

Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden

K. Kempker, A. Güssow, R. Neiger

Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland

Zusammenfassung

Ein zwei Jahre alter, unkastrierter Labrador Retriever Rüde wurde beim Haustierarzt wegen einer benignen Prostatahyperplasie mit Delmadinonacetat behandelt. Vier Tage nach der Injektion entwickelte der Rüde gastrointestinale Symptome und eine progressive Lethargie. In der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde mittels ACTH-Stimulationstest ein sekundärer Hypoadrenokortizismus diagnostiziert. Der Rüde wurde bis zur 14. Woche nach der Injektion von Delmadinonacetat auf eine physiologische Dosis von Prednisolon gesetzt. Der klinische Zustand des Hundes besserte sich sofort nach Beginn der Therapie. Ein erneuter ACTH-Stimulationstest einige Wochen später zeigte eine komplette Rekonvaleszenz der Nebennierenfunktion.

Schlüsselwörter: Hund, Delmadinonacetat, Tardastrex®, Addison, transienter sekundärer Hypoadrenokortizismus

Transient, secondary hypoadrenocorticism after treatment with delmadinone acetate (Tardastrex®) in a two year old male dog

A two year old male Labrador Retriever was treated with delmadinone acetate because of benign prostatic hyperplasia. Four days after the injection the dog showed gastrointestinal signs and a progressive lethargy. In the hospital for small animals of the Justus-Liebig-University of Gießen an ACTH stimulation test was done and a secondary hypoadrenocorticism was diagnosed. The dog was treated with prednisolone in physiological dose for 14 weeks after the injection. The clinical symptoms stopped immediately. A new ACTH stimulation test some weeks later showed a completely normal adrenal function.

Keywords: dog, delmadinone acetate, Tardastrex®, Addison, transient secondary hypoadrenocorticism

DOI 10.17236/sat00056

Eingereicht: 05.08.2015
Angenommen: 14.11.2015

Einleitung

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist die häufigste Erkrankung der Prostata beim Hund (Foster, 2012). Zur Behandlung sind neben einer chirurgischen Kastration verschiedene Medikamente in der Veterinärmedizin erhältlich. Dazu gehört Delmadinonacetat (DA) (Tardastrex®), ein synthetisches, langwirksames Progesteronderivat mit progestagener, antiandrogener und schwach glukokortikoider Wirkung. Laut Packungsbeilage entfaltet es seine pharmakodynamische Wirkung über eine Blockierung der Androgenrezeptoren, eine Hemmung der 5 α -Reduktase und eine verminderte Gonadotropinausschüttung. Als Kontraindikationen werden Diabetes mellitus, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Mammatumoren sowie eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden genannt. Zu den

bekanntesten Nebenwirkungen zählen Appetitsteigerung, vorübergehende Polydipsie und Polyurie, gesteigerte Anhänglichkeit und ungewöhnlich ruhiges Verhalten. In seltenen Fällen treten vorübergehende Verdauungsstörungen, Hautveränderungen an der Injektionsstelle, ein verminderter Geschlechtstrieb sowie Veränderungen am Gesäuge auf. Die Manifestation eines latenten Diabetes mellitus wird ebenso wie eine adrenale Suppression in der Packungsbeilage genannt.

Eine Nebennierensuppression ist für zahlreiche Glukokortikoide beschrieben (Chastain und Graham, 1979; Kempainen et al., 1981). Auch für das Progestagen DA konnte eine Beeinträchtigung der Hypophysen-Nebennieren-Achse gefunden werden (Court et al., 1998). Trotz bestehender Laborveränderungen zeigte hier kein Hund klinische Symptome für einen Hypoadrenokor-

Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden

K. Kempker, A. Güssow, R. Neiger

tizismus (hAC) (Court et al., 1998). Bereits 1953 erfolgte die erste Beschreibung des hAC beim Hund (Hadlow, 1953). Seit dieser Zeit folgten zahlreiche ausführliche Beschreibungen über die Diagnostik und Behandlung des hAC beim Hund (Kintzer und Peterson, 1997; van Lanen und Sande, 2014). Unterschieden werden muss zwischen einem primären und sekundären hAC. Bei der primären Form liegt die Störung in der Nebenniere selbst vor. Als Folge tritt eine Nebennierenrindeninsuffizienz auf, wobei in der Regel sowohl die Glukokortikoid- als auch die Mineralokortikoidproduktion betroffen sind. Bei der sekundären Form handelt es sich um eine Hypophyseninsuffizienz in deren Folge die Nebennierenrinde durch Mangel an ACTH nicht ausreichend Cortisol bildet. Eine Sonderform des sekundären hAC stellt der iatrogene hAC dar, der durch Verabreichung von Substanzen zur Suppression der Hypophyse entsteht. Folge ist ebenfalls ein Mangel an ACTH und dadurch eine unzureichende Cortisolbildung (Feldman et al., 2015). Im Folgenden wird der Fall eines klinischen, iatrogenen, transienten, sekundären hAC bei einem Rüden nach der Gabe von DA vorgestellt.

Anamnese und klinische Untersuchung

Ein 2 Jahre alter, unkastrierter Labrador Retriever Rüde mit einem Körpergewicht von 34 kg wurde aufgrund von Kotabsatzproblemen beim Haustierarzt vorgestellt. In der klinischen Untersuchung konnte eine vergrößerte Prostata festgestellt werden. Der Rüde wurde daraufhin subkutan mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) in der empfohlenen Dosierung von 1 mg/kg behandelt. Vier Tage nach der Injektion begann der Rüde starke Flatulenzen zu entwickeln und wurde zunehmend matter. Hinzu kam eine progressive Inappetenz, Erbrechen und Durchfall und ein starker Leistungseinbruch. Die eingeleitete medikamentelle Therapie mit Butylscopolamin (Buscopan®) und Metamizol (Novalgin®) in unbekannter Dosierung brachte eine leichte Besserung der gastrointestinalen Symptome. Da die Inappetenz weiterhin bestand, wurde der Hund zum Ausschluss einer Futtermittelhypersensitivität/-allergie auf eine Eliminationsdiät (Prescription Diet™ Canine z/d™ ULTRA Allergen-Free, Hill's Pet Nutrition GmbH) gesetzt, ohne signifikante Verbesserung der Symptome.

Vier Wochen nach initialer Vorstellung beim Haustierarzt wurde der Rüde in der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen zur weiteren Abklärung vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt bestand das Hauptproblem für die Besitzer in einer anhaltenden Inappetenz mit einhergehendem Gewichtsverlust (4 kg Körpergewicht), einer ausgeprägten Mattigkeit und Leistungsintoleranz sowie einer wechselnden Kotkonsistenz. Der Hund präsentierte sich in der klinischen

Untersuchung aufmerksam, der Ernährungs- und Pflegezustand wurden als gut beurteilt. Die Vitalparameter lagen alle im Normbereich. Bei der digitalen rektalen Palpation war die Prostata mittelgradig vergrößert, aber nicht schmerzhaft.

Bildgebung

Die röntgenologische Untersuchung des Thorax in zwei Ebenen zeigte eine geringgradige generalisierte bronchointerstielle Lungenzeichnung. Die Aufnahmen des Abdomens in zwei Ebenen zeigten einen leicht gasgefüllten Magen und Dünndarmschlingen. Die Prostata stellte sich in der Ultraschalluntersuchung geringgradig prominent und mittelgradig inhomogen dar, die Form war erhalten. Die Wandschichtung im gesamten Magen-Darmtrakt war, soweit einsehbar, unauffällig. Die jejunalen Lymphknoten stellten sich prominent dar. Form und Echotextur waren erhalten. Beide Nebennieren (NN) waren an den jeweiligen Polen im Durchmesser eher schmal (linke NN 3.8 mm/rechte NN 5.8 mm).

Laboruntersuchungen

In der Hämatologie zeigte sich eine minimale Erniedrigung der Gesamtleukozytenzahl ($5.34 \times 10^9/l$ Referenzbereich: $5.48-13.74 \times 10^9/l$) bei normaler Verteilung der einzelnen Fraktionen. Die klinische Chemie inklusive Amylase/Lipase ergab keine klinisch relevanten Befunde. Zur weiteren Abklärung wurde ein kombiniertes Sedimentations-Flotationsverfahren inklusive eines Trichterauswanderverfahrens und eines Giardia-Koproantigen-ELISA aus einer Sammelkotprobe von drei Tagen im Institut für Veterinärparasitologie der Universität Gießen durchgeführt. Das Ergebnis war für alle Verfahren negativ. Ein ACTH-Stimulationstest ($5 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Synacthen®, intravenös) wurde zum Abschluss eines hAC durchgeführt (Tab. 1).

Anhand des fehlenden Ansprechens der Nebennieren auf das synthetische ACTH wurde die Diagnose hAC gestellt. Aufgrund fehlender Elektrolytveränderungen und der bekannten Vorgeschichte einer Behandlung mit einem Progesteronderivat bestand der Verdacht auf einen iatrogenen, sekundären hAC.

Therapie

Therapeutisch wurde zunächst die bereits vom Haustierarzt begonnene Eliminationsdiät fortgeführt. Zudem wurden 0.6 mg/kg/d Mirtazapin (Remergil®) zur Appetitanregung bis zum Erhalt des Ergebnisses des ACTH-Stimulationstests verabreicht und der Rüde zur

Tabelle 1: ACTH-Stimulationstest initial und 5 Wochen nach Absetzen von Prednisolon

Parameter	initial	Nach Absetzen von Prednisolon	Referenzbereich (Einheit)
Cortisol basal	<0.3	1.9	0.5–6 (µg/dl)
Cortisol nach ACTH	<0.3	6.5	Normaler Basalwert und Stimulationswert <17 (µg/dl)

Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden

K. Kempker, A. Güssow, R. Neiger

Behandlung einer möglichen Lungenwurminfektion mit Advocate® entwurmt. Nach Erhalt des Testergebnisses wurde der Rüde für 8 Wochen auf eine physiologische Dosis von 0.15 mg/kg/d Prednisolon gesetzt. Sein Zustand besserte sich unter Therapie rasch, der Appetit nahm zu und die Kotkonsistenz normalisierte sich. Nach 8 Wochen wurde das Prednisolon langsam reduziert (7 Tage 0.1 mg/kg/d, Reduktion auf weitere 7 Tage 0.07 mg/kg/d) und anschließend komplett abgesetzt. Eine erneute Kontrolluntersuchung fand 5 Wochen nach dem Absetzen aller Medikamente statt.

Der Rüde war zu diesem Zeitpunkt für die Besitzer vom Verhalten her unauffällig. Es waren keine Magendarmsymptome feststellbar und der Rüde hatte sein Anfangsgewicht wieder erreicht. Die klinische Untersuchung verlief bis auf einen vermehrten Haarausfall und ein fehlendes Haarwachstum an den zuvor geschorenen Stellen ohne besonderen Befund. Eine mikroskopische Untersuchung der Haare zeigte einen Großteil der Haare in der telogenen Phase. Bei der rektalen Palpation konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Die Hämatologie und klinische Chemie zeigten ebenfalls keine Auffälligkeiten. Erneut wurde ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt, diesmal war das Ansprechen der Nebennieren physiologisch (Tab. 1). Obwohl zu diesem Zeitpunkt keine klinischen Hinweise mehr auf die benigne Prostatahyperplasie bestanden, entschieden sich die Besitzer für eine zeitnahe Kastration des Rüden beim Haustierarzt um ein erneutes Auftreten der Problematik zu verhindern.

Diskussion

Nach Kenntnisstand der Autoren ist dies der erste Fallbericht über einen klinischen, iatrogenen, transienten, sekundären hAC beim Hund nach Gabe von DA.

Der sekundären hAC zeichnet sich durch eine unzureichende ACTH-Sekretion der Hypophyse aus, die mit einer verminderten Glukokortikoidproduktion in den Nebennieren einhergeht. Beim iatrogenen, sekundären hAC kommt es durch Gabe eines Steroidhormons zum negativen Einfluss auf die hormonelle Sekretion der Hypophyse. Folge ist eine verminderte ACTH-Sekretion und dadurch eine verminderte oder fehlende Glukokortikoidproduktion in den Nebennieren. Die Mineralo-

kortikoidproduktion ist hierbei kaum betroffen, da ACTH für die Aldosteronsynthese eine untergeordnete Rolle spielt. Diese wird hauptsächlich durch die Renin-Angiotensin-Achse und die Serumkaliumkonzentration beeinflusst (Feldman et al., 2015). Aufgrund dieser pathophysiologischen Vorgänge sind, wie im vorliegenden Fall, die Elektrolytkonzentrationen bei einem sekundären hAC in der Regel normal.

Bei DA handelt es sich um ein Progestagen. Es besitzt wie die meisten Progestagene eine schwach glukokortikoide Wirkung aufgrund struktureller Ähnlichkeit mit Cortisol (Neumann, 1978). Durch diese Ähnlichkeit mit Cortisol kommt es zu einem negativen Feedback auf die Hypophyse und zur Unterdrückung der ACTH-Sekretion (Neumann, 1978; Court et al., 1998). Als Folge kommt es dadurch sekundär zur Atrophie der Nebennieren (Neumann, 1978; Court et al., 1998). Die Zona Glomerulosa und damit die Bildung von Mineralokortikoiden ist hierbei in der Regel nicht betroffen. Ebenfalls beschrieben ist eine direkte Wirkung der Progestagene an der Nebenniere bei Ratten (Panesar et al., 1979). Hierbei konnte ein Einfluss auf die 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase gefunden werden. Folge ist daher eine Beeinträchtigung der Mineralokortikoid- und der Cortisolproduktion. Ein Abfall des basalen Cortisols und der ACTH-Konzentration konnten bereits für die Progestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat beim Hund gezeigt werden (Scott und Concannon, 1983; van den Broek und O'Farrell, 1994). Diese beiden können zudem beim Hund eine Glukoseintoleranz (Eigenmann und Rijnberk, 1981) und Diabetes mellitus verursachen (Weikel et al., 1975). Als mögliche Ursachen werden ein direkter Effekt auf die Pankreasinseln (Sloan und Oliver, 1975), eine periphere Insulinresistenz durch den Glukokortikoid-ähnlichen Effekt (Peterson, 1987) und eine Übersekretion von Wachstumshormonen (Kwochka und Short, 1984) diskutiert. Ein Progestagen-abhängiger Hypersomatotropismus kann zudem Akromegalie hervorrufen (Sloan und Oliver, 1975). Für DA konnte bisher weder eine Glukoseintoleranz noch eine Induktion von Wachstumshormonen gefunden werden (Court et al., 1998). Ein Abfall des basalen und stimulierten Cortisolwertes nach der exogenen Gabe von ACTH konnte bei 6 gesunden Rüden gezeigt werden, denen zuvor DA injiziert wurde (Court et al., 1998). Nach einem schnellen Abfall des Cortisols innerhalb von 7 Tagen zeigten 2 Hunde einen tiefen basalen und

Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden

K. Kempker, A. Güssow, R. Neiger

stimulierten Cortisolwert für 49 Tage, 4 Hunde zeigten eine leichte Regeneration der Nebennierenaktivität bis Tag 49, wobei Zeitpunkt und Rekonvaleszenz der Nebennieren unterschiedlich waren. Keiner der 6 Hunde entwickelte klinische Anzeichen eines hAC (Court et al., 1998). Einen klinischen, irreversiblen hAC hingegen entwickelte ein 6-jähriger Collie 31 Tage nach Injektion von DA (Albouy et al., 2008). Die genaue Wirkdauer von DA ist unbekannt. Eine Halbwertszeit von 6 Wochen wurde für Medroxyprogesteronacetat bei Affen festgestellt (Cornette et al., 1971), eine ähnliche Halbwertszeit wird für DA angenommen (Court et al., 1998).

Für die Behandlung der BPH wird DA erfolgreich eingesetzt (Albouy et al., 2008; Beceriklisoy et al., 2010). Da es sich um ein Depotpräparat mit langer Wirkdauer handelt, sollte die Anwendung frühestens nach 4 Wochen wiederholt werden. Im Fall einer Unverträglichkeit oder Entwicklung von Nebenwirkungen besteht keine Möglichkeit die Behandlung zu unterbrechen. Eine andere Möglichkeit für die Behandlung der BPH stellt Osateronacetat (Ypozane®) dar. Es ist chemisch mit Progesteron verwandt und hat eine stark progestagene und antiandrogene Wirkung. Verabreicht wird es oral an 7 aufeinander folgenden Tagen. Ein Vorteil bei dieser Behandlungsmethode besteht zum einen in der Erhaltung der vollen Zuchtfähigkeit, zum anderen kann die Behandlung bei Unverträglichkeit in den ersten Tagen unterbrochen werden. Es konnte zudem gezeigt werden, dass Osateronacetat das Volumen der Prostata zügiger und effektiver reduziert als DA (Albouy et al., 2008). Weitere Möglichkeiten zur Behandlung der BPH sind unter anderem der GnRH-Agonist Deslorelin (Suprelorin®), ein 5 α -Reduktasehemmer, wie Finasterid sowie eine chirurgische Kastration, wie im vorliegenden Fall von den Besitzern gewählt.

Nach dem Vorliegen des Ergebnisses des ACTH-Stimulationstests erfolgte eine Substitution von Prednisolon in physiologischer Dosis (Plumb, 2008). Die sofortige klinische Verbesserung des Hundes nach Substitution sprach für einen Mangel an Glukokortikoiden als auslösende Ursache. Als Substitutionszeitraum wurde aufgrund der Halbwertszeit (Cornette et al., 1971) und der Studienlage zu DA (Court et al., 1998) 10 Wochen (bis Woche 14 nach Injektion des DA) gewählt. Das physiologische Ergebnis des 2. ACTH-Stimulationstests 5 Wochen nach Absetzen der Medikation bestätigte eine normale Nebennierenrindenfunktion und somit eine vollständige Rekonvaleszenz.

Die vom Haustierarzt begonnene Eliminationsdiät wurde über die komplette Behandlungsdauer fortgeführt. Nachdem das Ergebnis des 2. ACTH-Stimulationstests vorlag, erfolgte die Umstellung des Futters auf das zuvor gefütterte konventionelle Futter. Der Hund zeigte über

weitere 3 Monate keine gastrointestinalen Symptome unter der konventionellen Fütterung, so dass eine Futtermittelunverträglichkeit als Ursache für die klinischen Symptome ausgeschlossen werden konnte. Zum Ausschluss einer gastrointestinalen Parasitose wurde eine Kotuntersuchung aus 3 Tagen Sammelkot durchgeführt. Das Ergebnis war negativ. Ein Befall ist damit nicht ausgeschlossen, allerdings als unwahrscheinlich einzustufen (Kraemer, 2005.). Weder in der klinischen Untersuchung, in der Blutuntersuchung noch ultrasonographisch konnten Hinweise auf eine zugrunde liegende Pankreatitis als mögliche auslösende Ursache gefunden werden. Ebenfalls fanden sich keine Hinweise auf eine zugrunde liegende Neoplasie.

Die zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik für Kleintiere aufgefallene anhaltende Vergrößerung der Prostata spiegelte das Ergebnis einer Untersuchung wider, bei der die maximale Volumenreduktion erst 60 Tage nach Injektion des DA eintrat (Albouy et al., 2008). Der beschriebene Haarausfall bei der Kontrolluntersuchung und das vermehrte Auftreten von Haaren in der telogenen Phase sprachen für das Vorliegen eines telogenen Effluviums (Noli et al., 2005). Da der hAC als auslösende Ursache behandelt wurde, war keine weitere Therapie hierfür notwendig.

Zur weiteren Bestätigung des sekundären hAC und zur Abgrenzung zu einem atypischen, primären hAC gäbe es die Möglichkeit endogenes ACTH zu messen (Peterson et al., 1996). Bei einem primären hAC ist die endogene ACTH-Konzentration deutlich oberhalb des Referenzbereiches, da aufgrund der fehlenden endogenen Glukokortikoide kein negatives Feedback auf die Hypophyse erfolgt. Der sekundäre hAC hingegen zeichnet sich durch eine tiefe basale ACTH-Konzentration aus; diese kann sowohl im Referenzbereich als auch darunter liegen (Peterson et al., 1996; Feldman et al., 2015). Im vorliegenden Fall wurde keine ACTH-Messung durchgeführt, da bei der initialen Vorstellung nicht mit dem Ergebnis des ACTH-Stimulationstests und dem klinischen Ansprechen auf die begonnene Therapie gerechnet wurde. Zudem entschieden sich die Besitzer nach Erhalt des Testergebnisses gegen eine weitere Diagnostik.

Im Ultraschall konnten beide Nebennieren (NN) eingesehen werden. Hierbei stellten sich die jeweiligen Pole im Durchmesser schmal, aber nicht verdächtig für das Vorliegen eines primären hAC dar. Bei einem Durchmesser der linken NN < 3.2 mm besteht eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 82% für das Vorliegen eines primären hAC (Wenger et al., 2010). Experimentell konnte an Beagelhunden gezeigt werden, dass die Nebennieren nach exogener Gabe von Glukokortikoiden signifikant kleiner wurden. Allerdings traten hierbei

sehr starke individuelle Unterschiede auf und die Größe war abhängig von der Dauer der Glukokortikoidaufnahme (Pey et al., 2012). Daher ist der Ultraschall nicht Mittel der Wahl zur Diagnose eines iatrogenen hAC (Pey et al., 2012).

Letztendlich bleibt nach Ausschluss anderer Ursachen, dem positiven klinischen Ansprechen auf die begonnene Therapie sowie den Ergebnissen des ACTH-Stimulationstests die Diagnose eines transienten, sekundären hAC.

Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Delmadinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden

K. Kempker, A. Güssow, R. Neiger

Literatur

Albouy M., Sanquer A., Maynard L., Eun H. M.: Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs. *Vet. Rec.* 2008, 163: 179–183.

Beceriklisoy H. B., Ay S. S., Kaya D., Agaoglu A. R., Kucukaslan I., Aksoy O. A., Maral N. E., Findik M., Aslan S.: Treatment of hypersexuality and benign prostatic hypertrophy with delmadinone acetate in intact male dogs. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2010, 34: 25–31.

Chastain C. B., Graham C. L.: Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. *Am. J. Vet. Res.* 1979, 40: 936–941.

Cornette J. C., Kirton K. T., Duncan G. W.: Measurement of medroxyprogesterone acetate (Provera) by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971, 33: 459–466.

Court E. A., Watson A. D., Church D. B., Emslie D. R.: Effects of delmadinone acetate on pituitary-adrenal function, glucose tolerance and growth hormone in male dogs. *Aust. Vet. J.* 1998, 76: 555–560.

Eigenmann J. E., Rijnberk A.: Influence of medroxyprogesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolism. II. Studies in the ovariohysterectomized bitch. *Acta. Endocrinol. (Copenh)* 1981, 98: 603–608.

Feldman E. C., Nelson R. W., Reusch C., Scott-Moncrieff J. C. R., Behrend E. N.: Hypoadrenocorticism. In: *Canine & feline endocrinology*, Elsevier/Saunders, St. Louis, Mo., 2015, 485–520.

Foster R. A.: Common lesions in the male reproductive tract of cats and dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2012, 42: 527–545.

Hadlow W. J.: Adrenal cortical atrophy in the dog; report of three cases. *Am. J. Pathol.* 1953, 29: 353–361.

Kemppainen R. J., Lorenz M. D., Thompson F. N.: Adrenocortical suppression in the dog after a single dose of methylprednisolone acetate. *Am. J. Vet. Res.* 1981, 42: 822–824.

Kintzer P. P., Peterson M. E.: Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.* 1997, 11: 43–49.

Kraemer A.: Validierung ausgewählter koproskopischer Untersuchungsmethoden zum direkten Nachweis parasitärer Stadien verschiedener Parasitenspezies der Haussäugetiere. *Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover*, 2005.

Kwochka K. W., Short B. G.: Cutaneous xanthomatosis and diabetes mellitus following long-term therapy with megestrol acetate in a cat. *Comp. Cont. Educ. Pract.* 1984, 6: 185–192.

Neumann F.: The physiological action of progesterone and the pharmacological effects of progestogens--a short review. *Postgrad. Med. J.* 1978, 54 Suppl 2: 11–24.

Noli C., Scarampella F., Colcuc M.: Nicht-entzündliche Alopezie und diffuse Alopezie beim Hund. In: *Praktische Dermatologie bei Hund und Katze - Klinik, Diagnose, Therapie*. Vet. 2. Aufl., Schlütersche, Hannover, 2005, 85–91.

Panesar N. S., Herries D. G., Stitch S. R.: Effects of cyproterone and cyproterone acetate on the adrenal gland in the rat: studies in vivo and in vitro. *J. Endocrinol.* 1979, 80: 229–238.

Peterson M. E.: Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. *Res. Vet. Sci.* 1987, 42: 354–357.

Peterson M. E., Kintzer P. P., Kass P. H.: Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996, 208: 85–91.

Pey P., Daminet S., Smets P. M. Y., Duchateau L., Travetti O., Saunders J. H.: Effect of glucocorticoid administration on adrenal gland size and sonographic appearance in beagle dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2012, 53: 204–209.

Plumb D. C.: *Plumb's veterinary drug handbook*. 6. Aufl., PharmaVet; Distributed by Blackwell Pub., Stockholm, Wis., Ames, Iowa, 2008, 755–762.

Scott D. W., Concannon P. W.: Gross and microscopic changes in the skin of dogs with progestagen-induced acromegaly and elevated growth-hormone levels. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1983, 19: 523–527.

Sloan J. M., Oliver I. M.: Progestogen-induced diabetes in the dog. *Diabetes.* 1975, 24: 337–344.

van den Broek A. H. M., O'Farrell V.: Suppression of adrenocortical function in dogs receiving therapeutic doses of megestrol acetate. *J. Small. Anim. Pract.* 1994, 35: 285–288.

van Lanen K., Sande A.: Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Top. Companion. Anim. Med.* 2014, 29: 88–95.

Weikel J. H., Nelson L. W., Reno F. E.: A four-year evaluation of the chronic toxicity of megestrol acetate in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1975, 33: 414–426.

Wenger M., Mueller C., Kook P. H., Reusch C. E.: Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Vet. Rec.* 2010, 167: 207–210.

Korrespondenz

Karsten Kempker
Klinik für Kleintiere
Justus-Liebig-Universität
Frankfurter Straße 126
D-35392 Gießen
Tel.: +49 (0)151/55027066
Fax: +49 (0)641/99-38609
E-Mail: Karsten.Kempker@vetmed.uni-giessen.de