

**VETORYL®**

Hypercortisolisme.
Verloren vitaliteit teruggevonden.




Dechra
Veterinary Products

Wat is hypercortisolisme bij de hond?

Hypercortisolisme, ook het **syndroom van Cushing** genoemd, is één van de meeste voorkomende endocrinologische aandoeningen bij de hond.

Het syndroom van Cushing kan zowel een iatrogene oorzaak hebben als spontaan optreden.

- Iatrogene gevallen zijn het resultaat van een langdurige toediening van exogene glucocorticoiden.
- Bij de spontane gevallen is er sprake van een chronische overproductie van glucocorticoiden door de bijnieren.

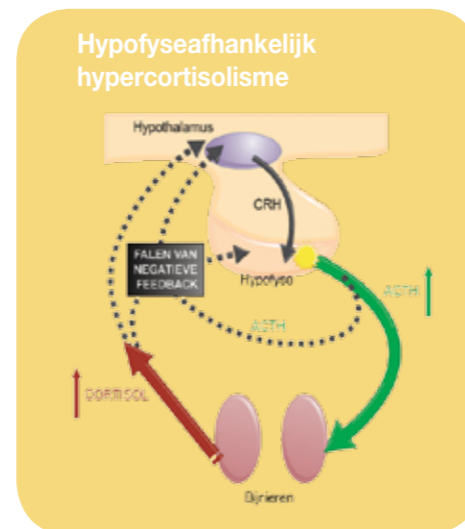
Langdurige blootstelling aan te hoge plasmaconcentraties van glucocorticoiden, vooral dan aan cortisol, kan aanleiding geven tot een groot aantal lichamelijke en biochemische veranderingen.

Verschillende types hypercortisolisme

Hypofyseafhankelijk hypercortisolisme

De meeste spontane gevallen van hypercortisolisme (80-85 %) worden veroorzaakt door een overmatige productie van ACTH door een hypofysetumor. In dit geval spreken we van **hypofyseafhankelijk hypercortisolisme**.

Dit leidt tot een bilaterale hyperplasie van de bijnieren en tot een verhoogde secretie van glucocorticoiden.

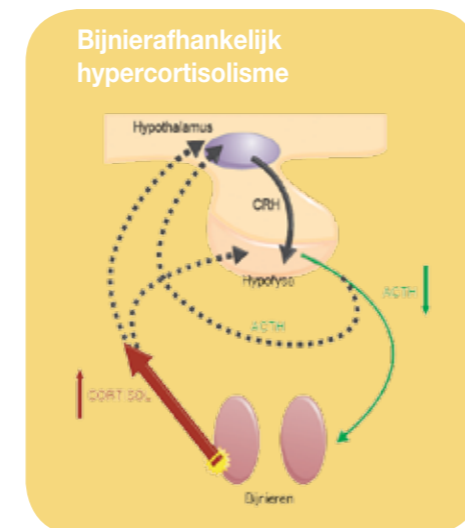


→ Positief effect
 - - - - - Negatief effect

Bijnierafhankelijk hypercortisolisme

De overige spontane gevallen van hypercortisolisme (15-20%) worden veroorzaakt door een autonoom adenoom of carcinoom van de bijnierschors die zorgt voor een verhoogde productie van glucocorticoiden. Hier spreken we dan van een **bijnierafhankelijk hypercortisolisme**.

De overproductie van cortisol leidt tot een onderdrukking van de ACTH-secretie door de hypofyse, met als gevolg atrofie van het niet-tumoraal bijnierschorsweefsel.



→ Positief effect
 - - - - - Negatief effect

Hoe omgaan met Cushing? Een 3-stappenplan



STAP 1 Diagnose

Ontdek de Cushing's beslissingsapp, die kan u helpen bij de diagnose van de ziekte van Cushing:
www.dechra.be/cushingsbeslissingsapp



Klinische symptomen

De symptomen van het syndroom van Cushing zijn vrij aspecifiek, dus op basis van de klinische symptomen is het moeilijk om de diagnose definitief vast te stellen, daarvoor zijn bijkomende endocriene testen nodig.

Tabel 1. Klinische verschijnselen van hypercortisolisme bij de hond¹.

Frequent	Minder frequent	Zeldzaam
Polydipsie	Lethargie	Thromboembolie
Polyurie	Hyperpigmentatie	Ruptuur van ligamenten
Polyfagie	Comedones	Fascialisparalyse
Hijgen	Dunne huid	Pseudomyotomie
Opgezet abdomen	Slecht teruggroeien van haren	Testiculaire atrofie
Endocriene alopecie	Urineverlies	Persisterende anoestrus
Hepatomegalie	Insuline resistente diabetes mellitus	
Spierzwakte		
Systemische hypertensie		

Tabel 2. Afwijkingen in laboratoriumonderzoek bij honden met hypercortisolisme¹.

Hematologie	Biochemie	Urine
Neutrofilie	Verhoogd alkalisch fosfatase (AF)	Laag soortelijk gewicht
Lymfopenie	Verhoogd alanine aminotransferase (ALT)	Proteinurie
Eosinopenie	Hypercholesterolemie	Urineweginfectie
Thrombocytose	Hypertriglyceridemie	
Milde erythrocytose	Hyperglycemie	

Uiteindelijk kan de hond overlijden aan de complicaties van een onbehandeld syndroom van Cushing, waaronder diabetes mellitus, systemische hypertensie, pancreatitis en een pulmonale trombo-embolie².

Het syndroom van Cushing zal echter in een veel vroeger stadium de **levenskwaliteit** van zowel de hond als zijn eigenaar aanzienlijk beïnvloeden.



© Dr. S. Galac
11 jaar oude Teckel met typische symptomen van hypercortisolisme



© Dr. S. Galac
10 jaar oude Boxer met typische symptomen van hypercortisolisme



Voor meer info over de diagnose van Cushing:
<https://www.dechra.be/campaigns/vetoryl-diagnosis>

Diagnose van spontaan hypercortisolisme bij de hond

Een consensusverklaring gepubliceerd in de "Journal of Veterinary Internal Medicine" in 2013 geeft de mening weer van specialisten met betrekking tot de diagnose van hypercortisolisme bij de hond, dit artikel kan geraadpleegd worden voor meer informatie¹.

Klinische presentatie: indicaties voor diagnostische testen

- Het vermoeden dat een hond het syndroom van Cushing zou hebben is gebaseerd op de anamnese, het klinisch onderzoek en het laboratoriumonderzoek. Endocriene testen worden best enkel uitgevoerd indien de klinische symptomen overeenkomen met het beeld van Cushing.
- De indicatie voor het uitvoeren van diagnostische testen voor hypercortisolisme is het voorkomen van één of meerdere van de symptomen uit tabel 1.
- Hoe meer van deze symptomen voorkomen, hoe meer het is aangewezen om verder te gaan met diagnostische testen.
- Indien de meer zeldzame symptomen eerst opgemerkt zijn, dan kunnen een grondige studie van de anamnese, klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek (tabel 2) vaak nog andere symptomen aan het licht brengen.
- Indien er geen enkele afwijking uit tabel 1 en 2 wordt vastgesteld, dan is het niet aangewezen om diagnostische testen te doen voor hypercortisolisme.
- Als er alleen afwijkingen worden vastgesteld bij laboratoriumonderzoek, zonder klinische symptomen, dan is dit geen goede reden om verder te gaan met diagnostische testen voor het syndroom van Cushing.

Endocriene testen

Geen enkele test voor de diagnose van hypercortisolisme is voor 100% accuraat. Maar bij elke test zal de **betrouwbaarheid wel toenemen** als de prevalentie van de ziekte in de populatie waarin men test toeneemt, dus door **enkel dieren te testen die klinische symptomen van Cushing vertonen**.

De diagnose van hypercortisolisme of Cushing berust op het aantonen van:

- 1) Een verhoogde cortisolproductie (echter testen van basaal cortisolniveau in het bloed is onvoldoende omwille van de schommelingen die optreden).
- 2) Een verminderde gevoeligheid van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as voor negatieve terugkoppeling door glucocorticoïden.

Elke endocriene test kan een (vals)negatief resultaat geven bij patiënten met Cushing. Indien een test negatief is, maar er is een sterk vermoeden van Cushing, dan wordt best een andere test uitgevoerd. Als meer dan één test negatief is, dan moet de mogelijkheid overwogen worden dat de hond niet aan Cushing lijdt. Maar de mogelijkheid bestaat ook dat de hond een (nog) milde vorm van Cushing vertoont en dat de testen daarom de diagnose nog niet bevestigen. Het is aan te raden de testen dan opnieuw uit te voeren na 3-6 maanden als de klinische symptomen duidelijker zijn.

Bevestigen van de diagnose

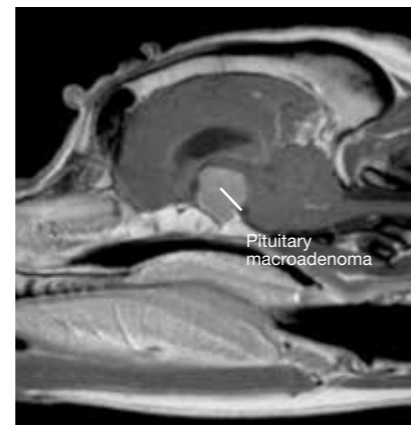
Er bestaan 3 diagnostische testen, elk met hun voor- en nadelen:

Test	Sensitiviteit en specificiteit	Bijkomende informatie
Lage-Dosis Dexamethasone Suppressietest	<ul style="list-style-type: none"> • Hoge sensitiviteit en matige specificiteit • Heel betrouwbaar bij negatieve resultaten en vals positieve resultaten kunnen voorkomen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lange test (8 uur) • In sommige gevallen kan men al een differentiatie maken tussen hypofyseafhankelijk of bijnierafhankelijk hypercortisolisme
Urine Cortisol Creatinine Ratio	<ul style="list-style-type: none"> • Hoogste sensitiviteit van alle testen en lage specificiteit • Heel betrouwbaar bij een negatief resultaat en vals positieve resultaten komen relatief vaak voor 	<ul style="list-style-type: none"> • Om vals positieve resultaten te vermijden, neemt men best de urinestalen thuis en minstens 2 dagen na een bezoek aan de dierenarts
ACTH Stimulatietest	<ul style="list-style-type: none"> • Hoogste specificiteit van de drie testen en heeft een lage sensitiviteit • Heel betrouwbaar bij een positief resultaat, maar vals negatieve resultaten komen relatief vaak voor 	<ul style="list-style-type: none"> • Relatief korte test (1 uur) • Heel nuttig bij de monitoring van de behandeling van patiënten met Cushing, maar minder vaak gebruikt voor de diagnose omwille van vals negatieve resultaten bij de aanwezigheid van bijnierschorstumoren • Test bij uitstek indien er een geschiedenis is van behandeling met exogene corticosteroiden

Differentiatie tussen de verschillende vormen

Het is nodig om de differentiatie te maken tussen een hypofyseafhankelijke en bijnierafhankelijke vorm van hypercortisolisme om een accurate prognose te kunnen geven en om alle mogelijke behandelingen met de eigenaar te kunnen bespreken.

Testen om de differentiatie tussen de twee vormen te kunnen maken zijn: meten van endogeen ACTH, de lage-dosis dexamethasone suppressietest en de hoge-dosis dexamethasone suppressietest (minder gebruikt) en verder ook echografie en andere beeldvorming zoals MRI en CT.

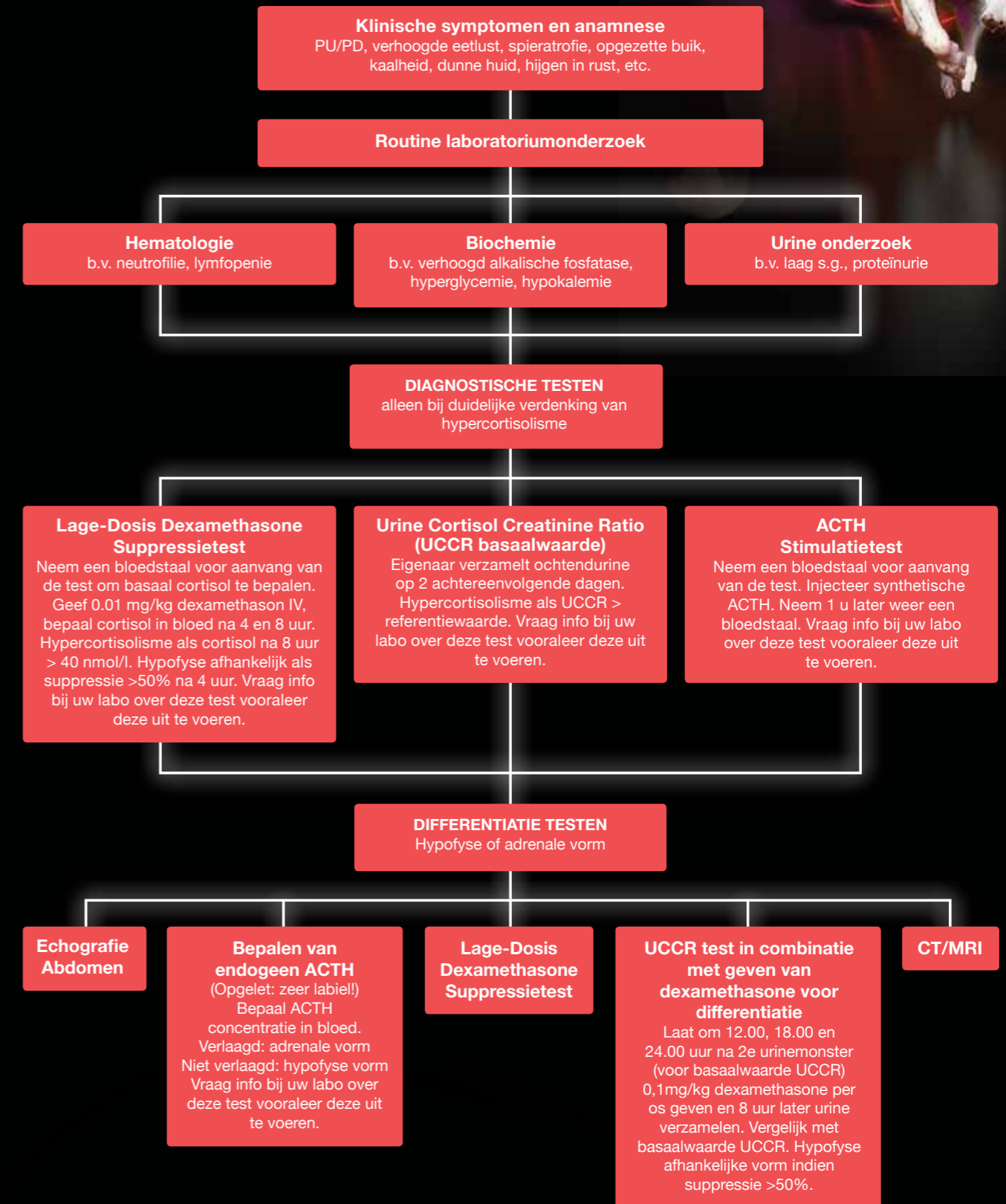


MRI beeld van een Boxer met een macroadenoom van de hypofyse (beeld: Ruth Dennis, The Animal Health Trust, UK)

Samenvatting diagnose

Om een goede diagnose te stellen van het syndroom van Cushing is bevestiging nodig door middel van één van de beschikbare endocriene testen in combinatie met een patiënt die duidelijk symptomen vertoont van het syndroom van Cushing.

Diagnose van het syndroom van Cushing



STAP 2

Behandeling



De behandeling van hypercortisolisme kan bestaan uit een chirurgische ingreep (adrenalectomie of hypofysectomie), bestraling of medicamenteuze behandeling. Maar aangezien de chirurgische ingrepen en de bestraling vaak heel complex zijn wordt meestal overgegaan tot medicamenteuze behandeling.

- Vetoryl® is het enige geregistreerde diergeneesmiddel voor de behandeling van hypofyseafhankelijk en bijnierafhankelijk hyperadrenocorticisme (het syndroom van Cushing).
- Vetoryl® bevat trilostane dat zorgt voor een selectieve en reversibele onderdrukking van het enzymstelsel 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, dat onder meer betrokken is bij de synthese van cortisol en aldosteron.
- In de aanbevolen dosering heeft Vetoryl® vooral een onderdrukkend effect op de synthese van glucocorticoïden, maar de behandelende dierenarts dient steeds rekening te houden met een remmende werking op de productie van aldosteron.³
- Vetoryl® zorgt voor een verlaging van de plasmaconcentratie van cortisol en dit leidt tot een vermindering van de typische klinische symptomen van de ziekte van Cushing.
- Er bestaan 5 sterktes van Vetoryl® namelijk 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg en 120 mg en dit steeds in doosjes van 30 capsules.

Praktische informatie bij de behandeling met Vetoryl®:

- Vetoryl® wordt éénmaal per dag toegediend, **samen met voedsel**.
- De startdosering voor de behandeling is ongeveer 2 mg/kg, afhankelijk van de beschikbare combinaties van capsules.
- Als de behandeling is gestart, dient de eigenaar het gedrag, de eetlust en het drinkgedrag van de hond nauwkeurig in de gaten te houden. Als blijkt dat de **hond ziek** wordt, dan dient de eigenaar de **behandeling stop te zetten en onmiddellijk contact met de dierenarts op te nemen**.
- De optimale dosis wordt bepaald op basis van de klinische respons van het individuele dier en verder ook op basis van de resultaten van het bloedonderzoek, zoals aanbevolen tijdens de monitoring.
- Als de symptomen gedurende een toedieningsinterval van 24 u niet voldoende onder controle zijn, dan kan men overwegen om de dosis Vetoryl® te verdelen over 2 toedieningen per dag, één 's morgens en één 's avonds.



STAP 3

Monitoring

- De optimale dosis wordt bepaald op basis van **klinische respons** van het individuele dier en verder ook op basis van de resultaten van het bloedonderzoek, zoals aanbevolen tijdens de monitoring.
- Bloednames worden gedaan voor zowel biochemisch onderzoek (inclusief elektrolyten) als voor de ACTH stimulatietest net voor de start van de behandeling en dan **10 dagen, 4 weken en 12 weken later en dan telkens elke 3 maand**. Ook na elke aanpassing van de dosis moeten deze bloedonderzoeken uitgevoerd worden op dezelfde momenten.
- Na toediening van Vetoryl® wordt de plasmaconcentratie van cortisol het meest onderdrukt na 3-8u. Daarom is het best om een ACTH stimulatietest uit te voeren 4-6 u na het toedienen van Vetoryl®. Dan krijgt men een beeld van het cortisolgehalte op het laagste niveau. Vraag steeds na bij de eigenaar of de hond ook op de dag van de bloedname net als anders Vetoryl® heeft ingenomen met voedsel.
- De Vetoryl® dosering wordt als optimaal beschouwd als de klinische symptomen van hypercortisolisme aanzienlijk zijn verminderd en als de post-ACTH plasmaconcentratie van cortisol tussen 50 en 200 nmol/l ligt.
- Ian Ramsay BVSc, PhD, DSAM, Dipl. ECVIM-CA, FHEA, MRCVS, Fererico Fracassi DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA en Nadja Sieber-Ruckstuhl PhD, Dr. med.vet, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA ontwikkelden samen een **alternatief monitoringsprotocol**; de **Pre-Vetoryl-Cortisol monitoring**. Hierbij wordt bloed genomen voor cortisolbepaling net voordat de hond normaal Vetoryl® zou krijgen. Aan de hand van het **klinisch beeld** en de pre-vetoryl-cortisolwaarde wordt dan bepaald welke de beste volgende stappen in de behandeling zijn. Zie **flowchart 'Pre-Vetoryl-Cortisol: een alternatief monitoringsprotocol'**.

Behandeling met Vetoryl®: wat zien we veranderen?

Controle na 10 dagen

Indien de dosering van Vetoryl® reeds goed aangepast is aan de patiënt dan kunnen eigenaren na 10 dagen al zien dat de hond minder drinkt en plast. Het dier zou ook al minder symptomen van polyfagie kunnen vertonen en kan ook minder hijgen. Het kan ook al opgemerkt worden dat de hond minder lethargisch is.

Controle na 12 weken

Indien men reeds de goede dosering voor de patiënt heeft gevonden is het nu mogelijk dat de opzetting van de buik al wat verminderd is, ook de spiertonus en de kracht van de hond kunnen al wat zijn toegenomen. Het is mogelijk dat er al wat teruggroei van haar kan vastgesteld worden.

Controle na 6 maanden

Indien men de juiste dosering voor de patiënt heeft gevonden dan zouden nu de meeste symptomen van Cushing sterk moeten zijn afgenomen.

Voor een optimale monitoring wordt controle aangeraden na opstart van de behandeling op 10 dagen, 4 weken, 12 weken en vervolgens om de 3 maanden.



Voor meer informatie over de behandeling en monitoring: <https://www.dechra.be/monitoring-and-treatment>



Wist u dat ... ?

- Vetoryl® altijd moet toegediend worden **met voedsel** omdat dit de absorptie van trilostane verbetert?
- Monitoring van patiënten op Vetoryl® heel belangrijk is omdat sommige patiënten na verloop van tijd een lagere dosis Vetoryl® nodig hebben?
- Vetoryl® ook moet toegediend worden (met voedsel) op de dag dat u monitort met een ACTH-stimulatietest? Het is namelijk belangrijk om op het piekmoment van de werking van trilostane de ACTH stimulatietest uit te voeren en dat op 4-6 u na het toedienen van Vetoryl®?
- Hypocortisolisme (of een Addison crisis) een mogelijke bijwerking is? Daarom is het belangrijk de eigenaar goed op de hoogte te brengen van mogelijke bijwerkingen zodat men onmiddellijk kan reageren indien nodig.
- **Pre-Vetoryl-Cortisol** een goed alternatief is voor de monitoring van patiënten op Vetoryl®?
- De **klinische respons** de belangrijkste factor is bij het bepalen van de optimale dosering?

Nutritionele ondersteuning van een Cushing patiënt

Het syndroom van Cushing vergt chirurgische of medicamenteuze behandeling. Maar in sommige gevallen en bij bepaalde complicaties kan het wel aan te raden zijn om een patiënt te ondersteunen op andere manieren, zoals met voeding.

De huid en vacht van de Cushing patiënt is er vaak heel erg aan toe, het vergt voldoende nutriënten om een herstel van de huid en de vacht te helpen bekomen. Daarom heeft Dechra SPECIFIC® CED Endocrine Support ontwikkeld, dit dieet is speciaal ontwikkeld om ondersteuning te bieden bij endocriene patiënten, zoals honden met Cushing, hypothyreoïdie of diabetes.

SPECIFIC® CED Endocrine Support bevat unieke hoge gehalten aan omega-3 vetzuren afkomstig uit visolie en andere essentiële nutriënten die ondersteuning bieden bij het herstel van de huid. De hoge concentraties aan omega-3 vetzuren en ook de toegevoegde beta-glucanen kunnen ook ondersteuning bieden aan het immuunsysteem dat bij deze patiënten vaak ook onder druk staat.



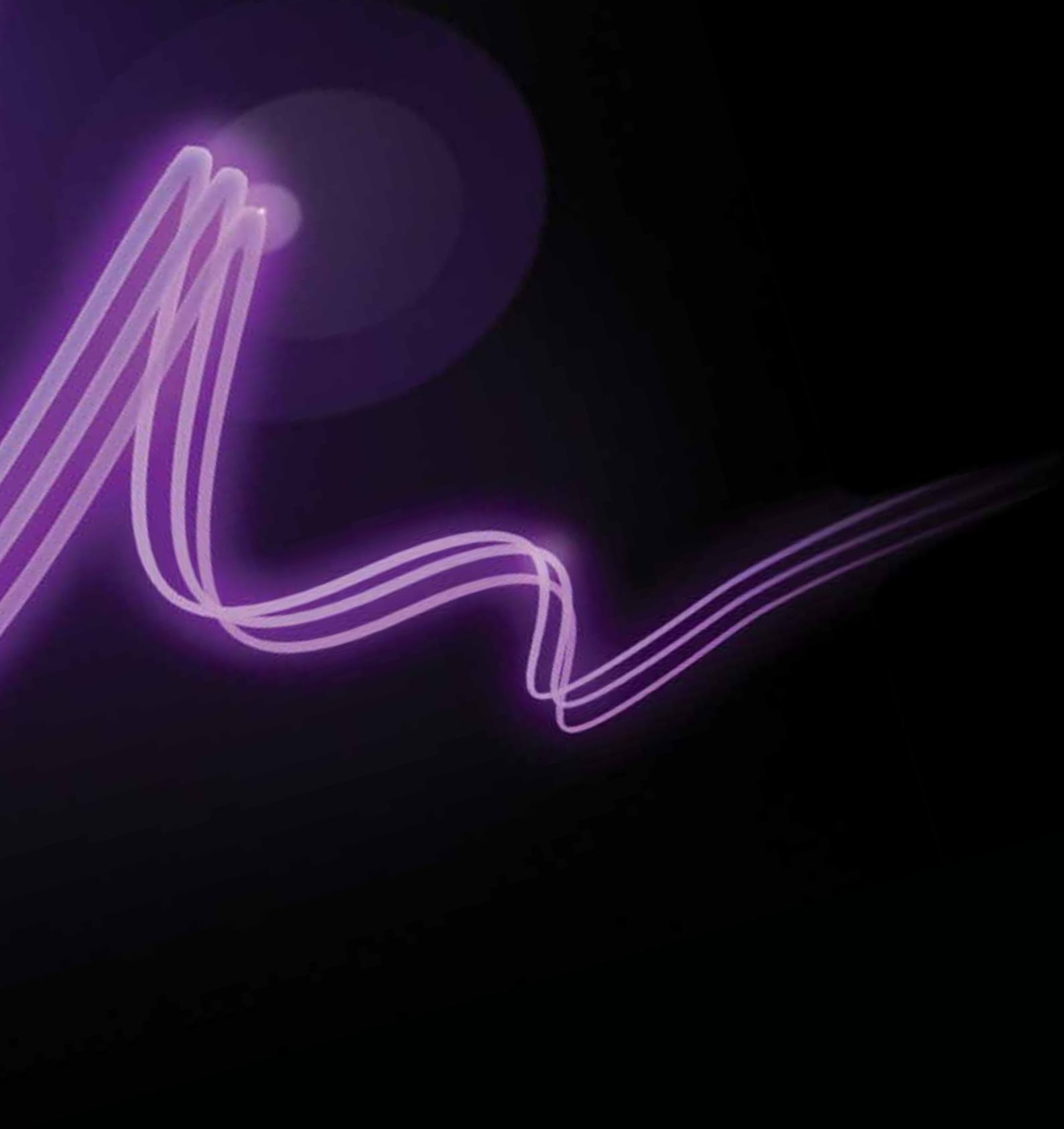
Vetoryl 5mg – 10mg – 30mg – 60mg – 120mg harde capsules voor honden **Werkzaam bestanddeel** Trilostane 5mg – 10mg – 30mg – 60mg – 120mg **Doeldiersoort** Hond. **Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort** Bij honden: Voor de behandeling van hypofyseafhankelijk en bijnerafhankelijk hyperadrenocorticisme (de ziekte en het syndroom van Cushing). **Contra-indicaties** Niet gebruiken bij dieren die lijden aan een primaire leveraandoening en/of nierinsufficiëntie. Niet gebruiken bij honden met een gewicht van minder dan 3 kg. Niet gebruiken bij bekende gevallen van overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de hulpstoffen. **Bijwerkingen** Een corticosteroidderivingsyndroom of hypocortisolisme moet onderscheiden worden van hypoadrenocorticisme door een evaluatie van de elektrolyten in het serum. Symptomen geassocieerd met iatrogeen hypoadrenocorticisme, inclusief zwakte, lethargie, anorexia, braken en diarree kunnen zich voordoen, vooral wanneer de monitoring niet adequaat is. De symptomen zijn doorgaans omkeerbaar binnen een wisselende periode na het stopzetten van de behandeling. Een acute crisis van de ziekte van Addison (collaps) kan zich ook voordoen. Lethargie, braken, diarree en anorexia zijn waargenomen bij honden behandeld met trilostane in afwezigheid van aangetoond hypoadrenocorticisme. Er zijn incidenteel geïsoleerde meldingen geweest van adrenale necrose bij behandelde honden, hetgeen kan resulteren in hypoadrenocorticisme. Een subklinische renale disfunctie kan onthuld worden door de behandeling met het diergeneesmiddel. De behandeling kan artritis onthullen wegens een daling van de concentraties van endogene corticosteroiden. Een beperkt aantal gevallen van plotselinge dood tijdens de behandeling zijn gemeld. Andere lichte, zeldzame bijwerkingen zijn ataxie, hypersalivatie, tympanie van de digestietractus, spiertremor en veranderingen van de huid. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: - Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en)) - Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren) - Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren) - Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren) - Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten). **Dosering en toedieningsweg** Voor oraal gebruik. De startdosering voor de behandeling is ongeveer 2 mg/kg, gebaseerd op beschikbare combinaties van capsulegroottes. Eenmaal daags met voeding toedienen. Bepaal de dosis naargelang de individuele

respons zoals vastgesteld door middel van de monitoring (zie hieronder). Indien een dosisverhoging nodig is, gebruik dan combinaties van capsules om de dosis, die één maal per dag wordt verstrekt, langzaam te verhogen. Een grote keuze aan capsules van verschillende sterktes maakt het mogelijk om een optimale dosering te vinden voor de individuele hond. Dien de laagst mogelijke dosering toe om klinische symptomen onder controle te houden. In het geval dat symptomen uiteindelijk niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden voor een periode van 24 uur tussen 2 doses, overweeg dan om de dagelijkse dosis te verhogen met maximaal 50% en om de dosis te verdelen in 2 gelijke toedieningen, één 's morgens en één 's avonds. Verdeel of open de capsules niet. Een klein aantal dieren kan beduidend hogere doses vereisen dan 10 mg per kg lichaamsgewicht per dag. In die situaties moet een adequate bijkomende monitoring worden geïmplementeerd. **Monitoring** Monsters moeten afgenomen worden voor biochemische analyse (inclusief elektrolyten) en een ACTH-stimulatietest moet uitgevoerd worden vóór de behandeling en dan na 10 dagen, 4 weken, 12 weken en vervolgens om de 3 maanden, na de initiële diagnose en na elke aanpassing van de dosering. Het is noodzakelijk dat de ACTH-stimulatietesten 4-6 uur na de toediening uitgevoerd worden om een juiste interpretatie van de resultaten mogelijk te maken. Toediening van dosis in de ochtend heeft de voorkeur, omdat dit uw dierenarts, 4-6 uur daarna, in staat stelt de monitoringstesten uit te voeren. Op elk van de genoemde tijdstippen moet ook het klinische verloop van de aandoening geëvalueerd worden. In geval van een niet-gestimuleerde ACTH-stimulatietest tijdens de monitoring moet de behandeling gedurende 7 dagen gestopt worden en vervolgens hervat worden bij een lagere dosering. Herhaal de ACTH-stimulatietest na 14 dagen. Als het resultaat nog steeds op een afwezigheid van stimulatie wijst, stop de behandeling tot opnieuw klinische symptomen van hyperadrenocorticisme optreden. Herhaal de ACTH-stimulatietest een maand na het hervatten van de behandeling. **Verpakking** 30 capsules, in drie blisterverpakkingen **Naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen** Dechra Regulatory B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel Nederland **Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen** 5mg: BE-V579360 10mg: BE-V301086 30mg: BE-V279246 60mg: BE-V279255 120mg: BE-V279264 **Op diergeneeskundig voorschrift**

Vitaliteit teruggevonden.




VETORYL®



Referenties

1. Behrend *et al* (2013) Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal) *JVIM* 1-13
2. Mooney (2009) Hyperadrenocorticism - to treat or not to treat? *UK Vet* **14(6)**: 1-5
3. Wenger *et al* (2004) Effects of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *AJVR* **65(9)**: 245-50

Dechra Veterinary Products NV

Achterstenhoek 48, B-2275 Lille, Tel +32 (0) 14 44 36 70
info.be@dechra.com – www.dechra.be

