

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Abschlussbericht

Bessere Balance durch neue Therapiekontrolle

aus der gkf-Info 42 | Dezember 2015



Abschlussbericht

Bessere Balance durch neue Therapiekontrolle

Die medikamentelle Therapie des Hyperadrenokortizismus ist ein lebenslanger Balanceakt: Wenn die Dosis des Wirkstoffes Trilostan zu niedrig ist, wirkt die Behandlung nicht ausreichend – ist die Dosis zu hoch, besteht die Gefahr lebensgefährlicher Komplikationen. Aus diesem Grund muss der Therapieerfolg

regelmäßig kontrolliert werden. Bislang geschah das mit dem sogenannten ACTH-Stimulationstest. Doch Astrid Wehner und Beate Zimmermann haben nun an der Ludwig Maximilian Universität München eine neue Methode zur Therapiekontrolle erprobt, die schonender und günstiger ist.



Schütteres Haarkleid bei einem Pudelmix mit Cushing



Weitere Symptome des Cushing bei einem Golden Retriever: Kalziumeinlagerungen in der Haut, Dunkelfärbung der Haut (Hyperpigmentierung) und Stammfettsucht (dicker Bauch)

Beim Hyperadrenokortizismus (Morbus Cushing) produziert die Nebennierenrinde zu viel von dem Hormon Cortisol. Den meisten Menschen ist Cortisol unter der Bezeichnung „Kortison“ und als Wirkstoff in Medikamenten bekannt. Cortisol ist jedoch in erster Linie ein körpereigenes Hormon, das den Organismus in Gefahrensituationen unterstützt, indem es die Bereitstellung von Energie fördert und gleichzeitig Körperfunktionen unterdrückt, die in der akuten Not nur stören würden, wie beispielsweise Entzündungsreaktionen oder das Abwehrsystem. Diese Wirkungen von Cortisol macht man sich in der Medizin therapeutisch zunutze, um Entzündungen, Allergien oder Autoimmunkrankheiten zu lindern.

Das Krankheitsbild des Hyperadrenokortizismus, also der krankhaften Überproduktion an Cortisol, wird auch als Morbus Cushing oder Cushing-Syndrom bezeichnet. Morbus Cushing entwickelt sich meist bei Tieren ab einem Alter von acht Jahren. Hunde mit dem Cushing Syndrom trinken und fressen auffällig mehr als zuvor, infolgedessen scheiden sie deutlich größere Harnmengen aus und nehmen an Gewicht zu. Später kommt es zu Haarausfall, Anfälligkeit für Infektionen und Wundheilungsstörungen. Das Cushing-Syndrom kann darüber hinaus Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) und andere Erkrankungen auslösen. Bei längerem Krankheitsverlauf kommt es zu Muskelschwund bei gleichzeitiger Fettanlagerung am Bauch.



Entzündungen infolge der Kalziumeinlagerung in der Haut bei einer Englischen Bulldogge.

Ursache gutartiger Tumor

Beim gesunden Hund reguliert die Hirnanhangdrüse (Hypophyse) die Bildung von Cortisol. Besteht Bedarf an dem Stresshormon, schüttet die Hypophyse Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) aus, das die Cortisol-Produktion in der Nebennierenrinde stimuliert. Wenn genügend oder zu viel Cortisol im Körper zirkuliert, stellt die Hypophyse die Ausschüttung von ACTH ein. Ohne das stimulierende ACTH drosselt die Nebennierenrinde die Bildung von Cortisol und der Cortisol-Spiegel im Körper sinkt.

Meist verursacht ein gutartiger Knoten in der Hypophyse den Hyperadrenokortizismus beim Hund. Dieser Tumor schüttet zu viel ACTH aus und führt so zur krankhaften Überproduktion an Cortisol. Nur in 15 bis 20 Prozent der Fälle sind Veränderungen der Nebennieren selbst die Ursache für den Cortisol-Überschuss.

Unterdrückung der Produktion

Eine chirurgische Entfernung des Hypophysentumors ist in der Regel in der Tiermedizin

Morbus Addison

Morbus Addison ist ein Cortisol-Mangel-syndrom. Morbus Addison kann als unerwünschte Folge der Cushing Therapie auftreten. Anders als Cushing verläuft Addison meist nicht langsam, sondern kann sehr schnell in einen lebensbedrohlichen Zustand führen. Bei folgenden Symptomen sollte ein Hund, insbesondere, wenn es sich um einen Cushing Patienten handelt, daher sofort in eine Tierarztpraxis gebracht werden:

- Appetitverlust
- Leichte Ermüdbarkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Gewichtsverlust
- Schwäche
- Zittern

nicht möglich. Daher unterdrückt man die überschüssige Bildung von Cortisol mit Medikamenten mit dem Wirkstoff Trilostan. Diese Therapie muss lebenslang erfolgen. Die Trilostan-Dosis muss dabei so gewählt werden, dass die Nebennieren die Mengen an Cortisol, die für den Körper lebenswichtig ist, weiterhin bilden. Das ist ein schwieriger Balanceakt, weil sich die richtige Dosis individuell unterscheidet.

Wenn Trilostan überdosiert wird, kommt es zu einem Hypoadrenokortizismus, bei dem zu wenig Cortisol gebildet wird oder im schlimmsten Falle das Nebennierenrindengewebe abstirbt (kortikale Nekrose). Die kortikale Nekrose führt zu einem dauerhaften, schweren bis absoluten Cortisolmangel.

Es entsteht das lebensbedrohliche Krankheitsbild der Addison-Krise oder des Morbus Addison.

Kontrolle der Therapie

Da die nötige Trilostan-Dosis nicht nur individuell unterschiedlich ist, sondern sich auch im Verlauf der Therapie ändern kann, muss der Behandlungserfolg beziehungsweise das Risiko eines Morbus Addison durch eine Trilostan-Überdosierung regelmäßig überprüft werden. Bisher erfolgte diese Therapiekontrolle mit einem sogenannten ACTH-Stimulationstest. Beim ACTH-Stimulationstest wird überprüft, ob die Nebennierenrinde sich noch und in welchem Maße sie sich zur Cortisol-Produktion anregen lässt, beziehungsweise, ob die bisherige Trilostan-Dosis überhaupt ausreicht, um die Überproduktion von Cortisol auf ein normales Maß zu reduzieren.

Doch vorangegangene Studien haben gezeigt, dass die Ergebnisse des ACTH-Tests in Bezug auf den Therapieerfolg weniger aussagekräftig sind als bisher angenommen. Darüber hinaus ist das synthetische ACTH-Produkt nicht immer verfügbar und der ACTH-Test ist teuer und aufwändig. Besonders unangenehm für den Hund ist das Spritzen von ACTH in den Muskel, weil das Medikament brennt.

Aus diesen Gründen haben Astrid Wehner und Beate Zimmermann eine neue einfachere und kostengünstigere Methode zur Therapiekontrolle im Vergleich zum ACTH-Stimulationstest überprüft. Die neue Methode basiert auf einem sogenannten Cushing Score, einer Bewertung des Therapieerfolgs, die auf der Besserung des Krankheitsbildes, also auf der Erfassung der

aktuell gezeigten Symptomatik, beruht. Ergänzt wird der Cushing Score um die ebenso wichtige Erfassung von Symptomen infolge einer möglichen Überdosierung.

Beate Zimmermanns Aufgabe war es, die Hunde klinisch zu untersuchen und anhand der klinischen Untersuchung, des Cushing Scores und/oder Berichten über Nebenwirkungen darüber zu entscheiden, wie die Therapie weitergeführt wird: mit gleicher, höherer oder niedrigerer Dosis.

Parallel zur Datenerhebung des Cushing Score und möglicher Nebenwirkungen der Therapie wurde bei den Kontrolluntersuchungen auch ein ACTH-Stimulationstests durchgeführt. Beate Zimmermann erfuhr jedoch nicht das Ergebnis des ACTH-Stimulationstests – sie war für die Testergebnisse „verblindet“.

Das „Verblindungs-Verfahren“ sollte verhindern, dass die Therapie-Entscheidung von Beate Zimmermann vom Ergebnis des ACTH-Stimulationstest beeinflusst wurde. Zur Sicherheit wurden die ACTH-Test Ergebnisse jedoch von Astrid Wehner überprüft, sodass rechtzeitig eingeschritten werden konnte, falls der Cortisolgehalt im Blut unter einen kritischen Wert fiel.

Der Cushing-Score im Detail

Der Cushing Score basierte auf sechs Parametern, die mit Punkten bewertet wurden. Ein Teil der Parameter wurde vom Besitzer durch einen standardisierten Fragebogen erfragt. Dieser Fragebogen enthielt nicht nur Fragen zum Cushing Score, sondern fragte auch weitere wichtige Informationen zum Hund und seinem Besitzer, zur Trilostangabe und zu den möglichen Nebenwirkungen der Behandlung wie Erbrechen,



Pumi vor der Trilostantherapie

Durchfall, Apathie und Anorexie ab. Falls ein Hund Symptome einer Überdosierung gezeigt hätte, wären sofort weitere Untersuchungen durchgeführt und die Therapie angepasst worden, um einem Morbus Addison vorzubeugen. Die Datenerhebung durch den Fragebogen wurde durch eine tierärztliche klinische Untersuchung und die Messung des spezifischen Gewichts des Urins (USG) ergänzt.

Das spezifische Gewicht des Urins gibt darüber Aufschluss, wie gut die Nieren den Harn konzentrieren („eindicken“) können. Dieses Konzentrationsvermögen lässt unter anderem bei Morbus Cushing nach. Je grö-

ßer der Cortisol-Überschuss im Blut ist, desto weniger konzentriert ist der Harn und desto niedriger das USG.

Zu den sechs Parametern, die zur Berechnung des Cushing Scores genutzt wurden, gehörten:

- Polyurie (viel pinkeln)
- Polydipsie (viel trinken)
- Polyphagie (viel fressen)
- Zufriedenheit des Tierbesitzers mit der Wirksamkeit von Trilostan
- Klinische Einschätzung des Untersuchers
- Spezifische Dichte des Urins (USG).



Pumi einige Wochen nach Therapiebeginn mit Trilostan

Polyurie, Polydipsie und Polyphagie sind typische Symptome eines Morbus Cushing. Da diese Symptome im alltäglichen Leben auftreten und in der Tierarztpraxis nicht zu beobachten sind, oblag die Bewertung dieser Parameter dem Besitzer. Auch die Zufriedenheit mit der Therapie bewertete der Besitzer.

Für die Parameter Polyurie, Polydipsie und Polyphagie konnten jeweils 1 bis 5 Punkte vergeben werden. Mit 5 Punkten wurde bewertet, wenn der Hund gar keine Symptomatik zeigte: Bei kaum Symptomatik wurden 4 Punkte vergeben, etwas Symptomatik 3

Punkte, ziemlich 2 Punkte, und sehr starke Symptomatik 1 Punkt. Seine Zufriedenheit mit der Trilostan-Therapie benotete der Besitzer auch mit Hilfe eines 5-Punktesystems. Dabei standen 5 Punkte für gar nicht zufrieden, 4 Punkte für kaum, 3 Punkte für etwas, 2 Punkte für ziemlich und 1 Punkt für sehr zufrieden.

Beate Zimmermann beurteilte die letzten zwei Parameter ebenfalls nach einem 5-Punktesystem.

Der Cushing Score wurde mit folgender Formel nach dem Vorbild eines vergleichbaren

Bewertungssystem aus der Humanmedizin errechnet:

$$Y = \frac{((x) - \text{min})}{(\text{max} - \text{min})} \times 100$$

Y = Cushing Score, (x) = Summe der gegebenen Punkte aus Fragebogen, klinischer Untersuchung und Laborwert, min = Mindestpunktzahl (6 Punkte), max = Höchstpunktzahl (30 Punkte)

Ein Cushing Score (Y) von 75 galt als Grenzwert. Hunde mit einem Cushing Score von über 75 ohne Anzeichen von Nebenwirkungen galten als gut eingestellt. Die Trilostan-Dosis wurde beibehalten und die Therapie fortgeführt.

Teilnehmende Hunde und Arbeitsprogramm

Insgesamt wurden 27 Patienten in die Studie aufgenommen werden, davon waren 13 Patienten neu diagnostiziert und 14 Patienten bereits unter Trilostantherapie.

Das Alter der Patienten lag zwischen sieben und 17 Jahren (Mittel 11,3 Jahre). Vertretene Hunderassen waren neun Mischlingshunde, drei Pudel, drei Jack-Russel-Terrier, zwei Westhighland White Terrier, zwei Schnauzer, zwei Dackel, ein Cairn-Terrier, ein Labrador, ein Tibet Terrier, ein Rhodesian Ridgeback, ein Golden Retriever und ein Beagle. Siebzehn Hunde waren weiblich, davon elf kastriert, zehn Hunde waren männlich, davon sieben kastriert.

Es wurden insgesamt 70 Kontrolluntersuchungen unter Trilostantherapie durchge-

führt. Vier der Patienten entwickelten im Laufe der Studie Krankheiten, die die Symptomatik beeinflusst hätten und wurden daher ab dem Zeitpunkt der Entdeckung der Krankheit aus der Studie ausgeschlossen. Vier Patienten wurden im Zeitraum der Studie eingeschlafert. Die Patienten nahmen bis zu dem Zeitpunkt der Euthanasie an der Studie teil.

Der Score ist verlässlich

Der Cushing Score erwies sich als sehr verlässlich und aussagkräftig hinsichtlich des Therapieerfolgs. Dank einer sehr niedrigen Anfangsdosis und der überaus vorsichtigen Erhöhung der Dosis falls keine befriedigende Wirkung erzielt wurde, blieben in der Studie Nebenwirkungen der Trilostantherapie aus. Kein Patient zeigte Anzeichen eines Hypoadrenokortizismus (Cortisolmangels/ Morbus Addison). Nur in zwei Fällen waren die Cortisolwerte so niedrig, dass die Trilostan-Dosis angepasst wurde. Doch auch in diesen zwei Fällen hatten die Hunde keine Symptome eines Mangels an Cortisol gezeigt.

Am ACTH-Stimulationstests waren die tatsächlichen Wirkungen der Therapie nicht abzulesen. Er korrelierte kaum mit dem Cushing Score und ist daher weniger zur Einstellung der therapeutischen Dosis geeignet als der Cushing Score. Tatsächlich kann der ACTH Stimulationstest nur eine Momentaufnahme bieten. Die Ergebnisse sind vom Zeitpunkt der Medikamentengabe und dem individuellen Stoffwechsel des Hundes abhängig. Einige Hunde benötigen das Medikament nur einmal täglich, andere zweimal am Tag, weil letztere es schneller verstoffwechseln.

Zwei Rechenbeispiele zur Ermittlung des Cushing Scores:

1. Hund	
Parameter	Punktzahl
Polyurie (viel pinkeln)	3
Polydipsie (viel trinken)	3
Polyphagie (viel fressen)	4
Zufriedenheit mit der Wirksamkeit von Trilostan	4
klinischen Einschätzung des Untersuchers	4
Spezifische Dichte des Urins (USG).	3
Gesamt	21

$$Y = \frac{(21 - 6)}{(30 - 6)} \times 100$$

$$Y = 62,5$$

Bei einem Cushing Score von unter 75, in diesem Fall 62,5 wurde die Trilostan-Dosis vorsichtig erhöht.

2. Hund	
Parameter	Punktzahl
Polyurie (viel pinkeln)	4
Polydipsie (viel trinken)	5
Polyphagie (viel fressen)	3
Zufriedenheit mit der Wirksamkeit von Trilostan	4
klinischen Einschätzung des Untersuchers	4
Spezifische Dichte des Urins (USG).	4
Gesamt	24

$$Y = \frac{(24 - 6)}{(30 - 6)} \times 100$$

$$Y = 75,0$$

Bei diesem Cushing Score wurde die Therapie beibehalten.

Empfehlungen:

- Die Wissenschaftlerinnen leiten aus ihren Studienergebnissen folgende Empfehlungen ab:
- Eine niedrige Startdosis und falls erforderlich vorsichtige Dosiserhöhungen, um Nebenwirkungen der Trilostantherapie vorzubeugen.
- Der Cushing Score ist verlässlich und aussagekräftig. Er kann sehr gut zur Einstellung der Therapie mit Trilostan verwendet werden.
- Der ACTH-Stimulationstest bleibt jedoch weiterhin wichtig, um Patienten mit niedrigen Cortisolspiegeln zu identifizieren und sollte daher bei Langzeitkontrollen durchgeführt werden.
- Die Häufigkeit der Durchführung des ACTH-Stimulationstests kann jedoch reduziert werden. Zum Beispiel wäre es möglich auf den ACTH-Stimulationstest eine Woche nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung zu

verzichten, wenn kein Verdacht auf eine Überdosierung besteht.

- Auf lange Sicht sollte man Alternativen zum teuren ACTH-Stimulationstest überdenken.

Barbara Welsch

Arbeitstitel der Studie

Erforderlichkeit des ACTH- Stimulationstests zur Kontrolle der Trilostantherapie bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus und prospektive Validierung eines Cushing Scores

Kontakt

Dr. Astrid Wehner
 Medizinische Kleintierklinik
 Abteilung Innere Medizin
 Ludwig-Maximilians-Universität
 Veterinärstr. 13
 80539 München
a.wehner@medizinische-kleintierklinik.de

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e. V.



Forschung
für den Hund

Postfach 14 03 53
 53058 Bonn
 Service-Telefon (0180) 334 74 94
www.gkf-bonn.de



UNTERSTÜTZEN
SIE DIE GKF!

Volksbank Bonn · BLZ 380 601 86 · KTO 100 10 10 014



Forschung
für den Hund

**Gesellschaft zur Förderung
Kynologischer Forschung e.V.**

Postfach 14 03 53

53058 Bonn

Service-Telefon 0180/3 34 74 94

info@gkf-bonn.de

www.gkf-bonn.de

