

# Interpretation des Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest



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

# Patterns of the low-dose dexamethasone suppression test in canine hyperadrenocorticism revisited

Zeugswetter FK, Carranza Valencia A, Glavassevich K, Schwendenwein I. Patterns of the low-dose dexamethasone suppression test in canine hyperadrenocorticism revisited. Vet Clin Pathol. 2021 Mar;50(1):62-70. doi: 10.1111/vcp.12958. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33728722; PMCID: PMC8252562.

## Hintergrund:

Der **LDDS-Test** (Low-Dose-Dexamethason-Suppressions-Test) gilt als guter **Screening- und Differenzierungstest** bei Hunden mit Verdacht auf Hyperadrenokortizismus (Cushing-Syndrom). Eine vorherige Studie zeigte, dass die verschiedenen Verlaufsmuster des LDDS-Tests wichtige **Informationen über die Ätiologie** und über die **Wahrscheinlichkeit eines Hyperadrenokortizismus** liefern.

## Ziel:

Ziel war es, **LDDS-Test-Muster** in einer Klinik-Population von Hunden zu bestimmen.

## Material und Methoden:

Im Zeitraum von April 2001 bis Januar 2019 wurde in einem elektronischen Patientenprogramm nach Hunden gesucht, bei denen ein **LDDS-Test** durchgeführt wurde. Ausgewählt wurden nur Hunde mit einem **Basal-Cortisol > 27,59 nmol/L (>1,0 µg/dL)** und einer Cortisol-Messung nach 4 und 8 Stunden.

Außerdem mussten die Hunde **mindestens eines der folgenden Symptome** aufweisen:

- Polyurie/Polydipsie,
- Polyphagie,
- Alopezie,
- übermäßiges Hecheln,
- Muskelschwäche,
- Stammfettsucht

Oder **zwei der folgenden, etwas untypischeren, Symptome:**

- Lethargie,
- Hyperpigmentierung der Haut,
- Hautatrophie,
- Komedonen,
- schlechtes Haarwachstum,
- insulinresistenter Diabetes mellitus
- Pseudomyotonie

Ebenfalls wurden Patienten aufgenommen, die **eines der untypischeren Symptome** aufwiesen, zusammen mit einer **erhöhten alkalischen Phosphatase (AP)** oder nach Feststellung einer **Nebennierenmasse** oder **Calcinosis cutis**.

## Ausgewertet wurde:

- **Signalement,**
- **klinische Symptome,**
- Veränderungen der **AP,**
- **endokrinologische Testergebnisse** (Urin-Corticoid-Creatinine-Ratio (UCCR)), LDDS-Test, ACTH-Stimulationstest, endogenes ACTH, High-Dose-Dexamethason-Suppressionstest, hitzestabile AP),
- **Ultraschall der Nebennieren** oder Schnittbildverfahren,
- Urin-spezifisches Gewicht (**USG**),
- **Histopathologie** der Nebennieren,
- Situation mit Trilostan-Therapie oder nach Adrenalectomie

→ Ein PDH (**hypophysärer Hyperadrenokortizismus**) lag vor, wenn **endogenes ACTH** nachweisbar war, wenn die **Ultraschalluntersuchung** normale bis symmetrische oder leicht asymmetrische bilaterale vergrößerte Nebennieren zeigte und/oder wenn ein **MRT/CT** eine Vergrößerung der Hypophyse zeigte (Verhältnis Hypophysenhöhe/Hirnfläche > 0,31).

→ Ein ADH (**adrenerger Hyperadrenokortizismus**) lag vor, wenn die **histopathologische** oder Post-Mortem-Untersuchung Nebennierenrinden-Tumore ergab und/oder die **Ultraschalluntersuchung** eine einseitige knotige Nebennierenvergrößerung mit Gefäßinvasion oder kontralateraler Atrophie (≤ 5 mm) zeigte.





Mit einem Klick  
gelangen Sie direkt  
zu den Services.

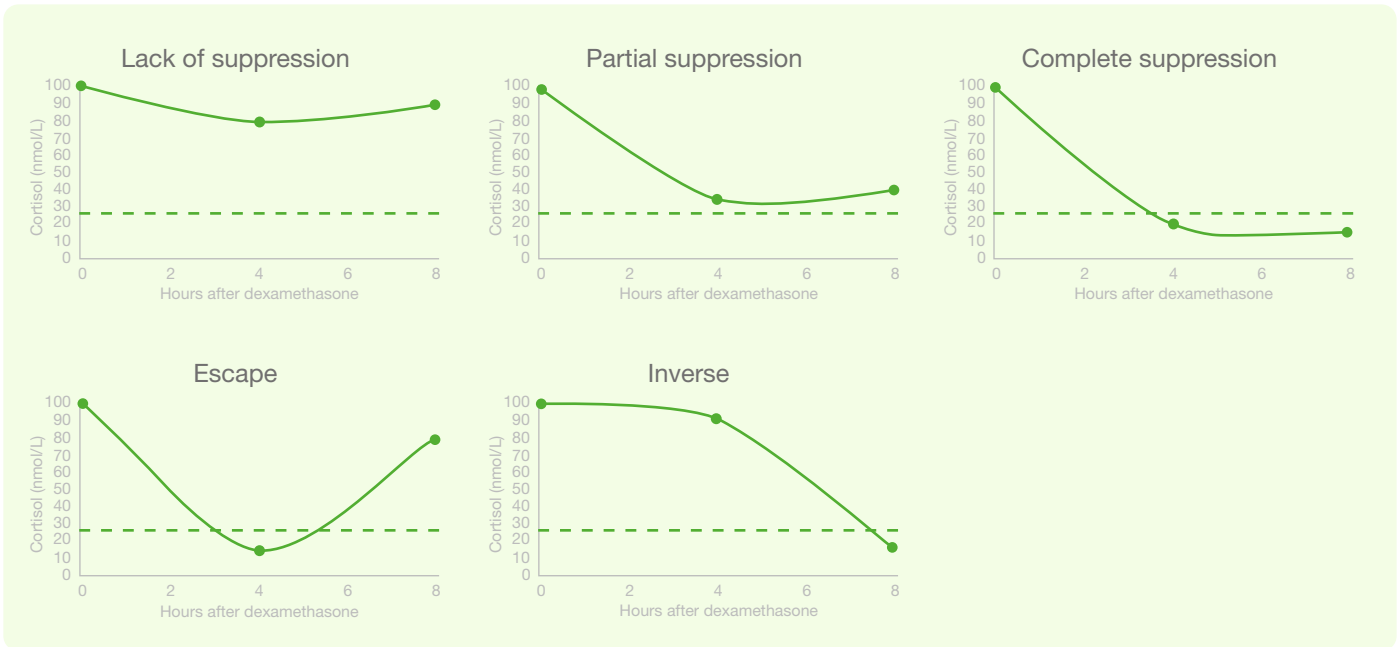


Abbildung 1: Überblick über die verschiedenen LDDS-Muster.

### Labormessungen:

- **UCCR:** Urin wurde von den Besitzern gesammelt. Wenn möglich wurde Morgen-Urin verwendet.
  - UCCR:  $< 26,5 \times 10^{-6}$ : **negativ**
  - UCCR: 26,5 bis  $161,2 \times 10^{-6}$ : **verdächtig**
  - UCCR:  $> 161,2 \times 10^{-6}$ : **hinweisend**
- **ACTH-Stimulationstest:**
  - Cortisol-Konzentration vor IV-Injektion von synthetischem ACTH (125 µg bei Hunden  $\leq 5$  kg und 250 µg Hunden  $> 5$  kg) und 1 h später.
  - Ein stimuliertes Cortisol  $\geq 579$  nmol/L ( $\geq 21$  µg/dL) wurde als **positiv** beurteilt.
- **LDDS-Test** und Einteilung der Resultate wie folgt:
  - **t0:** Cortisol-Konzentration vor IV-Injektion von 0,01 mg/kg Dexamethason ( $\geq 27,59$  nmol/L [ $\geq 1$  µg/dL])
  - **t4:** Cortisol-Konzentration 4 Stunden später
  - **t8:** Cortisol-Konzentration 8 Stunden später
    - „complete suppression“: t4 and t8  $< 27,59$  nmol/L [ $< 1$  µg/dL]
    - „lack of suppression“: t4 and t8  $\geq 27,59$  nmol/L [ $\geq 1$  µg/dL]
    - „partial suppression“: t4 and t8  $\geq 27,59$  nmol/L [ $\geq 1$  µg/dL], aber eine oder beide Konzentration(en)  $< 50$  % von t0
    - „escape“: t4  $< 27,59$  nmol/L [ $< 1$  µg/dL] und t8  $\geq 27,59$  nmol/L [ $\geq 1$  µg/dL]
    - „inverse“: t4  $\geq 27,59$  nmol/L [ $\geq 1$  µg/dL] and t8  $< 27,59$  nmol/L [ $< 1$  µg/dL]
    - „increasing“: Cortisol-Anstieg um  $> 50$  % zwischen den Messungen bei Hunden mit „lack of suppression“



Cosacthen® ist das  
erste tiermedizinisch  
zugelassene Tetracosactid  
für den Hund.  
Dosierung: 5 µg/kg  
(0,02 ml/kg) i.m. oder i.v.



# Ergebnisse

- **Endogenes ACTH:**

- Ein endogenes **ACTH** von  $\geq 2,2$  pmol/L bis zum Jahr 2017 bzw.  $\geq 1,1$  pmol/L wurde bei Hunden mit HAC als **diagnostisch für PDH** gewertet.

## Ergebnisse:

Es wurden **334 LDDS-Tests** untersucht. Die finale Studienpopulation umfasste insgesamt **177 Patienten**, davon **115 Hunde mit Hyperadrenokortizismus** (HAC-Gruppe) und **62 Hunde ohne Hyperadrenokortizismus** (Nicht-HAC-Gruppe), was eine HAC- **Prävalenz von 65 %** ergab.

- **Symptome:**

- **Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Alopezie, Lethargie, Muskelschwund** oder **Schwäche** wurde in der **HAC-Gruppe** signifikant ( $P = 0,001-0,049$ ) häufiger beobachtet.
- **Keinen Unterschied** gab es für **abdominale Vergrößerung, Hecheln** und **Inappetenz**.

- **Beschreibung der Cushing-(HAC-)Gruppe:**

- Von den Hunden wurden 92 (**80 %**) mit **PDH**, 19 (**17 %**) mit **ADH** und 3 (**2 %**) mit einer Kombination aus **PDH** und **ADH** diagnostiziert.

- **Labormessungen:**

- **AP** und hitzestabile AP waren in der **HAC-Gruppe** (mediane Konzentrationen von 477 und 353 U/L) **signifikant** ( $P = 0,001-0,022$ ) **höher** als in der Nicht-HAC-Gruppe (mediane Konzentrationen von 226 und 236 U/L).
- Die **UCCR** waren in der **HAC-Gruppe** **signifikant** ( $P = 0,018$ ) **höher** als in der Nicht-HAC-Gruppe. Konzentrationen  $> 161,2 \times 10^{-6}$  lagen bei 31 % in der HAC-Gruppe vor und nur bei 4 % in der Nicht-HAC-Gruppe.
- Der **ACTH-Stimulationstest** war **positiv** bei **83 %** in der **HAC-Gruppe** und bei 11 % in der Nicht-HAC-Gruppe und es lag ein signifikanter ( $P = 0,001$ ) Unterschied zwischen beiden Gruppen vor. Er war **negativ** bei **16 %** der Hunde mit **PDH** und bei **71 %** der Hunde mit **ADH**.

- Beim **LDDS-Test** zeigte sich bei **Hunden mit Hyperadrenokortizismus**

- bei 60 Hunden (**52,2 %**) ein „**lack of suppression-Pattern**“,
- bei 30 Hunden (**26,1 %**) ein „**partial suppression-Pattern**“,
- bei 12 Hunden (**10,4 %**) ein „**escape-Pattern**“,
- bei 3 Hunden (**2,6 %**) ein „**inverse-Pattern**“ und
- bei 10 Hunden (**8,7 %**) ein „**complete suppression-Pattern**“.

- Bei Hunden **ohne Hyperadrenokortizismus** wurde im Rahmen des LDDST

- bei **keinem** ein „**lack of suppression-Pattern**“ beobachtet,
- bei 2 Hunden (**3,2 %**) ein „**partial suppression-Pattern**“,
- bei 2 Hunden (**3,2 %**) ein „**escape-Pattern**“,
- bei 8 Hunden (**12,9 %**) ein „**inverse-Pattern**“ und
- bei 50 Hunden (**80,7 %**) ein „**complete suppression-Pattern**“.

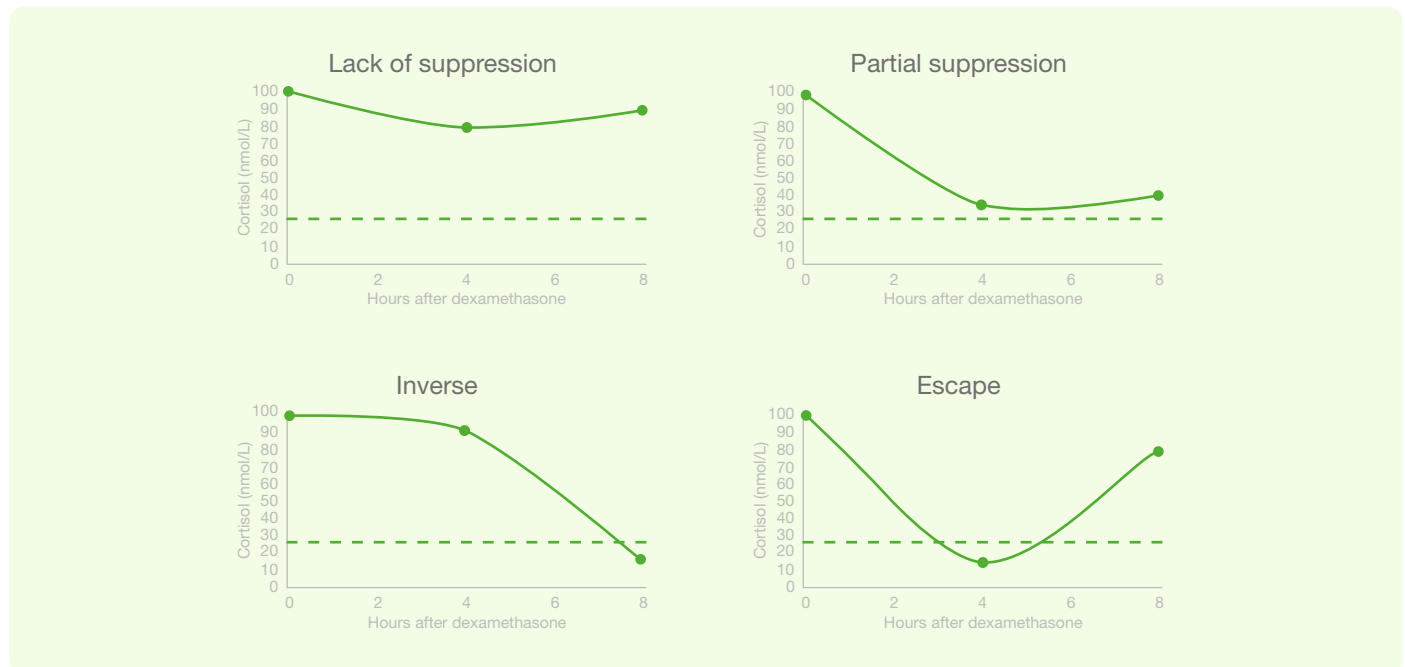
Der **Cut-Off** mit der **besten Sensitivität und Spezifität** für **t8** (Cortisol 8-Stundenwert) lag bei **31,72 nmol/L** (**1,15 µg/dL**).

Von 19 Hunden mit **adrenergem Hyperadrenokortizismus** zeigten 18 (**95 %**) und 2 von 3 (66,7 %) Hunde mit einem hypophysären Cushing-Syndrom und **einem Nebennierentumor** ein „**no suppression-Pattern**“.

Das „**increasing-Pattern**“ wurde bei 10 Hunden mit Hyperadrenokortizismus (**16,7 %**) und dem „**lack of suppression-Pattern**“ beobachtet. Sieben dieser Hunde wurden mit **hypophysären Cushing-Syndrom** diagnostiziert, zwei mit einem **adrenergen Cushing-Syndrom** und bei einem Hund konnte keine genaue Differenzierung vorgenommen werden.

# Zusammenfassende Diskussion des Artikels

Deborah Dobož und Dr. Astrid Wehner



## Diskussion:

Zusammenfassend bestätigt diese Studie eine **hohe Sensitivität des LDDS-Tests** zur Cushing-Diagnose von **89 % bei Hunden** mit entsprechenden klinischen Symptomen. Sie stellte auch eine **hohe Spezifität** dieses Tests von **93 %** heraus, die höher liegt als in anderen Untersuchungen.

Eine mögliche Erklärung für die hohe Spezifität des LDDS-Tests in der vorliegenden Studie war der strikte Ausschluss von Hunden mit akuten nicht-adrenalen Erkrankungen und die Vermeidung von Stress während des Tests.

Das wichtigste Studienergebnis ist, dass **verschiedene Suppressionsmuster** die **Aussagekraft des LDDS-Tests beeinflussen**.

Das „**lack of suppression-Pattern**“ unterstützt die Diagnose eines Hyperadrenokortizismus stark und das „**partial suppression-Pattern**“ moderat. Diese Testergebnisse sind **selten falsch-positiv**.

Das „**escape-Pattern**“ zeigte aufgrund des weiten Konfidenzintervalls einen **schlechten Zusammenhang mit der Diagnose** Hyperadrenokortizismus und lag auch häufig bei nicht-adrenalen Erkrankungen vor. Das „**inverse-Pattern**“ **verringert die Wahrscheinlichkeit** einer Diagnosestellung.

Daher wird bei Hunden mit einem „**escape-Pattern**“ und dem „**inverse-Pattern**“ zusätzliche diagnostische Tests wie beispielsweise der **ACTH-Stimulationstest** dringend empfohlen.

Bei einem „**lack of suppression-Pattern**“ ist eine **Differenzierung** zwischen einem hypophysären und adrenergen Hyperadrenokortizismus **nicht möglich** und weitere Tests, wie die Messung des endogenen ACTH, eine Nebennieren-Sonographie oder eine erweiterte Bildgebung sind erforderlich.

Bei einem „**partial suppression-Pattern**“ kann von einem **hypophysären Cushing** ausgegangen werden.

Das „**increasing-Pattern**“ ist definiert durch einen **Anstieg der Cortisol-Konzentrationen um mehr als 50 %** zwischen beliebigen Zeitpunkten und wurde in vorherigen Studien als potenziell nützlich für die Unterscheidung zwischen hypophysenabhängigem (PDH) und adrenergem Hyperadrenokortizismus (ADH) angesehen. In dieser Studie zeigte das „**increasing-Pattern**“, dass es **nicht als Unterscheidungstest zwischen PDH und ADH** geeignet ist.

Insgesamt wird empfohlen, bei **Hunden mit Verdacht** auf einen Hyperadrenokortizismus und einem **negativen ersten Screening-Test** einen **weiteren Test** durchzuführen, um das negative Ergebnis zu diesem Zeitpunkt zu bestätigen.

Es konnte gezeigt werden, dass die **Messung der hitzestabilen AP keine Vorteile** gegenüber der konventionell gemessenen AP bei Cushing-Patienten erbringt.

Die Studie hatte jedoch **einige Einschränkungen**, die auf dem **retrospektiven Design** und der **geringen Anzahl von Patienten** mit unterschiedlichen LDDS-Mustern beruhen. Die **finale Diagnose** beruhte in vielen Fällen auf einem „**response to treatment**“ und nur in Einzelfällen auf histologischen Befunden. Die verwendete Cortisol-Nachweismethode konnte Konzentrationen  $< 27,59$  nmol/L ( $1 \mu\text{g/dL}$ ) nicht quantifizieren, so dass keine Untersuchung der Patterns bei Patienten mit niedrigen Cortisol-Konzentrationen möglich war.

## Kritische Diskussion des Artikels

Die Diagnosestellung des Cushing-Syndroms kann eine Herausforderung darstellen. Der beste Test zur Diagnosestellung bei Hunden mit entsprechenden Symptomen ist der **Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest**. Einen „besseren“ Test gibt es derzeit in der Tiermedizin nicht. Dennoch kann dieser Test insbesondere in der **Anfangsphase der Erkrankung negativ** ausfallen.

Es ist auch denkbar, dass das „**escape-Pattern**“ ein Muster darstellt, dass **in der Anfangsphase** der Erkrankung auftritt und sich im **späteren Verlauf** dann ein „**partial suppression**“ und/oder „**no suppression-Pattern**“ ergibt. Uns ist es wichtig hervorzuheben, dass Hunde mit einem „escape-Pattern“ **nicht als „Test negativ“** erachtet werden, sondern dass im Falle des Weiterbestehens von Symptomen der Test **in 2-3 Monaten wiederholt** oder ein anderer Funktionstest durchgeführt wird.

Auch ist es möglich, dass die 3,2 % Hunde in der „**Nicht-HAC-Gruppe**“, die jeweils ein „**escape**“ oder „**partial suppression-Pattern**“ hatten, **zu einer anderen Erkrankung auch ein Cushing-Syndrom** gehabt haben könnten (z. B. die Hunde mit Diabetes mellitus oder Epilepsie). Ohne einen echten Goldstandard-Test ist die Beantwortung dieses Problems nicht möglich.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der gewählte **Cortisol-Cut-Off im 8-Stundenwert**, der zur Diagnose eingesetzt wird. Hier lautet ein eher **konventioneller Cut-Off  $> 39$  nmol/L ( $1,4 \mu\text{g/dL}$ )**.

Ein solcher wurde in folgendem Artikel als ideal ermittelt:

Lim L, Hulsebosch SE, Gilor C, Reagan KL, Kopečný L, Maggiore AD, Phillips KL, Kass PH, Vernau W, Nelson RW. Re-evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test in dogs. J Small Anim Pract. 2023 Jan;64(1):12-20. doi: 10.1111/jsap.13553. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36089334.

Ein **höherer Cut-Off** wird dazu führen, dass die **Anzahl falscher Test-positiver Ergebnisse sinkt**. Allerdings werden durch den höheren Cut-Off **nicht alle Hunde**, die sich in einem Frühstadium befinden, erfasst. Die Ergebnisse verschiedener LDDS-Test-Muster könnte noch einmal anders ausfallen, wenn der Cut-Off des 8-Stundenwertes erhöht wird. So ist es wahrscheinlich, dass ein Hund mit einem „**escape-Pattern**“ und einem **8-Stunden-Cortisolwert  $> 39$  nmol/L ( $1,4 \mu\text{g/dL}$ )** auch an einem **Cushing-Syndrom leidet**. Insgesamt ist es aber immer ratsam, wenn Fragen in Bezug auf die Diagnosestellung bleiben („escape-Pattern“ oder nicht überzeugende klinische Symptomatik) den **LDDS-Test in 2-3 Monaten zu wiederholen** oder einen anderen Funktionstest durchzuführen.

**Einschlusskriterien für diese Studie** war das Vorliegen eines **Cushing-Syndroms** – während die Einschlusskriterien für die o.g. Studie (Lim et al., 2022) das Vorliegen von drei Cushing-Symptomen, zwei labordiagnostischen Veränderungen (jeweils nicht näher spezifiziert), mindestens einer positiven UCCR und entsprechenden ultrasonographischen Veränderung (diese ebenfalls nicht genauer spezifiziert) waren. Je mehr klinische und labordiagnostische Veränderungen vorliegen, desto eher werden falsch-positive Testergebnisse vermieden.

### Literatur:

Die Literaturangaben finden sich auf der Publikation



**Die Autorinnen:**

**Deborah Dobosz**  
Tierärztin  
Wissenschaftliche Hilfskraft Endokrinologie



Deborah Dobosz

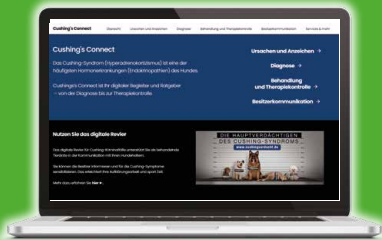
**PD Dr. Astrid Wehner (Diplomate ECVIM-CA)**  
EBVS® European Veterinary Specialist in Small Animal Internal Medicine  
Fachtierärztin für Innere Medizin der Kleintiere



PD Dr. Astrid Wehner

**Medizinische Kleintierklinik**  
Veterinärstr. 13  
80539 München

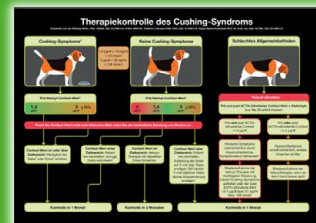
**Services rund um Cushing**



Alle Services zum Cushing-Syndrom an einem Platz – von der Diagnose bis zur Therapiekontrolle:  
[www.dechra.de/cushings-connect](http://www.dechra.de/cushings-connect)  
[www.dechra.at/cushings-connect](http://www.dechra.at/cushings-connect)



Aktuelle Erkenntnisse und praktische Tipps sind im **Tierarztprospekt zu Cushing** zusammengefasst (Best.-Nr.: 299.0881).



Bei der **Interpretation des Cortisol-Wertes** hilft das Flussdiagramm für die Therapiekontrolle (Best.-Nr. 299 0916).

Die **Dechra Endocrinology App** bietet Ihnen Zugriff auf den neuen Diagnose-Algorithmus für das Cushing-Syndrom. Dieser ermöglicht Ihnen die Wahrscheinlichkeit einer Cushing-Diagnose zu bestimmen.

