

Diplomarbeit

**Effekte einer Mineralokortikoid-Rezeptor-
Antagonist Therapie auf die Aldosteron zu Renin
Ratio**

eingereicht von

Antonia Bachmann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD
Dr. med. univ. Christian Trummer**

Graz, am 30. November 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30. November 2017

Antonia Bachmann eh

„And it ought to be remembered that there is nothing more difficult to take in hand, more perilous to conduct, or more uncertain in its success, than to take the lead in the introduction of a new order of things. Because the innovator has for enemies all those who have done well under the old conditions, and lukewarm defenders in those who may do well under the new.“

Niccolò Machiavelli,
aus „The Prince“ (1513), Kapitel VI

Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich recht herzlich bei meinen beiden Betreuern, **Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD** und **Herrn Dr. med. univ. Christian Trummer** bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD**, der mich beim Verfassen meiner Arbeit immer mit großem Engagement und ausgezeichneten fachlichen Ratschlägen unterstützt und für sämtliche Fragen ein offenes Ohr gehabt hat.

Ein ganz herzliches Dankeschön darf ich meiner **Familie** aussprechen, die durch ihr Interesse an meiner Arbeit und ihre liebevolle Unterstützung während meines Medizinstudiums für mich immer eine große Stütze gewesen ist.

Danke auch an meine **Studienkolleginnen und -kollegen**, die dazu beigetragen haben, dass meine Studienzeit in Graz für mich zu etwas Unvergesslichem geworden ist!

Zusammenfassung

Hintergrund

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) stellt mit einer Prävalenz zwischen 5 und 15% eine der häufigsten sekundären Hypertonieformen dar, ist aber mittels adäquater Therapie potenziell heilbar. Als Screening-Test wird die Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) herangezogen, wobei aktuellen Leitlinien zufolge eine Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor (MR)-Blockern mindestens vier Wochen vor der Messung abgesetzt werden sollte.

Zielsetzung

Das Ziel der Studie ist es, die Effekte von MR-Blockern auf die ARR und ihre dazugehörigen Parameter, die Plasma Aldosteron Konzentration (PAC) und die direkte Renin Konzentration (DRC), zu evaluieren.

Material und Methoden

Zuerst wurde eine Post-hoc-Analyse der EPATH-Studie durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), bei der die Effekte von Eplerenon auf die Parathormon (PTH) Konzentration bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) untersucht wurden. 110 Patientinnen und Patienten mit pHPT erhielten 8 Wochen lang im Verhältnis 1:1 entweder 25 mg/d Eplerenon, eine Dosissteigerung auf 50 mg/d erfolgte nach 4 Wochen, oder Placebo. Eine zweite Studie, welche auch für die Analyse herangezogen wurde, ist die GECOH-Studie. Hierbei wurde vor und nach der Verabreichung von MR-Blockern die ARR der 4 Patientinnen und Patienten mit PHA bestimmt.

Ergebnisse

Bei den 97 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die die EPATH-Studie beendet haben, war der mittlere Behandlungseffekt (mit 95%-Konfidenzintervall) für $\log(e)ARR$ 0.08 (-0.32 bis 0.48) ng/dl/ μ U/ml ($p=0.694$). Für $\log(e)PAC$ lag er bei 0.71 (0.47 bis 0.96; $p<0.001$) ng/dl bzw. bei 0.64 (0.19 bis 1.10; $p=0.006$) μ U/ml für $\log(e)DRC$. Bei den 4 Patientinnen und Patienten, die an der GECOH-Studie teilgenommen haben, verringerte sich die ARR von 11.24 ± 3.58 ng/dl/ μ U/ml zum

Zeitpunkt der Basisuntersuchung auf 2.70 ± 0.36 ($p=0.013$) ng/dl/ μ U/ml nach der Therapie mit MR-Blockern.

Schlussfolgerung

Man schließt daraus, dass sich bei einer Behandlung mit MR-Antagonisten die ARR der Patientinnen und Patienten mit pHPT nicht signifikant erhöht, während man eine signifikante Reduktion der ARR bei den von PHA Betroffenen in der GECOH-Studie beobachten kann.

Damit die ARR und ihre dazugehörigen Komponenten in Zukunft auch während laufender MR-Blocker Therapie als Diagnostikum eines PHA herangezogen werden können, sind aber noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Abstract

Background

Primary aldosteronism (PA) is one of the most frequent forms of secondary hypertension, with a prevalence between 5 and 15%. If treated properly, it is potentially curable. The aldosterone to renin ratio (ARR) is used as a screening tool for PA. Referring to current guidelines, mineralocorticoid receptor (MR) blocker treatment should be withdrawn for at least 4 weeks before measuring the ARR.

Objective

The aim of the study is to assess the consequences of MR blocker treatment on ARR and its associated components, plasma aldosterone concentration (PAC) and direct renin concentration (DRC).

Methods

First, a post-hoc analysis of the EPATH-study was performed. The intention of this randomized controlled trial (RCT) including 110 patients with pHPT was to determine the effect of eplerenone on parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism (pHPT). Participants were randomly given either eplerenone with a daily dose of 25 mg, which was up-titrated after 4 weeks to 50 mg/d, or placebo for 8 weeks in a 1:1 ratio. Second, the ARR of the 4 patients with primary aldosteronism (PA) from the GECOH-study was included in the analyses. The measurements were conducted before and after the treatment with MR antagonists.

Results

The EPATH-trial was completed by 97 participants, whereas the mean treatment effect (with 95% confidence interval) for $\log(e)$ ARR was 0.08 (-0.32 to 0.48) ng/dl/ μ U/ml ($p=0.694$). For $\log(e)$ PAC the outcome was 0.71 (0.47 to 0.96; $p<0.001$) ng/dl and 0.64 (0.19 to 1.10; $p=0.006$) μ U/ml for $\log(e)$ DRC.

There was a diminishment of the ARR from 11.24 ± 3.58 at baseline to 2.70 ± 0.36 ($p=0.013$) ng/dl/ μ U/ml after MR blocker treatment in the 4 PA participants from the GECOH-study.

Conclusion

In conclusion, there was no significant increase in the ARR in pHPT patients after MR blocker treatment, whereas in PA patients the ARR was lowered significantly. With regard to the establishment of a possible new diagnostic tool, using the ARR and its parameters under MR blocker treatment for the detection of PA, further studies are warranted.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	v
Zusammenfassung.....	vi
Abstract.....	viii
Inhaltsverzeichnis	x
Glossar und Abkürzungen.....	xiii
Abbildungsverzeichnis	xvi
Tabellenverzeichnis	xvii
EINLEITUNG.....	1
ALLGEMEINER TEIL.....	2
1 Arterielle Hypertonie	2
1.1 Definition	2
1.2 Prävalenz	2
1.3 Kardiovaskuläre Auswirkungen.....	2
1.4 Beurteilung des Risikos.....	4
1.5 Genderaspekte.....	4
1.6 Entwicklung und Aussichten	4
2 Sekundäre Hypertonie	6
2.1 Prävalenz	6
2.2 Symptomatik	6
2.3 Ursachen.....	7
2.3.1 Hypertonie-induzierende und -verstärkende Medikation	7
2.3.2 Häufige Ursachen	7
Renoparenchymatöse Ursachen.....	7
Renovaskuläre Ursachen	8
Obstruktives Schlafapnoesyndrom.....	9
Primärer Hyperaldosteronismus	10
2.3.3 Seltene Ursachen	10
Phäochromozytom.....	10
Hypercortisolismus	11

2.3.4 Äußerst seltene Ursachen	12
Coarctatio aortae	12
Hypo-/Hyperthyreose.....	12
PICA-Loop-Syndrom	12
3 Primärer Hyperaldosteronismus.....	13
3.1 Einleitung	13
3.2 Klassische Wirkung des Aldosterons.....	14
3.3 Physiologie der MR-Rezeptoren	14
3.4 Aldosteron zu Renin Ratio	15
3.4.1 Definition.....	15
Assays zur Bestimmung von PRA und DRC	16
3.4.2 Aktuelle Referenzwerte der Aldosteron zu Renin Ratio.....	16
3.5 Screening	17
3.5.1 Wer soll auf PHA gescreent werden?	17
3.5.2 Wie soll man beim Screening vorgehen?	20
3.5.3 Bestätigung eines PHA.....	21
Bestätigungstests	21
3.5.4 Einflüsse auf die ARR, die beim Screening beachtet werden müssen.....	22
Allgemeine Hinweise und Störfaktoren.....	22
Medikamente, die Einfluss auf die ARR nehmen	23
3.5.5 Interpretation der ARR.....	25
3.5.6 Limitationen der ARR.....	26
3.6 Subtypenklassifizierung	26
3.7 Therapie	28
MR-Antagonisten	28
Operatives Vorgehen.....	29
Nachsorge	30
 MATERIAL UND METHODEN.....	 31
EPATH	31
Studienhintergrund.....	31
Studiendesign	32
Studienpopulation	32
Einschluss- und Ausschlusskriterien	33
Messungen und Labormethoden	34
 GECOH	 35
Studienhintergrund.....	35
Studiendesign	35

Studienpopulation	36
Einschluss- und Ausschlusskriterien	36
Studienablauf	37
Statistische Auswertung.....	38
ERGEBNISSE – RESULTATE	39
DISKUSSION	45
Stärken	51
Limitationen	51
Conclusio und Perspektiven	52
ANHANG.....	53
Literaturverzeichnis	53

Glossar und Abkürzungen

25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
AARR	Aldosteron zu aktivem Renin Ratio
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANCOVA	analysis of covariance
APA	Aldosteron-produzierendes Adenom
ARR	Aldosteron zu Renin Ratio
ASTRAL	Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions
AT	Angiotensin
AT₁-Rezeptor	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
AVS	Adrenales Venensampling
BP	blood pressure=Blutdruck
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CV	kardiovaskulär
DBP	diastolischer Blutdruck
dl	Deziliter
DRC	Direkte Renin Konzentration
eGFR	estimated GFR=geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EPATH	Eplerenon on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism (pHPT)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
evtl.	eventuell
FH	Familiärer Hyperaldosteronismus
FMD	Fibromuskuläre Dysplasie

GCP	Good Clinical Practice
GECOH	Graz Endocrine Causes Of Hypertension
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GR	Glukokortikoidrezeptor
HbA1c	glycosylated hemoglobin A1c=glykiertes Hämoglobin
HDL-Cholesterin	High density lipoprotein-Cholesterin
HT	Hypertonus/Hypertension
ICMA	Immunochemiluminometric Assay
IDS	Immunodiagnostic System
IHD	ischemic heart disease=ischämische Herzerkrankung=KHK
KHK	Koronare Herzkrankheit
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/ Massenspektrometrie
LDL-Cholesterin	Low density lipoprotein-Cholesterin
LoD	Limit of Detection
m²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mol	Stoffmenge; SI-Einheit
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
MR-Blocker= MR-Antagonist	Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker bzw. -Antagonist; dazu zählen unter anderem Eplerenon und Spironolakton
n	Stichprobenumfang
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm=ein milliardstel Gramm
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association-Klassifikation
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom

PA	primary aldosteronism=Primärer Hyperaldosteronismus
PAC	Plasma Aldosteron Konzentration
PASO	Primary Aldosteronism Surgical Outcome
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pg	Picogramm=ein billionstel Gramm
PHA	Primärer Hyperaldosteronismus
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
PICA	posterior inferior cerebellar artery
PRA	Plasma Renin Aktivität
PRC	Plasma Renin Konzentration
PTH	parathyroid hormone=Parathormon
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Nierenarterienstenose
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial)
SBP	systolischer Blutdruck
SD	standard deviation=Standardabweichung
SIT	salt infusion test=intravenöser Kochsalzbelastungstest
STARD	statement for reporting studies of diagnostic accuracy
tgl.	täglich
U	unified atomic mass unit
VEGFi	Inhibitoren des vascular endothelial growth factor
vs.	versus, gegen
WHO	World Health Organization
μ	Mikro (ein Millionstel)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 5 Schritte bei Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus (24)	19
Abbildung 2: Mögliche Einflussfaktoren und ihr Effekt auf die Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) (24).....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen und Klassifikationen von Blutdrucklevels (in mmHg) (3)	2
Tabelle 2: Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) Cut-off Werte gemäß der Richtlinie der Endocrine Society (2)	17
Tabelle 3: Indikationen zur Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus in Anlehnung an die Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2)	18
Tabelle 4: Charakteristika bei der Basisuntersuchung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern der EPATH-Studie (36)	40
Tabelle 5: Vergleich der untersuchten Variablen: Basisuntersuchung und Follow-up und Effekte der Behandlung mit Eplerenon bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern der EPATH-Studie (36)	42
Tabelle 6: Charakteristika der GECOH-Patientinnen und Patienten mit PHA zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und beim Follow-up (36)	44

Einleitung

Laut WHO ist Bluthochdruck ein „silent killer“, da er ohne jegliche Symptomatik präsent sein kann. Immer mehr Menschen sind von diesem Volksleiden betroffen. Ihn zu ignorieren, kann fatale gesundheitliche Folgen mit sich bringen. Weltweit sind kardiovaskuläre Erkrankungen für beinahe ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich, weshalb man versucht, durch unterschiedliche Maßnahmen das allgemeine Bewusstsein in der Bevölkerung hinsichtlich Selbsterkennung, Therapie und Folgen der Hypertonie zu schärfen (1).

In meiner Arbeit beschäftige ich mich mit den Auswirkungen einer Therapie mit Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten auf die Aldosteron zu Renin Ratio. Diese dient als Screening-Test zur Erkennung eines primären Hyperaldosteronismus, welcher zu den häufigsten sekundären Hypertonieformen zählt und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht (2).

Die Fragestellung ist sowohl für Frauen als auch für Männer von klinischer Relevanz. Beide Geschlechter wurden in die Untersuchungen miteinbezogen.

Der Neuheitswert meiner Diplomarbeit besteht vor allem darin, neue Erkenntnisse hinsichtlich der Aldosteron zu Renin Ratio zu gewinnen und diese gegebenenfalls im Rahmen von modifizierten Screening-Bedingungen zu etablieren. Simplifiziert zusammengefasst werden die Studiendaten entweder die Evidenzbasis der Richtlinien deutlich stärken oder diese in Frage stellen.

Allgemeiner Teil

1 Arterielle Hypertonie

1.1 Definition

Im klinischen Gebrauch werden die Referenzwerte, wie sie in den ESH/ESC Guidelines empfohlen werden, verwendet. Demnach liegt bei Werten ≥ 140 mmHg SBP und/oder ≥ 90 mmHg DBP ein arterieller Hypertonus vor. Diese Klassifikation ist, abgesehen von altersspezifischen Modifikationen bei Kindern und Jugendlichen, für alle Altersgruppen anwendbar und dient hinsichtlich Diagnostik und Therapieeinleitung als Richtwert (3).

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	<120	und	<80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hoch normal	130–139	und/oder	85–89
Grad 1 Hypertension	140–159	und/oder	90–99
Grad 2 Hypertension	160–179	und/oder	100–109
Grad 3 Hypertension	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isoliert systolische Hypertension	≥ 140	und	<90

Tabelle 1: Definitionen und Klassifikationen von Blutdrucklevels (in mmHg) (3)

1.2 Prävalenz

Obwohl nur wenig vergleichbare Daten anderer europäischer Länder vorliegen, geht man davon aus, dass zwischen 30% und 45% der Bevölkerung von Bluthochdruck betroffen sind.

1.3 Kardiovaskuläre Auswirkungen

Viele Beobachtungsstudien zeigen, dass es Assoziationen zwischen arteriellem Bluthochdruck und kardiovaskulären und renalen Ereignissen gibt (3). In einer Metaanalyse, bestehend aus einer Million Erwachsener aus 61 prospektiven

Studien, wurden der Hypertonus und seine Konsequenzen genauer analysiert. In jeder Alterskategorie konnte man eine direkte und starke Assoziation zwischen Hypertension und einer erhöhten Sterblichkeit erkennen (4). Leidet man an Bluthochdruck, treten sowohl unterschiedliche kardiovaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise Insult, Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit als auch Nierenerkrankungen im Endstadium mit steigender Tendenz auf (3).

Bei Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 69 Jahren wird mit jeder Blutdruckerhöhung von 20 mmHg SBP bzw. 10 mmHg DBP die kardiovaskuläre Sterblichkeit zum Teil mehr als verdoppelt, wobei diese Beobachtungen für beide Geschlechter sehr ähnlich sind. Im höheren Alter nimmt vor allem die absolute Zahl an Schlaganfällen in Kombination mit erhöhten Blutdruckwerten deutlich zu (4).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mittlerweile weltweit für knapp ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich. Die Kontrolle bzw. Einstellung des arteriellen Hypertonus ist deshalb so wichtig, weil es sich um einen Risikofaktor für sämtliche kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenerkrankungen handelt, der vor allem durch Primärprävention mittels einfacher Methoden gut modifiziert und in weiterer Folge mittels Sekundärprävention auch weiter unter Kontrolle gehalten werden kann (5).

Vor allem jene, die aufgrund von Vorerkrankungen einem höheren Risiko ausgesetzt sind, würden von einer Senkung des Blutdrucks profitieren. Wird der Blutdruck beispielsweise um 10 mmHg systolisch bzw. äquivalent dazu um 5 mmHg diastolisch gesenkt, haben Betroffene ein um 40% niedrigeres Mortalitätsrisiko durch Schlaganfälle und ein um 30% niedrigeres hinsichtlich IHD und anderen vaskulären Ursachen. Sogar minimale Blutdrucksenkungen von beispielweise 2 mmHg systolisch wirken sich bereits positiv auf die Lebenserwartung aus (4).

Die Prävalenz von Bluthochdruck könnte alleine durch Veränderung des Lebensstils deutlich reduziert werden (5). Durch eine Reduktion des Salzkonsums beispielsweise, kann der Blutdruck bereits minimal gesenkt werden, wodurch in weiterer Folge vorzeitige Todesfälle bzw. andere kardiovaskuläre Einschränkungen deutlich abnehmen würden. Diese Daten bestätigen also einmal mehr, dass durch

eine effektive Blutdruckkontrolle die kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität deutlich reduziert werden kann (4).

1.4 Beurteilung des Risikos

Zur Abschätzung des Risikos wird in Anbetracht der Tatsache, dass es bei Einzelmessungen von SBP oder DBP zu zufälligen Messfehlern kommen kann, empfohlen, den mittleren Blutdruck, berechnet aus $1/2\text{SBP}+1/2\text{DBP}$, zu verwenden. Mögliche Messfehler werden dadurch bereits gesenkt, weshalb man von einer größeren Aussagekraft ausgehen kann. Ähnlich genau ist der mittlere arterielle Druck ($2/3\text{DBP}+1/3\text{SBP}$), während der Pulsdruck, berechnet aus der Differenz zwischen SBP und DBP, weniger informativ ist. Die Zusammenhänge zwischen Blutdruck und kardiovaskulärer Mortalität gelten bis zu einem Blutdruck von 115/75 mmHg, bei Werten darunter liegen wenige Hinweise vor (4).

1.5 Genderaspekte

Hinsichtlich der Mortalität, hervorgerufen durch Schlaganfälle in Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck, haben Frauen ein gering niedrigeres Risiko als Männer. Im Gegensatz dazu sterben Frauen häufiger an koronarer Herzkrankheit in Verbindung mit Hypertonus als Männer (4).

Achtet man auf die Geschlechterverteilung, so ist auffällig, dass die Prävalenz von Bluthochdruck in verschiedenen Regionen unterschiedlich ist. In einigen Regionen leiden Männer beispielsweise häufiger als Frauen an einem Hypertonus, in anderen ist die Situation genau umgekehrt. Außerdem sind im jüngeren Alter vorwiegend Männer betroffen, während Frauen erst im späteren Alter an Bluthochdruck erkranken. Die weltweite Prävalenz für Bluthochdruck für beide Geschlechter ist allerdings sehr ähnlich (5).

1.6 Entwicklung und Aussichten

Schätzungen zufolge kommen zwei Drittel der Hypertoniker aus Entwicklungsländern. Ausgehend von den Erhebungen im Jahr 2000 vermutet man, dass die Gesamtzahl bis 2025 um 60% ansteigen wird, wobei dann etwa drei Viertel

der Betroffenen aus Entwicklungsländern stammen werden. Diese Prognosen beruhen allerdings auf der Annahme, dass sowohl Lebensumstände als auch die Geschlechterverteilung unverändert bleiben, weshalb das Ausmaß vermutlich sogar unterschätzt wird (5).

2 Sekundäre Hypertonie

2.1 Prävalenz

5-10% der von Hypertonie betroffenen Patientinnen und Patienten leiden unter sekundären Hypertonie-Formen. Das bedeutet, dass eine organische Grunderkrankung vorliegt und Betroffene in deren Folge arteriellen Bluthochdruck entwickeln (6). Zwar handelt es sich hierbei um eine Erkrankung im Niedrigprävalenzbereich (6), dennoch ist eine Abklärung für die Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung (3,6), da diese Form von Hypertonie durch die Diagnostik der verursachenden Faktoren und deren Therapie möglicherweise reversibel sein kann (3).

Mittels bestimmter Screening-Maßnahmen kann die Diagnose „Sekundärer Hypertonus“ relativ leicht gestellt werden. Anschließend sollte man eine adäquate Behandlung einleiten. Diese führt häufig zu einer deutlich verbesserten Blutdruckkontrolle, wodurch wiederum das kardiovaskuläre Risiko minimiert werden kann (3).

Da sich durch die Behebung der Grunderkrankung erhöhte Blutdruckwerte auch teilweise wieder komplett normalisieren können, besteht unter diesen Voraussetzungen die Option, auf blutdrucksenkende Dauermedikation langfristig zu verzichten (6).

2.2 Symptomatik

Hinweisgebend für sekundäre Hypertonie können sein:

- Plötzlicher Beginn der Hypertonie (3,6)
- Plötzlicher Anstieg (3) unter laufender antihypertensiver Therapie (6)
- Therapieresistenz (3,6)
- Alter <30 Jahre (6)
- Übergewicht (6)

2.3 Ursachen

2.3.1 Hypertonie-induzierende und -verstärkende Medikation

Steht eine Abklärung hinsichtlich eines sekundären Hypertonus im Raum, sollte man sich immer vergewissern, ob aktuell Medikamente eingenommen werden, die den Blutdruck negativ beeinflussen könnten (6).

Es ist nämlich bekannt, dass etliche Präparate für eine Therapieresistenz verantwortlich sein können. Allen voran zu erwähnen sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoide, im Speziellen bei gleichzeitig zugrundeliegender Nierenerkrankung. Da NSAR zu einem mittleren 24-h-Blutdruckanstieg von 4-5 mmHg systolisch führen können, sollte bei Bluthochdruck-Erkrankten Acetaminophen als alternatives Analgetikum verordnet werden. In einer kürzlich durchgeführten Studie traten dadurch allerdings bei Patientinnen und Patienten, die an KHK leiden, leichte systolische und diastolische Blutdruckerhöhungen auf. Erwähnenswert sind zudem Diät-Pillen, Stimulantien und abschwellende Medikamente, die über das sympathische Nervensystem den Blutdruck modifizieren können. Außerdem wird durch Kokain akuter Bluthochdruck ausgelöst. Neben Lakritze und oralen Antikontrazeptiva führen auch Antidepressiva, immunsuppressiv wirksame Substanzen, wie unter anderem Cyclosporin A, Inhibitoren des vascular endothelial growth factor (VEGFi) oder Tyrosinkinase-Inhibitoren zu Blutdruckerhöhungen. Bei Bevacizumab, das vor allem in der Krebstherapie seinen Einsatz findet, kommt es zu einem dosisabhängigen Blutdruckanstieg, wobei die Inzidenz für schwere Hypertonie im Vergleich mit Placebo auf das Fünffache steigt. Auch Sunitinib und Sorafenib wirken sich auf die Blutdruckregulation im Sinne eines Anstieges aus (7).

2.3.2 Häufige Ursachen

Renoparenchymatöse Ursachen

Auch Nierenparenchymschäden können sekundär zu einem Hypertonus führen. Bei Kindern sind sie am häufigsten, bei Erwachsenen am zweithäufigsten für sekundären Bluthochdruck verantwortlich (7).

In der klinischen Vorgeschichte finden sich oftmals Infektionen oder Obstruktionen der ableitenden Harnwege, Blutbeimengungen im Harn oder missbräuchliche Verwendung von Schmerzmitteln. Auch die polyzystische Nierenerkrankung, vor allem, wenn sie familiär gehäuft auftritt, wird mit Bluthochdruck in Zusammenhang gebracht (3).

Als beste Abklärung auf die oben genannten renalen Erkrankungen eignen sich die Bestimmung des Protein-, Erythrozyten- und Leukozytengehaltes im Harn sowie der Serum Kreatinin Konzentration (7). Zusätzlich zu den erhöhten Eiweiß-, Erythrozyten- und Leukozytenwerten im Harn liegt eine verminderte GFR vor (3). Als nächste diagnostische Vorgehensweise sind die Durchführung eines Nierenultraschalls (3,7) bzw. Spezialuntersuchungen in Hinblick auf Nierenerkrankungen (3) vorgesehen.

Renovaskuläre Ursachen

Nicht selten leiden ältere Menschen, meist im Rahmen einer Atherosklerose, an Nierenarterienstenosen (RAS) (3). Mit einer Prävalenz zwischen 1 und 8% der an Hypertonie erkrankten Erwachsenen ist die atherosklerotische RAS die häufigste Form der atherosklerotischen renovaskulären Erkrankungen (7). Pro Jahr versterben im Schnitt 16% der Betroffenen, überwiegend im Rahmen von kardiovaskulären Begleiterkrankungen (8).

Da die fibromuskuläre Dysplasie bei Kindern und Jugendlichen oftmals die Ursache für sekundären Hypertonus sein kann, sollten zur Abklärung entsprechende Screening-Maßnahmen getroffen werden (7). Jungen Patientinnen und Patienten, die aufgrund dessen an Blutdruckentgleisungen leiden, wird ein perkutanes Stenting der Nierenarterien mit einer Erfolgsrate von 82-100% empfohlen (3).

Bezüglich des Benefits interventioneller Eingriffe bei atherosklerotisch-bedingtem renalen Hypertonus gehen die Meinungen allerdings auseinander. Grund dafür ist die Unschlüssigkeit, ob damit Vorteile für die Betroffenen verbunden sind (3,7). Im Rahmen der randomisierten, unverblindeten ASTRAL-Studie (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) wurden 806 Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer renovaskulärer Erkrankung rekrutiert. Als primären Endpunkt

legte man die Nierenfunktion der beiden Gruppen fest, wobei bei einer Gruppe eine Revaskularisation mit ergänzender Medikation angeordnet wurde, die zweite Gruppe erhielt lediglich eine medikamentöse Therapie. Die Ergebnisse der Studie waren leider ernüchternd. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte man keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Auch bezüglich Blutdruckkontrolle oder Senkung des renalen oder kardiovaskulären Risikos aufgrund der Revaskularisation wurde kein signifikant besserer Verlauf festgestellt. Leider waren stattdessen einige schwere Nebenwirkungen, wie unter anderem ein Lungenödem und ein Myokardinfarkt, zu verzeichnen. Deshalb wird die Durchführung dieses Verfahrens außerhalb von Studien eher als kritisch bewertet und dem Screening auf eine renovaskuläre Erkrankung eher weniger Beachtung geschenkt (8).

Während man durch den oben beschriebenen Eingriff bei langbestehendem Hypertonus, einer GFR von 30 ml/min und kontralateraler Nephrosklerose keine Verbesserung erwarten kann, ist dieser beim Pickering Syndrom, das durch das Auftreten von einem Lungenödem als Folge von bilateraler RAS gekennzeichnet ist, lebensrettend (7).

Hinweisgebend für eine RAS kann ein plötzlicher Beginn (3), eine Verschlechterung (3,6,7) sowie ein erschwert einstellbarer arterieller Hypertonus sein (3). Zudem können eine schlechter werdende Nierenfunktion (3,6,7), abdominelle Geräusche (6) und ein akutes Lungenödem („flash pulmonary oedema“) auf eine RAS hindeuten (3,6,7).

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Als eine der häufigsten (7) bzw. zum Teil als die häufigste Ursache des sekundären Bluthochdrucks (6) wird das OSAS angesehen. Besonders gefährdet sind Patientinnen und Patienten mit Übergewicht (6,7), Makroglossie (6,7), ausgeprägtem Nackenumfang ($m > 42$ cm, $w > 39$ cm) (7) und kurzem Hals (6).

Die Beschwerden erstrecken sich über Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen am Morgen sowie fortschreitende Einschränkungen hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten und Konzentration. Außerdem schnarchen die Betroffenen regelmäßig und haben

aufgrund der kollabierten oberen Atemwege während des Schlafens einen verminderten Atemfluss bzw. in weiterer Folge rezidivierende Atempausen (7). Erhärtet sich aufgrund der vorliegenden Klinik der Verdacht auf ein OSAS, kann man anhand eines Fragebogens, bei dem Betroffene diverse Punkte hinsichtlich Tagesmüdigkeit und dergleichen beantworten müssen, das Ausmaß an Müdigkeit zusätzlich abschätzen. Verwendet wird hierbei die Epworth Sleepiness Scale, wobei bei Werten ≥ 10 und zusätzlichen klinischen Hinweisen eine Polysomnographie empfohlen wird (7).

Primärer Hyperaldosteronismus

Siehe Kapitel 3.

2.3.3 Seltene Ursachen

Phäochromozytom

Tumore im Nebennierenmark, die von chromaffinen Zellen ausgehen, werden Phäochromozytome genannt. Sie sezernieren die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin und äußern sich bei ungefähr 10% der Betroffenen durch folgende klinische Trias, bestehend aus Kopfschmerzen, Palpitationen und Schwitzen. Bei 80-90% liegt zudem Bluthochdruck, entweder permanent oder intermittierend, vor, in 10-50% der Fälle kann auch eine orthostatische Hypotension zugrunde liegen (9). Dennoch stellt ein Phäochromozytom nur in sehr seltenen Fällen eine Erklärung für den aufgetretenen sekundären Bluthochdruck dar (6). Die Prävalenz eines Phäochromozytoms bei hypertensiven Patientinnen und Patienten liegt nämlich lediglich bei 0.2-0.5%, selbst bei jenen mit resistenter Hypertension nur unter 1% (7).

Zur Abklärung achtet man auf das Vorhandensein von Metanephrin und Normetanephrin, die Stoffwechselmetabolite von Adrenalin und Noradrenalin, im Plasma oder im angesäuerten 24-Stunden-Sammelharn. Sind die Werte im Normbereich, kann man davon ausgehen, dass kein Phäochromozytom vorliegt, bei Werten, die 3-fach oder höher oberhalb des Referenzbereiches liegen, wird die Diagnose Phäochromozytom bestätigt. Bei Ergebnissen dazwischen, also erhöhten

Stoffwechselmetaboliten, aber dennoch unterhalb des 3-fachen oberen Grenzwertes, wird eine Testwiederholung angeraten, die unter optimalen Bedingungen durchgeführt werden sollte, um falsch positive Ergebnisse so gering wie möglich zu halten. Andererseits kann in der Abklärung auch ein sogenannter Clonidinhemmtest durchgeführt werden. Steht nun die biochemische Diagnose, folgen im Anschluss weitere diagnostische Maßnahmen, wie unter anderem eine Bildgebung, um eine Metastasierung zu erkennen, und auch Gentests, da bei einem Drittel eine genetische Disposition vorliegt. In den meisten Fällen wird eine operative (Teil-)Entfernung der betroffenen Nebenniere angestrebt, wobei das Operationsausmaß und die Technik individuell variieren können. Postoperativ werden Follow-ups hinsichtlich des Therapieerfolges empfohlen, in weiterer Folge werden jährliche endokrinologische Kontrollen angeraten (9).

Hypercortisolismus

Auch das Cushing-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von 0.5% in hypertensiven Patientinnen und Patienten und <1% bei resistentem Hypertonus zu den selteneren Ursachen des sekundären Bluthochdrucks (7). Es ist auch heute noch mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden, wobei überwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen, venöse Thrombosen und Infektionen dafür verantwortlich gemacht werden (9). Zudem leiden 80% der Betroffenen an einem Hypertonus (6,7). Dennoch weisen nicht alle Patientinnen und Patienten mit Hypercortisolismus eine klassische Cushing-Symptomatik auf. Auffallend ist, dass die typische Klinik mit klassischer Rötung im Gesicht, Blutungsneigung im Sinne von Blutergüssen, proximaler Myopathie und Striae vor allem für ACTH-sezernierende Hypophysenadenome und ektope ACTH-Produktion im Rahmen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms besonders charakteristisch ist. Bei Nebennieren-Inzidentalomen kann man trotz bestätigtem Hypercortisolismus häufig einen subklinischen Verlauf beobachten (9).

Hinsichtlich Diagnostik wird zuerst ein 1 mg Dexamethasonhemmtest empfohlen. Als Bestätigung und somit zur Sicherung der Diagnose Hypercortisolismus muss noch ein weiterer Test durchgeführt werden, der wiederum ein positives Ergebnis haben muss (9).

2.3.4 Äußerst seltene Ursachen

Coarctatio aortae

Die Coarctatio aortae, auch Aortenisthmusstenose genannt, wird für 7% aller angeborenen Herzfehler verantwortlich gemacht. Bei Kindern und jungen Erwachsenen stellt sie den zweithäufigsten Grund für Bluthochdruck dar (7). Typisch ist vor allem die Kombination aus Bluthochdruck und schwachen Femoralispulsen (6,7). Außerdem sind Kopfschmerzen, kalte Füße und Schmerzen in der unteren Extremität unter Belastung hinweisgebend (7). Im Erwachsenenalter trifft man sie allerdings sehr selten an (6).

Hypo-/Hyperthyreose

Einerseits kann Hyperthyreose Bluthochdruck hervorrufen (6,7), wobei hierbei der systolische Wert ansteigt (7). Andererseits wird auch Hypothyreose für arteriellen Hypertonus verantwortlich gemacht (6,7), wobei dabei vor allem der diastolische BP erhöht ist (7).

PICA-Loop-Syndrom

In sehr seltenen Fällen ist das PICA-Loop-Syndrom für Bluthochdruck verantwortlich. Ursächlich ist eine Anomalie des Gefäßverlaufes im Bereich des Pons, wodurch eine Kompression des Blutdruckzentrums ausgelöst wird. Massive Blutdruckschwankungen sind typisch, dennoch sollte man eine Abklärung nur bei kompletter Therapieresistenz in Betracht ziehen, da die Therapie maximalinvasiv ist (6).

3 Primärer Hyperaldosteronismus

3.1 Einleitung

Mit einer Prävalenz zwischen 5 und 15% bei Patientinnen und Patienten mit arteriellem Hypertonus, bei therapieresistenten Formen sogar bis zu 20%, geht man davon aus, dass primärer Hyperaldosteronismus (PHA) „derzeit den häufigsten speziell behandelbaren und potentiell heilbaren Grund für Hypertension“ darstellt (10).

Der PHA ist durch eine massiv ausgeprägte Sekretion von Aldosteron gekennzeichnet. Diese erfolgt unabhängig von jeglichen Regulatoren und kann auch durch Salzbelastung nicht gehemmt werden (2).

Seit der Entdeckung des Aldosterons vor 60 Jahren hat das Mineralokortikoidhormon zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im Rahmen von intensiven Forschungsarbeiten wurde erkannt, dass der primäre Hyperaldosteronismus häufiger vorkommt als ursprünglich gedacht (10).

Das Erkennen eines PHA ist deshalb von großem Interesse, da Betroffene hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse stärker gefährdet sind als Vergleichspersonen, die „nur“ an einem essentiellen Hypertonus leiden, auch wenn die Blutdruckwerte ident sind (2).

Aufgrund der früheren Annahme, dass Hypokaliämie im Rahmen des Screenings als Nachweis für PHA entscheidend ist (2,10), blieben in der Vergangenheit leider viele Fälle undiagnostiziert (10). In der Zwischenzeit fand man heraus, dass nur ein Bruchteil der Betroffenen niedrige Kaliumspiegel aufweist, wobei man davon ausgehen kann, dass es sich hierbei um stärkere Ausprägungen des PHA handelt. Für gewöhnlich beobachtet man demnach Bluthochdruckpatientinnen und -patienten mit einem Kaliumspiegel im Normbereich (2,10).

Ursächlich für den PHA sind in den meisten Fällen Nebennierenadenome oder Nebennierenhyperplasien. Letztere können entweder ein- oder beidseitig auftreten. Seltener findet man Nebennierenkarzinome oder familiäre Formen von Hyperaldosteronismus aufgrund von genetischer Disposition (2).

Der Name „Conn-Syndrom“, unter welchem man dem PHA auch vielfach begegnet, geht auf seinen Begründer Jerome Conn zurück, der sich als Erster bereits in den 1950er Jahren intensiv mit diesem Krankheitsbild befasst hat (2,10).

3.2 Klassische Wirkung des Aldosterons

Die eigentliche Wirkung von Aldosteron und seinen dazugehörigen Mineralokortikoid-Rezeptoren liegt darin, Natrium, und damit in Verbindung auch Wasser, in den Nieren zurückzuhalten, während Kalium ausgeschieden wird (11,12). Aufgrund seiner Einflüsse auf den Elektrolythaushalt entstanden auch seine beiden Bezeichnungen „mineralocorticoid“ und „electrocortin“ (11–13).

Auffallend ist, dass Patientinnen und Patienten mit PHA selten eine Hypernatriämie aufweisen. Ursächlich dafür ist vermutlich das Faktum, dass der Natriumhaushalt sehr eng reguliert wird, weshalb der Körper bei erhöhten Natrium-Spiegeln mit vermehrtem Durst oder einer erhöhten Vasopressin-Ausschüttung reagiert, um durch Verdünnungseffekte einer Hypernatriämie entgegenzuwirken (12). In weiterer Folge führt dies allerdings zu hypervolämischer Hypertension und einer damit verbundenen glomerulären Hyperfiltration (12,14). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist bei Patientinnen und Patienten mit PHA signifikant höher als bei Kontrollpersonen mit oder ohne essentiellen Bluthochdruck. Damit in Verbindung steht auch eine vermehrte renale Ausscheidung von Albumin, die aber auf die Hyperfiltration zurückzuführen ist (14). Durch das erhöhte Volumen im rechten Herzen kommt es außerdem zu einer vermehrten Freisetzung von atrialen natriuretischen Peptiden, während die Renin und Adrenalin-Sekretion unterdrückt wird (12).

3.3 Physiologie der MR-Rezeptoren

Sowohl Mineralokortikoide als auch Glukokortikoide zählen zu den Steroidhormonen der Nebenniere. Wegen der ähnlichen Struktur und der Tatsache, dass sowohl Mineralokortikoid- als auch Glukokortikoid-Rezeptoren in vielen Geweben und teilweise sogar in denselben Zellen ausgeprägt sind, ist ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den beiden Hormonen essentiell. Ansonsten besteht das Risiko, dass eine physiologische Homöostase aufgrund von synergistischen und auch oppositionellen Wechselwirkungen behindert wird (13). Ein Vorliegen von unangemessen hohen MR-Levels führt zu diversen pathologischen Effekten. Neben der Entwicklung von Bluthochdruck und den damit

verbundenen Endorganschäden, führen pro-inflammatorische Zytokine und Entzündungsreaktionen zur Überaktivierung des sympathischen Nervensystems, was sich zudem negativ auf den Stoffwechsel auswirken kann. Auch die Entwicklung eines metabolischen bzw. kardiometabolischen Syndroms sind mögliche Folgen. Außerdem werden Depressionen mit einer gestörten MR/GR-Regulation in Verbindung gebracht (13).

3.4 Aldosteron zu Renin Ratio

3.4.1 Definition

Die Endocrine Society Clinical Practice Guideline empfiehlt, zum Screening hinsichtlich eines PHA die Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) heranzuziehen (2). Diese soll eine bessere Aussagekraft als Einzelmessungen von Kalium, Aldosteron und Renin haben, weshalb sie als die verlässlichste Methode erachtet wird. Man berechnet die ARR aus dem Quotienten von Aldosteron und Renin, wobei die Renin-Bestimmung auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen kann. Je nach Messmethode wird entweder die Plasma Renin Aktivität (PRA) oder die Renin Konzentration (DRC, direkte Renin Konzentration bzw. PRC, Plasma Renin Konzentration) bestimmt (2,15).

Daher wird in der Literatur oftmals zusätzlich von der Aldosteron zu aktivem Renin Ratio (AARR) gesprochen. Da aber hinsichtlich der exakten Unterscheidung zwischen ARR und AARR in unterschiedlichen Publikationen kein Konsens vorherrscht, ist eine Gegenüberstellung einzelner Arbeiten oft mit Schwierigkeiten verbunden (16–19). In den Guidelines der Endocrine Society erfolgt keine Differenzierung zwischen ARR und AARR. Es wird immer von der Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) gesprochen. Um aber Unklarheiten bezüglich der zur Berechnung der ARR herangezogenen Laborparameter zu vermeiden, existiert die Empfehlung, im Laborbefund zusätzlich zur ARR auch die PAC sowie die DRC bzw. PRA anzuführen (2).

Assays zur Bestimmung von PRA und DRC

Lange Zeit wurde zur Berechnung der ARR die Plasma Renin Aktivität (PRA) herangezogen. Die PRA wird durch die Bildung von Angiotensin I in einer gewissen Inkubationszeit bestimmt und durch die pro Zeiteinheit produzierte Menge von Angiotensin I angegeben. Die Messung erfolgt mittels Radioimmunassays (RIA), wobei neuerdings auch liquid chromatography tandem mass spectrometry assays (LC-MS/MS) in Routinelabors ihren Einsatz finden (20). Durch ihr indirektes Messverfahren ist die PRA stark von den Angiotensinogen-Werten abhängig, weshalb sie im Rahmen von schweren Herz- und Lebererkrankungen falsch niedrige Ergebnisse aufweisen kann (21).

Seit kurzem wird auch die direkte Renin Konzentration (DRC) ermittelt, wobei die gesamte Menge des sich im Plasma befindlichen Renins mithilfe von Immunoassays bestimmt wird (20). Aufgrund der Kalibrierung mittels eines internationalen Referenz-Standards lässt sich die Plasma Renin Konzentration (PRC) schneller und einfacher analysieren als die PRA. Ein weiterer Vorteil ist, dass man neueren Studien zufolge mittels immunoreaktiver PRC-Levels bessere Vergleiche zwischen verschiedenen Labors erzielen kann als mit Hilfe der enzymatischen PRA (20,22). Da die Aldosteron zu Renin-Konzentration Ratio eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, lohnt sich auch ihr Einsatz beim Screening von PHA (21).

3.4.2 Aktuelle Referenzwerte der Aldosteron zu Renin Ratio

Da es weder für die Durchführung des Screenings noch für Messmethoden einheitliche Vorgehensweisen gibt, variieren auch die Referenzwerte hinsichtlich ihrer Cut-off-Levels (2,15). Wichtig ist dabei, einzelne Werte der ARR nicht sofort für weitere Entscheidungen heranzuziehen, sondern davor abzuwägen, wie wahrscheinlich die Diagnose eines PHA im gegebenen Fall tatsächlich ist bzw. ob eventuell beeinflussende Faktoren die Aussagekraft des Wertes einschränken könnten, weil die ARR lediglich ein Screening-Test ist (23).

In nachstehender Tabelle 2 werden die Cut-off-Werte gemäß der aktuellen Richtlinie der Endocrine Society veranschaulicht (2).

	Renin Konzentration (mU/l)	Renin Konzentration (ng/l)	Reninaktivität (ng/ml/h)	Reninaktivität (pmol/l/min)
Aldosteron (ng/dl)	2.4*	3.8	20	1.6
	3.7	5.7	30	2.5
	4.9	7.7	40	3.1
Aldosteron (pmol/l)	91	144	750	60
	122	192	1000	80

Tabelle 2: Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) Cut-off Werte gemäß der Richtlinie der Endocrine Society (2)

*) Dies ist der derzeit an der Medizinischen Universität Graz verwendete Cut-off. Die Cut-off Werte sind u.a. von der verwendeten Labormethode abhängig (24).

3.5 Screening

3.5.1 Wer soll auf PHA gescreent werden?

Laut den Richtlinien der Endocrine Society sollte im Speziellen beim Vorliegen der in Tabelle 3 angeführten Zustandsbilder ein Screening auf einen PHA in Erwägung gezogen werden. Die Diagnostik und in weiterer Folge die Therapie können grob in fünf Schritten zusammengefasst werden, welche in Abbildung 1 ersichtlich sind (2). Die Überlegungen hinsichtlich der Screening-Maßnahmen sind dadurch begründet, dass man möglichst viele Patientinnen und Patienten mit PHA erfassen möchte. Angesichts der Tatsache, dass eine möglichst frühe Diagnosestellung mit entsprechender Therapie in vielen Fällen zu einer verbesserten Blutdruckkontrolle und in weiterer Folge zu Vorteilen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Lebensqualität führt, wäre es daher wünschenswert, diese möglichst schnell zu treffen (2). Dennoch könnte sich die Realisierung als schwierig herausstellen, da unter diesen Bedingungen rund 50% aller Patientinnen und Patienten, die an einem arteriellen Hypertonus leiden, getestet werden müssten, was sich in der Realität kaum umsetzen lässt (25).

Tabelle 3: Indikationen zur Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus entsprechend der Endocrine Society Clinical Practice Guideline
Blutdruck über 150/100 mm Hg bei drei Messungen an unterschiedlichen Tagen
Therapieresistenter arterieller Hypertonus mit Blutdruck über 140/90 mmHg trotz Therapie mit drei antihypertensiven Medikamenten (inklusive eines Diuretikums)
Kontrollierter arterieller Hypertonus (Blutdruck <140/90 mmHg) trotz vier oder mehr antihypertensiver Medikamente
Arterieller Hypertonus mit spontaner oder Diuretika-induzierter Hypokaliämie
Arterieller Hypertonus bei vorliegendem Nebennieren-Inzidentalom
Arterieller Hypertonus bei Schlafapnoesyndrom
Arterieller Hypertonus und Familienanamnese eines arteriellen Hypertonus oder zerebrovaskulären Ereignisses in jungen Jahren (<40 Jahre)
Erstgradige Verwandte von PHA-Patientinnen und Patienten, wenn bei ihnen selbst Hypertonus besteht

Tabelle 3: Indikationen zur Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus in Anlehnung an die Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2)

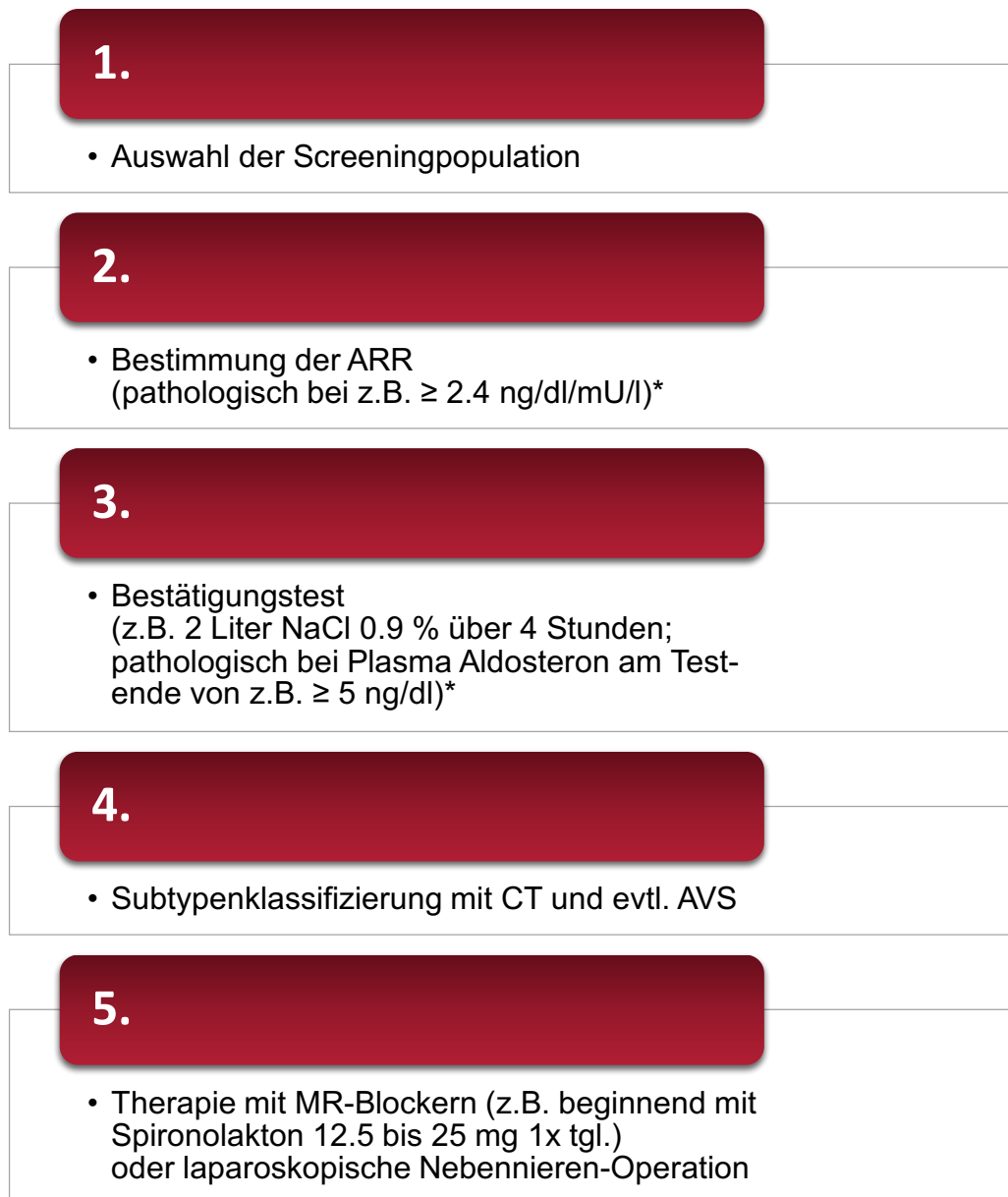


Abbildung 1: 5 Schritte bei Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus (24)

Legende zur Abbildung 1:

ARR=Aldosteron zu Renin Ratio; CT=Computertomographie;

AVS=Adrenales Venensampling; MR=Mineralokortikoid-Rezeptor;

*Die angegebenen Werte sind die derzeit an der Medizinischen Universität Graz verwendeten Cut-offs, die je nach Assay bzw. Zentrum unterschiedlich sein können (24).

3.5.2 Wie soll man beim Screening vorgehen?

Beim Screening auf einen PHA sollte als erster Schritt die Bestimmung der Aldosteron zu Renin Ratio erfolgen (2,26).

Im Folgenden wird die Vorgehensweise an der Medizinischen Universität Graz beispielhaft dargestellt. Aktuell kommt hier ein automatisierter Immunoassay der Firma IDS (Immunodiagnostic Systems, UK, Bolden; IDS-iSYS[®]) zur Bestimmung der Laborparameter zum Einsatz (24,27). Aufgrund der unterschiedlichen Kalibrierungen der Geräte ist bei dieser Methode allerdings die Vergleichbarkeit zwischen Labors stark eingeschränkt (22), was sich auch in den uneinheitlichen Cut-off-Werten der Endocrine Society Clinical Practice Guideline widerspiegelt (2). In früheren Publikationen wurden für die genannte Technik die Grenzwerte für die ARR sehr niedrig gesetzt. *Manolopoulou et al.* definierten sie beispielsweise mit 1.12 ng/dl/mU/l (22). Sie empfahlen aber trotzdem, hinsichtlich des Screenings, besonders bei niedrigen Aldosteron- und Renin-Konzentrationen in jedem Labor eigene Referenzwerte zu etablieren (22). Gemäß den Richtlinien der Endocrine Society in Kombination mit der klinischen Erfahrung, werden in Graz aktuell ARR-Levels ≥ 2.4 ng/dl/mU/l als pathologisch gewertet, wobei Patientinnen und Patienten mit ARR-Werten zwischen 1.12 und 2.39 ng/dl/mU/l sorgfältig reevaluiert werden, um mögliche falsch-negative Befunde zu identifizieren (24). Es hat sich gezeigt, dass man mit diesem Cut-off ähnliche Zahlen hinsichtlich der Prävalenz von pathologischen ARR-Werten erreicht wie bei jenen Assays, die ehemals in Graz eingesetzt wurden (16,24). Zur Diagnose eines PHA sind laut unterschiedlichen Quellen neben einer erhöhten ARR auch die Höhe der Aldosteron-Werte im Plasma nicht unwesentlich. Diese sollten dabei zumindest zwischen 6 und 15 ng/dl liegen, wobei bei Werten >20 ng/dl die Diagnose bei deutlich erhöhter ARR mit supprimiertem Renin und gleichzeitiger Hypokaliämie auch ohne Bestätigungstest bereits als gesichert betrachtet werden kann (2,28). In Graz gilt 6 ng/dl als Mindestwert für Aldosteron, was durch die verhältnismäßig niedrigen Aldosteron-Werte des IDS Assays begründet wird. Ein pathologischer Befund liegt demnach bei ARR-Werten ≥ 2.4 ng/dl/mU/l gemeinsam mit Aldosteron-Spiegeln ≥ 6 ng/dl vor (24). Liegen die Messergebnisse unter diesen Grenzwerten, spricht dies mit großer Wahrscheinlichkeit gegen das Vorliegen eines PHA. Zwar kann es durch diese Herangehensweise durchaus passieren, milde Formen nicht zu detektieren,

dennoch wird der Anteil falsch-positiver Ergebnisse relativ geringgehalten. Das Bestreben ist nämlich, möglichst viele Patientinnen und Patienten mit massiver Aldosteron-Sekretion zu erkennen und in weiterer Folge entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten (24). Zum einen könnte man dadurch das kardiovaskuläre Risikoprofil auf positive Weise verändern, zum anderen nicht nur den Blutdruck effektiv senken, sondern vor allem die exzessive Aldosteron-Sekretion eindämmen, die ja hauptsächlich für die negativen Auswirkungen verantwortlich gemacht wird (25). Erhöhter Blutdruck alleine begründet das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei PHA hinsichtlich Morbidität und Mortalität nicht (19)!

3.5.3 Bestätigung eines PHA

Generell wird empfohlen, sich bei einer positiven ARR weiteren diagnostischen Tests zu unterziehen, um eine definitive Diagnose stellen bzw. ausschließen zu können. Eine Ausnahme stellt folgende Konstellation dar: Liegt eine spontane Hypokaliämie mit nicht messbaren Renin-Spiegeln und zusätzlicher PAC>20 ng/dl vor, müssten keine weiteren Bestätigungstests mehr erfolgen (2).

Bestätigungstests

Im Wesentlichen gibt es vier gleichwertige Bestätigungstests, die im Anschluss an eine pathologisch erhöhte ARR zur definitiven Diagnosestellung eines PHA herangezogen werden können. Im Prinzip will man im Rahmen dieser Tests durch unterschiedliche Maßnahmen eine Suppression von Aldosteron erzielen. Ist dies nicht möglich, gilt die Diagnose PHA als gesichert.

An der Medizinischen Universität Graz wird aktuell der intravenöse Kochsalzbelastungstest bevorzugt. Dabei erhalten Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von vier Stunden intravenös zwei Liter physiologische 0.9% Kochsalzlösung, wobei im Anschluss eine Bestimmung von Aldosteron erfolgt. Liegen die Aldosteronspiegel im Plasma nach der Infusion unter 5.0 ng/dl, wird ein PHA in Anlehnung an die Leitlinien ausgeschlossen.

Je nach lokaler Expertise, Kosten, Labormethoden und Compliance der Patientinnen und Patienten, kommen anderenorts aber auch der Fludrocortison

Suppressionstest, der orale Kochsalzbelastungstest oder der Captopril Test als Bestätigung eines PHA zum Einsatz (2,24).

3.5.4 Einflüsse auf die ARR, die beim Screening beachtet werden müssen

Allgemeine Hinweise und Störfaktoren

Hinsichtlich der Bestimmung der ARR gibt es einige Punkte, die vor dem Screening beachtet werden sollten bzw. in weiterer Folge bei der Interpretation der Ergebnisse dienlich sein könnten.

Der erste wichtige Punkt ist der Einfluss der Körperposition, welche man bei der Blutabnahme einnehmen sollte. Demnach ist es erwünscht, vorher mindestens 5-15 Minuten in aufrechter Position zu sitzen. Aufgrund eines Lagewechsels und der damit verbundenen Kreislaufaktivierung verändern sich die Werte für Aldosteron und Renin nämlich kurzfristig und können dann im Rahmen des Screenings nur eingeschränkt interpretiert werden (23).

Generell ist in den meisten Zentren ein klarer Trend erkennbar. Laut diesem erfolgt eine Bestimmung der ARR im Laufe des Vormittags. Aufgrund der Tatsache, dass besonders bei PHA-Patientinnen und Patienten die Renin-Spiegel chronisch unterdrückt sind, nimmt die ACTH-Ausschüttung, die bekanntlich in den Morgenstunden ihren Höhepunkt erreicht, starken Einfluss auf das Aldosteron und führt deshalb zu höheren Spiegeln. Deshalb kann man in den Morgenstunden mit höheren ARR-Werten als am Nachmittag rechnen (23).

Bei älteren Patientinnen und Patienten darf man die Möglichkeit, dass aufgrund von nachlassender Nierenfunktion sinkende Renin-Werte in Kombination mit wenig veränderten Aldosteron-Werten zu falsch-positiven ARR-Werten führen, nicht außer Acht lassen (23).

Zu berücksichtigen ist zudem die Tatsache, dass es hinsichtlich der ARR auch geschlechterspezifische Unterschiede gibt. So wird berichtet, dass hypertensive Frauen häufiger erhöhte ARR-Werte aufweisen als Männer. Zudem ist ein Zusammenspiel mit dem weiblichen Zyklus erkennbar, wonach in der Lutealphase

häufiger falsch positive ARR-Levels gemessen werden. Zum Zeitpunkt der Menstruation sind sie am niedrigsten (23).

Eine reduzierte Zufuhr von Salz bei PHA-Patientinnen und Patienten kann die ARR fälschlicherweise senken, während bei jenen ohne PHA hohe diätetische Salzmengen die ARR irrtümlicherweise erhöhen können. Außerdem kann eine schwere Hypokaliämie zu falsch-negativen Ergebnissen führen (23).

Da DRC und PRA in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden und in weiterer Folge die ARR verfälschen können, sollte man hinsichtlich möglicher Störfaktoren darauf achten, welche der beiden Labormethoden letztlich verwendet wurde (23).

Zusammenfassend werden in Abbildung 2 die Hauptursachen für verfälschte ARR-Werte kompakt dargestellt (24).

Medikamente, die Einfluss auf die ARR nehmen

Falsch positive Aldosteron zu Renin Ratio

Eine Suppression von Renin in Kombination mit gleichbleibenden oder nur leicht gesunkenen Aldosteron-Werten führt zu erhöhten ARR-Werten. Dieser Mechanismus wird zum Beispiel während der Einnahme von Betablockern beobachtet (23,29). Ursächlich dafür ist, dass die Bildung von Renin durch das sympathische Nervensystem stimuliert wird. Folglich wird durch Betablocker der gegenteilige Effekt beobachtet (24).

Ähnliches gilt für Clonidin und Methyldopa. Auch sie supprimieren Renin. Die Einnahme von NSAR führt durch die verstärkte Retention von Kalium zu einem zusätzlichen Aldosteron-Anstieg, was die Ratio umso mehr ansteigen lässt. Ein weiterer Punkt, den man bei Frauen beachten sollte, ist die gleichzeitige Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Auch diese können die ARR verfälschen (23).

Falsch negative Aldosteron zu Renin Ratio

Falsch negative ARR werden durch eine erhöhte Renin-Produktion in Relation zur Aldosteron-Sekretion erklärt. Für solche Effekte sind unter anderem Kalium-sparende Diuretika, wie beispielsweise Spironolaktone, Eplerenon, Amilorid oder

Triamterene oder auch Calcium-Kanal-Blocker bekannt (23). Auch ACE-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1 (AT₁) Blocker führen zu Interaktionen mit dem RAAS-System (23,29). Trotzdem ist es eher unwahrscheinlich, in diesem Zusammenhang ein APA aufgrund von falsch-negativer ARR zu übersehen, da in solchen Fällen eine autonome Aldosteron-Produktion vorliegt, die nicht über das RAAS-System rückgekoppelt wird. Anders ist die Situation bei bilateraler Hyperplasie, wo die Messungen bei Verdacht auf PHA gegebenenfalls nach Absetzen der Medikation wiederholt werden müssen (29). Bei Thiaziddiuretika führt der vermehrte Verlust von Kalium zu einer reduzierten Aldosteron-Sekretion. Auch die Einnahme von SSRI führt zu einem Abfall der ARR, was letztlich eine weitere Ursache für falsch negative Werte darstellen kann (23).

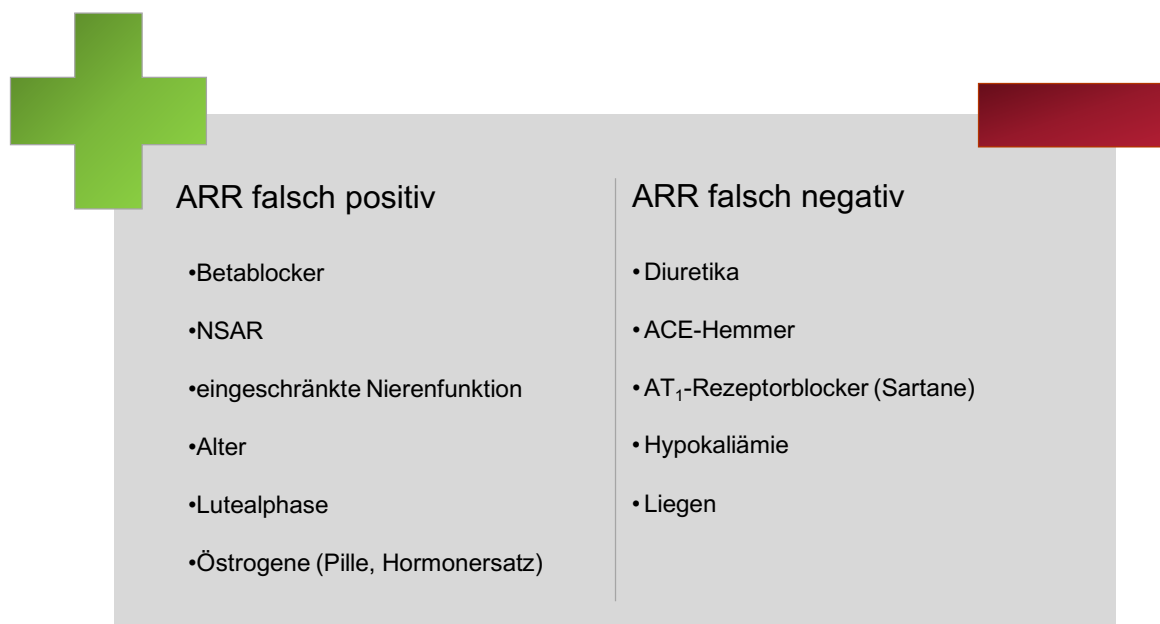


Abbildung 2: Mögliche Einflussfaktoren und ihr Effekt auf die Aldosteron zu Renin Ratio (ARR) (24)

Legende zu Abbildung 2:

NSAR=Nichtsteroidale Antirheumatika;

ACE=Angiotensin-konvertierendes Enzym;

AT=Angiotensin (24)

3.5.5 Interpretation der ARR

Wie sich unschwer erkennen lässt, sind die Mechanismen, die die ARR beeinflussen können, sehr umfangreich. Dennoch sollte man sich im Klaren sein, dass es vor allem dann Sinn macht, die Ergebnisse zu hinterfragen, wenn diese knapp um den Cut-off liegen. Erhält man eindeutig positive oder negative Ergebnisse der ARR, ist es ziemlich unwahrscheinlich, dass exogene Einflussfaktoren zu einem gegenteiligen Effekt führen. Zudem wird man kaum Patientinnen und Patienten finden, die von keinen Störgrößen beeinflusst werden. Liegen Ergebnisse im Grenzbereich vor, sollte man eine wiederholte Untersuchung unter optimierten Bedingungen in Erwägung ziehen. Diese kann man beispielsweise durch das Absetzen von diversen Medikamenten erzielen (24). Aus diesem Grund wird auch in den Leitlinien angeraten, vor der Messung der ARR im Besonderen eine Therapie mit MR-Blockern für mindestens vier Wochen zu unterbrechen. Bei Betroffenen mit schwerer Hypertonie stellt sich ein Absetzen aller interferierenden Blutdrucksenker aber als gefährlich heraus, weshalb hier der Einsatz von Medikamenten, die sich geringer auf die ARR auswirken, sicherlich angebracht ist. Ist ein Pausieren von MR-Antagonisten aufgrund der Schwere des PHA undenkbar, können die ARR Ergebnisse unter der Bedingung, dass das Renin unterdrückt bleibt, gemäß Guidelines ausreichend interpretiert werden (2).

Nicht außer Acht zu lassen ist auch die Richtung des Einflussfaktors. Als Beispiel soll eine Therapie mit Betablockern dienen: Sind in diesem Fall die ARR-Werte knapp unter dem Grenzwert, ist eine wiederholte Untersuchung nicht indiziert, da unter Berücksichtigung der Physiologie nach Absetzen der Medikation die ARR meist noch niedriger ist.

Aufgrund der Tatsache, dass die ARR als Screening fungiert, ist oftmals trotz eindeutig pathologisch erhöhten Werten ein Bestätigungstest unabdingbar (siehe Kapitel 3.5.3) (24).

3.5.6 Limitationen der ARR

Auch die ARR unterliegt einigen Limitationen. Bei sehr niedrigen Renin-Levels kann es unter Umständen vorkommen, dass die ARR erhöht ist, obwohl die Plasma Aldosteron Werte bereits sehr niedrig sind. Deshalb inkludieren einige Untersucher in ihren Screening-Methoden Mindestwerte für Aldosteron. Hierbei besteht allerdings das Risiko, einen PHA zu übersehen. Für andere wiederum ist eine erhöhte ARR bereits Anlass genug, um weitere diagnostische Maßnahmen zu treffen. Bei Verwendung dieser Methode kommt es zwar häufiger zu falsch-positiven ARR-Ergebnissen, allerdings wird somit auch die Wahrscheinlichkeit, einen PHA zu übersehen, minimiert (2,23).

3.6 Subtypenklassifizierung

Ursprünglich ging man davon aus, dass der PHA durch Aldosteron produzierende Adenome, bilaterale adrenale Hyperplasie, Aldosteron produzierende Karzinome oder eine familiäre Form bedingt ist. Mittlerweile hat man herausgefunden, dass es noch viel mehr Subtypen gibt als ursprünglich gedacht, wobei eine genauere Differenzierung zurzeit noch von geringer klinischer Bedeutung ist (2,24).

Als ersten Schritt hinsichtlich der Differenzierung der Subtypen wird in den Richtlinien der Endocrine Society für alle Patientinnen und Patienten mit PHA die Durchführung eines Nebennieren-CTs angeraten. Dadurch besteht auch die Möglichkeit, gegebenenfalls größere Nebennierenkarzinome zu erkennen. Was diagnostische Schwierigkeiten bereitet, ist die Tatsache, dass bei älteren Patientinnen und Patienten die Prävalenz von endokrin inaktiven adrenalen Raumforderungen ansteigt, was eine Unterscheidung von einem APA mittels CT unmöglich macht. Eine MRT-Untersuchung ist mit erhöhten Kosten und einer schlechteren räumlichen Auflösung verbunden. Aus diesem Grund ist ihr Einsatz hinsichtlich Subtypisierung nicht Erfolg versprechend.

Laut Leitlinien kann nur bei Betroffenen unter 35 Jahren mit spontaner Hypokaliämie, exzessiver Aldosteron-Ausschüttung und einseitiger Nebennierenläsion die Einleitung einer operativen Therapie anhand des CT-Befundes erfolgen (2).

Ansonsten kann zur Subtypenklassifizierung als weitere Maßnahme ein adrenales Venensampling veranlasst werden. Liegt eine exzessive lateralisierte Aldosteron-Sekretion vor, ist dies hinweisgebend auf eine unilaterale Erkrankung (2).

Eine weitere Testmöglichkeit bei erfolglosem AVS ist unter anderem der Lagerungs-Stimulationstest („posture stimulation test“). Zudem können die Jodocholesterol-Szintigraphie, die Messung von Hydrokortikosteron-Levels und die ¹¹C-Metomidate PET-CT Untersuchung, die trotz sehr guter Daten in Österreich für die Routinediagnostik noch nicht zum Einsatz kommt, zur Subtypenklassifizierung herangezogen werden (2,24,30).

In 1% der PHA-Betroffenen liegt ein familiärer Hyperaldosteronismus Typ 1 (FH-I) vor. Bei dieser autosomal-dominant vererbten Variante wird die endogene ACTH-Sekretion für die Hypersekretion von Aldosteron verantwortlich gemacht. In den meisten Fällen liegt eine bilaterale Nebennierenhyperplasie vor.

Man geht davon aus, dass die Vortestwahrscheinlichkeit im Besonderen bei Kindern und Jugendlichen, die an schwerem bzw. therapieresistentem Bluthochdruck leiden in Kombination mit vorhandener positiver Familienanamnese hinsichtlich der genannten Symptomatik und/oder bei vorzeitigen hämorrhagischen Insulten, besonders hoch ist. Eine Genderdominanz liegt aber nicht vor. Genetisch getestet werden sollten daher Betroffene unter einem Alter von 20 Jahren und/oder wenn bei Familienmitgliedern bereits PHA diagnostiziert wurde oder bereits ein zerebraler Insult in jungen Jahren stattgefunden hat.

Therapeutisch versucht man, durch die abendliche Verabreichung von kleinsten Dosen von Glukokortikoiden die zirkadiane ACTH-Ausschüttung einzudämmen (2,31).

Tritt schwerer therapieresistenter Bluthochdruck in Kombination mit Hyperaldosteronismus, Hypokaliämie und Besserung der Symptomatik nach bilateraler Adrenalektomie bereits im frühen Kindesalter auf, ist das Vorliegen eines FH-III sehr wahrscheinlich. Bestätigt werden kann er durch eine Mutation im KCNJ5-Gen (2,31).

Anders ist die Situation bei FH-II. Zwar geht man davon aus, dass es sich um einen autosomal-dominanten Erbgang handelt, dennoch können die

molekulargenetischen Defekte noch nicht gänzlich erklärt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Differenzierung von einem nicht-familiärem PHA hinsichtlich morphologischer und klinischer Ausprägungen nicht möglich ist. Deshalb ist es naheliegend, dass noch weitere Schritte von Notwendigkeit sind, um diese Form gänzlich verstehen zu können.

Die Diagnose eines FH-II, dessen Prävalenz bei etwa 6% liegt, wird unter folgender Gegebenheit gestellt: Vorliegender primärer Hyperaldosteronismus bei mindestens zwei Verwandten ersten Grades unter gleichzeitigem Ausschluss von FH-I und FH-III (2,31).

3.7 Therapie

MR-Antagonisten

Ist eine Operation keine Option, wie zum Beispiel bei PHA und bilateraler adrener Erkrankung oder bei unwilligen oder untauglichen Patientinnen und Patienten, wird eine medikamentöse Therapie mit MR-Blockern empfohlen (2).

Unter Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten fasst man Medikamente zusammen, wie beispielsweise Spironolakton und Eplerenon, die durch ihre Bindung an MR-Rezeptoren und ihre damit verbundene Blockade der Rezeptoren die Wirkung von Aldosteron am MR-Rezeptor verhindern sollen. Diese Medikamente sind aber nicht vollständig spezifisch für den MR-Rezeptor, sondern spielen auch im Zusammenhang mit Progesteron- und Androgen-Rezeptoren eine bedeutende Rolle (32).

Spironolakton zählt seit Jahrzehnten zur First-Line-Therapie in der Behandlung eines PHA. Die Startdosis beläuft sich auf 12.5 bis 25 mg/d, wobei man die Dosis je nach klinischem Ansprechen auf maximal 100 mg/d langsam steigern kann. Seine Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf. Dazu zählen unter anderem Gynäkomastie, erektile Dysfunktion und Muskelkrämpfe. Wie viele prämenopausale Frauen tatsächlich als Folge von Spironolakton Blutungsanomalien entwickeln, ist nicht gänzlich geklärt (2).

Ein neuerer, selektiver MR-Antagonist ist Eplerenon. Aufgrund der Tatsache, dass seine antiandrogenen Effekte und auch seine agonistischen Wirkungen auf

Progesteron größtenteils fehlen, werden deutlich weniger unerwünschte endokrinologische Wirkungen beobachtet. Man startet mit einer Dosierung von 25 mg, wobei man aufgrund der kurzen Halbwertszeit in erster Linie zwei Dosen pro Tag verabreichen sollte. Dennoch ist trotz des verbesserten Nebenwirkungsprofils zu berücksichtigen, dass durch Spironolaktone eine effektivere Senkung des Blutdrucks erreicht werden kann und diese Therapie im Vergleich zu Eplerenon auch kostengünstiger ist (2).

Besondere Vorsicht hinsichtlich der Verabreichung von MR-Blockern ist bei Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankungen geboten. Hier besteht das Risiko für steigende Kreatinin-Spiegel, prärenales Nierenversagen und vor allem gefährliche Hyperkaliämien (2,10).

Operatives Vorgehen

Liegt eine einseitige Erkrankung vor, ist die laparoskopische Entfernung der Nebenniere die Therapie der Wahl. Dadurch reduziert sich postoperativ die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie mit all ihrer verbundenen Nebenwirkungen, im Idealfall ist überhaupt keine Medikamenteneinnahme mehr erforderlich (2).

Hinsichtlich des perioperativen Managements sollten Patientinnen und Patienten präoperativ mit MR-Blockern behandelt werden, da dadurch ein günstigerer Krankheitsverlauf beobachtet wird. Es kommt somit zu einer besseren Blutdruck- und Elektrolyteinstellung vor der Operation. In weiterer Folge hat man ein geringeres Risiko für einen postoperativen Hypoaldosteronismus, da durch den MR-Blocker präoperativ die nicht betroffene „gesunde“ Nebenniere aufgrund der Blockierung der Aldosteronwirkung zur Aldosteronsekretion angeregt wird. Postoperativ sollte die Medikation mit MR-Blockern und Kalium-Supplementen sofort gestoppt werden. Zudem sind engmaschige Kontrollen der Elektrolyte und Blutdruckwerte indiziert. Es sollte auch beachtet werden, dass in 5% ein persistierender Hypoaldosteronismus auftritt, der eine Therapie mit Fludrokortison erforderlich machen kann (2,10,24).

Nachsorge

Im Zuge der PASO-Studie wurden Kriterien für einen biochemischen und klinischen Therapieerfolg nach Adrenalektomie definiert. Das Ansprechen auf die Therapie sollte 3 Monate und 6-12 Monate nach der Operation und danach jährlich evaluiert werden (33).

Material und Methoden

EPATH

Studienhintergrund

Das Parathormon (PTH) wird von den Hauptzellen der Nebenschilddrüse (34,35) zur Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels gebildet und sezerniert (34). Trigger der PTH Sekretion ist in erster Linie eine verminderte zirkulierende ionisierte Calcium-Konzentration (34,35), während das PTH bei hohen Plasma-Calcium-Konzentrationen sinkt (34).

Bei einem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist die PTH-Sekretion in Anbetracht der vorliegenden Ca^{2+} -Konzentration unangemessen hoch (34,35). Aufgrund der Erkenntnis, dass PTH-Rezeptoren nicht nur in den Zellen der Nebenschilddrüsen, sondern auch in vielen anderen Geweben innerhalb des kardiovaskulären Systems, wie unter anderem in Kardiomyozyten, glatten Gefäßmuskelzellen oder Endothelzellen, vertreten sind, schließt man daraus, dass sich ein Zuviel an PTH auch negativ auf das kardiovaskuläre System auswirken kann (34). Ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck, linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmien und Stoffwechselstörungen können mögliche Folgen sein (34,35).

Da für diese Konsequenzen unter anderem Aldosteron, welches möglicherweise durch PTH stimuliert wird, selbst wenn kein PHA zugrunde liegt, verantwortlich gemacht wird, wurde die Vermutung angestellt, dass ein wechselseitiges Zusammenspiel zwischen PTH und Aldosteron dahintersteckt (34). Diese Annahme wird auch durch die Tatsache, dass Mineralokortikoid-Rezeptoren in normalen Zellen der Nebenschilddrüse sowie jenen von Adenomen vorkommen und zudem PTH-Rezeptoren auch in den Nebennieren im Zytoplasma von APA-Zellen und Hyperplasie-Zellen vorhanden sind, bestätigt (35).

Vermutet wird, dass PTH die Aldosteronproduktion aktiviert, indem über spannungsabhängige L-Typ Ca^{2+} -Kanäle und Aktivierung weiterer Signaltransduktion Calcium über PTH/PTHrP-Rezeptoren in die Zona glomerulosa-

Zellen der Nebennierenrinde aufgenommen wird. Aufgrund des Anstieges von Aldosteron wird in weiterer Folge eine renale und fäkale Ca^{2+} -Ausscheidung bewirkt, die wiederum eine gesteigerte PTH-Sekretion hervorruft, was in weiterer Folge das kardiovaskuläre Risiko steigert. Dieser Circulus vitiosus könnte theoretisch durch eine Behandlung mit MR-Blockern unterbrochen werden (34).

Bei einigen Patientinnen und Patienten mit PHA wurde nach der operativen Entfernung der Nebenniere bzw. einer Therapie mit MR-Antagonisten bereits von niedrigeren PTH-Levels postoperativ berichtet (35).

Da zu dieser Hypothese jedoch weitere Untersuchungen notwendig sind, will man im Rahmen einer randomisierten Studie die Effekte von Eplerenon bei Patientinnen und Patienten mit pHPT genauer unter die Lupe nehmen (34,35).

Studiendesign

Die *Eplerenon on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism* (EPATH)-Studie wurde als Single-Center, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie mit Parallelgruppen an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, durchgeführt. Alle Untersuchungen fanden ambulant an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, der Abteilung für Kardiologie und im Medical Research Center der Medizinischen Universität Graz statt (34).

Die EPATH-Studie befolgt hinsichtlich Studiendesign, Durchführung und Auswertung die Empfehlungen des CONSORT Statements. Zudem wurden sowohl die Good Clinical Practice (GCP) Guidelines als auch die Declaration of Helsinki berücksichtigt. Auch von Seiten der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erhielt man für die Durchführung der Studie einen positiven Bescheid (34).

Studienpopulation

Insgesamt wurden 110 Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus rekrutiert. Diese erhielten im Verhältnis 1:1 zufälligerweise entweder Placebo oder Eplerenon (34).

Einmal täglich verordnete man den Patientinnen und Patienten 25 mg Eplerenon, nach vier Wochen wurde es auf 50 mg pro Tag erhöht. Die Placebo-Gruppe nahm ihr Placebo-Präparat für acht Wochen ein (34,35).

Bei der aktuellen Untersuchung achtet man nun nachträglich auf die Auswirkungen von Eplerenon auf die ARR und ihre zugehörigen Parameter PAC und DRC (36).

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Männer und Frauen mit einem Mindestalter von 18 Jahren und bekanntem pHPT wurden in die Studie eingeschlossen. Diese sollten den Kriterien für eine operative Intervention nicht entsprechen bzw. sich aufgrund von persönlichen Präferenzen, Empfehlungen seitens des Arztes oder auch wegen medizinischer Kontraindikationen einer Operation nicht unterzogen haben (34).

Als Ausschlusskriterien wurden folgende gewählt (34):

1. 25(OH)D Werte <20 ng/dl (50 nmol/l)
2. geschätzte GFR \leq 50 ml/min
3. Serum Kalium >5.0 mmol/l zu Beginn oder >5.5 mmol/l während der laufenden Studie
4. Nebenwirkungen aufgrund von Hypotonie
5. Schwangerschaft oder Stillperiode
6. Medikamenteneinnahme im Rahmen einer anderen Studie vier Wochen vor bzw. während der EPATH-Studie
7. Erkrankungen mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr
8. Chemo- oder Radiotherapie während der Studie
9. Unverträglichkeit auf Eplerenon oder dessen Inhaltsstoffe
10. Schwere akute oder chronische Lebererkrankung (Child-Pugh Klasse C)
11. Gleichzeitige Einnahme von Kalium-sparenden Diuretika (z.B. Amilorid, Triamterene) oder CYP3A4-Inhibitoren und laufende Kalium-Einnahme

Messungen und Labormethoden

Die Messungen aus den Blutproben, die im Rahmen der EPATH-Studie von Interesse waren, wurden innerhalb weniger Stunden nach Blutabnahme durchgeführt. Die verbleibenden Proben (Vollblut, Serum, Plasma, Urin und Speichelproben) verwahrte man im Biobankinstitut der Medizinischen Universität Graz. Dort wurden sie bei Temperaturen zwischen -70° und -80°C gekühlt (34).

Aus dem aufbewahrten EDTA-Blut wurden nachträglich, also nach der eigentlichen EPATH-Studie, die PAC und DRC gemessen. Durchgeführt wurde dies mit dem Immunodiagnostic System (IDS)-iSYS Multi-Discipline Automated System (IDS plc, Boldon, UK) (36). Mittels des IDS-iSYS Aldosteron Immunochemiluminometric Assays (ICMA) wurde die PAC ermittelt. Der Interassay-Variationskoeffizient lag dabei zwischen 3.83 und 9.71%, wobei man das Detektionslimit (Limit of Detection, LoD) mit 3.7 ng/dl (102.5 pmol/l) definierte (22,37). Bei Unterschreitung des LoD, wurden die Werte für die PAC auf 3.6 ng/dl gesetzt. Die Bestimmung der DRC erfolgte unter Verwendung des IDS-iSYS Direct Renin ICMA. Hier lag der Interassay-Variationskoeffizient zwischen 4.9 und 8.4%. Die LoD wurde mit 1.8 $\mu\text{U/ml}$ festgelegt, wobei Werte darunter auf 1.7 $\mu\text{U/ml}$ eingestellt wurden (22,36,37)

GECOH

Studienhintergrund

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, spricht man bei primärem Hyperaldosteronismus von einer in Bezug auf das Renin-Angiotensin-System massiv erhöhten Aldosteron-Produktion, die durch Salzbelastung nicht unterdrückbar ist (16).

Da Aldosteron auch die Ausscheidung von Calcium und Magnesium zu regulieren scheint, regt es in weiterer Folge die Produktion von PTH an, das bekanntlich für den Calcium- und Knochenstoffwechsel verantwortlich ist. Sowohl in Tiermodellen als auch in manchen kleineren Studien stellte sich heraus, dass ein PHA von einem reversiblen sekundären Hyperparathyreoidismus begleitet werden kann und dieser mittels MR-Blockade wieder rückläufig ist. Deshalb will man sich im Rahmen der GECOH-Studie unter anderem mit den Wechselbeziehungen zwischen PHA inklusive seiner Behandlung und erhöhten PTH-Werten, dem Calciumstoffwechsel und dem Vitamin-D Status intensiver befassen (19).

Studiendesign

Bei der *Graz Endocrine Causes of Hypertension* (GECOH)-Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie, die an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie an der Medizinischen Universität Graz realisiert wurde. Ziel war es, die Sensitivität und Spezifität des Screenings von PHA mittels AARR zu evaluieren. Die Studie selbst wurde ambulant durchgeführt, wobei es sich bei der Studienpopulation um Patientinnen und Patienten handelte, die zum Screening auf endokrinen Hypertonus an die Abteilung für Endokrinologie überwiesen worden waren (16).

Die Planung und Umsetzung der Studie erfolgte den Empfehlungen der STARD (statement for reporting studies of diagnostic accuracy) und der Declaration of Helsinki entsprechend. Zudem wurde die Realisierung von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz bewilligt (16).

Studienpopulation

Der Wert für den Stichprobenumfang, nämlich 365 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, wurde nach der Methode von *Jones et al.* kalkuliert, indem man von einer Prävalenz eines PHA von 20% ausging und eine Sensitivität von 95% mit einem Konfidenzintervall von 5% erzielen wollte. Unter Berücksichtigung von möglichen Drop-outs wurden letztendlich 400 Patientinnen und Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und innerhalb von drei Jahren zum Screening einberufen (16).

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für eine Studienteilnahme war es wichtig, Medikamente, die das Aldosteron in irgendeiner Art und Weise beeinflussen könnten, mindestens vier Wochen davor abzusetzen, um somit eine Verfälschung der Testergebnisse zu minimieren (16).

Das Haupteinschlusskriterium dieser Studie ist ein vorliegender arterieller Hypertonus. Die Kriterien sind hierbei entweder Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg SBP und/oder ≥ 90 mmHg DBP bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen, ein mittlerer 24-Stunden-Blutdruck ≥ 125 mmHg SBP und/oder ≥ 80 mmHg DBP, Blutdruckwerte bei Messungen zu Hause, die Werte von 130/85 mmHg übersteigen, oder bereits laufende Blutdruckmedikation aufgrund von arteriellem Hypertonus. Zudem sollte das Mindestalter von ≥ 18 Jahren erfüllt sein und ein written informed consent vorliegen (16).

Hinsichtlich der Ausschlusskriterien gibt es strenge Vorgaben, damit das Risiko einer verfälschten AARR aufgrund von Medikationen oder Vorerkrankungen möglichst geringgehalten wird. Nicht an der Studie teilnehmen dürfen Patientinnen und Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1.73m², schweren Lebererkrankungen (Child-Pugh Klasse B oder C), schweren Herzerkrankungen mit NYHA Klasse 3 oder 4, akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten zwei Wochen, Therapie mit Immunsuppressiva oder Glukokortikoiden, aktueller Chemotherapie, Schwangerschaft oder jeder anderen Erkrankung mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr. Bei jenen, die anfänglich für die Studie zugelassen wurden, während

ihrer Durchführung jedoch irgendwelchen Ausschlusskriterien unterlagen, erfolgte nachträglich ein Ausschluss aus der GECOH-Studie (16).

Studienablauf

Im Falle einer Medikation mit Spironolakton, Canrenoat, Eplerenon, Amilorid, Triamteren und/oder Aliskiren mussten Teilnehmerinnen und Teilnehmer diese vier Wochen vor Studienbeginn absetzen, weil die genannten Medikamente zu Interaktionen mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führen können.

Bei der Basis-Untersuchung wurde neben vielen anderen Messungen die ARR im Sitzen bestimmt. Zwei bis sechs Wochen später erfolgte dann eine weitere Untersuchung, wobei bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern darüber hinaus ein intravenöser Kochsalzbelastungstest (SIT) durchgeführt wurde. Lagen in sitzender Position eine ARR von 3.7 ng/dl/ μ U/ml oder größer und nach dem SIT PAC-Werte von 10 ng/dl oder höher vor, wurde die Diagnose PHA gestellt.

Weil für APA keine Patientendaten zur Verfügung stehen, wurde die jetzige Untersuchung auf Patientinnen und Patienten mit bilateralem idiopathischen Hyperaldosteronismus beschränkt. Mittels RIA (active aldosterone RIA DSL-8600; Diagnostic Systems Laboratories Inc., Webster, TX) erfolgte die Messung von PAC, mit einem Intraassay-Variationskoeffizienten von 3.3-4.5% bzw. einem Interassay-Variationskoeffizienten von 5.9-9.8%. Auch die Plasma DRC wurde unter Einsatz von RIA (renin immunoradiometric assay RIA 4541; DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany) ermittelt, mit einem Intra- bzw. Interassay Variationskoeffizienten von 0.6-4.5% und 2.7-14.5% (16,17,19).

Statistische Auswertung

Kontinuierliche Daten, die normalverteilt sind, wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Fand man eine schiefe Verteilung der Variablen vor, so wurden diese mittels Median und Interquartilabständen dargestellt. Zusätzlich erfolgte eine logarithmische Transformation bei nicht normalverteilten Variablen, wenn ein parametrischer Test mit diesen Parametern durchgeführt wurde. Kategorische Daten wurden in Prozentsätzen ausgedrückt (36).

Um die Gruppen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung zu vergleichen, wurden in der EPATH-Studie der t-Test für zwei unverbundene Stichproben, der U-Test von Mann und Whitney, der Chi²-Test oder Fishers exakter Test verwendet. Damit man die Unterschiede zwischen den Outcome-Variablen zum Zeitpunkt des Follow-ups, wie unter anderem ARR, PAC und DRC, zwischen der Eplerenon- und Placebo-Gruppe eruieren konnte, wurden Kovarianzanalysen (ANCOVA) unter Adjustierung der Ausgangswerte verwendet (36,38).

In der GECOH-Studie kamen die deskriptive Statistik und der t-Test für zwei verbundene Stichproben zum Einsatz, um die Veränderungen innerhalb der Gruppe hinsichtlich der Outcome-Variablen vor und nach Beginn der MR-Blocker Therapie zu ermitteln (36).

Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert von kleiner 0.05 festgelegt. Die gesamte Statistik wurde mithilfe von SPSS unter Verwendung der Software-Version 23.0 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt (36).

Ergebnisse – Resultate

Die erhobenen Daten der Basisuntersuchung im Rahmen der EPATH-Studie sind in Tabelle 4 ersichtlich. Mit Ausnahme des ambulanten diastolischen Blutdrucks (office diastolischer BP), welcher in der Placebogruppe signifikant niedriger ist als in der Eplerenon-Gruppe, fallen ansonsten zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Studienbeginn keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (36).

Charakteristika	Gesamt (n=97)	Eplerenon (n=48)	Placebo (n=49)	P Wert
Frauen (%)	78.4	79.2	77.6	0.847
Alter (in Jahren)	67.5 ± 9.5	67.8 ± 8.6	67.3 ± 10.4	0.805
Body mass index (kg/m ²)	28.1 ± 4.8	27.8 ± 4.0	28.6 ± 5.4	0.416
Aktives Rauchverhalten (%)	9.3	4.2	14.3	0.159
Bluthochdruck (%)	76.3	70.8	81.6	0.240
Office systolischer BP (mmHg)	144.4 ± 19.7	147.5 ± 19.1	141.3 ± 20.1	0.128
Office diastolischer BP (mmHg)	88.7 ± 10.9	91.9 ± 11.6	85.5 ± 9.1	0.005
NT-proBNP (pg/ml)	114 (62-196)	132 (59-221)	104 (62-185)	0.493
DRC (µU/ml)	9.9 (4.7-31.2)	9.1 (3.8-27.1)	11.7 (5.6-33.8)	0.220
PAC (ng/dl)	3.6 (3.6-6.3)	3.6 (3.6-6.1)	3.6 (3.6-7.3)	0.436
ARR (µU/ml/ng/dl)	0.47 (0.15-1.01)	0.52 (0.18-1.08)	0.44 (0.13-0.90)	0.323
eGFR (ml/min/1.73m ²)	77.6 (69.2-88.5)	77.3 ± 13.8	79.3 ± 15.0	0.495
Diabetes mellitus (%)	8.2	4.2	12.2	0.268
HbA1c (mmol/mol)	37 (35-40)	37 (35-39)	38 (35-41)	0.150
HDL-Cholesterin (mg/dl)	65 (55-78)	69 ± 23	64 ± 17	0.269
LDL-Cholesterin (mg/dl)	107 (80-138)	115 ± 41	104 ± 35	0.186
CRP (mg/l)	1.5 (0.6-2.7)	1.2 (0.6-2.2)	1.6 (0.8-3.2)	0.080
25(OH)D (ng/ml)	34.2 ± 10.8	33.4 ± 8.5	35.0 ± 40.9	0.462

PTH (pg/ml)	102 (82-127)	96 (83-119)	108 (83-132)	0.241
Plasma-Gesamt-Calcium (mmol/l)*	2.62 ± 0.14	2.60 ± 0.13	2.64 ± 0.14	0.112
Plasma Kalium (mmol/l)	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.458
Spontanharn: Natrium zu Kalium Ratio#	1.73 (1.20-2.28)	1.75 (1.10-2.36)	1.68 (1.22-2.26)	0.907
NSAR (%)	10.3	10.4	10.2	0.973
ACE-Inhibitor (%)	19.6	20.8	18.4	0.760
AT-II-Blocker (%)	26.8	22.9	30.6	0.392
Thiaziddiuretikum (%)	30.9	31.3	30.6	0.946
Schleifendiuretikum (%)	3.1	4.2	2.0	0.617
Betablocker (%)	43.3	43.8	42.9	0.929
Calcium-Kanal-Blocker (%)	24.7	20.8	28.6	0.377

Tabelle 4: Charakteristika bei der Basisuntersuchung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern der EPATH-Studie (36)

Die Daten werden als Mittelwerte mit Standardabweichung, als Mediane mit Interquartilabständen oder als Prozentsätze angegeben. Um die Vergleiche zwischen den beiden Gruppen (Eplerenon vs. Placebo) herzustellen, wurden der t-Test, Mann-Whitney U-Test, Chi²-Test und Fisher's exakter Test zur Berechnung herangezogen.

*Albumin adjustierte Calcium-Werte; # in mmol/l dividiert durch mmol/l;

BP, Blutdruck; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; DRC, Direkte Renin Konzentration; PAC; Plasma Aldosteron Konzentration; ARR, Aldosteron zu Renin Ratio; eGFR, geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c, glykiertes Hämoglobin; HDL-Cholesterin, high density lipoprotein-Cholesterin; LDL-Cholesterin, low density lipoprotein-Cholesterin; CRP, C-reaktives Protein; 25(OH)D, 25-Hydroxyvitamin D; PTH, Parathormon; NSAR, Nichtsteroidale Antirheumatika; ACE-Inhibitor, Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer; AT-II-Blocker, Angiotensin-II-Rezeptorblocker (36).

In Tabelle 5 werden die Outcome-Variablen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und zum Zeitpunkt des Follow-ups gegenübergestellt. Daraus resultierend kann man die Effekte der Eplerenon-Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern der EPATH-Studie ablesen (36).

In der Eplerenon-Gruppe ist ein signifikanter Anstieg der Plasma Aldosteron Konzentration (PAC) und der direkten Renin Konzentration (DRC) erkennbar. Bemerkenswert ist allerdings, dass sich die Einnahme von Eplerenon nicht signifikant auf die Aldosteron zu Renin Ratio im Follow-up ausgewirkt hat. Der mittlere Behandlungseffekt bei logarithmisch transformierten Werten liegt in diesem Fall bei 0.08 mit einem 95%-Konfidenzintervall von -0.32 bis 0.48 ng/dl/ μ U/ml und somit nicht signifikantem Effekt (Tabelle 5) (36).

Zusätzlich hat man jene Untergruppe von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die weder ACE-Hemmer, noch AT-II-Blocker, Betablocker, Thiaziddiuretika und NSAR einnahmen, analysiert. Man kam zum Schluss, dass sich die Verabreichung von Eplerenon auch hier nicht signifikant auf die ARR ausgewirkt hat (Behandlungseffekt für log(e) transformierte Werte [95% CI]: 0.07 [-0.38 bis 0.52] ng/dl/ μ U/ml; $p=0.766$) (36).

Charakteristika	Basisuntersuchung	Follow-up	Behandlungseffekt bei log(e) transformierten Werten	P Wert
Aldosteron zu Renin Ratio (ng/dl dividiert durch $\mu\text{U/ml}$)				
Eplerenon (n=48)	0.52 (0.18-1.08)	0.57 (0.23-1.50)	0.08 (-0.32 bis 0.48)	0.694
Placebo (n=49)	0.44 (0.13-0.90)	0.52 (0.21-1.11)		
Plasma Aldosteron Konzentration (ng/dl)				
Eplerenon (n=48)	3.6 (3.6-6.1)	12.6 (8.4-22.3)	0.71 (0.47 bis 0.96)	<0.001
Placebo (n=49)	3.6 (3.6-7.3)	5.3 (3.6-10.3)		
Plasma Renin Konzentration ($\mu\text{U/ml}$)				
Eplerenon (n=48)	9.1 (3.8-27.1)	17.6 (8.5-54.6)	0.64 (0.19 bis 1.10)	0.006
Placebo (n=49)	11.7 (5.6-33.8)	11.3 (5.1-41.6)		

Tabelle 5: Vergleich der untersuchten Variablen: Basisuntersuchung und Follow-up und Effekte der Behandlung mit Eplerenon bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern der EPATH-Studie (36)

Die Daten zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und zum Zeitpunkt des Follow-ups werden als Mediane mit Interquartilabständen gezeigt.

Der Behandlungseffekt (95%-Konfidenzintervall) und die *P* Werte wurden mittels ANCOVA (analysis of covariance) für Gruppenunterschiede beim Follow-up mit Adaptierung an die Basiswerte berechnet. Bei der ANCOVA liegen logarithmisch transformierte Werte vor, die Werte bei der Basisuntersuchung und beim Follow-up sind nicht transformiert (36).

Bei allen vier Patientinnen und Patienten aus der GECOH-Studie (Mittelwert/Erwartungswert \pm SD; Alter: 53.8 ± 7.6 Jahre; BMI: 33.1 ± 9.6 kg/m²; Serum Kalium: 3.27 ± 0.33 ; 75% Männer), die allesamt von einem primären Hyperaldosteronismus betroffen sind, wurde mittels AVS eine bilaterale Nebennierenerkrankung bestätigt (36).

Für einen mittleren Zeitraum (\pm SD) von 0.94 ± 0.79 Jahren erhielten drei von ihnen Spironolakton (50 bis 100 mg tgl.), eine Person nahm täglich 50 mg Eplerenon ein.

Zu erwähnen ist hierbei noch, dass zwei von ihnen ihre Medikation mit Betablockern zwischen den beiden Datenerhebungen, also im Zeitraum von der Basisuntersuchung bis zum Follow-up, abgesetzt haben.

Betrachtet man nun in Tabelle 6 die Gegenüberstellung der Werte zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und jene des Follow-ups, also nach der Einnahme von MR-Blockern, so kann man erkennen, dass die ARR in allen vier Fällen signifikant gesunken ist. Da sich die ARR bekanntlich aus dem Quotienten aus PAC und DRC ergibt, lässt sich diese deutliche Reduktion der ARR durch den durchschnittlich in etwa 7-fachen Anstieg der DRC, gleichzeitig aber einem im Durchschnitt weniger als zweifachen Anstieg der PAC begründen (36).

Setzt man nun die Effekte einer MR-Antagonisten Therapie im Rahmen der EPATH bzw. der GECOH-Studie in Relation und vergleicht diese zwischen den beiden Studienpopulationen, erkennt man einige Unterschiede.

Bei keiner bzw. keinem der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der EPATH-Studie, die Eplerenon erhielten, reduzierte sich die ARR von der Basisuntersuchung bis zum Ende des Studienzeitraumes um mehr als -5.41 ng/dl/ μ U/ml. Im Falle der GECOH-Studie war dies die geringste Verminderung der ARR, bei allen anderen Patientinnen und Patienten war die Reduktion der ARR noch um einiges höher (36).

21 der 48 EPATH-Teilnehmerinnen und Teilnehmer (43.8%) wiesen nach der Einnahme von Eplerenon eine DRC \leq 15.4 μ U/ml auf, wobei dieser Wert bei den vier Teilnehmerinnen und Teilnehmern der GECOH-Studie den niedrigsten DRC-Wert unter laufender Behandlung mittels MR-Antagonisten darstellte (36).

Charakteristika	Basisuntersuchung	Follow-up	Mittlere Änderung seit der Basisuntersuchung (95% CI)	P Wert
Patient/in1				
ARR (ng/dl/ μ U/ml)	8.37	2.11	-6.26	NA
PAC (ng/dl)	25.1	33.9	8.8	
DRC (μ U/ml)	3.0	16.1	13.1	

Patient/in 2				
ARR (ng/dl/ μ U/ml)	13.87	1.94	-11.93	NA
PAC (ng/dl)	22.2	42.0	19.8	
DRC (μ U/ml)	1.6	21.6	20.0	
Patient/in 3				
ARR (ng/dl/ μ U/ml)	7.95	2.54	-5.41	NA
PAC (ng/dl)	30.2	67.4	37.2	
DRC (μ U/ml)	3.8	26.5	22.7	
Patient/in 4				
ARR (ng/dl/ μ U/ml)	14.76	4.20	-10.56	NA
PAC (ng/dl)	36.9	64.7	27.8	
DRC (μ U/ml)	2.5	15.4	12.9	
Alle (n=4)				
ARR (ng/dl/ μ U/ml)	11.24 \pm 3.58	2.70 \pm 1.03	-8.54 (-13.6 bis -3.5)	0.013
PAC (ng/dl)	28.6 \pm 6.4	52.0 \pm 16.6	23.4 (4.2 bis 42.6)	0.030
DRC (μ U/ml)	2.7 \pm 0.9	19.9 \pm 5.2	17.2 (9.3 bis 25.0)	0.006

Tabelle 6: Charakteristika der GECOH-Patientinnen und Patienten mit PHA zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und beim Follow-up (36)

Die Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt; mittlere Änderung seit der Basisuntersuchung mit einem Konfidenzintervall von 95% wurde mittels t-Test berechnet;

ARR, Aldosteron zu Renin Ratio; DRC, Direkte Renin Konzentration; PAC; Plasma Aldosteron Konzentration; NA, not available (36);

Diskussion

Im Rahmen der EPATH-Studie konnte bestätigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine Therapie mit Eplerenon sowohl zu einer Zunahme von PAC als auch von DRC führt. Der Anstieg dieser Werte wirkt sich allerdings nicht signifikant auf die ARR aus, da ihr Verhältnis zueinander quasi unverändert bleibt. Anders sieht die Situation bei Patientinnen und Patienten mit PHA in der GECOH-Studie aus. Bei dieser Gruppe ist nämlich nach Verabreichung von MR-Blockern der Anstieg der DRC in Relation zur PAC viel höher, was in weiterer Folge zu einer verminderten ARR führt.

Bemerkenswert ist zudem, dass die ARR nach Gabe von MR-Blockern bei jenen vier Patientinnen und Patienten der GECOH-Studie viel massiver abgefallen ist als bei allen anderen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der EPATH-Studie.

Dass eine Therapie mit MR-Antagonisten zur Erhöhung von Aldosteron und Renin führt, wurde bereits in einigen randomisiert kontrollierten Studien (RCT) gezeigt. Insofern stimmen die Erkenntnisse der EPATH-Studie auch mit früheren Beobachtungen überein (36,39–42).

Im Rahmen von zwei randomisierten kontrollierten Studien wurden unter anderem die Effekte von MR-Antagonisten genauer unter die Lupe genommen (39,41).

In der von *Hammer et al.* durchgeführten Studie erhielten 112 Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 2 oder 3 nach einer vierwöchigen Studieneinlaufzeit, in der allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern 25 mg Spironolakton verabreicht wurde, entweder Placebo oder Spironolakton für weitere 36 Wochen (39).

Krum et al. applizierten 341 Bluthochdruck-Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer Basistherapie mit ACE-Hemmern bzw. AT-II-Blockern für acht Wochen im Verhältnis 1:1 entweder Placebo oder Eplerenon. Die Eplerenon-Therapie wurde mit 50 mg täglich begonnen, bei etwaigen Problemen hinsichtlich der Blutdruckeinstellung wurde die Dosis in weiterer Folge auf 100 mg erhöht (41).

In beiden RCTs zeigte sich, dass sowohl Renin als auch Aldosteron nach der MR-Antagonisten Therapie Werte aufwiesen, die sich verdoppelt bis verdreifacht haben (39,41). Auch diese genannten Ergebnisse gehen mit den Beobachtungen der EPATH-Studie einher (36,39,41).

Da zuvor noch keine einzige RCT durchgeführt wurde, die explizit die Auswirkungen von Eplerenon auf die ARR beschrieben hat, will man im Zuge der EPATH-Studie aufzeigen, dass man bei Patientinnen und Patienten mit pHPT aufgrund einer Eplerenon-Therapie mit keinen signifikanten Änderungen auf die ARR rechnen muss. Dem gegenübergestellt werden die Erkenntnisse aus der GECOH-Studie. Bei diesem Kollektiv wurde in Folge der Therapie mit Spironolaktone bzw. Eplerenon eine signifikante Reduktion der ARR beobachtet, wobei man die Werte der Basisuntersuchung und der Follow-up-Untersuchung miteinander verglichen hat. Begründen lässt sich dieser massive Abfall der ARR durch den extremen Anstieg von DRC, wobei sich diese Werte zum Teil versiebenfacht haben, während sich parallel dazu die PAC nur mäßig (weniger als zweifach) erhöht hat (36).

Zu früheren Zeitpunkten wurden bereits mehrere kleine Beobachtungsstudien mit Patientinnen und Patienten, die an PHA leiden, durchgeführt. Ebenso wie bei der GECOH-Studie stellte sich bei jenen heraus, dass eine Therapie mit Spironolaktone unter anderem zu einer besonders markanten Zunahme von Renin-Werten geführt hat (29,43,44).

Dabei könnte folgender pathophysiologischer Mechanismus zugrunde liegen: Durch eine Verminderung des Volumens und durch Stimulation des Sympathikus scheint die Therapie mit MR-Antagonisten zu einer Steigerung der Renin-Ausschüttung zu führen (29,36).

Die Validität und Wirksamkeit der Interventionen wird insofern bekräftigt, als dass sich in beiden untersuchten Studien eine signifikante Zunahme der DRC und PAC als Folge der Medikation mit MR-Antagonisten zeigte. Die grundlegende Diskrepanz zwischen der EPATH- und der GECOH-Studie liegt allerdings darin, dass die ARR in ersterer unverändert bleibt, während man bei den Untersuchungen von Patientinnen und Patienten mit PHA im Rahmen der GECOH-Studie einen signifikanten Rückgang der ARR beobachtet hat. Dieser wird durch die erhebliche Steigerung der Renin-Produktion nach Verabreichung von MR-Blockern begründet. Da man davon ausgeht, dass bei PHA aufgrund der extrem erhöhten Aldosteron-Sekretion die Produktion von Renin unterdrückt wird, kann man durch Blockade von Aldosteron mittels Eplerenon oder Spironolaktone signifikante Auswirkungen auf die

Renin-Werte im Sinne einer massiven Erhöhung erzielen. Diese Auswirkungen sind bei Kontrollpersonen ohne PHA nicht in diesem Ausmaß zu beobachten. Demnach scheinen bei Patientinnen und Patienten ohne PHA auch andere Regulatoren für die Steuerung von Renin verantwortlich zu sein (36).

Die Ergebnisse der beiden Studien sind von klinischer Bedeutung, da man sowohl die absoluten Werte als auch die Veränderungen von PAC, DRC und ARR als Folge der MR-Blocker Therapie zu diagnostischen Zwecken heranziehen könnte (36).

In der Endocrine Society Clinical Practice Guideline werden Empfehlungen hinsichtlich des diagnostischen Vorgehens bei PHA angeführt. Die vorliegenden Daten dieser Diplomarbeit könnten die Diagnostik des PHA verbessern, denn sie legen nahe, dass eine unveränderte ARR während laufender MR-Antagonisten Therapie begleitet von niedrigen Renin-Werten als Ausschlusskriterium für die Diagnose eines PHA dienen könnte. Bei den vier Patientinnen und Patienten der GEOH-Studie (Tabelle 6), die tatsächlich an einem primären Hyperaldosteronismus leiden, wäre es schon aufgrund der Laborkonstellation, das heißt durch den deutlichen ARR-Abfall in Zusammenhang mit einem massiven Renin Anstieg unter MR-Blocker Therapie, möglich, einen PHA zu suspizieren (2,36).

Deshalb sollten in Zukunft auch andere Zentren ihre Daten bezüglich DRC und ARR unter Therapie mit MR-Antagonisten bei Populationen mit und ohne PHA veröffentlichen, um Cut-off-Werte zu etablieren, die in weiterer Folge zum Screening bzw. zur Diagnostik eines PHA herangezogen werden könnten.

Bekanntermaßen wird laut aktuellen Empfehlungen vier Wochen vor der Durchführung diagnostischer Maßnahmen ein Absetzen von MR-Blockern empfohlen. Insofern wäre ein Screening unter Belassung der bestehenden Medikation mit Eplerenon bzw. Spironolakton insbesondere deswegen von großer Bedeutung, weil sich die Patientensicherheit deutlich steigern würde, indem man auf eine Unterbrechung der Therapie für weitere diagnostische Schritte verzichten und somit gefährliche Blutdruckkrisen aufgrund fehlender Medikation verhindern könnte (36,45).

Es ist daher sicherlich ratsam, zu dieser Thematik noch weitere Studien durchzuführen und herauszufinden, ob Testergebnisse auch nach kürzerem Pausieren der Medikation verwertbar sind (36). Wissentlich, in welche Richtungen sich die ARR durch unterschiedliche antihypertensive Medikation verändern kann, kam es unter anderem zu dem Vorschlag, die ARR bereits nach zwei- bis dreiwöchiger Pausierung zu messen, was sich aber bei schweren Formen von Bluthochdruck wahrscheinlich trotzdem relativ schwer umsetzen lässt (46).

Auch hinsichtlich der Durchführung eines AVS herrscht aufgrund unzureichender Datenlage nach wie vor Verunsicherung, ob ein zwischenzeitliches Absetzen der MR-Blocker Therapie nun tatsächlich für diese Untersuchung notwendig ist oder nicht.

Eine Klassifikation der Subtypen von PHA, im engeren Sinne eine Differenzierung zwischen unilateraler bzw. bilateraler Nebennierenerkrankung, konnte Berichten zufolge bei ausgewählten Patientinnen und Patienten bereits mittels AVS - selbst unter fortbestehender Medikation - problemlos durchgeführt werden. Dennoch wird nach wie vor empfohlen, dass dies nur in speziellen Fällen, wie beispielweise bei Patientinnen und Patienten, die vor allem aufgrund des Absetzens der MR-Blocker einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, eine Hypokaliämie oder Komplikationen aufgrund von Blutdruckentgleisungen zu entwickeln, durchgeführt wird (36,45). Grund dafür ist, dass eine lateralisierte Aldosteron-Sekretion durch die MR-Blockade verschleiert werden könnte und dies somit die Aussagekraft des AVS in negativer Weise beeinflussen würde (45).

In letzter Zeit wurden auch Zweifel hinsichtlich der Überlegenheit des AVS gegenüber der Computertomografie geäußert. Da sich im Rahmen eines Systematic Reviews herausstellte, dass in etwa 40% der Fälle diagnostische Uneinigkeit zwischen den beiden Untersuchungsmethoden herrscht, wurde diese Fragestellung erstmals von *Dekkers et al.* im Rahmen einer prospektiven, randomisierten diagnostischen Studie aufgegriffen. Von 184 rekrutierten Patientinnen und Patienten erhielten 92 ihre weiterführende Behandlung aufgrund des CT-Befundes, die anderen 92 aufgrund der AVS-Untersuchung. Es zeigte sich, dass die Therapie eines PHA, egal ob auf CT oder AVS-Befunden basierend, nach einjährigem Follow-up zu keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich

Blutdruckkontrolle oder Lebensqualität führte. Aufgrund der anfallenden höheren Kosten für die Durchführung eines AVS wird die Empfehlung, alle Patientinnen und Patienten mit PHA einem AVS zu unterziehen, bezweifelt (47). Obwohl das AVS vor allem bei älteren Personen immer noch häufig als „Goldstandard“ betrachtet wird (45), sollte aus diesen Ergebnissen hervorgehend keine der beiden Untersuchungsmethoden als solcher gesehen werden (47), was auch mit den Empfehlungen der Endocrine Society Clinical Practice Guideline von *Funder et al.* konform geht (2).

Auch hinsichtlich operativer Therapiemöglichkeiten ist bis dato noch nicht gänzlich geklärt, ob eine Entfernung eines Aldosteron produzierenden Adenoms einer Therapie mit MR-Blockern überlegen ist. Vor allem unter Berücksichtigung der Langzeitergebnisse ist es deshalb bei Patientinnen und Patienten mit adäquater Blutdruckkontrolle und ohne relevanten Nebenwirkungen auf MR-Blocker sicherlich legitim, anstelle der Einleitung von weiteren diagnostischen Schritten, eine Therapie mit MR-Antagonisten zu forcieren (48,49). Dies wurde auch im Rahmen einer prospektiven Studie bestätigt. Hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation unterzogen haben und jenen, die mit Spironolaktone behandelt wurden, gefunden werden (50).

Aufgrund der Auswirkungen auf die DRC- und ARR-Werte durch die Therapie mit MR-Blockern in der GECOH-Studie, könnte man dazu neigen, diese Veränderungen zu diagnostischen Zwecken heranziehen zu wollen und diese somit an Stelle eines anderen Bestätigungstests für PHA zu verwenden. Diesbezüglich ist zwar hervorzuheben, dass sich in dieser Arbeit die ARR bei allen PHA Patientinnen und Patienten gleichsinnig verändert hat – man konnte bei allen eine eindeutige Reduktion beobachten, während dies bei Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der EPATH-Studie in randomisierter Weise entweder Placebo oder Eplerenon erhielten, nicht der Fall war. Dennoch benötigt diese Theorie definitiv noch weitere Beweise, weshalb weitere Forschungsarbeit auf diesem Gebiet auch ausdrücklich empfohlen wird. Vor allem in Anbetracht der Limitationen dieser Arbeit, sollte man die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Assays, den eher geringen

Stichprobenumfang und die Selektion der Teilnehmerinnen und Teilnehmer immer im Hinterkopf behalten (36).

Letztlich ist die Tatsache, dass MR-Blocker neben der Therapie für PHA sowohl als Dritt- und Viertlinien-Therapie bei essentielltem Hypertonus erfolgreich verwendet werden können, nicht außer Acht zu lassen (51). Zudem finden sie als kaliumsparende Diuretika bei Herzinsuffizienz ihren evidenzgesicherten Einsatz (32).

Stärken

Eine nennenswerte Stärke liegt sicherlich in der Validität der Messungen von PAC und DRC. Den Erwartungen entsprechend, war ein Anstieg dieser Parameter nach einer Behandlung mit MR-Antagonisten zu erkennen. Eine weitere Stärke der Diplomarbeit ist, dass es sich bei den aus der EPATH-Studie hervorgehenden Daten um die ersten handelt, die jemals zum Einsatz kamen, um die Effekte von Eplerenon auf die ARR innerhalb einer RCT zu beurteilen.

Zusätzlich muss die Wirksamkeit dieses Eingriffs durch folgende Gegebenheit, die bereits im Vorfeld geschildert wurde, hervorgehoben werden: Im Zuge der EPATH-Studie konnten durch die Verabreichung von Eplerenon die Blutdruckwerte signifikant gesenkt werden. Bemerkenswert ist zudem die hervorragende Compliance der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (35,36).

Limitationen

Als eine der Limitationen dieser Arbeit sei erwähnt, dass es sich bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der EPATH-Studie um Personen handelt, die an einem primären Hyperparathyreoidismus leiden. Aufgrund dieser Tatsache kann man die Erkenntnisse der Untersuchungen leider nicht unkritisch verallgemeinern.

Außerdem ist es durchaus möglich, einen PHA bei bis dato undiagnostizierten Patientinnen und Patienten übersehen zu haben. Da die ARR nämlich erst nach der eigentlichen EPATH-Studie berechnet wurde, es sich also um eine Post-hoc-Analyse handelt, wurden in weiterer Folge bei erhöhter ARR keine zusätzlichen Tests mehr durchgeführt, um einen möglichen PHA auszuschließen.

Die Bestimmung von PAC und DRC aus den gelagerten Proben der EPATH-Studie war ein weiterer Nachteil, ebenso das Faktum, dass die Fallzahl in der GECOH-Studie relativ niedrig ist. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten mit Aldosteron produzierenden Adenomen aus der Studie ausgeschlossen.

Ein zusätzlicher Nachteil ist, dass in den beiden Studien unterschiedliche Assays herangezogen wurden, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse natürlich deutlich einschränkt (36).

Conclusio und Perspektiven

Abschließend kann festgestellt werden, dass sich bei Patientinnen und Patienten mit pHPT eine Behandlung mit MR-Antagonisten nicht signifikant auf die ARR auswirkt. Allerdings führt diese Therapie bei Patientinnen und Patienten, die an einem PHA leiden, zu einer signifikanten Reduktion der ARR, wobei diese vor allem durch den massiven Anstieg der Renin-Werte erklärt wird.

In Anbetracht der Tatsache, dass der PHA durch eine relativ hohe Prävalenz gekennzeichnet ist und MR-Antagonisten einen weiten Einsatz finden, ist es empfehlenswert, im Rahmen weiterer Studien zu untersuchen, (a) ob sich die Veränderung der ARR infolge der Therapie mit MR-Blockern als nützliche Methode für die Diagnostik eines PHA erweist bzw. ob man sie als Bestätigungstest etablieren kann. Außerdem wäre es wichtig herauszufinden, (b) ob es bestimmte Cut-off-Werte sowohl für niedrige DRC als auch für die ARR gibt, mit Hilfe derer man während laufender MR-Blocker Therapie einen PHA ausschließen kann. Zudem wäre es von Bedeutung zu erfahren, (c) ob man durch ein weniger langes Absetzen der MR-Blocker - aktuell werden vier Wochen empfohlen - vor Abklärung eines PHA ebenso gute, diagnostisch valide Ergebnisse erhält (36).

Anhang

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. A global brief on hypertension - World Health Day 2013. WHO. 2013;1–40.
2. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889–916.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
4. Lewington S. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–13.
5. Patricia M Kearney, Megan Whelton, Kristi Reynolds, Paul Muntner, Paul K Whelton, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–23.
6. Koppelstätter C. Sekundäre Hypertonie. *Austrian J Hypertens.* 2015;19(2):51–5.
7. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35(19):1245–54.
8. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra P a, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953–62.
9. Pilz S. Nebenniereninsuffizienz und Nebenniereninzidentalome. *Wiener Klin Wochenschrift Educ.* 2017;
10. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside

- the Kidney. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1327–84.
11. Funder JW. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors-Physiology and Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1–9.
 12. Willenberg H. How to Escape from Primary Aldosteronism? News and Views on an Adrenal Disorder of Salt Retention. *Horm Metab Res.* 2017;49(3):151–63.
 13. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol.* 2014;4(3):965–94.
 14. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA.* 2006;295(22):2638–45.
 15. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio--a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res.* 2010;42(6):382–91.
 16. Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A, Schweighofer N, et al. Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocr Disord.* 2009;9:11.
 17. Pilz S, Kienreich K, Gaksch M, Gruebler M, Verheyen N, Bersuch LA, et al. Aldosterone to active renin ratio as screening test for primary aldosteronism: Reproducibility and influence of orthostasis and salt loading. *Horm Metab Res.* 2014;46(6):427–32.
 18. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Lucchiari M, Tetti M, Rabbia F, et al. Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2016;34(5):920–7.
 19. Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Gaksch M, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: Cross-sectional and interventional data from the GECOH study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):75–9.
 20. Carter S, Owen LJ, Kerstens MN, Dullaart RPF, Keevil BG. A liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for plasma renin activity

- using online solid-phase extraction. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(6).
21. Trenkel S, Seifarth C, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(2):80–5.
 22. Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens*. 2015;33(12):2500–11.
 23. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD, Hypertension E, et al. Factors Affecting the Aldosterone / Renin Ratio. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):170–6.
 24. Pilz S, Tomaschitz A, Trummer C, Bachmann A, Pandis M, Schwetz V, et al. Primärer Hyperaldosteronismus: Diagnostik und Therapie. *J Klin Endokr Stoffw*. 2017;in press.
 25. Funder JW. Primary aldosteronism as a public health issue. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:972–3.
 26. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141(12):1589–93.
 27. O’Shea PM, Griffin TP, Browne GA, Gallagher N, Brady JJ, Denny MC, et al. Screening for primary aldosteronism using the newly developed IDS-iSYS® automated assay system. *Pract Lab Med*. 2017;7:6–14.
 28. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(3):179–86.
 29. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(4):457–65.
 30. Mendichovszky I, Powlson A, Manavaki R, Aigbirhio F, Cheow H, Buscombe

- J, et al. Targeted Molecular Imaging in Adrenal Disease—An Emerging Role for Metomidate PET-CT. *Diagnostics*. 2016;6(4):42.
31. Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):R437–54.
 32. Amar L, Lorthioir A, Azizi M, Plouin PF. Mineralocorticoid antagonist treatment for aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R125–9.
 33. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):689–99.
 34. Tomaschitz A, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Verheyen N, Amrein K, Ritz E, et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2012;12(1):19.
 35. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H, et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34(7):1347–56.
 36. Pilz S, Trummer C, Verheyen N, Schwetz V, Pandis M, Aberer F, et al. Mineralocorticoid receptor blockers and aldosterone to renin ratio: a randomized controlled trial and observational data. *Horm Metab Res*. 2017;in revision.
 37. O’Shea P, Brady JJ, Gallagher N, Denny MC, Fitzgibbon M. Establishment of reference intervals for aldosterone and renin in a Caucasian population using the newly developed Immunodiagnostic Systems specialty immunoassay automated system. *Ann Clin Biochem*. 2016;53:390–8.
 38. Vickers AJ, Altman DG. Statistics Notes: Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*. 2001;323(7321):1123–4.
 39. Hammer F, Edwards NC, Hughes BA, Steeds RP, Ferro CJ, Townend JN, et al. The effect of spironolactone upon corticosteroid hormone metabolism in

- patients with early stage chronic kidney disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):566–72.
40. Hood SJ, Taylor KP, Ashby MJ, Brown MJ. The Spironolactone, Amiloride, Losartan, and Thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation*. 2007;116(3):268–75.
 41. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002;40(2):117–23.
 42. Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: Results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1596–601.
 43. Sakamoto H, Ichikawa S, Sakamaki T, Nakamura T, Ono Z, Takayama Y, et al. Time-related changes in plasma adrenal steroids during treatment with spironolactone in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*. 1990;3(7):533–7.
 44. Yagi A, Ichikawa S, Sakamaki T, Ono Z, Sato K, Nakamura T. Aldosterone response to adrenocorticotrophin and furosemide in primary aldosteronism after prolonged spironolactone treatment. *Eur J Endocrinol*. 1994;(131):215–20.
 45. Haase M, Riester A, Kröpil P, Hahner S, Degenhart C, Willenberg HS, et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4397–402.
 46. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(6):897–902.
 47. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):739–46.

48. Sechi LA, Colussi GL, Novello M, Uzzau A, Catena C. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Clinical Outcomes in Primary Aldosteronism: As Good as Surgery? *Horm Metab Res.* 2015;47(13):1000–6.
49. Vaidya A, Malchoff CD, Auchus RJ, AACE Adrenal Scientific Committee. an Individualized Approach To the Evaluation and Management of Primary Aldosteronism. *Endocr Pract.* 2017;23(6):680–9.
50. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80–5.
51. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(2):103–9.