Mögliche Nebenwirkungen der hormonellen Kastration beim Rüden am Beispiel eines Falles aus der Praxis

L. V. Kost[1], K. J. Rohner[1]

[1]Tierarztpraxis Rohner AG, Niederglatt, Schweiz

https://doi.org/10.17236/sat00454

Eingereicht: 15.04.2024
Angenommen: 23.02.2025

Zusammenfassung

In diesem Fallbericht beschreiben wir einen jungen, gesunden Labrador-Rüden, der nach der hormonellen Kastration mittels Deslorelin-Chip (Suprelorin®) und gleichzeitiger Cyproteronacetat-Injektion Aufstossen, Durchfall und einen reduzierten Allgemeinzustand entwickelte. Die gastrointestinalen Symptome besserten sich unter einer symptomatischen Therapie, die Abgeschlagenheit blieb jedoch bestehen. Als Ursache für die initialen gastrointestinalen Symptome wird die Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch das injizierte Cyproteronacetat vermutet. Es hat, wie andere Gestagene, einen bekannten glukokortikoiden Effekt und hemmt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse.

Sowohl eine tiefdosierte (0,1 mg/kg 1×täglich) als auch eine hochdosierte (1 mg/kg 1×täglich) Prednisolon-Therapie führten nur zu einer geringfügigen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Gut sieben Wochen nach der Cyproteronacetat-Injektion war der Hund wieder deutlich fitter, doch erst nach der chirurgischen Entfernung des Deslorelin-Chips war der Hund für die Besitzerin wieder «der Alt». Dies spricht dafür, dass der reduzierte Allgemeinzustand des Hundes ein Kastrationsnebeneffekt war.

Einundzwanzig Wochen nach der Deslorelin-Chip-Implantation und der Cyproteronacetat-Injektion und vierzehn Wochen nach der letzten Prednisolon-Gabe sprachen die Nebennieren im ACTH-Stimulationstest normal an. Ein Jahr später wird der Hund von der Besitzerin als gesund beschrieben; er hatte seither auch keine gastrointestinalen Symptome mehr gezeigt.

Schlüsselwörter: Cyproteronacetat, Deslorelin, hormonelle Kastration, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Nebenwirkung

Possible side effects of hormonal castration in a dog

A young, healthy male Labrador developed regurgitation, diarrhea, and decreased general condition after hormonal castration using a deslorelin implant (Suprelorin®) and concurrent cyproterone acetate injection. The gastrointestinal symptoms improved with symptomatic treatment, but lethargy persisted. The cause of the initial gastrointestinal symptoms is suspected to be impairment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by the injected cyproterone acetate. Cyproterone acetate has a known glucocorticoid effect and inhibits the hypothalamic-pituitary-adrenal axis like other progestogens.

Low-dose (0,1 mg/kg once daily) and high-dose (1 mg/kg once daily) prednisolone therapy led to a slight improvement in the general condition. Seven weeks after the cyproterone acetate injection, the dog was noticeably more active, but only after the surgical removal of the deslorelin implant did the owner considered the dog «back to his old self.« This suggests that the dog's reduced general condition was a side effect of the hormonal neutering.

Twenty-one weeks after the deslorelin implant application and cyproterone acetate injection, and fourteen weeks after the last prednisolone administration, the adrenal glands responded normally in the ACTH stimulation test. One year later, the owner describes the dog as healthy without any gastrointestinal symptoms since then.

Keywords: Cyproterone acetate, deslorelin, hormonal neutering, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, side effect

Mögliche Nebenwirkungen der hormonellen Kastration beim Rüden am Beispiel eines Falles aus der Praxis

L. V. Kost, K. J. Rohner

Einleitung

Die hormonelle Kastration von Rüden ist eine häufig durchgeführte Behandlung in der Kleintierpraxis. Die Vorteile gegenüber einer chirurgischen Kastration sind insbesondere die Reversibilität der Behandlung («Versuchskastration») sowie das Vermeiden einer Anästhesie.[20] Das Präparat der Wahl ist ein Depot-Implantat (Chip) des Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH)-Agonisten «Deslorelin» (Suprelorin® 4,7 mg oder 9,4 mg, Virbac AG, 8152 Opfikon, Domizil: Postfach 353, 8152 Glattbrugg, Schweiz). Die Wirkung basiert auf der Herunterregulation der GnRH-Rezeptoren, wodurch die Gonadotropin sekretierenden Zellen für das endogene GnRH desensibilisiert werden.[13] In der Folge wird die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) inhibiert und damit auch diejenige von Testosteron aus den Leydig-Zellen.[12,13] Nach der Chip-Implantation steigen LH und Testosteron kurzfristig an. Dieses Phänomen wird als «flare-up» bezeichnet und hält nur wenige Stunden an.[11,12,13,28] Zehn Stunden nach der Applikation sind die Testosteron-Werte nicht mehr signifikant erhöht.[12,28] Ein initialer Testosteronanstieg ist bei mehreren Anwendungsmöglichkeiten von Suprelorin® nicht erwünscht, wie etwa bei hypersexuellem Verhalten, Androgen-bedingter Aggressivität, der benignen Prostatahyperplasie, einer bakteriellen Prostatitis oder einem Perianaldrüsenadenom.[1,17]

Eine in der Praxis häufig gewählte Möglichkeit, diesen hormonellen «flare-up» respektive dessen Auswirkungen zu unterdrücken, ist die Verabreichung von Cyproteronacetat (CPA) (Androcur®, Bayer AG, Uetlibergstrasse 132, 8045 Zürich, Schweiz) als intramuskuläre Injektion oder peroral vor oder zusammen mit der Deslorelin-Implantation.[1,15,23] Insbesondere die intramuskuläre Injektion ist aus Praktikabilitätsgründen beliebt. CPA ist ein synthetisches Progestagen mit starker antiandrogener Wirkung. Der Effekt basiert primär auf einem kompetitiven Antagonismus an Androgen-Rezeptoren, wodurch das Testosteron seine Wirkung verliert.[17] Ausserdem blockiert es die GnRH-Sekretion, was sekundär zu einer Reduktion von LH und folglich von Testosteron führt.[9] Eine hormonelle Kastration mit Deslorelin gilt im Allgemeinen als recht sicher und Nebenwirkungen treten nur selten auf.[29] Beschriebene Nebenwirkungen sind Schwellungen an der Injektionsstelle sowie die bekannten möglichen Kastrationsbegleiterscheinungen wie Veränderungen des Haarkleids, Harninkontinenz, reduzierte Aktivität und Gewichtszunahme. Eine vorübergehende Verschlimmerung von Verhaltensproblemen wurde ebenfalls dokumentiert[4,15,29] und wird im Praxisalltag von Besitzer:innen regelmässig beschrieben. Zu möglichen Nebenwirkungen von CPA bei Hunden ist nur wenig bekannt, da kein Produkt für den Einsatz beim Tier zugelassen ist und nur wenige Studien dazu vorliegen.[23] In einer Publikation, in der neun Hunde 14 Tage lang zweimal täglich 2 mg/kg CPA peroral erhielten, wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.[15] Bei längerer Anwendung treten jedoch schon in tiefen Dosierungen von 2–10 mg/kg Hepatopathien auf.[16] Beschriebene Nebenwirkungen beim Menschen sind insbesondere Hepatopathien sowie Lebertumore, Gynäkomastie, Osteoporose, Müdigkeit und Antriebslosigkeit, Gewichtsveränderungen, Diabetes mellitus und Thromboembolien.[2,3] Bei Menschen, Hunden und Ratten wurde des Weiteren eine glukokortikoide Wirkung und eine Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA) nachgewiesen.[2,3,6,8,10,21,27] Damit einhergehende Symptome wurden jedoch in der Regel nicht beobachtet oder sie waren nur mild.[8,10,19]

Fallbericht

Der zeitliche Verlauf des Falles ist in Abbildung 1 dargestellt. Ein zweijähriger, männlich intakter Labrador Retriever wurde in unserer Praxis aufgrund von hypersexuellem Verhalten mittels Deslorelin-Chip (Suprelorin® 4,7 mg) und einer gleichzeitigen CPA-Injektion (Androcur® Depot 300 mg/3 ml, 3 mg/kg intramuskulär)[25] hormonell kastriert. Drei Tage später entwickelte der Hund Durchfall und Aufstossen. Anamnestisch wurde der Hund alle drei Monate entwurmt (Milpro™, Virbac AG, 8152 Opfikon, Domizil: Postfach 353, 8152 Glattbrugg, Schweiz). Er hatte davor nie vergleichbare Symptome gezeigt. Die klinische Untersuchung war bis auf leichten Borborygmus unauffällig. Ein Giardien-Schnelltest (SNAP Giardia-Test, IDEXX Laboratories, Inc., One IDEXX Drive, Westbrook, Maine 04092, USA) war negativ. In einer mikrobiologischen Analyse des Kots konnten keine pathogenen Bakterien nachgewiesen werden. Der Hund wurde mit Pro- und Präbiotika (Promax® VetPlus Ltd, Dock Road, Lytham, FY8 5AQ, UK; SivoMixx® Animal & Human Health AG, Mühlegasse 36, 6340 Baar, Schweiz) sowie Prifiniumbromid (Prifinial Injektionslösung, Vetoquinol AG, Freiburgstrasse 255, 3018 Bern, Schweiz, 0,4 mg/kg subkutan) symptomatisch behandelt. Zusätzlich wurde eine leicht verdauliche, faserreiche Diät (Gastrointestinal Biome, Hill's GmbH, Grabetsmattweg 1, 4106 Therwil, Schweiz) verordnet. Diese Massnahmen verbesserten die Kotkonsistenz zwar, der Hund wurde von der Besitzerin jedoch zunehmend als träge und antriebslos beschrieben. Die klinische Untersuchung zwei Wochen nach Therapiebeginn war weiter unauffällig. Die Hämatologie zeigte eine leichtgradige Leukozytose, eine leichtgradige Monozytose und eine leichtgradige Lymphozytose (Tabelle 1). In der klinischen Chemie lagen alle Werte in der Norm (Tabelle 2). Das Vitamin B_{12} und die Schilddrüsenwerte (freies T_4 und Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH)) lagen ebenfalls in der Norm (Tabelle 2). Das spezifische Gewicht des Urins lag bei 1,025 g/ml. Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens zeigte eine verlangsamte Magenentleerung und bilateral normal geformte, aber mit einem Durchmesser von 3 bis 3,2 mm zu kleine Nebennieren.[31]

Tabelle 1: Hämatologie inklusive Differenzialblutbild eines Labrador-Rüden mit Aufstossen, Durchfall und reduziertem Allgemeinzustand zwei Wochen nach Behandlung mit Cyproteronazetat und Deslorelinazetat.

Analyse	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Leukozyten	13,95	x 10^9/L	6,0–12,0
Erythrozyten	7,71	x 10^{12}/L	6,0–9,0
Hämoglobin	10,9	mmol/L	9,3–12,1
Hämatokrit	50	%	38–55
MCV	64	fl	60–77
MCH	1,41	fmol	1,00–1,40
MCHC	22,0	mmol/L	19,0–22,0
Thrombozyten	153	x 10^9/L	150–500
Stabkernige Neutrophile	1,0	%	0–3
Stabkernige Neutrophile abs.	0,14	x 10^9/L	0–0,3
Segmentkernige Neutrophile	59,0	%	55–75
Segmentkernige Neutrophile abs.	8,23	x 10^9/L	3,0–10,0
Eosinophile Granulozyten	4,0	%	0–6
Eosinophile Granulozyten abs.	0,56	x 10^9/L	0–0,6
Basophile Granulozyten	0,0	%	0–1
Basophile Granulozyten abs.	0,00	x 10^9/L	0–0,04
Monozyten	6	%	0–8
Monozyten abs.	0,84	x 10^9/L	0–0,6
Lymphozyten	30	%	12–30
Lymphozyten abs.	4,19	x 10^9/L	1,0–4,0

Abs. = absolut, MCV = Mittleres Erythrozyteneinzellvolumen, MCH = Mittleres korpuskuläres Hämoglobin, MCHC = Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Tabelle 2: Klinische Chemie eines Labrador-Rüden mit Aufstossen, Durchfall und reduziertem Allgemeinzustand zwei Wochen nach Behandlung mit Cyproteronazetat und Deslorelinazetat.

Analyse	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Kalzium	2,7	mmol/L	2,0–3,0
Natrium	145	mmol/L	140–155
Kalium	4,7	mmol/L	3,5–5,1
Phosphor	1,6	mmol/L	0,7–1,6
Lipase	37	U/L	<285
Alkalische Phosphatase	53	U/L	0–184
ASAT	35	U/L	0–44
ALAT	42	U/L	0–93
Bilirubin gesamt	7,9	µmol/L	<7,6
Harnstoff	8,0	mmol/L	3,8–9,4
Kreatinin	104	µmol/L	0–125
Protein gesamt	64	g/L	56–71
Albumin	32,1	g/L	25–37
Cholesterin gesamt	5,6	mmol/L	2,7–7,7
Glucose	5,0	mmol/L	3,6–6,2
Vitamin B12	400,0	pmol/L	185–665
Kortisol basal	<0,2	µg/dL	0,47–9
Canines T4	22,7	nmol/L	19–58
Canines TSH basal	0,03	ng/ml	0,03–0,5

ALAT = Alanin-Aminotransferase-Aktivität, ASAT = Aspartat-Aminotransferase-Aktivität, TSH = Thyreoidea-stimulierendes-Hormon

Mögliche Nebenwirkungen der hormonellen Kastration beim Rüden am Beispiel eines Falles aus der Praxis

L. V. Kost, K. J. Rohner

Das restliche Abdomen war ultrasonografisch unauffällig. Das basale Kortisol lag bei < 0,2 µg/dL (Referenzbereich 0,47 – 9 µg/dL). Das Ergebnis des daraufhin durchgeführten ACTH-Stimulations-Tests lag im unteren Graubereich[24] (Abbildung 2). Der Test wurde wie in der Fachliteratur beschrieben durchgeführt.[24] Aufgrund dieser Befunde wurde die Verdachtsdiagnose eines sekundären Hypoadrenokortizismus (HAC) gestellt. Als Ursache wurde das injizierte CPA vermutet. Eine Therapie mit Prednisolon (0,25 mg/kg einmal täglich) wurde eingeleitet, führte aber nur zu

Implantation Deslorelin-Chip 4.7 mg SC und Injektion Cyproteronacetat 5 mg/kg IM
d3: Beginn gastrointestinaler Symptome, symptomatische Therapie (siehe Text), progressive Abgeschlagenhe
d17: Blutentnahme für Hämatologie und Biochemie (siehe Tabelle 1 und 2)
d21: ACTH-Stimulationstest 1, Resultat im Graubereich (siehe Abbildung 2)
Start Prednisolon-Therapie 1 x täglich 0.25 mg/kg PO
d25: ungenügendes Ansprechen auf die Therapie, Dosisanpassung Prednisolon, 1 x täglich 1 mg/kg PO
in der Folge vermehrtes Hecheln, Polyurie, Polydipsie und gesteigerte Fresslust
d36: Dosisanpassung Prednisolon graduell über eine Woche auf 1 x täglich 0.1 mg/kg PO
d47: Selbständiges Absetzen der Prednisolon-Therapie durch die Besitzerin, dem Hund ging es klinisch besser
d67: Operative Entfernung des Deslorelin-Chips
d147: ACTH-Stimulationstest 2, Resultat im Normalbereich (siehe Abbildung 2)

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf eines Falles einer hormonellen Kastration mit möglichen Nebenwirkungen bei einem Labrador-Rüden. Zeitliche Entwicklung des Falles in Tagen (d): Implantation des Deslorelin-Chips (Suprelorin©) und Injektion von Cyproteronacetat (Androcur®) am Tag 0 (d0). IM = intramuskulär, PO = per oral, SC = subkutan

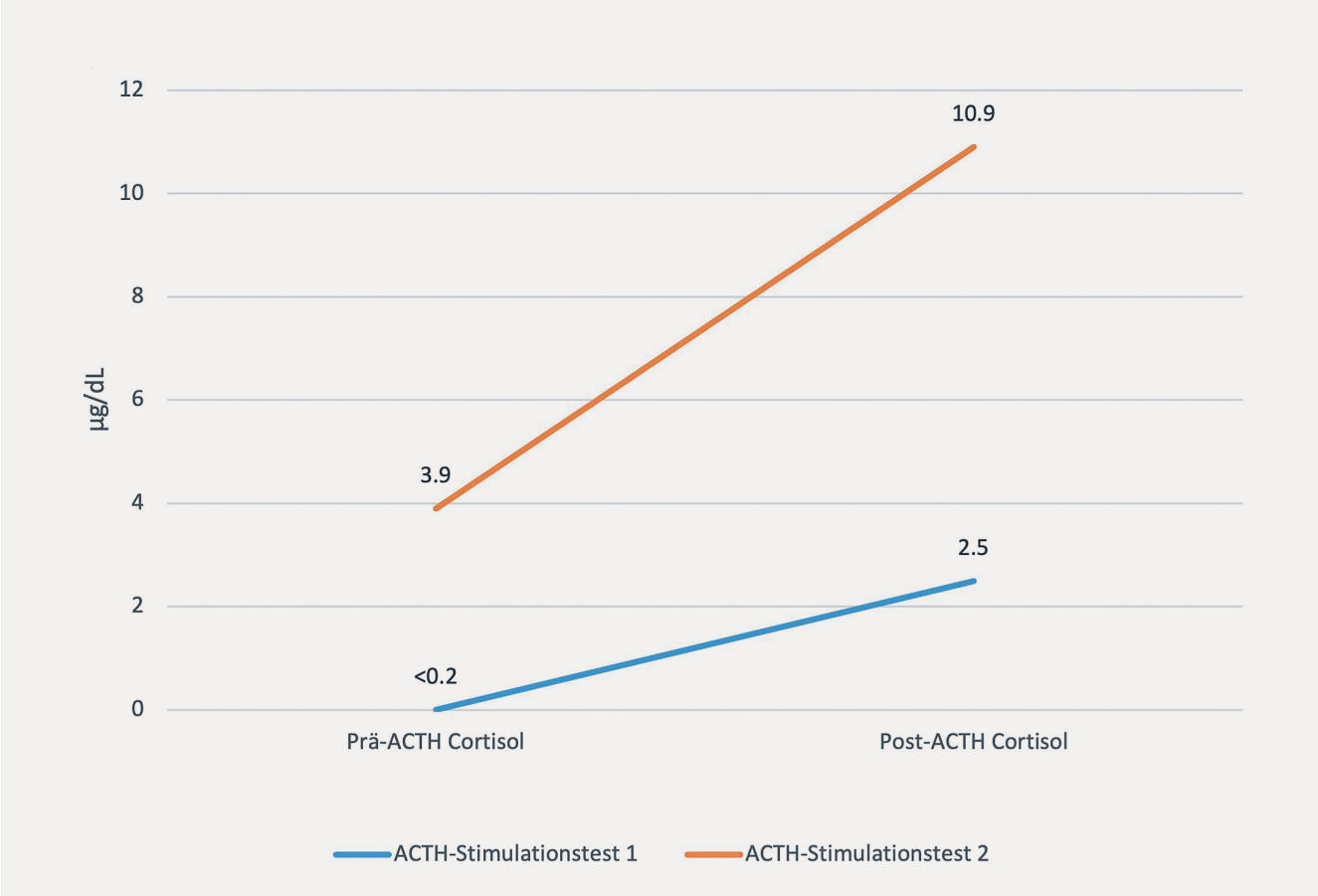

Abbildung 2: ACTH-Stimulationstests bei einem Labrador-Rüden während der klinischen Erkrankung (1) und nach Genesung und Absetzen aller Medikamente (2). Serum Kortisol-Konzentration vor der Gabe von 5 µg/kg synthetisches ACTH (Synacthen) sowie eine Stunde danach. Ein Post-ACTH Wert von ≤ 2 µg/dL gilt als diagnostisch für einen Hypoadrenokortizismus. Werte zwischen 2,1 und 5 µg/dL liegen im Graubereich.[24]

einer geringfügigen Verbesserung; der Hund war weiter antriebslos. Die Erhöhung der Prednisolon-Dosis auf 1 mg/kg einmal täglich zeigte keinen zusätzlichen positiven Effekt. Dafür begann der Rüde vermehrt zu hecheln, zeigte vermehrtes Trinken, Harnlösen und gesteigerte Fresslust, was auf die Prednisolon-Dosis zurückgeführt wurde. Diese wurde darauf über eine Woche auf 0,1 mg/kg 1×täglich reduziert. In dieser Zeit verbesserte sich der Allgemeinzustand des Hundes deutlich und die Besitzerin setzte das Prednisolon eine Woche später selbständig ab. Da die Besitzerin den Allgemeinzustand ihres Hundes weiterhin als leichtgradig reduziert empfand und der Kastrationseffekt ebenfalls als Ursache dafür in Frage kam, wurde der Deslorelin-Chip zehn Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome chirurgisch entfernt. Bald darauf war der Hund für die Besitzerin wieder «der Alt». Einundzwanzig Wochen nach der Androcur®-Injektion und Suprelorin®-Implantation und vierzehn Wochen nach der letzten Prednisolon-Gabe wurde der ACTH-Stimulationstest wiederholt; das Resultat zeigte eine normale Stimulation der Nebennierenrinde (Abbildung 2). Ein Jahr später wurde die Besitzerin telefonisch kontaktiert. Sie beschrieb den Hund als gesund, auch gastrointestinale Symptome waren seither nicht mehr aufgetreten.

Diskussion

Die gleichzeitige Anwendung eines Deslorelin-Implantats und eines CPA-Depot-Präparats zur hormonellen Kastration von Rüden ist in der Kleintierpraxis nach wie vor verbreitet und wird von den Hunden unserer Erfahrung nach meist gut vertragen. Im hier vorgestellten Fall entwickelte der junge, ansonsten gesunde Rüde nach dieser Anwendung jedoch gastrointestinale Symptome und zeigte über mehrere Wochen hinweg einen reduzierten Allgemeinzustand.

Eine Inhibition der HHNA konnte mittels ACTH-Stimulations-Test nachgewiesen werden, ebenso die Normalisierung der Nebennierenfunktion 21 Wochen nach der CPA-Injektion, was zu einem sekundären HAC passen könnte.[24] Wie in der Einleitung beschrieben ist eine Hemmung der HHNA durch CPA wissenschaftlich gut dokumentiert. Bei Beagle-Hündinnen wurde unter einer CPA-Therapie eine dosisabhängige Nebennierenrindenatrophie nachgewiesen.[6] Die beiden ACTH-abhängigen Schichten (Zona retikularis und Zona fasciculata) waren bei den Hündinnen histologisch atrophiert. Die Mineralocorticoid-produzierende Zona glomerulosa war von der Atrophie nicht betroffen.[6] Die gleichen Resultate zeigten Panesar et al. (1979) bei Ratten, welche drei Wochen lang täglich subkutan mit CPA behandelt wurden.[21] Zusätzlich wurde in dieser Studie die Plasma Kortikosteron-Konzentration untersucht. Diese war bei mit CPA behandelten Ratten signifikant tiefer als bei der unbehandelten Kontrollgruppe. In einer anderen Studie wurde bei peroral mit CPA behandelten Beagle-Hündinnen eine Atrophie von ACTH-produzierenden Zellen im Hypophysenvorderlappen gefunden.[7] Die meisten Gestagene haben glukokortikoide Effekte und verursachen eine Inhibition der ACTH-Sekretion und eine Atrophie der Nebennierenrinden.[18] So wird auch in der Fachinformation von Gestagenen wie CPA (Androcur®) oder Osateronacetat (Ypozane®, Virbac [Switzerland] AG, 8152 Opfikon, CH) vor diesem möglichen Effekt gewarnt.[3,30] Der glukokortikoide Effekt wird jedoch auch als mögliche Ursache dafür angesehen, dass die HHNA-Funktion bei erwachsenen Menschen und Tieren unter CPA stark eingeschränkt sein kann, ohne dass klinische Symptome eines HAC auftreten.[5,6,8,10] Dieser Effekt hat sehr wahrscheinlich auch in unserem Fall zum unvollständigen Ansprechen der Nebennieren im ACTH-Stimulationstest und den ultrasonografisch als eher klein befundenen Nebennieren geführt.

Kempker et al. veröffentlichten 2016 den Fall eines mittels ACTH-Stimulationstests bestätigten transienten, sekundären HAC.[14] Der darin vorgestellte junge, intakte Rüde wurde wegen des Verdachts einer Benignen Prostatahyperplasie mit dem Gestagen Delmadinonacetat behandelt. In der Folge entwickelte er Symptome, die in Art und Verlauf unserem Fall sehr ähnlich sind. Ein entscheidender Unterschied war jedoch das rasche und gute Ansprechen auf die Substitutionstherapie mit Prednisolon, wohingegen unser Rüde nur leicht positiv auf diese Therapie reagierte. Wir vermuten, dass die Hemmung der HHNA bei unserem Rüden zu den initialen gastrointestinalen Symptomen mit beginnendem reduziertem Allgemeinzustand beigetragen hat, der Hund jedoch auch nach Abebben dieser, durch den Deslorelin-Chip bedingten Kastrationseffekt im Wesen reduziert blieb. Dafür spricht auch, dass der Hund für die Besitzerin erst nach Entfernung des Deslorelin-Chips wieder ganz gesund respektive «der Alt» war. Die initialen gastrointestinalen Symptome sind keine beschriebenen Nebenwirkungen von Androcur® oder Suprelorin®, passen jedoch gut zu einem HAC.[2,3,24,29]

Eine Messung des endogenen ACTH vor dem ersten ACTH-Stimulationstest wäre zusätzlich interessant gewesen, da dieser Wert eine genauere Aussage über die HHNA-Funktion ermöglicht hätte. Bei dem von uns vermuteten sekundären HAC wäre eine tiefe bis normale endogene ACTH-Konzentration zu erwarten gewesen.[24]

Seit der Markteinführung von Suprelorin® in der Schweiz im Jahr 2009 ist dieses das Mittel der Wahl für die hormonelle Kastration von Rüden und gilt als nebenwirkungsarm.[29] Im Jahr 2024 wurden in unserer Praxis 25 Suprelorin® 4,7 mg Implantate und 45 Suprelorin® 9,4 mg Implantate bei intakten Rüden eingesetzt. Fünfundfünfzig davon waren erstmalige Anwendungen oder die vorgängige Implantation lag länger als sechs Monate (vorgängig Suprelorin® 4,7 mg erhalten) respektive 12 Monate (vorgängig

Suprelorin® 9,4 mg erhalten) zurück.[29] Dabei wurde in 9 Fällen (16,4 % der erstmaligen Suprelorin®-Anwendungen) gleichzeitig Androcur® injiziert. Die häufigste Indikation für die Anwendung ist dabei eine «Versuchskastration» bei jungen, adulten Rüden, die ein hypersexuelles Verhalten zeigen. Die Besitzer:innen berichten häufig, dass ihre Hunde aufgrund ihres Sexualtriebs gestresst wirken. Die Hunde sind unruhig, hören nicht mehr recht auf ihre Besitzer:innen und zeigen teils auch reduzierten Appetit. Seltener ist die Anwendung aufgrund möglicher Androgen-bedingter Aggression.

Wie in der Einleitung beschrieben führt die Implantation eines Deslorelin-Implantats zu einem kurzfristigen Anstieg von Testosteron im Blut, auch «flare-up» genannt. Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass dieser nur einige Stunden anhält.[11,12,13,28] Zehn Stunden nach der Applikation sind die Testosteron-Werte nicht mehr signifikant erhöht.[12,28] Erst nach sieben bis 28 Tagen waren die Testosteron-Werte von mit einem Deslorelin-Chip behandelten Hunden signifikant tiefer als die Testosteron-Werte von Hunden, die stattdessen ein Placebo erhalten hatten.[12,28]

Dieser hormonelle «flare-up» kann sich auch in einer kurzfristigen Verstärkung von Verhaltensauffälligkeiten ausdrücken, was regelmässig von Besitzer:innen beschrieben wird und auch in Studien gezeigt werden konnte.[4,15] In einer, nur an einem Symposium vorgestellten Studie, in der verhaltensauffällige Rüden mit einem GnRH-Implantat behandelt wurden, konnten eine leichtgradige, vorübergehende Verstärkung des unerwünschten Verhaltens nachgewiesen werden.[4]

In den meisten Fällen rechtfertigt dieser milde «flare-up»-Effekt auf das Verhalten die gleichzeitige Anwendung von CPA bei der Deslorelin-Implantation nicht und es sollte von dieser Praxis abgeraten werden. Es liegen unseres Wissens keine Verträglichkeitsstudien zur Anwendung von CPA als Injektionslösung beim Hund vor und Nebenwirkungen sind möglich. Ausserdem ist in der Schweiz kein Medikament mit diesem Wirkstoff für den Hund zugelassen. Bei einer Androgen-bedingten Aggression kann die gleichzeitige Therapie erwogen werden. In diesem Fall empfiehlt sich die perorale Gabe von CPA in einer Dosis von 2 mg/kg, zweimal täglich, wie sie Masson et al. beschrieben.[15] Es ist jedoch fraglich, ob diese Behandlung wie in der Studie über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt werden muss, da der hormonelle «flare-up»-Effekt deutlich kürzer anhält.[12,15,28] Bei allfälligen Nebenwirkungen kann dieses Medikament im Gegensatz zum Depot-Präparat sofort abgesetzt werden.

Bei Prostata-Erkrankungen (benigne Prostatahyperplasie und bakterielle Prostatitis) ist ein rascherer Wirkungseintritt ohne kurzfristigen Testosteronanstieg erwünscht. Hier steht mit Ypozane® ein für den Hund zugelassenes Medikament zur Verfügung.[30] Ein Deslorelin-Implantat sollte bei Hunden mit Prostata-Erkrankungen nicht alleine angewendet werden, da Komplikationen möglich sind, wie Socha et al. 2020 in einem Fallbericht beschrieben.[26] Bei Rüden, die unter erhöhtem Stress stehen (wie Beispielsweise nach Operationen) oder bei denen bereits ein HAC vorliegt, ist auch bei der Anwendung von Ypozane® Vorsicht geboten.[30] In solchen Fällen könnte der Einsatz von «Finasterid» eine sicherere Alternative darstellen, auch wenn es dafür umgewidmet werden muss.[1,22]

Danksagung

Wir danken der Tierbesitzerin für ihr Einverständnis, den Fall publizieren zu dürfen. Des Weiteren danken wir Frau Prof. Dr. F. Boretti und Frau Prof. Dr. N. Sieber-Ruckstuhl für die gute Zusammenarbeit bei der Aufarbeitung des Falles.

Effets secondaires possibles de la castration hormonale chez un chien

Un jeune Labrador mâle en bonne santé a présenté des régurgitations, de la diarrhée et une baisse de l'état général après une castration hormonale utilisant un implant de desloréline (Suprelorin®) et une injection concomitante d'acétate de cyprotérone. Les symptômes gastro-intestinaux se sont améliorés grâce à un traitement symptomatique mais la léthargie a persisté. La cause des symptômes gastro-intestinaux initiaux est suspectée d'être une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'acétate de cyprotérone injecté. L'acétate de cyprotérone a un effet glucocorticoïde connu et inhibe l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien comme d'autres progestatifs.

Le traitement par prédnisolone à faible dose (0,1 mg/kg une fois par jour) et à forte dose (1 mg/kg une fois par jour) a entraîné une légère amélioration de l'état général. Sept semaines après l'injection d'acétate de cyprotérone, le chien était nettement plus actif mais ce n'est qu'après le retrait chirurgical de l'implant de desloréline que le propriétaire a considéré que le chien était « redevenu comme avant «. Cela suggère que la baisse de l'état général du chien était un effet secondaire de la castration hormonale.

Vingt et une semaines après l'application de l'implant de desloréline et l'injection d'acétate de cyprotérone et quatorze semaines après la dernière administration de prednisolone, les glandes surrénales ont répondu normalement au test de stimulation de l'ACTH. Un an plus tard, le propriétaire décrit le chien comme étant en bonne santé, sans aucun symptôme gastro-intestinal depuis lors.

Mots clés: Acétate de cyprotérone, desloréline, castration hormonale, axe hypothalamo- hypophyso-surrénalien, effet secondaire

Possibili effetti collaterali della castrazione ormonale in un cane, esempio dalla pratica

Qui di seguito discutiamo il caso di un giovane cane maschio, sano e di razza Labrador, che ha sviluppato rigurgito, diarrea e un peggioramento delle condizioni generali dopo la castrazione ormonale con un impianto di deslorelina (Suprelorin®) e un›iniezione concomitante di acetato di ciproterone. I sintomi gastrointestinali sono migliorati con il trattamento sintomatico, ma la letargia è persistita. Si sospetta che la causa iniziale dei sintomi gastrointestinali sia stata un›alterazione dell›asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovuta all›iniezione di acetato di ciproterone. Questo farmaco ha un noto effetto glucocorticoide e, come altri progestinici, inibisce l›asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La terapia con prednisolone a basse dosi (0,1 mg/kg una volta al giorno) che ad alte dosi (1 mg/kg una volta al giorno) ha portato a un lieve miglioramento delle condizioni generali. Sette settimane dopo l'iniezione di acetato di ciproterone, il cane risultava visibilmente più attivo, ma solo dopo la rimozione chirurgica dell'impianto di deslorelina il proprietario lo ha descritto come "tornato quello di un tempo". Questo suggerisce che il peggioramento delle condizioni generali del cane fosse un effetto collaterale della castrazione ormonale.

Ventuno settimane dopo l'applicazione dell'impianto di deslorelina e l'iniezione di acetato di ciproterone, e quattordici settimane dopo l'ultima somministrazione di prednisolone, le ghiandole surrenali hanno risposto normalmente al test di stimolazione con ACTH. Un anno dopo, il proprietario descrive il cane come in salute ed esente da ulteriori sintomi gastrointestinali.

Parole chiave: acetato di ciproterone, deslorelina, castrazione ormonale, asse ipotalamo-ipofisi-surrene, effetto collaterale

Mögliche Nebenwirkungen der hormonellen Kastration beim Rüden am Beispiel eines Falles aus der Praxis

L. V. Kost, K. J. Rohner

Literaturnachweis

[1] Barbara Kohn und Günter Schwarz (ed.): Praktikum der Hundeklinik. Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2018: S. 921.

[2] Bayer (PTY) LTD: Professional Information: Androcur Depot https://www.bayer.com/sites/default/files/ANDROCUR_DEPOT_EN_PI.pdf (accessed 14.09.2023).

[3] Bayer Inc.: Product Monograph: Androcur Tablets and Androcur Depot https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/androcur-pm-en.pdf (accessed 14.12.2023).

[4] de Gier J, Winke C: Use of deslorelin to control hypersexuality in male dogs.: In symposium deslorelin: deslorelin in practice. Proceedings of 7th European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress 2010: p. 9–10.

[5] Doménico A, Neumann F: Wirkung von antiandrogen wirksamen Steroiden auf die Funktion und Morphologie der Nebennieren von Ratten. In: H. Nowakowski (ed.): Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Springer Verlag, 1967: 312.

[6] El Etreby MF: Effect of cyproterone acetate, levonorgestrel and progesterone on adrenal glands and reproductive organs in the beagle bitch. Cell Tissue Res 1979: 200(2): 229–243. doi:10.1007/BF00236416.

[7] El Etreby MF, Fath El Bab MR: Effect of cyproterone acetate, d-norgestrel and progesterone on cells of the pars distalis of the adenohypophysis in the beagle bitch. Cell Tissue Res 1978: 191(2): 205–218. doi:10.1007/BF00222420.

[8] Girard J, Baumann JB, Bühler U, Zuppinger K, Haas HG, Staub JJ, Wyss HI: Cyproteroneacetate and ACTH adrenal function. J Clin Endocrinol Metab 1978: 47(3): 581–586. doi:10.1210/jcem-47-3-581.

[9] Gruber CJ, Huber JC: Differential effects of progestins on the brain. Maturitas 2003: 46 Suppl 1. doi:10.1016/j.maturitas.2003.09.021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670648/.

[10] Heinze F, Teller WM, Fehm HL, Joos A: The effect of cyproterone acetate on adrenal cortical function in children with precocious puberty. Eur J Pediatr 1978: 128(2): 81–88. doi:10.1007/BF00496993.

[11] Junaidi A, Williamson PE, Cummins JM, Martin GB, Blackberry MA, Trigg TE: Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. Reprod Fertil Dev 2003: 15(6): 317–322. doi:10.1071/RD03039.

[12] Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, Blackberry MA, Cummins JM, Trigg TE: Dose-response studies for pituitary and testicular function in male dogs treated with the GnRH superagonist, deslorelin. Reprod Domest Anim 2009: 44(5): 725–734. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01060.x.

[13] Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, Stanton PG, Blackberry MA, Cummins JM, Trigg TE: Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants. Reprod Fertil Dev 2007: 19(8): 891–898. doi:10.1071/rd07088.

[14] Kempker K, Güssow A, Neiger R: Transienter, sekundärer Hypoadrenokortizismus nach Behandlung mit Del madinonacetat (Tardastrex®) bei einem zwei Jahre alten Rüden. Schweiz Arch Tierheilkd 2016: 158(3): 193–197. doi:10.17236/sat00056.

[15] Masson S, Medam T, Raibon E, Fontaine C, Levy X: Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Cyproterone Acetate to Prevent Flare-Up Effect on Dogs Implanted With Deslorelin. Front Vet Sci 2021: 8: 714154. doi:10.3389/fvets.2021.714154.

[16] Mylan Pharmaceuticals ULC: Product Monograph: Mylan-Cyproterone https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00011374.PDF (accessed 14.12.2023).

[17] Neumann F: Use of cyproterone acetate in animal and clinical trials. Gynecol Invest 1971: 2(1): 150–179.

[18] 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.

[19] Neumann F, Töpert M: Pharmacology of antiandrogens. J Steroid Biochem 1986: 25(5B): 885–895. doi:10.1016/0022-4731(86)90320-1.

[20] Palm J, Reichler IM: Der Einsatz von Deslorelinazetat (Suprelorin®) in der Kleintiermedizin. Schweiz Arch Tierheilkd 2012: 154(1): 7–12. doi:10.1024/0036-7281/a000286.

[21] Panesar NS, Herries DG, Stitch SR: Effects of cyproterone and cyproterone acetate on the adrenal gland in the rat: studies in vivo and in vitro. J Endocrinol 1979: 80(2): 229–238. doi:10.1677/joe.0.0800229.

[22] Plumb DC: Plumb's veterinary drug handbook. Wiley-Blackwell, Ames (Iowa), op. 2011: S. 497 f.

[23] Renggli M, Padrutt I, Michel E, Reichler I: Benigne Prostatahyperplasie: Therapiemöglichkeiten beim Hund. Schweiz Arch Tierheilkd 2010: 152(6): 279–284. doi:10.1024/0036-7281/a000065.

[24] Reusch CE: M. Addison: Klinik und Aktuelles zur Diagnose und Therapie: Universität Zürich, 2016.

[25] Schäfer-Somi S, Kaya D, Aslan S: Prepubertal Use of Long-Term GnRH Agonists in Dogs: Current Knowledge and Recommendations. Animals 2022: 12(17). doi:10.3390/ani12172267.

[26] Socha P, Janowski T, Zduńczyk S: Entwicklung einer grossen intraprostatischen Zyste nach Einsatz eines GnRH-Agonist-Implantats bei einem Rüden mit benigner Prostatahyperplasie. Tierarztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere 2020: 48(6): 443–446. doi:10.1055/a-1295-2748.

[27] Städtler FA, Langner V: The effect of cyproterone and gonadotrophins on the adrenal gland of juvenile and adult rats. A morphological and morphometrical study. Pathol Res Pract 1985: 179(4–5): 493–498. doi:10.1016/s0344-0338(85)80189-8.

[28] Stempel S, Körber H, Reifarth L, Schuler G, Goericke-Pesch S: What Happens in Male Dogs after Treatment with a 4,7 mg Deslorelin Implant? I. Flare up and Downregulation. Animals 2022: 12(18): 2379. doi:10.3390/ani12182379 https://www.mdpi.com/2076-2615/12/18/2379.

[29] Virbac France: Annex I: Summary of Product Characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suprelorin-epar-product-information_en.pdf (accessed 14.12.2023).

[30] VIRBAC S.A.: Ypozane, INN: - osaterone acetate – anx_139727_de.pdf https://www.vetpharm.uzh.ch/TAK/PDFSPC/05000000/05835603-PB-DE.pdf (accessed 19.02.2025).

[31] Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE: Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. Vet Rec 2010: 167(6): 207–210. doi:10.1136/vr.c4235.

Korrespondenzadresse

Laurin Kost
Tierarztpraxis Rohner AG, Seeblerstrasse 5
CH-8172 Niederglatt
E-Mail: tierarztpraxisrohner@gmail.com