

5
2021



fachpraxis[®]

Endokrinologie

Vor- und Nachteile des PVC-Monitorings
und des ACTH-Stimulationstests.


Dechra
Veterinary Products

Vor- und Nachteile des PVC-Monitorings und des ACTH-Stimulationstests.

von Deborah Dobosz
und
Astrid Wehner



Fotos: Dr. Astrid Wehner
Deborah Dobosz, privat

Wann nehme ich welchen Test zur Therapiekontrolle meiner Cushing-Patienten?

Das Cushing-Syndrom

Als Cushing-Syndrom (Hyperadrenokortizismus) bezeichnet man eine beim Hund sehr häufige Endokrinopathie, die durch einen **Hypercortisolismus** bedingt wird. **Vetroyl® (Wirkstoff Trilostan)** ist das **Medikament der Wahl** für die meisten betroffenen Hunde. Ein gutes Therapie-Monitoring ist dabei wichtig.

Die Therapiekontrolle

Die Therapiekontrolle besteht aus:

- einer **Allgemeinuntersuchung**
- der **Messung des Serum-Cortisols**
- einer **standardisierten Anamnese zur Klinik und Lebensqualität** des Hundes

Eine individuelle Anpassung der Behandlung an die Bedürfnisse des Hundes, die vom Besitzer beurteilt werden, ist wichtig.

Keine Cortisol-Messung korreliert so gut mit der Klinik, um alleine als Therapiekontroll-Instrument verwendet werden zu können (Macfarlane et al., 2016, Bermejo et al., 2020). Die Hundehalter werden in die Therapiekontrolle miteinbezogen. Für eine standardisierte und vergleichbare Bewertung der Klinik und der Lebensqualität des

Hundes wurden **validierte Fragebögen** entwickelt (Schofield et al., 2019). Diese werden vor den Kontrollterminen von den Besitzern ausgefüllt.

Insbesondere, um einen subklinischen Hypocortisolismus und einen sich entwickelnden iatrogenen Hypoadrenokortizismus zu erkennen, ist die **Messung des Cortisol-Spiegels** erforderlich.

In Abhängigkeit vom **Wesen** und der **Klinik** des Hundes erfolgt die **Cortisol-Kontrolle** durch

- das **Prä-Vetroyl-Cortisol (PVC)-Monitoring** oder
- den **ACTH-Stimulationstest**.

Der Cortisol-Wert wird in Zusammenhang mit der Klinik und den Beobachtungen des Besitzers interpretiert.

Der ACTH-Stimulationstest

Der **ACTH-Stimulationstest** ist der **Goldstandard** bei Verdacht auf einen **Morbus Addison (Hypoadrenokortizismus)**.

Bei der Cushing-Therapie kann ein transienter oder permanenter **iatrogener Morbus Addison** auftreten. Dieser kann durch eine Trilostan-Überdosierung oder eine Nebennierenrindennekrose hervorgerufen werden (King et al., 2017).

Durchführung des ACTH-Stimulationstest:

- 1 Entnahme der ersten Blutprobe zur **Messung des basalen Cortisol-Wertes** unmittelbar vor der Injektion des synthetischen ACTHs Tetracosactid (Cosacthen®).
- 2 Die **Injektion von Cosacthen** erfolgt intravenös oder intramuskulär in einer Dosierung von **5 µg/kg (0,02 ml/kg)**.
- 3 Die zweite Blutabnahme zur **Messung des stimulierten Cortisol-Wertes** erfolgt **60 bis 90 Minuten nach der Injektion** von Cosacthen.

Bei der Anwendung des ACTH-Stimulationstests für die Therapiekontrolle des Cushing-Syndroms gilt es, ein paar Punkte zu beachten:

- Im Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass sehr hohe Konzentrationen von synthetischem ACTH Nebennierennekrosen hervorrufen können (Burkhardt et al., 2011). Falls bei einem Cushing-Patienten bereits eine exzessive Cortisol-Suppression durch die Trilostan-Therapie besteht, könnte Tetracosactid einen potenzierenden Effekt

zur Ausbildung einer Nebennierenrindennekrose darstellen. In diesen Fällen sollte idealerweise eine Cortisol-Überwachung angewendet werden, die kein Tetracosactid erfordert.

- Es ist empfehlenswert, den ACTH-Stimulationstest nicht wiederholt in engem zeitlichen Abstand durchzuführen (z.B. regelmäßig alle 2-4 Wochen).
- Der ACTH-Stimulationstest zeigt nur eine **relativ geringe Korrelation zur klinischen Symptomatik** (Bermejo et al., 2020; Boretti et al., 2016; Wehner et al., 2014).
- Bisher gibt es keinen Konsens bezüglich der Ziel-Cortisol-Konzentration nach ACTH-Stimulation bei mit Trilostan behandelten Hunden.



Der ACTH-Stimulationstest sollte vor allem zur

Abklärung eines iatrogenen Morbus Addison herangezogen werden, wenn der Hund ein **schlechtes Allgemeinbefinden** zeigt.

→ Liegt der ACTH-stimulierte Cortisol-Wert **> 1,5 µg/dl (> 41,25 nmol/l)** ist ein iatrogenes Morbus Addison unwahrscheinlich und es sollten andere Ursachen für das schlechte Allgemeinbefinden geprüft werden.

→ Liegt der ACTH-stimulierte Cortisol-Wert **< 1,5 µg/dl (< 41,25 nmol/l)** ist das schlechte Allgemeinbefinden wahrscheinlich durch einen Hypocortisolismus (iatrogenen Morbus Addison) bedingt.

Dabei ist zu bedenken, dass der **ACTH-Stimulationstest 2-4 Stunden nach der Veteryl-Gabe auch bei gut eingestellten Patienten supprimiert ausfallen kann** (Griebsch et al., 2014, Midence et al., 2015). Das ist klinisch nicht unbedingt relevant, da es sich um eine kurze transiente Suppression handeln kann. **Falls der ACTH-Stimulationstest nur eine geringe Stimulierung aufweist, kann der Test am Nachmittag oder Folgetag wiederholt werden. Das Übereinstimmen von einem klinisch relevanten Hypocortisolismus und dem ACTH-stimulierten Cortisol-Wert ist 9-12 Stunden nach Veteryl-Gabe signifikant höher** (Midence et al. 2015).

Der Präpill-Cortisol-Wert

Der **Präpill-** und auch der **Drei-Stunden-Postpill-Cortisol-Wert** können im Vergleich zum ACTH-Stimulationstest **besser zwischen Hunden unterscheiden, die klinisch gut oder nicht ausreichend kontrolliert sind.** Das Präpill-Cortisol hat zusätzlich den Vorteil, dass es eine zu starke Suppression der Nebenniere besser anzeigt (Macfarlane et al., 2016).



Die Messung eines **Präpill-Cortisol-Wertes** eignet sich für Hunde mit gutem **Allgemeinbefinden (mit oder ohne Cushing-Symptome)** und ruhige, entspannte Hunde.



Bei **aggressiven oder gestressten Hunden** sowie bei Hunden mit einem schlechten Allgemeinbefinden sollte die Messung nicht durchgeführt werden. In diesem Fall ist ein **ACTH-Stimulationstest** zu bevorzugen.

Bei einem **Präpill-Cortisolwert < 1,5 µg/dl (< 41,25 nmol/l)**, besteht das Risiko, dass die Cortisol-Produktion zu stark supprimiert wird und ein **iatrogener Hypoadrenokortizismus** entsteht. Die Patienten können akute **Symptome** wie Lethargie, Inappetenz, Durchfall und Erbrechen zeigen. Es gibt auch Patienten, die bei tiefen Cortisol-Werten klinisch unauffällig sind. Bei diesen Hunden könnte in einer zweiten Messung durchaus ein höherer Cortisol-Wert gemessen werden (> 1,5 µg/dl; > 41,25 nmol/l).

Präpill-Werte < 1,5 µg/dl (< 41,25 nmol/l) sollten weiter abgeklärt werden (Boretti et al., 2018).



→ Bei stabilen Hunden kann nach 1-3 Tagen

ein **weiterer Präpill-Wert** eingeleitet werden. Ist dieser **> 1,5 µg/dl (> 41,25 nmol/l)**, besteht kein Verdacht mehr auf einen iatrogenen Addison. Wurde zweimal ein niedriger Präpill-Wert bei einem stabilen Hund gemessen, sollte ein **ACTH-Stimulationstest** durchgeführt oder die **Trilostan-Dosis reduziert** werden.



→ Bei klinisch instabilen Hunden sollte die

Therapie abgesetzt und ein **ACTH-Stimulationstest** durchgeführt werden.

Tiefe oder über den Therapieverlauf abfallende Präpill-Cortisol-Werte können darauf hinweisen, dass sich eine Nebennierenrindennekrose entwickelt. Je nach Funktionszustand der

Nebennierenrinde können betroffene Tiere klinisch unauffällig sein oder Lethargie, Erbrechen und Durchfall zeigen. Im Ultraschall ist in der Regel eine deutliche Abnahme der Nebennierengröße im Vergleich zur Größe vor Trilostan-Gabe festzustellen (King et al., 2017). Auch hier kann ein **ACTH-Stimulationstest** sinnvoll sein.

Befindet sich der Präpill-Cortisol-Wert über dem empfohlenen Bereich (1,5–5,0 µg/dl; 41,25–138 nmol/l) wird zunächst die Klinik des Hundes beurteilt.



→ Zeigt der Hund **keine Verbesserung der Symptome** wie Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und Aktivität, sollte die **Therapie angepasst** werden.



→ Erscheint der Hund **klinisch gut eingestellt**,

kann die Therapie zunächst so weiter fortgeführt werden.

Der **Drei-Stunden-Postpill-Cortisol-Wert** kann zusätzlich eingeleitet werden, wenn die Symptome einer Cushing-Erkrankung nicht gut interpretiert werden können, beispielsweise wenn eine weitere Erkrankung, wie ein Diabetes mellitus vorliegt. Der Postpill-Wert kann **2–3 Stunden nach der Vetoryl-Gabe** erfolgen, denn zu diesem Zeitpunkt sind die Cortisol-Konzentrationen am tiefsten (Bermejo et al., 2020).

Das Urin-spezifische Gewicht (USG)

Gut kontrollierte Hunde sollten keine Polyurie und Polydipsie mehr aufweisen. Das kann sich in einem konzentrierten Urin widerspiegeln, während unterdosierte Hunde polyurisch bleiben und weiterhin einen verdünnten Urin haben. Somit könnte man durch Kontrolle des USG Hinweise für eine adäquate Trilostan-Dosis erhalten. Es zeigte sich, dass **Cushing-Patienten** mit einer **angemessenen Dosis ein USG von >1.020** und **unterdosierte Hunde ein USG <1.020** aufweisen (Bermejo et al., 2020). Es ist jedoch denkbar, dass jeder Hund, der Trilostan erhält, eine zweite Erkrankung haben könnte, die PU/PD verursacht und ferner sind Schwankungen des USG über den Tag physiologisch. Somit muss das Ergebnis wieder im Gesamtkontext des Patienten interpretiert werden.

Das USG ist einfach und kostengünstig durchzuführen, ersetzt aber nicht andere Parameter zur Therapiekontrolle. Es kann aber neben der Cortisol-Messung und der standardisierten Anamnese nützliche Informationen erbringen.

Kontrolltermine

Zu den **Abständen der Therapiekontrollen** gibt es aktuell nur wenig Literatur. Um eine Verbesserung der klinischen Symptome gut einschätzen zu können, sollte ein Zeitraum von **30 Tagen nach Beginn der Therapie** oder **einer Dosisveränderung** abgewartet werden (Bermejo et al., 2020). **Optional** kann bereits **10 Tage** nach

einer Therapieeinstellung- oder Anpassung eine Cortisol-Kontrolle erfolgen, um eine zu starke Suppression frühzeitig zu erkennen. Stabil eingestellte Hunde werden alle **3 Monate** zur Therapiekontrolle vorgestellt.

Take Home

- Der **ACTH-Stimulationstest** wird bei Verdacht auf einen **iatrogenen Morbus Addison** durchgeführt, wenn es dem Hund klinisch schlecht geht.
- Zeigt der Hund noch **Cushing-Symptome** wird ein **Präpill-Cortisol-Wert** gemessen. Das gilt auch für Hunde ohne Cushing-Symptome, denen es **klinisch gut** geht.
- Der **Präpill-Cortisol-Wert korreliert besser mit der Klinik** als der ACTH-Stimulationstest.
- Können die Cushing-Symptome durch Begleiterkrankungen nicht gut beurteilt werden, kann zusätzlich ein **3 Stunden Postpill-Cortisol-Wert** gemessen werden.

Literatur liegt bei den Verfasserinnen

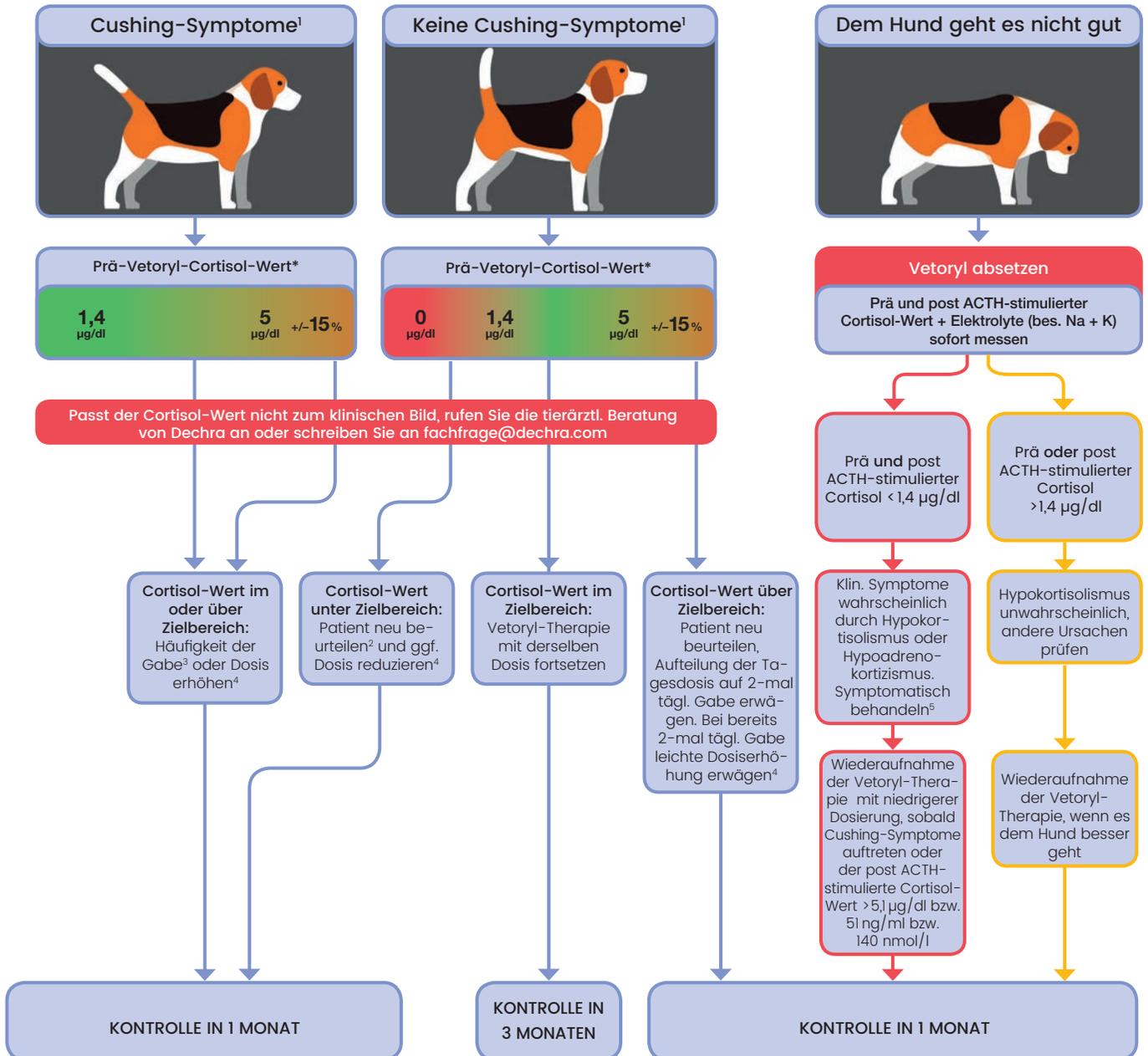
Deborah Dobosz
und

Dr. Astrid Wehner (Diplomate ECVIM-CA)
EBVS® European Veterinary Specialist in Small
Animal Internal Medicine
Fachtierärztin für Innere Medizin der Kleintiere

Medizinische Kleintierklinik
Veterinärstr. 13, 80539 München

Therapiekontrolle des Cushing-Syndroms

Erarbeitet von Ian Ramsey BVSc, PhD, DSAM, Dipl. ECVIM-CA, FHEA, MRCVS, Federico Fracassi DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA, Nadja Sieber-Ruckstuhl PhD, Dr. med. vet, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA



WICHTIG:

Das Prä-Veteryl-Cortisol-Monitoring ist zur Überwachung von Hunden geeignet, denen es unter Therapie gut geht. Der ACTH-Stimulationstest wird besonders für Hunde, denen es nicht gut geht, empfohlen.

Umrechnung der Cortisol-Einheiten

1,4 µg/dl = 14 ng/ml
= 40 nmol/l
5 µg/dl = 50 ng/ml
= 138 nmol/l

Geht es dem Hund schlecht, sollte die Behandlung mit Veteryl[®] sofort unterbrochen und der Patient näher untersucht werden.

Mit Trilostan behandelte Hunde weisen im Durchschnitt eine deutlich höhere Überlebenszeit auf als unbehandelte Hunde.

Ihr fachpraxis-Gewinnspiel

Frage 5

Wann sollte bei einem Cushing-Patienten zur Therapiekontrolle ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden?

Antworten

- 1) Der Hund zeigt noch Cushing-Symptome.
- 2) Der Hund zeigt keine Cushing-Symptome und es geht ihm klinisch gut.
- 3) Dem Hund geht es klinisch schlecht, er zeigt z. B. Lethargie, Inappetenz Erbrechen oder Durchfall.

P

Q

R

Merken Sie sich den Buchstaben am Ende der richtigen Antwort und nehmen Sie nach den ersten sechs Ausgaben am fachpraxis-Gewinnspiel teil.

Auf

www.dechra.de/fachpraxis

finden Sie alle Ausgaben der fachpraxis und die Fragen zum Gewinnspiel.



Die validierten Fragebögen für **Besitzer zur Klinik** und **Lebensqualität** ihres Hundes sowie viele weitere Informationen zur Therapiekontrolle stehen Ihnen auf

www.dechra.de/cushing-therapiekontrolle zur Verfügung.



© Adobe Stock

¹ Polyurie/Polydipsie (PU/PD), Polyphagie, Hecheln und Teilnahmslosigkeit sollten sich innerhalb eines Monats bessern. Alopezie und tonnenförmiger Bauch sollten sich innerhalb von 3-6 Monaten bessern.

² Vorbericht neu bewerten und ggf. Prä-Vetoryl-ACTH-Stimulationstest durchführen.

³ Wenn keine ausreichende klinische Besserung über mindestens 24 h erzielt werden kann, Dosis bis zu 50 % erhöhen und möglichst gleichmäßig auf morgens und abends aufteilen.

⁴ Kombinationen verschiedener Kapsel-Stärken verwenden, um die tägliche Dosis zu erhöhen oder zu reduzieren.

⁵ Dexamethason zur Behandlung der Hypokortisolämie; 0,9 % NaCl i.v. zur Behandlung der Dehydratation und Hyperkalämie; alternativ Hydrocortison-Dauertropf mit 0,9 % NaCl i.v.

* Cortisol-Werte wurden mit Siemens IMMULITE 1.000/2.000 ermittelt. Andere Analysegeräte können davon abweichende Referenzgrenzen haben. Im Zweifel bitte Labor kontaktieren.