

Aus dem Labor LABOKLIN in Bad Kissingen<sup>1</sup>, dem Institut für Virologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien<sup>2</sup> und dem Department of Population Health and Pathobiology, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA<sup>3</sup>

## Kombinierte anti-retrovirale Therapie (CART) bei einer mit dem Felinen Immunschwächevirus (FIV)-infizierten Katze

Janine HUEBNER<sup>1</sup>, Dieter KLEIN<sup>2</sup>, Elisabeth MÜLLER<sup>1</sup>, Thomas W. VAHLENKAMP<sup>3</sup>, und Ines LANGBEIN<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

#### Kombinierte anti-retrovirale Therapie (CART) bei einer mit dem Felinen Immunschwächevirus (FIV)-infizierten Katze

Anhand dieses Fallberichtes soll die Langzeittherapie einer felinen Immunschwächevirus (FIV)-infizierten Katze mit einer Kombination verschiedener anti-retroviraler Medikamente beschrieben werden. Diese kombinierte anti-retrovirale Therapie (CART) wurde durch eine Behandlung mit felinem Interferon-omega ergänzt.

Die Therapiekontrolle erfolgte durch Untersuchungen des Verlaufs verschiedener Laborparameter. Anhand der Bestimmung des Immunstatus mittels Durchflusszytometrie (FACS) und der Bestimmung der Proviruslast durch real-time PCR sollte insbesondere der Einfluss der anti-retroviralen Medikation auf die Lymphozytensubpopulation ermittelt werden.

### Einleitung

Das Feline Immunschwäche Virus (FIV) gehört zur Familie der Retroviridae, Genus Lentivirus. Es ist ein behülltes RNA-Virus mit drei Hauptstrukturgenen (gag, env, pol) und eng verwandt mit dem Humanen Immunschwäche Virus (HIV), doch für den Menschen nicht infektiös (HORZINEK, 1988). Da FIV vor allem durch Bissverletzungen übertragen wird, ist die Prävalenz der infizierten Tiere in der Gruppe der nicht-kastrierten Kater über fünf Jahren am höchsten (HARTMANN et al., 1991; NEU et al., 1989; PEDERSEN et al., 1989). Die FIV-Infektion ist weltweit verbreitet. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei ca. 3-5,5 % (LUTZ et al., 1988, 1990; KÖLBL et al., 1989; HARTMANN et al., 1991). Das Virus persistiert lebenslang. Es zeigt einen deutlichen Tropismus für T-Lymphozyten und Makrophagen.

### Summary

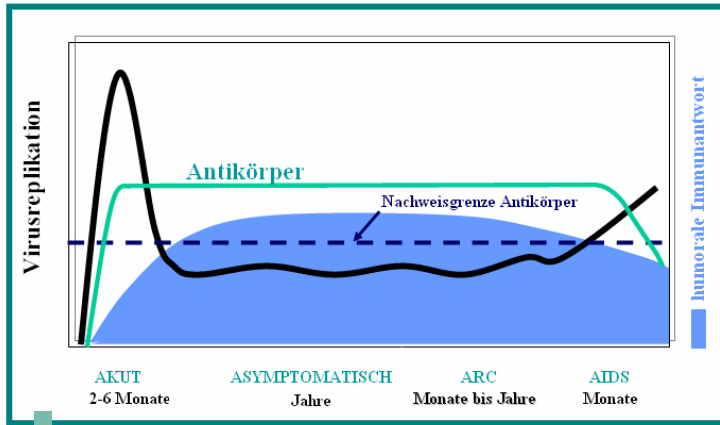
#### Combined anti-retroviral therapy (CART) in a feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cat

This case report describes the long-term treatment of a feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cat with a combination of different anti-retroviral drugs. The combined anti-retroviral therapy (CART) was supplemented by feline Interferon-omega.

Therapy was followed up by the measurement of several diagnostic parameters. Measurement of the immune status using flow cytometry (FACS) and proviral load detection by real-time PCR was performed to determine the role of the anti-retroviral treatment on the different lymphocyte subpopulations.

Analog zu den klinischen Symptomen HIV-infizierter Patienten wird auch die FIV-Infektion in ihrem Verlauf in vier Stadien eingeteilt (Abb1.). Nach dem ersten akuten Stadium wird die sich daran anschließende klinisch unauffällige Phase als Stadium der asymptomatischen Carrier (AC) bezeichnet. Diesem schließt sich eine persistierende, generalisierte Lymphadenopathie als drittes Stadium an. Der Ausbruch der Krankheitssymptomatik wird zunächst als AIDS Related Complex (ARC) und in der Finalphase der Infektion als Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) bezeichnet (YAMAMOTO et al., 1988; ISHIDA et al., 1990).

Lymphozyten werden aufgrund der Expression unterschiedlicher Oberflächenmoleküle in verschiedene Subpopulationen sogenannte „Cluster of Differentiation“ (CD) zusammengefasst. Die Mehrzahl der CD4<sup>+</sup>-



**Abb.1:** Verlauf der FIV-Infektion.

T-Zellen werden als T-Helferzellen bezeichnet, wohingegen CD8<sup>+</sup>-T-Zellen die Population zytotoxische T-Zellen beinhalten (DEAN et al., 1991; CHABANNE et al., 2000; FALDYNA et al., 2001).

Durch die Infektion von CD4<sup>+</sup>- und zum Teil auch von CD8<sup>+</sup>-Zellen kommt es im Laufe der FIV-Infektion nach und nach zu einer Erschöpfung des Immunsystems, wobei quantitative und wie qualitative Defekte der T-Helferzellpopulation vorherrschen. Zunächst führt ein Anstieg der CD8<sup>+</sup>-Zellen zu einem prozentualen Abfall der Anzahl CD4<sup>+</sup>-Zellen. Bei fortschreitender Infektion führt auch ein absoluter Abfall der CD4<sup>+</sup>-Zellen zu einer Verkleinerung des CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotienten. Ein deutlicher Abfall der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten ist im Verlauf der FIV-Infektion vor allem in den terminalen Stadien zu erwarten (ACKLEY et al., 1990; HOFFMANN-LEHMANN et al., 1997).

Da es sich um eine persistierende Infektion handelt und in jedem Stadium Antikörper nachweisbar sind, wird zur Diagnose der FIV-Infektion in der Regel der Nachweis von Antikörpern mittels ELISA durchgeführt. Das Virus kann mittels einer quantitativen Polymerase Kettenreaktion (PCR) (z.B. real-time PCR) nachgewiesen werden, wobei die Viruslast (Anzahl Viruspartikel im Plasma) oder auch die Proviruslast (Anzahl DNA-Kopien des viralen Genoms bezogen auf eine bestimmte Anzahl Lymphozyten) bestimmt werden.

Eine Therapie mit anti-retroviralen Medikamenten führt entweder zur Blockade der Infektion neuer Zellen oder zur Verhinderung der Virusfreisetzung von bereits infizierten Zellen (DE CLENCQ, 1991).

Eine Besonderheit bei Retroviren ist die Integration des Virusgenoms in das Genom der Wirtszelle. Das Enzyme Reverse Transkriptase (RT) ermöglicht die Umwandlung der viralen RNA in genomische DNA. Dieses Enzym wird vom Virus kodiert und kommt ausschließlich in der infizierten Zelle vor. Dies macht man sich daher heute bei einer anti-retroviralen Therapie zu Nutze.

Diese sogenannten Reverse-Transkriptase-Inhibitoren hemmen das Virus dadurch, daß sie bei der DNA-Synthese Nucleoside einbauen, die einem natürlichen Nucleosid, wie zum Beispiel Thymidin sehr ähnlich sind. Für die Phosphodiesterbindung zwischen den Nucleosiden ist die Hydroxy-Gruppe am C-3 des letztgebundenen Nucleosids essentiell. Nucleosidanaloga wie AZT [3'-azido-3'-deoxythymidine] sind an dieser Stelle modifiziert. Baut die RT ein solches Nucleosid-Analog in den DNA-Strang ein, kann ein weiteres Nucleosid nicht mehr gebunden werden und die Transkription bricht ab. Bei PMPA [9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine] ist der Ribosering selbst modifiziert und wird als azyklisches Nucleosid-Analogon bezeichnet. Auch hier kommt es zum Abbruch der DNA-Synthese. Die standardmäßige Empfehlung für therapienaive HIV-Patienten in der Humanmedizin umfaßt für eine Dreier-Nucleosid-Analoga-Kombination stets AZT [3'-azido-3'-deoxythymidine](Retrovir<sup>®</sup>), ABC (Abacavir<sup>®</sup>) und 3TC (Lamivudin<sup>®</sup>) (MAGGILOLO et al, 2003).

Da aber AZT von Katzen relativ schlecht vertragen wird, es führt zu Anämien (HARTMANN et al., 1992), wurde statt dessen PMPA [9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine] (Viread<sup>®</sup>) verwendet, welches bereits in in vivo Untersuchungen getestet wurde (VAHLENKAMP et al, 1995).

Bei der hier vorgestellten Katze wurde erstmals eine Kombinationstherapie mit verschiedenen RT-Inhibitoren und felinem Interferon-omega durchgeführt. Diese combined anti-retroviral therapy (CART) hat das gleiche Ziel wie die in der Humanmedizin bei HIV-Patienten angewandte highly active anti-retroviral therapy (HAART), die allerdings noch zusätzlich sogenannte Protease-Inhibitoren beinhalten, eine Gruppe Medikamente, die gegenüber einer FIV-Infektion nicht wirksam sind (BISSET et al., 2002).

Im Unterschied zu den bisher mit FIV durchgeführten in-vitro-Untersuchungen wird in dem hier vorgestellten Fallbericht erstmalig anhand virologischer und immunologischer Parameter der Erfolg einer über ein Jahr durchgeführten kombinierten anti-retroviralen Therapie (CART) bei einer chronisch FIV-infizierten Katze dokumentiert.

## Fallbericht

Bei der hier vorgestellten Katze handelt es sich um einen unkastrierten, etwa zehn Jahre alten Kurzhaarkater von orientalem Typus.

Er wurde im November 2001 auf Sri Lanka adoptiert und im Dezember 2001 nach Deutschland gebracht. Das Tier war in schlechtem Allgemeinzustand

und stark abgemagert. Ein extremer Befall mit Flöhen wurde festgestellt. Wegen eines Tumors am Ohr wurde der Kater noch in Sri Lanka tierärztlich behandelt und eine Amputation des linken halben Ohres durchgeführt. Eine histologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt, doch bestand ein klinischer Verdacht auf Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms.

### Krankheitsverlauf

Im Januar 2002 wurde das Tier bei immer noch reduziertem Allgemeinbefinden in Deutschland einem Tierarzt vorgestellt. Eine eingeleitete Laboruntersuchung bestätigte eine FIV-Infektion.

Zahlreiche Sekundärinfektionen, wie rezidivierender Malassezienbefall, Abszesse an Anus und Pfote, eine Cystitis, die sowohl einen bakteriologisch, als auch mykologisch positiven Befund ergab und in einer chronischen Pyelonephritis resultierte, folgten in den Jahren 2002 und 2003. Zudem wurde ein Diabetes mellitus, eine beginnende Niereninsuffizienz, eine Hepatomegalie, eine hypertrophe Kardiomyopathie verbunden mit leichtem Lungenödem und weitere Plattenepithelkarzinome an beiden Ohren festgestellt. Eine hämatologische Untersuchung zeigte eine regenerative Anämie, als deren Ursache im Juli 2003 eine Infektion mit Hämobartonellen (*Mycoplasma haemofelis*) diagnostiziert wurde.

### Therapie

Unter Berücksichtigung des niedrigen Körpergewichtes (3,7 kg) wurde ein Dosierungsschema für die anti-retrovirale Therapie (CART) entwickelt (Tab. 1).

**Tabelle 1: Dosierungsschema CART und weitere Medikation**

Medikament	Dosierung bei 3,6 kg Körpergewicht
<b>kombinierte anti-retrovirale Therapie: CART</b>	
3TC (Lamivudine)	8 mg, 2 x täglich (Sirup)
ABC (Abacavir)	30 mg, 2 x täglich (Sirup)
PMPA (9-2-(phosphono-methoxy)-propyl]adenine)	35 mg, 1 x täglich
<b>Diltiazem (Ca-Antagonist)</b>	7,5 mg, 3 x täglich
<b>felines Interferon-Omega</b>	
von November 2002 bis Mai 2003	2.5 mio. I.E. jeden zweiten Tag
seit Mai 2003	2.5 mio. I.E. jeden dritten Tag
<b>Infusionen mit Ringerlösung</b>	
von November 2002 bis Mai 2003	jeden zweiten Tag,
seit Mai 2003	jeden dritten Tag,
Doxycyclin (Wirkstoffgruppe Tetracycline)	nach Bedarf, 10 mg/kg

Zur weiteren Therapie wurde zunächst alle zwei Tage, später alle drei Tage eine Dosis felines Interferon-omega je 2,5 Mill IE, mit einer Infusion Ringerlösung verabreicht. Eine Therapie der Kardiomyopathie erfolgt mit Diltiazem, einem Calciumantagonist in einer Dosierung von 7,5 mg/Katze, 3-mal täglich.

Zusätzlich wurden bei Bedarf Antibiotika zur Behandlung von Sekundärinfektionen verabreicht.

### Laboruntersuchungen

#### Probenentnahmen:

Es wurden im Zeitraum von März 2003 bis Oktober 2003 vier EDTA-Blutproben (1.: März, 2.: Juli, 3.: August, 4.: Oktober) entnommen (siehe Tab. 2) und eine Immunstatusbestimmung durchgeführt. Die Untersuchung der Proviruslast erfolgte zu den gleichen Zeitpunkten mit Ausnahme der ersten Probenentnahme (siehe Abb. 3), die bereits im Juli 2002 erfolgte. Des Weiteren wurde zwischen November 2002 und März 2003 der Immunstatus von 26 FIV-infizierten und 36 nicht-FIV-infizierten Katzen bestimmt und diese Daten den Ergebnissen der hier vorgestellten Katze gegenübergestellt (Abb. 2).

### Hämatologische Untersuchung

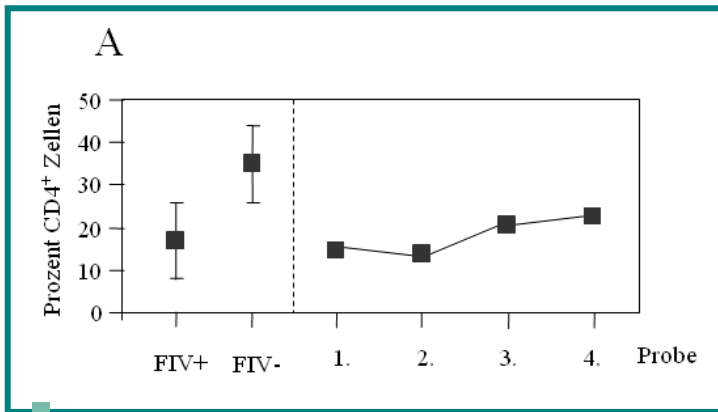
Zur Erstellung des Immunstatus wurden EDTA-Blutproben verwendet, deren Entnahme nicht länger als 24 h zurücklag. Von jeder Blutprobe wurde ein Differentialblutbild erstellt und die Erythrozytenzahl, der Hämatokrit, der Hämoglobingehalt, die Gesamtleukozytenzahl und die Thrombozytenzahl bestimmt.

#### Bestimmung des Immunstatus

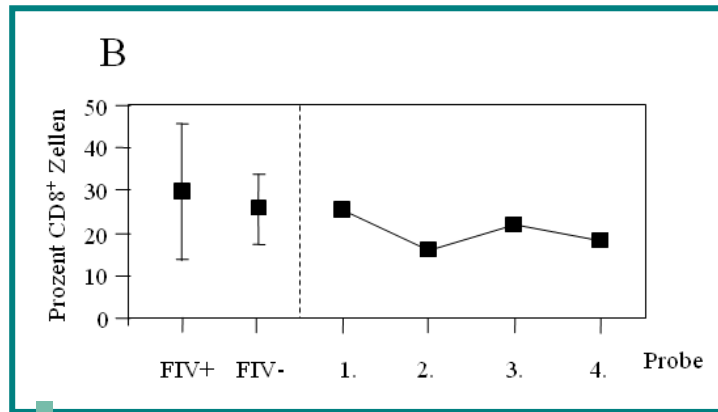
Die Färbung der CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, und CD21<sup>+</sup> Lymphozytensubpopulationen zur Durchflusszytometrie erfolgte mittels Fluoreszeinisothiocyanat (FITC) - und R.Phycoerythin (RPE)-konjugierten monoklonalen Antikörpern (Serotec). Die verwendeten Antikörper sowie die Methodik der Fixierung und Lyse der Erythrozyten wurden wie bei LANGBEIN et al. 2003 beschrieben durchgeführt. Nach Färbung wurden die Lymphozyten mit einem Durchflußzytometer (FACS-calibur, Becton Dickinson) analysiert. Pro Messung wurden 104 Lymphozyten erfaßt und mit der CELL-Quest-Software Vers. 3.3 (Becton Dickinson) ausgewertet.

Zur Bestimmung der einzelnen Subpopulationen wurden die Fluoreszenz-Intensitätsverteilungen gemessen und als Punkthistogramm (dot-plot) dargestellt.

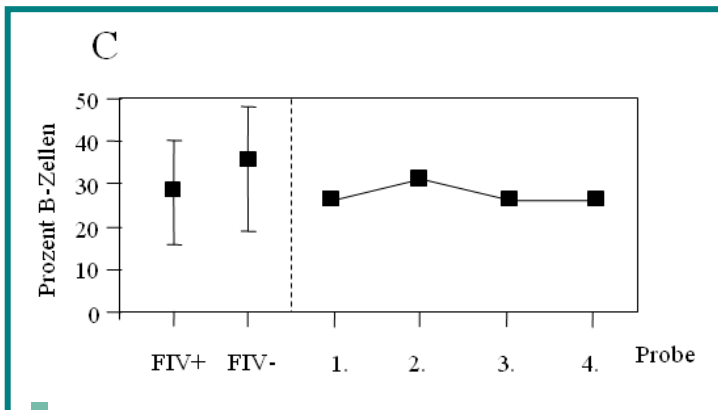
Die Messungen wurden im Doppelansatz durchgeführt, wobei eine Differenz von maximal 15 % zwischen beiden Ansätzen toleriert wurde.



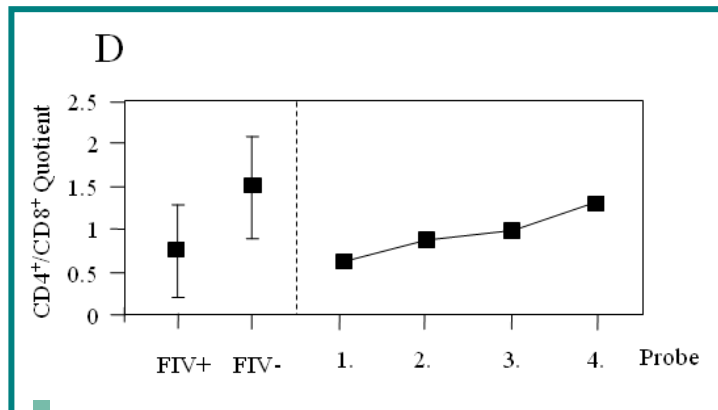
**Abb. 2a:** Verlauf Immunstatus.



**Abb. 2b:** Verlauf Immunstatus.



**Abb. 2c:** Verlauf Immunstatus.



**Abb. 2d:** Verlauf Immunstatus.

### Bestimmung der Proviruslast mittels real time PCR

Aus jeweils 200 µl EDTA-Vollblut wurde mittels QIAamp Kit (Qiagen) DNA isoliert. Fünf µl der isolierten DNA wurden für die real-time PCR verwendet. Die beiden Primer FIV257f (5'-ATT GAC TCA GGA ACA ACA GGC AG-3') und FIV336r (5'-CCA AGG CTT CAA GAT ACC ATG C-3') wurden zusammen mit der Sonde FIV281p (5'-FAM-ACC AAG GTT TGC ACC AGC CAG GAT G-TAMRA-3') verwendet.

Der 25 µl real-time PCR Reaktionsmix enthielt 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3); 3 mM MgCl<sub>2</sub>, jeweils 200 µM dATP, dCTP, dGTP, 400 µM dUTP, 300nM der beiden Primer, 200 nM der Sonde und 1,25 U Taq DNA Polymerase (Promega). Nach einem ersten Denaturierungsschritt von 2 min bei 95 oC folgten 45 Zyklen mit einem Temperaturprofil von 15 sec bei 95 oC und 1 min bei 60 oC (ABI Prism 7700 SDS, Applied Biosystems). Die Anzahl viraler Kopien wurde mit Hilfe der Sequence Detection Software Version 1.7 (Applied Biosystems) berechnet. Für die Berechnung der Kopienzahl und um den Einfluss von Mutationen im Bereich der Primer- und Sondenbindungssequenzen auszuschließen (KLEIN et al. 1999; KLEIN et al. 2000b; KLEIN et al. 2001), wurde eine logarithmische

Verdünnungsreihe eines für diese Katze spezifischen FIV-DNA-Standards verwendet. Die Zellzahl pro Reaktion wurde mit Hilfe eines zweiten real-time PCR Assays für die 18S rDNA Gene kalkuliert (KLEIN et al. 2000a). Aus diesen beiden Werten wurde die virale Kopienzahl pro 106 Zellen errechnet.

### Ergebnisse

Nach Beginn der anti-retroviralen Therapie (CART) im Oktober 2002 wurde im März 2003 erstmals eine Bestimmung des Immunstatus bei dieser Katze durchgeführt. Es folgten insgesamt drei weitere Untersuchungen bis zum Oktober 2003.

In der Tabelle 2 sind die absoluten Werte der Immunstatusbestimmung dieser Katze aufgeführt. Dieser Verlauf wird in der Abbildung 2 den Mittelwerten mit Standardabweichung der FIV-positiven und FIV-negativen Tiere gegenüber gestellt. Zur besseren graphischen Darstellung wurden dabei die relativen Werte verwandt.

In den Abbildungen 2a und 2b ist der Verlauf der CD4<sup>+</sup>- und der CD8<sup>+</sup>-Zellzahlentwicklung dargestellt.

**Tabelle 2: Absolute Werte Verlauf Immunstatus**

	März 2003	Juli 2003	Aug.2003	Okt.2003
CD4 <sup>+</sup> -Zellen	663,55	390,19	405,45	748,2
CD8 <sup>+</sup> -Zellen	1099,87	462,84	434,77	601,05
CD21 <sup>+</sup> -B-Zellen	651,88	510,98	297,08	498,19
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> -Quotient	0,603	0,843	0,932	1,244

Es kam zu einem Absinken beider Werte zum Zeitpunkt der zweiten und dritten Bestimmung. Bei der vierten Untersuchung stieg der Wert der CD4<sup>+</sup>-Zellen erstmals wieder über den Wert der CD8<sup>+</sup>-Zellen. Bei der Bestimmung des CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotienten zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg unter der Therapie (Abb.2d).

Bei der Bestimmung der CD21<sup>+</sup>-B-Zellen zeigten sich nur wenig Schwankungen in der Anzahl und Verteilung der Zellpopulation (Abb.2c).

Begleitend wurde zu jeder Probe ein großes Blutbild erstellt (Tab. 3).

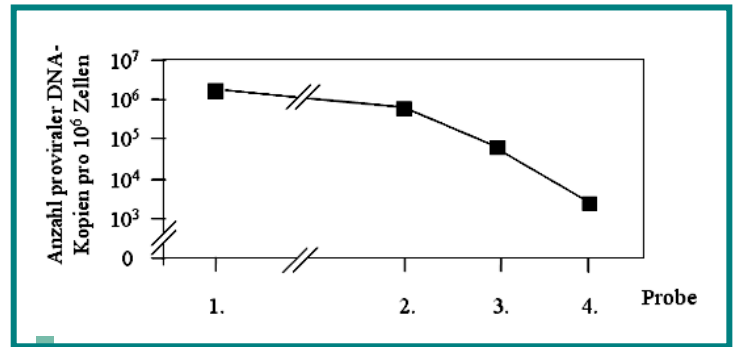
**Tabelle 3: Verlauf Blutbild**

	Normwerte	Juli 2002	Nov. 2002	März 2003	Juli 2003	Aug. 2003	Okt. 2003
Erythrozyten	5-10 x 10 <sup>12</sup> /l	4,70	4,33	4,63	4,17	5,73	6,26
Hämatokrit	0,30-0,40 l/l	27	27	29	25	41	4,12
Hämoglobin	90-150 g/l	82,4	81,3	90,0	85,0	120,0	86,0
Leukozyten	6-12 x 10 <sup>9</sup> /l	12,4	9,4	8,0	5,8	7,8	9,4

Bei der Bestimmung der Proviruslast wurde bei der ersten Probe, die von Juli 2002 stammte, eine relative hohe Anzahl von 1,3 x 10<sup>6</sup> Proviren pro 10<sup>6</sup> Zellen bestimmt. Das heißt, es wurden durchschnittlich 1,3 Viruskopien pro Leukozyt im peripheren Blut gefunden. Ein Jahr später hatte sich nach zehn Monaten CART die Proviruslast etwas verringert (7,8 x 10<sup>5</sup> Proviren pro 10<sup>6</sup> Zellen) und in den darauf folgenden Monaten sank die Proviruslast dann wesentlich stärker (4,2 x 10<sup>4</sup> Proviren pro 10<sup>6</sup> Zellen), so dass durchschnittlich nur noch 0,042 Proviren pro Leukozyt im peripheren Blut gefunden wurden. Dies zeigte einen kontinuierlichen Abfall der Proviruslast um 2 Log-Stufen (Abb. 3).

## Diskussion

Der hier vorgestellte Fall ist der erste Bericht über eine Langzeittherapie mittels einer combined anti-retroviral therapy (CART). Bisher wurden meist nur in wissenschaftlichen Studien FIV-positive Katzen mit einzelnen antiviralen Medikamenten behandelt (EGBERINK et al., 1990, HARTMANN et al., 1992, VAHLENKAMP et al., 1997).



**Abb.3d: Verlauf Proviruslast**

Dabei stellten sich einige der in der Humanmedizin bei HIV-Patienten eingesetzten Mittel als ungeeignet für die Katze heraus. Die hier verwendete Kombination aus ABC, 3TC und PMPA wurde bislang noch nicht bei einer FIV-infizierten Katze publiziert.

Ein Problem stellte allerdings die „katzengerechte“ Verabreichung der unterschiedlichen Medikamente dar. Während es bei 3TC und Abacavir<sup>®</sup> einen relativ süßen Saft gibt, der von dem Kater bereitwillig geschluckt wurde, gibt es für PMPA nur Tabletten. Diese sind wegen des extrem bitteren Geschmacks mit einer Beschichtung versehen. Da man diese aber für die Katze aufteilen musste, ließ sich das Medikament weder im Stück noch aufgelöst in Wasser ohne heftigen Widerstand des Katers verabreichen. Als gute Alternative erweist sich folgendes Prinzip: Die Tablette wird zerrieben, mit wenig Wasser vermischt und zu einer länglichen Masse geformt. Diese wird dann in acht gleiche Teile zerteilt und in Kugeln geformt. Diese werden dann in Eigelb gerollt und getrocknet. So lassen sich diese „Tabletten“ problemlos eingeben.

Eine Therapiekontrolle wird in der Humanmedizin über die Bestimmung der Proviruslast, der Viruslast und der Ermittlung der CD4<sup>+</sup>-Zellen durchgeführt.

Bedauerlicherweise wurde vor Beginn der anti-retroviralen Therapie bei dieser Katze im Oktober 2002 keine Immunstatusbestimmung durchgeführt, so dass ein Vergleich ohne CART nicht getroffen werden kann.

Eine Verlaufsuntersuchung des Blutbildes (Tab. 3) zeigte nur geringfügig veränderte Leukozytenwerte und nur wenige Veränderungen im Differentialblutbild. Auch bei der Betrachtung von Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin scheinen die erniedrigten Werte eher in Zusammenhang mit der festgestellten Hämobartonellen-Infektion zu stehen als auf eine der mit FIV-Infektionen häufig einhergehenden Anämieformen zurückzuführen zu sein. Dies zeigen die deutlich verbesserten Blutwerte von August 2003 unter einer hochdosierten Doxycyclinbehandlung.

Die erste Immunstatusbestimmung zeigte zunächst ein unter dem Normwert liegenden CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotient. Während der Verlaufskontrolle über sechs Monate konnte eine deutliche Verbesserung des CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotienten ermittelt werden.

Zudem war ein deutlicher Anstieg der T- Zellen zu verzeichnen (Abb. 2a, 2b).

Da es bei einer FIV-Infektion sowohl zu einem quantitativen Absinken als auch zu Funktionsschädigung der T-Zellen kommt, ist dies als eine deutliche Verbesserung der Immunitätslage zu bewerten.

Ein Absinken der CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup>-Werte im Juli 2003 ging mit einer Verschlechterung des klinischen Bildes einher. Weitere Untersuchungen im August und Oktober 2003 zeigen, dass unter CART eine kontinuierliche Verbesserung des CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotienten zu erreichen ist. Dies resultiert ebenfalls in einem nun guten Allgemeinbefinden.

Dies ist dahingehend bemerkenswert, da es in Studien mit 6-wöchiger Monotherapie von FIV-infizierten Katzen mit AZT, PMEA oder PMPDAP [9-(2-phosphonomethoxypropyl)2-6-diaminopurin] nur zu geringen Veränderung des CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Quotienten kam (VAHLENKAMP, 1993).

Erste Studien zur Behandlung von FIV-infizierten Katzen mit felinem Interferon-omega zeigen zwar meist eine deutliche Verbesserung des klinischen Bildes, doch konnte in einer Studie, in der wie hier, der Immunstatus bei FIV-infizierten Katzen bestimmt wurde, kein Unterschied der CD4<sup>+</sup>-, der CD8<sup>+</sup>-Zellzahlen sowie des Quotienten im Vergleich zu nicht behandelten FIV-infizierten Katzen festgestellt werden (CANEY et al., 2003).

Trotz des fortgeschrittenen Infektionsstadiums ließ sich bei der hier vorgestellten Katze im Mittel ein sowohl höherer CD4<sup>+</sup> als auch CD8<sup>+</sup> Wert sowie ein deutlich besserer Quotient unter der Therapie feststellen als bei den übrigen FIV-infizierten Katzen.

In der Humanmedizin wird bei HIV-infizierten Patienten möglichst früh nach der Diagnose mit einer antiviralen Therapie begonnen. Bei einer HIV-Infektion kommt es ohne Therapie bereits in der asymptomatische Phase zu einem deutlichen Anstieg der Viruslast und einem Absinken der CD4<sup>+</sup>-Zellen. Bei der Katze erfolgt erst relativ spät im Infektionsverlauf ein Absinken der CD4<sup>+</sup>-Zellen und ein Anstieg der Viruslast (BURKHARD et al., 1998), weshalb der Einsatz der CART-Medikation erst in diesem Stadium angezeigt ist. Dies ermöglicht unter anderem eine Überschaubarkeit der Therapiedauer.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen FIV-Subtypen in Mitteleuropa, die vorwiegend dem Subtyp A und B zuzuordnen sind (STEINRIGL und KLEIN, 2003), lassen sich die bisherigen FIV-Sequenzen der hier vorgestellten Katze aus Sri Lanka keinem bisher bekannten Subtypen zuordnen (KLEIN unveröffentlichte Daten). Aus diesem Grund wurde ein neuer Standard erstellt, mit dem die Proviruslast relativ exakt festgestellt werden konnte. Wurde bei den ersten Untersuchungen noch eine relativ hohe Proviruslast bestimmt, so fiel der Wert in Laufe des Jahres 2003 deutlich ab.

Dieser kontinuierliche Abfall der Proviruslast um 2 Log-Stufen lässt darauf schließen, dass im Zuge der Behandlung die Anzahl der infizierten Zellen signifikant abgenommen hat. Diese Ergebnisse zeigen, dass selbst ein Behandlungsbeginn erst in der AIDS-Phase zu einer Verbesserung nicht nur des Allgemeinbefindens, sondern auch zu einer deutlichen Abnahme der Viruslast führen kann.

Trotzdem ist festzustellen, dass die Durchführung einer CART mit hohem Aufwand und auch extremen Kosten verbunden ist, die sich häufig je nach Zustand und Alter der Katze schwer rechtfertigen lassen.

## Literatur

**ACKLEY, C. D.**, J. K. YAMAMOTO, N. LEVY, N. C. PEDERSEN und M. D. COOPER (1990): Immunologic abnormalities in pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J. Virol.* **64**, 5652-5655. ▷ **BISSET, L. R.**, H. LUTZ, J. BONI, R. HOFMANN-LEHMANN, R. LUTHY und J. SCHUPBACH (2002): Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Res.* **53**, 35-45. ▷ **BURKHARD, M. J.** und E. A. HOOVER (1998): Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Immunopathogenesis. *Feline Pract.* **26**, 10-13. ▷ **CANEY, S. M. A.**, CR. HELPS, S. FINERTY, S. TASKER und T.J. GRUFFYDD-JONES (2003): Treatment of asymptomatic chronically FIV-infected cats with recombinant feline Interferon-omega. *Proceedings ACVIM-congress, Charlotte, USA* ▷ **CHABANNE, L.**, C. BONNEFONT, J. BERNAUD und D. RIGAL (2000): Clinical applications of flow cytometry and cell immunophenotyping to companion animals (dog and cat). *Methods Cell Sci.* **22** (2-3), 199-207. ▷ **DE CLENQ, E.** (1991): Basic approaches to anti-retroviral treatment. *J. Acquir. Immune Def. Syndr.* **4**, 207-218 ▷ **DEAN, G.A.**, S.L. QUACKENBUSH, C.D. ACKLEY, M.D. COOPER und E.A. HOOVER (1991): Flow cytometric analysis of T-Lymphocyte subsets in cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **28**, 327-335 ▷ **FALDYNA, M.**, L. LEVÁ, P. KNÖTIGOVÁ und M. TOMAN (2001): Lymphocyte subsets in peripheral blood of dogs – a flow cytometric study. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **82**, 23-37 ▷ **HARTMANN, K.** und K. HINZE (1991b) Epidemiologie und Klinik der FIV-Infektionen in Bayern. *Tierärztl. Praxis* **19**, 545-551 ▷ **HARTMANN, K.**, A. DONATH, B. BEER; HF. EGBERINK, MC. HORZINEK, H. LUTZ G. HOFFMANN-FEZER, I. THUM und S. THEFELD (1992): Use of virostatica (AZT, PMEA) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **35**, 167-175 ▷ **HOFMANN-LEHMANN R.**, E. HOLZNAGEL, P. OSSENT und H. LUTZ (1997): Parameters of Disease Progression in Long-Term Experimental Feline Retrovirus (Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus) Infections: Hematology, Clinical Chemistry, and Lymphocyte Subsets. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* **4**, 33-42 ▷ **HORZINEK, MC.** (1988): Katzen-AIDS für den Menschen ungefährlich? *Münch. Med. Wschrift.* **130** (42), 23 ▷ **ISHIDA, T.** und I. TOMODA (1990): Clinical Staging of Feline

Immunodeficiency Virus Infection. *Jap. J. Vet. Science* **52** (3), 645-648 ▷ **KLEIN, D.**, P. JANDA, R. STEINBORN, M. MUELLER, B. SALMONS und WH. GUNZBURG (1999): Proviral load determination of different feline immunodeficiency virus isolates using real-time polymerase chain reaction: influence of mismatches on quantification. *Electrophoresis.* **29** (2) 1-9. ▷ **KLEIN, D.**, B. BURGL, WH. GUNZBURG und B. SALMONS. (2000a): Accurate estimation of transduction efficiency necessitates a multiplex real-time PCR. *Gene Therapy* **7**, 458-463 ▷ **KLEIN, D.**, C. MUSIL, R. HIRT, P. GOLD, JG. THALHAMMER und WH. GUNZBURG (2000b): Möglichkeiten und Grenzen neuer molekularer Untersuchungsmethoden in der klinischen Mikrobiologie: Dargestellt am Beispiel des Felinen Immundefizienzvirus. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **87**, 269-277 ▷ **KLEIN, D.**, CM. LEUCHTENEGGER, C. BAHULA, P. GOLD, R. HOFMANN-LEHMANN SALMONS und WH. GUNZBURG (2001): Influence of preassay and sequence variations on viral load determination by a multiplex real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction for feline immunodeficiency virus. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **26** (1), 8-20. ▷ **KÖLBL, S.** und W. SCHULER (1989): Serologische Untersuchungen zum Vorkommen des Felinen Immundefizienzvirus (FIV) bei Katzen in Österreich. *Wien. Tierärztl. Mschrift.* **76**, 185-189 ▷ **LANGBEIN, I.**, P. KUEHNLEIN, C. SCHIMMER, TW. VAHLENKAMP, J. HUEBNER und E. MUELLER (2003): Durchflußzytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen im peripheren Blut von Hunden und Katzen. *Kleintierpraxis* **48** (9), 537-546 ▷ **LUTZ, H.**, H. EGBERINK, P. ARNOLD, G. WINKLER, C. WOLFENSBERGER, O. JARRET, AL. PARODI, NC. PEDERSEN und MC. HORZINEK (1988): Felines T-Lymphotropes Virus (FTLV) Experimentelle Infektion und Vorkommen in einigen Ländern Europas. *Kleintierpraxis* **33**, 445-459 ▷ **MAGGILOLO, F.**, D. RIPAMONTI, G. GREGIS, G. QUINZAN, A. CALLEGARO, C. ARICI, L. RAVASIO und F. SUTER (2003): Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.*, **8**(4), 339-346 ▷ **NEU, H.** (1989): FIV (FTLV)-Infektion der Katze: 11 Fälle-Beitrag zur Epidemiologie, klinischen Symptomatologie und zum Krankheitsverlauf. *Kleintierpraxis* **34**, 373-392 ▷ **PEDERSEN, NC.**, JK. YAMAMOTO und H. HANSEN (1989): Feline Immunodeficiency Virus Infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **21**, 111-129 ▷ **STEINRIGL, A.** und D. KLEIN: (2003) Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus in Central Europe: a prerequisite for vaccination and molecular diagnostics. *J. Gen. Virol.* **84**, 1301-1307. ▷ **VAHLENKAMP, T. W.** (1993): Untersuchungen zur Wirksamkeit antiviraler Mittel gegenüber der felinen Immunschwäche (FIV)-Infektion in in-vitro-Testsystemen und an experimentell FIV-infizierten Katzen. *Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München* ▷ **VAHLENKAMP, T. W.**, A. DeRONDE, J. BALZARINI, L. NAESSENS, E. DE CLENQ, M.J.T. VAN EIJL, MC. HORZINEK und HF. EGBERINK (1995): (R) -9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine is a potent inhibitor of feline immunodeficiency virus infection *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 746-749. ▷ **VAHLENKAMP, T. W.**, E.J. VERSCHOOR, NN. SCHUURMANN, M.J.T. VAN EIJL, MC. HORZINEK, HF. EGBERINK und A. De RONDE (1997): A single amino acid substitution in the transmembrane envelope glycoprotein of feline immunodeficiency virus alters cellular tropism. *J. Virol.* **71**(9), 7132-7135. ▷ **YAMAMOTO, JK.**, E. SPARGER, EW. HO, PR. ANDERSEN, TP. O'CONNOR, CP. MANDELL, L. LOWENSTINE, R. MUNN und NC. PEDERSEN (1988): Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **49** (8), 246-258.

## Anschrift der Verfasser

Dr. Janine Huebner, Laboklin, Prinzregentenstraße 3, 97688 Bad Kissingen. Telefon 0971-7202-0, E-Mail: huebner@laboklin.de







