

**DIAVET****AUS DEM LABOR  
FÜR DIE PRAXIS**

# Therapie des Cushing-Syndroms beim Hund

Bei der Therapie von Cushing-Patienten wird zwischen hypophysärem Cushing-Syndrom (HCS) und adrenalem Cushing-Syndrom (ACS) unterschieden. Für beide Formen kommen chirurgische und medikamentöse Therapien in Frage. Zusätzlich wird seit einigen Jahren für das HCS auch eine Bestrahlungstherapie angeboten.

Ziel dieses Merkblattes ist es, die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu diskutieren. Das Schwergewicht liegt bei den medikamentösen Therapien.

## 1 Hypophysäres Cushing-Syndrom

### 1.1 Chirurgie (Hypophysectomie)

Die Hypophysectomie wird weltweit nur in wenigen spezialisierten Zentren durch spezialisierte Chirurgen durchgeführt und soll daher hier nicht näher erläutert werden.

### 1.2 Bestrahlungstherapie

Seit einigen Jahren wird an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich eine Strahlentherapie bei Hunden mit einem hypophysären Tumor angeboten. Kandidaten für eine Bestrahlungstherapie sind v.a. Patienten, die neurologische Ausfälle haben oder die für die Entwicklung von solchen Ausfällen gefährdet sind (grosse Tumore). Die exzessive Sekretion von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) durch die Adenohypophyse wird allerdings durch die Bestrahlung nicht sofort reduziert. Es kann Monate oder sogar Jahre dauern bis eine Reduktion der ACTH Sekretion erfolgt. Somit ist in den meisten Fällen eine zusätzliche medikamentöse Therapie neben der Bestrahlung erforderlich.

### 1.3 Medikamentöse Therapie

#### 1.3.1 Mitotane, o,p'-DDD (Lysodren®)

Lysodren® ist ein Abkömmling des Insektizides DDT und verursacht eine Nekrose der Nebennierenrinde. Es ist immer noch das meist gebrauchte Medikament bei Hunden mit einem HCS. Mehr als 80% der Patienten sprechen gut auf die Therapie an. Protokoll: Man unterscheidet eine Initial- und eine Erhaltungstherapie.

#### Initialtherapie:

- 50 mg/kg/Tg PO Lysodren®, aufgeteilt auf 2 mal täglich mit einer fettreichen Mahlzeit
- Spätestens nach 8 Tagen wird ein ACTH-Stimulationstest (ACTH-Stim.) durchgeführt.
- Ziel ist ein prä- und post-ACTH-Kortisolwert < 5 µg/dl.
- Falls der post-ACTH-Kortisolwert > 5 µg/dl ist, dann wird die Therapie mit derselben Dosierung für 3-7 Tage weitergeführt. Anschliessend wird ein ACTH-Stim. wiederholt.

Die meisten Hunde zeigen den gewünschten post-ACTH-Kortisolwert innerhalb von 5 bis 9 Tagen und fast alle Hunde innerhalb von 14 Tagen.

Während dieser Initialphase muss der Patient von den Besitzern gut beobachtet werden. In folgenden Fällen sollte die Lysodren®-Gabe vorzeitig gestoppt und der Tierarzt kontaktiert werden:

- Inappetenz oder verlangsamtes Fressen
- Der zuerst polydipsische Hund trinkt weniger als 60 ml/kg/Tg
- Erbrechen, Durchfall, Schwäche, Unruhe

Die Besitzer sollten Prednisolontabletten zu Hause haben, die sie bei Auftreten der genannten Symptome geben sollten. Die Dosierung beträgt 1.0 mg/kg Prednisolon 2 mal täglich für 2 Tage mit anschliessender Reduktion. Während der Initialtherapie kann evtl. zusammen mit dem Lysodren® von Anfang an auch Prednisolon gegeben werden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren. Es ist dann wichtig, dass das Prednisolon 24 Stunden vor der Durchführung des ACTH-Stim. gestoppt wird.

#### Erhaltungstherapie:

Die Lysodren®-Dosierung muss individuell angepasst werden:

- Sensitive Hunde, d. h. solche, die innerhalb von 9 Tagen nach der Initialtherapie angesprochen hatten, oder solche, die einen post-ACTH-Kortisolwert < 2 µg/dl hatten, fangen mit 25 mg/kg PO Lysodren® alle 7 Tage an.
- Resistente Hunde, die ursprünglich mehr als 10 Tage Lysodren® brauchten, oder solche mit einem post-ACTH-Kortisolwert von > 4 µg/dl, bekommen 50 mg/kg PO alle 7 Tage.

In beiden Fällen wird diese wöchentliche Gesamtdosis auf 2 bis 4 Behandlungen pro Woche aufgeteilt.

Ein ACTH-Stim. wird 1 und 3 Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie durchgeführt und die Lysodren®-Dosis wird erhöht, falls der post-ACTH-Kortisolwert > 5 µg/dl ist. Hunde, die stabil sind, werden alle 3 bis 4 Monate kontrolliert.

#### 1.3.2 Ketokonazol (Nizoral®)

Nizoral® ist ein orales antimykotisches Medikament, das in höheren Dosen die Kortisolsynthese durch die Nebennierenrinde supprimiert. Es ist bedeutend weniger wirksam als Lysodren®: 25-50% der Hunde mit einem HCS sprechen auf Nizoral® nicht an. Protokoll:

- 5 mg/kg 2 mal/Tg PO Nizoral® für 7 Tage
- Erhöhung auf 10 mg/kg 2 mal/Tg PO für 14 Tage, falls keine Nebenwirkungen auftreten.
- Durchführung eines ACTH-Stimulationstests. Falls der post-ACTH-Kortisolwert ≥ 5 µg/dl ist, dann wird die Dosierung auf 15 mg/kg 2 mal/Tg PO erhöht.

Die weitere Beurteilung erfolgt anhand der klinischen Symptome und der Resultate eines ACTH-Stimulationstests.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Nizoral® sind Anorexie, Erbrechen, Durchfall und Ikterus. Weitere Nachteile sind auch die andauernde 2 mal tägliche Verabreichung und die hohen Kosten. Beim HCS wird Nizoral® v.a. bei Hunden eingesetzt, die Lysodren® nicht vertragen.

### 1.3.3 L-Deprenyl, Selegiline HCl (Anipryl®)

Anipryl® erhöht die Dopaminkonzentration im zentralen Nervensystem, was die hypophysäre Sekretion von ACTH hemmt. Als die Herstellerfirma vor einigen Jahren von einem Erfolg der Behandlung bei etwa 80% der Cushing-Patienten berichtete, wurde Anipryl® von den Praktikern auch hierzulande eingesetzt. Diese hohe Erfolgsquote hat sich jedoch später als nicht realistisch erwiesen und Anipryl® wird im allgemeinen bei Hunden mit schwerer Cushing-Erkrankung nicht empfohlen. Da jedoch die Nebenwirkungen gering und nicht bedrohlich sind, lohnt es sich evtl. bei Patienten mit einer langsam fortschreitenden milden Erkrankung, Anipryl® trotz der geringen Erfolgschancen einzusetzen.

Protokoll:

- 1-2 mg/kg/Tg PO
- Um die Wirksamkeit der Therapie zu überprüfen, empfehlen die Hersteller Anamnese und klinische Untersuchung zu berücksichtigen.

### 1.3.4 Trilostane (Modrenal®)

Modrenal® ist ein Steroidanalog, welches die Synthese von Kortisol durch die Nebennierenrinde blockiert. In verschiedenen Studien wurde mit Modrenal® eine Wirksamkeit von 70-80% in der Behandlung von Patienten mit einem HCS erreicht, was mit der Wirksamkeit von Lysodren® vergleichbar ist. Auch die Zeitspanne bis zur Kontrolle der klinischen Symptome ist bei beiden Medikamenten ähnlich. Die Dosierung von Modrenal® muss im Verlaufe der Zeit bei ca. 50% der Patienten angepasst werden. Meistens wird Modrenal® von den Hunden gut vertragen, jedoch wird immer wieder von unerklärlichen plötzlichen Todesfällen nach Modrenal®-Therapie berichtet. Es wurde beobachtet, dass mehrere Hunde, die plötzlich starben, an einer Mitralinsuffizienz litten und gleichzeitig mit Modrenal® auf einem Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer standen.

Protokoll:

- Hunde  $\leq$  5 kg: 30 mg (1/2 Kapsel) PO alle 24 h morgens  
Hunde 5-20 kg: 60 mg (1 Kapsel) PO alle 24 h morgens  
Hunde  $>$  20 kg: 120 mg (2 Kapseln) PO alle 24 h morgens
- Kontrolluntersuchungen 1, 3 und 6 Wochen sowie 3, 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn
- Bei den Nachkontrollen auf Anamnese und klinische Untersuchung achten und einen ACTH-Stim. durchführen. Dieser sollte immer zur gleichen Zeit nach Kapselgabe durchgeführt werden, und zwar 2-6 h nach Gabe.
- Das Ziel ist ein post-ACTH-Kortisolwert von 1-2  $\mu$ g/dl. Es ist häufig nötig, die Dosierung von Modrenal® nach oben oder unten anzupassen. Die Anamnese und die klinische Untersuchung sollten für die Dosisanpassung ebenso berücksichtigt werden, wie die Resultate der ACTH-Stim.

## 2 Adrenales Cushing-Syndrom

### 2.1 Chirurgie

Bei einem Nebennierenadenom oder einem kleinen Karzinom, das nicht metastasiert hat, ist die Chirurgie die Therapie der Wahl. In diesen Fällen kann eine Heilung der Patienten erzielt werden. Eine Adrenalectomie ist allerdings eine schwierige Chirurgie, welche mit prä-, intra- und postoperativen Komplikationen einhergehen kann. Auf diese wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen.

Bei invasiven Tumoren oder wenn Metastasen vorhanden sind, ist eine Chirurgie nicht indiziert und eine medikamentöse Therapie wird angewendet.

## 2.2 Medikamentöse Therapie

### 2.2.1 Mitotane, o,p'-DDD (Lysodren®)

Bei inoperablen, Kortisol sezernierenden, adrenalen Tumoren ist Lysodren® die Therapie der Wahl. Diese Patienten brauchen meistens höhere Dosen Lysodren®, und im Vergleich zu Patienten mit hypophysären Tumoren ist häufig eine längere Initialtherapie nötig. Auch Nebenwirkungen kommen häufiger vor. Es lohnt sich allerdings, die Therapie mit Lysodren® zu versuchen, da viele Patienten auf die Therapie gut ansprechen.

**Initialtherapie:**

- 50 mg/kg/Tg PO Lysodren® für 7-10 Tage, aufgeteilt auf 2 mal täglich mit einer fettreichen Mahlzeit
- Lysodren® stoppen und ein ACTH-Stim. durchführen.
- Falls der post-ACTH-Kortisolwert besser als der Wert vor Therapiebeginn ist, aber  $>$  5  $\mu$ g/dl, dann dieselbe Dosis für weitere 7-10 Tage geben.  
Falls hingegen der post-ACTH-Kortisolwert ähnlich wie vor Therapiebeginn ist, dann wird die Dosis des Lysodrens® für die nächsten 7-10 Tage auf 75 bis 100 mg/kg/Tg PO erhöht.
- Lysodren® absetzen und einen ACTH-Stim. durchführen.
- Falls der post-ACTH-Kortisolwert immer noch zu hoch ist, dann muss dieselbe oder eine höhere Dosis Lysodren® für die nächsten 7-10 Tage gegeben werden. Die Dauer der initialtherapie und die Lysodren®-Dosierung werden dann individuell angepasst.

**Erhaltungstherapie:**

Wenn der gewünschte post-ACTH-Kortisolwert von  $<$  5  $\mu$ g/dl erreicht wurde, dann kann mit der Erhaltungstherapie begonnen werden.

- Zu Beginn wird eine Dosierung von 75-100 mg/kg/Woche PO Lysodren® gegeben, aufgeteilt auf 2-4 Behandlungen.
- Mit regelmässigen ACTH-Stim. wird die Lysodren®-Dosierung individuell angepasst.

Da beim ACS häufig hohe Lysodren®-Dosierungen und lange Initialtherapien nötig sind, ist es empfehlenswert gleichzeitig mit dem Lysodren® auch Prednisolon zu geben: 0.2 mg/kg/Tg PO Prednisolon werden während Initial- und Erhaltungstherapie als Dauertherapie gegeben. Das Prednisolon sollte 24 Stunden vor der Durchführung eines ACTH-Stim. gestoppt werden.

### 2.2.2 Ketokonazol (Nizoral®)

Bei Patienten mit einem ACS wird Nizoral® zur präoperativen Stabilisierung gebraucht oder als Alternative zum Lysodren® im Fall von inoperablen Tumoren. Es ist jedoch zu beachten, dass die Wirksamkeit wesentlich schlechter ist als diejenige von Lysodren®. Ausserdem hat Nizoral® keinerlei Wirkung auf die Tumorprogression, während Lysodren® das Tumorgewebe zerstört.

Protokoll: Siehe HCS.

Literaturliste auf Anfrage.

---

**Dr. med. vet. Cécile Rohrer Kaiser**

**Dipl. ACVIM (Internal Medicine) und ECVIM-CA (Internal Medicine)**

**Beratung in innerer Medizin und Onkologie**

**Tel: 01 380 28 61 · Fax: 01 380 28 62**

**E-mail: cecile.rohrer@bluewin.ch**