

Erforderlichkeit des ACTH-Stimulationstests
zur Kontrolle der Trilostan-Therapie und prospektive
Validierung eines Cushing-Scores

von Beate Zimmermann

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Erforderlichkeit des ACTH-Stimulationstests
zur Kontrolle der Trilostan-Therapie und prospektive
Validierung eines Cushing-Scores

von Beate Zimmermann

aus München

München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. Ralf Mueller

Mitbetreuung durch Dr. Astrid Wehner

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Sonja Härtle

Tag der Promotion: 16. Juli 2016

für M.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Trilostan	3
1.1.	Wirkung und Verwendung von Trilostan in der Tiermedizin.....	4
1.2.	Wirkung und Verwendung von Trilostan in der Humanmedizin.....	8
1.3.	Empfehlungen zum Monitoring der Trilostantherapie bei HAC in der Tiermedizin	12
1.3.1.	Herstellerempfehlungen	12
1.3.2.	Die Rolle des ACTH-Stimulationstests.....	13
1.3.3.	Die Rolle der klinischen Einschätzung	15
1.4.	Therapieschemata bei HAC	16
1.4.1.	Einmal tägliche Gabe	16
1.4.2.	Mehrmals tägliche Gabe.....	20
1.4.3.	Einmal tägliche und zweimal tägliche Gabe im Vergleich	22
1.5.	Nebenwirkungen und Überlebenszeit	28
2.	Validierung von Scores (Rating-Skalas).....	33
2.1.	Validierungskriterien.....	33
2.1.1.	Reliabilität	34
2.1.1.1.	Reproduzierbarkeit („repeatability“).....	34
2.1.1.2.	Interne Folgerichtigkeit („internal consistency“).....	35
2.1.2.	Validität	36
2.1.2.1.	Inhaltsvalidität („content validity“).....	36
2.1.2.2.	Augenscheinvalidität („face validity“).....	37
2.1.2.3.	Kriteriumsvalidität („criterion validity“)	38
2.1.2.4.	Konstruktvalidität („construct validity“).....	39
III.	MATERIAL UND METHODEN	42
1.	Material	42
1.1.	Patientengut	42
1.2.	Fragebogen	43
1.2.1.	Fragebogen unter Trilostantherapie	43

1.2.2.	Fragebogen vor Therapiebeginn.....	44
1.2.3.	Fragebogen Kontrollgruppe gesunde Hunde.....	44
2.	Methoden.....	44
2.1.	Kontrolluntersuchungen	44
2.1.1.	Der Cushing-Score	45
2.1.1.1.	Fragebogen	45
2.1.1.2.	Klinische Untersuchung	45
2.1.1.3.	Urin-spezifisches Gewicht	46
2.1.1.4.	Erstellung des Cushing-Scores.....	46
2.1.1.5.	Therapieanpassung	47
2.1.2.	ACTH-Stimulationstest.....	47
2.1.3.	Weitere Laborparameter.....	48
2.1.3.1.	Blutgasanalyse.....	48
2.1.3.2.	Biochemie und Hämatologie.....	49
2.1.3.3.	Urinuntersuchung	49
2.2.	Statistische Auswertung	50
2.2.1.	Patienten mit Hyperadrenokortizismus	50
2.2.2.	Therapiekontrollen	50
2.2.3.	Validierung des Cushing-Scores	51
2.2.3.1.	Reliabilität	51
2.2.3.2.	Validität.....	51
2.2.4.	Auswertung der ACTH-Stimulationstests und der Trilostandosis.....	52
IV.	ERGEBNISSE.....	53
1.	Patienten mit Hyperadrenokortizismus	53
2.	Therapiekontrollen	56
3.	Validierung des Cushing-Scores	57
3.1.	Reliabilität	57
3.1.1.	Intra-Observer-Reliabilität	57
3.1.2.	Interne Folgerichtigkeit	57
3.2.	Validität	60
3.2.1.	Inhaltsvalidität.....	60
3.2.2.	Kriteriumsvalidität	60
3.2.3.	Konstruktvalidität.....	61

3.2.3.1.	Veränderungssensitivität	61
3.2.3.1.1.	Der Cushing-Score vor Therapie.....	62
3.2.3.1.2.	Die Kontrollen nach Therapiebeginn	62
3.2.3.1.3.	Die Kontrollen nach Dosiserhöhung.....	62
3.2.3.1.4.	Die 3–6-Monats-Kontrollen (Langzeitkontrollen)	62
3.2.3.2.	Vergleich mit Kontrollgruppe	67
3.2.3.3.	Vergleich mit einer visuellen Analogskala	68
4.	Ergebnisse der ACTH-Stimulationstests und Trilostandosis	69
4.1.	Kontrollen nach Therapiebeginn	69
4.2.	Die Kontrollen in der Einstellungsphase.....	69
4.3.	Die 3–6-Monats-Kontrollen (Langzeitkontrollen)	70
4.4.	Nicht stimulierbare Kortisolwerte	70
4.5.	Erniedrigtes Basalkortisol	72
4.6.	Varianzanalyse der ACTH-Stimulationstests.....	72
4.7.	Korrelation der Kortisolwerte mit dem Cushing-Score	75
V.	DISKUSSION	76
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	90
VII.	SUMMARY	92
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	94
IX.	ANHANG.....	107
1.	Fragebogen unter Trilostan-Therapie.....	107
2.	Untersuchungsbogen	112
X.	DANKSAGUNG.....	114

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Sonderzeichen:

®	„registered Trademark“ (registrierte Warenmarke)
™	„unregistered Trademark“ (unregistrierte Warenmarke)
\leq	kleiner gleich
\geq	größer gleich

Abkürzungen:

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ca.	circa
LDDS- Test	Low-Dose-Dexamethason Suppressionstest
HDO	High-Definition Oszillometrie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
g/ml	Gramm pro Milliliter
LMU	Ludwigs-Maximilians-Universität
$\mu\text{g/dL}$	Mikrogramm pro Deziliter
mg/kg	Miligramm pro Kilogramm
z.B.	zum Beispiel
HAC	Hyperadrenokortizismus („hyperadrenocorticism“)
SID	einmal täglich
BID	zweimal täglich
PDH	hypophysärer Hyperadrenokortizismus („pituitary dependent hyperadrenocorticism“)
ADH	adrenerger Hyperadrenokortizismus („adrenal dependent hyperadrenocorticism“)
ID	Kennung

I. EINLEITUNG

Hyperadrenokortizismus (Morbus Cushing) ist eine häufige Endokrinopathie bei Hunden, die mittelalte bis ältere Tiere betrifft und deren klinische Symptomatik durch eine unkontrollierte Ausschüttung von Glukokortikoiden entsteht (BELL et al., 2006).

Die Behandlung des Hyperadrenokortizismus erfolgt in der Regel mit Trilostan, einem kompetitiven Inhibitor des 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzym-Systems, das an der Synthese von Kortisol in der Nebennierenrinde beteiligt ist (POTTS et al., 1978).

Trilostan senkt den Plasmakortisolspiegel und führte in 70–96 % der Fälle zu einer Besserung der klinischen Symptome (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003).

Die Therapie mit Trilostan kann bei einer Überdosierung zu einem transienten oder persistierenden Hypoadrenokortizismus (Morbus Addison) führen (BELL et al., 2006; AUGUSTO et al., 2012). Um die Funktionsfähigkeit und die Kortisolproduktion der Nebennieren zu überwachen, werden derzeit regelmäßige ACTH-Stimulationstests empfohlen (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003). Glöckner et al. zeigten 2013, dass keine Korrelation zwischen den klinischen Symptomen eines Hyperadrenokortizismus und dem Ergebnis des ACTH-Stimulationstest besteht, was vermutlich durch eine unterschiedliche Sensitivität der Hunde gegenüber dem körpereigenen Kortisol zu erklären ist (GLÖCKNER, 2015).

In der Humanmedizin sind Fragebögen zur Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Cushing-Patienten weit verbreitet (VAN AKEN et al., 2005; WEBB et al., 2008), auch in der Tiermedizin gibt es Ansätze, die klinische Präsentation der Patienten in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen (ALENZA et al., 2006; AUGUSTO et al., 2012; ARENAS et al., 2013; GLÖCKNER, 2015) es existiert aber derzeit kein validiertes Therapieschema, das sich systematisch an der klinischen Symptomatik der Patienten orientiert.

Aus diesem Grund wurde in dieser Studie ein Cushing-Score entwickelt und auf

Validität und Reliabilität überprüft, mit dem Ziel, ein standardisiertes Testinstrument für die Therapieanpassung anhand der klinischen Präsentation von Patienten mit Hyperadrenokortizismus zu erhalten. Zusätzlich wurde geprüft, ob der ACTH-Stimulationstest bei Hunden, die keine Symptome für einen Kortisolmangel zeigen, überhaupt notwendig ist.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Trilostan

Trilostan ist das Medikament der Wahl zur Behandlung des caninen hypophysenabhängigen Hyperadrenokortizismus (BURKHARDT et al., 2011; ARENAS et al., 2013). Ein großer Vorteil gegenüber dem zuvor eingesetzten Mitotan ist bei etwa gleicher Effektivität das geringere Risiko, irreversible Nebenwirkungen wie permanenten Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel zu entwickeln (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003). Auch bei adrenergem Hyperadrenokortizismus wird mittlerweile empfohlen, Patienten vor einer Adrenalektomie oder falls ein operativer Eingriff nicht gewünscht oder indiziert ist, mit Trilostan zu behandeln (FELDMAN, 2011; ARENAS et al., 2014).

Nach Aktivierung durch den Hippokampus schüttet der Hypothalamus Kortikoliberin aus. Dies bewirkt die Freisetzung von Adrenokortikotrophen Hormon (ACTH) aus der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) (DEL REY et al., 2008). Adrenokortikotrophes Hormon stimuliert die Umwandlung von Cholesterol zu Pregnenolon in den Nebennieren und den Gonaden. Aus Pregnenolon werden 17- α -OH-Pregnenolon, Dehydroepiandrostenedion (DHEA) sowie Androstenediol synthetisiert. In einem nächsten Syntheseschritt werden diese vier Δ^5 -3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase/ $\Delta^{5,4}$ -Isomerase in Δ^4 -3-Ketosteroid-Dehydrogenase/ $\Delta^{5,4}$ -Isomerase umgewandelt. Die 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase/ $\Delta^{5,4}$ -Isomerase hat zwei Isoenzyme, Typ 1 wird in Plazenta und Mammatumoren exprimiert, Typ 2 in den Nebennieren und in den Gonaden (THOMAS et al., 2008). Aus Pregnenolon wird Progesteron, aus 17- α -OH-Pregnenolon wird 17- α -OH-Progesteron, aus DHEA wird Androstenedion und aus Androstenediol wird Testosteron gebildet. Aus Progesteron entsteht über mehrere Syntheseschritte Aldosteron, aus 17- α -OH-Progesteron entsteht Kortisol (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006).

Die Bildung von Kortisol findet in der Zona fasciculata, die von Aldosteron in der Zona glomerulosa und die von Androstenedion in der Zona reticularis der Nebennierenrinde statt (KOMANICKY et al., 1978; GRIFFING & MELBY, 1989).

Nachfolgend wird auf die Wirkweise und Verwendung von Trilostan in Human- und Tiermedizin, auf empfohlene Therapieschemata sowie die Therapieüberwachung und potentielle Nebenwirkungen näher eingegangen.

1.1. Wirkung und Verwendung von Trilostan in der Tiermedizin

Trilostan (4- α ,5-Epoxy-17- β -hydroxy-3-oxo-5- α -androstan-2- α -carbonitril) ist ein oral aktiver Wirkstoff, der das 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase/ $\Delta^{5,4}$ -Isomerase Enzymsystem kompetitiv hemmt und somit die Bildung der Endprodukte Kortisol und Aldosteron unterdrückt. Kompetitive Inhibitoren haben eine ähnliche Form wie das eigentliche Substrat und passen somit in die Reaktionsstelle des Enzymes. Sie haben jedoch eine höhere Affinität zum Enzym als das Substrat und verhindern so dessen Umwandlung (POTTS et al., 1978; SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006). Mit der Hemmung der Steroidgenese geht ein vermehrter Anfall von Steroidvorstufen vor der Enzymblockade einher (KOMANICKY et al., 1978).

Sieber-Ruckstuhl et al. konnten 2006 in einer prospektiven Studie mit 15 Hunden feststellen, dass sich die Konzentrationen der Kortisolvorstufe 17- α -OH-Progesteron unter Trilostan-Therapie nicht signifikant ändern, was zu der Schlussfolgerung führte, dass Trilostan bei Hunden zusätzlich zu der Hemmung der 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase auch distal in der Steroidsynthese wirkt. Es wurde ein Einfluss auf die 11- β -Hydroxylase, die die Umwandlung des Zwischenproduktes 11- β -Deoxycortisol in Kortisol katalysiert, vermutet. Zusätzlich könnte Trilostan die gegenseitige Umwandlung von Kortisol und dem biologisch inaktiven Kortison durch die 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase beeinflussen (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006).

Trilostan erniedrigt die Konzentrationen von Basalkortisol für wenige Stunden, der stimulierte Kortisolspiegel nach Gabe von adrenokortikotropen Hormon (ACTH) wird bis zu 20 Stunden unterdrückt (NEIGER, 2001).

In einer retrospektiven Studie von Bell et al. 2006 mit neun Patienten mit Hyperadrenokortizismus lagen die Basalkortisolkonzentrationen für im Mittel drei bis fünf, maximal 13 Stunden nach Trilostangabe unterhalb des Referenzbereichs, für die restlichen 24 Stunden lagen sie innerhalb- oder oberhalb des Referenzbereichs (BELL et al., 2006).

In einer aktuellen prospektiven Studie von Griebisch et al. mit zehn Hunden traten die niedrigsten Basalkortisolkonzentrationen zwei bis vier Stunden nach

Kapselgabe auf, bei sechs Hunden lagen sie sogar unterhalb der Nachweisgrenze (GRIEBSCH et al., 2014).

In zwei weiteren Studien waren die post-ACTH-stimulierten Kortisolspiegel neun beziehungsweise 24 Stunden nach Verabreichung von Trilostan signifikant höher als drei beziehungsweise vier Stunden nach Trilostangabe (BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008).

Die Therapie und Wirkung von Trilostan beim caninem Hyperadrenokortizismus und Dosierungsschemata wurden in zahlreichen Studien untersucht, wobei eine klinische Besserung der Symptome in bis zu 97 % der Fälle bei vergleichsweise niedriger Nebenwirkungsrate festgestellt werden konnte. (NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; GALAC et al., 2010; FELDMAN, 2011; HELM et al., 2011; AUGUSTO et al., 2012). Die Studien zu diesem Thema werden in den folgenden Kapiteln genauer erörtert.

Auch die Effektivität von Trilostan bei Katzen mit Hyperadrenokortizismus wurde geprüft, einer Krankheit, die bei Katzen zwar sehr selten ist, sich als häufige Ursache einer Insulinresistenz jedoch oft als kritisch und therapiebedürftig erweist (VALENTIN et al., 2014). In einer retrospektiven Studie wurde der Verlauf von klinischen Symptomen, Kortisolspiegel und das Auftreten von Nebenwirkungen bei 15 Katzen unter Langzeittherapie mit Trilostan analysiert. Hierbei war eine Besserung in Klinik und Kortisolspiegel bei 13 Tieren und eine Senkung des Insulinbedarfs um 36 % bei sechs der neun Katzen mit Diabetes sichtbar. Bei zwei der Tiere traten Hypokortisolismus und durch Trilostan bedingte Nebenwirkungen auf (MELLETT KEITH et al., 2013).

Bei Pferden unterliegt das Cushing-Syndrom (equines Cushing Syndrom, ECS), auch equine hypophysäre Pars intermedia Dysfunktion (EPPID) genannt, einer anderen Genese als beim Hund. Das equine Cushing-Syndrom wird durch eine vermehrte Produktion von ACTH, α -Melanozyten stimulierendem Hormon (α -MSH), β -Endorphin und „Corticotrophin-like intermediate Peptide“ (CLIP) in der Hypophyse verursacht, die durch einen Mangel an Dopamin entsteht (SCHOTT, 2002).

Aufgrund der guten Erfolge der Trilostantherapie bei caninem HAC wurde Trilostan als Therapie des EPPID getestet. McGowan et al. verabreichten 20 Pferden mit ECS über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren im Mittel 0,5

mg/kg Trilostan einmal täglich. Es konnte bei allen Tieren eine Besserung von Polyurie, Polydipsie und Lethargie verzeichnet werden. Chronische Laminitis, eine Begleiterscheinung des ECS, besserte sich bei 13 von 16 betroffenen Pferden. Die stimulierten Kortisolwerte sanken unter Therapie signifikant. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (MCGOWAN & NEIGER, 2003). Dennoch wird in der aktuellen ECS-Therapie aus finanziellen Gründen in erster Linie der Dopaminagonist Pergolid verwendet (SCHOTT, 2002).

Durch die Therapie mit Trilostan kommt es zu einem Anstieg von adrenokortikotropen Hormon (ACTH), was auf die durch geringere Kortisolkonzentrationen bedingte weniger starke negative Rückkopplung auf der Höhe von Hypothalamus und Hypophyse zurückzuführen ist (POTTS et al., 1978; BRADDOCK et al., 2003; SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006; GALAC et al., 2010; GRIEBSCH et al., 2014). Es konnte gezeigt werden, dass die höchsten ACTH-Spiegel zeitlich direkt auf die niedrigsten Basalkortisolwerte folgten (GRIEBSCH et al., 2014).

Da Trilostan neben der Wirkung auf den Glukokortikoidstoffwechsel auch den Mineralokortikoidstoffwechsel beeinflusst (KOMANICKY et al., 1978; POTTS et al., 1978), wurden in einer prospektiven Studie mit 15 Patienten unter anderem die Aldosteronkonzentrationen zwei bis sechs Stunden nach Trilostangabe erfasst. Im Kontrast zu früheren humanmedizinischen Beobachtungen (KOMANICKY et al., 1978; POTTS et al., 1978) war die Basalkonzentration von Aldosteron nach Trilostantherapie signifikant höher, die stimulierte Aldosteronkonzentration jedoch signifikant niedriger als vor Therapiebeginn. Eine Erklärung hierfür wird von den Autoren nicht diskutiert (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006).

Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie von Griebisch et al. 2014, in der unter anderem die Aldosteronkonzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach Trilostangabe erfasst wurden. Hier veränderten sich die Aldosteronkonzentrationen in den ersten sechs bis acht Stunden nach Trilostangabe nicht, stiegen dann aber nach 16 bis 20 Stunden signifikant an, wobei allerdings bei zwei Patienten die Aldosteronkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze lag (GRIEBSCH et al., 2014).

Der durch Trilostan erreichte initiale Abfall der Aldosteronkonzentration im Plasma führt zu einer Senkung des zirkulierenden Blutvolumens. Hierdurch wird das Renin-Angiotensin-System aktiviert, was wiederum die Aldosteronsynthese

und -ausschüttung stimuliert. Somit beeinflusst Trilostan neben dem Effekt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse indirekt auch die Renin-Aldosteron-Achse, was in einer retrospektiven Studie mit 63 Patienten gezeigt und von Griebisch et al. als Erklärung für den Anstieg der Aldosteronwerte in ihrer Studie genannt wurde (GALAC et al., 2010; GRIEBSCH et al., 2014).

In einer prospektiven placebo-kontrollierten Studie wurde sechs Hündinnen in der hypophysenabhängigen Gelbkörperphase („pituitary-dependent part of the luteal phase“ (PDP)) und sechs Hündinnen in der hypophysenunabhängigen Gelbkörperphase („pituitary-independent part of the luteal phase“ (PIP)) Trilostan verabreicht. Bei beiden Gruppen konnte durch die Verabreichung von Trilostan während der Gelbkörperphase des Zyklus die Progesteronsekretion unterbunden werden. Bei Hündinnen, die sich im hypophysenabhängigen Abschnitt der Gelbkörperphase befanden, verkürzte sich zudem die Gelbkörperphase, was einen vorzeitigen Trächtigkeitsabbruch bei tragenden Hündinnen, die mit Trilostan behandelt werden, vermuten lässt (DE GIER et al., 2011).

Vergleichbare Ergebnisse lieferten Versuche an elf trächtigen Schafen. Die intravenöse Applikation von 25 bis 200 mg Trilostan führte zu einem Progesteronabfall auf im Mittel 30 % des Ausgangswertes. Die Unterdrückung des Progesteronspiegels hielt 7 Tage an. Bei vier der elf Schafe resultierte dies in einem Abort (JENKIN & THORBURN, 1985).

Im Rattenmodell konnte prospektiv gezeigt werden, dass durch Trilostan, bei unveränderter Kortisolkonzentration, die Expression von Glukokortikoidrezeptoren in der Leber gesenkt und die von Mineralokortikoidrezeptoren erhöht wurde.

Zusätzlich wurde durch Trilostan die Transkription und Translation der 11- β -Hydroxsteroiddehydrogenase-2 verstärkt. Man geht davon aus, dass die 11- β -Hydroxsteroiddehydrogenase-2 die Aktivierung von Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren reguliert.

Hieraus wurde geschlossen, dass die Kombination von erhöhter 11- β -Hydroxsteroiddehydrogenase-2- und erniedrigter Glukokortikoidrezeptor-Expression durch Trilostan zu einer Reduktion der Effekte der übermäßigen Kortisolproduktion bei Hyperadrenokortizismus führt, auch wenn die Supprimierung des Kortisolspiegels unterschiedlich stark ausfällt (MALOUITRE et al., 2006).

1.2. Wirkung und Verwendung von Trilostan in der Humanmedizin

Lange bevor es in der Tiermedizin zur Therapie des Hyperadrenokortizismus verwendet wurde, wurde der Einsatz von Trilostan bei mehreren Indikationen in der Humanmedizin getestet (KOMANICKY et al., 1978; NOMURA et al., 1986; WILLIAMS et al., 1987; GRIFFING & MELBY, 1989).

Ende der 1970er Jahre bis Anfang der 1980er Jahre wurden erste Studien über den Effekt von Trilostan bei der Behandlung von Hyperadrenokortizismus veröffentlicht (KOMANICKY et al., 1978; DEWIS et al., 1983; SEMPLE et al., 1983).

Komanicky et al. therapierten sechs Patienten mit hypophysenabhängigem HAC und einen Patienten mit einem Karzinom der Nebennierenrinde mit sukzessiv höheren Trilostandosen. Die Therapiedauer betrug 9 Tage bis 29 Wochen, die Startdosis Trilostan betrug 120 bis 800 mg/Tag, die finale Dosis 200–1000 mg/Tag.

Hormone und biochemische Parameter wie Kortisol, 17-Ketosteroide, Dehydroepiandrosteron (DHEA), ACTH, Aldosteron und seine Metabolite Tetrahydroaldosteron, Tetrahydrodeoxycorticosteron und 18-Hydroxytetrahydrodeoxycorticosteron, die Plasma-Renin-Aktivität, Elektrolytkonzentrationen, Cholesterol und Blutglukose, sowie klinische Parameter wie arterieller Blutdruck und das klinische Erscheinungsbild der Patienten wurden im Laufe der Therapie regelmäßig erfasst.

Unter Therapie wurde ein signifikanter Abfall von Kortisol und Aldosteron sowie der Aldosteronmetaboliten und ein Anstieg von ACTH und der Kortisolvorstufen beobachtet. Zudem kam es zu einem Abfall des Blutglukosespiegels, zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität sowie des Kaliumspiegels und zu einem Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes.

Bei zwei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Trilostan therapiert wurden, besserten sich die klinischen Symptome wie Stammfettsucht und Hirsutismus.

Ein weniger gutes Ansprechen auf die Therapie bei manchen Patienten wurde durch den Anstieg der ACTH-Ausschüttung und die zunehmende Hyperresponsivität der Nebennieren erklärt. Aufgrund der generell aber positiven Ergebnisse und da im Verlauf der Studie keine nennenswerten Nebenwirkungen

auftraten, postulierten die Autoren die Verwendung von Trilostan als Begleittherapie neben chirurgischer Entfernung oder Bestrahlung (KOMANICKY et al., 1978).

In einer prospektiven Studie fünf Jahre später wurden fünf Patienten mit hypophysenabhängigem und zwei mit adrenergem HAC mit Trilostan behandelt. Die Startdosis betrug 60 mg oder 120 mg viermal täglich und wurde schrittweise auf bis zu 360 mg viermal täglich erhöht. Die Trilostan-Therapie wurde ein bis 20 Wochen (im Mittel 8,4 Wochen) durchgeführt. Es konnte kein zufriedenstellender Abfall der Kortisolspiegel gezeigt werden. Es kam auch zu keinem Anstieg der Substanzen, deren Umwandlung durch die 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase/ $\Delta^{5,4}$ -Isomerase mittels Trilostan unterbunden werden soll. Anhand dieser Ergebnisse wurde dazu geraten, Patienten mit HAC nicht mehr mit Trilostan zu therapieren (DEWIS et al., 1983).

In einer weiteren prospektiven Studie im gleichen Jahr wurden vier Patienten mit einem adrenergen Adenom und zwei Patienten mit hypophysärem HAC für drei bis elf Wochen mit Trilostan therapiert. Die Startdosis betrug 60 mg viermal täglich und wurde bis auf 360 mg viermal täglich erhöht. Es konnte nur bei 3 von 6 Patienten eine klinische und biochemische Besserung erzielt werden. Diese hohe Variabilität im Ansprechen auf die Therapie sahen die Autoren als große Einschränkung bei der Verwendung von Trilostan als Therapie gegen HAC an (SEMPLE et al., 1983).

Heutzutage ist die operative Entfernung des ACTH- oder kortisol-produzierenden Tumors die primäre Therapieoption, gefolgt von der Radiotherapie. Ist die operative Entfernung oder Radiotherapie nicht gewünscht oder nicht möglich, wird die medikamentelle Therapie empfohlen. Hierbei wird in erster Linie das Somatostatinanalogum Pasireotid, aber auch die Kortisolsyntheseinhibitoren Ketokonazol und Metyrapon und bei Nebennierenrindenzinomen Mitotan verwendet (ECKSTEIN et al., 2014).

Ein direkter Effekt von Trilostan auf die männliche gonadale Steroidsynthese konnte nicht (TUENI et al., 1987), beziehungsweise im Rattenmodell nur in sehr viel höheren Dosierungen als denen, die für eine Hemmung der adrenergen Steroidsynthese notwendig waren, nachgewiesen werden (POTTS et al., 1978).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass, obwohl der Testosteron-Basalwert nicht

beeinflusst wurde, die Stimulation durch LH-RH (luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) vermindert war (JUNGMANN et al., 1983).

Da Trilostan neben der Produktion von Kortisol vermutlich auch die Aldosteronsynthese unterdrückt (KOMANICKY et al., 1978; POTTS et al., 1978), wurde die Verwendung von Trilostan zur Behandlung beim primären Hyperaldosteronismus getestet. Betroffene Patienten wurden in drei kleineren Studien mit vier bis 18 Probanden über einen Zeitraum von 12 Wochen bis vier Jahren mit Trilostan behandelt. Unter Therapie konnte ein Abfall der Aldosteronkonzentrationen, ein Anstieg von Kalium und eine leichte bis deutliche klinische Besserung der Symptome verzeichnet werden. Bis auf initiale leichte gastrointestinale Symptome wurden keine Nebenwirkungen vermerkt. Das gute Ansprechen der Patienten und die reversible Wirkung von Trilostan nach Langzeittherapie wiesen auf Trilostan als sicheres und praktikables Medikament für einen primären Hyperaldosteronismus hin (NAKADA et al., 1985; WINTERBERG et al., 1985; NOMURA et al., 1986).

Auch der Einsatz von Trilostan zur Korrektur der durch Diuretika herbeigeführten Hypokaliämie und sekundärem Hyperaldosteronismus bei Patienten mit Bluthochdruck wurde untersucht. In einer placebo-kontrollierten prospektiven Studie wurden sieben Patienten 240 mg Trilostan und drei Patienten 60 mg Trilostan verabreicht. Neben einem Abfall des Aldosteronspiegels und einem signifikanten Anstieg der Kaliumkonzentration konnte bei Patienten, die 240 mg Trilostan pro Tag erhielten, zusätzlich der diastolische Blutdruck effektiver gesenkt werden als mit Antihypertensiva alleine (GRIFFING & MELBY, 1989).

In der Therapie von Hyperaldosteronismus werden allerdings mittlerweile Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten wie Spironolaktone und Eplerenon gegenüber Trilostan bevorzugt (MATTSSON & YOUNG, 2006).

Trilostan spielt bei der Behandlung von metastasierendem Brustkrebs eine aktuelle Rolle, da eine Isoform des Typ 1 der 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Mammatumoren vorkommt und dort DHEA und Androstenediol in Androstenedion und Testosteron umwandelt, aus denen Östradiol entsteht. Dieser Syntheseschritt wird durch Trilostan gehemmt (POTTS et al., 1978; PUDDEFOOT et al., 2006; SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006).

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Trilostan die Affinität von

Östrogen zu Rezeptoren des Typ α inhibiert und zugunsten des Isotyp β moduliert, gleichzeitig die Signalweiterverarbeitung dieser beiden Östrogenrezeptoren hemmt und die östrogeninduzierte Gentranskription von Tumorzellen inhibiert (PUDDEFOOT et al., 2002; PUDDEFOOT et al., 2006). Somit moduliert Trilostan zusätzlich zur Blockade der Östradiolsynthese allosterisch die Östrogenrezeptoren auf Mammatumoren (PUDDEFOOT et al., 2006).

Mehrere Studien, bei denen Trilostan in Kombination mit Glukokortikoiden bei postmenopausalen Patientinnen eingesetzt wurde, bestätigten eine gewisse Effektivität der Therapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs (BEARDWELL et al., 1983; WILLIAMS et al., 1987; CHU et al., 1989; INGLE et al., 1990). Es konnte in 23–38 % der Fälle ein Ansprechen des Tumors festgestellt werden.

Eine Meta-Analyse konnte zeigen, dass insbesondere Patientinnen, die einen Rückfall nach konventioneller Hormontherapie hatten, von Trilostan profitierten (LEONARD et al., 2003).

Neuere Studien zeigen, dass das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren auf dem Tumor ein wichtiger prognostischer Faktor für den Therapieerfolg ist (PUDDEFOOT et al., 2006).

In vitro wurde bereits erfolgreich die Struktur von Trilostan dahingehend verändert, dass eine 16-fach höhere Affinität zu der Typ 1 Isoform der 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase erreicht wurde. Diese Trilostanmutante könnte somit womöglich spezifischer das hormonabhängige Wachstum von Mammatumoren verhindern, ohne die Steroidgenese in den Nebennieren zu beeinflussen (THOMAS et al., 2008).

Progesteron ist für die Erhaltung einer Schwangerschaft essentiell, da es die glatte Muskulatur des Uterus entspannt und somit den Eintritt von Wehen verhindert. Um einen gewollten Abort im zweiten Trimester der Schwangerschaft vorzubereiten, ist es daher der Goldstandard, vor der Einleitung der Wehen mit dem Prostaglandinanalogen Misoprostol, den Progesteron-Rezeptorblocker Mifepriston zu verabreichen. Mifepriston ist in Entwicklungsländern nur schwer zugänglich und etwa um das Zehnfache teurer als Trilostan. Daher wurde in einer randomisierten, placebo-kontrollierten prospektiven Studie mit 48 Probandinnen untersucht, ob sich Trilostan zur Vorbereitung eines Schwangerschaftsabbruches eignet.

Die Patientinnen erhielten nach einem zwei bis dreitägigen Therapieprotokoll eine

Gesamtdosis von 1440 mg bis 2400 mg Trilostan oder ein Placebopräparat. Anschließend wurden die Wehen mit Misoprostol eingeleitet. Die Progesteronkonzentrationen der mit Trilostan behandelten Patientinnen sanken innerhalb von 48 Stunden um 79 %. Trilostan konnte den Abstand zwischen der Einleitung der Wehen und dem Abort im Vergleich zu der Placebogruppe von im Mittel 18,5 auf neun Stunden verkürzen und die Misserfolgsrate des gewollten Schwangerschaftsabbruches signifikant senken, während die Kortisolproduktion der Nebennieren nur minimal unterdrückt wurde. Niedrigere Trilostandosen von 1080 mg und 720 mg in einem Zweitagesprotokoll brachten vergleichbare Resultate (LE ROUX et al., 2002).

1.3. Empfehlungen zum Monitoring der Trilostantherapie bei HAC in der Tiermedizin

1.3.1. Herstellerempfehlungen

Der Hersteller von Vetoryl[®], dem Trilostanprodukt, das für Hunde in Deutschland zugelassen ist, empfiehlt eine erste Therapiekontrolle mit klinischer Untersuchung, ACTH-Stimulationstest, Biochemie und Elektrolytkontrolle nach 10 Tagen. Liegt der stimulierte Kortisolwert unter 1,8 µg/dL und ist der Hund bei gutem Allgemeinbefinden, wird die Dosis für sieben Tage unterbrochen. Bei einem erneuten Auftreten von Symptomen eines HAC wird die Therapie mit einer niedrigeren Dosis erneut begonnen und wieder nach 10 Tagen kontrolliert. Zeigt der Patient Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus, wird das Medikament sofort abgesetzt. Liegt bei der 10-Tageskontrolle der stimulierte Kortisolwert über 1,8 µg/dL und ist der Hund bei gutem Allgemeinbefinden, wird die Dosis beibehalten und die nächste Kontrolle an Tag 28 nach Therapiebeginn durchgeführt. Für alle weiteren Kontrollen liegt der Zielbereich des stimulierten Kortisols bei 1,8–7,3, respektive 9,1 µg/dL. Sind die Symptome des HAC kontrolliert und der Kortisolwert im Zielbereich, wird die Dosis beibehalten und die nächste Kontrolle nach zwei Monaten empfohlen. Zeigt der Patient immer noch Symptome für einen HAC und sein stimulierter Kortisolwert liegt höher als 7,3 µg/dL wird eine Erhöhung der Dosis mit anschließender Kontrolle nach 10, dann 28 Tagen vorgenommen. Liegt der Kortisolwert bei anhaltender Symptomatik bei weniger als 7,3 µg/dL, soll ein weiterer ACTH- Stimulationstest 22–24 Stunden nach Kapseleingabe erfolgen. Liegt hier wiederum der stimulierte

Kortisolwert höher als 7,3 µg/dL, erfolgt eine Aufteilung der Dosis auf zweimal täglich und eine Dosiserhöhung mit dem anschließenden oben beschriebenen Kontrollschema. Liegt der stimulierte Kortisolwert nach 22–24 Stunden unter 7,3 µg/dL, soll die Dosis für zwei Monate beibehalten und andere Erkrankungen als Ursache der Symptome ausgeschlossen werden. Liegt der stimulierte Kortisolwert bei unter 1,8 µg/dL oder zeigt der Patient Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus, werden die gleichen Maßnahmen wie an Tag 10 beschrieben ergriffen.

Zusammenfassend werden Kontrolluntersuchungen nach dem oben beschriebenen Schema 10 und 28 Tage nach jeder Dosisveränderung, anschließend nach zwei Monaten, dann alle drei Monate empfohlen (DECHRA, 2012; SELECTAVET, 2014).

1.3.2. Die Rolle des ACTH-Stimulationstests

Vor der Zulassung von Trilostan zur Therapie des caninen Hyperadrenokortizismus wurde das Zytostatikum Mitotan verwendet, das selektiv die Zellteilung in der Nebenniere hemmt. Der ACTH- Stimulationstest war hierbei ein anerkannter Kontrollparameter, da er den Umfang der Kortisolproduktion durch das noch vorhandene Nebennierengewebe bestimmt (DUNN et al., 1995).

Auch für die Therapie mit dem neueren Trilostan wurde und wird der ACTH-Stimulationstest zur Dosiseinstellung verwendet (SEMPLE et al., 1983; NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; ALENZA et al., 2006; GALAC et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012; ARENAS et al., 2013; CHO et al., 2013), obwohl eine echte Validierung für diesen Zweck nicht erfolgt ist (NEIGER et al., 2002; RAMSEY, 2010; AUGUSTO et al., 2012).

Dabei unterschieden sich in den einzelnen Studien sowohl der Zeitpunkt der Durchführung des ACTH-Stimulationstests nach Kapsleingabe, als auch der angestrebte Zielbereich des stimulierten Kortisols erheblich (siehe Tabelle 1).

Braddock und Neiger hatten in ihren Studien keinen genauen Zeitpunkt zur Durchführung des ACTH-Stimulationstests in Bezug auf die Trilostangabe gewählt. Erst im Verlauf der Studie von Braddock wurde festgestellt, dass sich die Zeitspanne zwischen Kapsleingabe und ACTH-Stimulationstest auf das Testergebnis auswirkt (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003).

Die meisten Studien wählten als Testzeitpunkt zwei bis sechs Stunden (RUCKSTUHL et al., 2002; GALAC et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012; BRAUN et al., 2013) oder einen engeren Zeitpunkt von drei bis vier Stunden nach Trilostangabe (BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; HELM et al., 2011; CHO et al., 2013).

Der Zielbereich für den stimulierten Kortisolwert bei einer guten Einstellung des HAC reicht, je nach Autor, von 0,76–19,43 µg/dL (NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; GALAC et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012), wobei die meisten Studien Referenzwerte von etwa 1,5–5,5 µg/dL wählten (ALENZA et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; BRAUN et al., 2013; CHO et al., 2013).

Zwei Autoren bestimmten als Zeitraum für die Durchführung des ACTH-Stimulationstest acht bis zwölf Stunden (ALENZA et al., 2006; ARENAS et al., 2013, 2014). Die Studie von Alenza et al. verwendet hierbei den allgemein üblichen Kortisolzielbereich von 1,0–5,0 µg/dL. Die neueren Studien von Arenas verwendeten einen höheren Zielbereich von 2,0–9,0 µg/dL mit dem Hinweis, dass nicht die Kortisolspiegel zum Zeitpunkt der höchsten Trilostanaktivität (BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2014) von Interesse war, sondern die Wirksamkeit von Trilostan über den Tag gesehen, auch im Hinblick auf eventuelle Überschneidungen des kortisolsupprimierenden Effekts bei zweimal täglicher Gabe und des daraus resultierenden potentiellen Risikos eines Hypoadrenokortizismus (ARENAS et al., 2013, 2014).

Die erste Kontrolluntersuchung wurde in fast allen Studien ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt. Die zweite Kontrolle fand in der Regel ein bis zwei Monate später statt, gefolgt von einer Kontrolle drei bis vier Monate nach Therapiebeginn. Danach wurden die Kontrollen alle drei bis sechs Monate angesetzt (NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; HELM et al., 2011; AUGUSTO et al., 2012; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013; CHO et al., 2013). In einer Studie wurde zusätzlich vier Wochen nach jeder Therapieänderung eine Kontrolle durchgeführt (NEIGER et al., 2002). In zwei Studien wurden die Patienten alle drei Wochen zu Kontrolluntersuchungen einbestellt (BELL et al., 2006; GALAC et al., 2010).

1.3.3. Die Rolle der klinischen Einschätzung

In vielen Studien über das Therapiemonitoring der Trilostantherapie bei Hunden wurden zwar Nebenwirkungen und die Ausprägung der Symptome für einen Hyperadrenokortizismus sowie deren Besserung protokolliert, die Entscheidung über eine Dosisveränderung beruhte jedoch primär auf den Ergebnissen des ACTH-Stimulationstests (RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013). Andere Autoren berücksichtigten stimulierte Kortisolwerte und die klinische Präsentation gleichermaßen und behielten die Dosis nur bei, wenn beide Parameter zufriedenstellend ausfielen (GALAC et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012). Wiederum andere Studien orientierten sich im Zweifelsfall am klinischen Erscheinungsbild und den Besitzerangaben, sahen jedoch zu niedrige stimulierte Kortisolwerte als Anlass für eine Verringerung der Trilostandosis an (NEIGER et al., 2002; BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; CHO et al., 2013).

Als klinische Parameter für einen unzureichenden Behandlungserfolg wurden zum einen Symptome für einen Hyperadrenokortizismus wie Polyphagie, Polydipsie, Polyurie, vermehrtes Hecheln, Muskelschwäche, verminderte Aktivität, ein aufgetriebenes Abdomen oder dermatologische Auffälligkeiten wie schlechter Haarwuchs, vermehrte Pigmentierung der Haut, Calcinosis cutis oder Hautinfektionen herangezogen. Zum anderen wurden Symptome wie Schwäche, Anorexie, Erbrechen oder Durchfall als Hinweise für einen Hypokortisolismus gewertet (NEIGER et al., 2002; ALENZA et al., 2006; BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; AUGUSTO et al., 2012; CHO et al., 2013).

Einige der Studien verwendeten für die Einschätzung der klinischen Symptome durch den Besitzer Fragebögen (RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; AUGUSTO et al., 2012), die meisten führten jedoch mündliche Befragungen durch oder machten keine Angaben im Hinblick auf die diesbezügliche Datenerhebung (NEIGER et al., 2002; ALENZA et al., 2006; BELL et al., 2006; FELDMAN, 2011; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013).

Die subjektive Einschätzung durch den Besitzer wird von den Autoren einer Studie kritisch betrachtet, da die Besitzermeinung in der Regel nicht einheitlich

ausfielen und die klinische Besserung der Patienten am Anfang der Studie nach Meinung der Autoren positiver beschrieben wurde als zu späteren Zeitpunkten unter Therapie. Die Autoren vermuteten eine Art Gewöhnungseffekt der Tierbesitzer an den Therapieerfolg (FELDMAN, 2011).

1.4. Therapieschemata bei HAC

Derzeit gibt es keine einheitliche Meinung über die optimale Höhe der Dosis oder die sinnvollste Frequenz der Verabreichung von Trilostan, um die Symptome des HAC am effektivsten zu kontrollieren und zeitgleich das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren (ARENAS et al., 2013).

Trilostan wird von der Firma Dechra Veterinary Products unter dem Handelsnamen Vetoryl[®] vertrieben. Vetoryl[®] gibt es in Kapselgrößen zu 10 mg, 30 mg, 60 mg und 120 mg.

Der Hersteller Dechra empfiehlt eine Dosis von 3 mg/kg bis 6 mg/kg einmal täglich, wobei die Startdosis im unteren Dosierungsbereich liegen sollte. In der Packungsbeilage findet sich eine Dosierungstabelle, die bei Hunden ≥ 3 kg – < 10 kg Körpergewicht Kapseln zu 30 mg, bei ≥ 10 kg – < 20 kg Kapseln zu 60 mg, bei ≥ 20 kg – < 40 kg Kapseln zu 120 mg und bei ≥ 40 kg Kapseln zu 120–240 mg als Tagesdosis vorsieht. Vetoryl[®] sollte mit Futter verabreicht werden. Bei keiner oder nur geringer Verbesserung der Symptome und einem unzureichend unterdrückten stimulierten Kortisolwert soll eine Dosiserhöhung durchgeführt werden. Genauere Angaben über den Umfang der Dosisanpassung werden nicht gemacht. Ist bei weiterer Cushing-Symptomatik der Kortisolspiegel nach vier Stunden im Referenzbereich, jedoch nach 24 Stunden erhöht, wird empfohlen, die Gesamtdosis etwas zu erhöhen und die Gabe auf zweimal täglich zu verteilen. Zeigt der Patient Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus, soll die Therapie für 7 Tage ausgesetzt und die Dosis reduziert werden, hier werden wiederum keine Angaben über den Umfang der Dosisanpassung gemacht (DECHRA, 2012; SELECTAVET, 2014).

1.4.1. Einmal tägliche Gabe

Die erste Studie zur Therapie von Hunden mit Trilostan verwendete 30 mg einmal täglich oder jeden zweiten Tag für Hunde unter 5 kg Körpergewicht, 60 mg einmal täglich für Hunde zwischen 5 und 20 kg und 120 mg einmal täglich für

Hunde, die mehr als 20 kg wogen.

Wenn die Hunde bei der Kontrolluntersuchung noch klinische Symptome zeigten und die Post-ACTH-Kortisolkonzentration erhöht war, wurde die Dosis zweimal täglich gegeben. Zeigten die Hunde klinische Anzeichen für einen Hypokortisolismus und konnte die Kortisolproduktion nur unzureichend stimuliert werden, wurde die Therapie für zwei Tage ausgesetzt und anschließend mit der nächst kleineren Kapselgröße fortgeführt. Die 78 auf diese Weise therapierten Hunde wurden mit einer mittleren Startdosis von 5,9 mg/kg (1,8–20 mg/kg) antherapiert. Die Dosis blieb im Verlauf der Studie bei 43 Hunden gleich und wurde bei 23 Hunden (29 %) erhöht. Bei neun Hunden wurde die initiale Dosis um 25 bis 83 % auf im Mittel 3,2 mg/kg verringert, bei zwei Hunden (3 %) wurde die Therapie beendet. Daraus ließ sich eine mittlere Enddosis bei allen Tieren von 7,3 mg/kg pro Tag errechnen.

Mit diesem Therapieprotokoll normalisierten sich bei 70 % der Patienten Polyurie und Polydipsie, und bei 62 % der Patienten mit Haut- und Haarkleidveränderungen zeigte sich ein Verschwinden der dermatologischen Symptome. Drei der Hunde (4 %) entwickelten einen Hypoadrenokortizismus (NEIGER et al., 2002).

In einer etwas kleineren prospektiven Studie mit elf Patienten wurde bei der Dosierung nur zwischen Hunden unter und über 5 kg Körpergewicht unterschieden. Hunde unter 5 kg erhielten 30 mg Trilostan einmal täglich, alle Hunde ab 5 kg erhielten 60 mg Trilostan einmal täglich. Dies entsprach einer mittleren Startdosis von 6,25 mg/kg (3,9–9,2 mg/kg). Anhand der Ergebnisse des ACTH-Stimulationstests bei den Therapiekontrollen wurde die Trilostandosis, wenn notwendig, um 20–30 mg pro Hund angepasst. So wurde die Dosis bei drei Patienten verringert, bei vier Patienten erhöht und blieb bei zwei Patienten gleich. Dies resultierte in einer mittleren Dosis von 6,1 mg/kg (4,1–15,6 mg/kg) Trilostan sechs Monate nach Therapiebeginn.

Zwei der Hunde (18 %) zeigten vorübergehende Nebenwirkungen wie Schwäche und Erbrechen, bei neun der elf Hunde war nach sechs Monaten ein vollständiger Rückgang der Cushing-Symptomatik zu verzeichnen, die zwei anderen Hunde zeigten eine starke Besserung der Symptome (RUCKSTUHL et al., 2002).

Eine etwa zeitgleich durchgeführte Studie verwendete das humanmedizinische Trilostanpräparat Modrenal[®] in der Therapie bei 30 Patienten mit PDH. Hunde

unter 5 kg Körpergewicht erhielten 30 mg, Hunde mit 5 bis 19,9 kg 60 mg und Hunde ab 20 kg 120 mg Trilostan einmal täglich. Wurde hiermit der Post-ACTH-Kortisolwert nicht ausreichend unterdrückt, wurde eine Dosiserhöhung um 60 mg für Hunde über 10 kg und 30 oder 60 mg für Hunde unter 10 kg unternommen. Nach 90 Tagen betrug die mittlere tägliche Trilostandosis 19 mg/kg (5–50 mg/kg), wobei größere Hunde auf ihr Gewicht bezogen eine niedrigere Dosis benötigten als kleine Hunde. Zu diesem Zeitpunkt waren 97 % der Patienten gut kontrolliert. Als Kriterium hierfür wurde der Post-ACTH-Kortisolwert herangezogen. Bei einem Patienten wurde die Dosis zweimal täglich gegeben. Bei zwei Hunden traten im Verlauf der Studie gastrointestinale Symptome auf, die aber laut Autor nicht in Verbindung mit der Trilostantherapie standen. Innerhalb der drei Monate bis zur Auswertung der Studie konnte bei keinem der Patienten ein Kortisolmangel festgestellt werden, jedoch entwickelten vier Patienten (20 %) unter Therapie nach neun bis 22 Monaten Symptome eines Hypoadrenokortizismus.

Die Therapieempfehlung basierend auf dieser Studie betrug für die Startdosis 10 mg/kg. Eine Enddosis von 16–19 mg/kg einmal täglich erschien möglich. Sollte die Wirkungsdauer, basierend auf erhöhten UCC-Werten am Morgen, nicht ausreichend sein, wurde eine zweimal tägliche Verabreichung der Dosis befürwortet (BRADDOCK et al., 2003).

Bell et al. untersuchten 2006, wie lange Trilostan den Post-ACTH-Kortisolspiegel bei Hunden mit HAC senken kann. Hierfür wurden zehn Patienten für drei Wochen einmal täglich mit im Mittel 5,6 mg/kg (1,9–8,2 mg/kg) Trilostan behandelt. Vier Hunde zeigten nach drei Wochen eine gute Kontrolle der klinischen Symptome und deutlich niedrigere Basal- und Post-ACTH-Kortisolkonzentrationen. Die sechs Hunde, die sich klinisch nicht deutlich gebessert hatten, wiesen auch höhere Post-ACTH-Kortisolkonzentrationen auf. Das Aufteilen der Dosis dieser sechs Hunde auf zweimal täglich führte zu einer klinischen Besserung und zu einem Absinken der Kortisolwerte bei drei der sechs Patienten. Daraus ließe sich schließen, dass eine zweimal tägliche Therapie die Symptomatik verbesserte. Die Autoren halten es aber auch für möglich, dass eine längere Therapiedauer oder eine Erhöhung der Dosis einmal täglich den gleichen Effekt gehabt hätte (BELL et al., 2006).

Um den Effekt von Trilostan auf die Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennierenachse und die Renin-Aldosteronachse zu untersuchen, wurden im Jahr 2010 die Daten von 63 Hunden retrospektiv ausgewertet. Hierbei erhielten die Hunde initial eine Trilostandosis von 2–4 mg/kg einmal täglich. Es wurden alle drei Wochen Therapieanpassungen durchgeführt, bis die Hunde als gut kontrolliert eingestuft waren. Die Dosisanpassungen wurden basierend auf den zur Verfügung stehenden Kapselgrößen vorgenommen. So wurde bei Bedarf von 10 auf 20 mg, von 20 auf 30 mg, von 30 auf 40 mg, von 40 auf 60 mg, von 60 auf 90 mg und von 90 auf 120 mg erhöht oder im Falle von Symptomen für einen Hypokortisolismus nach dem gleichen Schema erniedrigt. Bei 34 Hunden (54 %) wurde die initiale Dosis beibehalten, bei 22 Hunden (35 %) wurde die Dosis ein oder mehrmals erhöht, bei vier Hunden (6 %) erniedrigt. Die finale Dosis lag bei 3,8 mg/kg (0,8–5,8 mg/kg). Bei drei Hunden (5 %) konnte keine adäquate Dosis gefunden werden. Fünf Hunde (8 %), darunter die drei nicht einstellbaren Patienten, entwickelten einen Hypokortisolismus (GALAC et al., 2010).

Da in den Herstellerempfehlungen die Dosierung von Trilostan sowohl nach Gewichtsklassen der Hunde, als auch nach mg/kg angegeben ist (DECHRA, 2012; SELECTAVET, 2014), verglichen Braun et. al diese zwei Möglichkeiten retrospektiv miteinander. Für 28 Patienten (Gruppe 1) wurde die Dosierung nach Gewichtsklassen angewendet, hierbei wurde anfangs Hunden mit einem Körpergewicht von < 5 kg 30 mg Trilostan einmal täglich verabreicht, Hunde ≥ 5 kg – < 20 kg erhielten 60 mg und Hunde ≥ 20 kg 120 mg Trilostan einmal täglich. Zwanzig Patienten (Gruppe 2) wurden nach dem exakten Körpergewicht dosiert und erhielten 2–5 mg/kg einmal täglich. Dies resultierte in einer Anfangsdosis von 6,1 mg/kg in Gruppe 1 und 3,8 mg/kg in Gruppe 2. Die Dosis wurde im Verlauf der Studie anhand der Post-ACTH-Kortisolwerte und der klinischen Präsentation angepasst. Der Zielbereich der Kortisolwerte lag, vermutlich durch die retrospektive Natur der Untersuchung bedingt, in Gruppe 1 unter dem von Gruppe 2. Bei den Kortisolwerten der Kontrolluntersuchungen und den notwendigen Dosisanpassungen konnte innerhalb eines Jahres insgesamt kein großer Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden, obwohl die mittlere Tagesdosis Trilostan bis zum Ende der Studie in Gruppe 2 niedriger war als in Gruppe 1. Es liegen keine Daten über die Dosierung am Ende der Studie vor. Insgesamt wurde beobachtet, dass die Patienten der Gruppe 1 eine etwas schnellere Besserung der Symptome, jedoch auch mehr Nebenwirkungen zeigten.

Bei sieben Hunden (25 %) der Gruppe 1 und zwei Hunden (10 %) der Gruppe 2 traten Nebenwirkungen auf, hier wurde die Therapie in der Regel für einige Tage ausgesetzt und mit derselben oder bis zu 50 % reduzierter Dosis fortgeführt. Bei einem Hund der beiden Gruppen wurde die Therapie permanent beendet (BRAUN et al., 2013).

1.4.2. Mehrmals tägliche Gabe

Da in früheren Studien empfohlen wurde, schlecht eingestellten Cushing-Patienten Trilostan zweimal täglich zu verabreichen (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003), untersuchten Alenza et al. 2006 die Effektivität und Toxizität von zweimal täglichen Trilostangaben prospektiv an 44 Hunden. Hierbei betrug die Anfangsdosis für Hunde mit einem Körpergewicht von < 5 kg 15 mg Trilostan zweimal täglich, Patienten ≥ 5 kg – < 20 kg erhielten 30 mg zweimal täglich, Hunde ≥ 20 kg – < 40 kg 60 mg morgens und 30 mg abends und Hunde ≥ 40 kg 60 mg zweimal täglich. Dies entsprach einer mittleren Tagesdosis von 6,2 mg/kg (2,4–15 mg/kg). Waren bei den Kontrolluntersuchungen die klinischen Symptome unzureichend kontrolliert und die Post-ACTH-Kortisolkonzentrationen zu hoch, wurde die Dosis um 25–50 % erhöht. Zeigten die Patienten klinisch oder labordiagnostisch Anzeichen für einen Hypokortisolismus, wurde die Therapie für zwei Tage ausgesetzt und die Dosis anschließend um 25–50 % verringert. Bei 10 Hunden (23 %) wurde die Anfangsdosis beibehalten, 19 Hunde (43 %) benötigten eine Dosiserhöhung, fünf Hunde (11 %) eine Verringerung der Dosis und bei 10 Hunden (23 %) musste die Dosis sowohl erhöht als auch verringert werden.

Um eine gute Einstellung der Patienten zu erreichen, betrug die mittlere Tagesdosis Trilostan nach sechs Monaten 7,5 mg/kg, nach zwei Jahren 6,5 mg/kg, wobei größere Hunde geringere Mengen Trilostan pro Kilogramm benötigten als kleine Hunde.

Bei 25 % der Hunde traten Nebenwirkungen wie Schwäche, Anorexie oder gastrointestinale Symptome auf, bei fünf Hunden (11 %) wurde die Trilostantherapie aufgrund von anhaltendem Hypokortisolismus abgebrochen (ALENZA et al., 2006).

Vaughan et al. testeten 2008 prospektiv ein Therapieschema mit weitaus niedrigeren Dosierungen als vom Hersteller empfohlen. Hierbei wurden 22 Hunde anfangs mit im Mittel 2,8 mg/kg (1,4–4,8 mg/kg) pro Tag aufgeteilt auf zweimal täglich behandelt. Die Trilostandosis pro Kapsel wurde, wenn notwendig,

individuell angefertigt. Änderungen der Dosis erfolgten primär anhand der klinischen Präsentation der Patienten unter Berücksichtigung des ACTH-Stimulationstests. Wenn der Therapieerfolg als unzureichend eingestuft wurde, wurde die Trilostandosis erhöht oder bei gleicher oder verringerter Dosis dreimal täglich verabreicht. Zeigten die Patienten Nebenwirkungen, wurde die Trilostangabe ausgesetzt, bis die Symptome abgeklungen waren und anschließend um 25–50 % reduziert.

Im Verlauf der Studie zeigten zwei Patienten (9 %) Symptome für einen Hypoadrenokortizismus und wurden nicht weiter therapiert. Bei vier Hunden mit einem adrenokortikalen Tumor wurde dieser operativ entfernt und die Patienten daher nicht weiter therapiert. Alle der verbliebenen 16 Hunde wiesen nach acht bis 16 Wochen eine gute Kontrolle ihrer Cushing-Symptomatik auf. Die Enddosis Trilostan betrug 3,8 mg/kg aufgeteilt auf zweimal täglich bei 13 Hunden und 3,9 mg/kg aufgeteilt auf dreimal täglich bei drei Hunden (VAUGHAN et al., 2008).

Um die Nebenwirkungsrate zu senken und basierend auf den Ergebnissen von Vaughan et al., 2008 testeten Feldman et al. in einer klinischen Folgestudie mit 47 Hunden ein Therapieschema mit noch niedrigeren Dosierungen als zuvor beschrieben. Es wurden im Mittel 1,72 mg/kg (0,4–2,2 mg/kg) Tagesdosis auf zwei tägliche Gaben aufgeteilt. Auch hier wurden die Kapseln mit Trilostan, wenn notwendig individuell angefertigt. Die Entscheidung über eine Therapieanpassung erfolgte nach demselben Protokoll, wie es in der Studie von Vaughan et al. verwendet wurde (VAUGHAN et al., 2008).

Neun der Patienten, deren Krankheitsursache ein adrenerger Tumor war, wurden nur für acht bis zehn Wochen behandelt, um perioperative Risiken bei der Entfernung ihres Tumors zu minimieren. Nach vier bis acht Wochen medikamenteller Therapie wiesen alle neun Patienten mit ADH eine zufriedenstellende Kontrolle ihrer Symptome auf. Die mittlere Trilostanenddosis betrug 1,8 mg/kg (1,1–2,2 mg/kg) aufgeteilt auf zwei Gaben täglich.

Von den 38 Patienten mit PDH wurde bei elf Patienten (29 %) die Anfangsdosis beibehalten, ihre finale Tagesdosis betrug im Mittel 1,5 mg/kg. Bei 16 Hunden (42 %) wurde die zweimal tägliche Dosis um 25 bis 50 % gesteigert, so ergab sich bei Beendigung der Studie (nach etwa einem Jahr) eine Dosis von 4 mg/kg aufgeteilt auf zweimal täglich. Bei einem Patienten dieser Gruppe lag der Post-ACTH-Kortisolwert bei unauffälligem Allgemeinbefinden einmalig bei unter 1,5

µg/dL, hier wurde die Dosis um 25 % verringert. Bei sechs Patienten (16 %) wurde die Frequenz der Trilostangabe auf dreimal täglich erhöht. Hier ergab sich eine Tagesdosis von im Mittel 3,4 mg/kg. Fünf Patienten (12 %) zeigten Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus, ihre Therapie wurde gestoppt oder mit niedrigerer Dosis fortgeführt. Die mittlere Tagesdosis nach ca. einem Jahr betrug 2,9 mg/kg. Es wird die Hypothese gestellt, dass durch dieses Behandlungsprotokoll mit vergleichsweise niedriger Startdosis die minimal notwendige Trilostandosis, die für eine ausreichende Kontrolle des HAC ausreicht, gefunden und somit das Risiko von Nebenwirkungen reduziert werden kann. Die Ergebnisse von zwei Patienten, die trotz sukzessiver Dosiserhöhungen (bis zu 30 mg/kg Tagesdosis) keine Besserung der Symptome zeigten, wurden hierbei nicht berücksichtigt (FELDMAN, 2011).

1.4.3. Einmal tägliche und zweimal tägliche Gabe im Vergleich

Einen direkter Vergleich von einmal- und zweimal täglicher Gabe von Trilostan bei gleichen Gesamttagesdosen unternahmen Augusto et al. 2012 indem sie von der Firma Dechra im Jahr 2001 und 2002 erhobene Daten retrospektiv auswerteten.

Es wurden die Daten von 59 Hunden, die einmal täglich und von 30 Hunden, die zweimal täglich für ein halbes Jahr mit Trilostan therapiert wurden, ausgewertet. Die Tagesdosis Trilostan belief sich bei Hunden mit einem Körpergewicht von < 10 kg auf 30 mg, bei Hunden ≥ 5 kg – < 20 kg auf 60 mg, bei Hunden ≥ 20 kg – < 40 kg auf 120 mg und bei Hunden ≥ 40 kg auf 120–240 mg. Die Startdosis der einmal täglich therapierten Hunde betrug 6,4 mg/kg pro Tag, die der zweimal täglich therapierten Hunde 4,4 mg/kg pro Tag.

Entsprachen die Ergebnisse von ACTH-Stimulationstest und die klinische Präsentation nicht einer guten Einstellung oder lagen Hinweise für eine übermäßige Nebennierensuppression vor, wurde die Dosis um 50 % reduziert oder erhöht.

In der einmal täglich therapierten Gruppe konnten bei einem Hund (3 %) milde Nebenwirkungen festgestellt werden, in der zweimal täglich therapierten Gruppe waren es fünf Hunde (8 %) mit milden bis moderaten Nebenwirkungen. Bei keinem der Hunde konnte ein Hypoadrenokortizismus festgestellt werden.

Nach sechs Monaten erhielten die einmal täglich therapierten Hunde im Mittel 7,6 mg/kg Trilostan am Tag, die zweimal täglich therapierten Hunde 5,4 mg/kg.

Hierbei sanken die Kortisolkonzentrationen der zweimal täglich therapierten Hunde schneller in den gewünschten Bereich und die klinischen Symptome waren schneller kontrolliert. Bei der finalen Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten bestand kein Unterschied mehr in der klinischen Präsentation der beiden Gruppen (AUGUSTO et al., 2012).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine prospektive Studie von Arenas et al. zwei Jahre später. Auch hier wurde eine einmal täglich therapierte mit einer zweimal täglich therapierten Gruppe verglichen. Sechzehn Hunde erhielten initial im Mittel eine Tagesdosis von 3,6 mg/kg verteilt auf zweimal täglich, die gleiche Anzahl an Patienten eine Dosis von 2,9 mg/kg einmal täglich. In der zweimal täglich therapierten Gruppe wurde bei fünf Hunden (31 %) die Dosis beibehalten, bei fünf Hunden (31 %) erhöht und bei sechs Hunden (38 %) erhöht und dann verringert. In der einmal täglich therapierten Gruppe wurde die Dosis bei vier Hunden (25 %) beibehalten, bei neun Hunden (56 %) erhöht, bei zwei Hunden (13 %) verringert und bei einem Hund (6 %) erhöht und dann verringert. Zwei der Patienten in der einmal täglich therapierten Gruppe wurden mangels Therapieerfolg trotz hoher Trilostandosis auf zweimal tägliche Gabe umgestellt.

Die zwei Gruppen wiesen bei den Kontrolluntersuchungen ähnliche Ergebnisse im ACTH-Stimulationstest auf, wobei in der zweimal täglich therapierten Gruppe ein besseres klinisches Ansprechen auf die Therapie zu beobachten war.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit von Nebenwirkungen festgestellt werden. So litten sieben (40 %) der Patienten der zweimal täglich therapierten und sechs (37,5 %) Hunde der einmal täglich therapierten Gruppe unter milden Nebenwirkungen.

Die Tagesdosis nach einem Jahr war mit 4,7 mg/kg in der zweimal täglich therapierten Gruppe und 4,6 mg/kg in der einmal täglich therapierten Gruppe nahezu gleich, wobei die benötigte Höhe der Dosis in der einmal täglich therapierten Gruppe stärkere Schwankungen zwischen den Hunden aufwies (ARENAS et al., 2013).

Vor allem bei kleinen Hunden ist die vom Hersteller empfohlene Trilostandosierung nach Gewichtsklassen oft mit sehr hohen Dosen pro Kilogramm Körpergewicht verbunden.

Daher wurde in einer prospektiven Studie mit 16 Hunden, die unter 5 kg wogen,

das konventionelle Therapieschema nach Gewichtsklassen mit einem Protokoll basierend auf dem genauen Körpergewicht verglichen. Neun Patienten (Gruppe 1) erhielten im Mittel 1,56 mg/kg Tagesdosis aufgeteilt auf zweimal täglich, sieben Hunde (Gruppe 2) erhielten 30 mg einmal täglich, was einer Tagesdosis von 7,8 mg/kg entspricht. Basierend auf den Ergebnissen des ACTH-Stimulationstests und der klinischen Präsentation wurde ab vier Wochen nach Therapiebeginn die Dosis um 25–50 % angepasst. Die finale Tagesdosis nach einem halben Jahr betrug 2,1 mg/kg in Gruppe 1 und 7,1 mg/kg in Gruppe 2. Die Hunde in Gruppe 2 erreichten eine raschere Besserung der klinischen Symptome und ihre Kortisolwerte lagen früher im Referenzbereich. Nach einem halben Jahr konnte jedoch bezüglich der klinischen Kontrolle kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden. Kein Hund in Gruppe 1, aber zwei Hunde (29 %) der Gruppe 2 zeigten klinisch und labordiagnostisch Anzeichen für einen Hypokortisolismus (CHO et al., 2013).

Die mittlere finale Tagesdosis der beschriebenen Therapieprotokolle mit mehrmals täglicher Trilostangabe lag mit 1,8 mg/kg bis 7,5 mg/kg unter den Dosierungen, die bei einmal täglicher Verabreichung verwendet wurden (5,6–19 mg/kg). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bei Patienten, die zwei- bis dreimal täglich Trilostan erhielten in etwa vergleichbar hoch. Warum trotz niedrigerer Tagesdosis ähnlich häufig Nebenwirkungen auftraten, wird von den Autoren nicht diskutiert (NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006; BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; AUGUSTO et al., 2012; ARENAS et al., 2013).

In den verschiedenen Studien wurden teilweise sehr unterschiedliche Kriterien für eine gute Einstellung des Hyperadrenokortizismus herangezogen. Manche Autoren orientierten sich primär an der Kontrolle der klinischen Symptome (NEIGER et al., 2002; BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011), andere nahmen die Post-ACTH-Kortisolwerte als Entscheidungsmerkmal (RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013) oder eine Kombination aus beidem (GALAC et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012; CHO et al., 2013). Es unterscheiden sich zudem in den einzelnen Studien der Zeitpunkt des ACTH-Stimulationstest und die Referenzbereiche der Kortisolwerte. Es ist daher unmöglich, diese unterschiedlichen Therapieprotokolle miteinander zu vergleichen. Es scheint

jedoch, dass die Therapieprotokolle mit einer hohen Anfangsdosis im Vergleich zu denen mit einer niedrigeren Anfangsdosis eine höhere finale Dosis benötigen bei vergleichbaren Therapieerfolgen und Nebenwirkungen.

Da der Zeitraum bis zum Eintreten der maximalen Wirkung von Trilostan bis zu vier Wochen betragen kann, wird eine Dosiserhöhung nach ein bis zwei Wochen nicht mehr empfohlen (RAMSEY, 2010; AUGUSTO et al., 2012; DECHRA, 2012).

Tabelle 1: Überblick über die in der Literatur beschriebenen Trilostan-Therapieprotokolle, die bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus eingesetzt wurden.

Autor und Jahr der Studie	Patientenzahl	PDH/ADH	SID/BID	Studienzeitraum	Startdosis Mittelwert (Range) mg/kg/Tag	Enddosis Mittelwert (Range) mg/kg/Tag	Nebenwirkungen Anzahl (%)	Zeitpunkt des ACTH-Test nach Therapiebeginn/ Dosisänderung	Tageszeitpunkt des ACTH-Tests nach Kapselgabe	Post-ACTH-Kortisolzielbereich (µg/dL)	Klinische Symptome	Dosisänderung primär abhängig von:
Neiger <i>et al.</i> 2002	72	PDH	SID	3 Jahre	5,9 (1,8–20,0)	7,3 (3,2–27,3)	2 (1,4 %)	10 Tage, 1, 3, 6, Monate 4 Wochen nach Dosisänderung	Innerhalb weniger Stunden	1,5–19,4	Allgemeinbefinden, klinische Symptome, Nebenwirkungen	Besitzerangaben
Ruckstuhl <i>et al.</i> 2002	11	PDH	SID	6 Monate	6,25	6,1 (4,1–15,6)	2 (18 %)	1, 3–4, 6–7, 12–16, 24–28 Wochen	2–6 h	1,0–2,5	Verhalten, Aktivität, Appetit, Wasseraufnahme, Urinabsatzfrequenz, Hecheln, Schlafverhalten	ACTH-Stimulationstest
Brad-dock <i>et al.</i> 2003	30	PDH	SID	mind. 3 Monate	N/A	19 (5,0–50,0)	4 (20 %)	10, 30, 90 Tage	Anfangs kein bestimmter Zeitpunkt, nach 6 Mon.: 6–12 h)	1,1–9,4	Gesundheitszustand, Durst, Appetit, Aktivität, Hecheln, Erbrechen, Verhaltensänderungen	ACTH-Stimulationstest
Alenza <i>et al.</i> 2006	44	PDH	BID	2 Jahre	6,2 (2,4–15,0)	6,5	11 (25 %)	7 Tage, 1, 3, 6, 12 Monate; anschließend alle 6 Monate	8–12 h	1,0–5,0	Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Schwäche	ACTH-Stimulationstest
Bell <i>et al.</i> 2006	10	PDH	SID	3 Wochen	5,6 (1,9–8,2)	5,6	N/A	3 Wochen	4 + 24 h	N/A	N/A	Besitzerangaben
Vaug-han <i>et al.</i> 2008	16	PDH/ADH	BID/TID	4 Monate	2,8 (1,4–4,8)	3,9	2 (9 %)	1–2, 4–8, 8–16 Wochen	3–4 h	1,5–5,5	Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Hecheln, Muskelkraft, Aktivität, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Schwäche, Apathie	Besitzerangaben
Galac <i>et al.</i> 2010	63	PDH	SID	N/A	2–4	2,8 (0,8–5,8)	5 (8 %)	alle 3 Wochen bis gut eingestellt, dann alle 6 Monate	2,5 h	0,8–14,3	Polyurie, Polydipsie, Polyphagie schlechter Appetit, Trägheit	Besitzerangaben und ACTH-Stimulationstest

Feldman <i>et al.</i> 2011a	38	PDH	BID	1 Jahr	1,68 (0,4–2,2)	0,4–8,0	5 (13 %)	7–14 Tage, 2, 6, 12 Monate	3 h	1,5–5,5	Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Hecheln, Muskelkraft, Nebenwirkungen	Besitzerangaben
Feldman <i>et al.</i> 2011b	9	ADH	BID	2 Monate	1,78 (1,1–2,0)	1,8 (1,1–2,2)	0	7–14 Tage	3 h	1,5–5,5	s.o.	Besitzerangaben
Augusto <i>et al.</i> 2012a	59	PDH/ ADH	SID	mind. 6 Monate	6,4	7,6	1 (3 %)	9–12 Tage, 1, 3, 6 Monate	2–6 h	3,0–9,0	Haut-/ Fellkondition, Umfang Abdomen, Durst, Appetit, Aktivitätslevel, Harnabsatz Hecheln	Besitzerangaben und ACTH- Stimulationstest
Augusto <i>et al.</i> 2012b	30	PDH/ ADH	BID	mind. 6 Monate	4,4	5,4	5 (8 %)	9–12 Tage, 1, 3, 6 Monate	2–6 h	3,0–9,0	s.o.	Besitzerangaben und ACTH- Stimulationstest
Arenas <i>et al.</i> 2013a	16	PDH	BID	2 Jahre	2,5–5,5	4,7 (2,8–8,9)	7 (40 %)	7 Tage, 1, 3, 6, 12 Monate	4–6 h nach 7 Tagen, dann 8–12 h	2,0–5,0 2,0–9,0	Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Schwäche	ACTH- Stimulationstest
Arenas <i>et al.</i> 2013b	16	PDH	SID	2 Jahre	1,0–6,6	4,6 (1,0–11,5)	6 (38 %)	7 Tage, 1, 3, 6, 12 Monate	8–12 h	2,0–9,0	s.o.	ACTH- Stimulationstest
Braun <i>et al.</i> 2013a	28	PDH	SID	12 Monate	6,1	N/A	7 (25 %)	1–2, 3–6, 7–15 Wochen 4–7, 8–12 Monate	2–6 h	1,0–2,5	Allgemeinbefinden, Aktivität, Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Hautkondition	ACTH- Stimulationstest
Braun <i>et al.</i> 2013b	20	PDH	SID	12 Monate	3,8	N/A	2 (10 %)	1–2, 3–6, 7–15 Wochen 4–7, 8–12 Monate	2–6 h	1,5–5,4	s.o.	ACTH- Stimulationstest
Cho <i>et al.</i> 2013a	9	PDH	BID	6 Monate	1,6	2,1	0	2, 4, 8, 16, 24 Wochen	3–4 h	2,0–5,5 2,0–9,0	Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Umfang des Abdomens, Hautprobleme	Besitzerangaben und ACTH- Stimulationstest
Cho <i>et al.</i> 2013b	7	PDH	SID	6 Monate	7,8	7,1	2 (29 %)	2, 4, 8, 16, 24 Wochen	3–4 h	2,0–5,5 2,0–9,0	s.o.	Besitzerangaben und ACTH- Stimulationstest

PDH = hypophysärer Hyperadrenokortizismus; ADH = adrenerger Hyperadrenokortizismus, SID = einmal täglich; BID = zweimal täglich; TID = dreimal täglich; Klinische Symptome = Symptome, die für die Therapieanpassung herangezogen wurden; N/A = keine Angabe; s.o. = siehe oben

1.5. Nebenwirkungen und Überlebenszeit

Trilostan gilt im Vergleich zu dem zuvor eingesetzten Mitotan als ein verhältnismäßig sicheres und gut verträgliches Medikament, insbesondere, da seine Wirkung aufgrund seiner kompetitiven Wirkweise in der Regel reversibel ist (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; RAMSEY, 2010; HELM et al., 2011; ARENAS et al., 2014).

Werden die hier vorgestellten Studien zusammen betrachtet, wurden bei 61 von 478 Patienten milde bis schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet, was im Mittel einer Quote 13 % (0 bis 40 %) entspricht (NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006; BENCHEKROUN et al., 2008; VAUGHAN et al., 2008; GALAC et al., 2009; FELDMAN, 2011; AUGUSTO et al., 2012; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013; CHO et al., 2013).

Als Nebenwirkungen wurden Hypo- oder Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Schwäche, Apathie, Lethargie und Zittern genannt (NEIGER et al., 2002; ALENZA et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; AUGUSTO et al., 2012). Diese Symptome können mit einem Hypoadrenokortizismus einhergehen und bis hin zu einer Addison-Krise reichen, können aber auch Anzeichen für ein Steroidentzugssyndrom sein oder isoliert auftreten und andere Ursachen haben (RAMSEY, 2010; SELECTAVET, 2014).

Der Zeitpunkt des Auftretens von Nebenwirkungen lag bei neun Patienten (14 %) innerhalb der ersten zwei Monate, bei 11 Patienten (17 %) innerhalb des ersten halben Jahres, bei sechs Patienten (9 %) bei sechs bis 12 Monaten und bei drei Patienten (5 %) über ein Jahr nach Beginn der Trilostantherapie (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; VAUGHAN et al., 2008; GALAC et al., 2010; FELDMAN, 2011; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013). Bei 31 der 61 Fälle (51 %) ist kein Zeitpunkt des Auftretens von Nebenwirkungen angegeben (NEIGER et al., 2002; RUCKSTUHL et al., 2002; ALENZA et al., 2006; AUGUSTO et al., 2012; ARENAS et al., 2013).

Bei 55 der 61 Patienten waren die Symptome reversibel, wobei dies in einigen Fällen vier bis 12 Monate dauerte (BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006).

Bei 29 der 61 Patienten mit Nebenwirkungen wurde ein erniedrigter Post-ACTH-

Kortisolwert festgestellt (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013; CHO et al., 2013), in 13 Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht (RUCKSTUHL et al., 2002; GALAC et al., 2010; BRAUN et al., 2013).

Bei 16 Patienten mit Nebenwirkungen war eine stationäre Aufnahme erforderlich (NEIGER et al., 2002; ALENZA et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011), ein Patient verstarb (NEIGER et al., 2002).

Es kam auch vor, dass Patienten erniedrigte Post-ACTH-Kortisolwerte aufwiesen, ohne dass klinische Nebenwirkungen ersichtlich waren (RUCKSTUHL et al., 2002; FELDMAN, 2011; ARENAS et al., 2013; BRAUN et al., 2013).

Sonographisch konnte schon früh gezeigt werden, dass sich die Nebennieren unter Therapie mit Trilostan morphologisch verändern. Es wurde eine Zunahme der Dicke der äußeren Nebennierenrinde innerhalb der ersten sechs Wochen beobachtet. Bei Patienten, die länger als ein Jahr mit Trilostan behandelt wurden, wiesen die Nebennieren zudem eine noduläre und irreguläre Form und eine zum Teil durchgehend heterogene Echogenität auf. Hierbei könne es sich um noduläre Hyperplasien, aber auch um präneoplastische Läsionen handeln (RUCKSTUHL et al., 2002; MANTIS et al., 2003).

In einer Studie, in der die Nebennieren von sechs Hunden mit PDH, die mit Trilostan behandelt worden waren, histopathologisch untersucht wurden, konnte bei allen Tieren eine diffuse oder noduläre Hyperplasie der Nebennieren gefunden werden. Es konnte nicht geklärt werden, ob diese hyperplastische Veränderungen an den Nebennieren das Potential haben, neoplastisch zu entarten (REUSCH et al., 2007)

Als Grund für die morphologischen Veränderungen wurde der durch die Hemmung des negativen Feedbacks ansteigende ACTH-Spiegel unter Trilostantherapie und die damit einhergehende verstärkte Produktion von Kortisolvorläuferstufen vermutet (RUCKSTUHL et al., 2002; MANTIS et al., 2003).

Die erhöhte Konzentration von endogenem ACTH wurde auch als Ursache von adrenergen Nekrosen in zwei Fallberichten vermutet, die bei zwei Hunden mit anhaltendem Hypoadrenokortizismus unter Trilostantherapie festgestellt worden waren. Bei einem Hund wurde eine beidseitige adrenerge koagulative Nekrose

mittels Biopsie und Histologie festgestellt. Bei dem zweiten Hund wurde anhand der ultrasonographischen Präsentation der Nebennieren eine beidseitige Nekrose diagnostiziert (CHAPMAN et al., 2004; RAMSEY et al., 2008).

Bei der histopathologischen Untersuchung von sechs Hunden mit PDH und einem Hund mit ADH wurden in zwei Fällen schwere multifokale Läsionen und in drei Fällen leichte bis moderate Läsionen des adrenergen Kortex gefunden, die mit Nekrosen vereinbar sind. Es ist zu vermerken, dass die beiden Patienten mit schweren Läsionen zuvor zusätzlich mit Mitotan behandelt worden waren. Die Todesursache von sechs der sieben Patienten wurde nicht festgestellt, es könnte sich hierbei um Folgen der Trilostantherapie gehandelt haben. Bei einem Patienten lag eine septische Peritonitis vor (REUSCH et al., 2007).

Im placebo-kontrollierten Rattenmodell konnte mittlerweile bewiesen werden, dass die Ursache der adrenergen Nekrosen ein erhöhter ACTH-Spiegel ist und keine idiosynkratische Reaktion des Trilostans vorlag. Hierfür erhielten Ratten ACTH oder Trilostan in verschieden hoher Dosis. Die Ratten, die höhere Dosen ACTH verabreicht bekommen hatten, wiesen stärkere Vakuolisierung und Blutungen in den Nebennieren auf als Tiere, die niedrige Dosen ACTH, Trilostan oder ein Placebo erhalten hatten (BURKHARDT et al., 2011).

Die meisten Studien über die Trilostantherapie gaben keine Daten zu der Überlebenszeit der untersuchten Patienten an, womöglich, da die Überlebenszeit der Patienten in der Regel den angesetzten Studienzeitraum überschritt. Einige wenige Studien haben primär die Überlebenszeiten von Hunden mit PDH, die mit Trilostan therapiert wurden, untersucht. Die ermittelten Überlebenszeiten betragen im Mittel 836 (662 bis 930) Tage (BARKER et al., 2005; ALENZA et al., 2006; CLEMENTE et al., 2007; FRACASSI et al., 2015). Die Überlebenszeiten von Patienten, die mit Trilostan behandelt wurden, unterschieden sich dabei kaum von Patienten unter Therapie mit Mitotan (BARKER et al., 2005) oder waren unter Trilostantherapie etwas länger (CLEMENTE et al., 2007).

Tabelle 2: Überblick über das Auftreten von Nebenwirkungen bei der Therapie von Hunden mit Hyperadrenokortizismus mit Trilostan

Autor und Jahr der Studie	SID/ BID	Neben- wirkungen n (%)	Zeitliches Auftreten nach Therapiebeginn (Anzahl)	Irreversibler Hypo- adrenokortizismus	Todesfälle (n)	Post-ACTH- Kortisolwert erniedrigt	stationärer Aufenthalt	Trilostan- therapie fortgeführt	keine Angabe zu weiterer Trilostan- therapie
Neiger <i>et al.</i> 2002	SID	2 (1,4 %)	1Mo (1), N/A (1)	2	1	2	2	0	
Ruckstuhl <i>et al.</i> 2002	SID	2 (18 %)	N/A	0	0	N/A	0	2	
Braddock <i>et al.</i> 2003	SID	4 (20 %)	12 Mo, 19 Mo, 20 Mo, 21 Mo	0	0	4	0	4	
Alenza <i>et al.</i> 2006	BID	11 (25 %)	N/A	1	0	11	11	6	
Bell <i>et al.</i> 2006	SID	N/A							
Vaughan <i>et al.</i> 2008	BID	2 (9 %)	1-2 Mo	0	0	1	2	0	
Galac <i>et al.</i> 2010	SID	5 (8 %)	10 Mo (1), 12 Mo (1), N/A (3)	3	0	N/A	N/A		5
Feldman <i>et al.</i> 2011 Gruppe 1 (PDH)	BID	5 (13 %)	2 Mo (2), 6 Mo (1), 12 Mo (2)	0	0	4	1	3	
Feldman <i>et al.</i> 2011 Gruppe 2 (ADH)	BID	0							
Augusto <i>et al.</i> 2012	SID	1(3 %)	N/A	0	0	0	0		1
Augusto <i>et al.</i> 2012	BID	5 (8 %)	N/A	0	0	0	0		5
Arenas <i>et al.</i> 2013	SID	6 (40 %)	N/A	0	0	0	0	6	
Arenas <i>et al.</i> 2013	BID	7 (38 %)	1 Wo (1), 1 Mo (1) 3 Mo (2), N/A (3)	0	0	2	0	7	
Braun <i>et al.</i> 2013 Gruppe 1	SID	7 (25 %)	1-3 Wo (2), 7-15 Wo (4), 8-12 Mo (1)	0	0	1 6 N/A	0	7	

Braun <i>et al.</i> 2013 Gruppe 2	SID	2 (10 %)	1-2 Wo(1), 3-6 Wo(1)	0	0	2	0	2	
Cho <i>et al.</i> 2013	BID	0							
Cho <i>et al.</i> 2013	SID	2 (29 %)	20 Wo (2)	0	0	2	N/A	2	
Summe		61 (13 %)		6	1	29	16	39	11

Anmerkung: PDH = hypophysärer Hyperadrenokortizismus; ADH = adrenerger Hyperadrenokortizismus; N/A = keine Daten verfügbar; Wo = Wochen; Mo = Monate; n = Anzahl Tiere.

2. Validierung von Scores (Rating-Skalas)

Sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin gibt es Krankheitsbilder, bei denen die objektive Befunderhebung durch klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren oder Labordiagnostik nicht ausreicht, da der Einfluss der Krankheit auf das Leben des Patienten nicht berücksichtigt wird (NIESSEN et al., 2010; BODGER et al., 2014; DENNISTON et al., 2014).

In der Tiermedizin gewinnen daher Fragebögen und Scores, die Angaben des Patientenbesitzers zur allgemeinen oder krankheitsbezogenen Lebensqualität des Tieres oder zu seinen Krankheitssymptomen enthalten, in zunehmendem Maße an Bedeutung (BUDKE et al., 2008; NOLI et al., 2011). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Scores und Fragebögen nicht vom Patienten selbst, also vom Tier, sondern von einer dritten Partei, in der Regel den Besitzern, ausgefüllt werden (FAVROT et al., 2010).

Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über die Validierung klinischer Scores und Fragebögen.

2.1. Validierungskriterien

Wenn Beurteilungsskalen in Forschungsprojekten Anwendung finden oder dazu verwendet werden, klinische Entscheidungen zu treffen, ist es essentiell, abschätzen zu können, wie gut sie funktionieren. Zu diesem Zweck werden die Reliabilität und die Validität betrachtet. Reliabilität erfasst, wie hoch die Quote an Zufallsfehlern ist, also wie verlässlich ein Instrument ist. Validität, zeigt, ob ein Messinstrument das misst, was es messen soll (GUYATT et al., 1993; KESZEI et al., 2010). Um ein gutes Messinstrument darzustellen, muss eine Skala sowohl valide, als auch verlässlich sein (CARMINES & ZELLER, 1979).

Es ist wichtig zu beachten, dass Reliabilität und Validität keine festen Eigenschaften einer Messskala, sondern eine Funktion aus dem Messinstrument, der Population, auf die es angewendet wird, sowie der äußeren Umstände sind. Somit kann es sein, dass eine an sich verlässliche und valide Skala bei einer anderen Population oder unter anderen Bedingungen keine gute Reliabilität und Validität aufweist (KESZEI et al., 2010).

2.1.1. Reliabilität

Bevor geprüft werden kann, ob eine Skala das misst, was sie messen soll, muss bewiesen werden, dass die Skala überhaupt etwas reproduzierbar misst, also zum Beispiel wie verlässlich der gleiche Score bei einem gegebenen Krankheitsstatus erzielt wird (STREINER & NORMAN, 1995; WALTON et al., 2013).

Ein Messinstrument, das nicht verlässlich ist, kann per Definitionem nicht valide sein (FROST et al., 2007; WALTON et al., 2013).

Reliabilität wird üblicherweise als Koeffizient der Variabilität zwischen Individuen und der Gesamtvariabilität der Messmethode (des Scores) dargestellt und wird als Zahl zwischen 0 und 1 ausgedrückt, wobei 0 keine Reliabilität und 1 absolute Reliabilität demonstriert (STREINER & NORMAN, 1995). Wenn die Variabilität innerhalb der Scores der Patienten größer ist als die Variabilität innerhalb der Krankheitsbilder der Patienten, wird ein Messinstrument als verlässlich angesehen (GUYATT et al., 1993). Für klinische Studien wird für die Reliabilität eine Mindestgrenze von 0,7 empfohlen (FROST et al., 2007).

Die Reliabilität wird in interne Folgerichtigkeit und Reproduzierbarkeit unterteilt (STREINER & NORMAN, 1995; FITZPATRICK et al., 1998; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010; WALTON et al., 2013).

2.1.1.1. Reproduzierbarkeit („repeatability“)

Mit der Reproduzierbarkeit soll gezeigt werden, dass Datenerhebungen an Individuen zu verschiedenen Zeitpunkten oder durch unterschiedliche Betrachter, sowie durch ähnliche oder parallele Testmethoden die gleichen oder ähnliche Resultate erzielen (STREINER & NORMAN, 1995).

Die „Intra-Rater-Reliabilität“ oder „Test-Retest-Reliabilität“ testet, ob Messungen durch die gleiche Person zu zwei oder mehr Zeitpunkten die gleichen Ergebnisse bringen (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; KESZEI et al., 2010; HIELM-BJORKMAN et al., 2011).

Wenn eine Skala oder ein Fragebogen nicht von dem Patienten selbst, sondern von einer dritten Person ausgefüllt wird, sollte zudem die „Inter-Rater-Reliabilität“, also die Verlässlichkeit der Angaben zwischen verschiedenen Bewertern getestet werden (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; KESZEI et al., 2010). Dies wurde zum Beispiel bei der Validierung des „canine atopic dermatitis and severity index-03“ (CADESI-03) durchgeführt (OLIVRY et al., 2007).

Bei beiden Arten der Reproduzierbarkeit sollte darauf geachtet werden, dass in dem Zeitraum zwischen den Anwendungen des Messinstruments keine Änderung des Krankheitsstatus eintritt (FLEISS & COHEN, 1973).

Die erhobenen Ergebnisse werden mittels Intraklassenkorrelation, Pearsons (r), Cohens kappa oder dem Reproduzierbarkeitskoeffizienten „repeatability coefficient“, auch „smallest real difference“ genannt, miteinander verglichen (CLEOPHAS et al., 2006; BROWN et al., 2008; HIELM-BJORKMAN et al., 2011; VAZ et al., 2013).

Der Reliabilitätskoeffizient sollte bei der Reproduzierbarkeit mindestens 0,5 respektive 0,7 betragen (STREINER & NORMAN, 1995; KESZEI et al., 2010).

Werden Intra-Rater-Reliabilität und Inter-Rater-Reliabilität gleichzeitig erfasst, kommt eine weitere Variationsquelle hinzu. Daher ist hier ein niedrigerer Reliabilitätskoeffizient tolerabel (KESZEI et al., 2010).

2.1.1.2. Interne Folgerichtigkeit („internal consistency“)

Bei der Bestimmung der internen Folgerichtigkeit wird überprüft, inwieweit die einzelnen Elemente eines Messinstruments miteinander und mit dem gesamten Instrument korrelieren, also ob alle Einheiten eines Messinstrumentes dieselbe Eigenschaft messen oder das gleiche theoretische Konstrukt bewerten (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; KESZEI et al., 2010; NIESSEN et al., 2012).

Die interne Folgerichtigkeit stellt die primäre Methode zur Einschätzung der Reliabilität sogenannter „Multi-Item-Skalen“ dar, d.h. von Skalen, die mehr als eine Frage enthalten (FROST et al., 2007).

Um die interne Folgerichtigkeit zu bewerten, wird in der Regel Cronbachs alpha, eine Ableitung der Kuder-Richardson-Formel berechnet (CRONBACH, 1951; GUYATT et al., 1993; FROST et al., 2007; NIESSEN et al., 2012), seltener wird die Testhalbierungsmethode („split half method“) verwendet (STREINER & NORMAN, 1991).

Als akzeptabler minimaler Alphawert in klinischen Studien wird 0,7 bis 0,8 angegeben (STREINER & NORMAN, 1991; NIESSEN et al., 2012).

Die Bestimmung der internen Folgerichtigkeit allein birgt das Risiko einer zu optimistischen Einschätzung der wahren Reliabilität eines Tests. Daher sollte zur Ermittlung der Reliabilität immer zusätzlich die Inter- und Intra-Observer-

Reliabilität geprüft werden (STREINER & NORMAN, 1991; KESZEI et al., 2010).

2.1.2. Validität

Mit der Validität wird ermittelt, ob ein Instrument das misst, was es messen soll und nicht etwas anderes (GUYATT et al., 1993; FITZPATRICK et al., 1998; CHARMAN & WILLIAMS, 2000; FROST et al., 2007). Die Validität beschreibt den Sinngehalt und die Interpretation von Scores, zeigt also, welche Schlüsse über Patienten anhand ihrer Scores gezogen werden können (KESZEI et al., 2010). Es wird genaugenommen nicht ein Test an sich validiert, sondern nur ein Grundprinzip, aus dem Rückschlüsse gezogen werden (CRONBACH & MEEHL, 1955).

Generell sollte eine starke Korrelation innerhalb von Messinstrumenten, die sich mit ähnlichen Hypothesen befassen, und eine schwache Korrelation zwischen Instrumenten, die unvereinbare Konstrukte messen, demonstriert werden (FROST et al., 2007).

Wie auch die Reliabilität ist die Validität keine feste Eigenschaft eines Messinstruments, sondern ein Zusammenspiel aus einer Skala, der getesteten Gruppe und den Bedingungen, unter denen die Skala angewendet wird (KESZEI et al., 2010).

Klassischerweise werden drei bis vier Subtypen der Validität unterschieden, die Inhaltsvalidität, die Augenscheinvalidität, die Kriteriumsvalidität und die Konstruktvalidität (LANDY, 1986; CHARMAN & WILLIAMS, 2000; FROST et al., 2007; WALTON et al., 2013), wobei die Subtypen nicht klar voneinander zu trennen sind (LANDY, 1986). Alle Arten der Validität beziehen sich darauf, wie sehr man sich auf die aus einem Messinstrument gewonnenen Rückschlüsse verlassen kann (CHARMAN & WILLIAMS, 2000).

Manche Autoren fassen alle Subtypen der Validität als Teile der Konstruktvalidität auf und bezeichnen sie nicht als Arten der Validität, sondern als Arten der Validierung (KESZEI et al., 2010).(CRONBACH & MEEHL, 1955; WESTEN & ROSENTHAL, 2003).

2.1.2.1. Inhaltsvalidität („content validity“)

Die Inhaltsvalidität einer Skala gibt wieder, inwieweit die Unterpunkte einer

Skala alle relevanten Aspekte und Inhalte der zu messenden Eigenschaft beinhalten. In der Medizin handelt es sich dabei in der Regel um die zu untersuchende Krankheit oder den Gesundheitszustand. Zusätzlich sollen irrelevante Aspekte erkannt werden, die dann verworfen werden (STREINER & NORMAN, 1991; GUYATT et al., 1993; CHARMAN & WILLIAMS, 2000; WESTEN & ROSENTHAL, 2003; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010; WALTON et al., 2013). Die Inhaltsvalidität gibt somit die Genauigkeit wieder, mit der die Fragen eines Messinstrumentes bei dessen Entwicklung ausgesucht wurden (FROST et al., 2007).

Es gibt keine objektiven statistischen Mittel, mit denen die Inhaltsvalidität gemessen werden kann. Stattdessen wird sie mithilfe von subjektiven Expertenevaluierungen ermittelt (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010; WALTON et al., 2013). Dennoch ist die Bewertung durch einen oder mehrere Experten die Mindestvoraussetzung für die Akzeptierung eines Messinstrumentes (STREINER & NORMAN, 1991; FROST et al., 2007).

Eine umfassende Erhebung der Inhaltsvalidität durch Experten erfolgte zum Beispiel bei der Erstellung des CADESI-03 (OLIVRY et al., 2007).

In der Regel besteht ein inverses Verhältnis zwischen Inhaltsvalidität und interner Folgerichtigkeit. Ein Test, der eine relativ heterogene Eigenschaft bewerten soll kann eine relativ niedrige interne Folgerichtigkeit haben, die verbessert werden kann, indem Unterpunkte, die schlecht mit anderen Unterpunkten korrelieren, gestrichen werden. Dadurch verringert sich jedoch wiederum die Inhaltsvalidität (KESZEI et al., 2010).

2.1.2.2. Augenscheinvalidität („face validity“)

Der Inhaltsvalidität ähnlich ist die Augenscheinvalidität. Sie beurteilt, ob ein Messinstrument den Anschein erweckt, das zu messen, was es messen soll (STREINER & NORMAN, 1991; GUYATT et al., 1993; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010). Dies wird, ähnlich wie bei der Inhaltsvalidität, durch Experten aber auch durch die Population, für die das Messinstrument bestimmt ist, subjektiv evaluiert (FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010; WALTON et al., 2013).

Die Augenscheinvalidität ist in den meisten Fällen erwünscht. Wenn es aber

wahrscheinlich ist, dass die Person, die das Testinstrument ausfüllt, absichtlich falsche Angaben macht (zum Beispiel bei der Beurteilung von häuslicher Gewalt oder Alkoholabhängigkeit), ist eine hohe Augenscheinvalidität von Nachteil (KESZEI et al., 2010).

2.1.2.3. Kriteriumsvalidität („criterion validity“)

Der Ausdruck Kriteriumsvalidität wird verwendet, wenn die Korrelation zwischen dem zu untersuchenden Messinstrument und einer etablierten externen Messmethode, die das gleiche unterliegende Konstrukt erfasst, ermittelt wird (CARMINES & ZELLER, 1979; GUYATT et al., 1993; CHARMAN & WILLIAMS, 2000; WESTEN & ROSENTHAL, 2003; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010; WALTON et al., 2013).

Dabei wird getestet, ob die neue Messmethode mit der etablierten Methode, dem Gold-Standard, vereinbar ist und sie im Wesentlichen wiedergibt (FROST et al., 2007).

Werden die neue und die bereits etablierte Messmethode zeitgleich angewendet und miteinander verglichen, spricht man von Übereinstimmungsvalidität („concurrent validity“) (CRONBACH & MEEHL, 1955; WESTEN & ROSENTHAL, 2003; KESZEI et al., 2010). Wenn eine Skala mit einem Gold-Standard verglichen wird, der später erhoben wird, zum Beispiel Scores zur Einschätzung der Überlebenszeit mit dem Eintreffen des Todeszeitpunktes, spricht man von Vorhersagevalidität („predictive validity“) (CRONBACH & MEEHL, 1955; WESTEN & ROSENTHAL, 2003; KESZEI et al., 2010). Anwendung fand dies zum Beispiel bei der Validierung eines Triage-Scores bei caninen Traumapatienten Anwendung (ROCKAR et al., 1994). Wenn das zu vergleichende Kriterium in der Vergangenheit liegt, wird dies auch postdiktive Validität („postdictive validity“) genannt (WESTEN & ROSENTHAL, 2003). Die untersuchte Messmethode wird daran evaluiert, wie exakt sie den Gold-Standard bestimmen kann (STREINER & NORMAN, 1991; GUYATT et al., 1993; KESZEI et al., 2010).

Als Beispiel aus der Tiermedizin ist der CIBDAI („canine inflammatory bowel disease activity index“) zu nennen, der zur Erhebung der Kriteriumsvalidität mit diversen objektiven Laborparametern sowie histologischen Untersuchungsergebnissen verglichen und korreliert wurde (JERGENS et al.,

2003).

Ist die Korrelation zwischen Messinstrument und Goldstandard zu gering ($< 0,3$), stehen die Methoden nicht miteinander im Zusammenhang, was darauf hinweist, dass sie nicht dasselbe messen (KESZEI et al., 2010).

Da die Kriteriumsvalidität letztendlich nur die Annahme darstellt, dass das zu evaluierende Konstrukt das gleiche misst wie der Goldstandard, wird die Kriteriumsvalidierung von manchen Autoren zur Konstruktvalidierung hinzugezählt (CRONBACH & MEEHL, 1955; STREINER & NORMAN, 1991; KESZEI et al., 2010).

2.1.2.4. Konstruktvalidität („construct validity“)

Der Begriff Konstruktvalidität wurde 1955 von Cronbach und Meehl für die Validierung psychologischer Tests eingeführt (CRONBACH & MEEHL, 1955).

Die Bestimmung der Konstruktvalidität ist überall dort die Methode der Wahl, wo kein bereits etabliertes Messverfahren oder Konstrukt vorhanden ist, oder die Eigenschaften, die das zu testende Konstrukt wiedergeben soll, nicht direkt erfassbar sind, beispielsweise Intelligenz, Hunger oder Aggression. Die Konstruktvalidität ist ein wichtiger Bestandteil bei der Validierung psychologischer Fragebögen und Patient-Reported-Outcome-Measures (PROMs), die die Beurteilung einer Therapie durch den Patienten selbst erfassen sollen (CRONBACH & MEEHL, 1955; WESTEN & ROSENTHAL, 2003; SMITH, 2005; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010).

Die Hypothesen über die einzelnen Variablen des Konstrukts werden mit anderen verwandten Variablen und Messmethoden verglichen und die Korrelationen zwischen Messungen und Charakteristika von Patientengruppen, an denen das Konstrukt angewendet wurde, überprüft (CRONBACH & MEEHL, 1955; GUYATT et al., 1993; CHARMAN & WILLIAMS, 2000; WESTEN & ROSENTHAL, 2003; SMITH, 2005; KESZEI et al., 2010).

Dabei wird unterschieden, ob die zum Vergleich herangezogenen Messungen voraussichtlich mit dem Konstrukt im Zusammenhang stehen (Konvergenzvalidität) oder sich davon unabhängig verhalten (Diskriminanzvalidität) sollten (CAMPBELL & FISKE, 1959; WESTEN & ROSENTHAL, 2003).

Wird beispielsweise angenommen, dass das Konstrukt zwischen Patientengruppen

mit unterschiedlicher Krankheitsausprägung unterscheiden kann, wird das Konstrukt an Patienten mit bekanntem Krankheitsstatus angewendet und die Ergebnisse verglichen (CRONBACH & MEEHL, 1955; WALTON et al., 2013).

Zur Erhebung der Konstruktvalidität werden auch verschiedene Scoring-Systeme oder verschiedene Patientengruppen innerhalb einer Studie mittels linearer Regression, Varianzanalyse, t-Test oder Korrelationskoeffizienten miteinander verglichen (SMITH, 2005; HIELM-BJORKMAN et al., 2011; NIESSEN et al., 2012; BROWN et al., 2013).

Manche Autoren in der Tiermedizin verwendeten auch Spearmans Rangkorrelationskoeffizient, um die Übereinstimmung von Angaben zu kategorischen Fragen und visuellen Analog-Skalen zu bestimmen (OLIVRY et al., 2007; BODGER et al., 2014).

Eine weitere Möglichkeit bei der Ermittlung der Konstruktvalidität ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe mit bekanntem Gesundheitsstatus. In der Regel handelt es sich dabei um gesunde Individuen oder eine Placebogruppe (BROWN et al., 2008; BUDKE et al., 2008; BRONDANI et al., 2011). Jergens et al. erhoben bei der Validierung des CIBDAI ihren Score bei kranken und bei gesunden Tieren und verglichen diese beiden Gruppen miteinander (JERGENS et al., 2003).

Die Fähigkeit des Konstrukts, absichtlich herbeigeführte Änderungen in den unterliegenden Attributen zu erkennen, wird durch die Veränderungssensitivität („sensitivity to change“, „responsiveness“) wiedergegeben (CRONBACH & MEEHL, 1955; STREINER & NORMAN, 1991; GUYATT et al., 1993; FITZPATRICK et al., 1998; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010; WALTON et al., 2013). Zur statistischen Erfassung der Veränderungssensitivität werden unter anderem Varianzanalysen oder der gepaarte t-Test genannt (STRATFORD et al., 1996). Die Veränderungssensitivität des CADESI-03 wurde erhoben, indem die Ergebnisse des Scores vor Therapiebeginn und nach einem Monat unter Therapie verglichen und anschließend miteinander korreliert wurden (OLIVRY et al., 2007). Der CIBDAI wurde vor und nach Therapie angewendet und die Anwendungszeitpunkte mittels Wilcoxon-Rank-Test miteinander verglichen (JERGENS et al., 2003).

Bei Testinstrumenten mit vielen Variablen werden häufig explorative

Faktoranalysen oder Hauptkomponentenanalysen verwendet, um diese Variablen bestimmten Faktoren zuzuordnen und somit zusammenzufassen (SMITH, 2005; WISEMAN-ORR et al., 2006; NIESSEN et al., 2012; WALTON et al., 2013).

Korrelieren das theoretische und das gemessene Konstrukt stark miteinander, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die theoretische Hypothese das misst, was sie messen soll. Dabei sollte beachtet werden, dass Hypothesen niemals vollständig bewiesen werden können (SMITH, 2005) und die Konstruktvalidierung ein kontinuierlicher Prozess ist (WESTEN & ROSENTHAL, 2003; FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Patientengut

In die Studie wurden alle Patienten mit Hyperadrenokortizismus aufgenommen, die an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München zu Therapiekontrollen vorgestellt und mit Trilostan (Vetoryl®) behandelt wurden. Hierbei war es unerheblich, ob es sich um einen ACTH-abhängigen (hypophysären, PDH) oder ACTH-unabhängigen (adrenergen, ADH) Hyperadrenokortizismus handelte.

Nach dem Vorliegen entsprechender klinischer und labordiagnostischer Auffälligkeiten wurde die Diagnose des HAC mittels Low-Dose-Dexamethason Suppressionstest (LDDS-Test), ACTH-Stimulationstest oder im Einzelfall mittels Urin-Kortisol/Kreatinin-Quotient gestellt. Bei Hunden, die acht Stunden nach intravenöser Applikation mit Dexamethason (0,01 mg/kg) eine fehlende Kortisol-Suppression (≥ 39 nmol/l; $\geq 1,4$ µg/dL) zeigten, wurden mit einem HAC diagnostiziert. Wenn der Kortisolwert nach vier Stunden < 39 nmol/l oder $< 1,4$ µg/dL oder nach vier und/oder acht Stunden < 50 % des Basalwertes war, wurde von einem ACTH-abhängigen Hyperadrenokortizismus ausgegangen. Wenn ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnosestellung durchgeführt wurde, wurde von einem Hyperadrenokortizismus ausgegangen, wenn der stimulierte Kortisolwert über 552 nmol/l (> 20 µg/dL) lag. Eine zusätzliche ultrasonographische Untersuchung des Abdomens wurde durchgeführt, um das Vorhandensein einer uni- oder bilateralen Nebennierenvergrößerung zu erkennen, und somit weitere Hinweise auf das Vorliegen eines PDH oder ADH zu erhalten und weitere Erkrankungen oder Komplikationen durch HAC auszuschließen. Bei sehr ausgeprägten klinischen und labordiagnostischen Symptomen wurde ein stark erhöhter Urin-Kortisol/Kreatinin-Quotient (> 50) in Kombination mit einem eindeutigen Ultraschallbefund als ausreichend für eine Diagnose angesehen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter einer zweiten Erkrankung, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder Hyperkalzämie litten oder Medikamente wie zum Beispiel Diuretika oder Steroide erhielten, die zu einer

Verschleierung oder Verstärkung der Symptome eines Hyperadrenokortizismus geführt hätten. Patienten, die im Laufe der Studie derartige Erkrankungen entwickelten, wurden ab dem Zeitpunkt der Feststellung der Erkrankung aus der Studie ausgeschlossen. Patienten, die vor Studieneinschluss Symptome zeigten, die mit einem Hypoadrenokortizismus vereinbar sind, wie zum Beispiel Magen-Darm-Beschwerden, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Traten die Symptome nach dem Studieneinschluss auf, wurden die Patienten sofort entblindet und ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt.

Die Kontrollgruppe bestand aus klinisch gesunden Hunden von Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München.

Da die Untersuchungen der Studie im Rahmen der allgemein üblichen Therapiekontrollen stattfanden und keine zusätzlichen Untersuchungen am Patienten durchgeführt wurden, war kein Tierversuchsantrag zu stellen und die Studie wurde von der Ethikkommission des Zentrums für klinische Tiermedizin unter der Nummer 18-27-11-13 genehmigt.

1.2. Fragebogen

Für die Anamneseerhebung und Erstellung des Cushing-Scores wurde ein in 2013 von Glöckner et al. entwickelter krankheitsspezifischer Fragebogen in gekürzter und leicht modifizierter Form verwendet (GLÖCKNER, 2015).

1.2.1. Fragebogen unter Trilostantherapie

Der verwendete Fragebogen (siehe Anhang 1) bestand aus 5 Teilen und wurde von den Besitzern der erkrankten Hunde ausgefüllt.

Zuerst wurden allgemeine Angaben zu Hund und Besitzer (Teil 1) und zur Trilostangabe (Teil 2) erfasst, danach wurden in Teil 3 potentielle Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall, Apathie und Anorexie abgefragt. Teil 4 befasste sich mit der Einschätzung des Gesundheitszustandes in Bezug auf die Kontrolle der klinischen Symptome des Hyperadrenokortizismus. Hierbei wurden Angaben zu Polyurie, Polydipsie und Polyphagie erfasst. Antworten wurden auf einer Rating-Skala mit 5 Antwort-Kategorien gegeben und wurden mit 1 bis 5 Punkten bewertet (der Hund zeigt die Symptome: gar nicht = 5 Punkte, kaum = 4 Punkte, etwas = 3 Punkte, ziemlich = 2 Punkte, sehr = 1 Punkt). Zusätzlich wurde die Trinkmenge, Urinmenge und der Appetit des Hundes durch eine visuelle

Analogskala (VAS) beurteilt („normal“ bis „gesteigert“). Die VAS betrug 9,5 cm. Zur Auswertung wurde die VAS in 5 Abschnitte zu je 1,9 cm unterteilt und die von den Patientenbesitzern gemachten Angaben 5 Punktekategorien zugeordnet. In Teil 5 wurde die Zufriedenheit des Besitzers mit der Wirksamkeit von Trilostan ebenfalls mit einer 5-Punkte-Rating-Skala erfasst (mit der Therapie zufrieden: gar nicht = 5 Punkte, kaum = 4 Punkte, etwas = 3 Punkte, ziemlich = 2 Punkte, sehr = 1 Punkt) sowie die allgemeine Therapiezufriedenheit mittels einer visuellen Analogskala bewertet (Gesamtergebnis der Therapie ist „gut“ bis „schlecht“). In einem Freitextfeld hatten die Besitzer die Möglichkeit, zusätzliche Anmerkungen zu Therapie oder Krankheitsverlauf ihres Hundes machen.

1.2.2. Fragebogen vor Therapiebeginn

Bei Patienten, die im Zeitraum der Studie neu mit Hyperadrenokortizismus diagnostiziert wurden, füllten die Besitzer vor Beginn der Therapie mit Trilostan einen Fragebogen aus. Dieser bestand aus Teil 1 (allgemeine Angaben) und Teil 4 (Einschätzung der klinischen Symptome) des „Fragebogens unter Trilostantherapie“. Der Fragebogen beinhaltete zusätzlich ein Freitextfeld für Angaben des Besitzers zu den Symptomen, die zu einer Hyperadrenokortizismus-Abklärung führten, und zu anderen bestehenden Krankheiten oder therapeutischen Maßnahmen.

1.2.3. Fragebogen Kontrollgruppe gesunde Hunde

In den Fragebögen der Kontrollgruppe wurden allgemeine Angaben und die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die 5-Punkte-Rating-Skala erhoben, was Teil 1 und Teil 4 des „Fragebogens unter Trilostantherapie“ entspricht.

2. Methoden

2.1. Kontrolluntersuchungen

Die Anfangsdosis nach Diagnose des Hyperadrenokortizismus betrug ca. 2 mg/kg Trilostan einmal täglich. Die Therapiekontrollen erfolgten 1 Woche nach Therapiebeginn, erneut nach etwa 4–6 Wochen und anschließend bei unveränderter Dosis alle 3–6 Monate. Bei einer Erhöhung der Dosis wurde wieder nach 1 Woche und dann nach 4–6 Wochen eine Kontrolle durchgeführt. Die

Festlegung der Anfangsdosis sowie der zeitlichen Abstände der Therapiekontrollen erfolgte im Konsens mit den von Glöckner et al. erhobenen Expertenmeinungen (GLÖCKNER, 2015) und den Empfehlungen des Herstellers von Vetoryl® (Trilostan). Bei der Kontrolle 1 Woche nach Therapiestart oder Dosiserhöhung wurde grundsätzlich keine Dosiserhöhung durchgeführt.

Der untersuchende Tierarzt (die Autorin der Dissertation) war gegenüber dem Ergebnis des ACTH-Stimulationstest geblindet und wurde somit in ihrer Therapieentscheidung nicht von dessen Ergebnis beeinflusst. Eine zweite Person (die Studienbetreuerin) kontrollierte das Ergebnis des ACTH-Stimulationstest und informierte die Verfasserin, sobald die stimulierte Kortisolkonzentration unterhalb 1,5 µg/dL lag. Zeigte der Patient Symptome für einen Hypoadrenokortizismus (z.B. Anorexie, Durchfall, Schwäche, Hypotonie, Elektrolytverschiebungen) und somit Zeichen für eine mögliche Überdosierung des Trilostans, wurde der untersuchende Tierarzt ebenfalls sofort gegenüber des ACTH-Stimulationstests entblindet.

2.1.1. Der Cushing-Score

Aus den Besitzerangaben im Fragebogen, dem klinischen Gesamteindruck durch den Untersucher und dem Urin-spezifischen Gewicht wurde ein Score erstellt auf dessen Unterpunkte im Folgenden näher eingegangen wird.

2.1.1.1. Fragebogen

Die Besitzer füllten bei jeder Kontrolluntersuchung den oben beschriebenen Fragebogen aus. Zur Validierung der Reproduzierbarkeit der Angaben des Besitzers wurden die Fragebögen nach Möglichkeit ein zweites Mal innerhalb von 24 Stunden vom Besitzer ausgefüllt und anschließend per Post an die Medizinische Kleintierklinik geschickt. In der Kontrollgruppe wurde der Fragebogen einmalig ausgefüllt.

2.1.1.2. Klinische Untersuchung

Im Rahmen jeder Kontrolluntersuchung sowie einmalig in der Kontrollgruppe erfolgte eine eingehende klinische Untersuchung der Patienten nach einem standardisierten Protokoll (siehe Anhang 2). Vor den Untersuchungen wurde der Blutdruck der Patienten mittels High-Definition Oszillometrie (VET HDO Monitor, S + B MedVET GmbH) ermittelt. Die statistische Auswertung dieser Daten war nicht Teil dieser Studie und ist deshalb im Ergebnisteil nicht

aufgeführt. Die Daten wurden unterstützend zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks herangezogen.

Der klinische Gesamteindruck des Patienten bezüglich der Cushing-Symptomatik wurde durch den behandelnden Tierarzt (Autorin der Dissertation) auf einer 5-Punkte-Rating-Skala erfasst (sehr schlecht eingestellt = 1 Punkt, schlecht eingestellt = 2 Punkte, eher schlecht eingestellt = 3 Punkte, gut eingestellt = 4 Punkte, sehr gut eingestellt = 5 Punkte).

2.1.1.3. Urin-spezifisches Gewicht

Die Besitzer der Patienten sowie die Besitzer der Kontrolltiere wurden gebeten, am Tag des Kontrolltermins eine morgens gesammelte Urinprobe mitzubringen. Hierfür wurde Mittelstrahlurin in ein sauberes Behältnis aufgefangen. Aus den mitgebrachten Urinproben wurde das Urin-spezifische Gewicht (USG) ermittelt. Zur Bestimmung des USG wurde der Deckel eines Refraktometers (Rhino VET360 Veterinary Clinical Refractometer, Part #137536L0, ReichertTM Technologies, Depew, USA) geöffnet und zwei Tropfen Urin auf das Ablesefeld mit einer Pasteurpipette (PlastibrandTM Pasteurpipette, 500 pcs., Brand GmbH & Co KG, Wertheim, Germany) aufgetropft. Der Deckel wurde vorsichtig geschlossen und das USG ermittelt, indem die Grenzlinie zwischen blauem und weißem Bereich auf der linken Skala für Hunde abgelesen wurde.

Die Urinkonzentration wurde in fünf Kategorien eingeteilt und mit einer 5-Punkte-Rating-Skala belegt ($<1.010 = 1$ Punkt, $1.010-1.014 = 2$ Punkte, $1.015-1.019 = 3$ Punkte, $1.020-1.024 = 4$ Punkte, $\geq 1.025 = 5$ Punkte).

2.1.1.4. Erstellung des Cushing-Scores

Anhand von den sechs Parametern bestehend aus Besitzerangaben im Fragebogen zu Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und zur Zufriedenheit mit der Wirksamkeit von Trilostan, sowie der klinischen Einschätzung des Untersuchers und der Höhe des USGs wurde ein Score Y errechnet. Angaben zu Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus wurden nicht in den Score mit einbezogen, da ein Cushing-Score angewendet wurde. Bei klinischem Verdacht auf Hypoadrenokortizismus fand der Score keine Anwendung und der Patient wurde sofort entblindet. Der Score wurde in Anlehnung an einen Cushing-Score aus der Humanmedizin (WEBB et al., 2008) mit der folgenden Formel berechnet:

$$Y = \frac{((x) - \mathit{min})}{(\mathit{max} - \mathit{min})} * 100$$

(x) = Summe der gegebenen Punkte aus Fragebogen, klinischer Untersuchung und Laborwert

min = Mindestpunktzahl

max = Höchstpunktzahl

Die Mindestpunktzahl betrug bei Bewertung aller im Score vorgesehenen Parameter 6 Punkte, die maximal mögliche Punktezahl lag bei 30 Punkten. Die Scores von Patienten vor Therapie und die Scores der Hunde aus der Kontrollgruppe wurden aus 5 Parametern errechnet, da der Parameter Therapiezufriedenheit nicht erhoben werden konnte. Der Score konnte zwischen 0 und 100 liegen. Je höher der errechnete Score lag, desto besser war der Hyperadrenokortizismus eingestellt.

2.1.1.5. Therapieanpassung

Als Cut-Off-Wert für die Therapieanpassung wurde ein Score von 75 gewählt. Dies entsprach einer mittleren Punktegabe von 4 Punkten.

Wurde bei einer Therapiekontrolle ein Score von 75 oder mehr erreicht, wurde die Trilostandosis bis zur nächsten Kontrolle beibehalten. Lag der Score unter 75, wurde eine Dosiserhöhung von etwa 1 mg/kg vorgenommen. Ab einer Tagesdosis von 5 mg/kg oder wenn die Symptomatik abends stärker ausgeprägt war, wurde die Trilostangabe auf zweimal täglich aufgeteilt. Bei Therapiekontrollen 1 Woche nach Dosisanpassung wurde keine Dosiserhöhung vorgenommen, da eine Besserung der Symptome bis zu 4 Wochen in Anspruch nehmen kann (RAMSEY, 2010; AUGUSTO et al., 2012; DECHRA, 2012).

2.1.2. ACTH-Stimulationstest

Der Zeitpunkt der Durchführung des ACTH-Stimulationstests wurde anhand der von Glöckner et al. durchgeführten Expertenbefragung (GLÖCKNER, 2015) auf 4 Stunden nach Trilostangabe festgesetzt.

Es wurde an der *Vena cephalica antebrachii* oder der *Vena saphena lateralis* nach Rasur des Fells und Desinfektion der Haut mit kodan[®] Tinktur forte (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) ein peripherer Venenverweilkatheter (VasoVet, 22G, 0,9 x 25 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)

gelegt und zunächst ca. 1 Milliliter Blut freitropfend in ein Blutgasröhrchen (Monovette[®] 2ml LH, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) und ca. 3–4 ml Blut freitropfend in ein 4,5 ml Serumröhrchen (7,5 x 13 mm, Z, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) sowie etwa einmal jährlich ca. 1 Milliliter Blut freitropfend in ein 2 ml Tube-EDTA-Röhrchen (Sarstedt, AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) aufgefangen. Anschließend wurden über den Venenverweilkatheter 50 µg/10 kg synthetisches ACTH (Synacthen[®]) intravenös verabreicht, mit 5 ml steriler Kochsalzlösung nachgespült und anschließend der Venenverweilkatheter entfernt.

Nach 60 Minuten wurde zur Bestimmung des stimulierten Kortisolspiegels, nach erneuter oben beschriebener Desinfektion, mit einer sterilen Einmalkanüle (BD Microlance[™] 3, 20 G, 0,9 x 40 mm, Becton Dickinson GmbH, Fraga, Spanien) die *Vena cephalica antebrachii* oder die *Vena saphena lateralis* punktiert und 3–4 ml Blut freitropfend in ein 4,5 ml Serumröhrchen (7,5 x 13 mm, Z, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) aufgefangen.

Die Serumblutproben wurden für fünf Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute mit der Zentrifuge Universal 32 R (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) zentrifugiert und anschließend an die Firma IDEXX, Vet Med Labor GmbH in Ludwigsburg, Deutschland versendet, wo die Bestimmung der Basis- und ACTH-stimulierten Kortisol-Konzentration erfolgte.

Die Kortisol-Konzentrationen wurden mit einem Immulite 2000/Xpi (Immunoassay System) mittels eines Chemilumineszenz-Assay gemessen. Die untere Nachweisgrenze lag hierbei bei 3 nmol/l (0,1 µg/dL). Der Variationskoeffizient betrug bei einer Messgröße von 505 nmol/l (18,3 µg/dL) 3,7 % und bei einer Messgröße von 36 nmol/l (1,3 µg/dL) 9,9 %.

2.1.3. Weitere Laborparameter

Die Bestimmung der im Folgenden beschriebenen Laborparameter und die bakteriologische Urinuntersuchung erfolgte an der Tierärztlichen Fakultät der LMU München.

2.1.3.1. Blutgasanalyse

Bei jeder Kontrolle wurden durch Blutgasanalyse ionisiertes Natrium, Kalium, Chlorid und Calcium, sowie der Blutglukosespiegel bestimmt.

Die Blutgasanalyse erfolgte mithilfe des RAPIDPoint® 405 Blutgas Analysesystems (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland).

2.1.3.2. Biochemie und Hämatologie

Etwa einmal im Jahr oder wenn klinisch indiziert, wurden aus der gewonnenen Serumprobe biochemische Parameter wie alkalische Phosphatase, Alanin-Aminotransferase, Kreatinin, Harnstoff, Cholesterol, Triglyderide, Glukose, Kalium, Natrium und Phosphat bestimmt. Diese Messungen wurden mit dem Gerät Cobas Integra® 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) durchgeführt.

Zusätzlich wurde etwa einmal jährlich ein Blutbild mit Differenzialblutbild zur Bestimmung der Gesamtleukozytenzahl und der Anzahl von Lymphozyten, Monozyten, neutrophiler-, eosinophiler- und basophiler Granulozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, sowie der Bestimmung von Hämatokrit und Hämoglobingehalt angefertigt. Die Analyse erfolgte mit dem Gerät Sysmex XT-2000iv (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland).

Die Erhebung dieser Daten war nicht Teil dieser Studie, weshalb keine statistische Auswertung erfolgte. Sie dienten lediglich zur Detektion möglicher Begleiterkrankungen, die einen Ausschluss aus der Studie bedeutet hätten.

2.1.3.3. Urinuntersuchung

Im Rahmen der Diagnosestellung sowie alle 6 Monate unter Therapie wurde eine Urinuntersuchung durchgeführt. Diese beinhaltete neben der Bestimmung des USG (Durchführung siehe oben) unter anderem den semiquantitativem chemischen Nachweis von Blut, Erythrozyten, Bilirubin, Urobilirubinogen, Glukose, Ketonen, Protein, Nitrit, und pH-Wert. Hierbei wurde Spontanurin oder Zystozentese-Urin auf einen Teststreifen (Combur9, Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland) aufgetropft und der Farbumschlag der Testfelder anschließend mit einer Farbtafel verglichen. Außerdem wurde der Urin für fünf Minuten bei 2000 Umdrehungen pro Minute mit der Zentrifuge Universal 32 R (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) zentrifugiert und anschließend das Urinsediment im Nativpräparat und unter Zusatz von 10 µl Methylenblau mikroskopisch auf das Vorkommen und die Anzahl von Erythrozyten, Leukozyten und Epithelien sowie Bakterien und Kristallen untersucht. Des Weiteren wurde eine bakteriologische Urinkultur aus steril-

gewonnenem Urin durchgeführt. Der Urin für letztere Untersuchung wurde unter Ultraschallkontrolle nach Hautdesinfektion mit medizinischem Ethanol mit einer sterilen Einmalkanüle (BD Microlance™ 3, 22 G, 0,7 x 30 mm, Becton Dickinson GmbH, Fraga, Spanien) und aufgesetzter Spritze (B Braun Inject 10 ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) durch die Bauchdecke direkt aus der Harnblase entnommen.

Wurde ein Harnwegsinfekt festgestellt, wurden die Punkte Polydipsie, Polyurie und USG aus dem Cushing-Score ausgeschlossen, da insbesondere Infektionen mit *Escherichia coli* zu einer Hemmung der Urinkonzentrationsfähigkeit führen können. Die Berechnung des Scores erfolgte nach der im Punkt 2.1.1.4. „Erstellung des Cushing-Scores“ bereits beschriebenen Formel, wobei durch die reduzierte Anzahl an Scorekomponenten (nur Polyphagie, Besitzerzufriedenheit und klinischer Eindruck) auch die maximal- und minimal mögliche Gesamtpunktezahl angepasst wurde. Der Infekt wurde nach Antibiogrammlage behandelt.

Zur Kontrolle einer erfolgreichen Behandlung wurden in der Regel während und nach Abschluss der antibiotischen Behandlung nach o.g. Protokoll weitere bakteriologischen Kulturen eingeleitet. Eine negative Kultur zeigte eine erfolgreiche Therapie an. Ab diesem Zeitpunkt wurde der Cushing-Score wieder, wie zuvor beschrieben, berechnet.

2.2. Statistische Auswertung

Die Erfassung aller Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel® 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die statistische Auswertung wurde mit IBM® SPSS® Statistics 23 (Fa. SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt und erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Beratungslabor (STABLAB) der LMU München.

2.2.1. Patienten mit Hyperadrenokortizismus

Die Parameter Diagnosestellung, Art des Hyperadrenokortizismus, Vorliegen von Begleiterkrankungen sowie Alter, Rasse und Gewicht wurden deskriptiv ausgewertet.

2.2.2. Therapiekontrollen

Die Parameter der Therapiekontrollen wurden ebenfalls deskriptiv ausgewertet.

2.2.3. Validierung des Cushing-Scores

2.2.3.1. Reliabilität

Die Reproduzierbarkeit oder Intra-Rater-Reliabilität wurde bestimmt, indem mittels Intraklassenkorrelation das Maß an Übereinstimmung bei der Punktegabe zwischen den jeweils innerhalb von 6–24 Stunden ausgefüllten Fragebögen-Paaren quantifiziert wurde.

Zur Ermittlung der internen Folgerichtigkeit („internal consistency“) wurden die Unterpunkte Polyurie, Polydipsie und Polyphagie mittels Cronbachs alpha analysiert. Zusätzlich wurden alle Scorekomponenten untereinander sowie mit dem Cushing-Score mittels Spearmans Korrelationskoeffizient verglichen.

2.2.3.2. Validität

Die Festsetzung der Inhaltsvalidität („content validity“) wurde bereits 2015 von Glöckner et al. im Rahmen einer Expertenbefragung durchgeführt (GLÖCKNER, 2015). Hierbei wurden mit einem Fragebogen die Angaben von 28 Endokrinologen aus den USA und Europa zur Therapiebeurteilung erfasst. Die Experten beurteilten dabei Parameter aus Anamnese, klinischer Untersuchung und Diagnostik auf einer Skala von 1 („nicht wichtig“) bis 10 („sehr wichtig“) anhand ihrer Bedeutung für die Therapiebeurteilung.

Angaben zu Polyurie und Polydipsie wurden mit dem objektiven Laborparameter des Urin-spezifischen Gewichts als Goldstandard für das Urinkonzentrationsvermögen mittels Spearmans Korrelationskoeffizient verglichen.

Zur Erhebung der Konstruktvalidität wurden nach einer deskriptiven Auswertung der Cushing-Scores und der Score-Unterpunkte in einer Varianzanalyse die Unterschiede der Scores vor Therapiebeginn, 1 Woche und 4 Wochen nach Therapiebeginn, der Scores 1 und 4 Wochen nach Dosiserhöhung sowie der Scores der Langzeitkontrollen (mindestens 12 Wochen nach Therapiebeginn) ermittelt. Zudem wurden die Unterschiede der Scores dieser Gruppen zu den Scores klinisch gesunder Hunde getestet.

Zusätzlich wurden die Angaben zu Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und Therapiezufriedenheit anhand der 5-Punkte-Rating-Skala und der visuellen Analog-Skala mittels Spearmans Korrelationskoeffizient miteinander verglichen.

2.2.4. Auswertung der ACTH-Stimulationstests und der Trilostandosis

Der Verlauf der basalen- und stimulierten Kortisolwerte sowie die Trilostandosis bei den Kontrolluntersuchungen wurden deskriptiv ausgewertet.

Außerdem wurde erfasst, bei wie vielen Kontrollen ein Einschreiten durch zu niedrige Kortisolwerte im ACTH-Stimulationstest (stimuliertes Kortisol $\leq 1,5$ $\mu\text{g/dL}$) bei unauffälliger klinischer Präsentation notwendig war und ob es sich hierbei um Kontrollen 1 Woche nach Dosiserhöhung, 4 Wochen nach Dosiserhöhung oder um Langzeitkontrollen handelte. Zudem wurde festgehalten, wie oft das Basalkortisol bei den Kontrollen erniedrigt war und wie sich in diesen Fällen das stimulierte Kortisol verhielt.

Anschließend wurde eine Varianzanalyse der Kortisolwerte der Kontrollen 1 Woche und 4 Wochen nach Therapiebeginn sowie nach Dosisänderung und die Kortisolwerte der Langzeitkontrollen durchgeführt und die Kortisolwerte mit den Cushing-Scores korreliert.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienten mit Hyperadrenokortizismus

Im Zeitraum der Studie von Juli 2013 bis September 2015 wurden 70 Hunde mit hochgradigem Verdacht auf Hyperadrenokortizismus in der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt. Bei 48 dieser Hunde wurde ein Hyperadrenokortizismus diagnostiziert. Acht der diagnostizierten Patienten (17 %) waren aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für die Studie geeignet, bei sieben Patienten (15 %) wurde die Trilostantherapie nicht an der Medizinischen Kleintierklinik durchgeführt, bei drei Patienten (6 %) wurde auf Wunsch der Besitzer auf eine Therapie verzichtet und drei Patienten (6 %) eigneten sich aufgrund mangelnder Besitzercompliance nicht für die Studie.

Es konnten 27 Patienten (56 %) in die Studie aufgenommen werden, davon waren 13 Patienten (48 %) neu diagnostiziert und 14 Patienten (52 %) bereits mit Trilostan antherapiert. Einundzwanzig Patienten (78 %) wurden an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München diagnostiziert, hierbei erfolgte die Diagnose des Hyperadrenokortizismus durch einen Low-Dose-Dexamethason Suppressionstest (n = 15) oder einen ACTH-Stimulationstest (n = 4) in Kombination mit der sonographischen Darstellung der Nebennieren. In Ausnahmefällen bei starker Symptomatik sowie einem eindeutigen sonographischen Befund wurde ein stark erhöhter Urin-Kortisol/Kreatinin-Quotient als für eine Diagnose ausreichend angesehen (n = 2). Sechs Patienten wurden außerhalb der Medizinischen Kleintierklinik diagnostiziert (Low-Dose-Dexamethason Suppressionstest: n = 3; ACTH-Stimulationstest: n = 1; Urin-Kortisol/Kreatinin-Quotient: n = 1; Diagnosestellung unbekannt: n = 1).

Bei 23 Patienten wurde ein hypophysärer Hyperadrenokortizismus (PDH) diagnostiziert, bei drei Patienten ein adrenerger Hyperadrenokortizismus (ADH). Bei einem Patienten konnte der Ursprung des Hyperadrenokortizismus nicht sicher klassifiziert werden, es ergaben sich Verdachtsmomente für die hypophysäre- als auch die adrenerge Form des Hyperadrenokortizismus.

Das Alter der Patienten lag zwischen 7 und 17 Jahren (Mittel 11,3 Jahre), das Gewicht der Patienten zwischen 5,4 und 50 kg (Mittel 16,8 kg). Vertretene

Hunderassen waren neun Mischlingshunde, drei Pudel, drei Jack-Russel-Terrier, zwei Westhighland White Terrier, zwei Schnauzer, zwei Dackel, ein Cairn-Terrier, ein Labrador, ein Tibet Terrier, ein Rhodesian Ridgeback, ein Golden Retriever und ein Beagle. Siebzehn Hunde waren weiblich, davon 11 kastriert, 10 Hunde waren männlich, davon sieben kastriert.

Vier der Patienten (15 %) entwickelten im Laufe der Studie Krankheiten, die die klinische Präsentation beeinflusst hätten und wurden daher ab dem Zeitpunkt der Entdeckung der Krankheit aus der Studie ausgeschlossen. Im Einzelnen entwickelte ein Patient bei guter klinischer Einstellung eine chronische Nierenerkrankung, ein anderer Patient bei guter klinischer Einstellung eine immunmedierte Thrombozytopenie. Ein Patient entwickelte bei schlechter klinischer Einstellung einen Diabetes mellitus und ein Patient bei schlechter klinischer Einstellung einen Mammatumor mit Hyperkalzämie.

Vier Patienten (15 %) wurden im Zeitraum der Studie euthanasiert. Ein Patient davon entwickelte bei guter klinischer Einstellung einen Mastzelltumor. Ein kurz zuvor diagnostizierter Patient wurde aufgrund eines akuten Abdomens mit Verdacht auf hochgradige Pankreatitis eingeschláfert und ein Patient wurde aus Kostengründen bei schlechter klinischer Einstellung euthanasiert. Ein Patient wurde aufgrund von kongestivem Herzversagen euthanasiert. Die Patienten nahmen bis zu dem Zeitpunkt der Euthanasie an der Studie teil.

Bei drei Patienten wurden die weiteren Kontrollen beim Haustierarzt durchgeführt.

Zwei Patienten (7 %) wurden bei guter klinischer Einstellung und sechs Patienten (22 %) bei schlechter klinischer Einstellung nicht zu erneuten Kontrolluntersuchungen vorgestellt. Sieben Patienten (26 %) kamen regelmäßig zu den Therapiekontrollen und waren als klinisch gut eingestellt eingeordnet, ein Patient (4 %) befand sich bei Abschluss der Datenerhebung noch in der Einstellungsphase.

Bei vier Patienten wurden mittels bakteriologischer Urinkultur zu insgesamt sechs Kontrollzeitpunkten Bakterien nachgewiesen. Hierbei handelte es sich bei einem Patienten um *Citrobacter* spp, der im Rahmen einer Langzeitkontrolle nachgewiesen wurde. Bei drei Patienten wurde *Escherichia coli* nachgewiesen; bei zwei Patienten jeweils vor Therapie und bei der 1–Wochen-Kontrolle nach

Therapiebeginn, sowie bei einem extern diagnostizierten Patienten, der 4 Wochen nach einer Dosisveränderung erstmals zu einer Kontrolluntersuchung vorgestellt wurde. Alle Patienten wurden erfolgreich nach Antibiogramm therapiert. Da Infektionen mit *Escherichia coli* zu verminderter Harnkonzentration führen können, wurden die Angaben zu Polyurie, Polydipsie und das Urin-spezifische Gewicht während die Infektion vorlag nicht in den Cushing-Score miteinbezogen.

2. Therapiekontrollen

Es wurden insgesamt 70 Kontrolluntersuchungen unter Trilostantherapie durchgeführt.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die einzelnen Patienten unterschiedlich oft zu Kontrollen erschienen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der Therapiekontrollen, die pro mit Trilostan therapiertem Patienten mit Hyperadrenokortizismus durchgeführt wurden

Anzahl Patienten	Anzahl Kontrollen
10	1
8	2
4	3
1	4
2	5
1	8
1	10

Tabelle 4 gibt eine Übersicht darüber, welche Kontrollen wie oft durchgeführt wurden und wie viele Patienten zu welchen Kontrollen vorgestellt wurde. Da einige Patienten im Laufe der Studie eine oder mehrere Dosiserhöhungen benötigten, sind diese Patienten zum Teil mehrfach aufgeführt.

Tabelle 4: Anzahl der durchgeführten Kontrollen und Patienten, die pro Untersuchungszeitpunkt vorgestellt wurden. Hierbei sind Patienten zum Teil mehrfach genannt

	1-Wochen- Kontrolle	4-6-Wochen- Kontrolle	3-6-Monats- Kontrolle
Kontrollen gesamt	18	24	28
Kontrollen nach Therapiestart	13	11	16
Kontrollen nach Dosiserhöhung	5	13	12
Patienten gesamt	14	16	15
Patienten nach Therapiestart	13	11	8
Patienten nach Dosiserhöhung	5	8	7

3. Validierung des Cushing-Scores

3.1. Reliabilität

3.1.1. Intra-Observer-Reliabilität

Für die Ermittlung der Intra-Observer-Reliabilität wurden die Follow-Up-Fragebögen bei 44 Kontrolluntersuchungen innerhalb von 6–24 Stunden zweimal vom Besitzer ausgefüllt und die Angaben miteinander korreliert. Bei einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % errechnete sich ein mittlerer Intraklassenkoeffizient von 0,77 ($p < 0,01$). Dieser setzt sich zusammen aus einem Koeffizienten von 0,87 zwischen den Angaben zu Polydipsie; von 0,74 zwischen den Angaben zu Polyurie; von 0,85 zwischen Angaben zu Polyphagie und 0,62 zwischen den Angaben zur Besitzerzufriedenheit. Wurden die Gesamt-Scores miteinander korreliert, ergab sich ein Intraklassenkoeffizient von 0,92. Dieser sehr hohe Wert erklärt sich, da die Bewertung des USG und des klinischen Gesamteindrucks übernommen und nicht erneut ermittelt wurde. Insgesamt wiesen die Angaben aus dem ersten und dem zweiten Fragebogen eine gute bis sehr gute Korrelation auf.

3.1.2. Interne Folgerichtigkeit

Zur Ermittlung der internen Folgerichtigkeit wurde Cronbachs alpha ermittelt. Cronbachs alpha überprüft, inwieweit die einzelnen Elemente eines Messinstruments miteinander korrelieren. Akzeptabler Minimalwert hierfür ist 0,7 bis 0,8. Die Berechnung von Cronbachs alpha aus den Besitzerangaben zum Gesundheitszustand ihres Hundes (Polyurie, Polydipsie und Polyphagie) in den Fragebögen vor und nach Therapie ($n = 81$) ergab 0,86. Dies ist als eine gute interne Folgerichtigkeit anzusehen.

Die Korrelationen zwischen den Score-Komponenten untereinander sowie zu dem gesamten Score aller Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten (vor und unter Therapie) sind in Tabelle 5 aufgezeigt. Nach Korrektur der Alphafehlerkumulierung nach Bonferroni erwiesen sich alle Korrelationen als statistisch signifikant. Es konnte bis auf die Korrelation zwischen der Besitzerzufriedenheit und der Einschätzung des klinischen Gesamteindrucks ($r = 0,26$; $p = 0,05$), sowie zwischen Polyphagie und dem Urin-Spezifischen Gewicht ($r = 0,28$; $p = 0,02$) und Besitzerzufriedenheit und den Angaben zu Polyurie ($r =$

0,3; $p = 0,003$) eine signifikante und gute Korrelation innerhalb der einzelnen Score-Komponenten ($r = 0,43-0,86$; $p < 0,002$), sowie eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen Score-Komponenten und dem Cushing-Score gezeigt werden ($r = 0,64-0,88$; $p < 0,002$).

Tabelle 5: Korrelation der Einzelkomponenten des Cushing-Scores aller Patienten vor und unter Therapie nach Spearman

		Cushing-Score	PD	PU	PP	Zufriedenheit	USG	Klinischer Eindruck
Cushing-Score	Korrelationskoeffizient	1,000	0,878**	0,847**	0,706**	0,636**	0,759**	0,680**
	n	81	81	81	78	60	80	80
PD	Korrelationskoeffizient	0,878**	1,000	0,856**	0,626**	0,477**	0,640**	0,429**
	n	81	81	81	78	60	80	80
PU	Korrelationskoeffizient	0,847**	0,856**	1,000	0,505**	0,380**	0,607**	0,483**
	n	81	81	81	78	60	80	80
PP	Korrelationskoeffizient	0,706**	0,626**	0,505**	1,000	0,456**	0,275	0,389
	n	78	78	78	78	57	77	77
Zufriedenheit	Korrelationskoeffizient	0,636**	0,477**	0,380**	0,456**	1,000	0,499**	0,255
	n	60	60	60	57	60	60	60
USG	Korrelationskoeffizient	0,759**	0,640**	0,607**	0,275	0,499**	1,000	0,463**
	n	80	80	80	77	60	80	79
Klinischer Eindruck	Korrelationskoeffizient	0,680**	0,429**	0,483**	0,389	0,255	0,463**	1,000
	n	80	80	80	77	60	79	80

Anmerkung: PD = Polydipsie; PU = Polyurie; PP = Polyphagie; n = Anzahl ausgewerteter Scores; ** Die Korrelation ist nach Korrektur der Alphafehler-Kumulierung (Bonferroni-Korrektur) signifikant ($p < 0,002$)

3.2. Validität

3.2.1. Inhaltsvalidität

Bei der Expertenbefragung von Glöckner et al. 2015 wurden die Ausprägung der Symptome Polydipsie, Polyurie und Polyphagie sowie die Besitzerzufriedenheit und das Allgemeinbefinden des Patienten mit mehr als acht von zehn möglichen Punkten bewertet und somit als wichtige Parameter für die Therapiebeurteilung eingestuft (GLÖCKNER, 2015). Daher wurden diese fünf klinischen Parameter und als Laborparameter das Urin-spezifische Gewicht als Grundlage für den Cushing-Score verwendet.

Zusätzlich wurden von den Experten bei Therapiekontrollen das Vorliegen von Symptomen für einen Hypoadrenokortizismus wie Anorexie, Apathie, Erbrechen und Durchfall sowie die Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium als wichtig erachtet. Diese Angaben wurden bei jeder Therapiekontrolle zusätzlich abgefragt und die Therapiekontrolle wäre gegebenenfalls bei Vorliegen von Abweichungen entblindet worden. In diesem Fall hätte kein Cushing-Score ermittelt werden können. Im Laufe der Studie kam es bei keinem Patienten zum Auftreten von Symptomen eines Hypoadrenokortizismus oder Elektrolytverschiebungen.

3.2.2. Kriteriumsvalidität

Zur Ermittlung der Kriteriumsvalidität der Angaben zu Trink- und Urinabsatzverhalten (Polyurie und Polydipsie) wurden diese mit dem Urin-spezifischen Gewicht (USG) als Goldstandard für die Ermittlung des Urinkonzentrationsvermögens korreliert. Die Angaben zu Polyurie und Polydipsie wurden anhand eines 5-Punkte-Schemas bewertet. Das USG wurde sowohl mit dem absoluten refraktometrischen Messwert eingegeben als auch anhand eines 5-Punkte-Schemas bewertet. Die Angaben zu Polydipsie und Polyurie korrelierten signifikant mit dem USG in absoluten Zahlenwerten und nach Bewertung mit dem 5-Punkte-Schema. Auch hier wurde eine Korrektur der Alphafehler-Kumulierung nach Bonferroni vorgenommen. Die Kriteriumsvalidität für diese beiden Angaben ist somit als gut bis sehr gut anzusehen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelation nach Spearman zwischen den Besitzerangaben zu Polyurie und Polydipsie anhand eines 5-Punkte-Schemas und dem Urin-spezifischen Gewicht als absolutem refraktometrischen Messwert und in codierter Form bewertet anhand eines 5-Punkte-Schemas

		PD	PU	USG codiert	USG absolut
PD	Korrelations- koeffizient	1,000	0,856**	0,640**	0,659**
	n	81	81	80	80
PU	Korrelations- koeffizient	0,856**	1,000	0,606**	0,608**
	n	81	81	80	80
USG codiert	Korrelations- koeffizient	0,640**	0,606**	1,000	0,958**
	n	80	80	80	80
USG absolut	Korrelations- koeffizient	0,659**	0,606**	0,958**	1,000
	n	80	80	80	80

Anmerkung: PD = Polydipsie; PU = Polyurie; USG = Urin-spezifisches Gewicht; n = Anzahl; ** Die Korrelation ist nach Korrektur der Alphafehler-Kumulierung (Bonferroni-Korrektur) signifikant ($p < 0,008$).

3.2.3. Konstruktvalidität

3.2.3.1. Veränderungssensitivität

Für die Ermittlung der Veränderungssensitivität wurden nur Daten von Patienten verwendet, für die mindestens zu zwei Zeitpunkten ein Cushing-Score erhoben werden konnte ($n = 21$). Sechs Kontrolluntersuchungen/Patienten in der 3–6-Monatskontrolle (Langzeitkontrolle) konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da es sich um Patienten handelte, die im Laufe der Studie aufgrund schlechter Compliance nur einmal zu einer Langzeitkontrolle vorgestellt worden waren. Es wurden 74 Cushing-Scores (11 vor Therapie, 64 nach Therapiebeginn) ausgewertet. Wurde ein Patient bei gleichbleibender Trilostandosis mehrmals zu Kontrollen nach einem bestimmten Zeitabschnitt (in der 3–6-Monats-Kontrolle) vorgestellt, wurde der Mittelwert des Cushing-Scores für diesen Zeitabschnitt verwendet, um das Ergebnis nicht zugunsten der Patienten zu verzerren, die häufiger zu Therapiekontrollen erschienen waren.

Eine Übersicht über die Verteilung der Cushing-Scores zu den einzelnen Therapiezeitpunkten ist Abbildung 1 und Tabelle 7 zu entnehmen.

3.2.3.1.1. Der Cushing-Score vor Therapie

Bei 11 Patienten (41 %) konnte der Cushing-Score vor Beginn der Therapie mit Trilostan erhoben werden. Die Patienten erreichten einen mittleren Score von 37 (5–75) Punkten. Ein Patient (9 %) wies bereits vor Therapie einen Score auf, der mit 75 Punkten als gut eingestellt zu klassifizieren wäre. Dieser Patient zeigte eine sehr geringe klinische Symptomatik und wurde nur aufgrund geringer Hypotrichose und Kalziumoxalatsteinen vorgestellt und diagnostiziert.

3.2.3.1.2. Die Kontrollen nach Therapiebeginn

Bei den Kontrollen 1 Woche nach Therapiebeginn (n = 13) lag der Score im Mittel bei 54 (13–96) Punkten. Zu der Zufriedenheit mit der Therapie konnten sich zu diesem Zeitpunkt nur acht der 13 Patientenbesitzer äußern. Es waren zwei der Patienten (15 %) laut Cushing-Score als gut eingestellt zu betrachten.

Für die 11 Therapiekontrollen, die 4–6 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt wurden, ergibt sich ein mittlerer Score von 73 (50–92) Punkten. Bei 7 Kontrolluntersuchungen (64 %) wurden die Patienten laut Cushing-Score als gut eingestellt bewertet.

3.2.3.1.3. Die Kontrollen nach Dosiserhöhung

Bei den 5 Therapiekontrollen, die 1 Woche nach einer Dosiserhöhung durchgeführt wurden, ergab sich ein mittlerer Score von 66 (38–83) Punkten. Bei 3 Kontrolluntersuchungen (60 %) wiesen die Patienten einen zufriedenstellenden Cushing-Score von 75 oder mehr Punkten auf.

Der Cushing-Score für die 13 Kontrolluntersuchungen 4–6 Wochen nach einer Dosiserhöhung betrug im Mittel 59 (29–96) Punkte. Der Cushing-Score lag bei 5 Kontrolluntersuchungen (38 %) im gut kontrollierten Bereich.

Alle Kontrolluntersuchungen in der Einstellungsphase nach Dosiserhöhung zusammen ergaben einen mittleren Score von 61 (29–96) Punkten. Bei 44 % der Kontrolluntersuchungen lag der Score im Bereich für eine guten klinischen Einstellung (≥ 75 Punkte).

3.2.3.1.4. Die 3–6-Monats-Kontrollen (Langzeitkontrollen)

Bei mehreren Langzeitkontrollen unter gleichbleibender Dosis wurden bei Mehrfachvorstellung von jedem Patient Mittelwerte der Cushing-Scores errechnet, um die Ergebnisse nicht zugunsten von Patienten, die häufiger zu Kontrolluntersuchungen vorstellig wurden, zu verzerren. Daher beläuft sich die

im Folgenden genannte Prozentangabe auf die Patientenzahl und nicht auf die Anzahl der Kontrolluntersuchungen.

Neun Patienten, die länger als 3 Monate die gleiche Dosis erhielten und alle 3–6 Monate zu Kontrolluntersuchungen kamen ($n = 22$), wiesen einen mittleren Score von 84 (67–92) Punkten auf. Acht der Patienten (89 %) wiesen einen zufriedenstellenden Score auf.

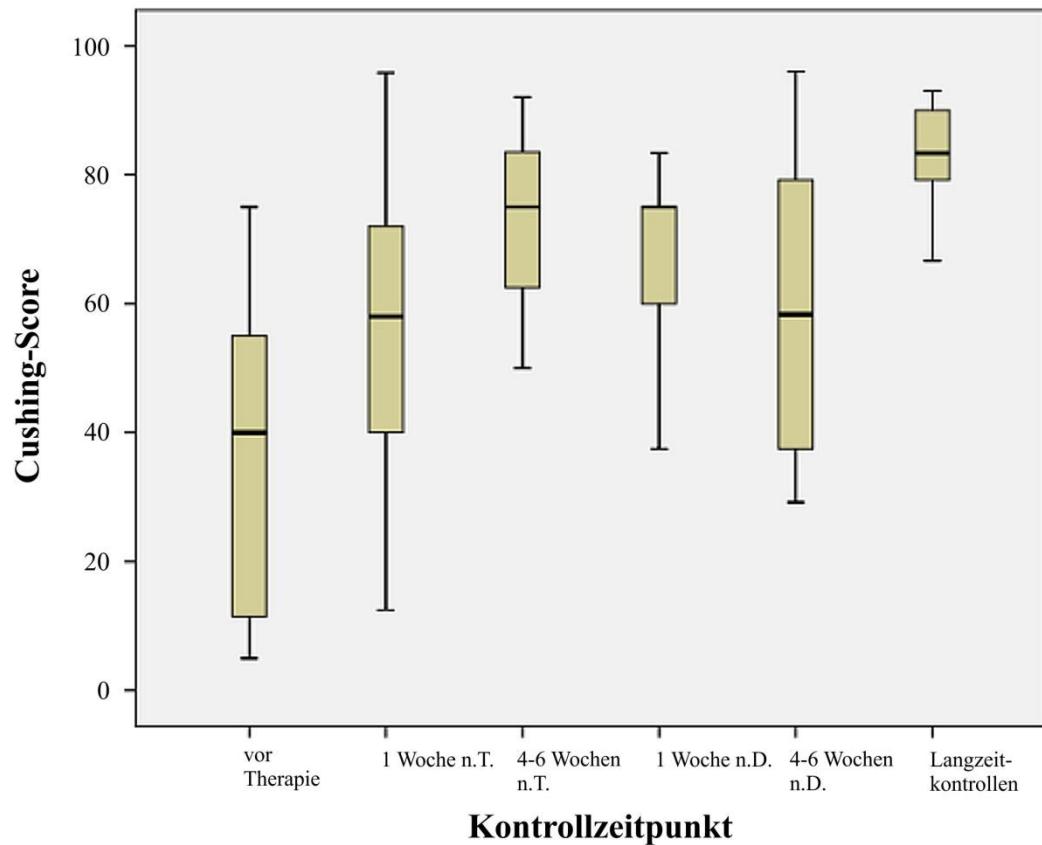


Abbildung 1: „Box and Whiskers Plot“ der Verteilung der Cushing-Scores von Patienten mit Hyperadrenokortizismus vor Therapie sowie zu den Therapiezeitpunkten unter Trilostantherapie
n.T. = nach Therapiebeginn; n.D. = nach Dosiserhöhung

Tabelle 7: Überblick über die Mittelwerte der Cushing-Scores bei Patienten mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan behandelt werden, sowie über die Patientenanzahl der einzelnen Therapiekontrollen

	Cushing-Score	Therapiekontrollen (n)	Patienten (n)
Vor Therapie	37	11	11
1 Woche nach Therapiebeginn	54	13	13
4–6 Wochen nach Therapiebeginn	73	11	11
1 Woche nach Dosiserhöhung	66	5	5
4–6 Wochen nach Dosiserhöhung	59	13	8
1 Woche + 4–6 Wochen nach Dosiserhöhung	61	18	16
Langzeitkontrollen (alle 3–6 Monate)	84	22	9

Eine detaillierte Aufstellung der Verteilung der Score-Unterpunkte zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten ist Tabelle 8 zu entnehmen. Bei der Berechnung dieser Werte wurde erneut mit Mittelwerten gearbeitet, wenn ein Patient bei gleichbleibender Dosis mehrmals vorgestellt wurde.

Tabelle 8: Mittelwerte (und Spanne) der Unterpunkte und des Cushing-Scores zu den unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten

	Klinischer Eindruck	PD	PU	PP	Zufriedenheit	USG	Cushing-Score
Vor Therapie	2,8 (1–4)	2,2 (1–4)	2,6 (1–4)	2,6 (1–4)	–	2,8 (1–5)	37 (5–75)
mit initialer Dosis							
1 Woche	3,1 (2–5)	3,0 (2–5)	3,2 (2–5)	2,5 (1–5)	3,9 (3–5)	3,3 (1–5)	54 (13–96)
4–6 Wochen	3,9 (2–5)	4,0 (2–5)	4,1 (2–5)	3,5 (2–5)	4,0 (3–5)	3,6 (1–5)	73 (50–92)
nach Dosis-erhöhung							
1 Woche	4,0 (3–5)	3,6 (2–5)	3,4 (2–4)	3,0 (2–4)	4,0 (3–5)	3,8 (2–5)	66 (38–83)
4–6 Wochen	3,7 (3–5)	3,2 (2–5)	3,2 (2–5)	2,9 (2–5)	4,2 (3–5)	2,9 (1–5)	59 (29–96)
Langzeitkontrollen (alle 3–6 Monate)	4,3 (3–5)	4,5 (3–5)	4,4 (3–5)	3,8 (3–5)	4,6 (4–5)	4,3 (3–5)	84 (67–93)

Anmerkung: PD = Polydipsie; PU = Polyurie; PP = Polyphagie; USG = Urinspezifisches Gewicht

Mittels Shapiro-Wilk-Test wurde die Normalverteilung der Daten bestätigt ($p > 0,05$), die Levene-Statistik ergab keine Varianzhomogenität ($p < 0,05$), weshalb als Varianzanalyse der Cushing-Scores zu den Kontrollzeitpunkten der Kruskal-Wallis-Test gewählt wurde.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Kontrollzeitpunkten bezüglich der Cushing-Scores ($p = 0,01$).

Als Post-Hoc-Test wurde der Dunn's-Test gewählt. In Tabelle 9 ist die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen Mittelwerten der unterschiedlichen Kontrollzeitpunkte nach Korrektur der Alphafehler-Kumulierung aufgeführt.

Tabelle 9: Adjustierte p-Werte des Post-Hoc-Test (Dunn's Test) der Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) des Cushing-Scores zu den unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten

	vor Therapie	1 Woche n.T.	4–6 Wochen n.T.	1 Woche n.D.	4–6 Wochen n.D.	Langzeitkontrollen (alle 3–6 Monate)
vor Therapie		1,000 (0,132)	0,024* (0,002)	0,746 (0,050)	0,656 (0,044)	0,000* (0,000)
1 Woche n.T.	1,000 (0,132)		1,000 (0,076)	1,000 (0,402)	1,000 (0,594)	0,045* (0,003)
4–6 Wochen n.T.	0,024* (0,002)	1,000 (0,076)		1,000 (0,596)	1,000 (0,206)	1,000 (0,212)
1 Woche n.D.	0,746 (0,050)	1,000 (0,402)	1,000 (0,596)		1,000 (0,659)	1,000 (0,129)
4–6 Wochen n.D.	0,656 (0,044)	1,000 (0,594)	1,000 (0,206)	1,000 (0,659)		0,193 (0,013)
Langzeitkontrollen (alle 3–6 Monate)	0,000* (0,000)	0,045* (0,003)	1,000 (0,212)		0,193 (0,013)	

Anmerkung: n.T. = nach Therapiebeginn; n.D. = nach Dosiserhöhung; * Die Differenz der Mittelwerte ist nach Korrektur der Alphafehler-Kumulierung auf dem Niveau von 0,05 signifikant. Die nicht korrigierten p-Werte sind in Klammern angegeben.

3.2.3.2. Vergleich mit Kontrollgruppe

Zur Validierung des Cushing-Scores wurden 32 klinisch gesunde Hunde als Kontrolltiere in die Studie aufgenommen. Das mittlere Alter der Hunde betrug 8 (3–15) Jahre, das mittlere Gewicht 20,8 (6,4–43) Kilogramm.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen geringen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,044$) zwischen dem Gewicht der Cushing-Patienten und dem der Kontrollgruppe.

Das Alter der Hunde in der Kontrollgruppe unterschied sich im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant ($p = 0,000$) von dem Alter der Cushing-Patienten.

Ein Vergleich der Cushing-Scores von Hunden der Kontrollgruppe unter- und über 8 Jahren mittels Mann-Whitney-U-Test ergab jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,411$), weshalb auch die jüngeren Hunde als Kontrolltiere verwendet wurden.

Der Score der Kontrollgruppe lag im Mittel bei 91 Punkten. Nur eines der 32 Kontrolltiere (3 %) erreichte mit einem Score von 60 Punkten nicht den Cut-Off-Wert.

Der Vergleich der Cushing-Scores der Patienten zu den unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten mit den Scores der Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-U-Test ergab für die Scores vor Therapie, 1 Woche und 4–6 Wochen nach Therapiebeginn und 1 Woche sowie 4–6 Wochen nach Dosiserhöhung einen statistisch signifikanten Unterschied zu der Kontrollgruppe ($p < 0,008$). Es wurde eine Korrektur der Alphafehler-Kumulierung nach Bonferroni durchgeführt. Zwischen den Scores der Langzeitkontrollen und denen der Kontrollgruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,029$). Der Cushing-Score konnte somit gut zwischen schlecht eingestellten und gesunden Tieren unterscheiden. Die Ergebnisse im Einzelnen sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Vergleich der Cushing-Scores zu den unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten mit der Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-U-Test

	vor Therapie	1 Woche n.T.	4-6 Wochen n.T.	1 Woche n.D.	4-6 Wochen n.D.	Langzeit- kontrollen (3-6 Monats- Kontrollen)
Kontroll- gruppe	1,5* (0,000)	31,0* (0,000)	40,5* (0,000)	12,5* (0,001)	42,5* (0,000)	67,0 (0,029)

Anmerkung: n.T. = nach Therapiebeginn; n.D. = nach Dosiserhöhung;
p-Wert in Klammern angegeben

* Die Differenz der Mittelwerte ist nach der Korrektur der Alphafehler-Kumulierung (Bonferroni-Korrektur) signifikant ($p < 0,008$).

3.2.3.3. Vergleich mit einer visuellen Analogskala

Die Besitzerangaben zu Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und der Zufriedenheit mit der Therapie auf der 5-Punkte-Skala (Rating-Skala) wurden mit Angaben der Besitzer auf einer visuellen Analogskala verglichen. Es konnte eine sehr gute und signifikante Korrelation der Angaben zu Polyurie, Polydipsie und Polyphagie und eine mittlere signifikante Korrelation der Angaben zur Therapiezufriedenheit gezeigt werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Korrelation nach Spearman der Besitzerangaben zu Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Therapiezufriedenheit auf einer 5-Punkte-Ratingskala und einer visuellen Analogskala

	Polydipsie	Polyurie	Polyphagie	Zufriedenheit
Korrelation	0,755**	0,769**	0,805**	0,421**
Anzahl (n)	75	76	73	56

Anmerkung: ** Die Korrelation ist nach Korrektur der Alphafehler-Kumulierung (Bonferroni-Korrektur) signifikant ($p = < 0,01$).

4. Ergebnisse der ACTH-Stimulationstests und Trilostandosis

Für die Ermittlung der folgenden Ergebnisse wurden die Kortisolspiegel bei 64 der 70 Kontrolluntersuchungen unter Trilostantherapie ausgewertet. Sechs Kontrolluntersuchungen in der 3–6-Monatskontrolle (Langzeitkontrolle) wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, da es sich hierbei um Patienten handelte, die im Laufe der Studie aufgrund schlechter Compliance nur einmal zu einer Langzeitkontrolle vorgestellt worden waren. Wurde ein Patient bei gleichbleibender Trilostandosis mehrmals zu Kontrollen in einem bestimmten Zeitabschnitt (in der 3–6-Monats-Kontrolle) vorgestellt, wurden die Mittelwerte der Kortisolspiegel für diesen Zeitabschnitt verwendet, um das Ergebnis nicht zugunsten der Patienten zu verzerren, die häufiger zu Therapiekontrollen erschienen waren.

Die Trilostandosis aller Kontrolluntersuchungen zusammen lag im Mittel bei 2,5 mg/kg/Tag. Sechzehn Patienten erhielten die Dosis einmal am Tag, bei elf Patienten wurde sie auf zweimal täglich aufgeteilt.

4.1. Kontrollen nach Therapiebeginn

Bei den Kontrollen eine Woche nach Therapiebeginn ($n = 13$) lag der mittlere basale Kortisolwert bei 3,8 (0,9–7,4) $\mu\text{g/dL}$, der mittlere stimulierte Kortisolwert bei 9,2 (2,4–20,0) $\mu\text{g/dL}$. Die Trilostandosis lag im Mittel bei 1,7 (1,3–2,7) mg/kg pro Tag.

Der basale Kortisolspiegel der elf Kontrollen, die 4–6-Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt wurden lag im Mittel bei 3,7 (0,6–9,7) $\mu\text{g/dL}$, der stimulierte Kortisolwert im Mittel bei 8,2 (1,7–14,8) $\mu\text{g/dL}$. Die mittlere tägliche Trilostandosis betrug zu diesem Zeitpunkt 1,9 (1,3–3,2) mg/kg.

Bei beiden Therapiezeitpunkte zusammen genommen lag der mittlere basale Kortisolwert bei 3,8 (0,6–9,7) $\mu\text{g/dL}$, der mittlere stimulierte Kortisolwert bei 8,7 (1,7–20,0) $\mu\text{g/dL}$. Die mittlere Trilostandosis lag bei 1,8 (1,3–3,2) mg/kg. In der klinischen Präsentation und in der Blutgasanalyse wurden keinerlei Anzeichen für eine Trilostanüberdosierung festgestellt.

4.2. Die Kontrollen in der Einstellungsphase

Bei den fünf Kontrollen, die 1 Woche nach einer Dosiserhöhung durchgeführt wurden lag der mittlere basale Kortisolwert bei 4,2 (1,8–6,3) $\mu\text{g/dL}$, der mittlere

stimulierte Kortisolwert bei 8,7 (3,5–18,8) $\mu\text{g/dL}$. Die mittlere Trilostandosis lag bei 3,5 (2,5–6,2) mg/kg pro Tag.

Bei den 13 Kontrollen, die 4–6-Wochen nach einer Dosiserhöhung durchgeführt wurden, lag der basale Kortisolwert im Mittel bei 3,5 (0,7–8,2) $\mu\text{g/dL}$, der mittlere stimulierte Kortisolwert bei 6,4 (1,4–14,1) $\mu\text{g/dL}$. Die mittlere tägliche Trilostandosis betrug 3,4 (1,2 – 7,2) mg/kg.

Der basale Kortisolwert bei beiden Kontrollzeitpunkten nach Dosiserhöhung zusammen lag im Mittel bei 3,7 (0,7–8,2) $\mu\text{g/dL}$. Der mittlere stimulierte Kortisolwert lag bei 7,0 (1,4–14,1) $\mu\text{g/dL}$. Die mittlere Trilostandosis lag bei 3,5 (1,2–7,2) mg/kg.

Anhand der klinischen Präsentation und der Blutgasanalyse ergaben sich keine Hinweise auf einen Hypoadrenokortizismus.

4.3. Die 3–6-Monats-Kontrollen (Langzeitkontrollen)

Der mittlere basale Kortisolwert der vier Patienten (12 Kontrollen), die nach drei Monaten immer noch die initiale Dosierung erhielten, betrug 2,8 (0,5–5,0) $\mu\text{g/dL}$, der Kortisolwert nach ACTH-Gabe im Mittel 5,6 (2,0–11,8) $\mu\text{g/dL}$. Die tägliche Trilostandosis lag im Mittel bei 1,4 (1,1–1,9) mg/kg.

Der Kortisolbasalwert der fünf Patienten (10 Kontrollen) mit einer im Laufe der Therapie veränderten Dosis lag im Mittel bei 3,4 (1,1–4,9) $\mu\text{g/dL}$, der mittlere stimulierte Kortisolwert bei 4,9 (1,3–5,8) $\mu\text{g/dL}$. Die mittlere Trilostandosis betrug 3,3 (1,8–7,7) mg/kg/Tag.

Für beide Gruppen zusammen errechnet sich ein mittlerer basaler Kortisolwert von 3,1 (0,5–5,0) $\mu\text{g/dL}$ und ein mittlerer stimulierter Kortisolwert von 4,7 (1,3–11,8) $\mu\text{g/dL}$ sowie eine mittlere Trilostandosis von 2,4 (1,1–7,7) mg/kg/Tag. Zwei der Patienten (25 %) erhielten Trilostan zweimal täglich, sechs Patienten (75 %) einmal täglich.

Bei beiden Gruppen ergaben sich weder in der Blutgasanalyse noch in der klinischen Untersuchung und dem Vorbericht Hinweise auf das Vorliegen eines Hypoadrenokortizismus.

4.4. Nicht stimulierbare Kortisolwerte

Der stimulierte Kortisolwert lag bei zwei von 70 Kontrolluntersuchungen (3 %)

und zwei von 27 Patienten (7 %) unter dem Cut-Off-Wert von 1,5 µg/dL.

Bei einem Patienten (ID 6) handelte sich um die dritte Kontrolluntersuchung, sechs Monate nach Therapiebeginn. Der basale Kortisolwert lag bei 1,1 µg/dL, der stimulierte Kortisolwert bei 1,3 µg/dL. Vier Monate zuvor war eine Erhöhung der Dosis von 1,3 mg/kg auf 2,5 mg/kg SID vorgenommen worden, der Patient war jedoch nicht zur 1- und 4–6-Wochen-Kontrolle nach der Dosiserhöhung erschienen. Der Patient war am Tag der Untersuchung sowie auch vorberichtlich bei gutem Allgemeinbefinden. Es wurden keine Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus wie Schwäche, Anorexie oder gastrointestinale Probleme beobachtet. Der Patient wies keine Elektrolytverschiebungen auf. Der Cushing-Score des Patienten lag mit 67 Punkten im schlecht kontrollierten Bereich. Als Konsequenz wurde die Tagesdosis von 2,5 mg/kg beibehalten, aber auf zweimal tägliche Gabe aufgeteilt.

In den darauffolgenden fünf Kontrolluntersuchungen erwies sich der Patient als gut stimulierbar. Der Cushing-Score blieb mit 67 Punkten aber niedrig. Erst nach etwa eineinhalb Jahren konnten die Besitzer zu einer Dosiserhöhung von 3,1 mg/kg Tagesdosis (aufgeteilt auf 2 x täglich) motiviert werden, mit der eine bessere klinische Einstellung bei einem Score von 75 Punkten erreicht werden konnte.

Der zweite Patient (ID 17) war bei seinem Haustierarzt diagnostiziert und ursprünglich mit 4 mg/kg Trilostan einmal täglich antherapiert worden. Es wurde kein ACTH-Stimulationstest zur Dosisanpassung durchgeführt. Nachdem der Hund Schwäche und Anorexie zeigte, reduzierten die Besitzer nach zwei Monaten die Trilostandosis eigenständig auf 1,7 mg/kg einmal täglich und stellten den Patienten nach sechs Wochen bei unauffälligem Allgemeinbefinden zur Kontrolle in der Medizinischen Kleintierklinik vor. Der Patient wies keine Elektrolytverschiebungen und einen Cushing-Score von 75 Punkten auf, der basale Kortisolwert betrug 0,7 µg/dL, der stimulierte Kortisolwert nur 1,4 µg/dL. Die Trilostandosis wurde daraufhin auf 1,2 mg/kg/Tag reduziert.

In der folgenden Kontrolluntersuchung erwies sich der Kortisolspiegel des Patienten als wieder stimulierbar und es konnte ein Cushing-Score von 79 Punkten erreicht werden.

4.5. Erniedrigtes Basalkortisol

Neben den zwei Kontrolluntersuchungen mit niedrigem Basal- und stimulierten Kortisolwert lag der basale Kortisolwert bei neun Kontrolluntersuchungen (13 %) unter dem Cut-Off-Wert von 1,5 µg/dL, der stimulierte Kortisolwert jedoch über dem Cut-Off-Wert. Die Werte wurden bei vier verschiedenen Hunden ermittelt.

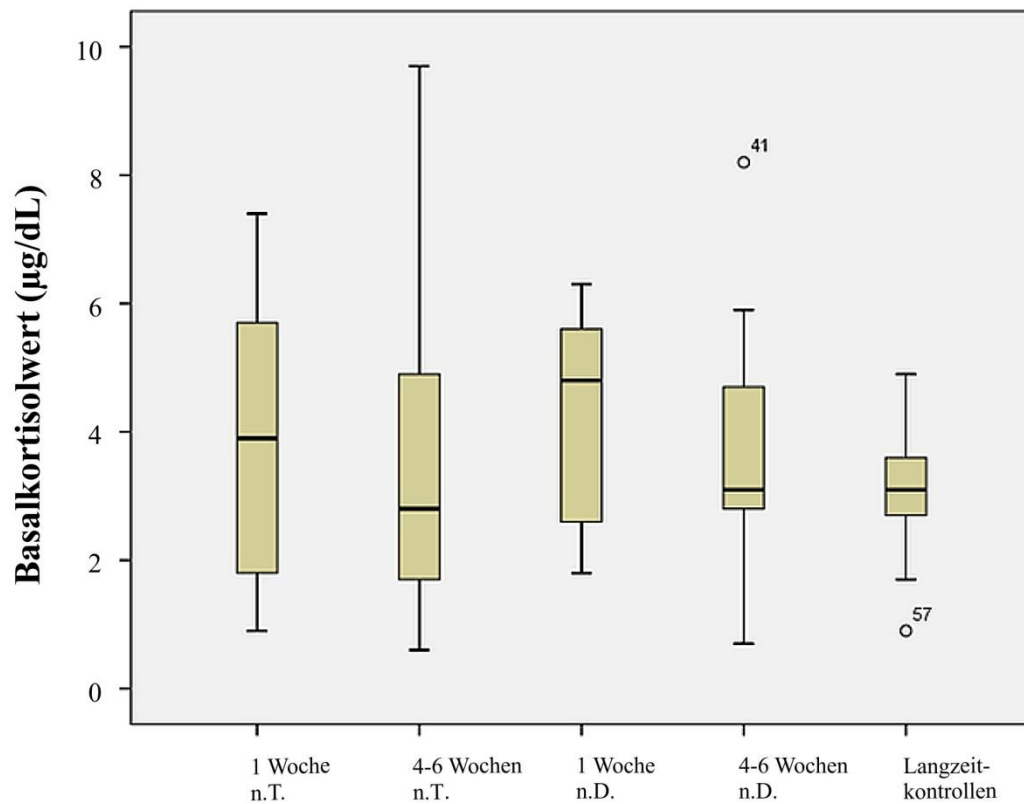
Drei Hunde wiesen erniedrigte Basalkortisolwerte bei der Kontrolle eine Woche nach Therapiebeginn auf. Bei einem der Fälle handelte es sich um die 1-Wochen-Kontrolle eines Patienten, der später nicht stimulierbare Kortisolwerte aufwies (ID 6), bei einem Fall um die Kontrolle nach Dosisreduktion bei einem Patienten, der zuvor nicht stimulierbar war (ID 17). Ein Patient (ID 18) wies bei zwei von fünf Kontrolluntersuchungen erniedrigte Basalkortisol-Werte auf, ein weiterer Patient (ID 22) bei allen fünf bei ihm durchgeführten Kontrolluntersuchungen.

4.6. Varianzanalyse der ACTH-Stimulationstests

Für die Varianzanalyse der Basal- und stimulierten Kortisolwerte wurden nur Kontrolluntersuchungen von Patienten verwendet, die mindestens zu zwei Untersuchungszeitpunkten erschienen waren ($n = 60$). Die Ergebnisse von Patienten, die unter der gleichen Dosis mehrmals zu Kontrollen vorgestellt wurden (3–6-Monats-Kontrolle), wurden in Mittelwerte zusammengefasst, um das Ergebnis nicht zugunsten dieser Patienten zu verzerren.

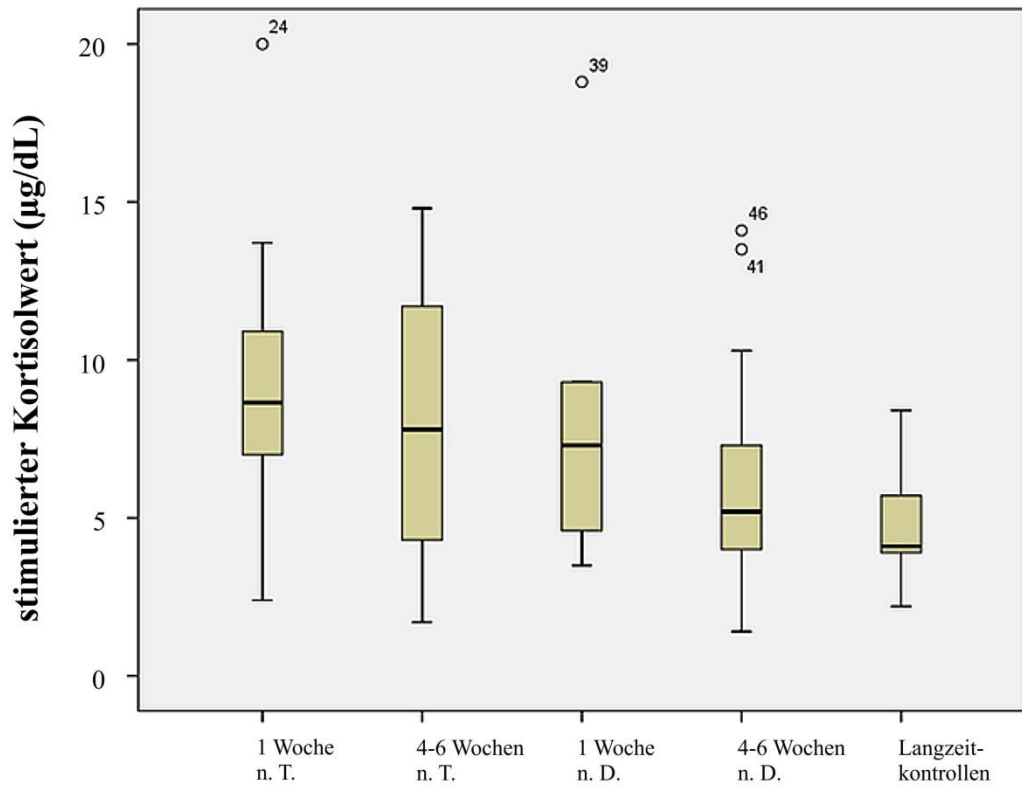
Die basalen und die stimulierten Kortisolwerte wiesen keine Normalverteilung auf, weshalb der Kruskal-Wallis-Test verwendet wurde. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den basalen Kortisolwerten zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten festgestellt werden ($p = 0,70$). Auch zwischen den stimulierten Kortisolwerten der Therapiezeitpunkte konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,11$).

Eine Übersicht über die Verteilung der basalen und stimulierten Kortisolwerte ist Abbildung 2 und 3 zu entnehmen.



Kontrollzeitpunkt

Abbildung 2: „Box and Whiskers Plot“ der basalen Kortisolwerte von Patienten mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan therapiert wurden, zu verschiedenen Kontrollzeitpunkten
n.T. = nach Therapiebeginn; n.D. = nach Dosiserhöhung



Kontrollzeitpunkt

Abbildung 3: „Box and Whiskers Plot“ der stimulierten Kortisolwerte von Patienten mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan therapiert wurden, zu verschiedenen Kontrollzeitpunkten

n.T. = nach Therapiebeginn; n.D. = nach Dosiserhöhung

4.7. Korrelation der Kortisolwerte mit dem Cushing-Score

Der Vergleich zwischen den Kortisolwerten vor- und nach Stimulation mit ACTH und den Cushing-Scores insgesamt zeigte zwar eine signifikante jedoch nur geringe inverse Korrelation. Wurden die Kortisolwerte mit dem Cushing-Score zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten korreliert, war keine statistisch signifikante Korrelation mehr feststellbar (siehe Tabelle 12). Zusätzlich lag in der Anpassungsphase 1- und 4–6 Wochen nach Dosiserhöhung eine inverse Korrelation, die zu erwarten gewesen wäre, nicht vor.

Tabelle 12: Korrelation nach Spearman zwischen dem Cushing-Score und dem Basalkortisol sowie zwischen dem Cushing-Score und dem stimulierten Kortisol

Cushing-Score	Basalkortisol	stimuliertes Kortisol
gesamt	-0,325**	-,322**
1 Woche nach Therapiebeginn	-0,038	-0,301
4-6 Wochen nach Therapiebeginn	-0,118	-0,383
Einstellungsphase	0,065	0,044
Langzeitkontrollen (alle 3–6 Monate)	-0,367	-,042

Anmerkung: ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

V. DISKUSSION

Hyperadrenokortizismus ist eine sehr häufige Hormonstörung bei mittelalten und älteren Hunden (ALENZA et al., 2006). Die lebenslange Therapie mit Trilostan kann zu einer guten Kontrolle des Krankheitsbildes führen, muss aber individuell angepasst werden (RAMSEY, 2010). Zur Therapiekontrolle wird in der Literatur empfohlen, in regelmäßigen Abständen ACTH-Stimulationstests durchzuführen, um die Einstellung der Patienten beurteilen zu können und Hinweise auf eine übermäßige Nebennierensuppression (iatrogener Hypoadrenokortizismus) zu erhalten (ALENZA et al., 2006; BRAUN et al., 2013). Die Kosten für Medikation und Monitoring sind hoch und führen letztendlich dazu, dass manche Hunde nicht therapiert oder unzureichend eingestellt werden. Zusätzlich ist das alleinige Monitoring mittels ACTH-Stimulationstest kritisch zu betrachten, da eine fehlende Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des ACTH-Stimulationstest und der klinischen Präsentation bekannt ist (COSGROVE et al., 2014; GLÖCKNER, 2015).

Das erste Ziel dieser Studie war daher, ein alternatives Schema zur Überprüfung der klinischen Kontrolle, den „Cushing-Score“, zu entwickeln und prospektiv zu validieren. In einer Studienpopulation von Hunden mit Hyperadrenokortizismus wurde die Trilostantherapie nur anhand des entwickelten „Cushing-Scores“ prospektiv angepasst und der Score hinsichtlich seiner Reliabilität und Validität geprüft.

Ein zweites Studienziel beschäftigte sich mit der Frage, ob der ACTH-Stimulationstest überhaupt weiterhin zur Therapiekontrolle durchgeführt werden sollte um einen drohenden Hypoadrenokortizismus zu erkennen, wenn die Therapieanpassung analog dem in dieser Studie angewendeten Protokoll erfolgt. Daher wurde in dieser Studie der ACTH-Stimulationstest geblindet durchgeführt und die Therapieanpassung allein anhand des „Cushing-Scores“ vorgenommen. Eine Entblindung während der Studie fand nur statt, wenn ein definierter stimulierter Kortisolwert unterschritten wurde und ein Hypoadrenokortizismus möglich gewesen wäre.

Die klinische Präsentation und deren standardisierte Erfassung durch Scores oder Rating-Skalas ist ein wichtiges Kriterium bei der Kontrolle von chronischen

Krankheiten in der Humanmedizin (KESZEI et al., 2010). Dabei ist neben der klinischen Untersuchung und den Laborwerten insbesondere die Beurteilung der Symptome durch den Patienten selbst ein bedeutender Faktor. In der Humanmedizin sind hierfür sogenannte „Patient Reported Outcome Measures“ (PROMs) weit verbreitet (DAWSON et al., 2010; BODGER et al., 2014). Um bei der Einschätzung und Therapiebeurteilung nützlich sein zu können, müssen diese Instrumente ausreichende Validität und Reliabilität aufweisen (FROST et al., 2007; KESZEI et al., 2010).

Auch in der Tiermedizin werden zunehmend Scores und Fragebögen zur Erfassung von Krankheitsbildern verwendet, sind aber nur in wenigen Fällen ausreichend validiert (JERGENS et al., 2003; OLIVRY et al., 2007).

Gerade der Krankheitskomplex des Hyperadrenokortizismus weist viele Symptome, wie zum Beispiel Polydipsie oder Polyphagie auf, die mittels klinischer Untersuchung nicht zu erfassen sind und daher durch den Patienten oder durch den Patientenbesitzer beurteilt werden müssen.

In den in der Literatur beschriebenen Studien zur Überwachung der Trilostantherapie wurde zwar in vielen Fällen die klinische Präsentation in die Therapieentscheidung miteinbezogen (GALAC et al., 2010; AUGUSTO et al., 2012; CHO et al., 2013) oder erfolgte sogar primär anhand der klinischen Präsentation (NEIGER et al., 2002; BELL et al., 2006; VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011). Es wurde dabei jedoch keine standardisierte Erfassung des klinischen Zustandes vorgenommen. Einige Studien verwendeten für die Erfassung der klinischen Symptomatik zwar Besitzerfragebögen (BRADDOCK et al., 2003; AUGUSTO et al., 2012; COSGROVE et al., 2014), jedoch wurde keiner dieser Fragebögen angemessen validiert.

In dieser Studie wurde die klinische Einschätzung der Patienten anhand des „Cushing-Scores“ auf Reliabilität und Validität getestet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass der „Cushing-Score“ eine gute Reliabilität und Validität besitzt und zur Beurteilung der Therapiekontrolle bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan behandelt werden, eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse werden im Folgenden genauer erläutert.

Die Intra-Rater-Reliabilität wurde getestet, indem die Fragebögen zweimal innerhalb von 6–24 Stunden vom Besitzer ausgefüllt und die Angaben miteinander verglichen wurden. Die Intraklassenkorrelation der Besitzerangaben

ergab mit einem mittleren Wert von 0,77 (0,62–0,87) eine gute Übereinstimmung. Da es in der Regel bei Hunden nur eine Betreuungsperson gibt, die demnach auch den Gesundheitszustand am besten einschätzen kann und es in vielen Fällen ohnehin nur einen Tierbesitzer gibt, wurde in dieser Studie auf die Erhebung der Inter-Observer-Reliabilität verzichtet.

Die zweimalige Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks konnte aus organisatorischen Gründen nicht erfolgen, da eine erneute Beurteilung nach Abschluss der Kontrolluntersuchung aufgrund des geringen Zeitabstandes nicht sinnvoll gewesen wäre. Eine erneute Einbestellung der Patienten am Folgetag wäre nicht durchführbar gewesen.

Auf die Analyse von zwei verschiedenen Urinproben wurde ebenfalls verzichtet, da das Urin-spezifische Gewicht aus Morgenurin als am konstantesten gilt und daher eine zweite Urinprobe, die im Laufe des Tages gesammelt worden wäre, aufgrund der Schwankungen unter Tags keine sinnvollen Informationen geliefert hätte (VAN VONDEREN et al., 1997). Der Vergleich des Urin-spezifischen Gewichts von zwei aufeinanderfolgenden Morgenurin-Proben bei einigen Patienten brachte ein konstantes Ergebnis, weshalb auf eine zweite Harnprobe am Folgetag verzichtet wurde, da dies, ähnlich wie eine zweite klinische Untersuchung, eine zusätzliche Herausforderung an die Besitzercompliance dargestellt hätte.

In dieser Studie wurde die interne Folgerichtigkeit der Angaben zum Gesundheitszustand mittels Cronbachs alpha analysiert. Zusätzlich wurden die Scorekomponenten durch Spearmans Korrelationskoeffizient mit dem Cushing-Score verglichen. Mit einem Alphawert von 0,86 ergab sich eine gute interne Folgerichtigkeit, da laut Literatur der Alphawert über 0,7 oder 0,8 liegen sollte (STREINER & NORMAN, 1991; NIESSEN et al., 2010). Die Korrelation der Score-Komponenten zum gesamten Cushing-Score lieferte bei allen Komponenten gute bis sehr gute Ergebnisse ($r = 0,64\text{--}0,88$; $p < 0,002$). In einer Validierungsstudie wurden alle Scorekomponenten, die eine Korrelation zum gesamten Score von über 0,4 aufwiesen als valide betrachtet (BRONDANI et al., 2011).

Die Überprüfung auf ausreichende Validität ist neben der Reliabilität ein unverzichtbarer Bestandteil bei der Validierung eines Scores.

Die Ermittlung der Inhaltsvalidität erfolgt durch die subjektive Einschätzung von

Fachkundigen (STREINER & NORMAN, 1991). Eine Expertenbefragung zur Erhebung der Inhaltsvalidität wurde bereits von Glöckner et al. durchgeführt (GLÖCKNER, 2015) und deren Ergebnisse in dieser Studie verwendet.

Da kein Goldstandard zur Therapiebewertung von Hunden mit Hyperadrenokortizismus unter Trilostantherapie existiert, konnte die Kriteriumsvalidität nicht für den gesamten Cushing-Score erhoben werden. Es wurde jedoch das Urin-spezifische Gewicht als Goldstandard für das Urinkonzentrationsvermögen verwendet und mit den Angaben zu Trink- und Urinabsatzverhalten verglichen. Hier konnte eine gute Korrelation nach Spearman zwischen dem Urin-spezifischen Gewicht und Angaben zu Polyurie ($r = 0,61$; $p < 0,01$) sowie zu Polydipsie ($r = 0,66$; $p < 0,01$) gefunden werden. Somit weisen die Score-Komponenten zu Polyurie und Polydipsie eine gute Kriteriumsvalidität auf.

Die Ermittlung der Konstruktvalidität wird vor allem angewendet, wenn man sich bei der Validierung eines Scores nicht auf einen Goldstandard beziehen kann (FROST et al., 2007). Dies war bei dem hier entwickelten Score mit Ausnahme des Urin-spezifischen Gewichts der Fall.

Daher wurde zunächst die Veränderungssensitivität mithilfe einer Varianzanalyse getestet, also ob sich der Cushing-Score zwischen den Kontrolluntersuchungen vor Therapie, 1-Woche, 4–6 Wochen nach Therapiebeginn oder nach einer Dosiserhöhung, sowie bei den Langzeitkontrollen nach 3–6 Monaten veränderte. Im Kruskal-Wallis-Test konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapiezeitpunkten festgestellt werden. Im angeschlossenen Post-Hoc-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Scores vor Therapiebeginn und bei der 1-Wochen-Kontrolle gesehen werden. Dies ist mit der Beobachtung anderer Autoren vereinbar, dass die Wirkung von Trilostan bei HAC bis zu vier Wochen in Anspruch nehmen kann (RAMSEY, 2010).

Die Cushing-Scores der 4-Wochen-Kontrolle nach Therapiebeginn wiesen bereits einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zu den Cushing-Scores vor Therapie auf.

Die Cushing-Scores vor Therapie und der 1-Wochen-Kontrolle nach Therapiebeginn unterschieden sich erwartungsgemäß statistisch signifikant ($p < 0,05$) von den Cushing-Scores der Langzeitkontrollen. Die Scores der 4–6-Wochen-Kontrolle nach Therapiebeginn unterschieden sich hingegen nicht statistisch signifikant von den Scores der Langzeitkontrollen, da hier bereits viele

Patienten gut eingestellt waren. Manche initial gut eingestellten Patienten benötigten im Laufe der Therapie eine Dosiserhöhung, weshalb nicht alle Langzeitkontrollen im gut eingestellten Bereich lagen.

Die Scores der Kontrollzeitpunkte nach einer Dosiserhöhung (Einstellungsphase) unterschieden sich bereits nicht mehr statistisch signifikant von den Scores der Langzeitkontrollen. Es ergab sich jedoch auch kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Scores vor Therapiebeginn, wie er bei den Kontrollen 4–6 Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten war. Ein Grund hierfür könnte die kleine Gruppengröße der Kontrolluntersuchungen in der Einstellungsphase sein, die eine statistische Signifikanz erschwert. Auch wurde durch die Korrektur der Alphafehler-Kumulierung das Signifikanzniveau sehr konservativ gewählt. Einzel betrachtet (ohne Korrektur der Alphafehler-Kumulierung) hätte sich ein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt.

Insgesamt konnte der Cushing-Score erwartete Unterschiede zwischen den Therapiekontrollen verlässlich wiedergeben.

Einer der Patienten (9 %) wies bereits vor Therapiebeginn einen Score im gut eingestellten Bereich (≥ 75 Punkte) auf. Dieser Patient litt nicht unter den klassischen Symptomen der Erkrankung wie Polydipsie, Polyurie und Polyphagie. Der Cushing-Score kann nur bei Patienten mit den für Hyperadrenokortizismus typischen Symptomen, wie Polyurie, Polydipsie und Polyphagie Anwendung finden. Weitere Erkrankungen, die ebenfalls zu diesen Symptomen führen, müssen zuvor ausgeschlossen werden.

Als weiterer Schritt der Konstruktvalidierung wurden die Scores der Kontrollzeitpunkte mit Scores von klinisch gesunden Hunden als Kontrollgruppe verglichen. Hierfür wurde keine erneute Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) verwendet, in der alle Gruppen erneut miteinander verglichen worden wären, sondern nur paarweise Vergleiche mit der Kontrollgruppe mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Erwartungsgemäß konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,00$) zwischen Kontrollgruppe und Scores vor Therapie, in der 1- und 4–6-Wochen-Kontrolle nach Therapiebeginn und in der Einstellungsphase (1 und 4–6 Wochen nach Dosiserhöhung) gesehen werden. Ein fehlender statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,029$) zwischen den Scores der Kontrollgruppe und den Scores der 12-Wochen-Kontrolle belegt, dass die Patienten der Langzeitkontrollen in der Regel gut eingestellt waren und sich

klinisch nicht von gesunden Hunden unterschieden.

Zuletzt wurden die Besitzerangaben auf der verwendeten Nominalskala mit Angaben auf einer visuellen Analogskala verglichen. Die Korrelationen zwischen den Angaben zu Polyurie, Polydipsie und Polyphagie waren sehr hoch ($r = 0,76$ – $0,81$) und sprechen für die gute Konstruktvalidität des Scores. Das Ausfüllen der meist weniger gebräuchlichen visuellen Analogskala bereitete allerdings einigen Besitzern Verständnisschwierigkeiten und es war des Öfteren Hilfestellung notwendig. Daher ist die für den Score verwendete Nominalskala der visuellen Analogskala vorzuziehen. Die Korrelationen zwischen den Angaben zur Therapiezufriedenheit waren eher schwach ausgeprägt ($r = 0,42$), was an der unterschiedlichen Formulierung der Fragen gelegen haben könnte. Bei der im Score verwendeten Frage zur Therapiezufriedenheit (5-Punkte-Skala) wurde im Wortlaut die Zufriedenheit mit der Wirksamkeit von Vetoryl® (Trilostan) abgefragt. Bei der Frage, die auf der visuellen Analogskala beantwortet wurde, wurde jedoch nach dem Gesamtergebnis der Therapie gefragt. Es ist möglich, dass von einigen Besitzern bei der Frage nach dem gesamten Therapieergebnis die Therapiekontrollen und die Betreuung durch den behandelnden Tierarzt auf die Bewertung Einfluss hatten. Die Formulierungen wurden absichtlich unterschiedlich gewählt, da auf dem Fragebogen die beiden Fragen unmittelbar aufeinander folgten und eine falsch-hohe Korrelation durch doppelte Fragestellung vermieden werden sollte. Im Nachhinein betrachtet wären zwei getrennte Fragebögen (einmal mit 5-Punkte- und einmal mit Analogskala) mit gleicher Formulierung der Fragen sinnvoller gewesen.

Eine Faktoranalyse oder Hauptkomponentenanalyse mit anschließender Reduktion der einzelnen Scorekomponenten war beim Cushing-Score aufgrund seiner geringen Anzahl an Positionen nicht notwendig.

Insgesamt konnte in dieser Studie eine gute Reliabilität und Validität des Cushing-Scores demonstriert werden. Somit kann der Cushing-Score bei der klinischen Einschätzung von Patienten mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan therapiert werden, verwendet werden.

Im Einklang mit bisherigen Studien zeigte sich auch in dieser Studienpopulation, dass vorwiegend ältere und weibliche Hunde kleinerer Rassen oder kleine Mischlinge betroffen waren (BRADDOCK et al., 2003; BRAUN et al., 2013). So

betrug das Alter im Durchschnitt 11,3 Jahre und das Körpergewicht 16,8 kg. Es waren 63 % weibliche Tiere erkrankt.

Auch die Ursache des Krankheitsbildes deckt sich mit den publizierten Studien, die angeben, dass ca. 80 % der betroffenen Tiere unter einem PDH leiden (VAUGHAN et al., 2008; AUGUSTO et al., 2012). In dieser Studie hatten 85 % einen hypophysären Hyperadrenokortizismus („pituitary dependent hyperadrenocorticism“, PDH) und 11 % einen adrenergen Hyperadrenokortizismus („adrenal dependent hyperadrenocorticism“, ADH).

Allerdings muss erwähnt werden, dass diese Prozentangaben nicht die wahre Relation der beiden Krankheitsursachen zueinander darstellen, sondern wiedergeben, wie viel Prozent jeweils in die Studie aufgenommen werden konnten. Hierbei spielten die Besitzercompliance und das Fehlen von Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle. Von 48 Hunden, die zur Therapie an der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt wurden, konnten 27 Hunde in die Studie aufgenommen werden. Acht Hunde (17 %) konnten allein aufgrund von Begleiterkrankungen, die die Beurteilung der klinischen Kontrolle erschwert hätten, nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Studienergebnisse können also nur bei Hunden angewendet werden, bei denen entsprechende Begleiterkrankungen wie Hyperkalzämie, chronische Enteropathien, Diabetes Mellitus, Nierenerkrankungen oder Erkrankungen, die mit Diuretika oder Steroiden behandelt werden müssen, nicht vorliegen.

In dieser Studie befanden sich nur wenige Hunde mit einem ADH. Auch diese Hunde konnten mit dem o.g. Therapieschema erfolgreich behandelt werden, so dass nach erfolgter Stabilisierung des Krankheitsbildes keine operative Therapie (Adrenalektomie) mehr durchgeführt wurde, wohingegen solche Hunde in anderen Studien im Anschluss operiert wurden (VAUGHAN et al., 2008; FELDMAN, 2011). Das Besitzerklientel in München bevorzugt in der Regel eine medikamentelle Therapie gegenüber einer operativen Intervention, wenn erstere auch zu einem Therapieerfolg führt. Dies ist eine verständliche Haltung, da wie bereits erwähnt, eher ältere Tiere betroffen sind und die Adrenalektomie eine risikoreiche Operation darstellt.

Ähnlich wie in vielen amerikanischen Studien wurde in dieser Studie ein Therapieprotokoll mit einer niedrigen Anfangsdosis von 2 mg/kg und eine genaue Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht gewählt. Zunächst wurde einmal

täglich therapiert. Die Therapie wurde auf zweimal täglich erhöht, wenn sich Hinweise auf eine fehlende Kontrolle durch eine kurze Trilostanhalbwertszeit ergaben (BRADDOCK et al., 2003; VAUGHAN et al., 2008). War eine Dosiserhöhung nötig, wurde sehr konservativ um je 1 mg/kg/Tag erhöht.

Die Studie hat ein niedrigeres Auftreten von Nebenwirkungen zu verzeichnen als in bisher veröffentlichten Studien, wo im Mittel 13 % der Patienten unter Nebenwirkungen litten (NEIGER et al., 2002; ALENZA et al., 2006; ARENAS et al., 2013). Keiner der Patienten zeigte im Laufe der Studie klinische Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus. Ein Grund dafür könnte die vergleichsweise niedrige Startdosis und die schrittweise Dosisanpassung darstellen, wie es auch in der Literatur empfohlen wird (VAUGHAN et al., 2008). Auch wenn es nicht das Studienziel dieser Untersuchung war, Nebenwirkungen im Einzelnen auszuwerten, zeigte sich, dass das gewählte Studienprotokoll sehr sicher ist und wenige Nebenwirkungen auftraten. Bei keinem Patient ergaben sich klinische Probleme, die eine Unterbrechung der Therapie oder Reduktion der Dosis erfordert hätten. Bei zwei von 27 Patienten traten im Laufe der Therapiekontrollen niedrige stimulierte Kortisolwerte auf, die eine Dosismodifikation erforderten. Davon war ein Patient nicht an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München diagnostiziert und mit einer eher hohen Anfangsdosis (4 mg/kg/Tag) anbehandelt worden.

Insgesamt lag die Trilostandosis bei den einzelnen Therapiekontrollen im Mittel bei 2,5 mg/kg/Tag (bei den 1- und 4–6-Wochenkontrollen nach Therapiebeginn im Mittel bei 1,8 mg/kg/Tag, bei den 1- und 4–6-Wochenkontrollen nach Dosiserhöhung im Mittel bei 3,5 mg/kg/Tag und bei den Langzeitpatienten im Mittel bei 2,4 mg/kg/Tag). Mit dieser Dosis waren sieben von acht Patienten bei den Langzeitkontrollen gut eingestellt. Sechzehn Patienten erhielten ihre Trilostandosis einmal täglich, elf Patienten zweimal täglich. Das belegt, dass die meisten Patienten mit einer niedrigen Trilostandosis gut einzustellen sind und hohe Anfangsdosierungen, die zu höheren Kosten und Nebenwirkungen führen, vermeidbar sind (BRAUN et al., 2013; CHO et al., 2013).

Am Ende der Studie waren 14 von 27 Patienten (52 %) als klinisch gut eingestellt zu betrachten. Bei sieben Patienten war bereits 4–6 Wochen nach Therapiebeginn eine gute Einstellung erreicht. Bei dieser gegenüber anderen Studien (NEIGER et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003) relativ niedrigen Anzahl an gut eingestellten

Patienten ist jedoch zu beachten, dass nicht alle Patienten für eine vollständige Dosiseinstellung nach dem Studien-Therapieprotokoll zur Verfügung standen. Einige Patienten verstarben im Laufe der Studie an anderen Krankheiten (n = 4, davon 3 schlecht eingestellt), oder schieden aufgrund von Begleiterkrankungen (n = 4, davon 2 schlecht eingestellt), oder weil die weiteren Kontrollen beim Hausarzt durchgeführt wurden, aus der Studie aus (n = 3, davon 1 schlecht eingestellt). Manche Patienten wurden aufgrund mangelnder Besitzercompliance nicht erneut zu Kontrolluntersuchungen vorgestellt (n = 8, davon 6 schlecht eingestellt). Die Studie fand ihren Abschluss bevor alle teilnehmenden Patienten eine gute Einstellung erfuhren, da die Einstellung der Patienten nicht das primäre Studienziel war. Generell ist ein Vergleich mit anderen Studien sehr schwierig, da in der Mehrheit der ACTH-Stimulationstest als Marker für eine gute Einstellung verwendet wurde (RUCKSTUHL et al., 2002; BRADDOCK et al., 2003; ALENZA et al., 2006). Dies macht es unmöglich, die Therapieerfolge direkt miteinander zu vergleichen. Laut der Daten dieser und anderer Studien (COSGROVE et al., 2014; GLÖCKNER, 2015) sollte der ACTH-Stimulationstest nicht als Einstellungskriterium verwendet werden.

Bei zwei der 70 Kontrollen (3 %) wurden im ACTH-Stimulationstest nicht stimulierbare Kortisolwerte festgestellt. Erniedrigte Kortisolwerte ohne klinische Symptome wurden bereits in anderen Studien beobachtet (RUCKSTUHL et al., 2002; FELDMAN, 2011). Ruckstuhl et al. lieferten als Erklärung die Theorie, dass die vermehrt anfallenden Vorläufer von Kortisol zum Teil dessen Aufgabe übernehmen und es somit selten zur klinischen Manifestation eines Hypoadrenokortizismus käme. Als eine weitere Erklärung wäre denkbar, dass es sich hier um eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt der stärksten Unterdrückung des Kortisolspiegels (nach 4 Stunden) handelt, der in den anschließenden Stunden ein unkritischer (höherer) Kortisolspiegel entgegengesetzt ist, weswegen dieser kurzfristige Glukokortikoidmangel keine klinischen Auswirkungen hat.

Bei beiden nicht stimulierbaren Kontrolluntersuchungen in dieser Studie handelte es sich um Langzeitkontrollen.

Bei einer Kontrolle lag der Score mit 67 Punkten im schlecht eingestellten Bereich. Die schlechte klinische Kontrolle der Symptome zusammen mit dem erniedrigten Kortisolwert in diesem Fall gab Hinweise auf eine zu kurze Wirkdauer des Trilostan bei einmaliger Gabe. Die Aufteilung der Trilostandosis

auf zweimal täglich und eine anschließende Erhöhung der Dosis führte zu einer guten klinischen Einstellung bei diesem Patienten. In diesem Fall konnte die Problematik des Patienten (kurze Wirkdauer des Trilostan) nur durch beide Untersuchungsergebnisse (Cushing-Score und ACTH-Stimulationstest) aufgezeigt werden.

Der zweite Patient mit nicht stimulierbaren Kortisolwerten wurde vom Haustierarzt mit 4 mg/kg antherapiert und wies trotz Dosisreduktion durch die Besitzer erniedrigte stimulierte Kortisolwerte auf. Der Cushing-Score lag mit 75 Punkten im Bereich für eine gute Einstellung. Nachdem der Patient sich als nicht stimulierbar erwies, wurde die Trilostandosis reduziert. Bei der nächsten Kontrolle lag der stimulierte Kortisolwert wieder im gewünschten Bereich, die klinische Einstellung war mit einem Cushing-Score von 79 Punkten nach wie vor gut. Die Startdosis war damit zu hoch angesetzt worden und unterschied sich deutlich vom Therapieprotokoll, das an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München durchgeführt wurde.

Sich bei den Kontrollen allein auf die klinische Präsentation beziehungsweise den Cushing-Score zu verlassen, birgt somit ein gewisses Risiko und ein ACTH-Stimulationstest sollte weiterhin durchgeführt werden, um Patienten mit einem niedrigen Kortisolspiegel zu identifizieren. Dennoch sollten langfristig sowohl die Rolle des ACTH-Stimulationstests bei der Therapiekontrolle per se, als auch seine Durchführungsfrequenz überdacht werden. Eine vielversprechende Alternative zu diesem teuren Test könnte möglicherweise das Erfassen des Kortisolspiegels vor der Kapselgabe und drei bis vier Stunden nach Kapselgabe darstellen („Peak and through cortisol“), wo erfahrungsgemäß der tiefste Kortisolspiegel zu erwarten ist (COSGROVE et al., 2014). Hierdurch können Wirkung („through cortisol“) und Dauer der Wirkung von Trilostan („peak cortisol“) erfasst werden. In Kombination mit dem Cushing-Score könnte dies als künftige Therapiekontrolle in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit klinischen Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus sollte jedoch immer ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden (RAMSEY, 2010).

Eine Varianzanalyse der im Laufe der Studie ermittelten Basal- und stimulierten Kortisolwerte ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Kontrollen. Das zeigt zum einen an, dass die Therapieeinstellung eines Patienten nicht anhand des ACTH-Stimulationstest erfasst werden kann, da dieser im

Gegensatz zum Cushing-Score keine Veränderungssensitivität besitzt.

Zum anderen veranschaulicht dieses Ergebnis, dass nicht, wie bisher empfohlen, zu jedem Kontrollzeitpunkt ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden muss. Wird die Trilostandosis, wie in dieser Studie, vorsichtig gewählt, sind eine und vier Wochen nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung keine zu niedrigen Kortisolwerte zu erwarten. Da mit einer klinischen Besserung erst nach vier Wochen zu rechnen ist, wäre es vertretbar, auf den ACTH-Stimulationstest eine Woche nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung zu verzichten, wenn zu diesem Zeitpunkt kein klinischer Verdacht auf eine Überdosierung besteht. Bei den Langzeitkontrollen sollte allerdings unbedingt eine Nebennierenrindenstimulation durchgeführt werden, da hier durchaus niedrige stimulierte Kortisolwerte auftreten können.

Bei 13 % der Kontrolluntersuchungen wurden erniedrigte Basalkortisolwerte gemessen, obwohl sich die Patienten als stimulierbar erwiesen. Demnach ist die alleinige Messung des Basalkortisols nicht ausreichend, um eine zu starke Suppression der Nebennieren durch Trilostan verlässlich festzustellen. Die mangelhafte Aussagekraft einer alleinigen Basalkortisolmessung wurde bereits in mehreren Studien diskutiert (BURKHARDT et al., 2013).

Ein weiterer Hinweis auf die schlechte Aussagekraft der Kortisolwerte bezüglich der Therapieeinstellung von Hunden mit Hyperadrenokortizismus ist neben einer fehlenden Veränderungssensitivität die schlechte Korrelation mit der klinischen Präsentation ($r = -0,32$; $p \leq 0,01$) der Patienten, die in dieser Studie anhand des Cushing-Scores erfasst wurde. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Erkenntnissen einer anderen Studie (GLÖCKNER, 2015). Die Korrelation der Basal- und stimulierten Kortisolwerte mit dem Cushing-Score zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Es ist in der Humanmedizin bekannt, dass eine intrinsische Glukokortikoidsensitivität besteht, also ein Patient mit höheren Kortisolspiegeln genauso gut oder sogar besser eingestellt sein kann als einer mit niedrigeren Blutkonzentrationen (VERMEER et al., 2003; RUSSCHER et al., 2006). Zudem gibt der ACTH-Stimulationstest keine Auskunft über den Verlauf der Kortisolkonzentration über 24 Stunden. Die Wirkdauer von Trilostan verläuft beim Hund sehr unterschiedlich und ein Teil der Patienten benötigt eine zweimal tägliche Trilostangabe (VAUGHAN et al., 2008; ARENAS et al., 2013). So ist ebenfalls erklärbar, dass ein Patient trotz eher

niedriger Kortisolkonzentration im ACTH-Stimulationstest, der in dieser Studie vier Stunden nach Medikation durchgeführt wurde, klinisch schlecht eingestellt ist, wenn die Wirkdauer von Trilostan zu kurz ausfällt.

Die Studienergebnisse zeigen, dass der Cushing-Score ein valides Messinstrument darstellt und zur Beurteilung der klinischen Kontrolle von Hunden mit Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan therapiert werden, eingesetzt werden kann. Auf die Durchführung des ACTH-Stimulationstest kann nicht gänzlich verzichtet werden, da nur anhand dieses Tests niedrige Kortisolwerte frühzeitig erfasst und somit ein drohender Hypoadrenokortizismus erkannt werden können. Die Studienergebnisse zeigen aber, dass die bisher empfohlene Durchführungsfrequenz dieses Tests reduziert werden kann. Durch eine Kombination aus Cushing-Score und ACTH-Stimulationstest (oder anderen Kortisolmessungen) kann eine unzureichende Wirkdauer von Trilostan identifiziert werden.

Als eine Limitation dieser Studie ist zu nennen, dass die Tiere in der Kontrollgruppe nur anhand von klinischer Untersuchung und Vorbericht als gesund klassifiziert wurden und außer der Ermittlung des Urin-spezifischen Gewichts keine Laboruntersuchungen (Hämatologie, Serumbiochemie und Urinkultur) durchgeführt wurden. Dieses Vorgehen musste so gewählt werden, da sonst ein Tierversuchsantrag benötigt worden wäre. Somit ist es möglich, dass ein scheinbar gesunder Hund aus der Kontrollgruppe unter einer unbekanntem Erkrankung (z.B. chronische Nephropathie) litt und deswegen nur einen niedrigen Cushing-Score erreichte.

Die Cushing-Scores der Therapiekontrollen nach einer Dosiserhöhung wiesen, wenn auch nicht statistisch signifikant, niedrigere Werte auf als die Cushing-Scores 4–6 Wochen nach Therapiebeginn. Eine Erklärung hierfür ist, dass es unter den Patienten zwei Verlaufsformen gab. Der eine Teil der Patienten war bereits 4–6 Wochen nach Therapiebeginn klinisch gut eingestellt ($n = 7$), benötigte keine Dosiserhöhung und wurde demnach erst wieder nach 3–6 Monaten vorgestellt. Der zweite Teil der Patienten war schwieriger therapeutisch einzustellen ($n = 4$), benötigte also eine oder mehrere Dosiserhöhungen und wurde daher mit unzureichendem Score mehrmals zu Therapiekontrollen nach einer Dosiserhöhung vorgestellt. In der Literatur wurde der unterschiedlich hohe Bedarf an Trilostan bereits beobachtet (ARENAS et al., 2013).

Nicht alle Patienten wurden zu Therapiebeginn an der Medizinischen Kleintierklinik München behandelt, sondern wurden erst später vorstellig, da sie nicht einzustellen waren. Somit wurden Tiere bereits vor Beginn der Studie mit Trilostan therapiert und frühere Dosisanpassungen erfolgten nicht allein anhand der klinischen Präsentation. Daher konnte nur anhand eines kleineren Patientenpools (n = 13) die Therapieeffizienz des in dieser Studie verwendeten Therapieprotokolls beurteilt werden. Andere Patienten, die an der Medizinischen Kleintierklinik München diagnostiziert und antherapiert wurden, wurden bei erfolgreicher Einstellung nicht mehr zu den Langzeitkontrollen vorgestellt. Damit sind nicht für alle Patienten komplette Datensätze nach dem oben erläuterten Therapieschema mit 1-Wochen-, 4-Wochen- und 3-Monatskontrollen verfügbar. Zudem mussten einige Patienten im Laufe der Therapie aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie Begleiterkrankungen entwickelten, wie sie bei geriatrischen Patienten vorkommen können. Die alleinige Auswertung nur der Patienten, bei denen das Therapieschema lückenlos befolgt wurde, hätte zu einer sehr kleinen und statistisch nicht verwertbaren Studienpopulation geführt. Jedoch war die Validierung des Cushing-Scores das primäre Studienziel und nicht die Überprüfung der Effizienz des Studienprotokolls, das in zukünftigen Studien beurteilt werden sollte.

Bei drei Patienten wurden bei insgesamt fünf Kontrolluntersuchungen (2 x vor Therapiebeginn, 2 x 1-Wochen-Kontrolle nach Therapiebeginn, 1 x 4–6-Wochen-Kontrolle nach Dosiserhöhung) Harnwegsinfektionen mit *Escherichia coli* festgestellt. In diesen Fällen wurden die Unterpunkte Polydipsie, Polyurie und Urin-spezifisches Gewicht nicht in die Berechnung des Cushing-Scores miteinbezogen. Dies könnte möglicherweise zu einer verfälschten Einschätzung der Patienten zu diesen Kontrollzeitpunkten geführt haben. Ein Ausschluss dieser Patienten von der Auswertung war jedoch nicht zu vertreten, da Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Hyperadrenokortizismus gerade zu Therapiebeginn häufig auftreten und dennoch ein adäquates Therapieregime festgelegt werden muss.

Der Cut-Off-Wert des Cushing-Scores für eine gute klinische Einstellung wurde bei 75 Punkten festgesetzt. Dieser Cut-Off-Wert wurde zu Beginn der Studie festgelegt, da der Cushing-Score ein neues Instrument darstellt und demnach noch keine Untersuchungen zu einem angemessenen Cut-Off-Wert vorlagen. Die

Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch, dass mit einem Cut-Off-Wert von 75 Punkten eine gute Differenzierung zwischen einer guten und schlechten klinischen Einstellung möglich war.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Beurteilung des Behandlungserfolgs bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus (HAC) wurde bisher häufig anhand der Ergebnisse des ACTH-Stimulationstest getroffen. Neuere Daten belegen allerdings, dass anhand dieses Tests allein die klinische Kontrolle nicht ausreichend bestimmt werden kann, so dass andere Tests zur Überprüfung der Therapieeinstellung nötig sind.

Daher wurde in dieser Studie ein Cushing-Score als alternative Methode des Therapiemonitorings entwickelt und validiert. Gleichzeitig wurde überprüft, zu wie vielen Therapiezeitpunkten der ACTH-Stimulationstest notwendig war, um einen drohenden Hypoadrenokortizismus zu erkennen.

In die Studie wurden 27 Hunde mit Hyperadrenokortizismus ohne weitere Begleiterkrankungen aufgenommen, die zu 70 Therapiekontrollen vorgestellt wurden. Zur Erfassung der klinischen Kontrolle wurde ein Cushing-Score entwickelt, bestehend aus klinischer Präsentation, Urin-spezifischem Gewicht (USG) und Angaben des Besitzers zu Polyurie (PU), Polydipsie (PD), Polyphagie und der Therapie-Zufriedenheit. Der Cushing-Score wurde auf Reliabilität und Validität getestet. Die Patienten wurden prospektiv von der Verfasserin anhand dieser Beurteilung eingestellt. Zusätzlich wurde ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Die Verfasserin war gegenüber den Ergebnissen des ACTH-Stimulationstests geblindet. Unterschritt der stimulierte Kortisolwert einen Cut-Off-Wert von 1,5 µg/dL, wurde die Verfasserin unterrichtet und die Therapie entsprechend angepasst.

Die Validierung des Cushing-Scores zeigte eine gute interne Folgerichtigkeit (Cronbachs alpha 0,86) und Intra-Rater-Reliabilität (Intraklassenkorrelation 0,8), eine signifikante Veränderungssensitivität, eine gute Korrelation zwischen Besitzerangaben zu Polyurie und Polydipsie und dem USG als Goldstandard ($r = 0,6$; $p < 0,05$) sowie eine gute Korrelation ($r = 0,7$; $p < 0,05$) zwischen der 5-Punkte-Skala (Ratingskala) und einer parallel angewendeten visuellen Analogskala. Von 70 Therapiekontrollen waren 2 Hunde je einmal nicht stimulierbar, wobei sie keine klinischen Anzeichen für einen Hypoadrenokortizismus zeigten. Bei beiden Kontrollen handelte es sich um Langzeitkontrollen. Die Ergebnisse des ACTH-Stimulationstests selbst zeigten

keine Veränderungssensitivität und nur eine geringe Korrelation zum Cushing-Score.

Der Cushing-Score ist ein valides Instrument zur Erfassung der klinischen Kontrolle von Hunden mit klassischen Symptomen eines Hyperadrenokortizismus, die mit Trilostan behandelt werden, wenn keine weiteren Begleiterkrankungen vorliegen, die eine ähnliche Symptomatik hervorrufen. Auf Kortisolmessungen im Rahmen des ACTH-Stimulationstest kann nicht vollständig verzichtet werden, da nur durch diese ein drohender Hypoadrenokortizismus erkannt werden kann. Allerdings ist die nötige Durchführungsfrequenz dieses Tests bei dem in dieser Studie verwendeten Therapieprotokoll zu überdenken. Insbesondere ist die Notwendigkeit des ACTH-Stimulationstest eine Woche nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung, wenn keine klinischen Hinweise auf eine Überdosierung bestehen, in Frage zu stellen, da sich in diesem Zeitraum die klinische Ausprägung der Symptome noch nicht statistisch signifikant verändert und das Vorliegen erniedrigter Kortisolwerte nur bei Langzeitkontrollen beobachtet wurde.

VII. SUMMARY

The evaluation of the efficacy of trilostane in dogs with hyperadrenocorticism is usually based on the results of the ACTH stimulation test. However, new data shows that this test alone cannot adequately assess the clinical control. Therefore other tests are necessary to evaluate treatment efficacy.

In this study a “Cushing score” was developed and validated in order to provide an alternative method for the monitoring of trilostane -therapy. Additionally, it was tested in how many cases an ACTH-stimulation test was needed to detect hypoadrenocorticism.

For this purpose, 70 therapy control visits from 27 dogs with hyperadrenocorticism and no concomitant problems were evaluated. The patient’s clinical control was assessed by a Cushing score consisting of the clinical presentation, urine specific gravity (USG), questionnaire based statements from the owners about their dog’s polyuria, polydipsia, polyphagia and the owner’s satisfaction with the treatment. The Cushing score's reliability and validity was tested.

The patients' trilostane dose was adapted by the author according to this evaluation method. In addition an ACTH stimulation test was performed. The author was blinded towards the results of this test. If the cortisol concentration post stimulation fell below a cut off value of 1.5 µg/dL, the author was informed and the therapy adapted accordingly.

The validation of the Cushing score showed a good internal consistency (Cronbachs alpha 0.86) and intra rater reliability (intraclass correlation 0.8), a significant sensitivity to change and a good correlation between the owners' statements about polyuria and polydipsia and the urine specific gravity ($r = 0.6$, $p < 0.05$) as well as a good correlation to a visual analogue scale, that was provided simultaneously ($r = 0.7$, $p < 0.05$). Of 70 therapy controls, 2 dogs showed a singular insufficient stimulation of their cortisol release. They did not show any clinical signs of hypoadrenocorticism. Both patients' visits were long term controls. The results of the ACTH stimulation tests showed no sensitivity to change and only little correlation to the Cushing score.

The Cushing score is a valid instrument to assess the clinical control of dogs with a classic presentation of hyperadrenocorticism that are treated with trilostane, if they do not suffer from concurrent illnesses that can cause similar symptoms. Measuring cortisol concentrations in the framework of an ACTH stimulation test cannot be completely dismissed because an assessment of the cortisol concentration is necessary for the detection of impending hypoadrenocorticism. However, the required frequency of this test should be reconsidered when using this study's protocol. This includes the necessity of testing 1 week after the start of therapy or 1 week after an adjustment of the trilostane dose, given that there are no clinical signs of an overdose. In this short period of time the patient's clinical symptoms do not change significantly and low cortisol concentrations only occurred in long term controls.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Alenza DP, Arenas C, Lopez ML, Melian C. Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Am Anim Hosp Assoc 2006; 42: 269-76.

Arenas C, Melian C, Perez-Alenza MD. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. Journal of Veterinary Internal Medicine 2013; 27: 1478-85.

Arenas C, Melian C, Perez-Alenza MD. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. Journal of Veterinary Internal Medicine 2014; 28: 473-80.

Augusto M, Burden A, Neiger R, Ramsey I. A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2012; 40: 415-24.

Barker EN, Campbell S, Tebb AJ, Neiger R, Herrtage ME, Reid SW, Ramsey IK. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J Vet Intern Med 2005; 19: 810-5.

Beardwell CG, Hindley AC, Wilkinson PM, Todd ID, Ribeiro GG, Bu'Lock D. Trilostane in the treatment of advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1983; 10: 158-60.

Bell R, Neiger R, McGrotty Y, Ramsey IK. Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotrophic hormone in hyperadrenocorticoid dogs. Vet Rec 2006; 159: 277-81.

Benchekroun G, de Fornel-Thibaud P, Lafarge S, Gomez E, Begon D, Delisle F, Moraillon R, Heripret D, Maurey C, Rosenberg D. Trilostane therapy for hyperadrenocorticism in three dogs with adrenocortical metastasis. Vet Rec 2008; 163: 190-2.

Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, Harrison M. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-control questionnaire. Gut 2014; 63: 1092-102.

Braddock JA, Church DB, Robertson ID, Watson AD. Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Aust Vet J 2003; 81: 600-7.

Braun C, Boretti FS, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Comparison of two treatment regimens with trilostane in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Schweiz Arch Tierheilkd 2013; 155: 551-8.

Brondani JT, Luna SP, Padovani CR. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. Am J Vet Res 2011; 72: 174-83.

Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT. Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. J Am Vet Med Assoc 2008; 233: 1278-83.

Brown DC, Bell M, Rhodes L. Power of treatment success definitions when the Canine Brief Pain Inventory is used to evaluate carprofen treatment for the control of pain and inflammation in dogs with osteoarthritis. Am J Vet Res 2013; 74: 1467-73.

Budke CM, Levine JM, Kerwin SC, Levine GJ, Hettlich BF, Slater MR. Evaluation of a questionnaire for obtaining owner-perceived, weighted quality-of-life assessments for dogs with spinal cord injuries. J Am Vet Med Assoc 2008; 233: 925-30.

Burkhardt WA, Guscetti F, Boretti FS, Ivos Todesco A, Aldajarov N, Lutz TA, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Adrenocorticotrophic hormone, but not trilostane, causes severe adrenal hemorrhage, vacuolization, and apoptosis in rats. *Domest Anim Endocrinol* 2011; 40: 155-64.

Burkhardt WA, Boretti FS, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Evaluation of baseline cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 919-23.

Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychological Bulletin* 1959; 56: 81-105.

Carmines E, Zeller R (1979) Reliability and validity assessment. Sage Publications, Thousand Oaks, Calif

Chapman PS, Kelly DF, Archer J, Brockman DJ, Neiger R. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 307-10.

Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000; 136: 763-9.

Cho KD, Kang JH, Chang D, Na KJ, Yang MP. Efficacy of low- and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 91-8.

Chu PS, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Trilostane with hydrocortisone in treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 117-21.

Clemente M, De Andres PJ, Arenas C, Melian C, Morales M, Perez-Alenza MD. Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or

trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Vet Rec 2007; 161: 805-9.

Cleophas TJ, Zwinderman AF, Cleophas TF. Testing reproductivity. In: Statistics applied to clinical trials, 3 edn Dordrecht, NL: Springer 2006: 307-10.

Cosgrove LL, Parkin T, Ramsey IK (2014) Comparison of Four Monitoring Methods for Trilostane Treatment of Canine Hyperadrenocorticism. In: 24th ECVIM-CA Congress, 2014 Mainz, Germany. 450

Cronbach L. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika 1951; 16: 297-334.

Cronbach LJ, Meehl PE. Construct validity in psychological tests. Psychological Bulletin 1955; 52: 281-302.

Dawson J, Doll H, Fitzpatrick R, Jenkinson C, Carr AJ. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. Bmj 2010; 340: c186.

de Gier J, Wolthers CH, Galac S, Okkens AC, Kooistra HS. Effects of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor trilostane on luteal progesterone production in the dog. Theriogenology 2011; 75: 1271-9.

Dechra (2012) Vetoryl Produktinformation. Ed Products AG-DV

Del Rey A, Chrousos G, Besedovsky H (2008) The Hypothalamus-pituitary-adrenal Axis. Elsevier. 394

Denniston AK, Kyte D, Calvert M, Burr JM. An introduction to patient-reported outcome measures in ophthalmic research. Eye (Lond) 2014; 28: 637-45.

Dewis P, Anderson DC, Bu'lock DE, Earnshaw R, Kelly WF. Experience with trilostane in the treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 533-40.

Dunn KJ, Herrtage ME, Dunn JK. Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 1995; 137: 161-5.

Eckstein N, Haas B, Hass MD, Pfeifer V. Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 122.

Favrot C, Linek M, Mueller R, Zini E. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Dermatol* 2010; 21: 63-9.

Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238: 1441-51.

Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess* 1998; 2: i-iv, 1-74.

Fleiss JL, Cohen J. Equivalence of Weighted Kappa and Intraclass Correlation Coefficient as Measures of Reliability. *Educational and Psychological Measurement* 1973; 33: 613-9.

Fracassi F, Corradini S, Floriano D, Boari A, Aste G, Pietra M, Bergamini PF, Dondi F. Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Vet Rec* 2015; 176: 49.

Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health* 2007; 10 Suppl 2: S94-s105.

Galac S, Buijtels JJ, Kooistra HS. Urinary corticoid: creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. J Vet Intern Med 2009; 23: 1214-9.

Galac S, Buijtels JJ, Mol JA, Kooistra HS. Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. Vet J 2010; 183: 75-80.

Glöckner S (2015) Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik, Laborparametern und Ergebnissen des Adrenokortikotropen-Hormon-Stimulationstests bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus unter Therapie mit Trilostan. In: Tierärztliche Fakultät. LMU München, München

Griebisch C, Lehnert C, Williams GJ, Failing K, Neiger R. Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Journal of Veterinary Internal Medicine 2014; 28: 160-5.

Griffing GT, Melby JC. Reversal of diuretic-induced secondary hyperaldosteronism and hypokalemia by trilostane, an inhibitor of adrenal steroidogenesis. Metabolism: Clinical & Experimental 1989; 38: 353-6.

Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 1993; 118: 622-9.

Helm JR, McLauchlan G, Boden LA, Frowde PE, Collings AJ, Tebb AJ, Elwood CM, Herrtage ME, Parkin TD, Ramsey IK. A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. Journal of Veterinary Internal Medicine 2011; 25: 251-60.

Hjelm-Bjorkman AK, Kapatkin AS, Rita HJ. Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. Am J Vet Res 2011; 72: 601-7.

Ingle JN, Krook JE, Schaid DJ, Everson LK, Mailliard JA, Long HJ, McCormack GW. Evaluation of trilostane plus hydrocortisone in women with metastatic breast cancer and prior hormonal therapy exposure. *American Journal of Clinical Oncology* 1990; 13: 93-7.

Jenkin G, Thorburn GD. Inhibition of progesterone secretion by a 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor in late pregnant sheep. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 136-42.

Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Benson TJ, Evans R. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 291-7.

Jungmann E, Althoff PH, Balzer-Kuna S, Magnet W, Rottmann-Kuhnke U, Sprey R, Schwedes U, Usadel KH, Schoffling K. The inhibiting effect of trilostane on testosterone synthesis. Hormonal and morphologic alterations induced by subchronic trilostane treatment in rats and healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1983; 33: 754-6.

Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res* 2010; 68: 319-23.

Komanicky P, Spark RF, Melby JC. Treatment of Cushing's syndrome with trilostane (WIN 24,540), an inhibitor of adrenal steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1042-51.

Landy FJ. Stamp collecting versus science: Validation as hypothesis testing. *American Psychologist* 1986; 41: 1183-92.

le Roux PA, Tregoning SK, Zinn PM, van der Spuy ZM. Inhibition of progesterone secretion with trilostane for mid-trimester termination of pregnancy: randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 1483-9.

Leonard RCF, Bundred N, Canney P. Meta analysis of Trilostane (Modrenal) advanced post-menopausal breast cancer evaluated by prior exposure to anti-oestrogen treatments. European Journal of Cancer Supplements 2003; 1 47.

Malouitre SD, Barker S, Puddefoot JR, Jalili J, Glover HR, Vinson GP. Regulation of hepatic steroid receptors and enzymes by the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor trilostane. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 101: 97-105.

Mantis P, Lamb CR, Witt AL, Neiger R. Changes in ultrasonographic appearance of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. Vet Radiol Ultrasound 2003; 44: 682-5.

Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2: 198-208; quiz, 1 p following 30.

McGowan CM, Neiger R. Efficacy of trilostane for the treatment of equine Cushing's syndrome. Equine Vet J 2003; 35: 414-8.

Mellett Keith AM, Bruyette D, Stanley S. Trilostane therapy for treatment of spontaneous hyperadrenocorticism in cats: 15 cases (2004-2012). J Vet Intern Med 2013; 27: 1471-7.

Nakada T, Kazama T, Koike H, Yoshikawa M, Ishikawa S, Katayama T. Primary aldosteronism treated by trilostane (3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor). Urology 1985; 25: 207-14.

Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Vet Rec 2002; 150: 799-804.

Neiger RHK (2001) 24 hour cortisol values in dogs with hyperadrenocorticism on trilostane. Proceed British Small Animal Vet Assoc Congress. Birmingham. 549

Niessen SJ, Powney S, Guitian J, Niessen AP, Pion PD, Shaw JA, Church DB. Evaluation of a quality-of-life tool for cats with diabetes mellitus. J Vet Intern Med 2010; 24: 1098-105.

Niessen SJ, Powney S, Guitian J, Niessen AP, Pion PD, Shaw JA, Church DB. Evaluation of a quality-of-life tool for dogs with diabetes mellitus. J Vet Intern Med 2012; 26: 953-61.

Noli C, Minafo G, Galzerano M. Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: development and validation of a questionnaire. Vet Dermatol 2011; 22: 335-43.

Nomura K, Demura H, Horiba N, Shizume K. Long-term treatment of idiopathic hyperaldosteronism using trilostane. Acta Endocrinologica 1986; 113: 104-10.

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol 2007; 18: 78-86.

Potts GO, Creange JE, Hardomg HR, Schane HP. Trilostane, an orally active inhibitor of steroid biosynthesis. Steroids 1978; 32: 257-67.

Puddefoot JR, Barker S, Glover HR, Malouitre SD, Vinson GP. Non-competitive steroid inhibition of oestrogen receptor functions. Int J Cancer 2002; 101: 17-22.

Puddefoot JR, Barker S, Vinson GP. Trilostane in advanced breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2006; 7: 2413-9.

Ramsey IK, Richardson J, Lenard Z, Tebb AJ, Irwin PJ. Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane. Aust Vet J 2008; 86: 491-5.

Ramsey IK. Trilostane in dogs. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice 2010; 40: 269-83.

Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl N, Wenger M, Lutz H, Perren A, Pospischil A. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. Vet Rec 2007; 160: 219-24.

Rockar RA, Drobotz KS, Shofer FS. Development Of A Scoring System For The Veterinary Trauma Patient. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 1994; 4: 77-83.

Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. Am J Vet Res 2002; 63: 506-12.

Russcher H, Smit P, van Rossum EF, van den Akker EL, Brinkmann AO, de Heide LJ, de Jong FH, Koper JW, Lamberts SW. Strategies for the characterization of disorders in cortisol sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 694-701.

Schott HC, 2nd. Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. Vet Clin North Am Equine Pract 2002; 18: 237-70.

Selectavet (2014) Vetoryl 10mg

Semple CG, Beastall GH, Gray CE, Thomson JA. Trilostane in the management of Cushing's syndrome. Acta Endocrinol (Copenh) 1983; 102: 107-10.

Sieber-Ruckstuhl NS, Boretti FS, Wenger M, Maser-Gluth C, Reusch CE. Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Domest Anim Endocrinol* 2006; 31: 63-75.

Smith GT. On Construct Validity: Issues of Method and Measurement. *Psychological Assessment* 2005; 17: 396-408.

Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL. Health status measures: strategies and analytic methods for assessing change scores. *Phys Ther* 1996; 76: 1109-23.

Streiner DL, Norman GR (1991) *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. Oxford University Press

Streiner DL, Norman GR (1995) *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*, 2 edn. Oxford University Press, New York

Thomas JL, Mack VL, Glow JA, Moshkelani D, Terrell JR, Bucholtz KM. Structure/function of the inhibition of human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 by trilostane. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 111: 66-73.

Tueni E, Devleeschouwer N, Leclercq G, Nijs M, Coune A, Vermeulen A, Paridaens R. Endocrine effects of Trilostane: in vitro and in vivo studies. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology* 1987; 23: 1461-7.

Valentin SY, Cortright CC, Nelson RW, Pressler BM, Rosenberg D, Moore GE, Scott-Moncrieff JC. Clinical findings, diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 481-7.

van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3279-86.

van Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Intra- and interindividual variation in urine osmolality and urine specific gravity in healthy pet dogs of various ages. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 30-5.

Vaughan MA, Feldman EC, Hoar BR, Nelson RW. Evaluation of twice-daily, low-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1321-8.

Vaz S, Falkmer T, Passmore AE, Parsons R, Andreou P. The case for using the repeatability coefficient when calculating test-retest reliability. *PLoS One* 2013; 8: e73990.

Vermeer H, Hendriks-Stegeman BI, van den Brink CE, van der Saag PT, van der Burg B, van Buul-Offers SC, Jansen M. A novel specific bioassay for the determination of glucocorticoid bioavailability in human serum. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 49-55.

Walton MB, Cowderoy E, Lascelles D, Innes JF. Evaluation of construct and criterion validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PLoS One* 2013; 8: e58125.

Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, van Aken MO, Pivonello R, Stalla G, Lamberts SW, Glusman JE. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 623-30.

Westen D, Rosenthal R. Quantifying construct validity: Two simple measures. *Journal of Personality and Social Psychology* 2003; 84: 608-18.

Williams CJ, Barley V, Blackledge G, Hutcheon A, Kaye S, Smith D, Keen C, Webster DJ, Rowland C, Tyrrell C. Multicenter study of trilostane: a new hormonal agent in advanced postmenopausal breast cancer. Cancer Treat Rep 1987; 71: 1197-201.

Winterberg B, Vetter W, Groth H, Greminger P, Vetter H. Primary aldosteronism: treatment with trilostane. Cardiology 1985; 72 Suppl 1: 117-21.

Wiseman-Orr ML, Scott EM, Reid J, Nolan AM. Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life. Am J Vet Res 2006; 67: 1826-36.

IX. ANHANG

1. Fragebogen unter Trilostan-Therapie



Medizinische Kleintierklinik
Veterinärstraße 13
80539 München
Tel: (089) - 2180 - 2650
Fax: (089) - 2180 - 6240

**Fragebogen für Besitzer, deren Hunde unter
Hyperadrenokortizismus (Cushing-Syndrom) leiden**

Dieser Fragebogen wird anonym ausgewertet. Ihre Angaben werden vertraulich behandelt.

*So wie Ihr Hund leiden auch viele andere Hunde unter Hyperadrenokortizismus.
Um in Zukunft die Therapie von Hunden, die an Hyperadrenokortizismus erkrankt sind,
besser überwachen zu können, wird im Rahmen einer Doktorarbeit dieser Fragebogen
ausgewertet.
Wenn Sie diesen Fragebogen sorgfältig ausfüllen, helfen Sie Ihrem und vielen anderen
Hunden, die Therapie besser an die individuellen Bedürfnisse der erkrankten Hunde
anzupassen.*

Bitte nehmen Sie sich 5 Minuten Zeit diesen Fragebogen auszufüllen.

Bitte kreuzen Sie zutreffende Aussagen an oder tragen Sie Ihre Antwort mit einem Kreuz
in die dafür vorgegebenen Linien ein.

Dieser Fragebogen enthält zur studieninternen Validierung einige Fragen doppelt, bitte
haben Sie Verständnis und beantworten die Fragen dennoch ein zweites Mal.

Bei Unklarheiten oder wenn Sie Hilfe im Ausfüllen des Fragebogens benötigen, dann
wenden Sie sich bitte an ihre/n behandelnde/n Tierärztin/Tierarzt.

Teil I: Allgemeine Angaben

Heutiges Datum: _____

Besitzerdaten:

Name, Vorname: _____

Email-Adresse: _____

Haustierarzt _____

Patientendaten:

Name des Hundes: _____

Gewicht _____ kg

Teil II: Management der Krankheit

Welche Dosis/wie viele Kapseln Trilostan (Vetoryl®) geben Sie Ihrem Hund?

 1 mal täglich _____ Kapseln mit jeweils _____ mg um _____ Uhr 2 mal täglich

morgens: _____ Kapseln mit jeweils _____ mg um _____ Uhr

abends: _____ Kapseln mit jeweils _____ mg um _____ Uhr

Teil III: Nebenwirkungen

Zeigt Ihr Hund momentan Erbrechen? nein ja, seit ____ Tagen

- wenn ja...** Wie oft erbricht Ihr Hund?
- war nur einmalig
 - mehrmals täglich
 - einmal täglich
 - einmal pro Woche
 - einmal pro Monat

Zeigt Ihr Hund momentan Durchfall? nein ja, seit ____ Tagen

- wenn ja...** Wie oft setzt Ihr Hund Durchfall ab?
- weniger als 2mal pro Tag
 - 2-3mal pro Tag
 - 4-5mal pro Tag
 - über 5mal pro Tag

Der Kot ist...

- fest und normal geformt
- weich, aber noch geformt
- breiig
- wässrig
- mit Blutbeimengungen
- mit Schleimbeimengungen
- sonstiges, _____

Ist Ihr Hund momentan apathisch? nein ja, seit ____ Tagen

Ist die Futtermittelaufnahme Ihres Hundes momentan vermindert? nein ja, seit ____ Tagen

Teil IV: Einschätzung des Gesundheitszustandes in den letzten 24 Stunden

Bitte geben Sie an, inwieweit die folgenden Aussagen für Ihren Hund zutreffend sind.

	gar nicht 5	kaum 4	etwas 3	ziemlich 2	Sehr 1
Mein Hund trinkt zu viel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Hund setzt zu viel Urin ab.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Hund ist ständig hungrig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte zeichnen Sie auf der Linie mit einem Kreuz ein, inwieweit die folgenden Aussagen für Ihren Hund zutreffend sind.

	X normal	gesteigert X
Die Trinkmenge meines Hundes ist	_____	_____
Die Urinmenge meines Hundes ist	_____	_____
Der Appetit meines Hundes ist	_____	_____

Teil V: Therapieerfolg

Bitte zeichnen Sie auf der Linie mit einem Kreuz ein, inwieweit die folgende Aussage für Ihren Hund zutreffend ist.

	X gut	schlecht X
Das Gesamtergebnis der Therapie ist	_____	

	gar nicht	kaum	etwas	ziemlich	Sehr
Ich bin mit der Wirksamkeit von Vetoryl® bei meinem Hund zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hier ist Platz für Ihre Bemerkungen:

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit genommen haben, diesen Fragebogen auszufüllen!

2. Untersuchungsbogen

Untersuchungsbogen für Patienten mit Hyperadrenokortizismus

Datum _____

Allgemein

Veteranummer Besitzer: _____ Name Besitzer: _____
 Veteranummer Patient: _____ Name Patient: _____

Ursache des Hyperadrenokortizismus: ACTH-abhängig
 ACTH-unabhängig
 nicht bekannt

Datum Diagnosestellung / Therapiebeginn mit Trilostan: _____
 Derzeitige Dosis: _____ mg _____ täglich
 Diese Dosis wird verabreicht seit: _____
 Zeitpunkt der letzten Gabe von Trilostan: _____ morgens / abends
 Zeitpunkt des ACTH-Stimulations-Tests nach Trilostan-Gabe: _____ nach 4 - 6 h

Wie würden Sie den Patienten einordnen? eher unkontrollierter Hyperadrenokortizismus
 eher gut eingestellter Hyperadrenokortizismus
 eher Richtung Addison
 zusätzliche Erkrankung, die die Symptome beeinflusst

Letzte bakteriologische Urinuntersuchung (Datum): _____

Bakteriologische Urinuntersuchung bei heutigem Besuch veranlasst? ja nein
 (notwendig alle 6 Monate)

Klinische Untersuchung

	sehr schlecht	schlecht	eher schlecht	gut	sehr gut
Allgemeinbefinden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pflegezustand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verhalten _____
 Ernährungszustand _____

Hängebauch vorhanden? ja nein
 Stammfettsucht vorhanden? ja nein

Gewicht: _____ kg

BMI (bodymassindex): _____ Bewertung nach 9 Punkte-Schema

Temperatur: _____ °C

Schleimhäute: _____

Kapilläre Füllungszeit: _____ sec

Atemfrequenz: _____ / min

Herzfrequenz: _____ / min
 Auskultation Herz: _____
 Auskultation Lunge: _____
 Palpation Abdomen: _____
 Blutdruck: _____ HDO-Technik

Klinischer Eindruck insgesamt	Sehr gut eingestellt	Gut eingestellt	Eher schlecht eingestellt	Schlecht eingestellt	Sehr schlecht eingestellt
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wurden Veränderungen an Haut und Haarkleid festgestellt? ja nein

Wenn ja, welche?

Andere Auffälligkeiten, die in Verbindung mit dem Hyperadrenokortizismus gesehen werden:

Zusätzlich wurden folgende Erkrankungen festgestellt:

Art der Erkrankung:

Wann aufgetreten?

Diagnostik / Behandlung:

Ist diese Erkrankung gut kontrolliert?

- Ja
 Nein

Es treten folgende Probleme oder Symptome auf:

Zusätzlich wurden weitere Untersuchungen durchgeführt:

X. DANKSAGUNG

Großer Dank gilt Frau Professor Katrin Hartmann, die mir ermöglichte, als Doktorandin an der Medizinischen Kleintierklinik zu arbeiten und diese Dissertation zu verfassen.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Professor Ralf Müller für seine schnelle und unkomplizierte Hilfe bei allen Problemen und seine freundliche Betreuung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Astrid Wehner für die außerordentlich engagierte und kompetente Betreuung, ihre große Geduld, ihre Zuversicht und ihre unermüdliche Unterstützung. Sie war mir eine großartige Betreuerin, sowohl für die Durchführung der Doktorarbeit als auch für meine Zeit an der Medizinischen Kleintierklinik.

Ein großes Dankeschön geht an meine Patienten und ihre Besitzer für die geduldige Teilnahme an dieser Studie.

Ich danke allen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik, die mir durch die Bereitstellung ihrer Hunde für die Kontrollgruppe und bei der Durchführung der Untersuchungen sehr geholfen haben. Ein besonderes Dankeschön gilt hier Matthias Mayr für seine außerordentliche Hilfsbereitschaft.

Vielen Dank an die Gesellschaft zur Förderung kynologischer Forschung e.V. für die finanzielle Unterstützung.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dr. Sophie Glöckner, deren Vorarbeit diese Doktorarbeit möglich gemacht hat.

Ein besonderes Dankeschön gilt Camilla Zehetbauer für ihren moralischen Beistand und ihr großartiges Lektorat.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie für die ausdauernde, großzügige und liebevolle Unterstützung bedanken, ohne die nichts von alledem möglich gewesen wäre.

Ich danke Michael für seine Liebe, sein Verständnis und seine Geduld. Dafür, dass er mir immer für mich da war und mir Mut machte.