

## ANTIVIRALE BEHANDELING VAN RHINOTRACHEÏTISVIRUS-, IMMUNODEFICIËNTIEVIRUS- EN LEUKEMIEVIRUSINFECTIES BIJ DE KAT

E. Neirinckx<sup>2</sup>, B. Garré<sup>1,2</sup>, H. Nauwynck<sup>1</sup>, S. Croubels<sup>2</sup>, P. De Backer<sup>2</sup>,  
K. van der Meulen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Virologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

<sup>2</sup>Vakgroep Farmacologie, Farmacie, Toxicologie  
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke  
Eva.neirinckx@UGent.be

### SAMENVATTING

In dit overzicht wordt nagegaan in hoeverre antivirale geneesmiddelen effectief zijn voor de behandeling van drie chronische virale ziekten bij de kat: rhinotracheïtis, feliene immunodeficiëntie en kattenleukemie. Na een uitgebreide literatuurstudie wordt duidelijk dat de weinige veterinair geregistreerde producten oorspronkelijk afkomstig zijn uit de humane geneeskunde. Het merendeel van de producten bevindt zich nog in een experimenteel stadium wat de toepassing bij katten betreft. Als gevolg van verschillen tussen kat en mens, zowel wat het gedrag van het virus als wat de werking van het geneesmiddel betreft, is een eenvoudige extrapolatie van de gegevens uit proefopzetten bij mensen niet mogelijk. De huidige stand van zaken laat niet toe eenduidige conclusies te trekken betreffende de effectiviteit en het gebruik van antivirale geneesmiddelen bij chronisch geïnfecteerde katten. Aan te raden behandelingschema's worden in dit werk waar mogelijk opgenomen, maar er dient op gewezen te worden dat geen van de beschreven producten leidt tot een definitieve eliminatie van het virus uit het lichaam.

### INLEIDING

Feliene herpesvirus type 1 of rhinotracheïtisvirus, immunodeficiëntievirus en leukemievirus veroorzaken chronische, veelal letaal verloopende infecties en komen wijd verspreid voor in de kattenpopulatie. De opmerkelijke gelijkenissen in structuur, genoom, vermeerderingscyclus en klinische manifestaties met humane herpes- en retrovirussen maken vele humane geneesmiddelen aantrekkelijk voor diergeneeskundig gebruik.

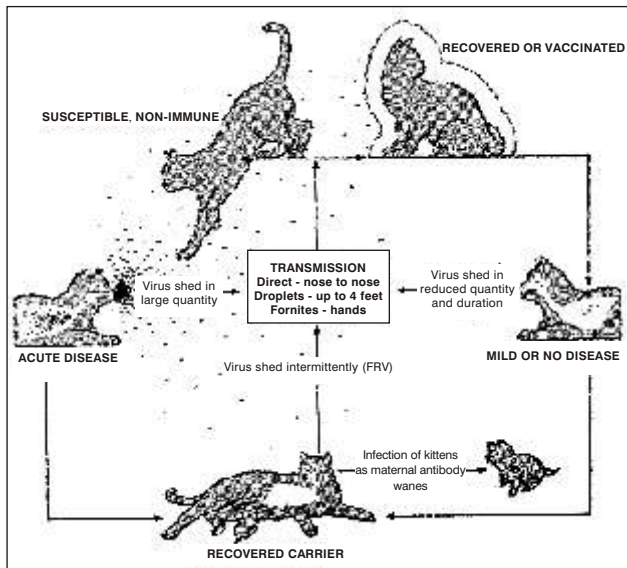
Het gebruik van antivirale producten in de diergeneeskunde staat nog in de kinderschoenen. Hiervoor zijn enkele oorzaken naar voren te schuiven. Allereerst is er de hoge kostprijs verbonden met de ontwikkeling en registratie van nieuwe geneesmiddelen voor de relatief kleine veterinaire afzetmarkt (Rollinson, 1992). Daarbij komt dat de huidige antivirale producten uitsluitend virustatisch en niet-virucide zijn. Dit brengt de nood aan een frequente toediening met zich mee, wat niet eenvoudig is, noch voor de eigenaar, noch voor de kat.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de meest recente antivirale en immunomodulerende producten die hun toepassing kunnen vinden in de behandeling van de hogervermelde aandoeningen bij de kat.

### FELIENE RHINOTRACHEÏTISVIRUS OF FELIENE HERPESVIRUS TYPE 1

Het feliene rhinotracheïtisvirus of feliene herpesvirus type 1 (FHV-1) is een DNA-virus dat behoort tot de familie van de *Herpesviridae*, subfamilie *Alfaherpesvirinae*. Het virus komt wereldwijd voor. Katten worden geïnfecteerd met FHV-1 langs oronasale weg. Na opname vindt een primaire vermenigvuldiging van het virus plaats in de epitheelcellen vanaf de neus tot de tracheabifurcatie, de epitheelcellen van de conjunctiva en in zeldzamere gevallen van de dieper gelegen bronchi. Dit veroorzaakt, naargelang de leeftijd en de immuunstatus van de kat, verschillende ziektebeelden (Figuur 1). Deze omvatten een uitgebreide aantasting van de bovenste en onderste luchtwegen en sterfte binnen enkele dagen bij neonatale kittens (Bittle en Peckham, 1971), typische rhinotracheïtis (Van Pelt en Lappin, 1994), conjunctivitis en ulceratieve keratitis (Bouhanna, 2004) bij 6 tot 12 weken oude kittens en een milde tot onopgemerkte recurrenente rhinitis bij oudere katten (Stiles, 2000).

Aan de hand van *in vitro* en *in vivo* studies werd het effect van verschillende antivirale producten op FHV-1 infecties onderzocht. Deze producten kunnen onderverdeeld worden in nucleoside analogen, niet-nucleoside



**Figuur 1. Besmettingswegen van FHV-1 (naar Stiles, 2000).**

analogen en immunomodulators. Ze zullen hieronder meer in detail besproken worden.

### Nucleoside analogen

Nucleoside analogen zijn de meest aangewende antivirale producten voor de behandeling van FHV-1-infecties. Ze vertonen belangrijke structurele gelijkenissen met de nucleosiden waaruit zowel virale als cellulaire nucleïnezuren (DNA en RNA) opgebouwd zijn. De nucleoside analogen worden ingebouwd bij de vorming van nieuwe virale DNA-strengen en inactiveren hierbij het virale DNA-polymerase. Daardoor valt de verdere uitbouw van de virale DNA-streng stil (Owens *et al.*, 1996). De selectieve werking van de nucleoside analogen in virusgeïnfecteerde cellen is te verklaren door hun grotere affiniteit met het virale polymerase dan met het cellulaire polymerase.

#### *Analogen van guanosine: acyclovir, valacyclovir, ganciclovir en penciclovir*

Sinds de ontdekking van analogen van guanosine in de jaren 70 van de vorige eeuw is acyclovir (ACV) het populairste middel ter behandeling van herpesvirusinfecties bij de mens. *In vitro* studies van katten-cellen wezen echter uit dat het product veel minder werkzaam is tegenover FHV-1 (Nasisse *et al.*, 1997; Williams *et al.*, 2004). Ook *in vivo* bleek ACV weinig actief. Daar waar bij de mens een orale dosis van 200 mg wordt voorgeschreven voor de behandeling van herpes simplex virus (HSV) infecties (dus ongeveer 2,5 mg/kg), wees een studie van Owens *et al.* (1996) uit dat orale doseringen van zelfs 50 tot 100 mg/kg bij

katten niet leiden tot therapeutisch effectieve plasmaconcentraties.

In combinatie met recombinant humaan interferon (IFN)- $\alpha$  zou de effectiviteit van ACV toenemen (Weiss, 1989; Galle, 2004). Weiss (1989) noteerde een achtvoudige reductie van de *in vitro* benodigde dosis ACV om tot een maximale inhibitie van FHV-1 te komen. *In vivo* studies van dit synergetisch antiviraal effect werden nog niet uitgevoerd.

Valacyclovir is een L-valyl ester van ACV. Na orale toediening wordt het omgezet tot ACV en L-valine door een leverhydrolase. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is veel hoger dan die van ACV en er worden aanzienlijk hogere plasmaspiegels bereikt. Bij katten veroorzaakt deze verhoogde beschikbaarheid echter ernstige neveneffecten (Nasisse *et al.*, 1997; Galle, 2004). Bovendien vermindert de virusexcretie als gevolg van de toediening van valacyclovir niet (Nasisse *et al.*, 1997). Daarom is het gebruik van valacyclovir af te raden bij katten.

Ganciclovir en penciclovir, beide nauw verwant aan ACV, vertoonden *in vitro* een goede effectiviteit tegen FHV-1 (Maggs en Clarke, 2004; Williams *et al.*, 2004). Klinisch onderzoek bij de kat naar de werkzaamheid en toxiciteit van deze moleculen ontbreekt echter nog.

#### *Analogen van thymidine: idoxuridine, trifluridine, bromovinyldeoxyuridine*

Reeds in verschillende studies werd de werkzaamheid van idoxuridine (IDU) tegen FHV-1-infecties onderzocht. *In vitro* werd aangetoond dat de werkzame concentratie van IDU meer dan tien maal lager was dan deze van ACV (Maggs en Clarke, 2004). Bij katten leidde IDU bovendien tot bevredigende resultaten in de behandeling van FHV-1-gerelateerde oog-aantastingen en het werd, op een occasionele milde irritatie na, vrij goed verdragen (Galle, 2004). Het wordt vaak topicaal toegediend in de vorm van een 0,1% oplossing. Het voorgestelde behandelingsschema is 1 druppel in het aangetaste oog 4 tot 6 keer per dag en dit gedurende 21 dagen (Stiles, 2000). De oplossing is niet commercieel verkrijgbaar in België, maar kan door apothekers afgeleverd worden als magistrale bereiding. Het gebruik van topicale, antivirale producten bij oogaantasting is vooral nuttig bij kittens met ulceraties van de cornea of vroege symblepharon (verkleefde oogleden) (Stiles, 2000).

Een *in vitro* studie van Nasisse *et al.* (1989) wees uit dat trifluridine nog eens tien maal werkzamer is dan IDU in het reduceren van FHV-1-vermeerdering.

Bij sommige katten veroorzaakt het echter een lichte tot erge irritatie van de conjunctiva en cornea (Bouhanna, 2004). Het product is voor humaan gebruik op de markt (Viroptic®) onder de vorm van een 1% oplossing. Het wordt bij de kat 4 tot 6 keer per dag toegediend gedurende 21 dagen.

Over de werkzaamheid van bromovinyldeoxyuridine tegen FHV-1 bestaan tegenstrijdige gegevens. Williams *et al.* (2004) beschrijven een werkzame concentratie vergelijkbaar met deze van penciclovir *in vitro* en zien een potentiële toepassing van het product bij de kat. Nassise *et al.* (1989) daarentegen vermelden een zes maal lagere werkzaamheid van het product *in vitro*.

Williams *et al.* (2004) testten tenslotte de *in vitro* werkzaamheid van het thymidineanaloog trifluorothymidine maar dit product bleek niet zo werkzaam te zijn tegen FHV-1.

#### *Analogen van adenosine: vidarabine, (S)-9-(3-hydroxy)-2-phosphonylmethoxypropyl*

In een vergelijkende *in vitro* studie van Nasisse *et al.* (1989) bleek vidarabine minder effectief tegen FHV-1 dan idoxuridine en trifluridine maar significant effectiever dan acyclovir. De 3% zalf (Vira-A®) wordt door katten goed verdragen. Deze zalf is als magistrale bereiding te verkrijgen bij bepaalde apothekers. In ideale omstandigheden zou de zalf elke 3 uur aangebracht dienen te worden, maar voor het comfort van zowel de eigenaar als de kat volstaat een 4 tot 5 maal daagse toediening gedurende 21 dagen (Stiles, 2000; Galle, 2004).

(S)-9-(3-hydroxy)-2-fosfonylmethoxypropyl of HPMPA had niet alleen een betere werkzaamheid dan ACV maar was daarenboven actief aan een twee maal lagere concentratie dan penciclovir en bromovinyldeoxyuridine, zoals beschreven in een *in vitro* studie van Williams *et al.* (2004).

#### *Analogen van cytidine: cidofovir*

In een *in vitro* onderzoek toonde men aan dat de effectiviteit van cidofovir vergelijkbaar is met die van penciclovir en ongeveer het dubbele van die van idoxuridine (Maggs en Clarke, 2004). Sandmeyer *et al.* (2005a) testten de effectiviteit van cidofovir tegen een FHV-1-infectie in culturen van feliene corneaeptheelcellen. Met concentraties van 0,05 en 0,02 mg/ml werden de cytopathische veranderingen veroorzaakt door FHV-1 tegengegaan en werd de virusvermeerdering geremd. Cidofovir vertoonde echter schadelijke effecten op de cultuur van corneacellen.

Gegevens over de werkzaamheid van cidofovir bij katten ontbreken nog. Cidofovir heeft een lange halfwaardetijd (48 uur), wat garant kan staan voor een langdurig antiviraal effect. Voor de kat zou dit betekenen dat er minder frequent medicatie moet toegediend worden en dit betekent minder stress voor het dier (Maggs en Clarke, 2004).

### **Niet-nucleoside analogen**

#### *Foscarnet*

In tegenstelling tot de nucleoside analogen steunt het werkingsmechanisme van foscarnet op een directe inhibitie van viraal DNA-polymerase door binding ter hoogte van de pyrofosfaatbindingsplaats van dat enzym. Tot op heden kon men in geen enkel *in vitro* onderzoek relevante antivirale activiteit tegen FHV-1 aantonen (Galle, 2004; Maggs en Clarke, 2004).

#### *L-lysine*

L-lysine is een aminozuur dat de virusvermenigvuldiging zou remmen door het onttrekken van het aminozuur arginine. Arginine maakt een aanzienlijk deel uit van de kapsiedproteïnen die het centrale DNA van FHV-1 omgeven (Stiles *et al.*, 2002). Over het exacte werkingsmechanisme bestaan verschillende hypothesen, zoals competitie tussen arginine en een overdaad aan lysine voor een gemeenschappelijk intracellulair transportsysteem, afbraak van arginine door een lysinegeïnduceerd arginase en/of competitie voor een gemeenschappelijk intestinaal transport (Galle, 2004).

Maggs *et al.* (2000) toonden aan dat hoge lysineconcentraties de *in vitro* vermeerdering van FHV-1 inhiberen, maar dan enkel in media die weinig arginine bevatten. Dit leek verontrustend aangezien katten zeer gevoelig zijn voor argininetekort. Tijdens een later *in vivo* onderzoek van Stiles *et al.* (2002) en Maggs *et al.* (2003) vertoonden echter geen van de katten die behandeld werden met L-lysine enige van hogervermelde symptomen. De plasmaspiegels van arginine verschilden bovendien niet significant tussen de met lysine behandelde en de met een placebo behandelde groep. Er bleek een duidelijke activiteit van L-lysine tegen FHV-1 bij katten. In een studie van Maggs *et al.* (2000) bleken de katten die oraal behandeld werden met L-lysine minder ernstige conjunctivitis te ontwikkelen dan deze uit de placebogroep. Het tijdsverloop tot volledig herstel verschilde echter niet significant tussen beide groepen. In een meer recente studie

van Maggs *et al.* (2003) werden latent FHV-1-geïnfecteerd katten dagelijks behandeld met L-lysine. Dit resulteerde in verminderde virusexcretie wanneer een reactivatie werd geïnduceerd met stress door verandering van omgeving maar niet wanneer een reactivatie werd geïnduceerd met corticosteroïden.

L-lysine is beschikbaar in de vorm van tabletten van 500 mg voor oraal gebruik. De toe te dienen dosis varieert tussen 250 en 500 mg 1 of 2 maal daags.

### *Bovien lactoferrine*

Lactoferrine is een ijzerbindend glycoproteïne geproduceerd door mucosale epitheelcellen en neutrofielen tijdens een infectie. Het wordt gesecreteerd in speeksel, traanvocht, semen, vaginaal vocht, gewrichtsvocht en in hoge concentraties in melk en colostrum. Het maakt deel uit van de aspecifieke mucosale immuniteit en bezit immunomodulerende, antibacteriële, antimycotische, antiprotozoaire en antivirale eigenschappen (Larkins, 2005). Lactoferrine inhibeert de virale vermeerderingscyclus op het niveau van de adhesie aan de gastheercel door in competitie te treden voor cellulaire receptoren.

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de *in vitro* effecten van bovien lactoferrine tegen FHV-1 na te gaan (Beaumont *et al.*, 2003). Zoals op basis van het werkingsmechanisme kon verwacht worden, kon enkel een goede remming van de virale vermeerdering vastgesteld worden indien lactoferrine toegevoegd werd vóór of tijdens de virale absorptie aan het celoppervlak en niet erna. Een dosis-responsrelatie kon niet aangetoond worden met een twintigvoudige variatie in lactoferrineconcentratie (van 0,5 tot 10 mg/ml). Dit wijst volgens de onderzoekers op een uitzonderlijke gevoeligheid van FHV-1 voor lactoferrine. Bijkomende voordelen van lactoferrine zijn de potentiële immunomodulerende effecten, de vlotte beschikbaarheid, de lage kosten en de zeer lage cytotoxiciteit. Aldus zou bovien lactoferrine een waardevol product kunnen zijn voor de preventie en/of de vroege behandeling van FHV-1-infecties bij de kat.

## **Immunomodulatoren**

### *Interferonen*

Interferonen (IFN) zijn cytokinen met een glycoproteïnenbasis die deel uitmaken van de aspecifieke immuniteit van zoogdieren. Ze beschikken over antivirale, antiproliferatieve (antitumorale) en immu-

nomodulerende eigenschappen (Kruth, 1998; Truyen *et al.*, 2002).

Truyen *et al.* (2002) testten de werkzaamheid van recombinant felien IFN- (Virbagen®Omega) tegen FHV-1 *in vitro* en toonden een significante daling van de virustiter aan. Voor de toepassing bij de kat raadt Bouhanna (2004) een lokale toediening in het oog aan teneinde een maximale antivirale activiteit te bekomen. Virbagen®Omega verdund tot 0,5 miljoen IE/ml, dient 5 maal daags gedurende 10 dagen in het oog gedruppeld te worden.

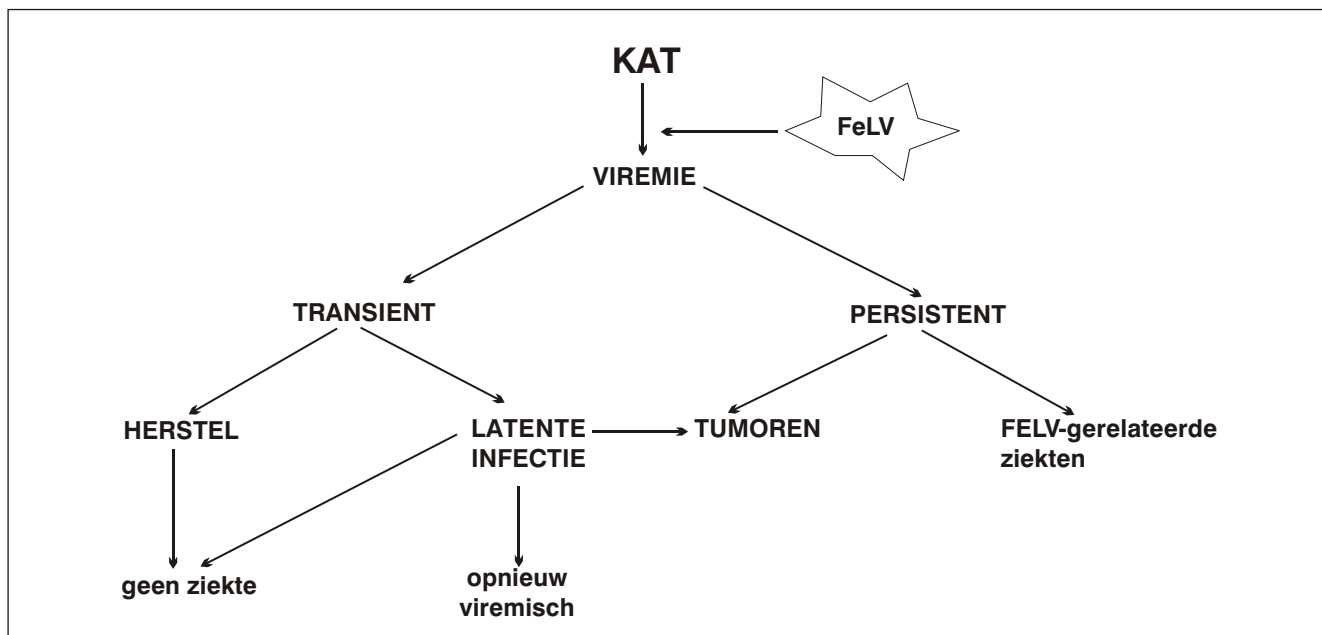
Sandmeyer *et al.* (2005b) bestudeerden de effecten van IFN- op feliene corneaepitheelcellen geïnfecteerd met FHV-1. Zij zagen een significante afname van cytopathische veranderingen veroorzaakt door FHV-1 en van de virustiters bij een concentratie van 10<sup>5</sup> IE/ml. Het product bleek aan deze concentratie bovendien niet cytotoxisch te zijn.

Het praktische behandelingsschema voor FHV-1 voorgesteld door Stiles (2000) en gebaseerd op het behandelingsschema voor FeLV (Weiss *et al.*, 1991), bestaat uit een orale dosis van 30 IE per dag voorgeschreven gedurende 7 dagen, gevolgd door 7 dagen zonder medicatie. Hiervoor kan recombinant humaan IFN- (Roferon-A®, Intron-A®) gebruikt worden. De behandeling dient herhaald te worden totdat de dieren geen enkel klinisch symptoom meer vertonen en mag herbegonnen worden als er opnieuw symptomen zouden optreden.

Naar analogie van herpeskeratitis bij de mens zou een topicale toediening van IFN- in de ogen van een aangetaste kat als alternatief kunnen dienen (dosis van 25-50 IE/ml in zoutoplossing) en dit meerdere malen per dag. Daarover zijn echter nog geen klinische gegevens bij katten beschikbaar.

## **FELIENE IMMUNODEFICIËNTIEVIRUS**

Het feliene immunodeficiëntievirus (FIV) behoort tot de familie van de *Retroviridae*, genus *Lentivirus*. Katten worden besmet door inoculatie van virusbevattend speeksel in bijtwonden. Vervolgens vindt virusvermeerdering plaats in de lokale lymfeknopen. Via een celgeassocieerde viremie bereikt het virus de overige lymfeknopen, de milt, het rode beenmerg, de hersenen (Hartmann, 1998) en de speekselklieren als secundaire vermenigvuldigingsplaatsen. Dit veroorzaakt destructie van de targetcellen, met als voornaamste de CD4<sup>+</sup> T-lymfocyten (T-helpercellen). Dit alles resulteert in een geleidelijk toenemende immunosuppressie. De incubatieperiode duurt meerdere ja-



**Figuur 2.** Verloop van een FeLV-infectie (naar Hartmann en Kraft, 1994).

ren zodat merkbare ziekte tekens vaak slechts op de leeftijd van 6 jaar of ouder tot uiting komen. Het beeld is dat van een chronische, slepende aandoening met progressieve en irreversibele aftakeling. Een overzicht van het verloop van een FeLV-infectie wordt weergegeven in Figuur 2. Verschillende cruciale stappen uit de FIV-vermeerderingscyclus kunnen het doelwit vormen van geneesmiddelen. Geen van de huidige beschreven therapieën is echter in staat het virus volledig te elimineren uit het lichaam. Geïnfecteerde katten blijven bijgevolg potentiële besmettingsbronnen. Ondanks de eventuele verbetering van de klinische toestand blijft de prognose op lange termijn slecht.

### Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitoren (NRTI's) zijn nucleoside analogen die ingrijpen op het niveau van de omzetting van viraal RNA in proviraal DNA door middel van het virale enzym reverse transcriptase. Na incorporatie in de in opbouw zijnde virale DNA-streng verhinderen deze licht gewijzigde moleculen de aanhechting van een volgend nucleotide. Dit leidt tot een premature beëindiging van de streng en een effectieve inhibitie van verdere virusvermeerdering (Zapor *et al.*, 2004).

#### Zidovudine, abacavir en lamivudine

Zidovudine of azidothymidine (AZT) (Retrovir®) inhibeert de FIV-vermeerdering *in vitro* en *in vivo*, verbetert de immunologische en klinische toestand en de levenskwaliteit van FIV-geïnfecteerde katten en

verlengt hun levensverwachting (Egberink *et al.*, 1991; Hartmann, 1998). Dit werd duidelijk geïllustreerd in een klinische proef met natuurlijk geïnfecteerde katten. Een behandeling met AZT (5 mg/kg subcutaan elke 12 uur gedurende 3 weken) was geassocieerd met een verbetering van stomatitis, conjunctivitis, alopecie en immunologische status. In een onderzoek met chronisch geïnfecteerde katten bleek AZT echter niet in staat te zijn de hoeveelheid virus te reduceren. Een tijdelijke verbetering van de klinische toestand en de CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio trad wel op (Hartmann *et al.*, 1992; Hart en Nolte, 1995).

In tegenstelling tot in bovenstaande studies vonden Smyth *et al.* (1994) geen effect van een AZT-behandeling, zelfs niet bij gebruik van hogere en multiple doseringen. Een mogelijke verklaring voor deze tegenstrijdigheid kan gevonden worden in de verschillen in gevoeligheid van FIV ten opzichte van NRTI's in de verschillende infectiestadia (Zhang *et al.*, 2004).

Een behandeling met AZT kan gepaard gaan met anemie en neutropenie (Hartmann *et al.*, 1992; Zhang *et al.*, 2004), daarom wordt een regelmatige opvolging van de hematocriet en de witte bloedcellen aangeraden.

Bisset *et al.* (2002) onderzochten de werkzaamheid van AZT in combinatie met abacavir (ABC of Zia-gen®) en lamivudine (3TC, Epivir® of Zeffix®) *in vitro*. AZT, 3TC en ABC inhibeerden elk op effectieve wijze de virusvermeerdering. In combinatie vertoonden zij een duidelijk synergetisch effect. Gelijkaardige resultaten werden bekomen door Arai *et al.* (2002).

Een bijkomend voordeel van een dergelijke combinatie therapie is dat bij het eventuele optreden van een mutatie die resistentie opwekt tegen één component, de resterende componenten nog steeds zorgen voor een voldoende antivirale werkzaamheid (Boucher *et al.*, 1993).

Arai *et al.* (2002) evalueerden de werkzaamheid van AZT/3TC tegen FIV-infectie bij katten. Verschillende groepen van SPF-katten kregen 150 mg/kg AZT/3TC toegediend per dag beginnende vanaf 3 dagen vóór, gelijktijdig met of 2 weken na de inoculatie met FIV. De behandeling werd voortgezet gedurende 8 of 11 weken. De meeste katten behandeld vóór of tijdens de inoculatie vertoonden een significante vertraging van de seroconversie en een onderdrukking van de virusvermeerdering in vergelijking met de seroconversie en virusvermeerdering in de controlegroep die met placebo's behandeld werd. AZT/3TC reduceren aldus het aanslaan van de infectie en de seroconversie. Bovendien werkt de behandeling op dat moment synchroon met het immuunsysteem; er worden initieel minder lymfocyten vernietigd en dit geeft het immuunsysteem de tijd om de infectie effectiever te controleren. Het stopzetten van de behandeling veroorzaakt een snelle toename van de hoeveelheid virus (Arai *et al.*, 2002).

Wanneer Arai *et al.* (2002) chronisch geïnfecteerde katten 2 maal per dag behandelden met 20 mg/kg, dan kon geen daling van de hoeveelheid virus noch een toename van CD4<sup>+</sup>-lymfocyten waargenomen worden. Bovendien vertoonden de chronisch geïnfecteerde katten duidelijk ernstigere neveneffecten als gevolg van de behandeling dan de acuut geïnfecteerde dieren. Een praktische toepassing van AZT/3TC bij chronisch geïnfecteerde katten is dus niet aangewezen.

### Stampidine

Stampidine is een recent ontwikkeld derivaat van stavudine (d4T of Zerit®). Een onderzoek uitgevoerd door Uckun *et al.* (2003) bij chronisch geïnfecteerde katten toonde aan dat een behandeling gedurende vier weken met gelatinecapsules van 25 tot 100 mg/kg 2 maal per dag resulteerde in een duidelijke therapeutische respons. Er werden een voorbijgaande significante daling in de hoeveelheid virus en een toename van absolute aantallen CD4<sup>+</sup>-lymfocyten waargenomen bij 7 van de 9 behandelde dieren, daar waar geen enkele therapeutische repons werd waargenomen bij de 3 katten die met placebo's behandeld werden. Het product werd bovendien goed verdragen. Stampidine zou

dus een interessante kandidaat kunnen zijn voor de behandeling van een FIV-infectie.

### 9-(2-fosfonomethoxyethyl)adenine (PMEA) en derivaten

De werkzaamheid van PMEA tegen FIV-1-infectie werd reeds duidelijk aangetoond. Zo vonden Egberink *et al.* (1990) dat PMEA aan een dosis van 20, 5 of 2 mg/kg per dag een dosisafhankelijke onderdrukking van FIV-vermeerdering teweegbrengt. Seropositieve katten met symptomen van opportunistische infecties reageerden klinisch positief op een dosis van 5 mg/kg per dag. Wel traden recidieven op na het stopzetten van de behandeling. Profylactisch gebruik van PMEA 24 uur vóór virusinoculatie kon een infectie niet verhinderen maar onderdrukte aanzienlijk FIV-vermeerdering (Philpott *et al.*, 1992).

Een belangrijk nadeel van het gebruik van PMEA bij katten is het optreden van ernstige nevenwerkingen, waaronder anemie. Vahlenkamp *et al.* (1995) vergeleken daarom de werkzaamheid en toxiciteit van PMEA met zijn derivaat (R)-PMPDAP. Experimenteel geïnfecteerde, asymptomatische katten kregen 3 keer per week gedurende 6 weken een subcutane dosis van 20 mg PMEA of (R)-PMPDAP per kg lichaamsgewicht. Een met placebo's behandelde groep werd in het onderzoek opgenomen als controlegroep. Terwijl de virale RNA-concentratie in het plasma niet veranderde in de PMEA- en met placebo's behandelde groepen, nam zij af bij drie van de vier katten die (R)-PMPDAP ontvingen. Daarenboven werd anemie enkel waargenomen in de PMEA-behandelde groep. Hieruit werd besloten dat (R)-PMPDAP een krachtiger en veiliger inhibitor van FIV-vermeerdering is.

Hartmann *et al.* (1998a) vergeleken PMEA met het derivaat FPMPA bij natuurlijk geïnfecteerde katten. Beide moleculen bleken effectief in het verbeteren van klinische parameters en van relatieve en absolute aantallen CD4<sup>+</sup>-lymfocyten. Bovendien veroorzaakten ze een afname van proviraal DNA. Net als voor (R)-PMPDAP werden geen hematologische neveneffecten, zoals anemie, waargenomen bij het gebruik van FPMPA.

### Quinolonedderivaten

De groep van de quinolonedderivaten, waartoe de fluoroquinolonen behoren, staat reeds lang bekend voor zijn uitstekende antibacteriële eigenschappen. Recent werd aan deze moleculen ook antivirale, antitumorale en anti-malaria activiteit toegeschreven. Kashiwase *et al.* (2000) onderzochten de anti-FIV-activiteiten van

verschillende 8-difluoromethoxy-4-quinolonederivaten in vitro. Zij toonden aan dat FIV-vermeerdering in chronisch geïnfecteerde cellen onderdrukt werd met concentraties die niet cytotoxisch bleken. De precieze doelwitmoleculen en de werkingswijze van de anti-FIV-quinolonederivaten zijn echter nog niet opgehelderd.

## Immunomodulatoren

### Interferonen

Voor de algemene eigenschappen van IFN wordt verwezen naar het hoofdstuk over het feliene herpesvirus. Wat betreft hun toepassing voor FIV maakt een klinische proef melding van een significante afname van de ziektesymptomen en mortaliteit gedurende de eerste vier maanden na een behandeling met IFN-gepaard gaande met verbeterde levenskwaliteit (de Mari *et al.*, 2004). Het al dan niet persisteren van een eventuele anemie bleek een belangrijke prognostische factor. Katten die nog steeds anemisch waren of anemisch geworden waren 14 dagen na het begin van de behandeling, reageerden slecht. Terminaal zieke katten en katten met tumoren (lymfoma's) werden niet opgenomen in de studie wegens de gereserveerde prognose op korte termijn.

Het voorgeschreven behandelingsprotocol met IFN onder de vorm van Virbagen® Omega omvat een reeks van subcutane injecties van 1 miljoen IE / kg per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. De kostprijs voor de eigenaar komt neer op ongeveer 150 euro. Er wordt aangeraden om de behandeling nog tweemaal te herhalen: éénmaal 2 weken en éénmaal 2 maanden na de toediening van de eerste reeks. Het gebruik van supplementaire ondersteunende middelen, zoals antibiotica, rehydratatievloeistoffen, vitamines en NSAID's, verbetert de prognose. Ongewenste effecten die soms waargenomen worden, zijn hyperthermie enkele uren na de injectie, braken, en specifiek bij katten een milde diarree en vermoeidheid gedurende de behandeling.

### Dehydro-epiandrosterone (DHEA) en 16 -bromo-epiandrosterone (epiBr)

DHEA, een bijniersteroid, is in staat om FIV-vermeerdering in chronisch geïnfecteerde cellen in vitro te inhiberen (Bradley *et al.*, 1995). EpiBr is een synthetisch derivaat van DHEA. Pedersen *et al.* (2003) onderzochten het effect van epiBr op de acute fase van een FIV-infectie bij laboratoriumkatten. Een dosis van 10 mg/kg werd gedurende 5 opeenvolgende dagen van week 0, 4, 8, 12 en 16 subcutaan geïnjecteerd.

Initieel kwam het bij de behandelde katten tot een vroegde viremie in vergelijking met de katten van de controlegroep. Vervolgens nam de hoeveelheid virus bij de behandelde katten af tot een significant lager niveau dan bij de niet-behandelde dieren. Het aantal CD8<sup>+</sup>-lymfocyten nam toe maar er werd geen positief effect waargenomen op het aantal CD4<sup>+</sup>-cellen. Er trad een duidelijke verbetering op in de IL-12-niveaus en bijgevolg in de verstoorde Th1-cytokinerespons. Opmerkelijk in de met epiBr behandelde groep was de hogere FIV-specifieke antistoffentiter, wat suggereert dat epiBr de specifieke antivirale immuniteit stimuleert in de acute fase.

## HET FELIENE LEUKEMIEVIRUS

Het feliene leukemievirus (FeLV) behoort tot de familie van de *Retroviridae*, genus *Gammaretrovirus*. Na oculaire, orale of oronasale infectie, treedt een primaire virusvermeerdering op ter hoogte van lymfoïd weefsel van de orofaryngeale regio. Van daaruit wordt het virus via de bloedbaan getransporteerd naar de inwendige lymfeknopen, de milt en het lymfoïd weefsel van darmen en bronchi waar een secundaire vermenigvuldiging in B- en T-lymfocyten plaatsvindt. Via een secundaire viremie wordt het rode beenmerg bereikt met een uitgebreide vermenigvuldiging in hematopoëtische precursorcellen en een spreiding doorheen het lichaam in leukocyten en trombocyten. Langs deze weg worden de epithelia van speekselklieren, ademhalingsstelsel, darmcrypten, blaas, nieren en melkklieren bereikt. Of een infectie al dan niet aanslaat, wordt bepaald door de efficiëntie van de vroege immuunrespons (Hartmann en Kraft, 1994). Indien deze ontoereikend is, zoals bijvoorbeeld bij jonge dieren, dan kan niet verhinderd worden dat het rode beenmerg geïnfecteerd wordt (Cox, 1992). Dit geeft aanleiding tot het ontstaan van een persisterende viremie of latentie van FeLV als provirus in het beenmerg of in de lymfeknopen. Persisterend viremische katten kunnen na een latentietijd van meerdere maanden FeLV-gerelateerde ziektebeelden ontwikkelen, waaronder het immunodeficiëntiesyndroom of FeLV-FAIDS en de lymfoïde tumoren het meest bekend zijn. FeLV brengt een breed en atypisch ziektebeeld te weeg. Symptomen die kunnen optreden, zijn depressie, anorexie, ernstig gewichtsverlies, anemische mucosae en bijkomend de symptomen van één of meerdere superinfecties veelal gevolgd door sterfte.

De huidige behandelingsstrategieën spitsen zich hoofdzakelijk toe op een versterking van het immuunsysteem

door middel van immunomodulators. De weinige antiretrovirale middelen die reeds uitgetest werden voor de behandeling van FeLV, blijken vooral effectief indien ze zeer vroeg tijdens de infectie toegediend kunnen worden.

### Nucleoside reverse transcriptase inhibitoren

#### AZT

In *in vitro* studies werd aangetoond dat AZT de vermeerdering van FeLV kon inhiberen. Het antivirale effect kon met 25 tot 30% verhoogd worden door gelijktijdig IFN- $\gamma$  toe te dienen (Hoover *et al.*, 1990; Zeidner *et al.*, 1990). Een gelijkaardig fenomeen werd waargenomen *in vivo*. De behandeling van experimenteel geïnfecteerde katten met een combinatie van AZT en IFN- $\gamma$  resulteerde bij de meeste dieren in een beëindiging van de infectie en het uitblijven van persisterende antigenemie en ziekte (Hoover *et al.*, 1990; Zeidner *et al.*, 1990).

Hartmann *et al.* (1992) bestudeerden het effect van AZT bij FeLV-seropositieve katten met klinische symptomen. Er werden een significante afname van de antigenemie vastgesteld evenals een verbetering van bestaande stomatitisletsels, maar er traden geen veranderingen op in de algemene klinische toestand van de katten.

#### PMEA

Ook PMEABleek in staat om de vermeerdering van FeLV *in vitro* te inhiberen (Hoover en Mullins, 1991) en om *in vivo* persisterende antigenemie en klinische symptomen tegen te gaan (Hoover en Mullins, 1991; Hartmann *et al.*, 1992). Het effect van PMEABij katten bleek zelfs groter dan het effect na een behandeling met AZT. Hoover en Mullins (1991) konden geen toxisch effect aantonen van de werkzame concentratie PMEABij katten. Hartmann en collega's (1992) daarentegen maakten melding van hematologische bijwerkingen die meer uitgesproken zijn dan bij de behandeling met AZT.

### Immunomodulators

#### Acemannan

Acemannan is een complex polysaccharide gewonnen uit de plant *Aloë vera* dat immunostimulerende en antitumorale eigenschappen bezit. Terminaal zieke FeLV-positieve katten die 6 weken intraperitoneaal behandeld werden met 2 mg/kg per week, vertoonden

een toegenomen eetlust, een afname van sepsis, een gestegen hematocriet en een normalisatie van het aantal leukocyten en lymfocyten (Sheets, 1991).

#### *Propionibacterium acnes*

Geïnactiverde *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)-bacteriën worden reeds jaren ingezet als krachtige immuunstimulantia. Tizard (1991) beschreef een studie waarbij klinisch aangetaste katten behandeld werden met 2 intraveneuze injecties (0,5 ml) *P. acnes* per week gedurende 2 weken, gevolgd door 1 injectie per week gedurende 20 weken of tot het dier FeLV-negatief getest werd. Bijna de helft van de katten vertoonde een duidelijke verbetering van de klinische toestand en twee van de negen katten werden FeLV-negatief bevonden. De hematologische waarden vertoonden een tendens naar normalisatie, wat in de niet-behandelde controlegroep niet zo zeer het geval was. Op FeLV-geassocieerde tumoren bleek *P. acnes* geen effect te hebben.

#### Stafylokokkenproteïne A

Stafylokokkenproteïne A (SPA) is een component van de celwand van *S. aureus*. Het bindt immunoglobulinen, induceert IFN-productie en mitose van lymfocyten (Tizard, 1991) en beschikt over antitumorale eigenschappen (McCaw *et al.*, 2001).

De toediening van 20 mg SPA/kg per week gedurende 8 weken aan gezonde, viremische katten resulteerde in proliferatie van granulocytenprecursoren in het beenmerg. De toediening had echter geen waarneembaar effect op de viremie (Tizard, 1991). In een meer recente studie van McCaw *et al.* (2001), waarin met placebo's behandeld werd, wordt het verloop beschreven van een 10 weken durende behandeling van FeLV-positieve huiskatten met SPA langs intraperitoneale weg. Ondanks het feit dat er geen effect werd waargenomen op objectieve klinische en hematologische parameters, leken meer katten uit de met SPA behandelde groep een verbeterde gezondheid te hebben (deze vaststelling is gebaseerd op de waarnemingen van de eigenaar) en leek de gemiddelde levensduur langer dan voor katten uit de met placebo's behandelde groep.

#### Baypamun®

Baypamun® wordt omschreven als een zogenaamde paramuniteitsinduceerder. Het begrip paramuniteit omvat een toestand van snel optredende, aspecifieke afweer tegen verschillende infecties en antigenen (Glitz, 2002) en kan dus geïnterpreteerd worden als



**Tabel 1. Praktische toepassing van antivirale middelen voor de behandeling van rhinotracheïtisvirus-, immunodeficiëntievirus- en leukemievirusinfecties bij de kat.**

Virus	Antiviraal middel	Toediening	Dosering	Opmerkingen
FHV-1	idoxuridine	topicaal in het oog	1 druppel 0,1% oplossing, 4 tot 6x / dag gedurende 21 dagen	oplossing mag door apothekers afgeleverd worden als magistrale bereiding
	trifluridine	topicaal in het oog	1 druppel 1% oplossing, 4 tot 6x / dag gedurende 21 dagen	oplossing mag door apothekers afgeleverd worden als magistrale bereiding; kan een lichte tot erge irritatie van conjunctiva en cor- nea veroorzaken
	vidarabine	topicaal in het oog	3% zalf, 4 tot 5x / dag gedurende 21 dagen	zalf mag door apothekers afgeleverd worden als magistrale bereiding
	L-lysine	oraal	halve tot hele tablet van 500 mg, 1 tot 2x / dag	commercieel beschikbaar als voedingssupplement
	rec. felien IFN- (Virbagen®Omega)	topicaal in het oog	oplossing van 0.5 miljoen IE/ml, 5x / dag gedurende 10 dagen	commercieel beschikbaar
	rec. humaan IFN- (Roferon-A®, Intron-A®)	oraal	30 IE / dag gedurende 7 dagen, 7 dagen zonder behandeling	commercieel beschikbaar (humaan); behandeling herhalen tot klinische symptomen verdwenen zijn; behandeling mag herbegonnen worden bij recidieven
FIV	zidovudine of azidothymidine (Retrovir®)	subcutaan	5 mg/kg elke 12 uur gedu- rende 3 weken	commercieel beschikbaar (humaan); verschillen in gevoeligheid van FIV voor het medicament afhankelijk van het infectiestadium; kan anemie en neutropenie veroorzaken
	rec. felien IFN- (Virbagen®Omega)	subcutaan	1 miljoen IE / kg per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen	commercieel beschikbaar; behandeling herhalen 2 weken en 2 maanden na toediening van de eerste; kan hyperthermie, braken, milde diarree en vermoeidheid veroorzaken
FeLV	<i>Propionibacterium acnes</i> (ImmunoRegulin®)	intraveneus	2-4 injecties per week ge- durende 2 weken, gevolgd door 1 injectie per week gedurende 20 weken of tot FeLV-negatief getest	immunomodulator; commercieel beschikbaar

Rec.: Recombinant

voor en naast ("para") de specifieke immunisering (Hartmann *et al.*, 1998b). Het werkzame bestanddeel van Baypamun<sup>®</sup> is geïnactiveerd *Parapox ovis* virus, dat de proliferatie van lymfocyten, een toegenomen fagocytose, de activering van "natural killer" cellen en de vrijstelling van cytokinen, zoals IFN- $\alpha$  en - $\gamma$ , interleukinen en TNF kan induceren (Glitz, 2002).

De berichtgeving over de werkzaamheid van Baypamun<sup>®</sup> bij FeLV-positieve katten is tegenstrijdig. Mayr en Hörber (1992) beweerden dat zij alle FeLV-geïnfecteerde katten genazen van viremie na herhaalde paramunisering. Deze studie omvatte 25 gezonde, FeLV-positieve dieren en 39 zieke, FeLV-positieve dieren. Na 3 tot 5 weken werden 100 % van de gezonde en 87 % van de zieke dieren negatief bevonden in een ELISA. Na 6 tot 7 weken werden alle katten negatief bevonden. In een dubbelblindstudie waarbij met placebo's behandeld werd en waarin de effectiviteit van Baypamun<sup>®</sup> getest werd bij 120 natuurlijk geïnfecteerde katten aan een dosis van 1 ml per kat gedurende 7 weken, konden echter geen statistisch significante verschillen aangetoond worden, noch in klinische noch in virologische parameters tussen de behandelde groep en de placebogroep (Block *et al.*, 1997). Een ommekeer naar de FeLV-negatieve status trad op bij 11,7% van de met Baypamun<sup>®</sup> behandelde en bij 6,7% van de met placebo behandelde dieren. De katten waren echter jonger dan 1 jaar en vertoonden nog geen ziekte-tekens zodat zij zich mogelijk in een staat van voorbijgaande viremie bevonden (Hartmann *et al.*, 1999).

#### Interferon-

Recombinant humaan interferon- $\alpha$  is lange tijd een veel gebruikt middel geweest in de strijd tegen FeLV (Cummins *et al.*, 1988). Weiss *et al.* (1991) beschreven een gunstig effect van IFN- $\alpha$  dat zich onder andere uitte in een langere gemiddelde overlevingsduur, een afname van circulerende FeLV-antigenen, een klinische verbetering en een normalisatie van de hematocriet. Hoge doses gaven duidelijk minder resultaat dan lage doses daar de werking van IFN door de opbouw van antistoffen tenietgedaan werd. Bovendien veroorzaakten hoge doses ongewenste neveneffecten, zoals griepachtige symptomen (Kölbl *et al.*, 2000). Het praktische behandelings-schema beschreven door Weiss *et al.* (1991) is 30 IE per kat (verdund tot 1 ml) oraal 1 keer per dag gedurende 7 dagen, gevolgd door een week zonder medicatie. De behandeling wordt voortgezet tot de kat klinisch normaal beschouwd wordt en mag opnieuw gestart worden bij recidieven. De meeste katten blijven echter FeLV-positief.

Kölbl *et al.* (2000) voerden een klinische studie uit naar het effect van een langdurige, perorale IFN- $\alpha$  behandeling (rhIFN- $\alpha$  Roferon<sup>®</sup>) bij persisterend viremische katten. Ze maakten daarbij gebruik van het behandelings-schema beschreven door Weiss *et al.* (1991). Alle 24 katten bleven ondanks de wekenlange behandeling viremissch. In tegenstelling tot de studie van Weiss *et al.* (1991) werd bovendien geen verbetering van de klinische symptomen en van de bloedwaarden waargenomen, noch een positieve invloed op de beenmergdepressie en de daaruit resulterende anemie.

Deze tegenstrijdige resultaten leiden ertoe dat er geen eenduidig oordeel kan gegeven worden over het al dan niet nuttig zijn van een Roferon<sup>®</sup> therapie in de behandeling van een FeLV-infectie.

#### CONCLUSIE

Vele geneesmiddelen die met succes toegepast worden bij de mens, bevinden zich wat de kat betreft nog in het experimentele stadium. Daardoor is het huidige aanbod van veterinaire beschikbare, antivirale producten beperkt, vooral voor de behandeling van het immunodeficiëntievirus en het leukemievirus. Tabel 1 geeft een overzicht van het beperkt aantal producten dat op dit moment een directe praktische toepassing kent bij de kat. Daarnaast zal de praktijkdierenarts vooral beroep moeten doen op een symptomatische en ondersteunende behandeling.

Ondanks alle beperkingen en de (nog) hoge kostprijs, die tot op heden aan de basis liggen van een relatief kleine afzetmarkt van de antivirale producten, blijkt er een toenemende vraag van eigenaars te bestaan naar een meer gerichte en efficiënte antivirale therapie voor hun huisdier. Verder onderzoek naar de toepassing van antivirale producten bij de kat is dan ook zeker aangewezen.

#### LITERATUUR

- Arai M., Earl D.D., Yamamoto J.K. (2002). Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 85, 189-204.
- Beaumont S.L., Maggs D.J., Clarke H.E. (2003). Effects of bovine lactoferrin on in vitro replication of feline herpesvirus. *Veterinary Ophthalmology* 6, 245-250.
- Bisset L.R., Lutz H., Böni J., Hofmann-Lehmann R., Lüthy R., Schüpbach J. (2002). Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Research* 53, 35-45.

- Bittle J.L., Peckham J.C. (1971). Genital infection induced by feline rhinotracheitis virus and effects on newborn kittens. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 158, 927-928.
- Block A., Hartmann K., Lutz H., Kraft W. (1997). Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie über die Wirksamkeit eines Paramunitätsinducers bei natürlich FeLV-infizierten Katzen. *Tierärztliche Praxis* 25, 261-266.
- Boucher C.A., Cammack N., Schipper P., Schuurman R., Rouse P., Wainberg M.A., Cameron J.M. (1993). High-level resistance to (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37, 2231-2234.
- Bouhanna L. (2004). Diagnostic et traitement de l'herpès oculaire chez le chat. *Le Point Vétérinaire* 251, 18-23.
- Bradley W.G., Kraus L.A., Good R.A., Day N.K. (1995). Dehydroepiandrosterone inhibits replication of feline immunodeficiency virus in chronically infected cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 46, 159-168.
- Cox E. (1992). Feline Leukemievirus Infectie: een Overzicht. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 61, 61-67.
- Cummins J.M., Tompkins M.B., Olsen R.G., Tompkins W.A., Lewis M.G. (1988). Oral use of human alpha interferon in cats. *Journal of Biological Response Modifiers* 7, 513-523.
- de Mari K., Maynard L., Sanquer A., Lebreux B., Eun H.-M. (2004). Therapeutic effects of recombinant feline interferon- $\omega$  on feline leukaemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 477-482.
- Egberink H.F., Borst M., Niphuis H., Balzarini J., Neu H., Schellekens H., de Clercq E., Horzinek M., Koolen M. (1990). Suppression of Feline Immunodeficiency Virus Infection in vivo by 9-(2-Phosphonomethoxyethyl)Adenine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, 3087-3091.
- Egberink H.F., Hartmann K., Horzinek M.C. (1991). Chemotherapy of feline immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 1485-1487.
- Galle L.E. (2004). Antiviral therapy for ocular viral disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 639-653.
- Glitz F. (2002). Wirkungen und Einsatzmöglichkeiten eines Immunmodulators (Baypamun<sup>®</sup>) bei Kleintieren und Kaninchen. *Kleintierpraxis* 47, 389-452.
- Hart S., Nolte I. (1995). Long-term treatment of diseased, FIV-seropositive field cats with Azidothymidine (AZT). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 42, 397-409.
- Hartmann K., Donath A., Beer B., Egberink H.F., Horzinek M.C., Lutz H., Hoffmann-Fezer G., Thum I., Thefeld S. (1992). Use of two virustatica (AZT, PMEAs) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 35, 167-175.
- Hartmann K., Kraft W. (1994). FeLV Infection. *Revue de Médecine Vétérinaire* 145, 191-197.
- Hartmann K. (1998). Feline immunodeficiency virus infection: an overview. *The Veterinary Journal* 155, 123-137.
- Hartmann K., Kuffer M., Balzarini J., Naesens L., Goldberg M., Erfle Goebel F.D., De Clercq E., Jindrich J., Holy A., Bischofberger N., Kraft W. (1998a). Efficacy of the acyclic nucleoside phosphonates (S)-9-(3-fluoro-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (FPMPA) and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA) against feline immunodeficiency virus. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirals* 17, 120-128.
- Hartmann K., Block A., Ferk G., Vollmar A., Goldberg M., Lutz H. (1998b). Treatment of feline leukaemia virus-infected cats with paramunity inducer. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 65, 267-275.
- Hartmann K., Block A., Ferk G., Beer B., Vollmar A., Lutz H. (1999). Treatment of feline leukaemia virus (FeLV) infection. *Veterinary Microbiology* 69, 111-113.
- Hoover E.A., Zeidner N.S., Mullins J.I. (1990). Therapy of presymptomatic FeLV-induced immunodeficiency syndrome with AZT in combination with alpha interferon. *Annals of the New York Academy of Sciences* 616, 258-269.
- Hoover E.A., Mullins J.I. (1991). Feline leukemia virus infection and diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 1287-1297.
- Kashiwase H., Katsube T., Kimura T., Nishigaki T., Yamashita M. (2000). 8-Difluoromethoxy-4-quinolone derivatives as anti-feline immunodeficiency virus (FIV) agents: important features for inhibitory activity of FIV replication. *Journal of Veterinary Medical Science* 62, 499-504.
- Kölbl S., Skolek R., Hirt R., Seiser M., Thalhammer J. (2000). Klinische Studie an persistent virämischen Katzen mit FeLV-Infektion nach peroraler Langzeitapplikation von Interferon. *Kleintierpraxis* 45, 493-568.
- Kruth S.A. (1998). Biological Response Modifiers: Interferons, Interleukins, Recombinant Products, Liposomal Products. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 28, 269-295.
- Larkins N. (2005). Potential implications of lactoferrin as a therapeutic agent. *American Journal of Veterinary Research* 66, 739-742.
- Maggs D.J., Collins K.B., Thorne J.G., Nasisse M.P. (2000). Effects of L-lysine on in vitro replication of feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research* 61, 1474-1478.
- Maggs D.J., Nasisse M.P., Kass P.H. (2003). Efficacy of oral supplementation with L-lysine in cats latently infected with feline herpesvirus. *American Journal of Veterinary Research* 64, 37-42.
- Maggs D.J., Clarke H.E. (2004). In vitro efficacy of ganciclovir, cidofovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridine, and acyclovir against feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research* 65, 399-403.
- Mayr B., Hörber D. (1992). Paramunisierung FeLV-positiver Katzen - ein Bericht aus der Praxis. *Kleintierpraxis* 37, 515-518.
- McCaw D.L., Boon G.D., Jergens A.E., Kern M.R., Bowles M.A., Johnson J.C. (2001). Immunomodulation Therapy

- for Feline Leukemia Virus Infection. *Journal of the American Animal Hospital Association* 37, 356-363.
- Nasissse M.P., Guy J.S., Davidson M.G., Sussman W., De Clercq E. (1989). In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir, or bromovinyldeoxyuridine. *American Journal of Veterinary Research* 50, 158-160.
- Nasissse M.P., Dorman D.C., Jamison K.C., Weigler B.J., Hawkins E.C., Stevens J.B. (1997). Effects of valacyclovir in cats infected with feline herpesvirus 1. *American Journal of Veterinary Research* 58, 1141-1144.
- Owens J.G., Nasissse M.P., Tadepalli S.M., Dormans D.C. (1996). Pharmacokinetics of acyclovir in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 19, 488-490.
- Pedersen N.C., North T.W., Rigg R., Reading C., Higgins J., Leutenegger C., Henderson G.L. (2003). 16 $\alpha$ -Bromo-epiandrosterone therapy modulates experimental feline immunodeficiency virus viremia: initial enhancement leading to long-term suppression. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 94, 133-148.
- Philpott M.S., Ebner J.P., Hoover E.A. (1992). Evaluation of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine therapy for feline immunodeficiency virus using a quantitative polymerase chain reaction. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 35, 155-166.
- Rollinson E.A. (1992). Prospects for antiviral chemotherapy in veterinary-medicine: 1. feline virus diseases. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 3, 249-262.
- Sandmeyer L.S., Keller C.B., Bienzle D. (2005a). Effects of cidofovir on cell death and replication of feline herpesvirus-1 in cultured feline corneal epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research* 66, 217-222.
- Sandmeyer L.S., Keller C.B., Bienzle D. (2005b). Effects of interferon- $\alpha$  on cytopathic changes and titers for feline herpesvirus-1 in primary cultures of feline corneal epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research* 66, 210-216.
- Sheets M.A., Unger B.A., Giggelman G.F., Tizard I.R. (1991). Studies of the effect of Acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukemia virus-infected cats. *Molecular Biotherapy* 3, 41-45.
- Smyth N.R., Bennett M., Gaskell R.M., McCracken C.M., Hart C.A., Howe J.L. (1994). Effect of 3'-azido-2',3'-deoxythymidine (AZT) on experimental feline immunodeficiency virus infection in domestic cats. *Research in Veterinary Science* 57, 220-224.
- Stiles J. (2000). Feline Herpesvirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30, 1001-1014.
- Stiles J., Townsend W.M., Rogers Q.R., Krohne S.G. (2002). Effect of oral administration of L-lysine on conjunctivitis caused by feline herpesvirus in cats. *American Journal of Veterinary Research* 63, 99-103.
- Tizard I. (1991). Use of immunomodulators as an aid to clinical management of feline leukemia virus-infected cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 1482-1485.
- Truyen U., Blewaska S., Schultheiss U. (2002). Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von Interferon-Omega (IFN- $\omega$ ) gegen ausgewählte Viren von Hund und Katze. *Der Praktische Tierarzt* 83, 862-865.
- Uckun F.M., Chen C., Samuel P., Pendergrass S., Venkatchalam T.K., Waurzyniak B., Qazi S. (2003). In vivo antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47, 1233-1240.
- Vahlenkamp T.W., De Ronde A., Balzarini J., Naesens L., De Clercq E., van Eijk M.J.T., Horzinek M.C., Egberink H.F. (1995). (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)-2,6-Diaminopurine is a potent inhibitor of feline immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 746-749.
- Van Pelt D.R., Lappin M.R. (1994). Pathogenesis and treatment of feline rhinitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 24, 807-823.
- Weiss R.C. (1989). Synergistic antiviral activities of acyclovir and recombinant human leukocyte (alpha) interferon on feline herpesvirus replication. *American Journal of Veterinary Research* 50, 1672-1677.
- Weiss R.C., Cummins J.M., Richards A.B. (1991). Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 1477-1481.
- Williams D.L., Fitzmaurice T., Lay L., Forster K., Hefford J., Budge C., Blackmore K., Robinson J.C., Field H.F. (2004). Efficacy of antiviral agents in feline herpetic keratitis: results of an in vitro study. *Current Eye Research* 29, 215-218.
- Zapor M.J., Cozza K.L., Wynn G.H., Wortmann G.W., Armstrong S.C. (2004). Antiretrovirals, Part II: Focus on Non-Protease Inhibitor Antiretrovirals (NRTIs, NNRTIs, and Fusion Inhibitors). *Psychosomatics* 45, 524-535.
- Zeidner N.S., Myles M.H., Mathiason-DuBard C.K., Dreitz M.J., Mullins J.I., Hoover E.A. (1990). Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 34, 1749-1756.
- Zhang W., Mauldin J.K., Schmiedt C.W., Brockus C.W., Boudinot F.D., McCrackin Stevenson M.A. (2004). Pharmacokinetics of zidovudine in cats. *American Journal of Veterinary Research* 65, 835-840.