

Victoria Caesar

Informationen zu Cushing bei Katzen

Vorbemerkung

Beim hypophysären Hyperadrenocorticismus (Morbus Cushing) handelt es sich um eine chronische Erhöhung der Kortisolkonzentration im Blut, ausgelöst durch Hypophysenadenome oder -karzinome. Da Morbus Cushing bei Katzen (noch) sehr selten diagnostiziert wird und es an Erfahrungen sowohl im Erkennen der Symptomatik als auch bei der Durchführung der zur Diagnose notwendigen Testverfahren und nicht zuletzt an Erkenntnissen zur medikamentösen Therapie dieser Erkrankung mangelt, soll diese Information betroffenen Tierhalter/innen eine erste Orientierung geben. Dabei werden vor allem die Ergebnisse aus der Studie zur Trilostane-Therapie von 5 an Morbus Cushing erkrankten Katzen aus dem Jahr 2004 von R. Neiger et al. vorgestellt (Übersetzung der Zitate ins Deutsche v. V.C.).

Einleitung

"Spontaner Hyperadrenocortizismus (HAC) ist selten bei Katzen; es gibt weniger als 100 berichtete Fälle in der Veterinär-Literatur. Wie bereits bei Hunden beobachtet wurde, haben ungefähr 85% der betroffenen Katzen hypophysen-abhängigen HAC, während die restlichen Tiere an Nebennierentumoren leiden. Unabhängig von der Ursache ist das Syndrom bei Katzen in der Regel von Diabetes Mellitus begleitet, ... " (Neiger et al. 2004, S. 160).

Zur medikamentösen Therapie wurden bei Hunden lange Zeit die Medikamente Mitodane (Lysodren), Ketoconazole und Metyrapone eingesetzt, die jedoch bei Katzen bisher kaum befriedigende Ergebnisse erbrachten. (Aus einer anderen Studie zitieren die Autoren, dass bei 8 Katzen, die mit Mitodane, Ketoconazole und Metyrapone behandelt wurden, keine überlebte.) Auch die ein- oder beidseitige Entfernung der Nebennieren wird von den Autoren der Studie "wegen des hohen Maßes an post-operativen Komplikationen" nicht empfohlen, weil auch "die erforderlichen chirurgischen Spezialtechniken sowie die intensive post-operative Betreuung den Nutzen dieses Verfahrens" einschränken (Ebenda). Zudem kann eine Hypophysektomie (Entfernung des Adenoms bzw. Karzinoms an der Hirnanhangdrüse) bei Katzen nur von ganz wenigen Spezialisten weltweit durchgeführt werden. Die Autoren betonen, dass Katzen wesentlich stärker durch die Erkrankung HAC geschwächt werden, als dies bei Hunden der Fall ist (Ebenda, S. 163).

Da in letzter Zeit der Enzymhemmer Trilostane bei Pferden und Hunden mit guten Ergebnissen - bei Menschen allerdings weniger erfolgreich - eingesetzt werden konnte, wurde dieses Medikament bei den 5 in der Studie beschriebenen Katzen angewendet, um seine Wirksamkeit zu evaluieren. Das Medikament ist bisher für Katzen noch nicht offiziell zugelassen. (Eine genaue Beschreibung zu Anwendung, Dosierung und Nebenwirkungen des Medikaments befindet sich als pdf-Datei in der Liste SiebenKatzenLeben unter "Beipackzettel" und dort unter "Vetoryl", dem Namen des Medikaments mit dem Wirkstoff Trilostane.; <http://de.groups.yahoo.com/group/SiebenKatzenLeben/files/Beipackzettel/>)

Für die Studie wurden 5 Katzen ausgesucht, die wegen typischer Symptome von HAC an das Royal Veterinary College in London überwiesen bzw. in einer Privatpraxis vorgestellt worden waren. Es wurden die Unterlagen dieser Tiere zu ihren Krankheitsverläufen gesichtet, alle Tiere wurden körperlich und endokrinologisch untersucht und den üblichen klinisch-

chemischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren unterzogen. Mit allen Tieren wurden zur Sicherung der Diagnose ACTH-Stimulations-Tests - und mit mindestens 3 Katzen - auch Dexamethason-Suppressions-Tests durchgeführt. Anschließend wurde die Behandlung mit Trilostane (Modrenal) eingeleitet. Dabei orientierten sich die Tierärzte an der für Hunde üblichen Dosierung von 5,9 mg/kg als Anfangsdosis. Zur Therapiekontrolle wurden ebenfalls in Abständen ACTH-Tests durchgeführt.

Symptomatik

Die vorgestellten Katzen zeigten mehrere oder alle der folgenden HAC-typischen Symptome:

- Fettansammlung am Rumpf (Adipositas)
- übermäßiges Fressen (Polyphagie)
- übermäßiges Urinieren (Polyurie)
- übermäßiges Trinken (Polydipsie)
- ungepflegt wirkendes Fell mit Haarausfall (Allopezie) bis hin zu
- Papierhaut und Hautrissen
- Diabetes
- Lethargie

Diagnostische Verfahren

- Körperliche Untersuchung
- Bauchraum-Sonographie
- Vermessung der Nebennierendrüsen
- Biochemische (Labor-) Untersuchung
- Urin-Corticoid-Kreatinin-Ratio-Test
- ACTH-Stimulations -Test
- Dexamethason-Suppressions-Test

Untersuchungsergebnisse

Die körperlichen Untersuchungen ergaben die bereits oben erwähnten Symptome. Die Bauchraum-Sonographie zeigte bei 4 von 5 der Katzen beidseitig vergrößerte Nebennieren (die 5. Katze wurde nicht sonographiert). 3 der 5 Katzen hatten erhöhte Glukose-Werte; die Fruktosamin-Konzentration war bei allen 4 untersuchten Katzen erhöht (bei einer wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt). Bei 2 Katzen war die Alkalische Phosphatase (AP), bei 3 die Alanin-Amino-Transferase (ALT) erhöht. Das basale Cortisol war lediglich bei einer Katze außerhalb der Norm; bei allen waren jedoch die Cortisol-Werte nach Durchführung des ACTH-Tests signifikant erhöht, was die Diagnose Cushing absicherte. Der Dexamethason-Test war ebenfalls positiv bei den 3 Katzen, die diesem Test unterzogen wurden.

Behandlung mit und Dosierung von Trilostane

Alle 5 Katzen wurden mit Trilostane behandelt. 4 Katzen bekamen eine Eingangsdosis von 30 mg/Tag, während bei der 5. mit 20 mg/Tag begonnen wurde. Im Verlauf der Behandlung wurde die Dosierung von Trilostane entsprechend der Symptomatik, der Allgemeinbefindlichkeit und der Ergebnisse der Folgetests angepasst.

So wurde bei einer Katze die Dosierung von 30 mg/Tag nach ca. 3 Monaten auf 15 mg /Tag halbiert, da die Tests zwar niedrige Werte zeigten, aber der Allgemeinzustand schlechter

geworden war. Infolge der geringeren Dosis verbesserte sich der Allgemeinzustand, und die niedrige Dosierung wurde beibehalten. Diese Katze hatte nur eine milde Hyperglykämie und wurde nicht gleichzeitig mit Insulin behandelt.

Bei einer anderen Katze mit ausgeprägtem Diabetes und starker Hautproblematik wurde die Dosierung von Trilostane mit 30 mg/Tag nach 75 Tagen auf 20 mg/12 Stunden und nach 130 Tagen auf 30 mg/12 Stunden erhöht. Der Diabetes wurde mit Insulin behandelt, die dermatologischen Symptome verbesserten sich, und der Appetit normalisierte sich.

Bei dem Kater, der ebenfalls unter Diabetes litt und die während der Behandlung an vermutetem Nierenversagen starb, wurden bis zu seinem Tod die anfänglich dosierten 30 mg Trilostane/Tag sowie ein Insulin-Lente-Präparat gegeben.

Eine andere diabetische Katze, die vorher lethargisch gewirkt hatte, sprach zwar innerhalb von wenigen Tagen mit erhöhter Aktivität und leicht verbesserten Test-Werten positiv auf die Medikation mit Trilostane von 30 mg/Tag an, jedoch ließ sich der Diabetes nicht unter Kontrolle bringen. Auch andere klinische Symptome verbesserten sich nicht. Die Dosis wurde daher auf 60 mg/Tag erhöht, woraufhin sich die Cortisol-Werte weiterhin verbesserten, die Hyperklykämie jedoch unbeeinflussbar blieb. Da die Ergebnisse auch am 74. Tag unverändert waren, wurde die Dosis ein weiteres Mal auf 60 mg/12 Stunden erhöht. Die Katze verstarb 140 Tage nach Beginn der Behandlung. Die Obduktion ergab zwar eine Verdickung der Nebennierenrinden und eine Leber-Stauung, aber die genaue Todesursache konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

Ein Kater mit nur leichter Hyperglykämie erhielt kein Insulin und bekam zunächst nur 20 mg Trilostane/Tag. Da sich die meisten klinischen Symptome innerhalb kürzester Zeit verbesserten und auch die Testergebnisse positiv waren, aber die Hautsymptomatik als auch die Polyphagie nicht deutlich zurückgegangen waren, wurde die Dosis auf 20 mg morgens und 10 mg abends erhöht. Die Dosierung wurde beibehalten; nach 6 Monaten war die Haut dicker geworden, und die Haare wuchsen nach.

Es wird in der Studie nicht begründet, warum 3 Katzen die Medikation 2 x täglich erhielten; auch lässt sich nicht erkennen, warum die Anfangsdosierung von Trilostane bei der letzten der beschriebenen Katzen bei nur 20 mg/Tag lag.

Erklärung und Beschreibung der Testverfahren

Da die Diagnose eines Morbus Cushing äußerst schwierig ist, werden bei Verdacht auf diese Erkrankung möglichst viele Untersuchungsmethoden eingesetzt, so dass die oben beschriebenen klinischen Symptome erst durch die endokrinologischen und Laboruntersuchungen, die bildgebenden Verfahren und durch die weiter unten beschriebenen Funktionstests in einen diagnostischen Gesamtzusammenhang gebracht werden können.

Der Urin-Kortisol-Kreatinin-Ratio (Quotient)

Dieser Test kann, um aussagekräftig zu sein, nur unter Mitwirkung des Tierhalters durchgeführt werden; denn der für den Test benötigte Urin sollte zu Hause (im stressfreien Raum) entnommen und dann im Labor untersucht werden, da – wie eine Studie von Zimmer/Reusch ergab, der "mit einem Tierarztbesuch verbundene Stress zu einer deutlichen Erhöhung des UCC führen kann. Daher sollte der Parameter nur aus zu Hause entnommenen Urinproben bestimmt werden" (vgl. Zimmer/Reusch 2003).

Fällt dieser Test positiv aus, kann ein Morbus Cushing vorliegen; allerdings können auch andere Erkrankungen für eine Erhöhung der Werte verantwortlich sein. Andererseits kann ein Cushing ausgeschlossen werden, wenn dieser Wert im Normalbereich liegt. Daher ist die Durchführung dieses Tests bei Verdacht auf Cushing äußerst sinnvoll, da er weniger belastend als die Funktionstests ist und sich bei einem negativen Ergebnis die ansonsten notwendigen Funktionstests erübrigen. Da die UCC-Tests der in der Studie untersuchten Katzen erhöhte Werte zeigten, wurden zur Absicherung der Diagnose Cushing die im folgenden beschriebenen Tests durchgeführt.

Der ACTH-Test zur Sicherung der Diagnose Cushing

Das basale Cortisol liegt bei an Cushing erkrankten Katzen häufig im Referenzbereich. Eine Erhöhung kann stressbedingt sein. Der ACTH-Test ist daher ein unverzichtbares Instrument zur Sicherung der Diagnose Cushing. Durch Injektion eines synthetisch hergestellten adrenocorticotropischen Hormons (ACTH) werden die Nebennieren zur Produktion von Cortisol angeregt. Bei Vorliegen eines Hyperadrenocorticismus liegen die Werte nach der Injektion deutlich über dem Basalwert und nicht mehr im Referenzbereich. Den in der Studie beschriebenen Katzen wurden 0,125 mg des synthetischen ACTH injiziert, und es wurden Blutproben zur Cortisol-Messung sowohl vorher als auch eine Stunde nach der Verabreichung von ACTH entnommen. Bei einigen Katzen wurden zusätzliche Blutproben 30, 90 oder 180 Minuten nach Erstinjektion entnommen. Bei allen Katzen waren die Cortisol-Werte deutlich erhöht, so dass hiermit die Diagnose Cushing bestätigt wurde.

Der High Dose Dexamethason Suppressions-Test (HDDS)

Der Dexamethason- Suppressions-Test soll die Hemmbarkeit der Hypophysenfunktion durch Unterdrückung der ACTH-Ausschüttung prüfen und dient zur Unterscheidung von hypophysärem und adrenalem Cushing. Eine geringe oder keine Suppression weist auf ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom hin; eine Cortisol-Konzentration von <40nmol/L nach 4 und 8 Stunden wird laut Neiger et al. bei Katzen als normal angesehen. Bei den beschriebenen Katzen wurden 0,1 mg/kg Dexamethason injiziert und nach jeweils 4 und 8 Stunden Blut entnommen und im Labor ausgewertet. Die hohe Dosierung wird von den Autoren deswegen empfohlen, weil sie "erfahrungsgemäß die Hirnanhang-Nebennieren-Drüsen-Achse bei Katzen mit normaler Nebennierenfunktion zuverlässiger unterdrückt" als die geringere Dosierung (vgl. (Neiger et al. 2004, S. 160), wie sie bei Hunden zur Anwendung kommt." Offensichtlich wurde der Dexamethason-Test bei 3 der untersuchten Katzen durchgeführt und betätigte die Diagnose des hypophysenabhängigen HAC.

Der ACTH-Test als Therapiekontrolle

Nach Beginn der Behandlung mit Trilostane müssen sowohl die Wirksamkeit des Medikaments als auch die Angemessenheit der Dosierung überprüft werden; denn eine Überdosierung kann eine Addison-Krise hervorrufen (vgl. auch Beipackzettel Vetoryl unter Nebenwirkungen), während eine zu geringe Dosierung die Symptome möglicherweise nicht lindert. Die Therapie-Überprüfung findet ebenfalls mit Hilfe des ACTH-Tests statt. Zu beachten ist hierbei, dass der Cortisol-Nadir sowohl bei Katzen als auch bei Hunden zwischen 3 und 6 Stunden nach Einnahme des Medikaments erreicht wird, weswegen die Blutabnahme zur Bestimmung des basalen Cortisols sowie die Injektion des ACTH innerhalb dieses Zeitraums stattfinden sollten.

Wie beim ACTH-Diagnose-Test sollte die Kontrollentnahme eine Stunde nach der ACTH-Injektion durchgeführt werden. Allerdings berichten die Autoren auch von Entnahmen 30, 60

und 180 Minuten nach Injektion (Warum dies in den jeweiligen Fällen entschieden wurde, geht aus der Veröffentlichung nicht hervor). Der von Neiger et al. angegebener Richtwert für die Post-ACTH-Cortisol-Konzentration ist – wie auch bei Hunden - <250 nmol/L (vgl ebenda, S. 164).

Schlussfolgerungen

Bei allen Tieren besserten sich die klinischen Symptome innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn. Auch zeigten die ersten Kontrolltests, dass die Cortisol-Konzentration bei allen behandelten Katzen deutlich abgesenkt werden konnte; die diabetischen Katzen benötigten allerdings weiterhin Insulin. Bei einer Katze ließ sich der Diabetes während der Behandlung mit Trilostane nicht unter Kontrolle bringen. Drei der behandelten Katzen lebten noch 6, 11 und 20 Monate nach Beginn der Therapie; eine Katze starb nach 10 Monaten, aller Wahrscheinlichkeit nach an Nierenversagen, während die Todesursache der anderen Katze, die plötzlich verstarb, unbekannt blieb. Es ist unklar, ob der Tod der beiden Katzen auf das Medikament Trilostane zurückzuführen ist (z. B. bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz einer der beiden Katzen, da der Ausscheidungsmechanismus des Medikaments nicht genügend erforscht ist), oder ob andere Ursachen verantwortlich für ihren Tod waren. Jedenfalls empfehlen die Autoren Trilostane bei Tieren mit Niereninsuffizienz vorsichtig zu verwenden und weisen darauf hin, dass es der weiteren Erforschung des Medikaments Trilostane bedarf, "bevor eine ausgedehnte Anwendung empfohlen werden kann" (ebenda). Dennoch kommen sie zu dem Schluss, dass "die Anwendung von Trilostane eine gangbare Alternative zum operativen Eingriff bei felinem HAC sein kann ..." (ebenda).

Literaturangaben

Zimmer, C. und C. E. Reusch, Untersuchungen zum Kortisol-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UCC) bei gesunden Katzen. Uni Zürich 2003

Neiger, R. et al.: Trilostane Therapy for Treatment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in 5 Cats. J Vet Intern Med 2004;18:160-164

Weitere Informationen

<http://de.groups.yahoo.com/group/SiebenKatzenLeben/>

e-mail-Adresse der Verfasserin des Beitrags: victoria.caesar@koeln.de