

## Expertenrunde zum Cushing-Syndrom



Bildquelle: Laboklin

Die Laboklin-**Expertenrunde** ist mittlerweile eine etablierte Institution. Drei- bis viermal im Jahr widmet sie sich einer Vielzahl praxisrelevanter Fragestellungen. Für das Thema Cushing-Syndrom haben Spezialisten aus den Bereichen Endokrinologie, Pharmakologie und Chirurgie ihr Wissen zum aktuellen Stand der klinischen Erfahrung sowie wissenschaftlicher Erkenntnisse geteilt.

Für die Expertenrunde standen zur Verfügung: **Prof. Dr. Wolfgang Bäumer**, Dipl. ECVPT, Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der FU Berlin; **Prof. Dr. Nadja Sieber-Ruckstuhl**, Dipl. ACVIM und ECVIM-CA, Leitung Endokrinologie, Klinik für Kleintiermedizin, Universität Zürich; **PD Dr. Astrid Wehner**, Dipl. ECVIM-CA, Oberärztin Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie, LMU München; **PD Dr. Florian Zeugswetter**, Leitung der endokrinologischen Abteilung, Universitätsklinik für Kleintiere Wien; **Dr. Pieter Nelissen**, Dipl. ECVS, RCVS Specialist, Geschäftsführer und Chefarzt Chirurgie, Frontier Kleintierspezialisten Hergolding.

Einleitend geht es um die **aktuelle Nomenklatur** des Cushing-Syndroms. PD Dr. Zeugswetter erklärt, dass sich die European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE) in einem Projekt („ALIVE“) auf eine Vereinheitlichung der Begrifflichkeiten verständigt habe. Es wurde sich darauf geeinigt, Erkrankungen, die durch ein Übermaß an glukokortikoid-wirksamen Substanzen ausgelöst werden, als Cushing-Syndrom (CS) zu bezeichnen. Es wird zwischen iatrogenen Formen und natürlich erworbenem CS unterscheiden. Das natürlich erworbene CS lässt sich weiter in ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige Formen einteilen. Zu den ACTH-abhängigen Varianten zählt das klassische hypophysäre CS. ACTH-unabhängig sind dagegen Nebennierenrindentumoren, die autonom Hormone produzieren. Darüber hinaus existieren Sonderformen, etwa das subdiagnostische (früher „atypische“) CS, bei dem klinisch typische Symptome bestehen, ohne dass die etablierten Funktionstests eine eindeutige Diagnose ermöglichen. Durch diese Systematisierung soll sowohl die wissenschaftliche Kommunikation erleichtert als auch die klinische Einordnung verbessert werden.

Der nächste Teil der Runde gilt der **klinischen Symptomatik**. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl betont, dass die Mehrheit der Hunde mit CS die klassischen Symptome Polyurie und Polydipsie (PU/PD) sowie Polyphagie aufweist. PU/PD ist in über 80 % der Fälle präsent, während eine gesteigerte Nahrungsaufnahme bei mehr als 50 % vorkommt. Sie weist jedoch darauf hin, dass ein gewisser Anteil an Patienten keine eindeutige Ausprägung dieser Symptome zeigt. Dies sei nicht zuletzt dem Umstand geschuldet, dass Hundehalter und Tierärzte zunehmend auf frühe, subtile Anzeichen achten und betroffene Tiere heute häufig in einem früheren Krankheitsstadium vorgestellt werden. Bei der klinischen Allgemeinuntersuchung sind das voluminöse, aber weiche Abdomen, eine dünne, eher trockene Haut und eine Fettumverteilung (z. B. Stammfettsucht) sowie Muskelatrophie auffällig.

Die Teilnehmer möchten wissen, was eine **Calcinosi- sis cutis** ist, wie diese in Bezug auf das CS einzuordnen ist, und wie man sie behandelt. PD Dr. Florian Zeugswetter erklärt, dass es sich um Calciumablagerungen in der Haut handelt, die sich bevorzugt im Nacken- und Rückenbereich, aber auch inguinal oder an den Extremitäten manifestieren. Das Auftreten wird nahezu ausschließlich im Zusammenhang mit Glukokortikoidexposition beschrieben, wodurch die Calcinosi- sis cutis als nahezu pathognomonisch für das CS gilt. Bestimmte Rassen wie Staffordshire Bull Terrier, Pitbull Terrier und Rottweiler zeigen eine besondere Prädisposition. Klinisch erscheint diese Hautveränderung oftmals eindrucksvoll und kann in ihrer Ausprägung variieren. Prof. Dr. Bäumer erklärt, dass die beste therapeutische Option eine konsequente Einstellung des Cushing-Syndroms ist. Als unterstützende Maßnahmen werden keratolytische Shampoos oder DMSO-Lösungen (nicht zugelassen!) diskutiert, wenngleich die Evidenzlage hierzu limitiert ist.

Nach der Häufigkeit einer **systemischen Hypertension** bei Hunden mit CS gefragt, hebt PD Dr. Astrid Wehner hervor, dass rund 80 % der Cushing-Patienten betroffen sind. Ab einem systolischen Blutdruck von 160 mmHg sei eine engmaschige Kontrolle angezeigt, Werte über 180 mmHg bergen ein hohes Risiko für Endorganschäden, insbesondere renaler und kardiovaskulärer Natur. Eine Blutdruckmessung sollte daher bei allen Patienten mit Cushing-Syndrom erfolgen.

PD Dr. Astrid Wehner steht zudem für einen kleinen Exkurs zur **Proteinurie** zur Verfügung. Fast jeder zweite Hund mit CS weist eine Proteinurie auf, wobei der Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (U-P/C) meist bei 1 – 3 liegt. Aber auch eine hochgradige Proteinurie mit deutlich höherem U-P/C ist möglich. Die genaue Ursache ist nicht klar. Bei einem Teil der

Patienten ist sicherlich eine begleitende systemische Hypertension ursächlich. PD Dr. Astrid Wehner weist aber darauf hin, dass Studiendaten sowohl glomeruläre Sklerosen als auch tubuläre Läsionen belegen. Gleichwohl entwickeln die meisten Patienten trotz dieser Veränderungen keine Azotämie und die Proteinurie scheint nicht prognostisch relevant zu sein. Sie zeigt sich zudem unter erfolgreicher Therapie häufig rückläufig, wenngleich nicht in allen Fällen. PD Dr. Wehner ist sich mit PD Dr. Zeugswetter und Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl darüber einig, dass die CS-assoziierte Proteinurie beim Hund nicht separat behandelt werden muss.

Auch **Katzen** können ein Cushing-Syndrom entwickeln, wenn auch deutlich seltener als Hunde. Dr. Astrid Wehner beantwortet die Frage nach den Unterschieden zum Hund. Sie erläutert, dass die feline Form des CS häufig mit einem Diabetes mellitus assoziiert ist. Dies kommt zwar auch beim Hund vor, aber nicht in dieser Ausprägung. Bis zu 80 % der Katzen mit CS sind gleichzeitig Diabetiker. Klinisch dominiert eine mit dem meist schwer einstellbaren Diabetes mellitus assoziierte Polyurie und Polydipsie. Diese ist aber, anders als beim Hund, bei Katzen ohne Diabetes mellitus deutlich geringer ausgeprägt. Wie auch beim Hund ist eine gesteigerte Futteraufnahme ein typisches klinisches Merkmal des CS. Betroffene Katzen verlieren Gewicht. Dies wird begleitet von einer deutlichen Muskelmasseabnahme, die auch beim Hund zu den häufigen Befunden gehört. Wie beim Hund zeigen Katzen ein charakteristisches, voluminöses Pendelabdomen. Die Haut ist dünn, trocken und schuppig. Dies ist auch beim Hund mit CS der Fall, so dass bei beiden Tierarten insbesondere die abdominalen Venen stark durchscheinen können. Bei der Katze ist dies aber so stark ausgeprägt, dass es zu einer hochgradigen Fragilität der Haut kommt. Schlecht heilende Wunden sind daher häufig und es kann bereits beim etwas größeren Festhalten der Katze zu großen Rissen in der Haut kommen. Der Krankheitsverlauf bei Katzen ist zumeist schleichend, was die Früherkennung erschwert. Dr. Nelissen berichtet, dass **Nebennierentumoren** bei Katzen im Vergleich zum Hund etwas seltener auftreten, dennoch aber eine relevante Differenzialdiagnose darstellen. Tumoren der Nebennierenrinde bei Katzen können neben oder anstatt Cortisol auch Aldosteron oder Sexualhormone produzieren. Die Symptome können sehr ähnlich sein, die Diagnostik ist aber erschwert. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl erklärt, dass manchmal ein verändertes Sexualverhalten, z. B. plötzlich auftretendes Markieren bei kastrierten Katern oder Rolligkeitsverhalten bei Kätzinnen ein Hinweis sein können. Bei der Allgemeinuntersuchung sollte in Verdachtsfällen bei Katern geprüft werden, ob Penisspikes, wie sie normalerweise nur bei unkastrierten Tieren auftreten, vorhanden sind.

Nun wird kurz das **iatrogene Cushing-Syndrom** thematisiert. Es tritt beim Hund relativ häufig, bei der Katze seltener auf. Die Frage ist, ab welcher Dosis und bei welcher Art von verabreichten Glukokortikoiden damit zu rechnen ist. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl betont, dass dies nicht pauschal beantwortet werden kann. Das iatrogene CS kann bereits durch sehr geringe Dosen an Glukokortikoiden ausgelöst werden, insbesondere wenn diese längerfristig verabreicht werden. Es besteht eine sehr hohe individuelle Empfindlichkeit, wobei große Hunde oftmals besonders sensibel reagieren. Der Test der Wahl in Fällen, in denen ein iatrogenes CS von einem natürlichen abgegrenzt werden soll, ist der ACTH-Stimulationstest. Er liefert beim iatrogenen CS ein Ergebnis, wie man es eigentlich für einen Hypoadrenokortizismus erwarten würde (keine Stimulation oder Stimulation im Graubereich).

Ein weiteres zentrales Thema ist die **Diagnostik** des CS. Zunächst geht es um die Problematik der Vorbehandlung mit Glukokortikoiden. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl informiert, dass es für den optimalen Abstand zwischen einer Glukokortikoid-Gabe und einem Funktionstest keine validen Angaben in der Literatur gibt. Dieser hängt vom Präparat, der Dosierung, der Dauer der Gabe und der individuellen Empfindlichkeit ab. Bei einigen Patienten ist bereits nach einer Woche eine normale Reaktion gegeben, bei anderen kann es Monate dauern, bis kein Einfluss mehr vorhanden ist. Oft werden als Richtlinie 6 – 8 Wochen angegeben. Prof. Dr. Bäumer ergänzt, dass zahlreiche Medikamente die Cortisolwerte beeinflussen können: So erhöht Butorphanol die Cortisolspiegel, während Substanzen wie Trazodon, Lokivetmab und Bedivetmab diese reduzieren können – insbesondere über eine Reduktion von Stress und Schmerz. Dies erfordert eine besonders sorgfältige Interpretation von Testergebnissen.

#### **Die Durchführung von Hormonuntersuchungen wird von der „ALIVE“ Gruppe der ESVE explizit nicht für die Inhouse-Diagnostik angeraten.**

PD Dr. Zeugswetter ist sich mit den anderen Experten darüber einig, dass ein einzelner Cortisol-Basalwert für die Diagnostik ungeeignet ist. Die Überexposition mit Cortisol resultiert bei Hunden mit CS typischerweise aus der erhöhten Frequenz von ausgeschütteten Cortisolspitzen. Ein zufällig bestimmter Blutwert kann im Zeitfenster einer Sekretionsspitze oder auch während einer Pause liegen. Eine Unterscheidung zum Patienten ohne CS ist weder im hohen noch im niedrigen Bereich möglich.

Der **Urin-Cortisol-Kreatinin-Quotient** (UCC) kann zur ersten Orientierung dienen, sollte jedoch

stets durch Funktionstests ergänzt werden. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl empfiehlt die Analyse von mindestens drei Einzelproben. Gepoolte Urinproben können das Ergebnis verfälschen. Der Urin sollte zuhause vom Besitzer gesammelt werden. Nach einem Besuch beim Tierarzt sollte mindestens 2 Tage gewartet werden bevor mit der Sammlung begonnen wird (denn so lange könnte das durch den Tierarztbesuch ausgelöste Stressmoment andauern).

PD Dr. Florian Zeugswetter beschäftigt sich für die Teilnehmer etwas näher mit dem **Low-Dose-Dexamethason-Test** (LDDST). Er gilt allgemein als der Test der Wahl für die Absicherung der Diagnose. Allerdings wird der LDDST von Situationen, in denen vermehrt Cortisol ausgeschüttet wird (emotionaler oder krankheitsbedingter Stress) beeinflusst. Ein positives Ergebnis bestätigt ein CS daher nur im Zusammenhang mit einer passenden Klinik und dem Ausschluss anderer Erkrankungen. Nach Verabreichung von Dexamethason wird im physiologischen Fall die körpereigene Cortisol Produktion reduziert. Es wird eine Suppression der Serum-Cortisol-Konzentration unter einen definierten Cut-Off erwartet. Bei den meisten Patienten mit Cushing Syndrom fehlt diese Suppression. Zur Interpretation wird primär der 8-Stunden-Wert herangezogen. Für eine klare Aussage sollte aber auch für den Zwischenwert (meist 4 Stunden) eine verminderte Suppression erkennbar sein. Klassischerweise wird der Test als negativ (= es liegt kein CS vor) interpretiert, wenn der 8-Stunden-Wert unterhalb des Cut-Offs liegt, unabhängig davon, wie sich der Zwischenwert nach 3 – 4 Stunden verhält. Ein negatives Resultat ist nicht in jedem Fall ausschließend, sodass bei fortbestehendem klinischem Verdacht eine Wiederholung oder die Durchführung alternativer Tests erforderlich ist. Für **Katzen** gilt ebenfalls der LDDST als Methode der Wahl, wobei die Dexamethason-Dosis auf 0,1 mg/kg (also zehnfach höher als beim Hund) angepasst werden muss.

Zur Durchführung des LDDST gibt es noch Fragen aus dem Publikum. Zum einen geht es um die Konzentration der Dexamethason-Präparate. Es herrscht eine gewisse Verwirrung, weil in einigen Literaturquellen etwas vom Umrechnen von Wirkkonzentrationen steht. Prof. Dr. Bäumer verweist explizit auf die Angabe zur Dexamethason-Konzentration auf dem Präparat. Im deutschsprachigen Raum ist diese immer angegeben („entspricht x mg Dexamethason“). Zusätzlich möchten die Teilnehmer wissen, wie bei sehr kleinen Patienten eine praktikable Verdünnung des Dexamethasons durchgeführt werden kann. Hier hilft PD Dr. Zeugswetter weiter: Wird 1 ml eines 2%igen Dexamethason-

Präparates (2 mg/ml) auf 9 ml 0,9% NaCl gegeben (gut mischen) entspricht dies einer Wirkstoffmenge von 0,2 mg/ml. Damit lässt sich deutlich einfacher dosieren. Bei einer Dexamethason Konzentration von 4 mg/ml werden 0,5 ml Dexamethason auf 9,5 ml 0,9% NaCl gegeben, um eine Wirkstoffmenge von 0,2 mg/ml zu erreichen.

In Bezug auf die **Therapie** steht die medikamentöse Behandlung mit Trilostan im Vordergrund. Das Präparat hemmt die Cortisol synthese durch reversible Enzymblockade. Prof. Dr. Bäumer weist darauf hin, dass trotz der Reversibilität in seltenen Fällen eine irreversible Nebennierenrindenekrose auftreten kann, die zu einem permanenten Hypoadrenokortizismus führt. Bezuglich der Dosierung ist eine zweimal tägliche Gabe geringerer Mengen einer einmal täglichen hohen Dosis überlegen. Insbesondere bei großen Hunderassen reduziert dies wesentlich das Nebenwirkungsrisiko. PD Dr. Astrid Wehner mahnt zur Vorsicht bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Die Cortisolreduktion kann die glomeruläre Filtrationsrate senken und damit den Verlauf verschlechtern. Dr. Nelissen ergänzt die chirurgischen Optionen: Bei adrenalalen Tumoren ist die Adrenalektomie die Therapie der Wahl, da in rund 50 % der Fälle ein Karzinom vorliegt. Die Komplikationsrate so einer Operation hat sich in den letzten Jahren durch moderne OP-Techniken und Fortschritte in der Anästhesie erheblich reduziert. Selbst bei Gefäßeinbrüchen ist eine chirurgische Entfernung noch möglich. Wird ein Patient bereits mit Trilostan behandelt, sollte es 24 – 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden. Die verbleibende kontralaterale Nebenniere ist in der Regel atrophiert und benötigt einige Zeit, um ihre Funktion wieder

aufzunehmen. Postoperativ sollte daher eine niedrige Dosis Kortison substituiert werden, die innerhalb von 4 – 6 Wochen ausgeschlichen wird.

Auch das **Monitoring** wurde eingehend diskutiert. PD Dr. Florian Zeugswetter favorisiert hierfür die prä-Pill Cortisol-Bestimmung als kosteneffektive Option, sofern der klinische Zustand des Patienten stabil ist und kein Verdacht auf Trilostan-Überdosierung besteht. Die Blutentnahme erfolgt dabei kurz vor der nächsten geplanten Gabe des Trilostans. Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl empfiehlt die doppelte Messung im Stundenabstand, um die Auswirkungen zufälliger Peaks und Stressreaktionen zu berücksichtigen. Hierbei wird eine Cortisol-Messung zum Zeitpunkt der eigentlichen Trilostan-Gabe durchgeführt und eine Stunde später. Die Trilostan-Gabe erfolgt an dem Tag erst nach der zweiten Blutentnahme. Hierdurch können Stress-induziert hohe oder zufällig niedrige Cortisol-Konzentrationen „ausgeglichen“ werden, was zu einer besseren Einschätzung des Patienten führen kann. PD Dr. Wehner erinnert daran, dass ein reduzierter Appetit oder reduzierte Vitalität frühe Warnzeichen einer Trilostan-Überdosierung sein können. Der ACTH-Stimulationstest bietet die größte Sicherheit in Bezug auf die Beurteilung einer möglichen Überdosierung und ist immer dann einzusetzen, wenn der Patient klinisch auffällig ist. Sie betont auch, dass das Risiko für einen therapie-induzierten Hypoadrenokortizismus mit der Behandlungsdauer zunimmt. Ein engmaschiges, lebenslanges Monitoring mittels ACTH-Stimulation oder Präpill-Cortisolmessung ist daher unverzichtbar.

*Dr. Jennifer von Luckner*