behandlung spontaner Augen-, Atemwegs- oder dermatologischer Erkrankungen, die auf das feline Herpesvirus Typ 1 zurückzuführen sind: 59 Fälle (2006–2013).** *J Am Vet Med Assoc* 2016; 249: 526–538.
- Pedersen NC, Elliott JB, Glasgow A, et al. **Eine isolierte Epizootie des hämorrhagischen Fiebers bei Katzen, die durch einen neuartigen und hochvirulenten Stamm des feline Calicivirus verursacht wird.** *Vet Micro Biol* 2000; 73: 281–300.
- Kim Y, Shivanna V, Narayanan S, et al. **Breitbandinhibitoren gegen 3C-ähnliche Proteasen von feline Coronaviren und feline Caliciviren.** *J Virol* 2015; 89: 4942–4950.
- Pedersen NC, Kim Y, Liu H, et al. **Wirksamkeit eines 3C-ähnlichen Proteaseinhibitors bei der Behandlung verschiedener Formen der erworbenen infektiösen Peritonitis bei Katzen.** *J Feline Med Surg* 2018; 20: 378–392.
- Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C und Pressler BM. **Prävalenz der infektiösen Peritonitis bei Katzen bei bestimmten Katzenrassen.** *J Feline Med Surg* 2006; 8: 1–5.
- Riemer F, Kuehner KA, Ritz S, et al. **Klinische und Labormerkmale von Katzen mit infektiöser Peritonitis bei Katzen – a retrospektive Studie von 231 bestätigten Fällen (2000–2010).** *J Feline Med Surg* 2016; 18: 348–356.
- Rohrbach BW, Legendre AM, Baldwin CA, et al. **Epidemiologie der feline infektiösen Peritonitis bei Katzen, untersucht an veterinärmedizinischen Lehrkrankenhäusern.** *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1111–1115.
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. **Therapeutische Wirksamkeit des kleinen Moleküls GS-5734 gegen das Ebola-Virus bei Rhesusaffen.** *Natur* 2016; 531: 381–385.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Das antivirale Breitbandmittel GS-5734 hemmt sowohl epidemische als auch zoonotische Coronaviren.** *Sci Transl Med* 2017; 9. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
- Murphy BG, Perron M, Murakami E, et al. **Das Nukleosidanalogon GS-441524 hemmt das feline infektiöse Peritonitisvirus (FIP) in Gewebekulturen und experimentellen Katzeninfektionsstudien stark.** *Vet Microbiol* 2018; 219: 226–233.
- Takano T., Endoh M., Fukatsu H. et al. **Der Cholesterintransporthemmer U18666A hemmt die Infektion mit dem feline Coronavirus vom Typ I.** *Antiviral Res* 2017; 145: 96–102.
- Takano T., Nakano K., Doki T. et al. **Unterschiedliche Wirkungen von Viroprolin-Inhibitoren gegen das feline infektiöse Peritonitis-Virus der Serotypen I und II.** *Arch Virol* 2015; 160: 1163–1170.
- Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, et al. **Umkehrung des Fortschreitens einer tödlichen Coronavirus-Infektion bei Katzen durch einen Breitband-Coronavirus-Protease-Inhibitor.** *PLoS Pathog* 2016; 12: DOI: 10.1371/journal.ppat.1005531.
- Gut M, Leutenegger CM, Huder JB, et al. **Fluorogene Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion in einem Röhren zur Quantifizierung feline Coronaviren.** *J Virol-Methoden* 1999; 77: 37–46.
- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Die Anfälligkeit des Coronavirus gegenüber dem antiviralen Remdesivir (GS-5734) wird durch die virale Polymerase und die korrekturlesende Exoribonuklease vermittelt.** *MBio* 2018; 9. DOI: 10.1128/mBio.00221-18.
- Weiss G und Goodnough LT. **Anämie bei chronischen Erkrankungen.** *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023.
- Kurnick JE, Ward HP und Pickett JC. **Mechanismus der Anämie chronischer Erkrankungen: Korrelation des Hämatokrits Wert mit Albumin-, Vitamin B12-, Transferrin- und Eisenspeichern.** *Arch Intern Med* 1972; 130: 323–326.
- Taylor SS, Tappin SW, Dodkin SJ, et al. **Serumproteinelektrophorese bei 155 Katzen.** *J Feline Med Surg* 2010; 12: 643–653.
- Hirschberger J, Hartmann K, Wilhelm N, et al. **Klinische Symptome und Diagnose einer infektiösen Peritonitis bei Katzen.** *Tierarztl Prax* 1995; 23: 92–99.
- Pedersen NC, Liu H, Gandolfi B, et al. **Der Einfluss von Alter und Genetik auf die natürliche Resistenz gegen experimentell induzierte infektiöse Peritonitis bei Katzen.** *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 28: 152–154.
- Jain N, Reddy DH, Verma SP, et al. **Herzanomalien bei HIV-positiven Patienten: Ergebnisse einer Beobachtungsstudie in Indien.** *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2014; 13: 40–46.
- Payne JR, Brodbelt DC und Luis Fuentes V. **Kardiomyopathie-Prävalenz bei 780 scheinbar gesunden Katzen in Vermittlungszentren (die CatScan-Studie).** *J Vet Cardiol* 2015; 17 Beilage 1: S244–S257.