

**SYNLAB** 



Pferdeklinik Dallgow



## UPDATE ZU PPID

---

Dr. med. vet. Judith C. Winter

DipECEIM, FTÄ für Innere Medizin der Pferde, PhD

SYNLAB.vet GmbH & Pferdeklinik Dallgow Altano GmbH

## **TEIL I EQUINES CUSHING (PPID)**

### **A. Physiologie - Refresher**

### **B. Update zur Epidemiologie**

### **C. Klinische Diagnose**

1. Risikofaktoren
2. Goldstandard für Diagnose – ein aktuelles Problem

### **B. Labordiagnostische Test**

1. Aktueller Stand – welcher Test wird empfohlen
2. Do's und Don'ts in der Diagnostik

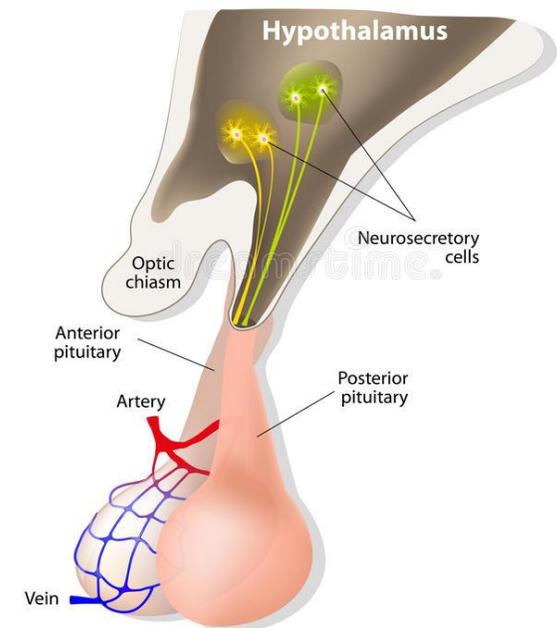
### **C. Praktische Strategien für die Therapie**

1. Mit welcher Pergoliddosis starte ich?
2. Richtige Einstellung der Pergoliddosis im Behandlungsverlauf
3. Strategien für Behandlungsmisserfolge

## Physiologie – wie war das nochmal?

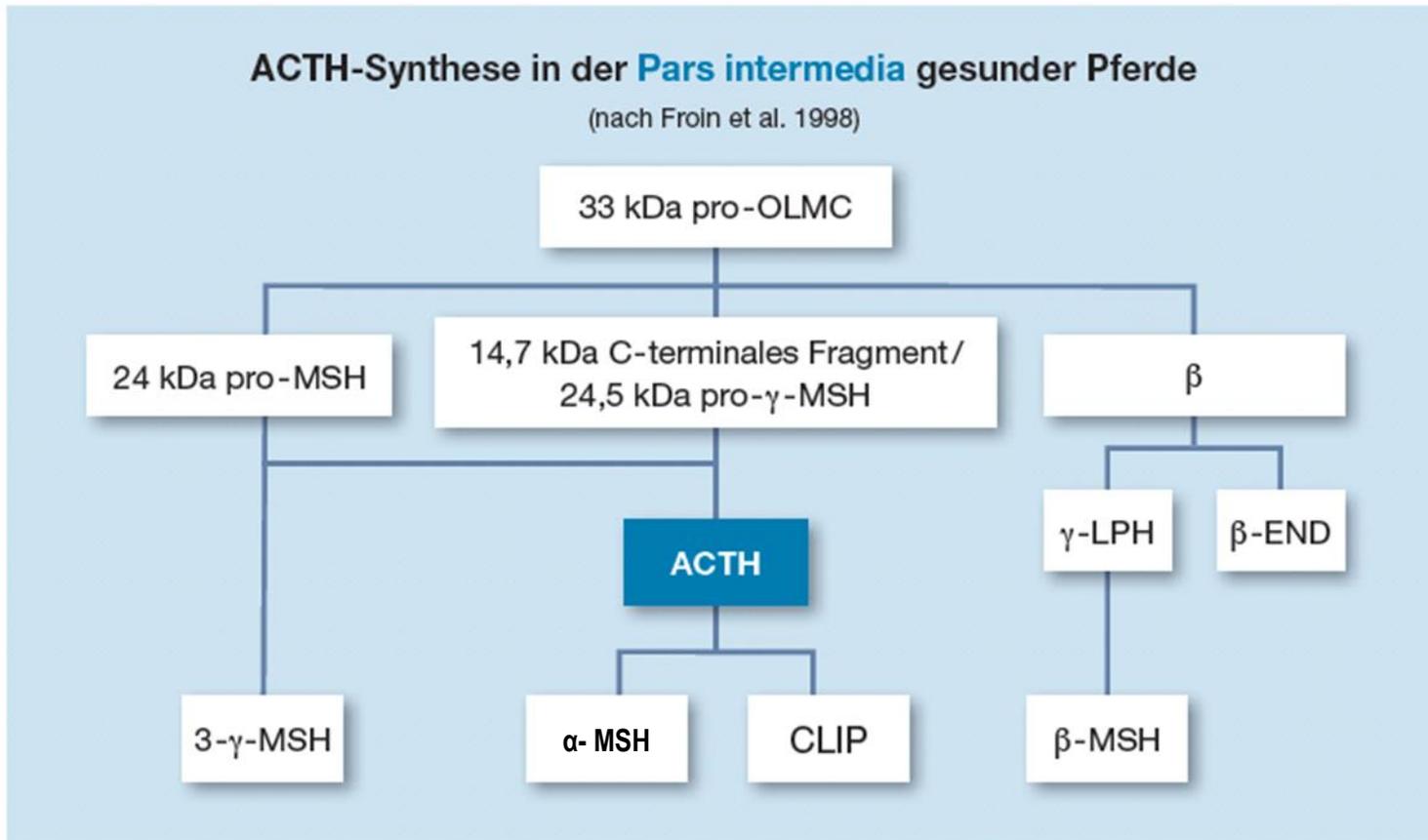
- Altersabhängige Degeneration der hemmenden dopaminergen Fasern zur Pars intermedia der Hypophyse
- Folge: Überproduktion von POMC Spaltprodukten
  - ACTH,  $\alpha$ -MSH, CLIP,  $\beta$ -Endorphin

## HYPOTHALAMUS AND PITUITARY GLAND



Quelle: dreamstime.com

## Physiologie – wie war das nochmal?



## Update Epidemiologie

- Häufigste endokrine Erkrankung beim Pferd (noch vor EMS)
- 13 - 45% der Pferde > 15 Jahren zeigen eines oder mehrere klinische Anzeichen für PPID
- Davon am häufigsten Haarveränderungen, Muskelatrophie und Hufrehe

Ireland et al., 2018

- Mit neuer Diagnostik & Sensibilisierung von Besitzern/Tierärzten zunehmend häufiger diagnostiziert
- Erhöhung des ACTH Basalwertes bei etwa 20% der Pferde > 15 Jahren und etwa 10% der Pferde >10 Jahre
- in gesamter Pferdepopulation etwa 3% Prävalenz

Welsh et al., 2016 / Nolf et al., 2013

## Update Epidemiologie

### Alter

je älter, desto höher das Risiko an PPID zu erkranken

### Rasse

häufiger berichtet bei Ponies

nur 1 Studie untersucht Rasse /Typ als Risikofaktor: kein Unterschied Pferd/Pony

### Geschlecht

Aussagen unterschiedlich

einige Studien: häufiger bei Stuten

McGowan et al., 2016

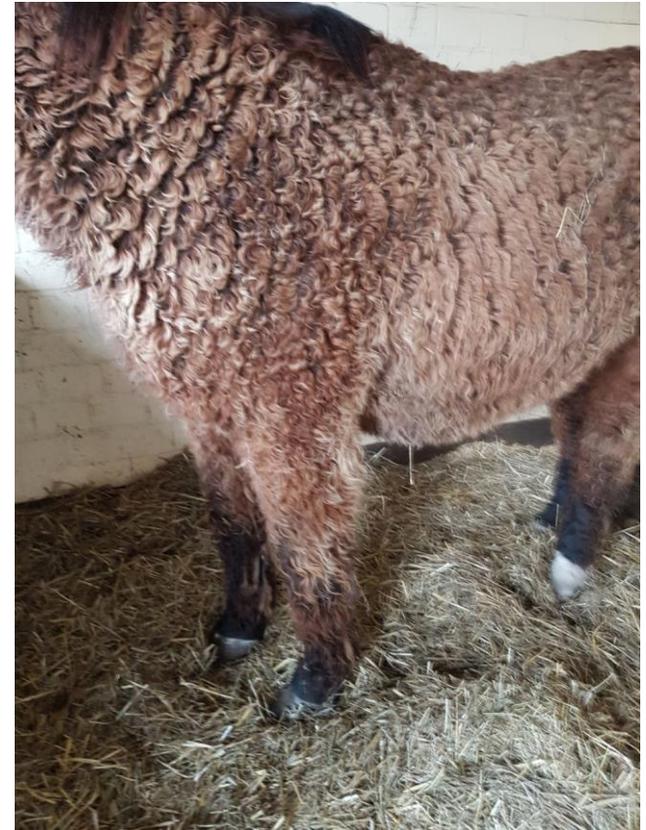
## **Klinische Diagnose – Risikofaktoren**

Welches Symptom hilft uns am meisten bei der Diagnose PPID?

## Klinische Diagnose – Risikofaktoren

Welches Symptom hilft uns am meisten bei der Diagnose PPID?

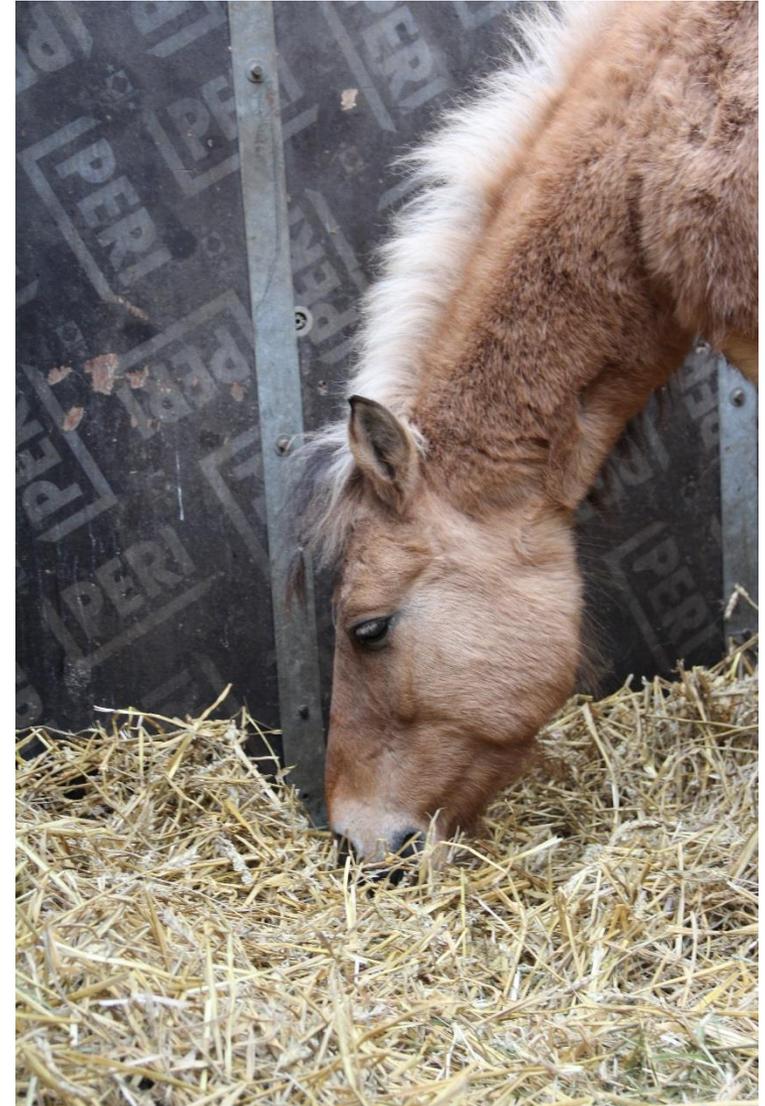
- Hirsutismus / **Hypertrichie**
- Häufigste klinische Anzeichen
- Bei bis zu 85% der Pferde positive Testergebnissen
- (verschiedene Diagnostik)
- Hohe Spezifität (95%), moderate Sensibilität (71%)
- Hypertrichie (durch Besitzer festgestellt!) allein akkurater als Kombination Dexamethason/TRH Test



Frank et al., 2006

- Wichtig: Sensible, aufmerksame Besitzer!

## Klinische Diagnose – Risikofaktoren



## Klinische Diagnose – Risikofaktoren



Quelle: FU Berlin, Klinik für Pferde

## PPID Klinische Anzeichen

### Früh

- reduzierte Leistung
- Verhaltensveränderungen (milde Lethargie)
- späterer Fellwechsel
- regionale Hypertrichie
- Muskelabbau (v.a. Rückenlinie)
- abdominale Fettpolster

### Fortgeschritten

- Lethargie
- generalisierte Hypertrichie
- deutliche Störungen im Fellwechsel
- generalisierte Muskelatrophie
- „Heubauch“
- abnormes Schwitzen (reduziert/vermehrt)
- PU/PD
- wiederholte Infekte (Hufabszess, Zahnwurzeln, Haut)
- supraorbitale Fettpolster
- reduzierte Fertilität
- Hufrehe
- veränderte Sehnenstruktur
- Endoparasiten

epileptoide Anfälle  
Blindheit

Quelle: Equine Endocrinology Group 2005

UPDATE ÜBER PPID

## **VIDEO**

## PPID Klinische Anzeichen

### Früh

- reduzierte Leistung
- Verhaltensveränderungen (milde Lethargie)
- späterer Fellwechsel
- regionale Hypertrichie
- Muskelabbau (v.a. Rückenlinie)
- abdominale Fettpolster

### Fortgeschritten

- Lethargie
- generalisierte Hypertrichie
- deutliche Störungen im Fellwechsel
- generalisierte Muskelatrophie
- „Heubauch“
- abnormes Schwitzen (reduziert/vermehrt)
- PU/PD
- wiederholte Infekte (Hufabszess, Zahnwurzeln, Haut)
- supraorbitale Fettpolster
- reduzierte Fertilität
- Hufrehe
- veränderte Sehnenstruktur
- Endoparasiten

epileptoide Anfälle  
Blindheit

Quelle: Equine Endocrinology Group 2005

## Diagnostik für frühe Fälle

Ziel: Pferde möglichst früh im Krankheitsverlauf erkennen & schwerwiegende Folgen vermeiden

Problem: Klinik oft noch unspezifisch

Welcher diagnostische Test ist geeignet?

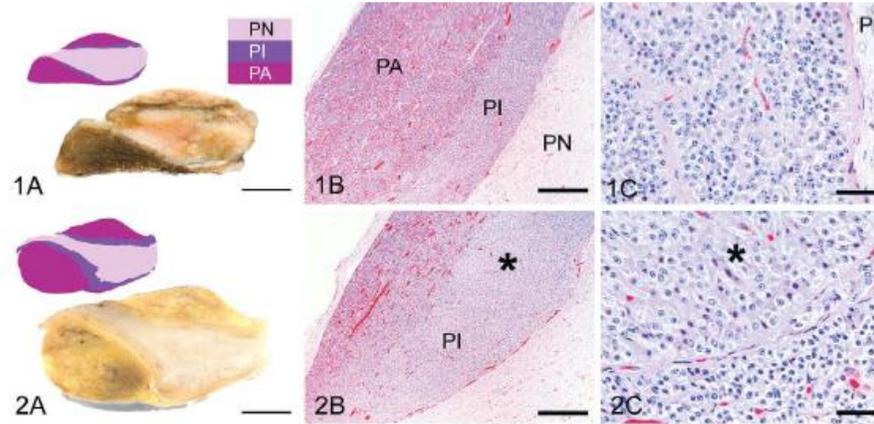
## Goldstandard für Diagnose – ein aktuelles Problem

- Um Spezifität/Sensitivität eines Test anzugeben, ist ein Vergleich (Goldstandard) nötig!
- In Literatur unterschiedliche Goldstandards genutzt
  
- Aktuell: histopathologische Untersuchung der Hypophyse
  - Mikro- und Makroadenome
  - Problem: keine intra-vitam Diagnose möglich
  - Nur für Forschung geeignet
  - Folge: häufig keine Info über Korrelation von Blutergebnissen / Histopathologie

Miller et al., 2008

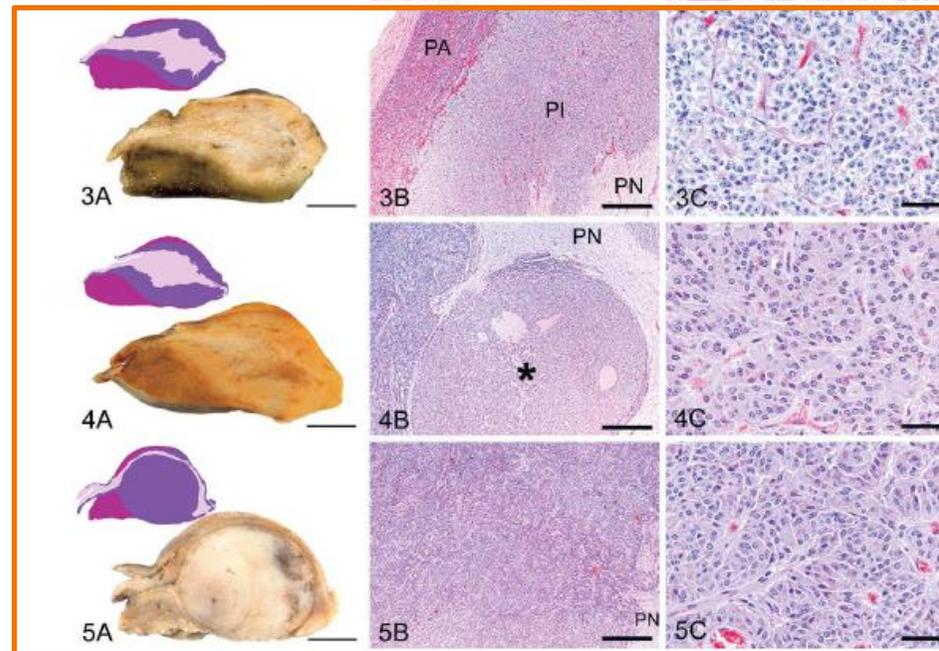
## Histopathologische Einteilung

Miller et al, 2008  
Vet Pathol



physiologisch

milde Hypertrophie/  
Hyperplasie



deutliche Hypertrophie/  
Hyperplasie

Mikroadenome

Makroadenome

## Vergleich Klinik – Histopathologie

Grad	Klinik	<i>n</i>	Interpretation
1	—	9	normal
2	—	39	normale Altersveränderungen
3	(2/34) 6 %	34	ggr. PPID
4	(3/27) 11 %	27	mgr. PPID
5	(10/11) 91 %	11	hgr. PPID

Dianne McFarlane, Oklahoma ACVIM Forum 2012

**Fazit: Klinik allein für frühe Diagnostik nicht geeignet!**

## ACTH - Basalwert

PPID (n)	Gesund (n)	Cut - off	Sensitivität	Spezifität	Referenz
6	10	35 pg/mL	67 %	100 %	Beech et al., 2007
25	23	35 pg/mL	71 %	96 %	Beech et al., 2011
325	-	27 pg/mL	80 %	83%	McGowan et al., 2013
			<b>73 %</b>	<b>93 %</b>	

Sensitivität = % der PPID Pferde, die positiv sind  
 Spezifität = % der gesunden Pferde, die negativ sind

## ACTH – $\alpha$ MSH

Für Nicht- Herbst Monate

Sensitivität 59 %

Spezifität 93 %

saisonale Unterschiede wie ACTH

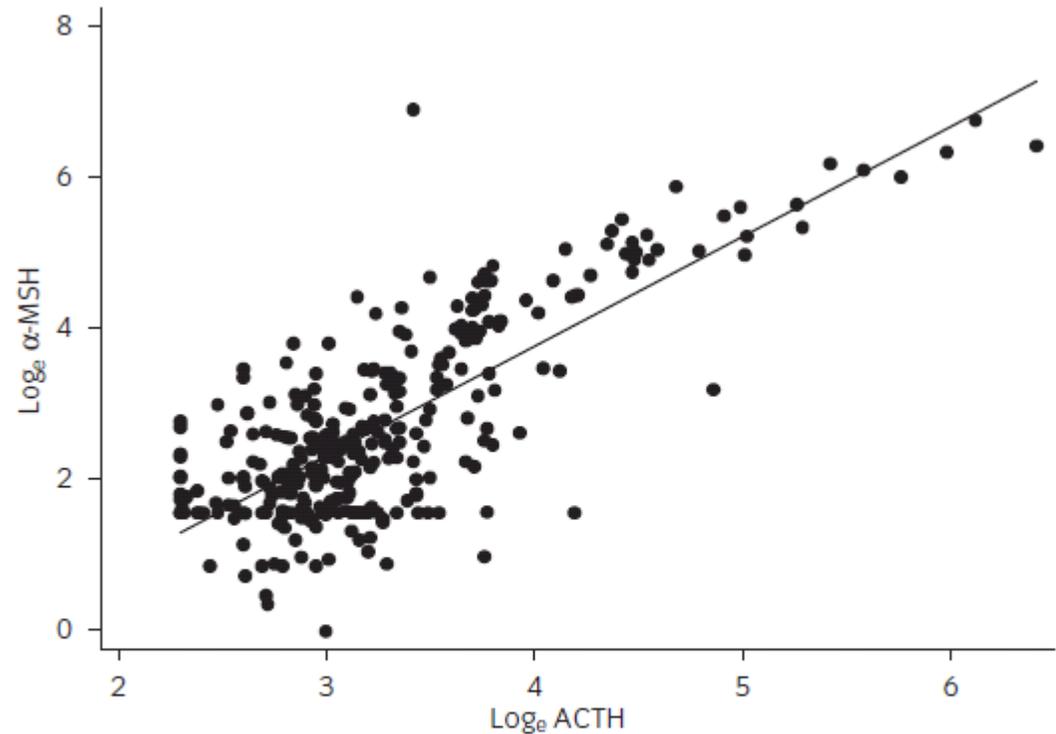


Fig 1: Correlation between  $\log_e$   $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) vs.  $\log_e$  adrenocorticotrophic hormone (ACTH) for 325 horses aged  $\geq 15$  years in Southeast Queensland. Pearson's  $r = 0.79$  ( $P < 0.001$ ).

McGowan et al., 2013

## ACTH – $\alpha$ MSH

Für Nicht- Herbst Monate

Sensitivität 59 %

Spezifität 93 %

saisonale Unterschiede wie ACTH

zur Zeit keine Vorteile ggüber ACTH Wert

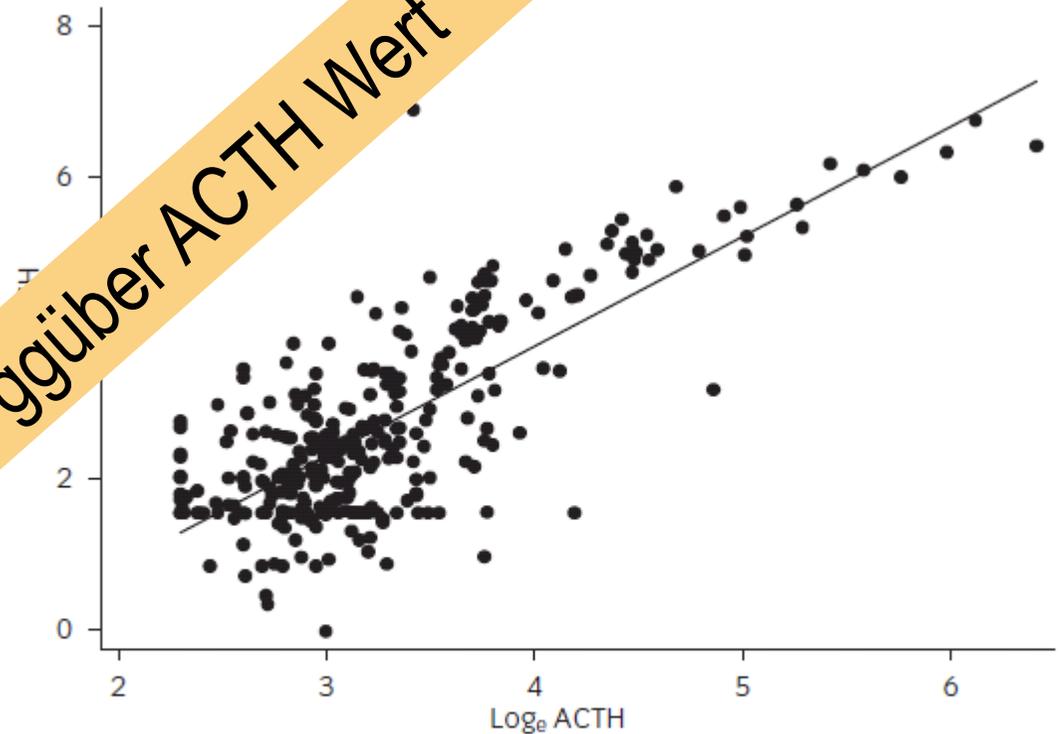


Fig 1: Correlation between  $\log_e$   $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) vs.  $\log_e$  adrenocorticotrophic hormone (ACTH) for 325 horses aged  $\geq 15$  years in Southeast Queensland. Pearson's  $r = 0.79$  ( $P < 0.001$ ).

McGowan et al., 2013

## ACTH - Basalwert

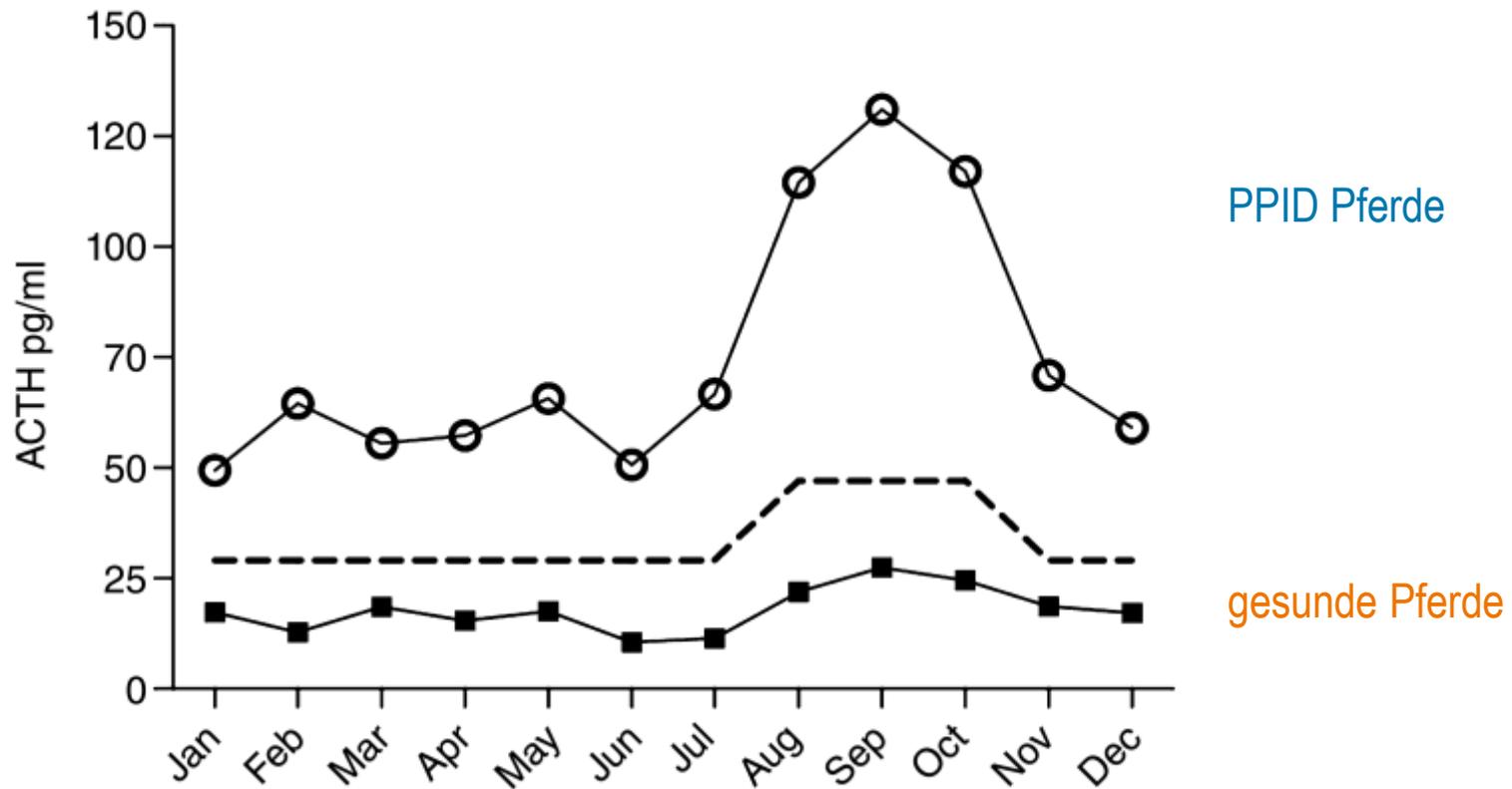
Grad	ACTH pg/mL	Interpretation
1	52	normal
2	36	normale Altersveränderungen
3	41	ggr. PPID
4	50	mgr. PPID
5	268	hgr. PPID

Dianne McFarlane, Oklahoma ACVIM Forum 2012

## **Fazit:**

**wir verpassen milde PPID – Fälle bei ACTH - Basalwert!**

## ACTH – Basalwert im Herbst



Durham et al., 2012

## Zusammenfassung ACTH - Basalwert

<b>pro</b>	<b>contra</b>
geringe Kosten	erfasst keine frühen Fälle
einfache Handhabung	nicht anwendbar bei mittel- bis hochgradigen Schmerzen (Hufrehe)
saisonale Referenzwerte	Anwendung unsicher: Stress (z.B. langer Transport, Allgemeinanästhesie)
sensitiver im Herbst	
<b>geeignet für</b>	<b>nicht geeignet für</b>
Pferde mit deutlichen klinischen Anzeichen	Früherkennung
Behandlungsmonitoring	

## Aktuelle Alternativen?

Bestimmung des ACTH- Basalwertes im Herbst

Alternative: TRH-Stimulationstest

*(Mitte November - Mitte Juli)*

- ACTH-Bestimmung, kein Cortisol!
- ACTH – Basalwert
- Injektion von 1 mg/Pferd TRH i.v.
- Nach 10 min 2. ACTH – Bestimmung

**Physiologisch  $\leq 110$  pg/mL**

**PPID  $> 110$  pg/ mL**

## Aktuelle Alternativen?

Bestimmung des ACTH- Basalwertes im Herbst

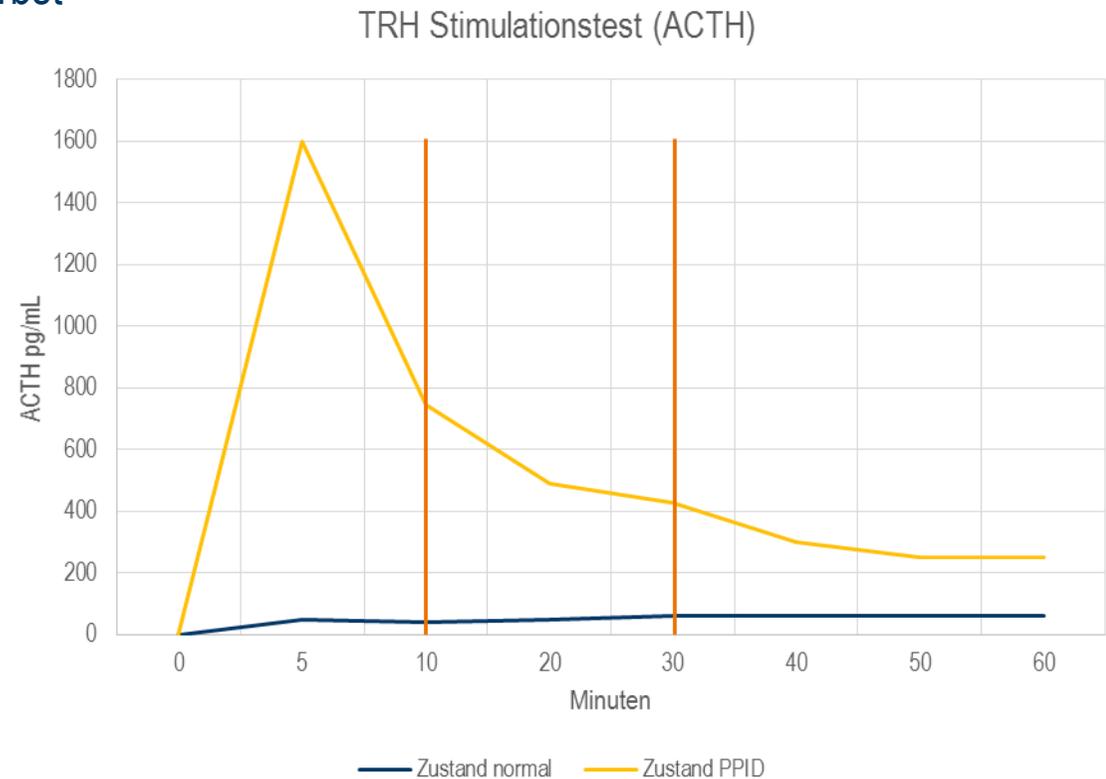
Alternative: TRH-Stimulationstest

*(Mitte November - Mitte Juli)*

- ACTH-Bestimmung, kein Cortisol!
- ACTH – Basalwert
- Injektion von 1 mg/Pferd TRH i.v.
- Nach 10 min 2. ACTH – Bestimmung

**Physiologisch  $\leq 110$  pg/mL**

**PPID  $> 110$  pg/ mL**



## TRH – Stimulationstest praktische Infos!

- Kein zugelassenes Tierarzneimittel auf dem Markt
- TRH Ferring Arzneimittel GmbH 0.2 mg/mL Ampullen
- Preis für 1mg **66,50 Euro** (Stand April 2018)
- Humanarzneimittel – Umwidmung!
- Beschriebene Nebenwirkungen (selten)
  - Zittern
  - Flehmen
  - Husten (kurzfristig)

Kosten für Diagnostik (für Tierarzt!)	in Euro inkl. MWST
TRH	66,50
2x ACTH	49,98
<b>Gesamt</b>	<b>116,48</b>

**Wichtig: kein Krafffutter vor Test! Nicht gleichzeitig mit OST!**

## TRH – Stimulationstest Zusammenfassung

pro	contra
<u>für 10 min, cut off 110 pg / mL</u> Sensitivität 100 % Spezifität 100 %  Beech et al., 2007	Hohe Kosten
gute Früherkennung	Erhöhter Arbeitsaufwand im Vrgl. zu ACTH - Basalwert
Nur beeinflusst durch höchstgradigen Schmerz  Winter et al., 2016	keine saisonalen Referenzwerte <i>(geht nur Mitte Nov – Mitte Juli)</i>
	Umwidnungskaskade!
<b>Nicht viele Informationen bezüglich Nebenwirkungen</b>	

## **Ergebnisse in der “Grauzone”**

### **Bei ACTH – Basalwerten in der Grauzone**

- Nachuntersuchung nach 3 Monaten
- Nachuntersuchung im Herbst
- Anschluß des TRH – Stimulationstests

### **Bei TRH – Stimulationstests in der Grauzone**

- keine Empfehlung in der Literatur
- Nachuntersuchung nach 3 – 6 Monaten

## Zusätzliche Diagnostik – was ist sinnvoll?

- Zusätzliche Insulindysregulation?
  - (siehe Vortrag über EMS)
- Differentialblutbild
  - unspezifisch: relative Neutrophilie, Lymphopenie
- Kotprobenuntersuchung
  - erhöhte Eizahl/g Kot wg. reduziertem Immunsystem

## Do's & Don'ts

ACTH – Basalwerte & TRH Stimulationstest **zu jeder Tageszeit** möglich

*bei PPID Pferden kein Tagesrhythmus, bei gesunden Pferden morgens ACTH höher*

Nüchtern?

- Nein. Kein Krafftutter, Heu darf weiter gefüttert werden

## Probenhandling

1. Proben sollten kühl gelagert werden (Fahrpraxis!)
2. Möglichst schnell zentrifugieren (max. 3 Std)
3. Gekühlt versenden

Aprotininröhrchen NUR nötig, wenn 1-3 nicht möglich



## Do's & Don'ts

- Screening von klinisch gesunden Pferden > 15 Jahren sinnvoll?

→ umstritten

pro: Erkennen, bevor klinische Probleme auftreten

contra: keine "Laborwerte behandeln"

**Besitzer sensibilisieren für Symptome**

**bei fraglichen Kandidaten im Herbst ACTH – Basalwert bestimmen**

## Freies Cortisol

- Totales Cortisol nicht geeignet zur PPID Diagnostik Pferd
- Freies Cortisol = bioaktives Cortisol
- Erhöht bei Menschen mit Insulindysregulation und Hunden mit Cushing

→ interessant für Pferde mit PPID / EMS

## Freies Cortisol

### Journal of Veterinary Internal Medicine



Open Access

*J Vet Intern Med* 2016;30:653–663

#### Effect of Age, Season, Body Condition, and Endocrine Status on Serum Free Cortisol Fraction and Insulin Concentration in Horses

K.A. Hart, D.M. Wochele, N.A. Norton, D. McFarlane, A.A. Wooldridge, and N. Frank

**Background:** Increased free cortisol fraction is associated with insulin dysregulation (ID) in people with Metabolic Syndrome and Cushing's Disease. Free cortisol has not been investigated in equine endocrine disorders.

**Hypotheses:** (1) In healthy horses, sex, age, body condition score (BCS), and season impact free cortisol; (2) free cortisol is increased in horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) or Equine Metabolic Syndrome (EMS).

**Animals:** Fifty-seven healthy horses; 40 horses and ponies with PPID (n = 20) or EMS (n = 20).

**Methods:** Prospective study. Serum collected seasonally from healthy animals and archived serum from PPID and EMS animals was analyzed for insulin, total and free cortisol concentrations, and free cortisol fraction (FCF). Linear mixed models were used to determine effects of age, sex, season, and BCS on hormones in controls. Hormone measurements were compared between disease groups and age- and season-matched controls with *t*-tests. EMS and hyperinsulinemic PPID animals were combined in an ID (hyperinsulinemia) group.

**Results:** Free cortisol concentrations were increased in overweight/obese controls ( $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/dL}$ ) compared to lean

Durchschnittliche freie Cortisol war signifikant höher bei Pferden mit PPID & ID als bei gesunden. Das totale Cortisol nicht.

**Conclusions and Clinical Importance:** Increased FCF is associated with obesity in healthy horses and with ID (hyperinsulinemia) in horses and ponies with endocrine disease. Decreased plasma cortisol-binding capacity could be a component of these endocrine disorders in horses.

**Key words:** Equine; Equine Metabolic Syndrome; Insulin resistance; Obesity; Pituitary pars intermedia dysfunction; Steroid.

## Nicht mehr empfohlen!

- Dexamethason Suppressionstest – kaum Vorteile ggüber ACTH – Basalwert
- (Oraler Domperidon Test)
- Kombiniertes Dexamethason/TRH Test mit Cortisolbestimmung – ACTH-Bestimmung überlegen

Equine Endocrinology Group, 2015

## Nicht geeignet für PPID Diagnostik - Pferd

Folgende Werte sind bei PPID Pferden NICHT verändert:

- ACTH Stimulationstest
- Cortisol – Basalwert
- Diurnaler Cortisol – Rhythmus
- Totale Cortisol Konzentration (Blut, Urin, Speichel)

## Einstellung der Pergoliddosis

	mg/kg	200 - 350 kg		350 - 600 kg		600 – 850 kg	
Startdosis	0.002	0.5 mg	½ Tbl. Prascend	1.0 mg	1 Tbl. Prascend	1.5 mg	1.5 Tbl. Prascend

1x täglich, möglichst morgens

ACTH- Basalwert Veränderungen nach etwa 30 Tagen

Klinische Symptome besser nach etwa 2 Monaten

## Einstellung der Pergoliddosis

### Nachkontrolle nach 4 - 6 Wochen

- wenn ACTH – Basalwert physiologisch = keine Änderung
- wenn ACTH – Basalwert erhöht = um 0.001 mg/kg  $\uparrow$  ( $\frac{1}{2}$  der Ausgangsdosis)

bis ACTH – Basalwert stabil oder 0.01 mg/kg (Maximaldosis erreicht)

falls Nebenwirkungen auftreten: um 0.001 mg/kg  $\downarrow$

### typische Nebenwirkungen

- Appetitverlust
- Verhaltensveränderungen
- milde Kolik

## Monitoring

wenn Pferde gut eingestellt: Monitoring 3 - 4 x /Jahr nachuntersuchen

- Klinik und Ausgangstest
- wenn > 3 Monate stabil: Pergoliddosis um 0.001 mg/kg ↓ bis niedrigste Erhaltungsdosis gefunden
- eine Untersuchung im Herbst !

## Ausbleibender Behandlungserfolg

### 1. Laborwerte verbessert, klinische Symptome nicht

- Haarveränderungen, Muskelmasse, “Heubauch”, Hufrehe, Infektanfälligkeit = Langzeitveränderungen
  - brauchen 1- 12 Monate
  - zusätzliche klinische Symptome? Insulindysregulation?
- wenn nach 6 Monaten keine Anzeichen zur Besserung: Pergoliddosis erhöhen

## Ausbleibender Behandlungserfolg

### 2. Laborwerte nicht verbessert, klinische Symptome schon

- ggr. erhöhter ACTH – Basalwert kann toleriert werden
- bei deutlicher Erhöhung **vorsichtige (!)** Erhöhung um 0.0005 mg/kg ( $\frac{1}{4}$  der Initialdosis)
- ausschließliche Erhöhung im Herbst kann toleriert werden

## Ausbleibender Behandlungserfolg

### 3. Laborwerte und klinische Symptome nicht gebessert

- Dosiserhöhung bis zur Maximaldosis (0.01 mg/kg) (solange keine NW auftreten)
- ausbleibender Erfolg: **Cyproheptadin** zugeben (0.25 mg/kg 2x/Tag ODER 0.5 mg/kg 1x/Tag)
  - Serotoninagonist
  - Antihistaminikum
  - wirkt appetitanregend

## Do's & Don'ts

- Das Aufteilen der Pergoliddosis auf 2x tgl. ist möglich, eine stärkere Reduktion des ACTH- Basalwertes ist nicht gegeben

Grotepaß, Falling und Fey 2016

- Anpassen der Dosis im Herbst?
  - nur bei Patienten, bei denen der ACTH – Basalwert im Herbst deutlich erhöht ist
  - dann etwa 2 Monate zuvor Dosis um 0.0005 mg/kg ↑ ( $\frac{1}{4}$  der Initialdosis)

Durham et al., *Dealing with PPID*, consensus statement 2012

**Vielen Dank!**

