

## Fallbericht Trilostane- Nebenwirkungen

Cora Straube, Cornelia Tomalik

### In Kürze

Die Behandlung eines hypophysären Cushings (Hyperadrenokortizismus) mit Trilostane ist zurzeit die Therapie der Wahl. Die Nebenwirkungen erscheinen jedoch vielfältiger als bisher in der Literatur beschrieben. Die Therapie der Nebenwirkungen erfolgte in diesem Fall symptomatisch und konstitutionsstärkend mit allopathischen und alternativmedizinischen Verfahren.

### Vorbericht

Eine 11jährige Australierterrierhündin wurde in unserer Klinik mit hochgradiger Anämie und Apathie vorgestellt. Das Tier stand aufgrund eines hypophysären Cushings seit 1 1/2 Jahren unter 60mg/ 6kg Trilostane. Nach Therapiebeginn wurden weitere 3 Überprüfungen mittels ACTH- Stimulationstest durchgeführt. Die Dosis wurde nicht nochmals genauer angepasst. Seit 8 Wochen verschlechterte sich mittlerweile das Allgemeinbefinden des Tieres ständig. Der bis dahin behandelnde Tierarzt veranlasste eine Bluttransfusion nachdem das Hämoglobin (3,91 mmol/l) und der Hämatokrit (15%) stark vermindert waren. Eine Knochenmarkspunktion brachte laut Auskunft der Besitzer keine eindeutige Diagnose. Weiterhin war eine Leukozytose (12,5 G/l) feststellbar. Einen Tag nach der Transfusion wurde das Tier in unserer Klinik vorgestellt.

### Krankheitsverlauf, Blutergebnisse und Behandlungen

Die Hündin befand sich in einem schlechten Allgemeinzustand, war apathisch, inappetent und anämisch. Das äußere Erscheinungsbild der Hündin gab zu diesem Zeitpunkt keinen Hinweis mehr auf einen Cushing. Ebenso hatten sich die Futter- und Wasseraufnahme unter Trilostane normalisiert. Die sonographische Untersuchung des Abdomens ergab keine pathologischen Befunde. Beide Nebennieren waren unauffällig. Daraufhin wurden noch einige Blutparameter bestimmt.

07.09.2005

Differentialblutbild		klinisch-chem. Parameter	
neutrophile stabkernige Granulozyten	6 %	ALT	98,5 U/l
neutrophile segmentkernige Granulozyten	68 %	Harnstoff	44,6 mmol/l
Lymphozyten	20 %	Kreatinin	88,4 umol/l
Eosinophile Granulozyten	2 %	Hämoglobin	6,03 mmol/l
Monozyten	4 %	Bilirubin	18,1 umol/l

Bei der Beurteilung des Blutausstriches fielen eine hochgradige Anisozytose und eine mittelgradige Poikilozytose auf.

Gesamtleukozyten: 9,8 G/l

Kalium: 3,4 mmol/l

Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Bluttransfusion wurde vom Einsatz diverser allopathischer Medikamente abgesehen. Den Besitzern legten wir eine Umstellung der Fütterung von Fertigfutter auf selbst gekochte Diät nahe. Außerdem wurde Trilostane abgesetzt, da wir darin den Grund der gestörten Erythropoese sahen. Eine homöopathische Diagnose wurde gestellt. Das Tier wurde mit Thuja D4 therapiert.

Fünf Tage später hatte sich das Allgemeinbefinden stabilisiert. Eine geringgradige Anämie war feststellbar. Eisen und Vitamin ADE 300 wurden einmalig injiziert.

*19.09.2005*

Hämoglobin 4,01 mmol/l

Bei der allgemeinen Untersuchung waren wieder anämische Schleimhäute und eine wieder vermehrte Apathie feststellbar. Ansonsten war die Hündin noch in der Lage spazieren zu gehen. Die homöopathische Therapie wurde fortgesetzt.

Am 27.09.2005 wurde die Hündin erneut vorstellig wegen einer Umfangsvermehrung am Abdomen cranial der rechten Flanke. Der Inhalt der Umfangsvermehrung konnte als seröse Gewebsflüssigkeit identifiziert werden, die durch Extravasation entstanden war. Im Blutausschlag waren überwiegend leere Erythrozyten und eine demzufolge hochgradige hypochrome Anämie festzustellen.

Es wurde ein Anabolikum i.m. injiziert mit der Vereinbarung bei weiterer Verschlechterung des Allgemeinzustandes eine weitere Bluttransfusion durchzuführen.

*30.09.2005*

Hämoglobin <3,10 mmol/l

Es erfolgte eine Bluttransfusion von 50 ml Vollblut bei einem Körpergewicht der Hündin von 6 kg.

*19.10.2005*

Hämoglobin 4,63 mmol/l

Bilirubin 22,6 umol/l

Gesamtleukozyten 35,2 G/l

Bei der Kontrolluntersuchung war eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens feststellbar. Der Puls war kräftig und die Schleimhäute nur noch geringgradig anämisch. Die Leukozytose wurde mittels Akupunktur (3E-, Ma- und Lu-Meridiane) in Kombination mit einer erneuten Thuja D4 Gabe, sowie einer Ubichinon- und Ney Geront Injektion therapiert.

*02.12.2005*

Hämoglobin 5,23 mmol/l

Bilirubin 20,0 umol/l

Gesamtleukozyten 9,7 G/l

Das Allgemeinbefinden hatte sich weiter stabilisiert. Eine Anämie war nicht mehr feststellbar. Die Hündin war wieder so fröhlich wie schon seit über einem dreiviertel Jahr nicht mehr.

17.02.2006

Das Allgemeinbefinden der Hündin ist sehr gut. Futter- und Wasseraufnahme sind normal. Das Fell ist glänzend. Das Körpergewicht beträgt 7 kg. Die Schleimhautfarbe der Konjunktiven ist rosa mit leichtem Grauschimmer.

Differentialblutbild		klinisch-chem. Parameter	
neutrophile stabkernige Granulozyten	10 %	ALT	89,2 U/l
neutrophile segmentkernige Granulozyten	34 %	Harnstoff	6,75 mmol/l
Lymphozyten	50 %	Kreatinin	81,6 umol/l
Eosinophile Granulozyten	2 %	Hämoglobin	5,77 mmol/l
Monozyten	4 %	Bilirubin	17,0 umol/l

Gesamtleukozyten: 8,8 G/l

Im Blutausschlag konnten keine abnormalen Befunde der Erythrozyten mehr erhoben werden.

## Diagnose

Es handelte sich hier höchstwahrscheinlich um einen Erythropoetinmangel infolge einer wenigstens partiellen Nephrotoxizität, welche durch die Trilostane-Gabe hervorgerufen wurde. Laut Herstellerangabe soll eine Dosis von 6-12 mg pro kg KGW einmal täglich morgens verabreicht werden. Somit bekam das Tier die fast höchste empfohlene Dosis. Die beschriebenen Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall, Schwäche und Anorexie, die auf einen möglichen Hypoadrenokortizismus oder Nebennierennekrose hinweisen, waren bei dieser Hündin nicht zu beobachten. Die Niere war allerdings weder sonographisch noch blutchemisch auffällig. Ein möglicher Erythropoetinmangel kann zu den Symptomen dieser Hündin führen, wenn dieses Enzym produzierende Zellen zerstört wurden.

In verschiedenen Literaturangaben werden eine Erythrotoxizität oder eine Knochenmarksdepression nicht beschrieben.

Die mediane Überlebensdauer beträgt ca. 500-600 Tage, was unserer Patientin in etwa entspricht.

Ein CT wurde bisher nicht durchgeführt, was zu einem früheren Zeitpunkt sicherlich interessant gewesen wäre, da in 80-85% der Fälle ein Hypophysentumor zugrunde liegt. Dabei haben aber nach heutigen Vermutungen nur 50% eine Wachstumstendenz.

## Diskussion

Als wichtigste Maßnahme sehen wir das Absetzen von Trilostane bei Auftreten von Nebenwirkungen an, da dieses wie auch viele andere Medikamente eine mehr oder minder toxische Wirkung auf den Organismus hat. Die Bluttransfusionen dienen ausschließlich der Überbrückung der Regenerationszeit die das Tier brauchte, um wieder die lebenswichtige Blutbildung beginnen zu können. Das Anabolikum wurde eingesetzt um diesen Vorgang zu beschleunigen. Das Homöopathische Mittel wurde nach ausführlicher Repertorisation gefunden und der Hündin bei Bedarf verabreicht. Es dient ausschließlich als Konstitutionsmittel um die gesamte Stoffwechselsituation günstig zu beeinflussen und einem erneuten Auftreten eines Cushing entgegenzuwirken. Eine ausschließlich alternativmedizinische Therapie des Cushing

erfolgte in unserer Klinik bei bisher 13 Hunden, welche alle Überlebenszeiten zwischen 2-5 Jahren aufwiesen und damit keine schlechteren Ergebnisse erzielten als allopathisch übliche Medikamente. Die offensichtlichen Ergebnisse einer Trilostane- Therapie, insbesondere die Zunahme der Hautdicke, das Fellwachstum, das Wasser- und Futteraufnahmeverhalten sind besonders für die Besitzer sehr eindrucksvoll. Das Problem ist für die Besitzer dann das relativ schnelle Eintreten einer Verschlechterung und meistens auch der Tod des Tieres wenn das „Wundermedikament“ scheinbar plötzlich versagt. Diesen Zusammenbruch des Organismus infolge einer Intoxikation sollte man möglichst vermeiden, indem man die Dosis und vor allem die Medikationsintervalle an das jeweilige Tier korrekt anpasst. Nach einer genauen Abklärung mittels CT kann man diejenigen Patienten herausfiltern, die Hypophysentumore ohne Wachstumstendenz aufweisen. Das sind unserer Meinung nach die Tiere, bei denen Trilostane in Intervallen eingesetzt werden könnte, bzw. nach vielleicht nur einem Jahr Therapiezeit auch abgesetzt werden könnte. Falls die Symptome des Cushing wieder auftreten hat man außerdem jederzeit wieder die Möglichkeit, die unterbrochene Therapie wieder fortzusetzen. Somit ermöglicht man dem Körper eine Ruhe- und Regenerationsphase, was die Überlebenszeit deutlich verlängern sollte. Auf jeden Fall ist ein Absetzen von Trilostane beim Einsetzen von Nebenwirkungen angezeigt, da dies als ein Hilferuf des Organismus gegen die zugeführten Toxine ist. Als Dosis sollte die am niedrigsten wirksame gefunden werden, die man an der klinischen Entwicklung der Erkrankung oder mittels ACTH- Stimulationstests anhand des Cortisolspiegels (1-2ug/dl) festmachen kann.

### **Therapiemöglichkeiten**

1. Trilostane 6-12 mg/kg KGW
2. Mitotane 25-50 mg/kg alle 7 Tage
3. Ketokonazol (obsolet)
4. Homöopathisch über Repertorisation des Similimums als Konstitutionsmittel
5. phytotherapeutische und/ oder organische Präparate
6. Diätetische Änderungen
7. Akupunktur als Begleittherapie zu jedem oben genannten Verfahren und zur Reduktion von Nebenwirkungen sowie Steigerung der Toxinausschwemmung allopathischer Medikamente über Niere, Leber und Lunge
8. Chirurgie: einseitige oder beidseitige Adrenalektomie
9. Strahlentherapie bei Hypophysentumoren

### **Fazit**

Die Möglichkeiten der Therapie eines Cushing- Syndroms sind vielfältig. Eine genaue Diagnose sollte bei jedem o.g. therapeutischen Verfahren gestellt werden. Danach steht es im Ermessen und vor allem der Erfahrung des Tierarztes und im Wunsch der Besitzer mit welcher Methode der Patient behandelt werden soll. Unsere Australien Terrier Hündin konnte durch einen Wechsel der Therapiemethode vor dem sicheren Exitus bewahrt werden. Alternativmedizinische Verfahren stärken das Immunsystem der Tiere, fördern den Stoffwechsel und die Ausscheidung. Für die Anfangstherapie ist Trilostane eine gute Möglichkeit, die Symptome des Cushing bzw. die Tumorzellen in Nebenniere und Hypophyse zu reduzieren. Nach spätestens einem Jahr sollte die Trilostane- Therapie für wenigstens 3 Monate ausgesetzt werden oder

besser noch durch eine adäquate alternative Therapie ersetzt werden, um die Überlebensdauer der Patienten zu verlängern. Wir sehen auch ein späteres wieder Einsetzen der Trilostane- Therapie als unproblematisch an. Seit fast vier Monaten erfreut sich die Australien Terrier Hündin unter alternativmedizinischer Behandlung bester Gesundheit.

#### Literaturverzeichnis

1. M. Bär, G. Pfeiffer, B. Rakow, A.-L. Seyfried, A. Westerhuis (2002) Arzneimittellehre der Tierhomöopathie, Aude Sapere Med. Fachbuchverlag, Karlsbad
2. W. Boericke (2004) Homöopathische Mittel und ihre Wirkungen, Grundlagen und Praxis Wissenschaftlicher Autorenverlag Leer, 8. überarb. Auflage
3. Labor Laupeneck, Modrenal, <http://www.vetpharm.unizh.ch/TAK/00000000/K0002-XX.HTM>
4. R. Neiger, C. Lehnert (2004) Behandlung des Hyperadrenokortizismus (Cushing- Syndrom) beim Hund mit Trilostane, Tierärztl. Prax. Kleintiere 4
5. I. Ramsey (2005) Hyperadrenokortizismus beim Kleintier, Waltham Focus 15 (3), 2-4
6. C. Reusch (2005) Diagnose und Behandlung von Hyperadrenokortizismus, 8. Tagung der Dt. Gesellschaft für Veterinärdermatologie
7. F. Schroyens (2005) Synthesis Repertorium Homöopathicum syntheticum, Hahnemann Institut, Edition 9.1, Greifenberg

#### Autoren:

Cora Straube und Cornelia Tomalik  
Tierklinik Dr. Ernst Straube  
Anton Günther Weg 13

09496 Marienberg