



„Therapiekontrolle des Cushing-Syndroms (Klinik, Lebensqualität, Cortisol-Kontrolle)“

Dr. Christine Kempf Dipl. ECVIM (Innere Medizin)

Dechra Webinar 10.05.2023

Medikamentelle Therapie und Monitoring



- ❖ Behandlungsmethoden
- ❖ Trilostan
- ❖ Dosierung
- ❖ Monitoring
 - ❖ wie, was, wann, warum
- ❖ Schlussfolgerung aus dem Monitoring

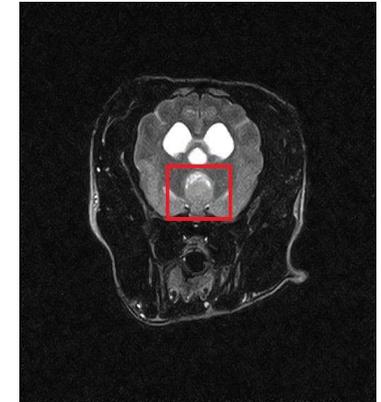


Behandlungsmethoden



❖ Hypophysenabhängiger Hyperadrenokortizismus (PDH)

- ❖ transsphenoidale Hypophysektomie
- ❖ Bestrahlung
- ❖ Medikamentelle Therapie



❖ Nebennierenabhängiger Hyperadrenokortizismus (ADH)

- ❖ Adrenalektomie
- ❖ Medikamentelle Therapie

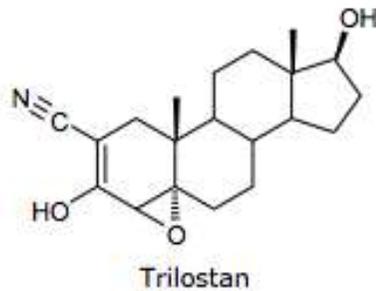


Medikamentelle Therapie



❖ Trilostan (Vetoryl®)

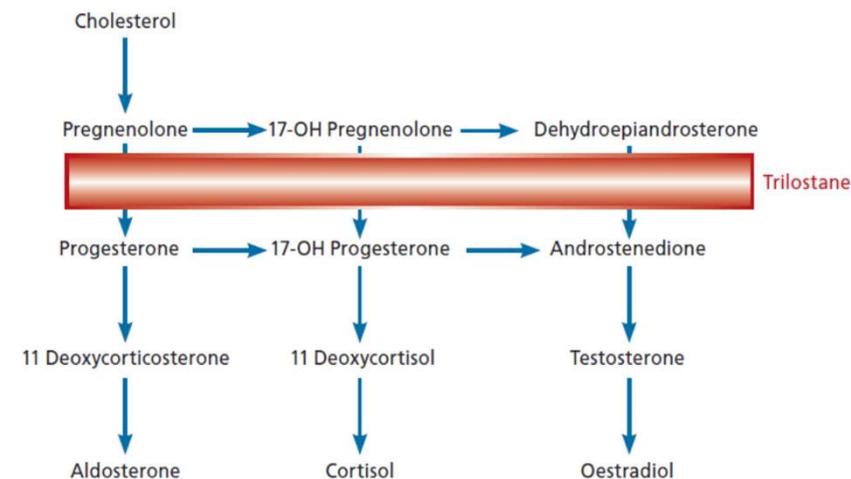
- ❖ Einziges zugelassenes Medikament für die Therapie des PDH und ADH



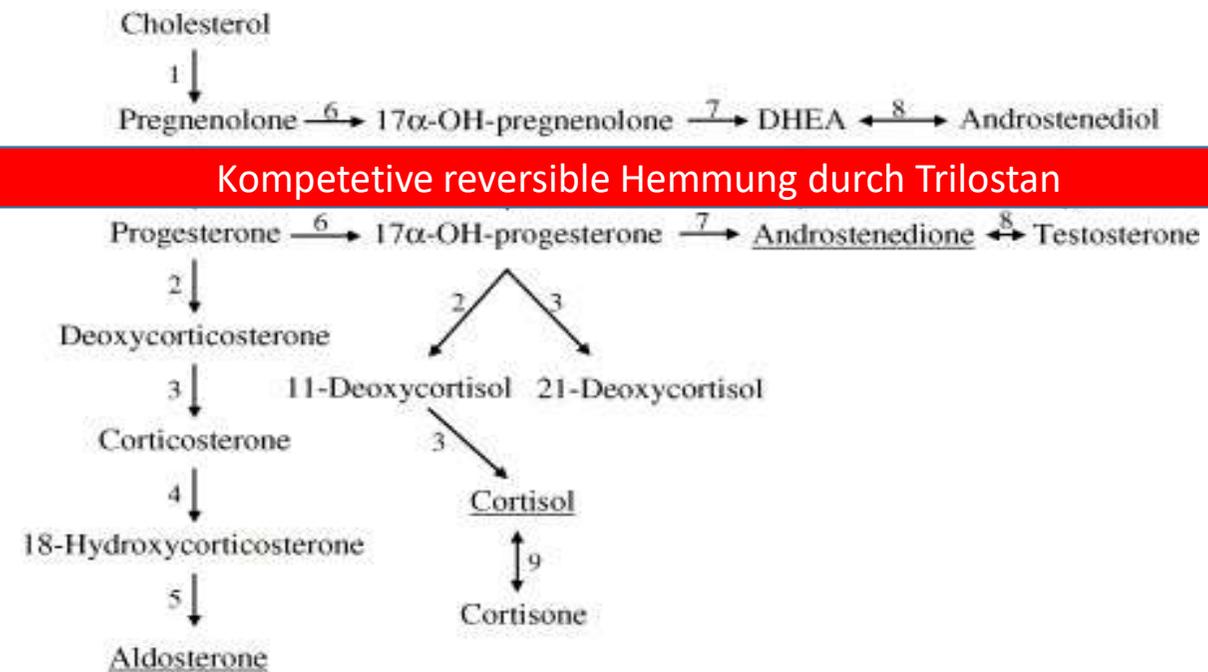
Trilostan



- ❖ Synthetisches Steroid ohne eigene hormonelle Wirkung
- ❖ Selektive, reversible und dosisabhängige Hemmung des Enzyms 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (3 β -HSD)
- ❖ Hemmung der Produktion von Glukokortikoiden und in geringerem Maß auch von Mineralokortikoiden und Geschlechtshormonen



Trilostan



Trilostan



Weitere mögliche Wirkungen:

- ✦ Hemmung der Enzyme 11 β –Hydroxylase und 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (11 β -HSD)
 - ✦ Katalysiert die Umwandlung von physiologisch aktiven Kortisol in inaktives Kortison
- ✦ Beeinflussung der Glukokortikoidrezeptoren
 - ✦ Abweichen zwischen Klinik und ACTH-Test bei einigen Patienten

Pharmakokinetik

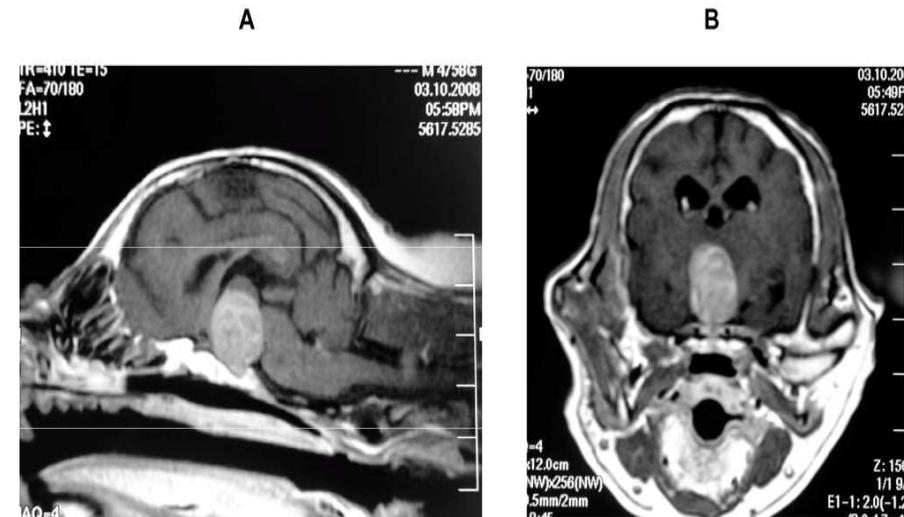


- ❖ Wenig wasserlöslich => schlechte Resorption => deshalb unbedingt mit Futter verabreichen
- ❖ Maximale Plasmakonzentrationen 1,7 – 3,8 h post pill
- ❖ Plasmakonzentration fällt meistens innerhalb von 12 h auf Null
 - ❖ Bei manchen Hunden auch kürzere Halbwertszeiten
- ❖ Abbau und Ausscheidung über die Leber bzw. Nieren
 - ❖ Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und CNI

Was Besitzer wissen sollten



- ❖ Medikamentelle Therapie behebt nicht die Ursache des Cushings
 - ❖ Evtl. später auftretende Probleme durch den Tumor
- ❖ Ziele klar definieren
- ❖ Ansprechen von potentiellen Risiken
 - ❖ Hypoadrenokortizismus
 - ❖ Demaskierung okkulter Begleiterkrankungen
 - ❖ Arthritis
 - ❖ Autoimmunerkrankungen
 - ❖ Dermatologische Erkrankungen
 - ❖ CNI
- ❖ Kosten
- ❖ Regelmäßige Kontrollen nötig



Mediane Überlebenszeit



- ✎ PDH mit Trilostan: 662 – 930 d
- ✎ PDH mit Therapie > PDH ohne Therapie
(Nagata N, Kojima K, Yuki M. 2017)
- ✎ PDH mit OP: 91% nach 4 Jahren
- ✎ PDH mit Bestrahlung: 539 – 702 d
- ✎ ADH mit Trilostan: 353 – 475 d
(kein Unterschied zu Mitotan)
- ✎ ADH mit OP: 778 – 953 d

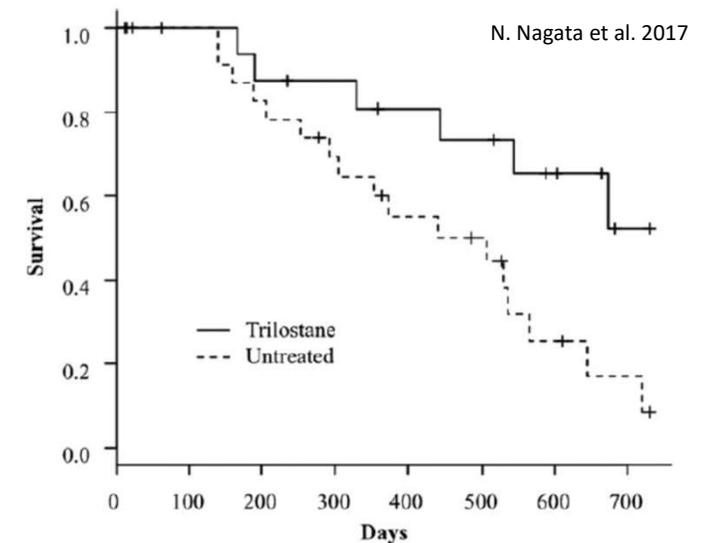


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves for the trilostane group (solid line) and untreated group (dashed line). Median survival time for the trilostane group was not reached (95% confidence interval [CI], 443 days-not applicable), and was significantly longer than the 506 days (95% CI, 292-564 days; $P = .016$) for the untreated group.

Optimale Therapie



- ❖ Wenige bis keine Nebenwirkungen
- ❖ Verbesserung der klinischen Symptome
 - ❖ PU/PD
 - ❖ Polyphagie
 - ❖ Alopecie
 - ❖ Muskelschwäche
- ❖ Behebung von schwerwiegenden Begleiterkrankungen
 - ❖ Hypertension
 - ❖ Proteinurie
 - ❖ Thrombembolien infolge einer Hyperkoagulabilität

Vetoryl Therapie



- ❖ Nach ca. 6 Monaten zeigen 75% der Patienten eine komplette oder partielle Verbesserung ihrer klinischen Symptome
- ❖ Nebenwirkungen sind normalerweise mild bis moderat und meistens selbstlimitierend (v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet)
- ❖ treten bei ca. 10 – 25% der Patienten auf

Vetoryl Therapie



- ❖ Sonographische Veränderungen der Nebennieren
 - ❖ Diffuse/noduläre Hyperplasie
 - ❖ Größenzunahme um bis zu 60%
 - ❖ Veränderung der Echotextur

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten



- ❖ Hyperkaliämie
 - ❖ ACE-Hemmern
 - ❖ Kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolakton)
 - ❖ Angiotensin-Rezeptorblockern (z.B. Telmisartan)



Gefährlichste Nebenwirkung



- ❖ Iatrogenes Hypoadrenokortizismus (Addison)
 - ❖ Überdosierung (transient)
 - ❖ Akute Nebennierenrindennekrose (permanent)
 - ❖ Vermutlich durch fehlenden negativen Feedback auf die ACTH-Produktion
 - ❖ ACTH kann dosisabhängig zu Einblutungen und Nekrose der Nebenniere führen (Burkhardt WA et. al; 2011)
 - ❖ Höheres Risiko bei PDH

Dosierung von Vetoryl



- ❖ Startdosis:
 - ❖ 1 – 2 mg/kg bei 1 x tägl. Gabe
 - ❖ 0,5 – 1 mg/kg bei 2 x tägl. Gabe
 - ❖ nie mehr als 30 mg/Hund bei Hunden > 30 kg
 - ❖ Bei Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus IMMER Beginn mit 2 x tägl.
- ❖ Hunde \leq 15 kg brauchen insgesamt mehr Trilostan/kg KM im Vergleich zu Hunden > 25 – 30 kg KM



SID vs. BID



1 x tägl. Gabe von Vetoryl (SID):

- ❖ bessere Besitzercompliance
- ❖ Kapselstärke besser geeignet
- ❖ Eingabe morgens für besseres Monitoring
- ❖ evtl. mehr Nebenwirkungen

2 x tägl. Gabe von Vetoryl (BID):

- ❖ weniger Trilostan/kg/d
 - ❖ BID- Gruppe: 2,9 mg/kg/d vs. SID- Gruppe: 7,1 mg/kg/d (Cho KD et al. 2013)
- ❖ weniger Nebenwirkungen
- ❖ evtl. schneller und bessere klinische Kontrolle
- ❖ Umformulierung der Kapseln
 - ❖ teuer
 - ❖ oftmals ungenau durchgeführt
 - ❖ Kann zw. 39 – 153 % der angegebenen Dosis variieren (Cook AK et al. 2012)

Monitoring der Vetoryl Therapie Wann?



Zeitintervall:

- ❖ 1. Kontrolle: 10 – 14 Tage nach Start bzw. jeder Dosisanpassung
 - ❖ Erkennen einer Überdosierung
 - ❖ Keine Dosiserhöhung zu diesem Zeitpunkt => Kortisol kann in den folgenden 2 Wochen noch deutlich sinken
- ❖ 2. Kontrolle: 4 Wochen nach Therapiestart
- ❖ 3. Kontrolle: 12 Wochen nach Therapiestart
- ❖ Anschließend alle 3 – 6 Monate

Monitoring der Vetoryl Therapie



- ❖ Viele Hunde brauchen zu Beginn eine Dosiserhöhung
- ❖ Dosisanpassung in kleinen Schritten:
 - ❖ max. 1 mg/kg/Tag
 - ❖ Im Langzeitverlauf muss die Trilostan-Dosis aber oftmals wieder reduziert werden

Ziel des Monitorings



- ❖ Verbesserung der Lebensqualität von Hund und Besitzer
- ❖ Zufriedenstellende Kontrolle der Cushing-Symptome durch eine ausreichende Vetoryl Dosis
- ❖ Erkennen von Hunden mit möglichen Nebenwirkungen/schlechtem Allgemeinbefinden

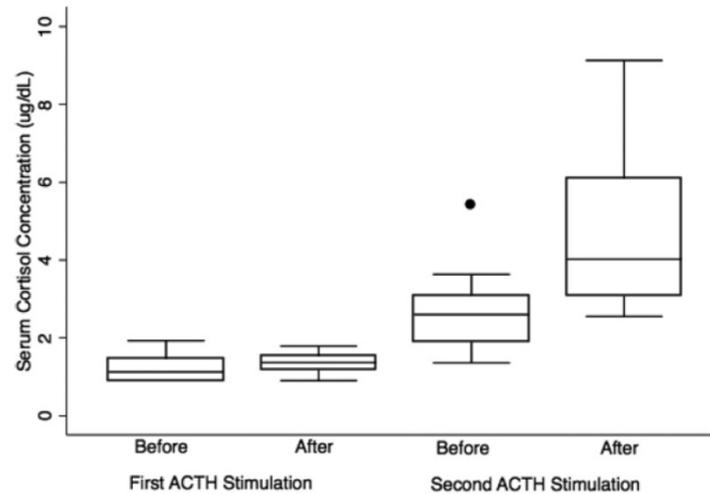
Monitoring der Vetoryl Therapie Früher



ACTH Test

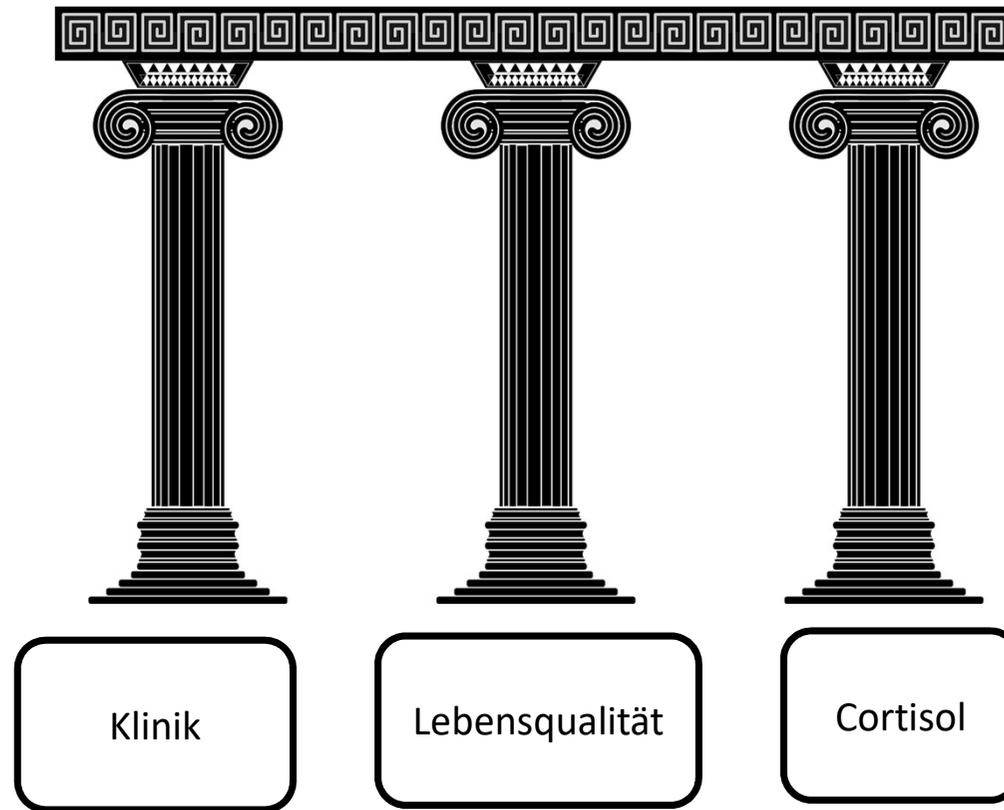
- ❖ Teuer
- ❖ Lieferschwierigkeiten
- ❖ Keine gute Korrelation zw. Klinik und stimulierten Kortisolwerten
- ❖ Risiko einer Nebennierenrindennekrose
- ❖ Ergebnis stark abhängig vom post-pill Zeitpunkt
- ❖ auch bei gestressten oder aggressiven Patienten möglich

Monitoring der Vetoryl Therapie Früher



JN Midence et. al; 2015

Monitoring der Vetoryl Therapie Heute



Klinik



- Standardisiertes Vorgehen
 - Trinkverhalten/Harnabsatz
 - Appetit
 - Aussehen
 - Verhalten und Aktivität

Cushing – Bewertung des klinischen Bildes

Bitte beurteilen Sie folgende Anzeichen zum Befinden Ihres Hundes. Wählen Sie dabei die Zahl, die am besten beschreibt, wie es Ihrem Hund aktuell geht. Die Bewertungen werden bei der Kontrolluntersuchung mit Ihrer Tierärztin/ Ihrem Tierarzt besprochen. Sie sind für die optimale Therapieeinstellung Ihres Hundes wichtig.

Trinkverhalten & Harnabsatz				Bewertung Ihres Hundes	
	0	1	2	3	<input type="text"/>
	Trinkt und uriniert normal viel	Trinkt und uriniert etwas mehr	Trinkt und uriniert mehr	Trinkt und uriniert deutlich mehr	

Erwarteter Verlauf unter Therapie



Tag 10:

- ✎ Weniger Durst
- ✎ Weniger Hunger
- ✎ Weniger Hecheln
- ✎ Mehr Energie

Tag 28:

- ✎ Keine PU/PD oder Polyphagie
- ✎ Kein exzessives Hecheln
- ✎ Normales Energielevel

Monat 3:

- ✎ Red. Bauchumfang
- ✎ Bessere und kräftigere Bemuskulung
- ✎ Beginnendes Haarwachstum

Monat 6:

- ✎ Für den Besitzer klinisch normaler/gesunder Hund

Lebensqualität



- ❖ Standardisierung durch Fragebogen
- ❖ Subjektive Einschätzung des Tierhalters
- ❖ 19 Fragen zur Klinik, Verhalten, körperliche Verfassung des Hundes und Situation des Besitzers

Cushing – Bewertung der Lebensqualität

Bitte beurteilen Sie folgende Veränderungen Ihres Hundes. Wählen Sie dabei die Zahl, die am besten beschreibt, wie es Ihrem Hund aktuell geht. Die Antworten unterstützen Ihre Tierärztin/Ihren Tierarzt in der Verbesserung der Lebensqualität und Gesundheit Ihres Hundes unter Vetoryl®.

	Niemals	Gelegentlich	Häufig	Durchgehend
Klinische Anzeichen	0	1	2	3
Mein Hund ist extrem durstig				

Lebensqualität



- ❖ einfaches Punktesystem von 0 – 3 ohne Gewichtung der einzelnen Fragen
- ❖ quantitative Einschätzung des Behandlungsverlaufes
- ❖ Absinken der Punktzahl im Verlauf => Verbesserung der Lebensqualität
- ❖ Anstieg der Punktezahl im Verlauf => Verschlechterung der Lebensqualität

Cortisol



Prä-pill Kortisol oder pre-Vetoryl Cortisol (PVC)

- 🐉 beste Korrelation zw. Klinik und Kortisol-Wert
 - 🐉 Sensitivität 55,4%; Spezifität 86,5%
- 🐉 Therapieeinstellung sogar zuverlässiger zu beurteilen als mit post-ACTH-Kortisolwerten => bessere Wiederholbarkeit
- 🐉 kostengünstiger
- 🐉 auch bei BID Gabe möglich
- 🐉 egal ob PDH oder ADH

prä-pill Monitoring Durchführung



- ❖ Besitzer verabreicht am Tag des Kontrolltermins KEIN Vetoryl
- ❖ Blutabnahme +/- 1 Stunde zur fälligen Kapseleingabe
- ❖ evtl. Zeitpunkt der Kapseleingabe ein paar Tage vor der Kontrolle anpassen lassen
- ❖ Patient muss klinisch gesund sein
- ❖ KEIN langes Warten im Wartezimmer
- ❖ Kurze Anamnese => dann Untersuchung => Blutabnahme
 - ❖ falls Stresseinfluss erkennbar in Akte vermerken

prä-pill Monitoring Interpretation



- ✦ Anamnese + klinische Untersuchung + PVC = Dosis
- ✦ Fragebogen: <https://www.dechra.de/tierarzt/therapiegebiete/kleintiere/endokrinologie/hyperadrenokortizismus-beim-hund/service>

prä-pill Monitoring Interpretation



- ✦ Anamnese + klinische Untersuchung + PVC = Dosis
- ✦ Fragebogen: <https://www.dechra.de/tierarzt/therapiegebiete/kleintiere/endokrinologie/hyperadrenokortizismus-beim-hund/service>
- ✦ besonders wichtig wenn längere Kontroll-Intervalle



prä-pill Monitoring Interpretation

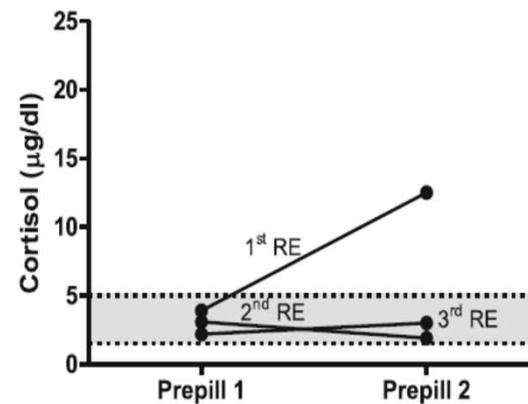


- ❖ Anamnese + klinische Untersuchung + PVC = Dosis
- ❖ Fragebogen: <https://www.dechra.de/tierarzt/therapiegebiete/kleintiere/endokrinologie/hyperadrenokortizismus-beim-hund/service>
- ❖ Zielbereich: 1,5 – 5 µg/dl (41 – 138 nmol/l)



Wann ACTH-Test

1. Aggressiver oder stets aufgeregter und gestresster Hund



Boretti et al. 2018

- ❖ Besitzer verabreicht wie gewohnt das Vetoryl
- ❖ ACTH-Test 2-3 Stunden post pill
- ❖ Zielbereich des stimulierten Kortisol: 1,5 – 5 µg/dl (41 – 138 nmol/l)

Wann ACTH-Test



2. Klinisch schlechter Patient

- ✦ Anorexie, Durchfall oder Erbrechen
- ✦ wenn post-ACTH Wert $> 2 \mu\text{g/dl}$ ($> 55 \text{ nmol/l}$) ist Überdosierung ausgeschlossen
- ✦ Vetoryl dennoch absetzen und erst nach vollständiger Genesung wieder in bisheriger Dosis starten
 - ✦ jede Krankheit verursacht Stress => Körper braucht Kortison

Durchführung ACTH-Test



- ❖ 2 – 3 Stunden post-pill
- ❖ Bei jedem Patienten IMMER zur gleichen Zeit => Praxisinterner Beschluss für genauen Zeitpunkt
- ❖ O-Wert => ACTH i.v. => 1h-Wert



Synacthen

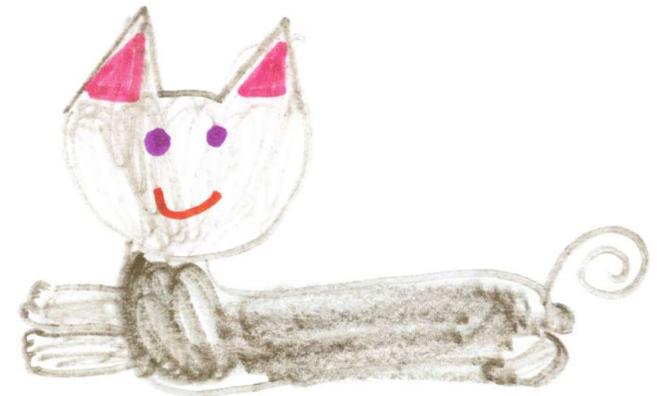


- ❖ Dosierung ACTH: 5µg/kg Synacthen® (Tetracosactid)
- ❖ Neuere Studien: 1µg/kg ausreichend bei Cushingpatienten unter Therapie oder Patienten mit V.a. Addison => CAVE: 1h-Wert strikt einhalten und Synacthengabe NUR i.v. !! (Aldrige C. et al. 2016)
 - ❖ Verdünnung: 1 ml Synacthen (250 µg) + 24 ml sterile NaCl => 10µg/ml => kann dann als Aliquot in Plastikspritzen bis zu 4 Monaten bei -20°C eingefroren werden (Dickstein G et al 1991).
 - ❖ Unverdünnt (250µg/ml) ist Synacthen eingefroren bei -20°C bis zu 6 Monate stabil (Frank LA et al 1998)
- ❖ Patienten mit V.a. Hyperadrenokortizismus zur Diagnosestellung weiterhin 5µg/kg (Aldrige C. et al. 2016)

Wie würden Sie entscheiden?



- ✓ „Balu“, Zwergspitz, 10 J, PDH, 6 kg, 1 x tägl. 2 Kapseln Vetoryl 10 mg seit 6 Monaten
- ✓ Anamnestisch unauffällig
- ✓ PVC: 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$
- ✓ Dosis beibehalten
- ✓ Kontrolle in 3 - 6 Monaten



Wie würden Sie entscheiden?



- ✓ „Balu“, Zwergspitz, 10 J, PDH, 6 kg, 1 x tägl. 2 Kapseln Vetoryl 10 mg seit 6 Monaten
- ✓ Anamnestisch ggrd. PU/PD
- ✓ PVC: 4,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$
- ✓ Dosis beibehalten ABER auf 2 x tägl. aufteilen
- ✓ Kontrolle in 1 Monat



Wie würden Sie entscheiden?



- ❖ „Moritz“, Goldi, m, 8 J, 35 kg, PDH, 1 x tägl. 30 mg Vetoryl seit 10 Tagen
- ❖ Anamnese: PU/PD, hechelt viel, sonst munter, sehr guter Appetit
- ❖ Klinische Untersuchung: unauffällig
- ❖ PVC: 6 $\mu\text{g}/\text{dl}$
- ❖ Dosis beibehalten und Kontrolle in 3 Wochen



Wie würden Sie entscheiden?



- ❖ „Bella“, Dackel, wk, 12J, PDH, 11 kg, 2 x tägl. 30 mg Vetoryl seit 2 Jahren
- ❖ Anamnese: alles OK, wird altersbedingt ruhiger
- ❖ Klinik: unauffällig
- ❖ PVC: 1,5 µg/dl

- ❖ Anamnese nochmal intensivieren
 - DF? EB? Hyporexie? => Nein
- ❖ Kontrolle in 1 Monat



Wie würden Sie entscheiden?



- ❖ „Bella“, Dackel, wk, 12J, PDH, 11 kg, 2 x tägl. 30 mg Vetoryl seit 2 Jahren
- ❖ Anamnese: alles OK, wird altersbedingt ruhiger
- ❖ Klinik: unauffällig
- ❖ PVC: 1,3 µg/dl

- ❖ Anamnese nochmal intensivieren
 - DF? EB? Hyporexie? => Nein
- ❖ Vetoryl für 7 Tage aussetzen
- ❖ Anzeichen für Cushing => Ja => Dosierung niedriger beginnen
- ❖ Anzeichen für Cushing => Nein => neuer ACTH-Test



Wie würden Sie entscheiden?



- 🦋 „Ludwig“, Mischling, mk, 10 kg, 9 J, PDH, 2 x tägl. Vetoryl 20 mg seit 1 Jahr
- 🦋 Anamnese: frisst seit 2 – 3 Wochen schlechter, aktuell auch DF
- 🦋 Klinik: sehr ruhig

- 🦋 ACTH-Test: 1,2 µg/dl => Hypokortisolismus
- 🦋 K: 5,4 mmol/l, Na: 138 mmol/l, Na:K 25,5
- 🦋 Vetoryl sofort absetzen
- 🦋 Infusion, Prednisolon und Fludrokortison für ein paar Tage, enges Monitoring bis Hund klinisch wieder gut; neuer ACTH-Test
- 🦋 Vetoryl in niedrigerer Dosis wieder beginnen und Kontrolle nach 10 d

Wie würden Sie entscheiden?



- ❖ „Lilly“, Mischling, w, 22 kg, 7 J, PDH, 1 x tägl. Vetoryl 30 mg seit 9 Monaten
- ❖ Anamnese: aktuell starkes Erbrechen
- ❖ Klinik: ruhig, pappige SH
- ❖ ACTH-Test: 3,6 µg/dl => Kein Hypokortisolismus
- ❖ Vetoryl sofort absetzen
- ❖ weitere Diagnostik bzgl. des Erbrechens
- ❖ Vetoryl in gleicher Dosis wieder beginnen wenn Hund gesund



Take Home Message



- ❖ Start Dosis von Vetoryl niedriger als früher
- ❖ große Hunde generell niedriger starten
- ❖ Prä-Vetoryl Cortisol hat ACTH-Test als Routinemonitoring ersetzt
- ❖ ACTH-Test immer dann wenn Hund krank
- ❖ ACTH-Test mit max. 5µg/kg Synacthen durchführen
- ❖ Dosisanpassungen **IMMER** an Hand der Klinik und nicht auf Grund des Cortisolwertes

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Kontakt



 [www. Tierarzt-muenchen-innere.de](http://www.Tierarzt-muenchen-innere.de)



 Email: kempf@tierarzt-muenchen-innere.de

 Email: kempf@link-jopp.de