

**Review zur Dosierung von Desoxycortonpivalat (DOCP) (Zycortal®)  
bei der Behandlung des primären Hypoadrenokortizismus**

**Aufgearbeitet und diskutiert von  
Deborah Dobosz und Dr. Astrid Wehner**



# Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism

Sieber-Ruckstuhl NS, Reusch CE, Hofer-Inteeworn N, Kuemmerle-Fraune C, Müller C, Hofmann-Lehmann R, Boretti FS. Evaluation of a low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment protocol for long-term management of dogs with primary hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med. 2019 May;33(3):1266-1271. doi: 10.1111/jvim.15475. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30865322; PMCID: PMC6524388.

## Zielsetzung:

Eine Reduktion der Dosis von Desoxycorticosteronpivalat (DOCP) bei der Behandlung des primären Hypoadrenokortizismus senkt die Therapiekosten und kann die Motivation für einen Start der Behandlung mit DOCP steigern. Zuvor muss die **Wirksamkeit eines niedrig-dosierten DOCP-Behandlungsprotokolls** bei Hunden mit primären Hypoadrenokortizismus überprüft werden.

**Design:** Retrospektive Studie

## Tiere:

Es wurden insgesamt **17 Hunde** eingeschlossen, die an primären Hypoadrenokortizismus leiden. Davon wurden 12 Hunde neu diagnostiziert und 5 wurden zuvor mit Fludrocortison behandelt. Das Alter lag zwischen 0,3 und 9 Jahren (median 3,8). Sechs Hunde waren männlich (4 kastriert) und 11 Hunde weiblich (7 kastriert).

## Methoden:

Die Diagnose des primären Hypoadrenokortizismus wurde anhand einer Post-ACTH-Serum-Cortisolkonzentration  $< 1 \mu\text{g/dl}$ , Hyponatriämie und Hyperkaliämie sowie einer erhöhten endogenen ACTH-Plasmakonzentrationen gestellt. Bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Hypoadrenokortizismus wurde eine **DOCP-Anfangsdosis von 1,5 mg/kg s.c.** gewählt. Bei Hunden, die bereits mit Fludrocortison vorbehandelt wurden, wurde eine Dosis zwischen **1,0 und 1,8 mg/kg DOCP s.c.** gewählt. Re-Evaluationen erfolgten regelmäßig für einen Mindestzeitraum von 3 Monaten und umfassten eine klinische Untersuchung und die Bestimmung der Serum-Natrium- und Kaliumkonzentrationen. Die DOCP-Dosierung wurde so angepasst, dass das **Injektionsintervall zwischen 28-30 Tagen** lag.

## Ergebnisse:

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16,2 Monate (4,5-32,3 Monate). Grundsätzlich war die **Anfangsdosis bei allen Hunden ausreichend**. Bei 15 Hunden wurde die Dosis nach der ersten Kontrolle aufgrund von Hypokaliämie weiter reduziert. Nach 3 Monaten lag die **mediane DOCP-Dosis bei 1,1 mg/kg** bei einem **medianen Therapieintervall von 30 Tagen**. Nur bei 2 jungen Hunden ( $< 3$  Jahren) musste anfänglich eine höhere Dosis gewählt werden, die im Verlauf wieder reduziert werden konnte. Die **mediane DOCP-Dosis lag bei den  $< 3$  jährigen Hunden signifikant über denen der älteren Hunde**. Einige Hunde hatten im Therapieverlauf niedrige Natriumkonzentrationen, obwohl das Kalium im Normbereich war. Kein Hund benötigte die vom Hersteller empfohlene Dosierung von 2,2 mg/kg DOCP.

## Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung:

Mit einer **DOCP-Anfangsdosis von 1,5 mg/kg** lassen sich die klinischen Symptome und die Serumkonzentrationen von Natrium und Kalium bei den meisten Hunden mit primären Hypoadrenokortizismus wirksam kontrollieren. Häufig ist eine **zusätzliche Dosisreduzierung** erforderlich, um ein **Injektionsintervall von 28-30 Tagen** einzuhalten. Es ist möglich, dass Hunde im Alter von 3 Jahren oder jünger signifikant höhere Dosen als ältere Hunde benötigen. Es wurde **kein signifikanter Unterschied in der DOCP-Dosis** zwischen Hunden gefunden, die **zuvor mit Fludrocortison** behandelt wurden, und Hunden, die sofort mit Zycortal® therapiert wurden. Höhere Dosierungen könnten langfristig zu Nebenwirkungen wie Hypertension und zu langen und unvorhersehbaren Injektionsintervallen führen.

## Die Autorinnen:

### Deborah Dobosz

Tierärztin

Wissenschaftliche Hilfskraft Endokrinologie

### Dr. Astrid Wehner (Diplomate ECVIM-CA)

EBVS® European Veterinary Specialist in Small Animal Internal Medicine

Fachtierärztin für Innere Medizin der Kleintiere

### Medizinische Kleintierklinik

Veterinärstr. 13

80539 München



Deborah Dobosz



PD Dr. Astrid Wehner

# Therapy of primary hypoadrenocorticism in dogs with low dose desoxycorticosterone pivalate

Münch L, Münch M, Paul H, Miklis A, Heinrich M, Neiger R. Therapie des primären Hypoadrenokortizismus beim Hund mit niedrig dosiertem Desoxycorticosteronpivalat [Therapy of primary hypoadrenocorticism in dogs with low dose desoxycorticosterone pivalate]. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 2020 Jun;48(3):171-175. German. doi: 10.1055/a-1166-8800. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32557492.

## Zielsetzung:

Seit 2016 ist Desoxycorticosteronpivalat (DOCP), Zycortal®, das einzige in Deutschland zugelassene Medikament zur Behandlung des primären Hypoadrenokortizismus bei Hunden. Auf Basis eigener Erfahrung und Publikationen deutet alles darauf hin, dass eine wesentlich geringere **Anfangsdosis von 1,5 mg/kg**, als die empfohlene 2,2 mg/kg, völlig ausreichend ist. Dadurch lassen sich Kosten senken, was die Motivation und Compliance der Patienten fördert.

## Design: Retrospektive Studie

## Material und Methoden:

Insgesamt **13 Hunde** mit primärem Hypoadrenokortizismus im Alter von 2-9 Jahren (median 5) wurden in die Studie eingeschlossen (8 Hündinnen (3 kastriert) und 5 Rüden (4 kastriert)). Der Hypoadrenokortizismus wurde durch einen nicht stimulierbaren ACTH-Stimulationstest (stim. Cortisol  $<1 \mu\text{g/dl}$ ), Hyponaträmie und Hyperkaliämie bestätigt. Alle Hunde erhielten zunächst eine Behandlung mit einer **Dosis von 1,5 mg/kg** Zycortal®. Ein Hund galt als gut eingestellt, wenn er klinisch gesund war, die Natrium- und Kalium-Konzentrationen innerhalb des Referenzbereichs waren und keine weitere Dosisanpassung empfohlen wurde.

## Ergebnisse:

Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 7 Monate (Median: 20 Monate, 7-26 Monate). Bei der ersten Kontrolle 10-14 Tagen nach der 1. Injektion lag das Kalium bei allen bis auf einen Hund im Referenzbereich. Dieser wies eine mittelgradige Hyperkaliämie auf und erhielt als einziger bei der nächsten Zycortal®-Injektion eine höhere Dosis. Bei der 2. Injektion wurde die Zycortal®-Dosis bei 5 Hunden aufgrund von Hypokaliämie reduziert. Die **niedrigste** zuletzt bekannte **Zycortal®-Dosis betrug 0,4 mg/kg**, die **höchste 1,6 mg/kg (Median 1,3 mg/kg)**. Zwei Hunde, die mit 1,6 mg/kg Zycortal® behandelt wurde, hatten ein Injektionsintervall von 60 Tagen. Alle 13 Hunde wurden nach der Injektion als klinisch gesund eingestuft.

## Schlussfolgerung und klinische Relevanz:

Die Ergebnisse zeigten, dass eine **Anfangsdosis von 1,5 mg/kg DOCP** (Zycortal®) ausreichend ist, um den primären Hypoadrenokortizismus bei Hunden zu kontrollieren. Meist ist es möglich, die Dosis basierend auf den Natrium- und Kaliumkonzentrationen weiter zu reduzieren, so dass bei **5/13 Hunden** eine End-Dosis von  $\leq 1 \text{ mg/kg}$  erreicht wurde. Unter Umständen erlaubt eine höhere Dosis ein längeres Dosisintervall. Eine monatliche Gabe (28-31 Tage) ist jedoch in der Regel praktikabler und verbessert vermutlich die Compliance der Besitzer.





# Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: A randomized controlled clinical trial

Vincent AM, Okonkowski LK, Brudvig JM, Refsal KR, Berghoff N, Olivier NB, Langlois DK. Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: A randomized controlled clinical trial. J Vet Intern Med. 2021 Jul;35(4):1720-1728. doi: 10.1111/jvim.16195. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34114259; PMCID: PMC8295656.

## Zielsetzung:

DOCP wird häufig als Substitution für einen Mineralokortikoid-Mangel bei Hunden mit primären Hypoadrenokortizismus (HA) verwendet. Es wurde eine Untersuchung zur **Wirksamkeit** und zu **Nebenwirkungen** von 2 Dosierungen des DOCP bei Hunden mit primären Hypoadrenokortizismus durchgeführt (**1,1 mg/kg DOCP versus 2,2 mg/kg DOCP** alle 30 Tage s.c.).

## Design:

Randomisierte, kontrollierte, doppelgeblindete klinische Studie. Eine Stichprobenberechnung wurde durchgeführt und ergab, dass pro Gruppe 16 Hunde zu rekrutieren waren.

## Tiere:

**37 Hunde**, darunter **19 Hunde in der Testpopulation (1,1 mg/kg DOCP)** und **18 Kontrolltiere (2,2 mg/kg DOCP)**. Die Testpopulation bestand aus 11 kastrierten Männchen und 8 kastrierten Weibchen, während die Kontrollpopulation aus 9 kastrierten Männchen, 1 intaktem Männchen und 8 kastrierten Weibchen bestand. Nur 1 Hund in jeder Population war zu Studienbeginn <2 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug in der Testpopulation 4,3 Jahre und in der Kontrollpopulation 4,5 Jahre.

## Methoden:

Ein ACTH-Stimulationstest musste zur Diagnose durchgeführt werden (stim. Cortisol <2 µg/dl). Der Natrium-Kaliumquotient sollte  $\leq 27$  betragen. Hunde mit einem neudiagnostizierten primären HA wurden entweder mit einer Standardbehandlung (**2,2 mg/kg alle 30 Tage, Kontrollpopulation**) oder mit einer niedrigen Dosis (**1,1 mg/kg alle 30 Tage, Testpopulation**) an DOCP behandelt. Klinische und laborchemische Variablen inkl. der **Plasma-Renin-Aktivität (PRA)** wurden 10-14 Tage und etwa 30 Tage nach jeder DOCP-Behandlung für 90 Tage überprüft. Patienten mit Begleiterkrankungen, wie Nierenerkrankungen oder Herzerkrankungen wurden ausgeschlossen.

## Ergebnisse:

Das DOCP-Dosierungsintervall bei Hunden der **Testpopulation** lag bei **31,2 ± 2,4 Tage** und bei den **Kontrollhunden** bei **31,7 ± 2,9 Tage**. Die mittlere **Natrium-Kalium-Ratio** lag zu allen Kontrollzeitpunkten bei  $\geq 32$  in beiden Populationen. Die **Natrium-Kalium-Ratio unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den beiden Studiengruppen**. Kein Hund entwickelte Elektrolytstörungen, die eine medizinische Behandlung erforderten, obwohl Hypokaliämie mindestens einmal bei 9 Kontrollhunden und bei 6 Hunden in der Testpopulation auftrat. Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie war das **mediane urinspezifische Gewicht bei den Kontrollhunden** im Vergleich zur Testpopulation **signifikant niedriger**. Die **PRA war bei 80,8 % der Kontrollhunden übermäßig supprimiert**, während eine erhöhte PRA bei 20,5 % in der Testpopulation auftrat. Die Plasma-Renin-Aktivität korrelierte positiv mit der Serumkaliumkonzentration und korrelierte negativ mit der Serumnatriumkonzentration. Die **systolischen Blutdruckmessungen** unterschied sich zu keinem Zeitpunkt zwischen Testpopulationshunden und Kontrollhunden.

## Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung:

Die Studie zeigte, dass **1,1 mg/kg** als DOCP-Start- und Erhaltungsdosis zur Behandlung eines Hypoadrenokortizismus **sicher und wirksam** ist. Basierend auf den Serum-Elektrolytkonzentrationen und der PRA war die Dosis von 2,2 mg/kg für die meisten Hunde in der Kontrollpopulation nicht notwendig. Es ergaben sich sogar Anhaltspunkte auf eine übermäßige Mineralokortikoid-Substitution.



# Zusammenfassende Diskussion der Artikel

Deborah Dobož und Dr. Astrid Wehner

Als Anfangsdosis ist eine DOCP-Dosierung von **1,5 mg/kg** bei den meisten Hunden mit primären Hypoadrenokortizismus ausreichend. Die Dosis wird von einer Vorbehandlung mit Fludrocortison nicht beeinflusst.

Es gibt Hinweise, dass **jüngere Hunde eine höhere Dosis benötigen**, die dann im Laufe der Therapie wieder reduziert werden kann. Dies könnte auf den Wachstumsprozess des Hundes zurückzuführen sein.<sup>1</sup> Dies wäre auch eine Erklärung, warum die vom Hersteller untersuchten jungen Beagles im Alter von 5-6 Monaten mit höheren DOCP-Dosierungen gut kontrolliert waren.<sup>8,9</sup>

Eine **niedrige DOCP-Dosis** senkt nicht nur die Kosten, sondern es **reduziert das Risiko**, mögliche gesundheitliche Probleme durch einen **Mineralokortikoid-Exzess** zu entwickeln, das in der Humanmedizin ein kardiovaskuläres Risiko darstellt.

**Vincent et al.** verglich eine Kontrollgruppe (DOCP-Dosis von **2,2 mg/kg** alle 30 Tage) mit der Testpopulation (DOCP-Dosis von **1,1 mg/kg** alle 30 Tage). Zum einen wurde der Blutdruck zwischen den 2 Gruppen gegenübergestellt. Hier konnte kein Unterschied zwischen den beiden Populationen gefunden werden. Das **niedrigere urinspezifische Gewicht** und die **supprimierte Plasma-Renin-Aktivität (PRA) in der Kontrollgruppe** wurden aber als **Beleg eines Mineralokortikoid-Exzesses** gewertet, obwohl es in Bezug auf das Vorliegen einer Hypokaliämie und dem Blutdruck keinen Unterschied zwischen einer Dosis von 1,1 mg/kg DOCP alle 30 Tage und der zugelassenen Dosis von 2,2 mg/kg alle 30 Tage gab. Diskutiert werden müsste an dieser Stelle, ob eine Blutdruckmessung in einer Population von eher jungen und aktiven Hunden überhaupt zu validen Ergebnissen führt oder durch Stress und Aufregung verfälscht wird. Die **PRA** ist der **empfindlichste Marker** für die Einstellung bei Mineralokortikoidsubstitution in der Humanmedizin. Der PRA sollte bei Menschen mit primärer Nebenniereninsuffizienz unter Therapie hoch normal bis leicht erhöht sein.<sup>2,3</sup> Die Anpassung der Mineralokortikoid-Dosis erfolgt in der Humanmedizin aber nicht nur anhand der PRA-Konzentration, sondern auch anhand der Serum-Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium und des Blutdrucks.<sup>4</sup> Die **PRA war bei den Kontrollhunden (DOCP-Dosis 2,2 mg/kg) supprimiert**, was mit einer Überbehandlung beim Menschen mit Ne-

benniereninsuffizienz vereinbar wäre.<sup>5</sup> Bei einem Patienten mit erhöhtem PRA trat in der Testpopulation eine leichte Hyperkaliämie auf. Bei den anderen Hunden mit erhöhter PRA wurden keine Elektrolytveränderungen oder Veränderung der Natrium-Kalium-Ratio beobachtet. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass eine **DOCP-Unterdosierung nicht zwangsläufig zu Elektrolytveränderungen** führt. Es ist zu diskutieren, ob dieser Parameter für die Einstellung bei DOCP-Therapie hilfreich wäre. Leider besteht aktuell keine Verfügbarkeit dieses Parameters in der Veterinärmedizin. Es müsste auch zuvor ein definierter Zielbereich bei therapierten Hunden festgelegt werden. Daher sind Langzeitstudien, die die Bestimmung der PRA als Überwachungsinstrument und die Messung des Blutdrucks während der Behandlung einschließen, noch erforderlich.

Ziel der Studien von **Sieber-Ruckstuhl und Münch** war es, den Kaliumwert während des Therapiemonitorings im Referenzbereich zu halten und möglichst ein 4-Wochen-Protokoll einzuhalten.

In der Studie von **Sieber-Ruckstuhl et al.** wurde vereinzelt bei einer **DOCP-Dosis von 1,5 mg/kg und weniger** eine leichte Hyponatriämie bei einer Kaliumkonzentration im Normbereich gesehen. Aufgetretene milde Hypokaliämien waren nicht von klinischen Symptomen begleitet. Daher scheint eine Hypokaliämie weit weniger gefährlich als die Hyperkaliämie bei unbehandelten Hunden mit primären Hypoadrenokortizismus. In dieser Studie wurde auch beobachtet, dass **jüngere Hunde unter 3 Jahren höhere DOCP-Dosierungen benötigen als ältere Hunde**.

Durch Anstreben eines **4-Wochen-Intervalls** konnte die verabreichte **DOCP-Dosis von 1,5 mg/kg in beiden Studien** bei einigen Hunden **weiter gesenkt** werden. Beide Studien diskutieren, dass bei einem längeren Injektionsintervall möglicherweise die Entwicklung der Elektrolyte unvorhersehbarer wird.

**Kalium scheint während des DOCP-Monitorings der wichtigste Parameter zu sein.** Das Natrium hingegen erscheint **weniger sensitiv**, eine übermäßige oder geeignete Mineralokortikoid-Substitution zu erkennen. Trotz der Abnahme der Serum-K-Konzentrationen unter dem Referenzbereich bei zu hoher Dosierung wurde die Entwicklung einer schweren Hyponatriämie in den Zulassungsstudien

nicht beobachtet. Auch bei den pharmakologischen Studien des Herstellers wurde bei den gesunden Beagles, die bis zur 5-fachen der zugelassenen Dosierung von Zycortal® erhielten, entweder Normonatramie oder nur eine leichte Hypernatramie gesehen. Ein Erklärungsansatz ist, dass ein **Mineralokortikoid-Überschuss zu einem „Aldosteron-Escape“** führt, der durch eine erhöhte **Nierendurchblutung und Natriuresis** gekennzeichnet ist, was einen unphysiologisch hohen Anstieg der Na-Konzentration im Serum verhindert.<sup>6,7</sup> Genauso ist vorstellbar, dass es wie beim natürlichen primären Hyperaldosteronismus der Katze zu einem **Verdünnungseffekt des Natriums kommt und Wasser in den Intravasalraum mobilisiert wird**. Ferner wurde, wie oben erwähnt, unter Therapie bei normalen Kaliumkonzentration durchaus erniedrigte Natriumkonzentrationen beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine **Dosisreduktion auf eine Startdosis von 1,5 mg/kg durch die aktuellen Studien unterstrichen** wird. Erst Langzeitstudien könnten klären, ob bei einer Dosis von 2,2 mg/kg nicht doch Nebenwirkungen, wie sie in der Humanmedizin beschrieben sind, auftreten. **Unbeantwortet ist noch die Frage, ob ein Behandlungsintervall von 28-30 Tagen Vorteile gegenüber einem längeren Behandlungsintervall hat.** Um ein Behandlungsintervall von 4 Wochen zu erreichen, muss häufig die DOCP-Dosis weiter reduziert werden. Sollte unter einer Dosis von 1,5 mg/kg keine Hypokaliämie auftreten, wäre es möglicherweise auch zu vertreten, das Behandlungsintervall zu verlängern.

Hinweis: Alle Hunde erhielten zusätzlich Prednisolon oral.

Mehr Informationen zu Zycortal® erhalten Sie hier:



**Referenzen:**

1. Bates, J.A., S. Shott, and W.D. Schall, Lower initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism. Aust Vet J, 2013. 91(3): p. 77-82; discussion 81-2.
2. Flad, T.M., et al., The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. 45(5): p. 529-34.
3. Quinkler, M., et al., Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015. 29(1): p. 17-24.
4. Pofi, R., et al., Plasma Renin Measurements are Unrelated to Mineralocorticoid Replacement Dose in Patients With Primary Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105(1).
5. Reisch, N. and W. Arlt, Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009. 38(2): p. 407-18, ix-x.
6. Knox, F.G., et al., Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. Kidney Int, 1980. 17(3): p. 263-76.
7. Schrier, R.W., Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. Nat Rev Nephrol, 2010. 6(2): p. 61.
8. 1. Freedom of Information Summary Percorten® V, FDA 1998. Novartis Animal Health US, Inc, file number: NADA 141-029, 1-13
9. Freedom of Information Summary Zycortal®, FDA 2016. Dechra Ltd, file number: NADA 141-444, 1-14