

Equines Cushing Syndrom – Wirkungen einer Langzeittherapie mit Pergolid

Michaela C. Pongratz¹, Claudia Graubner² und Meret Wehrli Eser¹

Departement für Pferde, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich¹ und Pferdeklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern²

Zusammenfassung

Pergolid wird häufig bei der Behandlung von Pferden mit Equinem Cushing Syndrom (ECS) eingesetzt. Es gibt wenig detaillierte Studien über Langzeiteffekte einer Pergolid-Therapie bei ECS-Patienten. Das Ziel dieser Studie war es, die Langzeitwirkung einer Pergolidtherapie aufgrund eines Besitzerfragebogens bei Pferden mit ECS in der Schweiz zu beschreiben. Es wurden 38 Fragebogen ausgewertet. Bei diesen 38 Pferden wurde zwischen 1999 und 2009 an den Vetsuisse-Fakultäten Zürich und Bern ein ECS diagnostiziert und sie wurden mindestens 1 Monat lang mit Pergolid (Permax®, Lilly SA, Genf) therapiert. Die Diagnose ECS wurde anhand von Anamnese und klinischer Symptomatik gestellt und in 37 Fällen mittels Dexamethason-Suppressionstest (DST) und/oder Bestimmung der ACTH-Plasmakonzentration bestätigt. Die Symptome vor Therapiebeginn wurden erhoben und die Auswirkungen der Therapie durch Besitzerbefragung mittels Fragebogen ermittelt. Die statistische Datenanalyse erfolgte durch einen McNemar-Test. Die untersuchten Pferde waren 22 (13-36) Jahre alt [MW (Min-Max)]. Die Population beinhaltete 22 Warmblutpferde, 11 Kleinpferde und 5 Ponys, darunter 14 Stuten, 23 Wallache und 1 Hengst. Symptome waren Hirsutismus (33/9) [(Anzahl betroffener Pferde vor Behandlung; Anzahl nach Behandlung)], Hyperhidrose (24; 7), Leistungsschwäche (21/3), Apathie (22/3), Polyurie/Polydipsie (15/5), Muskelatrophie (19/11), Abmagerung (13/4), Hufrehe (15/3), Ataxie (11/3), Hautinfektionen (10/4), Bronchitis (4/2) und Konjunktivitis (6/2). Die Pergolid-Dosierung betrug 1-2 µg/kg p.o. q24h bei einer Behandlungsdauer von 13.8 (1-38) Monaten. Nach 2 bis 4 Wochen zeigte die Mehrheit der Pferde laut Besitzern ein Ansprechen auf die Therapie. Vierunddreißig der 38 Besitzer (79%) waren mit der Behandlung zufrieden. Nebenwirkungen traten selten auf (n=11; Anorexie, Apathie, Durchfall) und waren vorübergehend und leichtgradig. Zum Zeitpunkt der Studie waren 10 Tiere verstorben oder euthanasiert worden (rezidivierende Hufrehe, Kolik, Fraktur, Nutzungsminderung). Die Überlebensdauer dieser Tiere nach Behandlungsbeginn betrug 7,9 (1-22) Monate. Die Resultate zeigen, dass die Behandlung mit Pergolid aufgrund der Beurteilung durch die Besitzer bei fast allen Pferden in dieser Studie zu einer Verbesserung der klinischen Symptome führt. Mit der verwendeten Dosierung sind Nebenwirkungen selten und von geringer klinischer Bedeutung. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Verabreichung von Pergolid bei ECS-Patienten, basierend auf den Resultaten dieser Studie, empfohlen werden kann.

Schlüsselwörter: Pferd, Equines Cushing Syndrom, Hypophysenadenom, Pergolid, Fragebogen

Equine Cushing's Syndrome: Long-term effect of Pergolide therapy

Pergolide is the drug of choice for treatment of equine Cushing's syndrome (ECS). There are only few detailed studies describing the long-term effects of pergolide treatment in ECS patients. The goal of this study was to evaluate the long-term effects of a pergolide therapy in ECS patients in Switzerland by means of owners' survey using a questionnaire. Thirty-eight horses diagnosed with ECS between 1999 and 2009 at the Vetsuisse Faculties Zurich and Bern, respectively, and treated for at least 1 month with pergolide (Permax®, Lilly SA, Genf) were included in the study. Diagnosis of ECS was based on history and clinical signs; in 37 horses it was confirmed with a dexamethasone suppression test (DST) and/or measurement of plasma ACTH concentration. The clinical signs before treatment were characterised and the effect of therapy was determined by interrogating the horse owners using a questionnaire. Statistical analysis of the data was performed using a McNemar's test. The examined horses were 22 (13-36) years old [mean (min-max)]. The population contained 22 warmblood horses, 11 cobs and 5 ponies, including 14 mares, 23 geldings and 1 stallion. Clinical signs were hirsutism (33/9) [(number of affected horses before treatment; number after treatment)], hyperhidrosis (24/7), poor performance (21/3), lethargy (22/3), polyuria/polydipsia (15/5), muscle wasting (19/11), weight loss (13/4), laminitis (15/3), ataxia (11/3), skin infections (10/4), bronchitis (4/2) and conjunctivitis (6/2). The dosage of pergolide was 1-2 µg/kg p.o. SID and the duration of treatment was 13.8 (1-38) months. According to the owners, horses responded to treatment within 2 to 4 weeks after initiation of therapy. Thirty-four of the 38 owners (79%) were satisfied with the treatment. Adverse effects were rarely observed (n=11) and if so, they were transient and mild (anorexia, lethargy, diarrhoea). At the time of the study, 10 horses had died or were euthanized (recurrent laminitis, colic, bone fracture, loss of use). The length of survival of these horses after start of treatment was 7.9 (1-22) months. The results indicate an improvement of the clinical signs after pergolide therapy in most of the patients when judged by the owners. At the dosage used here, adverse effects are rare and mostly clinically irrelevant. In conclusion, the administration of pergolide in ECS patients can be supported on the basis of the results in this study.

Keywords: horse, equine Cushing's syndrome, pituitary adenoma, pergolide, questionnaire

Einleitung

Das Equine Cushing Syndrom (ECS) ist eine häufige endokrine Störung beim Pferd, welche mit einer Hypertrophie und Entstehung von Adenomen der Pars intermedia der Hypophyse einhergeht. Im englischen Sprachraum wird diese Erkrank-

kung „Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID)“ genannt, um zu verdeutlichen, dass zwischen dem Equinen und dem Humanen Cushing Syndrom Unterschiede bestehen (Messer und Johnson 2007, Toribio 1998). Obwohl die Pathogenese der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt ist, scheint eine verminderte Produktion von Dopamin im Hypothalamus und

ein daraus resultierender Verlust der hemmenden Wirkung des Dopamins auf die Zellen der Pars intermedia diese Veränderungen hervorzurufen (Messer und Johnson 2007). Es wird vermehrt Proopiomelanocortin sezerniert und die Plasmakonzentration von Adrenocorticotropin (ACTH), Melanozyten-stimulierendem Hormon und beta-Endorphin ist erhöht (Dybdal 1997, Dybdal 1990, Schott 2003, Sojka 2009, Toribio 1998). Betroffen sind vor allem ältere Pferde und Ponys. Erkrankte Tiere zeigen typischerweise ein übermäßig langes und gelocktes Haarkleid (Hirsutismus). Im Frühstadium tritt ein verspäteter oder unvollständiger Haarwechsel auf. Weitere Symptome sind übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrose), Polydipsie und Polyurie, Abmagerung, Muskelatrophie, Pendelabdomen, supraorbitales Fettpolster, Polyphagie und Leistungsschwäche. Als Begleiterkrankung treten häufig Hufrehe und chronische Infektionen auf (Schott 2002, Van der Kolk 2004).

Die Diagnose eines ECS kann anhand der typischen klinischen Symptome und mit Hilfe verschiedener Tests gestellt werden. Der Overnight-Dexamethason-Suppressionstest (DST) ist einfach durchzuführen und aussagekräftig (Dybdal et al. 1994, McCue 2002, Miesner 2003, Sojka 2009). Alternativ kann die ACTH-Plasmakonzentration bestimmt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass hier aufgrund der geringen Stabilität des ACTH im Hinblick auf eine größtmögliche diagnostische Aussagekraft die Proben mindestens eisgekühlt versandt werden sollten (Brüns 2001, Schott 2002, Sommer 2003). Neuere Untersuchungen zeigen außerdem, dass auch jahreszeitliche und zirkadiane Schwankungen der ACTH-Plasmakonzentration und dem DST beachtet werden müssen (Beech et al. 2009, Donaldson et al. 2005).

Bei der Behandlung des Equinen Cushing Syndroms, wird häufig Pergolid eingesetzt. Pergolid ist ein synthetisches Ergotderivat, ein Dopaminagonist mit einer hohen Affinität für den Rezeptor D2 und einer langen Wirkungszeit (Donaldson et al. 2002, Levy 1999). Die Wirksamkeit von Pergolid wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (Beech 1994, Donaldson et al. 2002, Munoz et al. 1996, Oertel et al. 2006, Perkins et al. 2002, Ranner 2001, Schott 2001, Watson 1998). Mit der empfohlenen initialen Dosierung von 1 µg/kg/Tg (0.5 mg/Tg für 500 kg) werden kaum Nebenwirkungen beobachtet (Beech 1999, Peters 1995, Schott 2001, Watson 1998). Bei ungenügendem Behandlungserfolg kann das Tier nach 4-8 Wochen mit einer erneuten ACTH-Bestimmung oder einem DST (McCue 2002, Messer und Johnson 2007) reevaluiert werden (McCue 2002) und eine allfällige Dosierungserhöhung in Schritten von 0.5 µg/kg/Tg (0.25 mg/Tg für 500 kg) und bis maximal 10 µg/kg/Tg (5 mg/Tg für 500kg) vorgenommen werden (McCue 2002). Nebenwirkungen können bei abruptem Absetzen des Medikamentes auftreten (Orsini 2007, Schott 2002, Schott 2003). Cyproheptadin, ein Serotonin-Antagonist und Antihistaminikum, wird ebenfalls zur Behandlung von ECS eingesetzt. Verschiedene Studien (Beech 1994, Donaldson et al. 2002, Ranner 2001, Schott 2001, Schott 2002, Toribio 1998) haben aber gezeigt, dass Cyproheptadin, im Vergleich zu Pergolid eine geringere therapeutische Wirkung zeigt.

Ziel dieser Arbeit war es, in einer Studie anhand eines Besitzerfragebogens die Langzeitwirkung einer Pergolidtherapie bei ECS Patienten in der Schweiz zu beschreiben.

Material und Methoden

In die Untersuchung wurden 38 Pferde einbezogen. Die Diagnose ECS wurde bei diesen Patienten in den Jahren 1999 bis 2009 gestellt. Die Therapiedauer mit Pergolid (Permax® 1-2 µg/kg KGW p.o. q24h) betrug mindestens einen Monat. ECS wurde aufgrund der Anamnese und der klinischen Symptome diagnostiziert und bei 37/38 Pferden mittels eines DST und/oder der erhöhten Baseline-Plasmakonzentration des endogenen ACTHs bestätigt. Für den Dexamethason-Suppressionstest wurde Dexamethason (Dexadreson®, Veterinara AG, Zürich) in einer Dosierung von 40 µg/kg KGW i.m. verabreicht. Lag die Plasmacortisolkonzentration 19 Stunden nach Dexamethasonverabreichung über dem Grenzwert von 1 µg/dl (28 nmol/l) galt die Diagnose ECS als bestätigt (Dybdal et al. 1994, Feige et al. 2000, Froin 1998, McCue 2002). Die ACTH-Plasmakonzentration wurde als erhöht betrachtet, wenn sie bei Pferden über 50 pg/ml und bei Ponys über 30 pg/ml lag (Covetil 1996, Covetil et al. 1996).

Grundlage der Datensammlung war die Befragung der Pferdebesitzer mittels eines standardisierten Fragebogens (Kirchhoff et al. 2003, Mayer 2004). Das Ziel der Untersuchung wurde in einem Begleitschreiben erläutert. Ein Großteil der Fragen enthielt vorgegebene Antworten, deren Zutreffen bzw. Verneinen durch Ankreuzen entsprechender Felder markiert werden konnte. Teilweise wurde zusätzlich ein Textfeld für weitere Antworten und Kommentare eingefügt. Falls mehrere Antworten möglich waren, wurde dies im Fragetext entsprechend erwähnt. Die Begriffe „Hirsutismus“, „Hyperhidrose“, „Muskelatrophie“ und „Supraorbitales Fettpolster“ wurden mit Abbildungen erläutert. Die Vielzahl von einander ausschließenden Antworten sowie Fragen zum gleichen Sachverhalt, aber in unterschiedlichem Kontext, sollten die Validität der Antworten abschätzbar machen. Gefragt wurde nach Alter, Rasse und Geschlecht der Tiere. Zudem sollten die Besitzer die vor Therapie erhobenen Krankheitsanzeichen, die Dauer der Erkrankung vor Behandlung und die Art des diagnostischen Tests angeben. Therapiebeginn und angewandte Dosierung waren weitere Punkte der Befragung. Zeitpunkt und Art der Veränderung der klinischen Symptome, allfällige Nebenwirkungen und Dauer der Therapie wurden festgehalten. Abschließend wurden noch Fragen zur Nutzung, Überlebensdauer, Haltung und Fütterung der Pferde gestellt.

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Proportionen der Pferde mit und ohne jeweilige Symptome vor und nach Therapie bestimmt und mit dem McNemar-Test für gepaarte Proportionen verglichen (QuickCalcs, GraphPad Software, <http://www.graphpad.com/quickcalcs/McNemar1.cfm>). Die Geschlechtsverteilung (männliche Tiere, weibliche Tiere) der Studienpopulation wurde mittels Chi-Quadrat Test mit Yates Korrektur mit der Geschlechtsverteilung in der Patientenpopulation der Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät Zürich der Jahre 2004 bis 2009 verglichen (QuickCalcs, GraphPad Software, <http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>). Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$.

Ergebnisse

Die Rücklaufquote der Fragebogen betrug bei den persönlich angeschriebenen Pferdebesitzern 77% und bei den praktizie-

renden Tierärzten, die je drei Fragebögen erhielten, 8%. Die Population umfasste 14 Stuten, 23 Wallache und 1 Hengst, wovon 22 Warmblutpferde, 11 Kleinpferde und 5 Ponys waren. Die Geschlechtsverteilung (männliche Tiere, weibliche Tiere) unterschied sich nicht signifikant von der Verteilung in der gesamten Patientenpopulation der Pferdeklinik Zürich der Jahre 2004-2009 ($p = 0.823$). Das Alter der Pferde belief sich auf 22 (13-36) Jahre [MW (Minimum-Maximum)].

Die Diagnosestellung erfolgte in 19/38 Fällen an den Vetsuisse-Fakultäten (17/38 an der Universität Zürich, 2/38 an der Universität Bern) und in 19/38 Fällen durch den Privattierarzt. In 20/38 Fällen wurde eine Messung der ACTH-Plasmakonzentration und in 13/38 Fällen ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt, in 4/38 Fällen wurden beide Tests durchgeführt. Bei einem Pferd wurde die Diagnose lediglich aufgrund der klinischen Symptome gestellt. Die meisten Besitzer begannen mit der Behandlung unmittelbar nachdem die Diagnose gestellt worden war (26/38). In wenigen Fällen wurde die Therapie nach Ablauf 1 Woche (9/38) eingeleitet. Einmal wurde nach einem Monat, einmal nach Absetzen eines Fohlens und einmal nach 2 Jahren mit der Verabreichung von Pergolid begonnen.

Bei den meisten Patienten bestand die Krankheit seit 1-5 Jahren (16/38). Zwölf Pferde waren weniger als 1 Jahr und 5 Pferde länger als 6 Jahre erkrankt. In fünf Fällen konnte diese Frage nicht beantwortet werden. Die Mehrheit der Besitzer beurteilten die Symptomatik vor der Behandlung als progressiv (24/38), bei fünf Pferden war keine Progressivität erkennbar (5/38) und neun Besitzer konnten diesen Punkt nicht beurteilen. Spontane Verbesserungen der Symptome vor Behandlungsbeginn wurden bei keinem Pferd beobachtet.

Bereits nach 2-4 Wochen Behandlung konnte bei fast der Hälfte der Pferde (18/38) gemäß Besitzerangaben eine Veränderung der Symptome festgestellt werden. Bei 10 Tieren verbesserte sich die Symptomatik nach einer und bei 3 Tieren nach zwölf Wochen und 4 Tiere schienen keine Änderungen zu zeigen. Die restlichen 3 Besitzer konnten den Zustand entweder nicht beurteilen oder hatten die Frage nicht beantwortet. Hirsutismus wurde am häufigsten beobachtet (Tab. 1). Die Häufigkeit von Hirsutismus, Hyperhidrose, Leistungsschwäche, Apathie, Polydypsie/Polyurie, Muskelatrophie/Senkrücken, Abmagerung, Fettumverteilung (supraorbitale Fettpolster, Mähnenkamm, Pendelabdomen), Ataxie, Hautinfektionen und Hufrehe war nach Behandlung signifikant reduziert, während sich die restlichen beurteilten Symptome, hauptsächlich Begleitsymptome, nach Therapiebeginn nicht signifikant änderten (Tab. 1). Die Veränderung der Symptome begann bei den meisten Pferden nach 2-4 Wochen (19/38), bei anderen nach 1-2 Wochen (7/38) oder nach 8 Wochen (8/38), bei den restlichen 4 Pferden konnte diese Frage nicht ausgewertet werden.

Die Verbesserung der Begleiterkrankungen begann bei den meisten Pferden nach 2-4 Wochen (13/38), bei anderen nach 1-2 Wochen (7/38) oder nach 8 Wochen (6/38) und bei den restlichen 12 konnte die Frage nicht ausgewertet werden. Die Besitzer wurden spezifisch auch nach dem Auftreten und dem Verlauf einer Hufrehe befragt. Die Auswertung dieser Frage ergab, dass 12 Pferde seit Therapiebeginn keine Hufrehe mehr gezeigt hatten. Bei 3 Pferden waren die Episo-

Tab. 1 Häufigkeit der Symptome der ECS-Patienten vor und nach Behandlungsbeginn

Symptome	Vorher	Nach	p
Hirsutismus	33/38	9/38	0.0001
Hyperhidrose	24/38	7/38	0.0001
Leistungsschwäche	21/38	3/38	0.0001
Apathie	22/38	3/38	0.0001
PU/PD	15/38	5/38	0.0044
Muskelatrophie/ Senkrücken	19/38	11/3	0.0133
Abmagerung	13/38	4/38	0.0077
Fettumverteilung (supraorbitale Fettpolster, Mähnenkamm, Pendelabdomen)	14/38	3/38	0.0026
Synkope	3/38	0/38	0.2482
Polyphagie	3/38	0/38	0.2482
Ataxie	11/38	3/38	0.0133
Hufrehe	15/38	3/38	0.0015
Hautinfektionen	10/38	4/38	0.0412
Huf- und Huflederhautabszesse	4/38	1/38	0.2482
Bronchitis	4/38	2/38	0.4795
Sinusitis	3/38	2/38	1.0000
Gingivitis	4/38	2/38	0.4795
Alveolarperiostitis	3/38	2/38	1.0000
Wundheilungsstörungen	2/38	0/38	0.4795
Fruchtbarkeit	2/38	1/38	1.0000
Anhaltender Milchfluss	1/38	0/38	1.0000
Konjunktivitis	6/38	2/38	0.1336
Zystitis	1/38	0/38	1.0000
Headshaking	1/38	0/38	1.0000

den von Hufrehe gleichgeblieben bzw. sogar häufiger geworden. Pferde, die vor Therapiebeginn nie Hufrehesymptome gezeigt haben (23/38), litten auch nach Behandlungsbeginn nie an dieser Krankheit.

Potentielle Nebenwirkungen traten bei 11 Pferden auf. Diese traten immer kurzfristig und meist bei Therapiebeginn (4/38) auf. Bei wenigen Pferden wurden Nebenwirkungen zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet (1-2 Wochen (2/38); 2-4 Wochen (2/38); 8 Wochen (2/38)). Die häufigste beschriebene Nebenwirkung war Anorexie (6/38), gefolgt von Apathie (4/38), Durchfall (2/38), Kotwasser (1/38) und zeitweiligem aggressiven Verhalten gegenüber Artgenossen (1/38). Bis auf einen Fall, in welchem das Medikament von 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tg}$ auf 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tg}$ erniedrigt wurde, waren alle Nebenwirkungen selbstlimitierend bei gleichbleibender Dosierung.

Pergolid wurde meistens in einer Dosierung von 1 µg/kg KGW (23/38) verabreicht. 11 Tiere erhielten 2 µg/kg KGW (11/38) Pergolid und in 4 Fällen war die Dosierung nicht bekannt. Die Mehrheit der Patienten erhielt das Medikament einmal täglich jeweils morgens. In 13 Fällen wurde die Dosierung angepasst, eine Erhöhung fand in 9 Fällen und eine Erniedrigung in 4 Fällen statt. Die Tablette wurde den Pferden am häufigsten in einem Apfel (16/38) oder in einer Karotte (7/38) verfüttert oder im Kurzfutter (5/38), Brot (4/38), Apfelsmus (3/38), Banane (2/38), Mash (1/38) oder Birne (1/38) angeboten und in 5/38 Fällen wurde es in Wasser aufgelöst verabreicht.

Zusätzlich zum Pergolid wurde nur in zwei Fällen ein weiteres Medikament verabreicht (Phenylbutazon und Azetylsalizylsäure), vier Pferde erhielten alternative Zusätze (Spagyrikpräparate, Schüsslersalze) und ein Pferd wurde zusätzlich mit Akupunktur behandelt. In 5/38 Fällen erhielten die Pferde nach Diagnosestellung zusätzlich Mineralstoffe/Vitaminpräparate zugefüttert.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 13,8 (1-38) Monate. Zur Zeit der Datenerhebung erhielten 27/38 Patienten die Tabletten verabreicht. Von den 11 Tieren, welche die Tabletten nicht mehr erhielten, waren zehn verstorben. In einem Fall war nach erneuter Bestimmung des ACTHs das Pergolid nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten abgesetzt worden.

Zehn Tiere waren zum Studienzeitpunkt verstorben. Drei dieser 10 Pferde wurden wegen rezidivierender Hufrehe euthanasiert oder geschlachtet. Andere Gründe waren Nutzungseinschränkung (1/10), eine Fraktur (1/10), akute hochgradige Kolik (1/9) oder anhaltende Abmagerung (1/10). Zwei Tiere wurden tot zu Hause in der Box aufgefunden. Bei einem Patienten wurde keine Angabe bezüglich der Todesursache gemacht. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Behandlungsbeginn betrug in diesen Fällen 7,9 (1-22) Monate.

Sechzehn der noch lebenden 28 Pferde wurden zum Zeitpunkt der Befragung weiterhin genutzt. Eine Stute konnte seit Therapiebeginn wieder für die Zucht verwendet werden. Elf Tiere wurden als Weidepferde gehalten, wovon neun schon vorher Weidepferde waren und zwei erst 3 bzw. 17 Monate nach Therapiebeginn nicht mehr genutzt wurden. Gehalten wurden die meisten Tiere in einer Box mit Auslauf bzw. tagsüber auf der Weide bzw. auf dem Paddock in einer Gruppe und nachts wurden sie aufgestellt. Die meisten Besitzer verfütterten ihren Tieren Heu oder Haylage, Stroh, Gras, Mischfutter, Mineralstoffe, Äpfel und Karotten. Bei den meisten Pferden wurden die Zähne regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf korrigiert (27/28). Die Mehrheit der Patienten wurde regelmäßig geimpft (24/28) und entwurmt (28/28). Von den befragten 38 Besitzern waren 34 (90%) sehr zufrieden mit der Pergolidtherapie.

Diskussion

Aufgrund der hier durchgeführten Besitzerbefragung konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von Hirsutismus, Hyperhidrose, Leistungsschwäche, Apathie, Polydypsie/Polyurie,

Muskelatrophie/Senkkrücken, Abmagerung, Fettumverteilung (supraorbitale Fettpolster, Mähnenkamm, Pendelabdomen), Ataxie, Hautinfektionen und Hufrehe nach Behandlung mit Pergolid laut Besitzerangaben signifikant reduziert war. Die Mehrheit der Besitzer war sehr zufrieden mit dem Therapieerfolg.

Die Rücklaufquote der persönlich angeschriebenen Pferdebesitzer war mit 77% sehr hoch. Die Bereitschaft, für die Beantwortung eines Fragebogens Zeit aufzuwenden, liegt vermutlich am Interesse der Besitzer, dass neue Erkenntnisse auch für ihr eigenes Tier von Nutzen sein könnten. Im Gegensatz dazu war die Rücklaufquote bei den angeschriebenen Tierärzten mit 8% äußerst niedrig.

Die Studienpopulation beinhaltete, in Übereinstimmung mit der gesamten Patientenpopulation der Pferdeklinik in Zürich, mehr als die Hälfte Wallache (23/38). Einige Autoren vermuteten eine Geschlechtsprädisposition für weibliche Tiere (Heinrichs et al. 1990, Van der Kolk 2004). Heute wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Geschlechtsdispositionen für ECS besteht (McFarlane und Toribio 2010, Schott 2001, Schott 2002), was auch durch die vorliegende Studie bestätigt werden konnte.

Wie in anderen Studien (Coutel et al. 1996, Dybdal et al. 1994, Hillyer 1992, Schott 2001, Van der Kolk 1997, Van der Kolk 2004) waren auch in dieser Untersuchung mehrheitlich ältere Pferde [22 (13-36 Jahre)] an ECS erkrankt. Der jüngste Patient war allerdings erst 13 Jahre alt, was darauf hinweist, dass auch jüngere Pferde betroffen sein können (Brüns 2001, Donaldson et al. 2004, Sommer 2003). Die klinische Symptomatik entwickelte sich in 55% der Fälle laut Besitzer progressiv über mehrere Jahre, wobei berücksichtigt werden muss, dass gewisse Symptome im Frühstadium durch die Besitzer übersehen werden können und die Erkrankung erst dann scheinbar plötzlich erkannt wird, wenn deutlichere Symptome zum Vorschein treten.

Die klinische Verdachtsdiagnose wurde in den meisten Fällen durch eine Bestimmung der endogenen ACTH-Plasmakonzentration bestätigt, obwohl ein DST grundsätzlich die sensitivere Methode ist (Dybdal et al. 1994, McCue 2002, Miesner 2003, Sojka 2009). Vermutlich wurde diese Methode häufiger gewählt, weil dabei eine exogene Zuführung von Kortikosteroiden vermieden werden kann, was v.a. im Hinblick auf eine Hufrehe oft als Vorteil angesehen wird.

Als häufigstes klinisches Merkmal des ECS gilt aufgrund zahlreicher Publikationen der Hirsutismus (Dybdal et al. 1994, Schott 2001, Van der Kolk 1997). Auch in der vorliegenden Studie trat Hirsutismus bei 86% (33/38) der Tiere auf. Mit der Pergolidtherapie wiesen 72% (24/33) der behandelten Patienten eine Verbesserung in der Fellqualität und im Haarwechsel auf. Mehrere andere Studien (Donaldson et al. 2002, McCue 2002, McFarlane 2008, Perkins et al. 2002, Schott 2001) wiesen ebenfalls entsprechend gute Ergebnisse auf. Im Gegensatz zu Aussagen in früheren Publikationen (Beech 1994, Hillyer 1992) schien die Therapie in der vorliegenden Studie auch einen positiven Einfluss auf die Häufigkeit der Hufreheepisoden zu haben. Rund 40% (15/38) der Studientiere litten vor Behandlungsbeginn an Hufrehe. Von den betroffenen Pferden zeigten nach Therapie 80% (12/15)

keine Anzeichen mehr. Über ähnlich positive Resultate berichteten auch *Peters et al.* (1995) und *Donaldson et al.* (2002). Diese Studie beinhaltet Daten einer vergleichsweise großen Anzahl Patienten, die meist über längere Zeit mit Pergolid therapiert wurden. Im Vergleich dazu wurden in den Studien von *Perkins et al.* (2002), *Peters* (1995) und *Watson* (1998) eine kleinere Anzahl Tiere mit Pergolid behandelt, wobei ein ähnlicher Therapieerfolg wie in der vorliegenden Untersuchung festgestellt werden konnte. *Donaldson* (2002) und *Schott et al.* (2001) konnten zeigen, dass Pergolid im Vergleich mit Cyproheptadin eine bessere Wirkung hat. Auch in diesen Studien wurde eine große Anzahl Tiere über einen ähnlichen Zeitraum untersucht. Aber es fand keine Untersuchung im Bezug auf die Verbesserung der Symptome aus Sicht der Besitzer statt, wie es in dieser Studie durchgeführt wurde.

Pergolid wurde in dieser Studie in einer tiefen Dosierung (1-2 µg/kg), ähnlich wie *Peters* (1995) und *Schott* (2001), eingesetzt. Hingegen verwendeten *Donaldson et al.* (2002) und *Beech* (1994) durchschnittlich 3 µg/kg/d. Ein Besitzer setzte in unserer Studie nach 3 Monaten das Medikament ab, weil die erneute Bestimmung der endogenen Plasma-ACTH-Konzentration durch den Privattierarzt einen normalen Wert ergab. Das Pferd ist seither symptomlos (zuvor zeigte es Hirsutismus, Hyperhidrose, Fettumverteilungen, Apathie und Leistungsintoleranz). Bis heute wurden kaum Fälle beschrieben, in welchen Pferde die vormals veränderte Hypothalamus-Hypophysen-Funktion wieder zurückgewinnen und in den folgenden Jahren keine Symptome zeigen (*Douglas* 1999). Normalerweise bleibt die Erkrankung ECS ein Leben lang präsent und muss lebenslänglich therapiert werden (*Dybdal* 1997, *Levy* 1999). Die von den Besitzern beobachteten Symptome, die als Nebenwirkungen der Therapie eingestuft wurden, stimmen weitgehend mit jenen von *Beech* (1994), *Perkins et al.* (2002) und *Schott* (2001) beschriebenen überein. Diese Autoren stellen ebenfalls Anorexie, Apathie, Durchfall und leichte Kolik während der ersten Woche nach Behandlungsbeginn fest. Die Nebenwirkungen waren selbstlimitierend oder verschwanden nach Reduzierung der Dosis.

Mit dem verwendeten Fragebogen konnten viele Einzelheiten in Erfahrung gebracht werden, unter anderem bezüglich der genauen Symptome vor und nach der Behandlung, nach welcher Zeitspanne Besserungen ersichtlich waren, ob Nebenwirkungen auftraten, und falls ja welche und wie lange. Außerdem konnten Informationen über Haltung, Nutzung und Fütterung der Tiere gewonnen werden.

Das retrospektive Studiendesign, das Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe, die fehlende Verblindung und die subjektive Bewertung der Therapieeffekte durch die Besitzer sind limitierende Faktoren dieser Studie. Zur Objektivierung des zuletzt erwähnten Punktes hätte bei allen Pferden eine Re-Evaluation inklusive Wiederholung des DST und/oder der ACTH-Plasmakonzentrationsbestimmung gemacht werden können, wie sie unter anderem auch von *Messer und Johnson* (2007) empfohlen wird und in anderen Publikationen durchgeführt wurde (*Donaldson et al.* 2002, *Levy* 1999, *McCue* 2002, *Peters* 1995, *Schott* 2001, *Toribio* 1998, *Watson* 1998). Allerdings muss auch betont werden, dass einige der untersuchten Symptome, wie zum Beispiel Hirsutismus, Hyperhidrose oder Hufrehe, und deren Verbesserung auch durch Laien relativ eindeutig und objektiv zu erkennen sind und daher

aufgrund der deutlichen und statistisch signifikanten Unterschiede durchaus als reale Resultate betrachtet werden können. Das Ziel der Studie bestand im Wesentlichen darin, Informationen über die Einschätzung der Besitzer bezüglich der Wirksamkeit der Therapie und das Auftreten von Nebenwirkungen zu erhalten. Die Resultate weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Pergolid aufgrund der Beurteilung durch die Besitzer bei fast allen Pferden in dieser Studie zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptome führte. Mit der verwendeten Dosierung waren Nebenwirkungen von geringer klinischer Bedeutung.

Schlussfolgerung

Abschließend kann gesagt werden, dass aufgrund der Einschätzung durch die Besitzer der Gebrauch von Pergolid zur Therapie von ECS auch über längere Zeit indiziert ist, wobei eine angemessene, einschleichende und wirkungsabhängige Dosierung sowie eine Optimierung des Gesamtmanagements des Pferdes wichtig erscheint.

Danksagung

Die Autoren danken allen Pferdebesitzern, die sich die Zeit genommen haben, den Fragebogen durchzusehen und zu beantworten und allen Tierärzten, die die Fragebogen den entsprechenden Besitzern abgegeben haben. Im Weiteren sei C. Schwarzwald für die Durchsicht des Manuskriptes gedankt.

Literatur

- Beech J.* (1999) Diseases of the pituitary gland. *Equine Medicine and Surgery*. Colahan P. T., Merritt A. M., Moore J. N. und Mayhew I. G., Mosby 1951-1956
- Beech J.* (1994) Treatment of Hypophysial Adenomas. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 16, 921-923
- Beech J., Boston R. C., McFarlane D. und Lindborg S.* (2009) Evaluation of plasma ACTH, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and insulin concentrations during various photoperiods in clinically normal horses and ponies and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235, 715-22
- Brüns C.* (2001) Diagnose und Therapieverlauf des equinen Cushing-Syndroms - Rolle des endogenen ACTH. *Diss. Med. Vet.* Hannover
- Couetil L.* (1996) Clinical response and plasma adrenocorticotropin concentration in horses with equine Cushing's disease treated with cyproheptadine. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* 297-298
- Couetil L., Paradis M. R. und Knoll J.* (1996) Plasma adrenocorticotropin concentration in healthy horses and in horses with clinical signs of hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 10, 1-6
- Donaldson M. T., Jorgensen A. J. und Beech J.* (2004) Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224, 1123-1127
- Donaldson M. T., LaMonte B. H., Morresey P., Smith G. und Beech J.* (2002) Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *J. Vet. Intern. Med.* 16, 742-746
- Donaldson M. T., McDonnell S. M., Schanbacher B. J., Lamb S. V., McFarlane D. und Beech J.* (2005) Variation in plasma adrenocorticotropin hormone concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 217-222

- Douglas R. (1999) Circadian Cortisol Rhythmicity and Equine Cushing's-Like Disease. *J. Equine Vet. Sci.* 19, 684-753
- Dybdal N. (1997) Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). *Current Therapy in Equine Medicine*. Robinson N.E., W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA, 4, 499-501
- Dybdal N. O. (1990) Endocrine Disorders. *Large Animal Internal Medicine*. Smith B.P., The C.V. Mosby Company St. Louis, Missouri, 2, 1296-1300
- Dybdal N. O., Hargreaves K. M., Madigan J. E., Gribble D. H., Kennedy P. C. und Stabenfeldt G. H. (1994) Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204, 627-632
- Feige K., Eser M. W., Geissbuhler U., Balestra E. und Metzler K. (2000) [Clinical symptoms of and diagnostic possibilities for hypophyseal adenoma in horses]. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 142, 49-54
- Fraun H. R. (1998) Das equine Cushing-Syndrom. *Vet. Med. Labor 1-2*
- Heinrichs M., Baumgartner W. und Capen C. C. (1990) Immunocytochemical demonstration of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary adenomas of the pars intermedia in horses. *Vet. Pathol.* 27, 419-425
- Hillyer M. H. e.a. (1992) Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine Vet. Educ.* 4, 131-134
- Kirchhoff S., Kuhnt S., Lipp P. und Schlawin S. (2003) Der Fragebogen-Datenbasis, Konstruktion und Auswertung. Verlag Leske & Budrich, Opladen
- Levy M., Sojka J. und Janice E. (1999) Diagnosis and Treatment of Equine Cushing's Disease. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 21, 766-769
- Mayer H. (2004) Interview und schriftliche Befragung. Oldenburger Wissenschaftsverlag, München
- McFarlane D. und Toribio R. E. (2010) Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). *Equine Internal Medicine*. Reed S., Bayly W. M. und Sellon D. C., W. B. Saunders Co. Philadelphia, PA, 3, 1262-1270
- McCue P. M. (2002) Equine Cushing's disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 533-43, viii
- McFarlane D. und Holbrook T. C. (2008) Cytokine Dysregulation in Aged Horses and Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 436-442
- Messer N. T. und Johnson P. J. (2007) Evidence-based literature pertaining to thyroid dysfunction and Cushing's syndrome in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 23, 329-364
- Miesner T. J. (2003) Results of overnight dexamethasone suppression test repeated over time in horses suspected of having equine Cushing's disease. 21st Annual ACVIM Forum, Charlotte, NC
- Munoz M. C., Doreste F., Ferrer O., Gonzalez J. und Montoya J. A. (1996) Pergolide treatment for Cushing's syndrome in a horse. *Vet. Rec.* 139, 41-43
- Oertel W. H., Wolters E., Sampaio C., Gimenez-Roldan S., Bergamasco B., Dujardin M., Grosset D. G., Arnold G., Leenders K. L., Hundemer H. P., Lledo A., Wood A., Frewer P. und Schwarz J. (2006) Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPEP study. *Mov. Disord.* 21, 343-353
- Orsini J. A. (2007) Iatrogenic secondary hypoadrenocorticism in a horse with pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *Equine Vet. Educ.* 19, 81-87
- Perkins G. A., Lamb S., Erb H. N., Schanbacher B., Nydam D. V. und Divers T. J. (2002) Plasma adrenocorticotropin (ACTH) concentrations and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. *Equine Vet. J.* 34, 679-685
- Peters D. F. (1995) Low-Dose Pergolide Mesylate Treatment for Equine Hypophyseal Adenomas (Cushing's Syndrome). *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* 41, 154-155
- Ranner S. (2001) Vergleichende Betrachtungen zum equinen und caninen Cushing-Syndrom - Eine Literaturstudie mit Fallanalyse beim Pferd. *Diss. Med. Vet. München*
- Schott H. C. (2001) The Michigan Cushing's Project. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* 47, 22-24
- Schott H. C. (2002) Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 237-70
- Schott H. C. (2003) Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: Equine Cushing's Disease. *Current Therapy in Equine Medicine*. Robinson N.E., W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA, 5, 807-811
- Sojka J. (2009) Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Current Therapy in Equine Medicine*. Robinson N. E. und Sprayberry K. A., W. B. Saunders Co. Philadelphia, PA, 6, 732-735
- Sommer K. (2003) Das Equine Cushing-Syndrom: Entwicklung eines ACTH-Bioassays für die Ermittlung des biologisch-immunreaktiven Verhältnisses von endogenen ACTH in equinen Blutproben. *Diss. Med. Vet. Hannover*
- Toribio R. E. (1998) Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease). *Equine Internal Medicine*. Reed S. M., Bayly W. M. und Sellon D. C., W. B. Saunders Co. Philadelphia, PA, 2, 1327-1339
- Van der Kolk J. H. (1997) Equine Cushing's disease. *Equine Vet. Educ.* 9, 209-214
- Van der Kolk J. H. (2004) Evaluation of pituitary gland anatomy and histopathologic findings in clinically normal horses and horses and ponies with pituitary pars intermedia adenoma. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1701-1707
- Watson J. (1998) Equine Cushing's disease and the long-term treatment with oral pergolide mesylate. *Proc. Am. Coll. Vet. Int. Med.* 16, 710

Dr. med. vet. Meret Wehrli Eser, Dipl. ECEIM, FVH für Pferde
 Departement für Pferde
 Vetsuisse-Fakultät Zürich
 Winterthurerstrasse 260
 8057 Zürich
 Schweiz
 mwehrli@vetclinics.uzh.ch