

# ***27. Überregionaler Hypophysen- und Nebennierentag***

## **Neues beim Conn-Syndrom (z.B. Connshing, etc ...)**

**Magdeburg, 11. November 2023**



**Prof. Dr. Marcus Quinkler**  
Endokrinologie in Charlottenburg  
10627 Berlin



# Neues beim Conn-Syndrom

---

- Vorgehen in der Diagnostik
- Abklärung beidseitige oder einseitige Mehrproduktion
- Connshing – eine neue Unterform des Conn Syndroms
- Genetik – warum entstehen Conn-Adenome ?
- Genetik – ist es vererbbar ?
- Bilaterale Form – Aspekte der medikamentösen Therapie

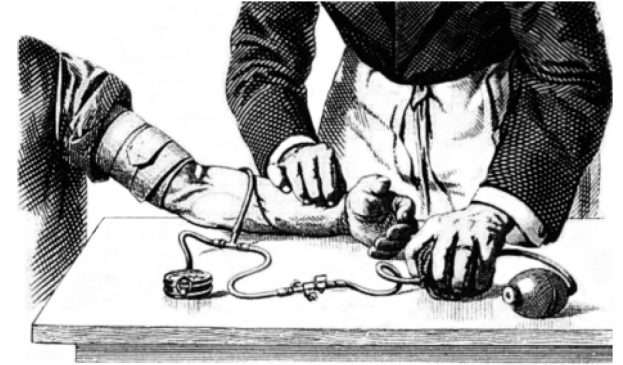
# Bluthochdruck

## Prävalenz:

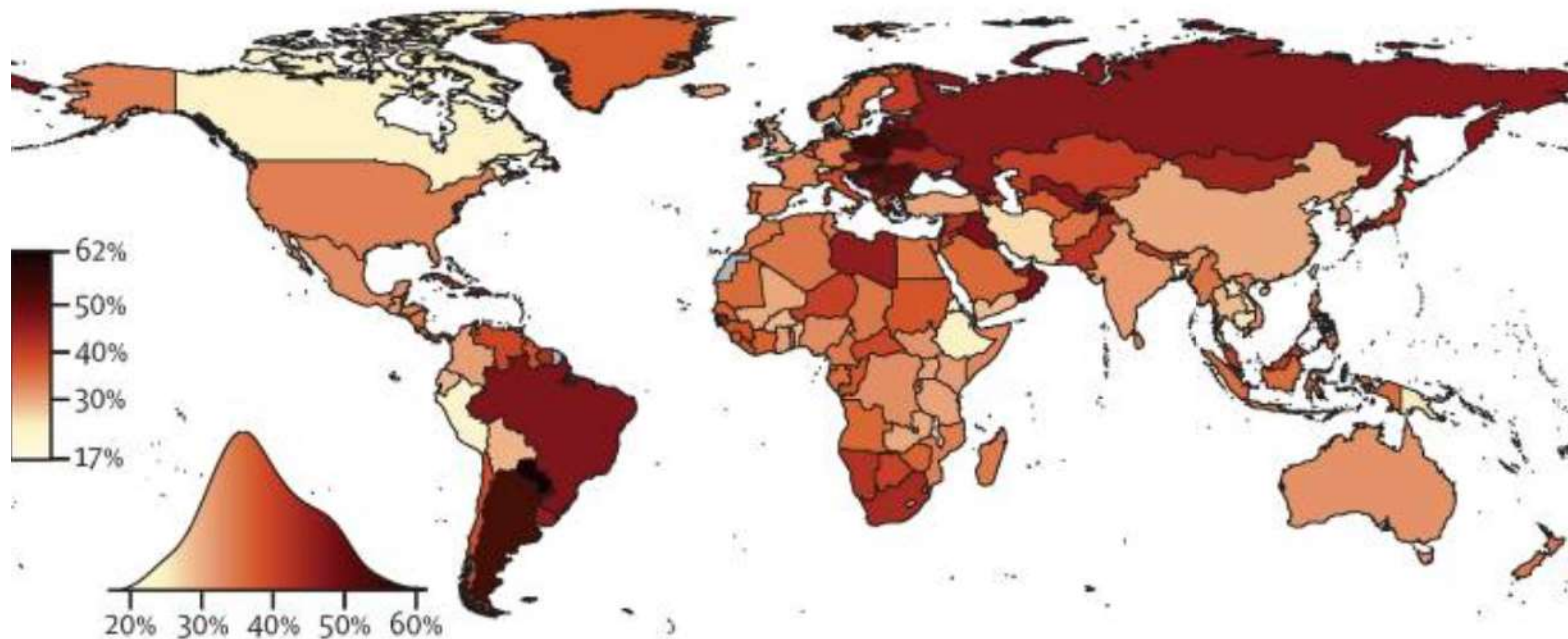
- Erwachsene: 25-30% der Bevölkerung
- im Alter > 50 Jahre: jeder Zweite

## Spätschäden:

Arteriosklerose, Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz



B 2019 (men)



# Bluthochdruck



Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. 2023 DOI: 10.6101/AZQ/000502. [www.leitlinien.de/hypertonie](http://www.leitlinien.de/hypertonie).  
Internet: [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de), [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

## Nationale VersorgungsLeitlinie

**Tabelle 2: Klassifikation des Praxisblutdruckes<sup>1</sup> und Definition der Schweregrade der Hypertonie<sup>2</sup> (modifiziert nach [9])**

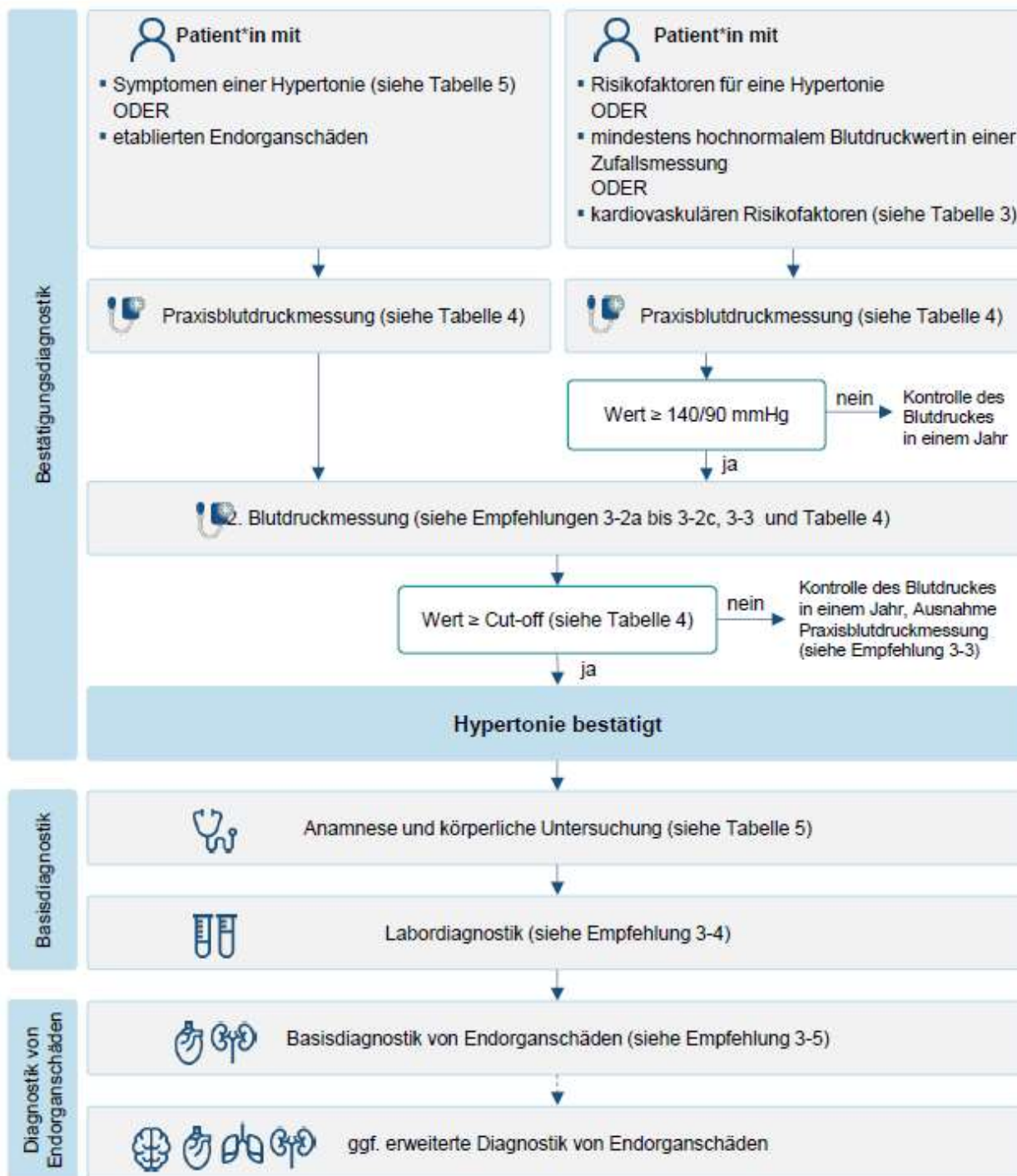
Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

<sup>1</sup> Definition der Blutdruckkategorie anhand des in der Arztpraxis in sitzender Position gemessenen Blutdrucks (vgl. Tabelle 4)

<sup>2</sup> Isolierte systolische Hypertonie wird entsprechend der Messwerte des systolischen Blutdruckes ebenfalls in Schweregrade 1, 2 und 3 unterteilt

Zur Blutdruckmessung vgl. Empfehlung 3-1 sowie Empfehlung 3-2

Abbildung 1: Algorithmus Diagnostik der Hypertonie





## Abbildung 3: Blutdruck-Zielkorridor



<sup>1</sup> Die Blutdruckzielwerte beziehen sich auf die Ergebnisse der Praxismessung. Es wird empfohlen, für die Heimmessung und den Tagesmittelwert der ambulanten Blutdruckmessung (ABPM) 5 mmHg sowie für den 24h-Mittelwert der ABPM 10 mmHg zu subtrahieren. Diese Empfehlung bezieht sich nicht auf Werte < 130 mmHg, siehe Tabelle 11.

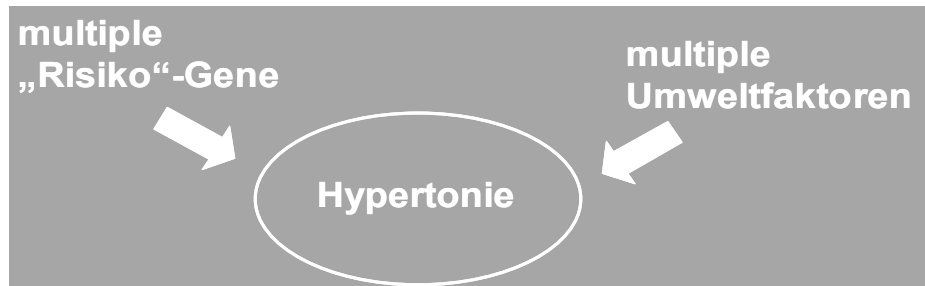
<sup>2</sup> Die obere Grenze des Kontinuums stellt einen Kompromiss dar. Weder Patient\*innen noch Ärzt\*innen sollen sich mit Erreichen dieses Wertes zufriedengeben, wenn die individuellen Einflussfaktoren auch bessere Zielwerte zulassen würden. Ausnahme Bettlägerigkeit

<sup>3</sup> im Ausnahmefall, negative Effekte nehmen zu.

# Arterieller Hypertonus - Einteilung

---

- Primäre (essentielle) Hypertonie 85-95%



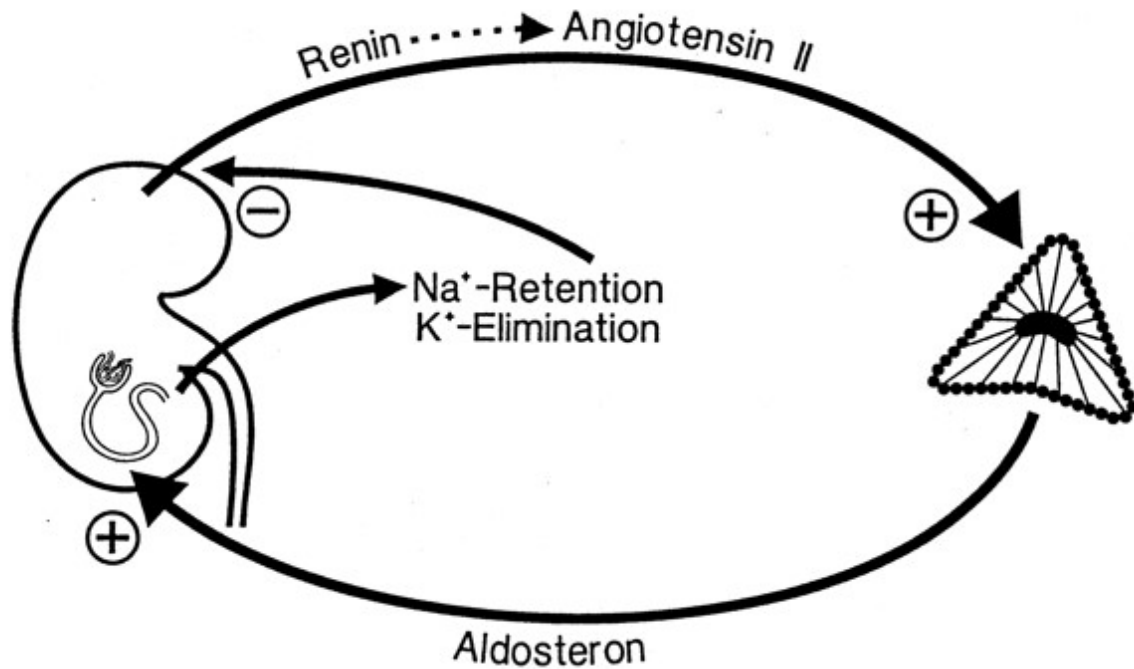
← gezielt und richtig behandeln !

- Sekundäre Hypertonie 5-15%
  - Renale Hypertonie (parenchymatös, renovaskulär)
  - Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)
  - Phäochromozytom
  - Cushing Syndrom
  - Hyperthyreose
  - Akromegalie
  - Schlafapnoe Syndrom
- Monogenetische Hypertonie < 1%

← Herausfinden und die Ursache beseitigen

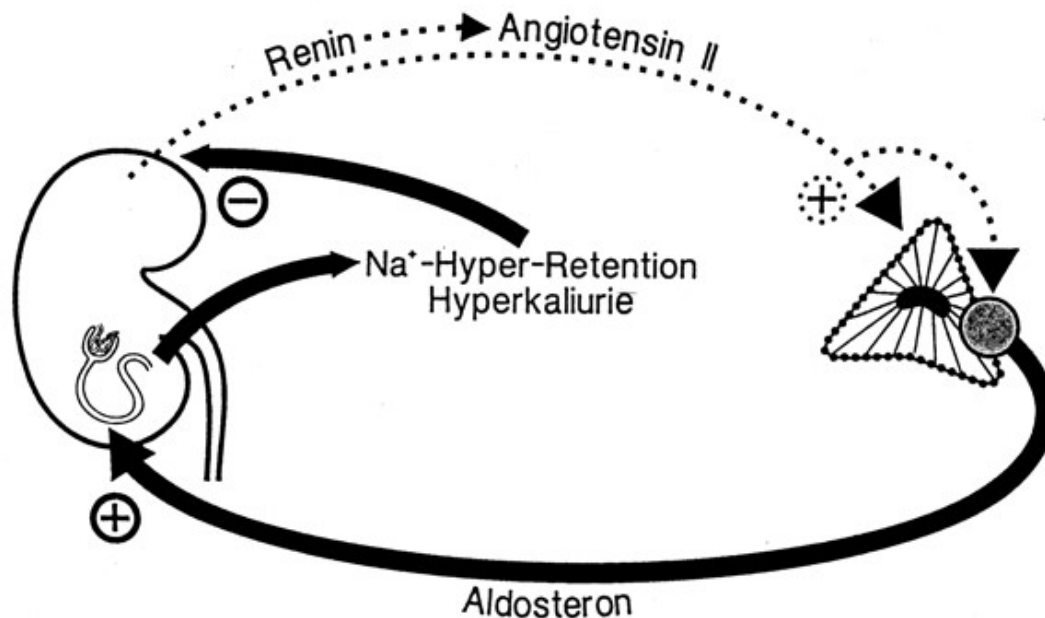
← Herausfinden, behandeln und Mechanismus verstehen

# Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System und PHA



## Normaler Zustand:

- Extrazellulär-Volumen normal,
- Serum-Kalium normal
- Blutdruck normal



## Normaler Zustand:

- Extrazellulär-Volumen expandiert,
- Hypokaliämie
- Hypertonie



# Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)

Wie häufig bei Patienten mit Bluthochdruck ?



Jerome D. CONN (1907-1994)

Klassische Form (*von J. Conn beschrieben*) mit Hypertonie und Hypokaliämie

ca 1-3%

Seit dem Jahr 2000 Möglichkeit der Renin-Messung:

Entdeckung der normokaliämischen Variante des PHA

ca 5-8%

ca. 10% aller Hypertoniker

~ 2 Mio in der BRD

**Cave:** nicht alle Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus (PHA) haben eine Hypokaliämie !!

**Daher heute:**

Screening auf primären Hyperaldosteronismus mit dem Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) !

# Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) ist die häufigste sekundäre Hypertonieursache

---

Sollen wir überhaupt danach suchen ?

Ja !! Weil ....

- 1) Kann gut und ursächlich behandelt werden (Op bei Adenom) oder zumindestens gezielt gut medikamentös (beidseitige Mehrsekretion)
- 2) PHA Patienten haben im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie (bei gleichem Blutdruck!) ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko:
  - Schlaganfall 2,6-faches Risiko
  - Koronare Herzerkrankung 1,8-faches Risiko
  - Vorhofflimmern 3,5-faches Risiko
  - Herzinsuffizienz 2,1-faches Risiko

# Welche Hypertoniker sollen auf PHA untersucht werden?

---

Empfehlung der *Amerikanischen Endocrine Society*:

- auf jeden Fall bei folgenden Patienten, da in diesen Gruppen deutlich erhöhtes Vorkommen des PHA (jeder 3. bis 8. Patient !):

- Moderate (Stadium 2, >150/100) Hypertonie
- Schwere (Stadium 3, >180/110 mmHg) Hypertonie
- Therapie-refraktäre Hypertonie
- unter 4 Antihypertensiva kontrollierte Hypertonie
  
- Hypertonie und Schlafapnoe
  
- Hypertonie + spontane (oder Diuretika induzierte) Hypokaliämie
  
- NN-Inzidentalom und Hypertonie
  
- Patienten mit erstgradigen Verwandten mit PA oder positive Familienanamnese auf frühzeitig auftretende Hypertonie

# Welche Hypertoniker sollen auf PHA untersucht werden?

## Empfehlung

3-6 | k | neu 2023

Ergibt sich bei Patient\*innen der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie (siehe Tabelle 6), soll weitere Diagnostik erfolgen.



**Wird dies in der Praxis gemacht ?**

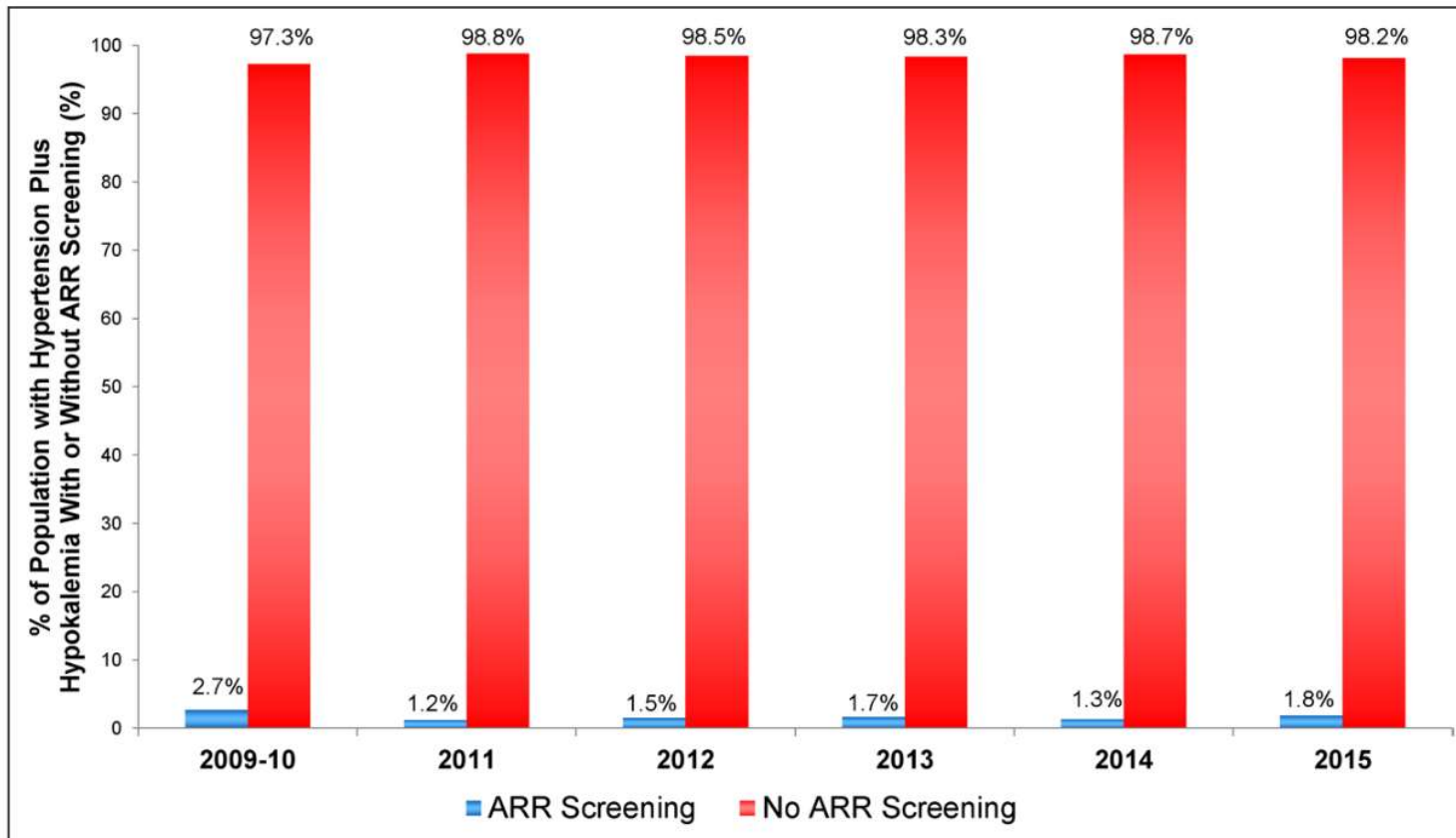
Tabelle 6: Mögliche klinische Hinweise für eine sekundäre Hypertonie

Verdachtsdiagnose	Klinische Hinweise
Hyperaldosteronismus	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Grad 2 (&gt; 160/100 mmHg) bei Personen &lt; 60 Jahre, Grad 3 (≥ 180/110 mmHg) oder therapieresistente Hypertonie</li><li>▪ Trotz intensiven Wirkstoffen nicht kontrollierte Hypertonie</li><li>▪ (Diuretika induzierte) Hypokaliämie</li><li>▪ Vorliegen eines Nebennieren-Tumors</li><li>▪ Positive Familienanamnese für einen primären Hyperaldosteronismus oder frühzeitig auftretende Hypertonie</li></ul>

# Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) ist die häufigste sekundäre Hypertonieursache

## Problem:

In allen Ländern werden weniger als 1% der Hypertoniker auf einen PHA untersucht !



Population-based retrospective cohort study of adults  $\geq 18$  years old in Ontario, Canada, with **hypertension plus hypokalemia** (potassium  $< 3.5$  mEq/L) from 2009 to 2015 with follow-up through 2017. **The cohort included 26.533 adults of which only 422 (1.6%) underwent primary aldosteronism screening**

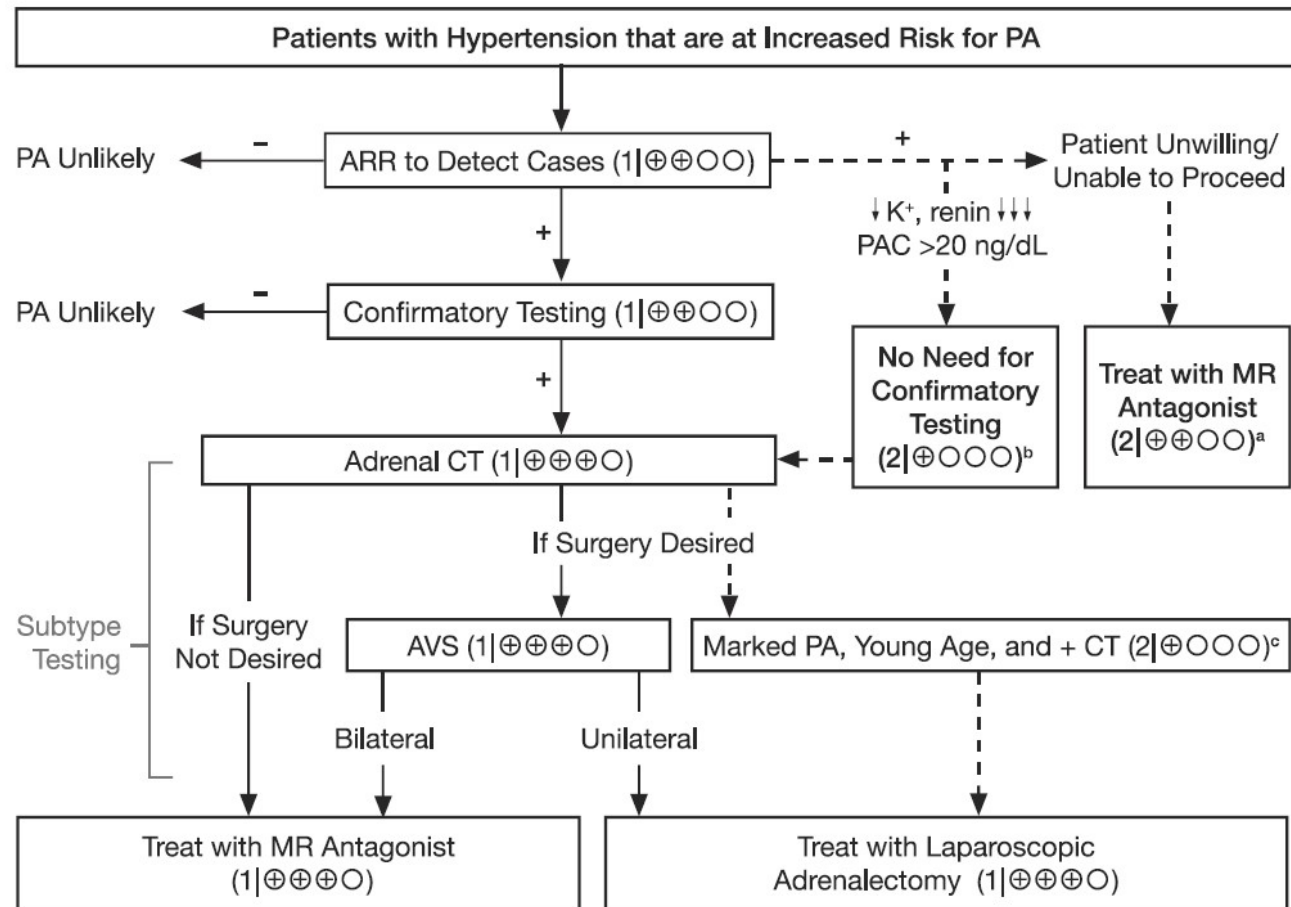
**Figure 2.** Primary aldosterone screening via the aldosterone-to-renin ratio (ARR) among individuals with hypertension plus hypokalemia (serum  $K^+ < 3.5$  mEq/L) by year.



# Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) ist die häufigste sekundäre Hypertonieursache

## Ursachen:

- Fehlendes Wissen, dass PHA eine sehr häufige Ursache der Hypertonie darstellt.
- Ignoranz von vielen führenden Köpfen der Hypertonie-Gesellschaften bezüglich der Häufigkeit des PHA
- Das diagnostische Vorgehen ist zu kompliziert (inclusive Umsetzen der Blutdruckmedikamente).
- Die Diagnose PHA wird ausgeschlossen nach einmaligen Messen und Absinken von Aldosteron unter die traditionellen Grenzwerte.



# Einfluss von Medikamenten auf den ARQ

---

- $\beta$ -Blocker
- Clonidin
- (NSAID)



Falsch positive Ergebnisse



Pausieren 1 Woche vor Testung

- Doxazosin
- Calcium-Antagonisten
- Diuretika
- Renin-Inhibitoren
- ACE-Hemmer
- Ang II Rezeptor Antagonisten
- Spironolacton
- Drospirenon

- Salz-arme Kost
- Hypokaliämie



Falsch negative Ergebnisse

Kein Einfluß:  
Moxonidin

Pausieren 1 Woche vor Testung

Pausieren 4 Wochen vor Testung

# Diagnostik des PHA

---

( $\Rightarrow$  Immer unter entsprechender Medikation !)

## 1. Positiver Screening-Test

ARQ  $>20$  [ng/l]/[ng/l] und Aldosteron  $> 75$  ng/l

Cave: 1. Beachte Einheit von PRC (PRC in mU/l \*1,67 = PRC in ng/l)  
2. Beachte Assay ! Cut-off nur für Aldosteron-Messung mit Siemens RIA, und PRC-Messung mit CIS-bio/Schering gültig

## 2. Positiver Bestätigungstest

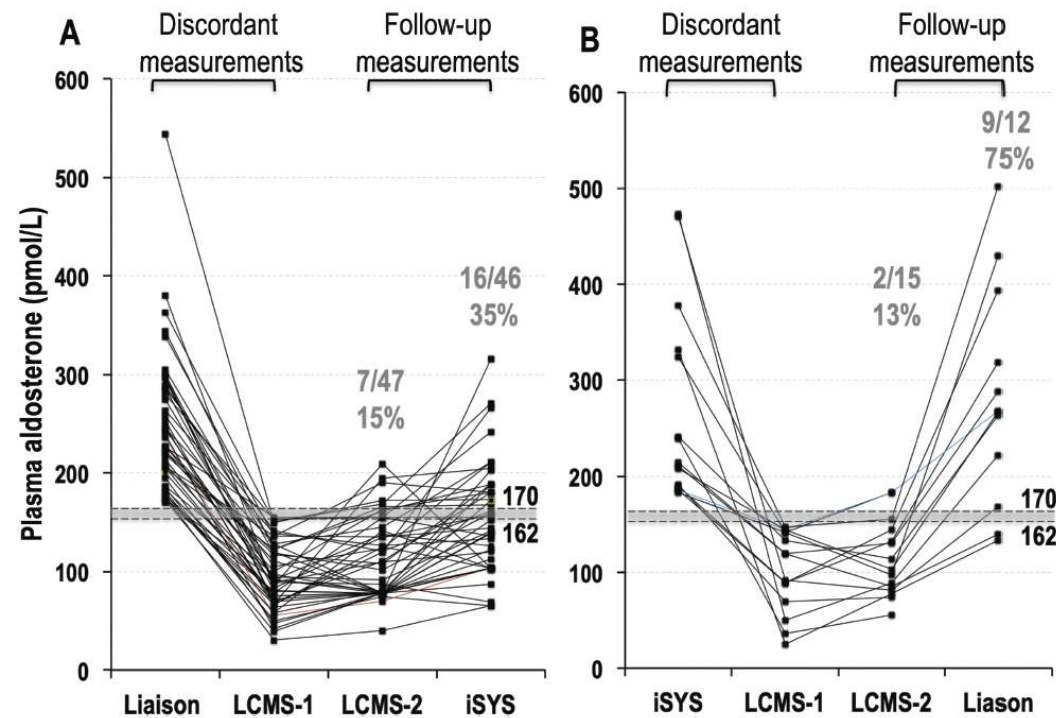
- Kochsalz-Infusions-Test
- Oraler Kochsalz-Belastungs-Test
- Fludrocortison-Suppressions-Test
- Captopril-Test



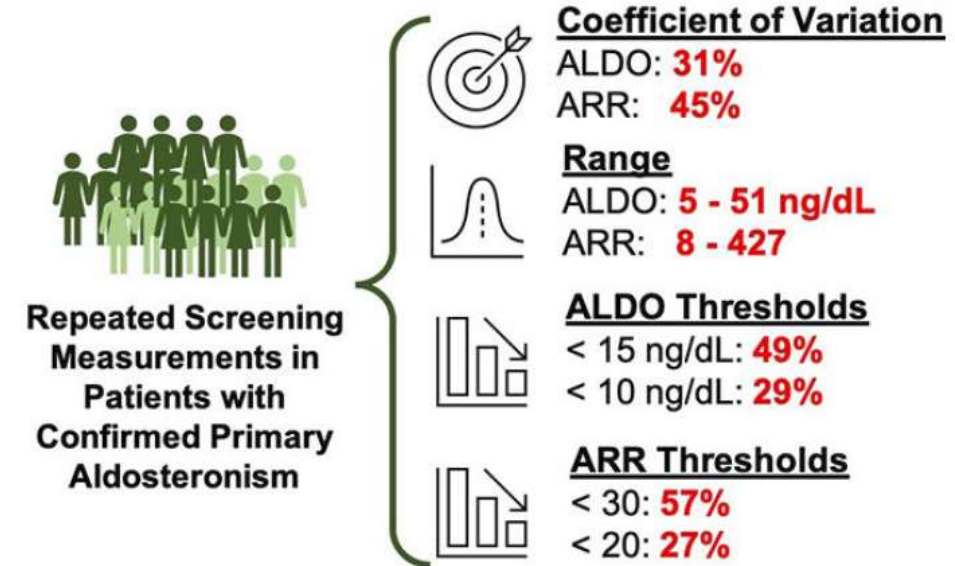
# Schwierigkeiten der Aldosteronmessung

(⇒ Nicht immer allen Werten Glauben schenken, sondern ggfs kontrollieren !)

Gleiche Probe am Ende des NaCl-Testes mit unterschiedlichen Assays gemessen !



## Intra-Individual Variability of Aldosterone Concentrations in Primary Aldosteronism: Implications for Case Detection



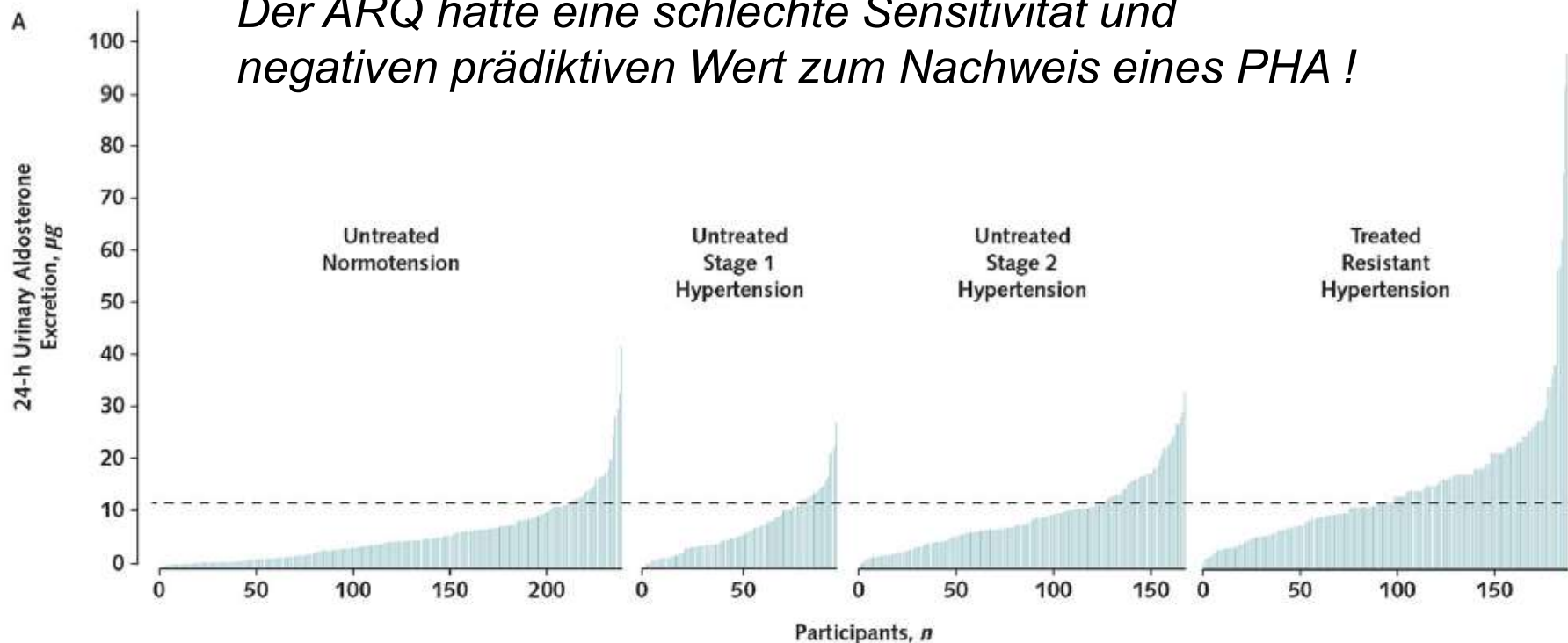
**SUMMARY:** Screening aldosterone and ARR are highly variable in primary aldosteronism, with many values falling below conventionally accepted diagnostic thresholds. Re-calibrating the definition of a 'positive screen' to include more liberal thresholds may increase the diagnostic yield.

Bei dem gleichen Patienten mehrmals im Verlauf gemessen !

# Diagnostik des PHA - Lösungsansätze

- nicht nur **einen** Bestätigungstest machen, sondern eher **zwei verschiedene** ?! (zB NaCl-Test und Captopril-Test) *[beim Cushing-Syndrom machen wir auch drei verschiedene Teste!]*
- 24h- Sammelurin auf Aldosteron als Diagnostikum nehmen

*Der ARQ hatte eine schlechte Sensitivität und negativen prädiktiven Wert zum Nachweis eines PHA !*



Adjusted prevalence estimates for biochemically overt primary aldosteronism: **11.3%** (CI, 5.9% to 16.8%), **15.7%** (CI, 8.6% to 22.9%), **21.6%** (CI, 16.1% to 27.0%), and **22.0%** (CI, 17.2% to 26.8%).



# Diagnostik des PHA

---

## Bewiesener Primärer Hyperaldosteronismus

(Positiver Screening-Test **und** positiver Bestätigungstest)



Wenn Op möglich (+ Pat einverstanden), dann Frage:  
**Ein- oder Beidseitige Mehrsekretion ?**

# Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) - Therapie

---

**Einseitige Mehrproduktion** (zB Aldosteron-produzierendes Adenom (APA)) und **Patient ist mit einer Operation einverstanden:**

→ Unilaterale Adrenalektomie

**Beidseitige Mehrproduktion oder Patient lehnt eine Op ab:**  
Keine Operation !

- Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten:
  - Spironolacton (durchschnittliche Dosis 50-75mg/d; Cave: hohe Dosen = mehr Nebenwirkungen)
  - Eplerenon (Cave: nur Zulassung für Herzinsuffizienz)
- ENaC-Inhibitor: Amilorid (5 - 20 mg/d) o. Triamteren (50-200 mg/d)
- Andere Antihypertensiva (zB Calcium-Antagonisten)

Table 3. Proportion of CT/MRI Results Agreeing or Not Agreeing With Result of AVS\*

Study, Year (Reference)	CT or MRI Agreeing With AVS			Agree/Not Agree, n/n	CT or MRI Not Agreeing With AVS		
	Agree/Not Agree, n/n	AVS Bilateral and CT or MRI Bilateral or Normal, n	AVS Unilateral and CT or MRI Unilateral, n		AVS Bilateral and CT or MRI Unilateral, n	AVS Unilateral and CT or MRI Bilateral or Normal, n	AVS Ipsilateral and CT or MRI Contralateral, n
Castro et al, 2002 (23)	1/1	1	0	1/1	0	0	0
Magill et al, 2001 (11)	21/38	13	8	17/38	8	9	0
McAlister and Lewanczuk, 1998 (13)	5/7	1	4	2/7	2	0	0
Geisinger et al, 1983 (24)	20/25	3	17	5/25	0	5	0
Mulatero et al, 2008 (25)	55/70	28	27	15/70	11	4	0
Harper et al, 1999 (12)	4/14	0	4	10/14	9	1	0
Hambling et al, 1993 (26)	8/11	5	3	3/11	2	1	0
Gleason et al, 1993 (27)	8/11	8	0	3/11	2	1	0
Linde et al, 1979 (28)	4/9	0	4	5/9	0	5	0
Toniato et al, 2006 (29)	4/18	0	4	14/18	0	12	2
Harvey et al, 2006 (30)	19/25	4	15	6/25	0	6	0
Omura et al, 2006 (31)	55/93	20	35	38/93	4	29	5
Carr et al, 2004 (32)	12/20	1	11	8/20	5	1	2
Castro et al, 2002 (23)†	0/1	0	0	1/1	1	0	0
Glodny et al, 2000 (33)	3/3	0	3	0/3	0	0	0
Sheaves et al, 1996 (34)	13/14	3	10	1/14	0	1	0
Blumenfeld et al, 1994 (35)	9/11	0	9	2/11	2	0	0
White et al, 2008 (36)	27/42	2	25	15/42	7	8	0
Schwab et al, 2008 (37)	8/11	0	8	3/11	1	0	2
Minami et al, 2008 (38)	20/33	8	12	13/33	9	4	0
Satoh et al, 2007 (39)	56/86	9	47	30/86	12	14	4
Wu et al, 2001 (40)‡	12/16	3	9	4/16	2	0	2
Wu et al, 2008 (41)‡	9/9	6	3	0/9	0	0	0
Wang et al, 2000 (42)	9/20	5	4	11/20	4	2	5
Lo et al, 1996 (43)	9/10	0	9	1/10	0	1	0
Rao et al, 1995 (44)	2/6	2	0	4/6	2	2	0
Naruse et al, 1994 (45)	1/3	0	1	2/3	1	1	0
Dunnick et al, 1993 (46)	12/15	7	5	3/15	0	3	0
Takasaki et al, 1987 (47)	1/4	0	1	3/4§	1	0	0
Ma et al, 1986 (48)	2/3	0	2	1/3	1	0	0
Witzgall et al, 1983 (49)	3/5	3	0	2/5	0	2	0
Dunnick et al, 1982 (50)	4/4	4	0	0/4	0	0	0
McAreevey et al, 1981 (51)	1/3	0	1	2/3	1	1	0
Nocaudie-Calzada et al, 1999 (52)	1/2	0	1	1/2	0	0	0
Volpe et al, 2008 (53)	5/7	0	5	2/7	0	2	0
<b>950 Patienten</b>	<b>591/950 (62.2)</b>	<b>236/950 (24.8)</b>	<b>355/950 (37.4)</b>	<b>359/950 (37.8%)</b>	<b>139/950 (14.6%)</b>	<b>81/950 (19.1%)</b>	<b>17/950 (3.9%)</b>

# Was passiert, wenn man nur nach der Bildgebung operiert ?

Entscheidung Adrenalektomie falsch

Falscher Ausschluß einer Adrenalektomie

Adrenalektomie auf der falschen Seite

950 Patienten

37.8% 14.6% 19.1% 3.9%

AVS = adrenal vein sampling; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging.

\* The table is divided into blocks; each block is indicated by a heavy black line. In the upper 2 blocks (Nwariaku et al through Linde et al), a sodium chloride loading test was performed to confirm the diagnosis of primary aldosteronism. In the lower 2 blocks (Toniato et al through Volpe et al), the diagnosis of primary aldosteronism was based on the ratio of plasma aldosterone concentration and plasma renin activity or plasma renin concentration. In the first and third blocks, the use of cutoff values for selectivity and lateralization was specified.

† One patient with and 1 patient without a sodium chloride loading test, reported in the same study.

‡ We assumed that the data concern a different patient set, but this is not certain.

§ In 2 patients in whom AVS showed lateralization on 1 side, CT and MRI were reported to give discordant results. However, the study did not specify whether the abnormality lateralized contralaterally or showed bilateral or no abnormalities.

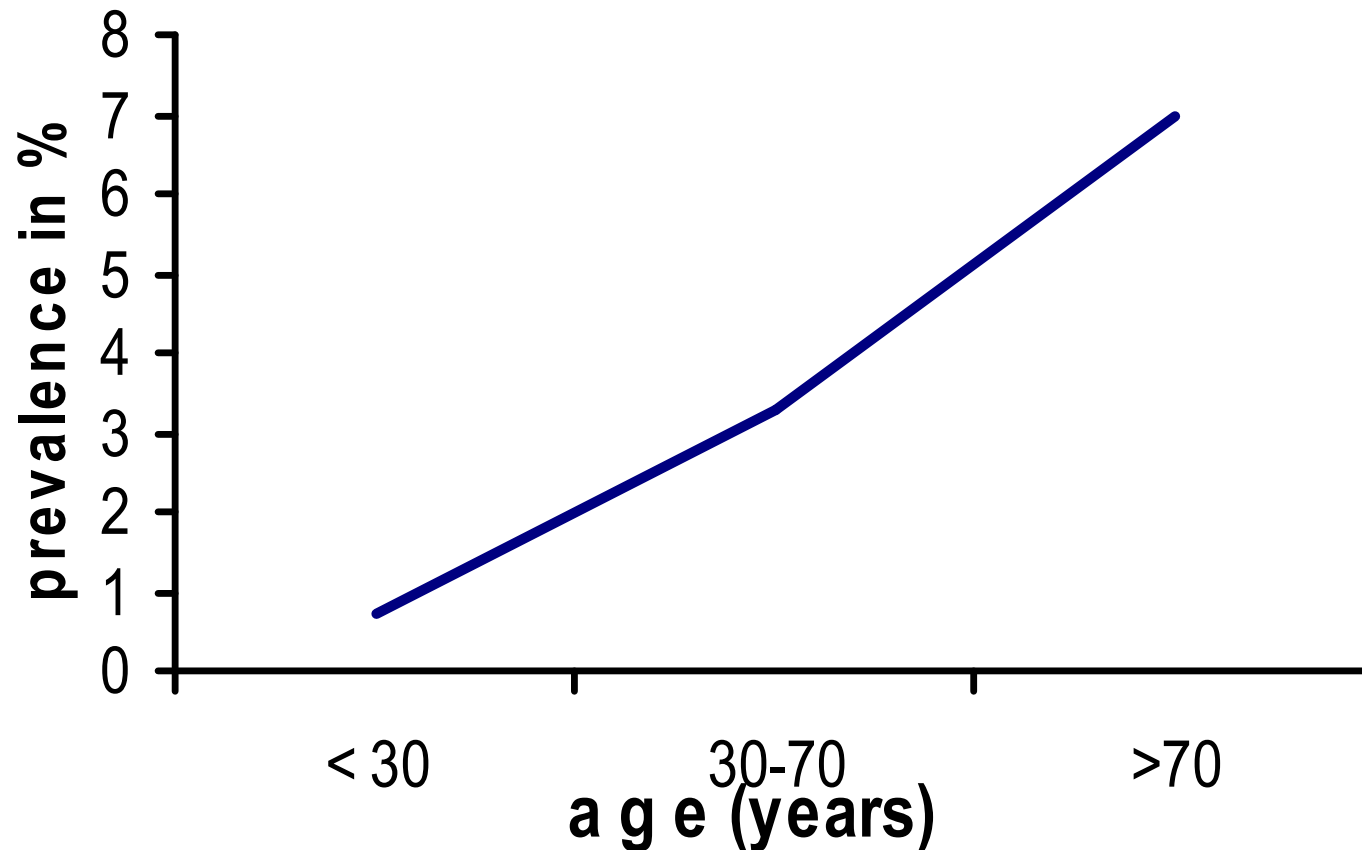
Kempers et al.  
Ann Int Medicine  
2009;151:329-337

# Nebennierentumoren

---

Raumforderungen der Nebennieren sind mit die häufigsten Tumore beim Menschen:

*Prävalenz > 2% in der "normalen" Bevölkerung*



1. Screening

Aldosteron/Renin-Quotient

2. Diagnosesicherung

NaCl-Infusion  
orale NaCl-Belastung  
Aldoster.-18-Glucuronid i. Urin  
Captopril-Test

3. Differentialdiagnose

CT- oder MRT-Nebenniere

Alter < 40 Jahre  
einseitiger Tumor

( Diagnose:  
Conn-Adenom )

Adenom

Alter > 40 Jahre  
kein Tumor

DD Hyperplasie, kleines Conn-  
Adenom )

Adenom

Alter > 40 Jahre  
einseitiger Tumor

(DD Conn-Adenom, Hyperplasie +  
Inzidentalom)

bilaterale Hyperplasie

Alter > 40 Jahre  
bds. Tumor

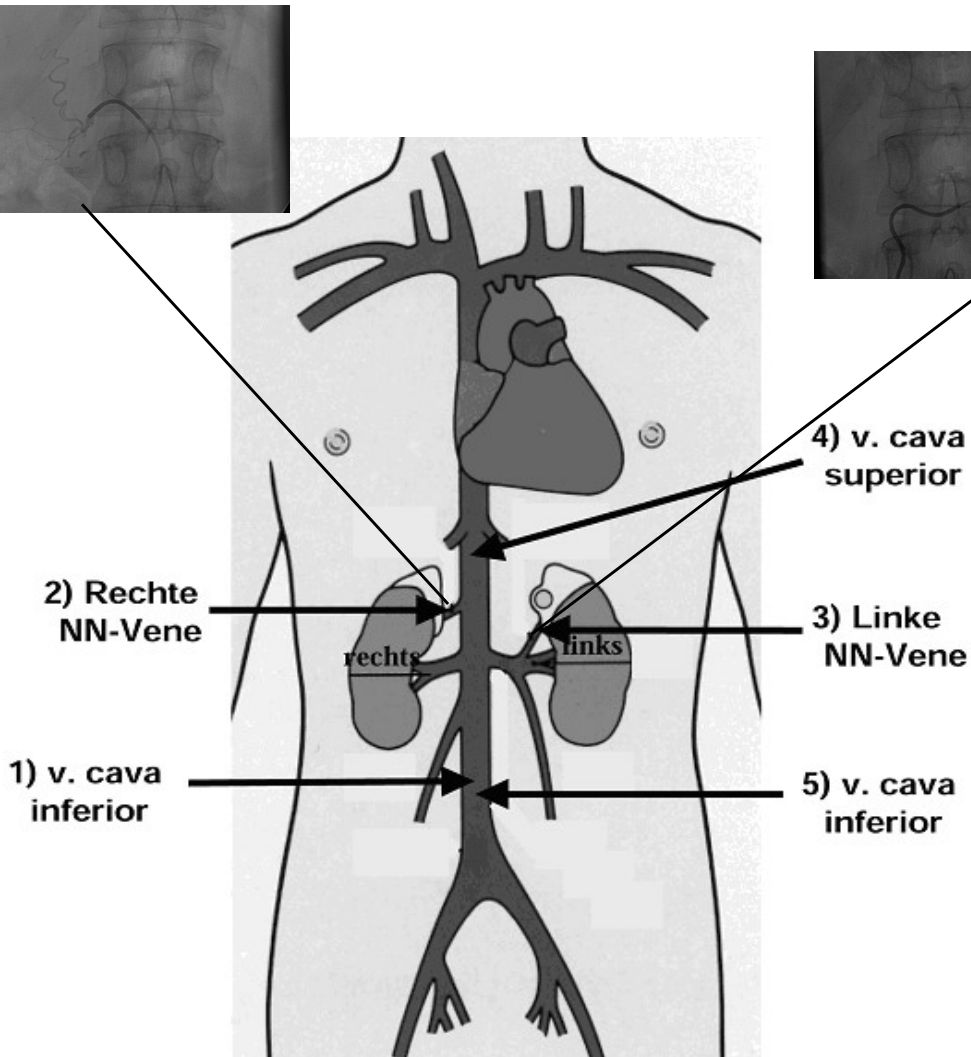
DD: Adenom, knotige  
Hyperplasie

Nebennierenvenen-Katheter: Lateralisierung ?



# Diagnostisches Vorgehen

## Nebennierenvenenkatheterisierung



Messung von Kortisol und Aldosteron in allen Proben

*1. Punkt: erfolgreiche Katheterisierung ?*

NNV Kortisol  $2x >$  Kortisol V.cava

*2. Punkt: Lateralisierung ?*

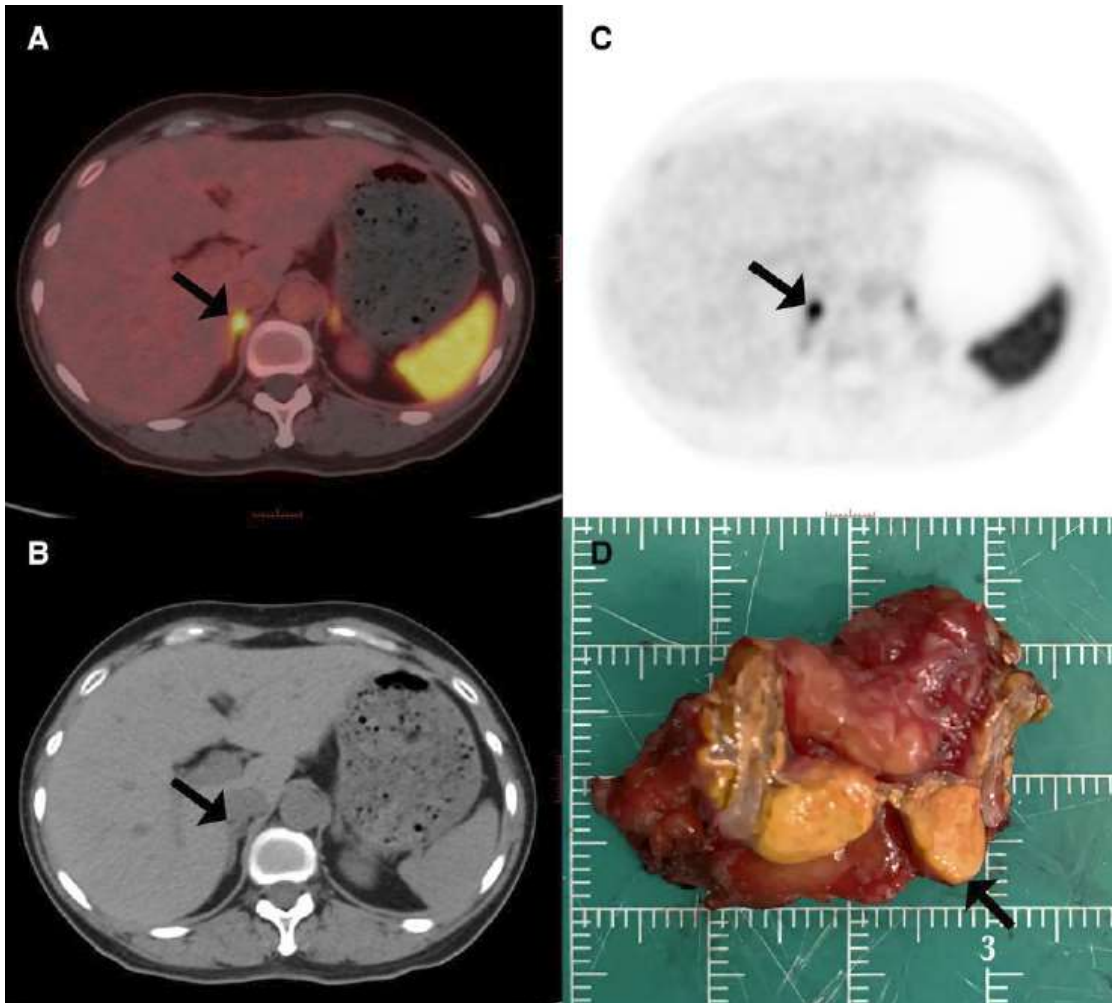
a) Aldo/Kortisol ratio  $4x >$  kontralateral

b) Aldo/Kortisol ratio kontralateral  $<$  V.cava inf.

Cave: nur unter „erlaubter“ Medikation durchführen!

# Diagnostik des PHA - Lösungsansätze

Ausblicke in die Zukunft: C-X-C chemokine receptor 4 (CXCR4), a G protein-coupled transmembrane receptor:  
highly expressed in APAs, but low levels or not at all in normal adrenal glands and NFAs



68Ga-Pentixafor PET/CT

**APA patients with nodule >1 cm,  
specificity was 100%.**

# Neues beim Conn-Syndrom

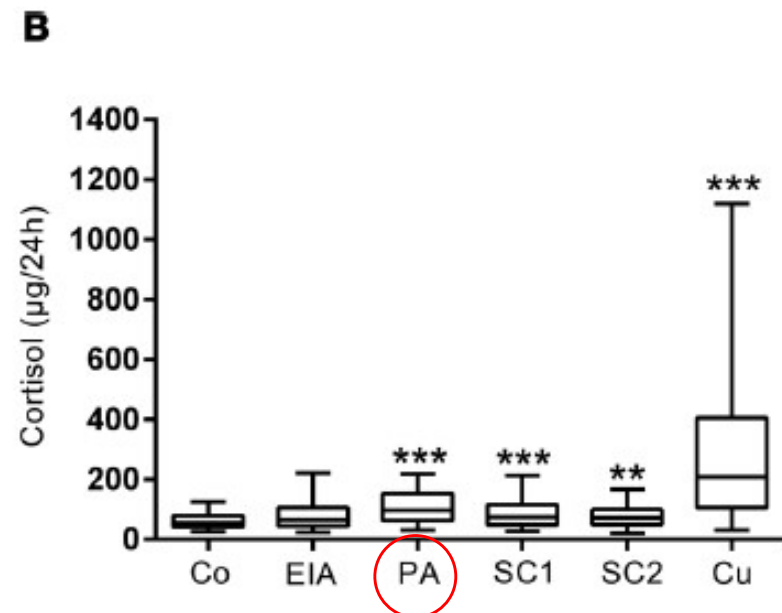
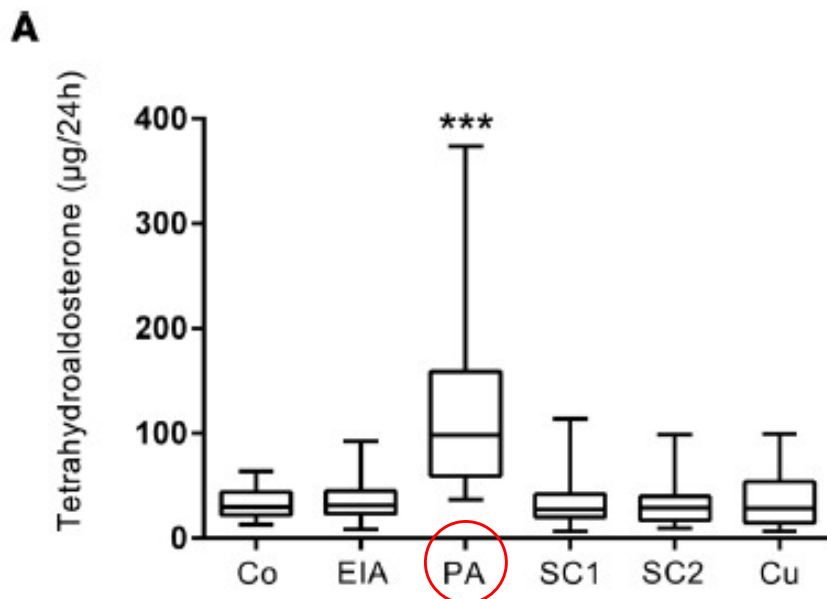
---

- Vorgehen in der Diagnostik
- Abklärung beidseitige oder einseitige Mehrproduktion
- Connshing – eine neue Unterform des Conn Syndroms
- Genetik – warum entstehen Conn-Adenome ?
- Genetik – ist es vererbbar ?
- Bilaterale Form – Aspekte der medikamentösen Therapie

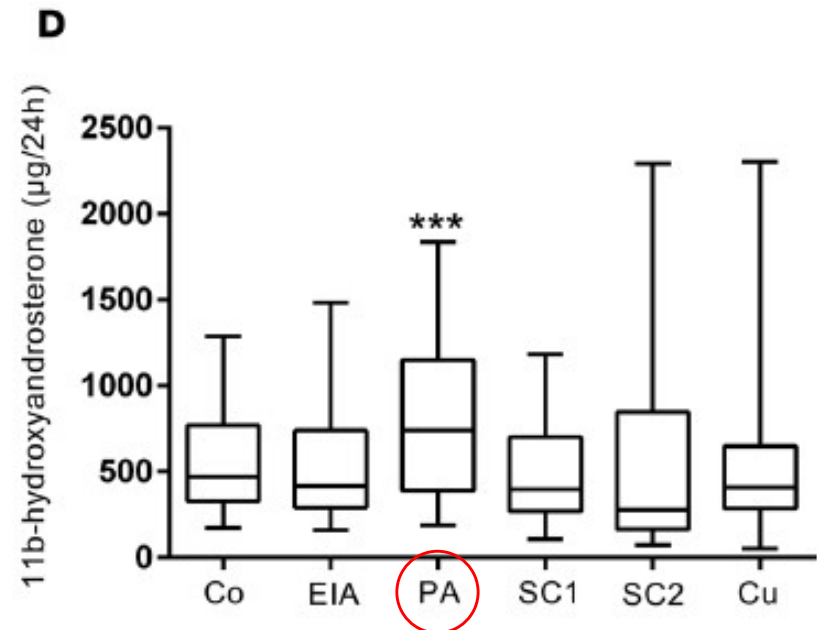
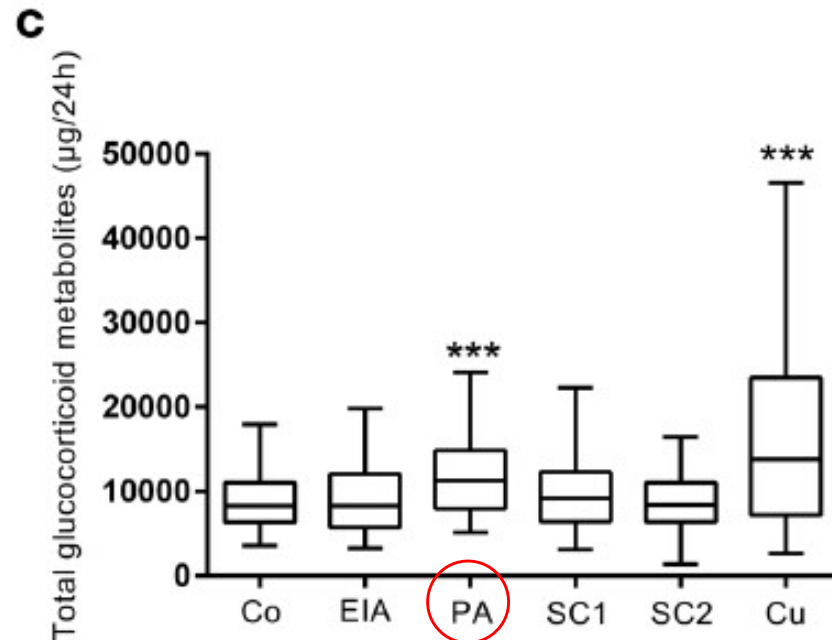
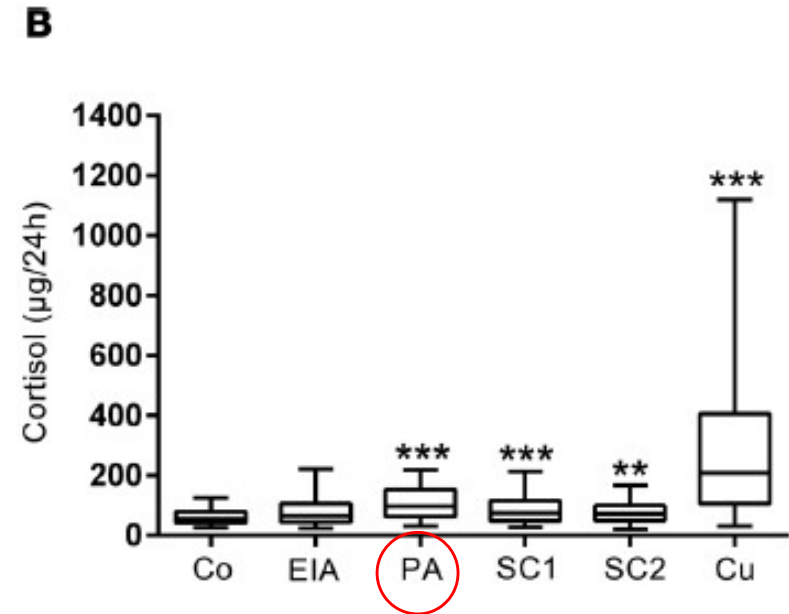
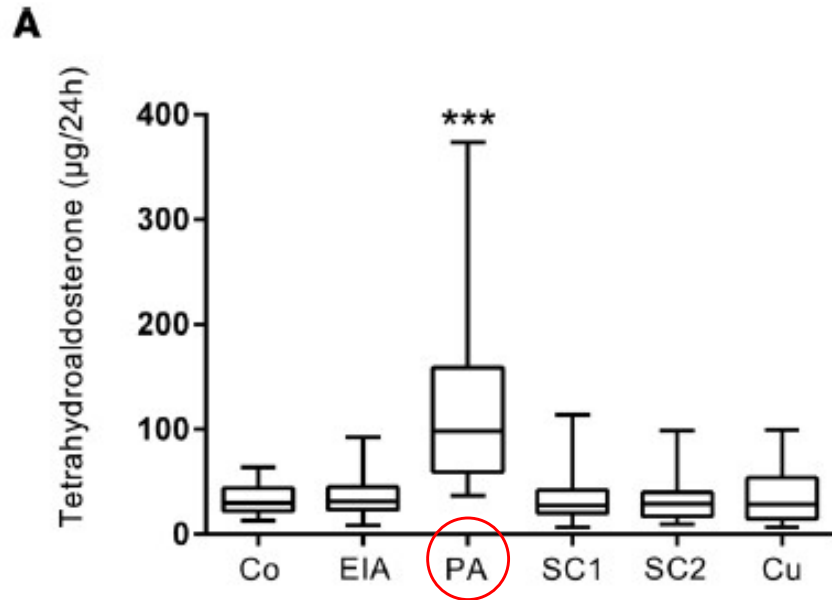
# Kosekretion von Kortisol bei PHA

## Birmingham EURINE ACT:

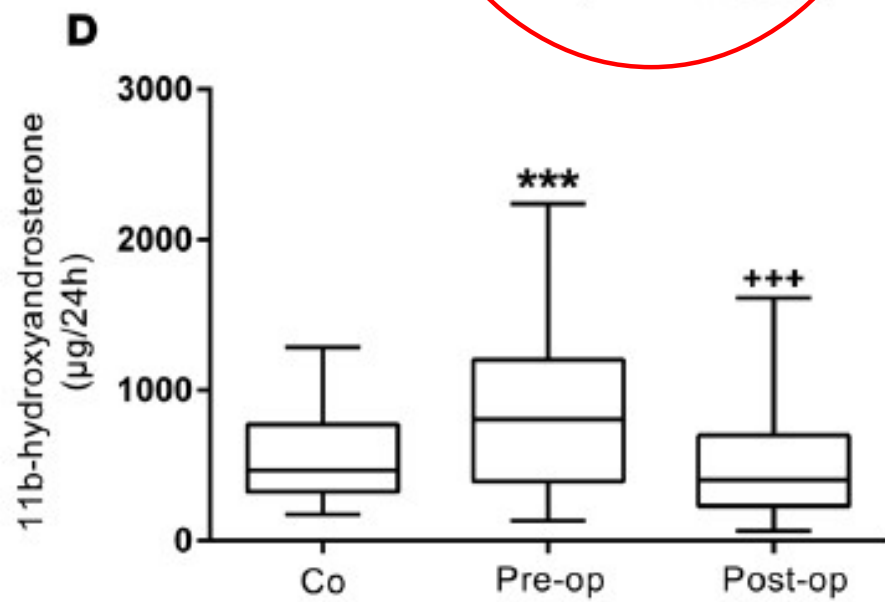
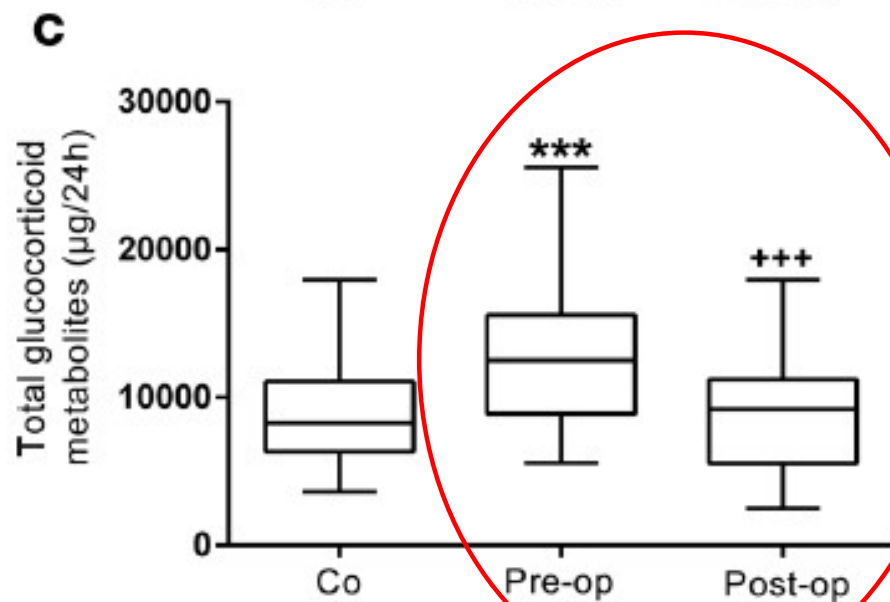
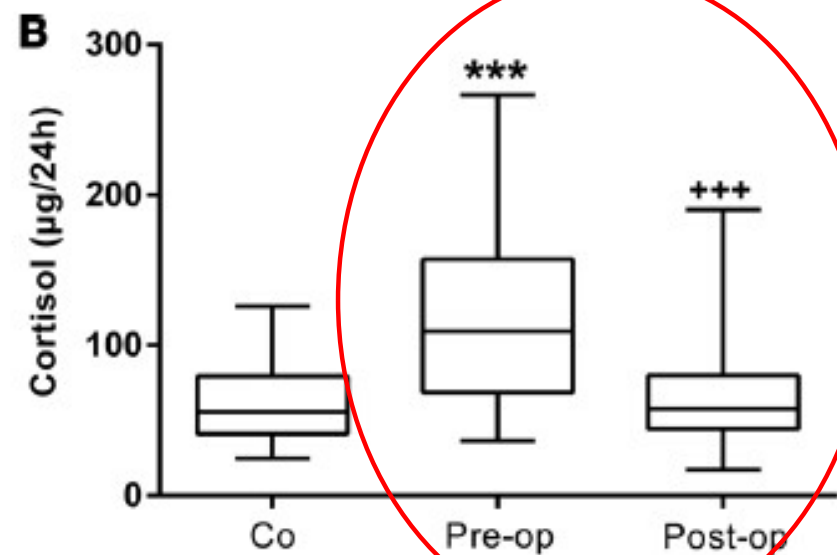
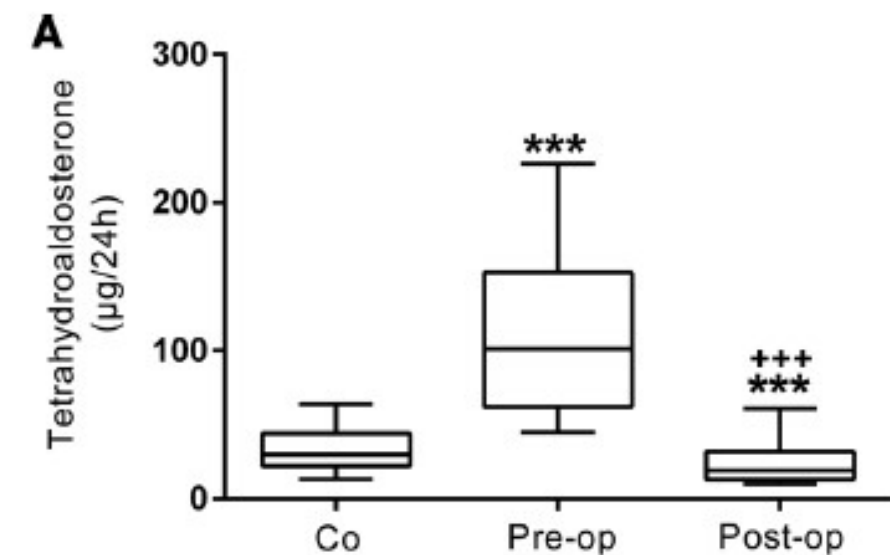
- Analyse eines 24h-Urins mit Massenspektroskopie
  - 174 neu diagnostizierte Patienten mit PHA (103 einseitige Adenome, 71 bilaterale Hyperplasien)
  - 162 gesunde Kontrollen
  - 56 Patienten mit inaktiven Nebennierentumoren
  - 104 Patienten mit milden subklinischen
  - 47 mit klinisch vorhandenen Kortisolüberschuß (Cushing)



# Cosecretion of Cortisol in Primary Aldosteronism - Metabolic Complications



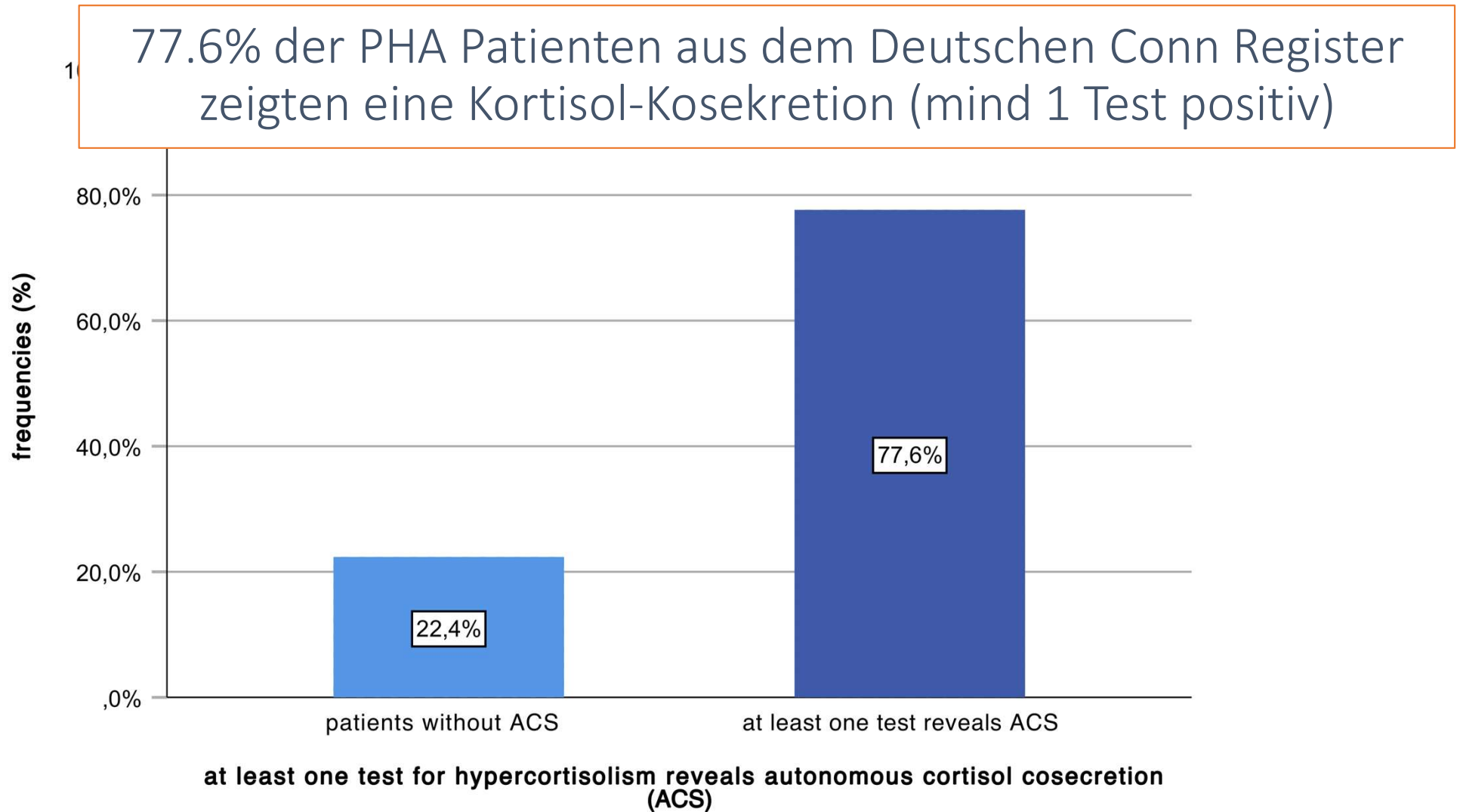
# Kosekretion von Kortisol bei PHA



N=46 APA, N= 162 healthy controls (CO)

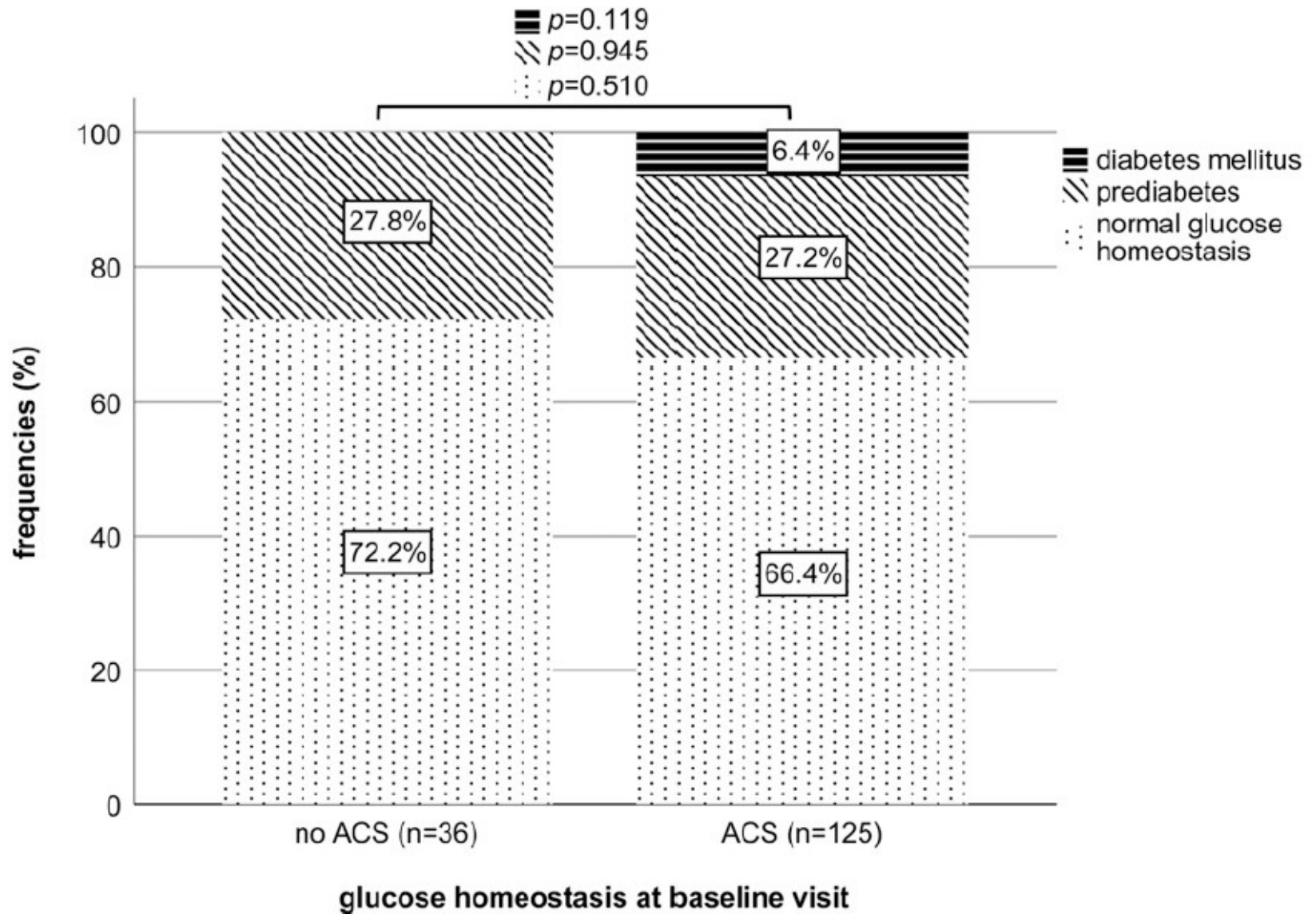


# Kosekretion von Kortisol bei PHA

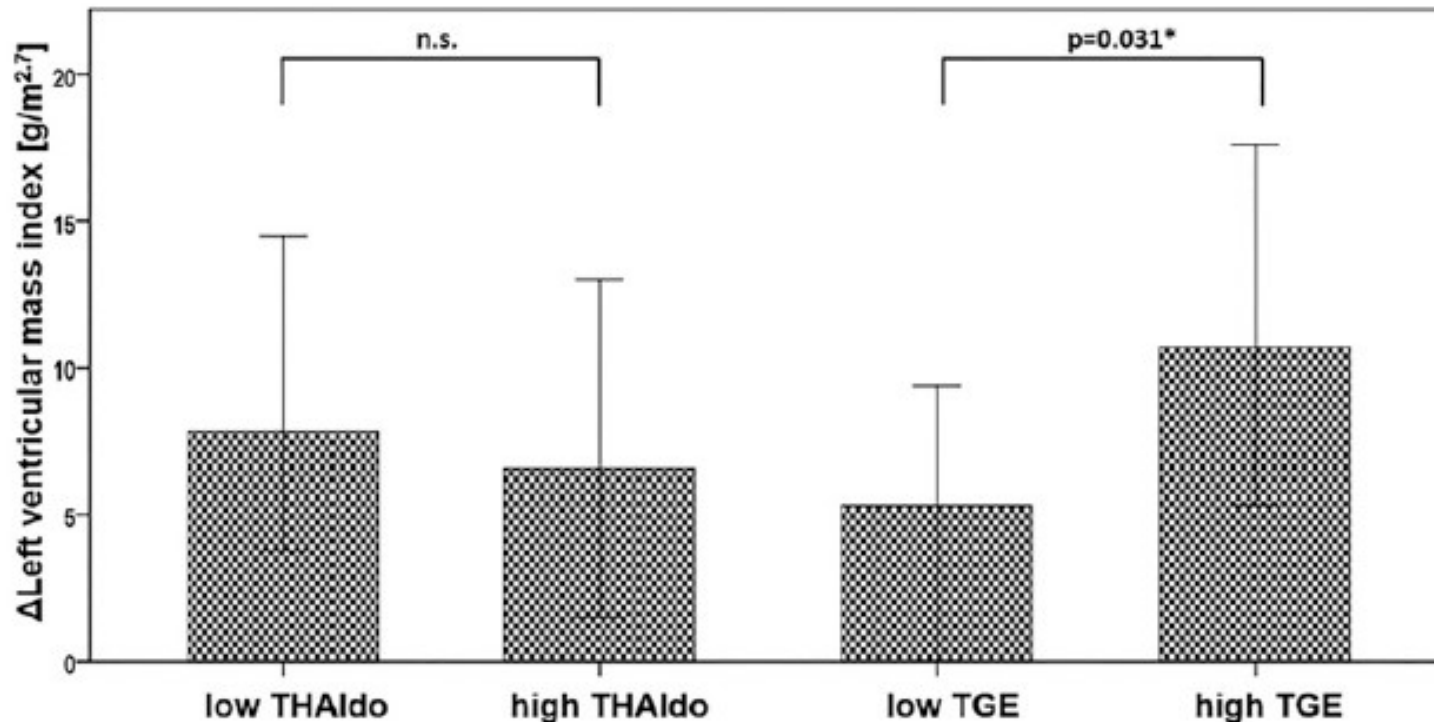


Ca 25-30% der PHA Patienten aus dem Deutschen Conn Register zeigten einen auffälligen Dexa-Hemmttest !

# Kosekretion von Kortisol bei PHA – Metabolische Komplikationen



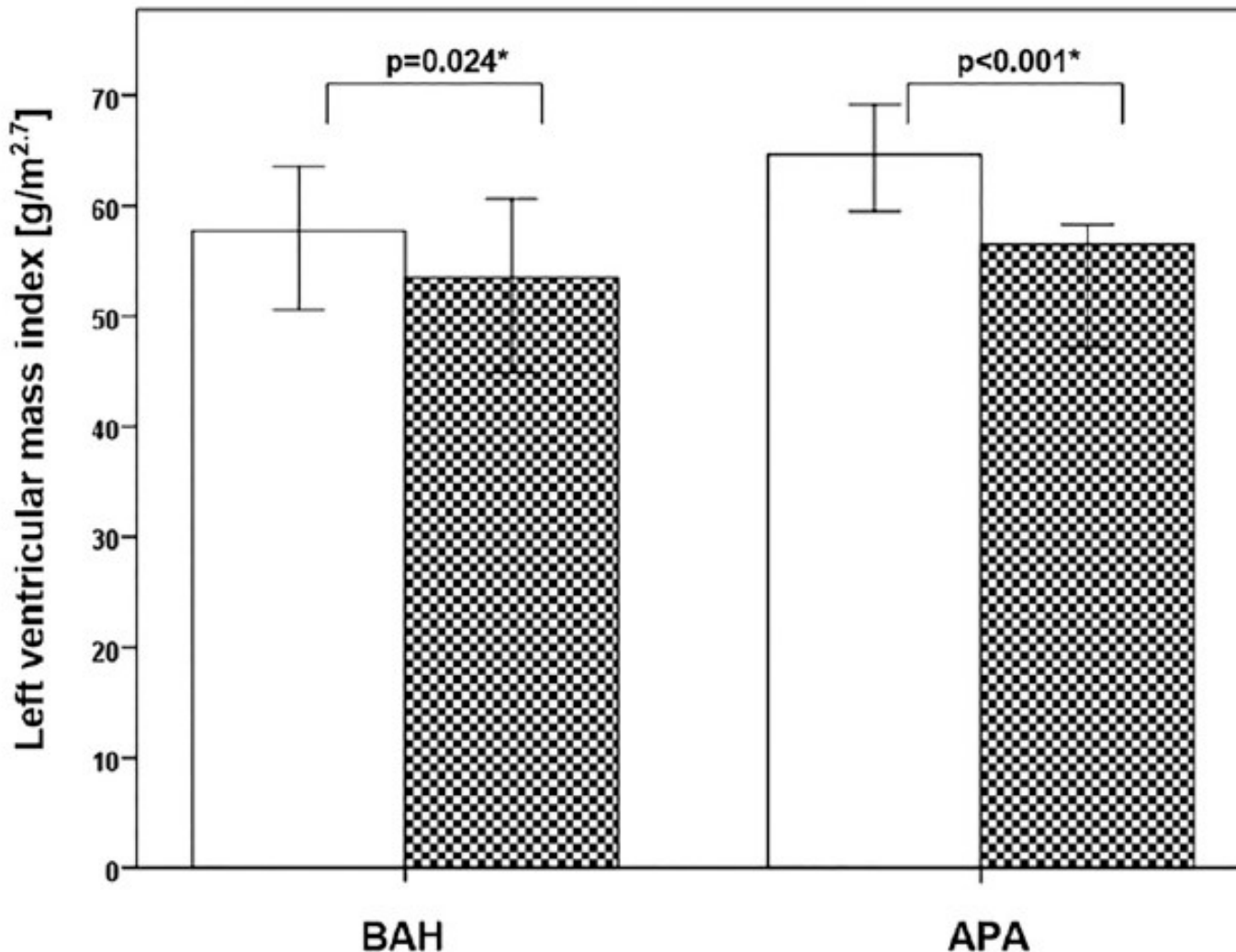
# Kosekretion von Kortisol bei PHA – Kardiale Komplikationen



## Results:

- 85% of patients with PA showed LVH according to left ventricular mass index [(LVMi); median 62.4 g/m<sup>2</sup>].
- **LVMi correlated positively with total glucocorticoid excretion** ( $r^2 = 0.076$ ,  $P = 0.018$ ) as well as with tetrahydroaldosterone excretion ( $r^2 = 0.070$ ,  $P = 0.024$ ).
- arbitrarily dividing patients into low and high steroid secretors: **high total glucocorticoid excretion predicted a reduction in LVMi**, but not THAldo

# Kosekretion von Kortisol bei PHA – Kardiale Komplikationen



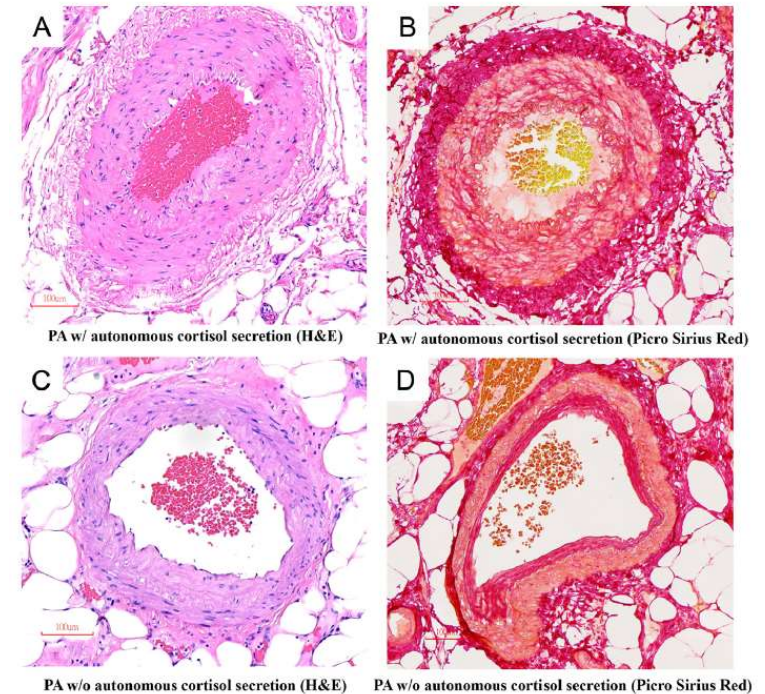
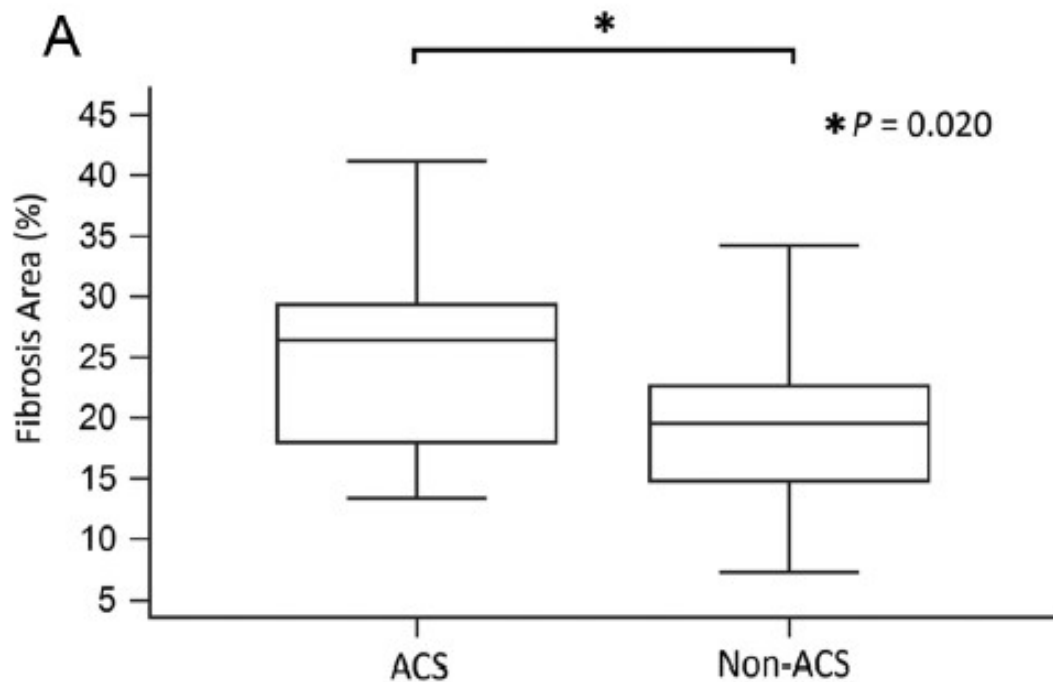
## Results:

- Adrenalectomy led to significantly reduced LVMI in APA (P < 0.001)
- MRA therapy in BAH reduced LVMI to a lesser degree (P = 0.024).



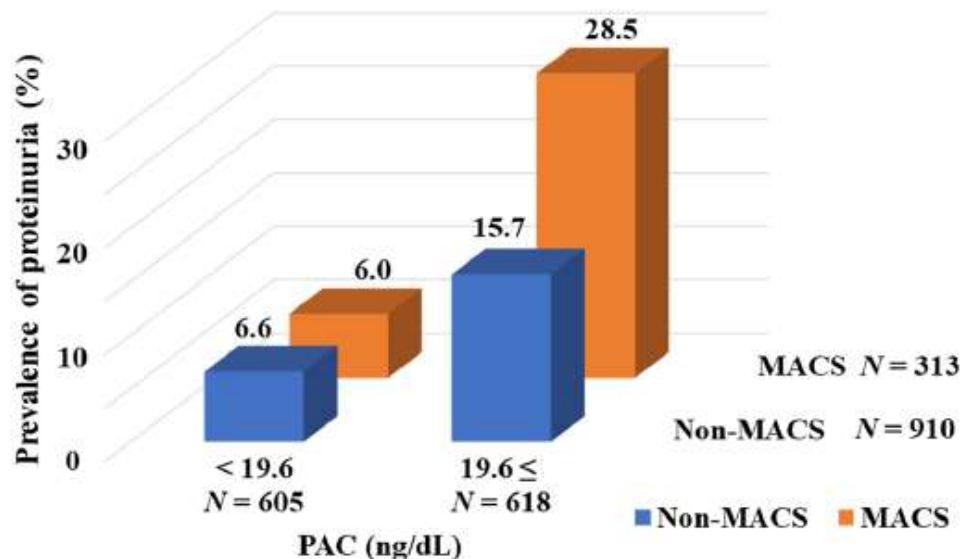
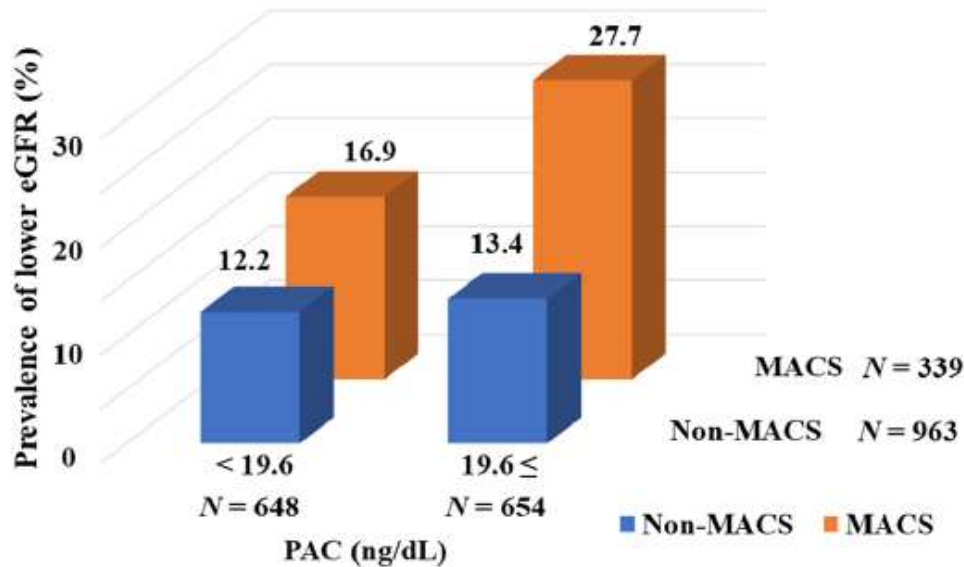
# Kosekretion von Kortisol bei PHA – Gefäß-Komplikationen

- prospektiv 436 PHA von Oktober 2006 bis November 2019
- ACS (1mg Dexa und Kortisol >1.8 µg/dL) wurde bei 23% der PHA Patienten entdeckt !
- brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) bei Baseline und nach 1 Jahr untersucht



- Das Vorliegen eines ACS war ein signifikanter Prädiktor für eine schlechtere Gefäßfunktion
- Nach 1 Jahr Behandlung war in beiden Gruppen eine deutlich bessere Gefäßfunktion vorhanden.

# Kosekretion von Kortisol bei PHA – Gefäß-Komplikationen



- total of 1310 patients with PA were stratified into two groups according to 1 mg dexamethasone suppression test (DST) results (cut-off post-DST serum cortisol 1.8  $\mu\text{g/dL}$ ): MACS (n = 340) and non-MACS (n = 970).

ACS ist ein unabhängiger Risikofaktor für Nieren-Komplikationen bei Patienten mit PHA



# Kosekretion von Kortisol bei PHA

---

## Und was sind die Konsequenzen daraus ?

- Es ist häufig !
- Es sollte bei Diagnose des PHA auch nach einer Kortisol-Kosekretion gesucht werden, da damit ein höheres kardio-metabolisches Risiko damit verbunden ist !
- Bei einseitiger Aldosteron-Mehrsekretion und ACS und entsprechender Adrenalektomie scheint das zusätzliche Risiko beseitigt zu sein
- Bei beidseitiger Aldosteron-Mehrsekretion und ACS und dann medikamentöser Therapie – unklare Datenlage, ob das ACS auch wieder verschwindet

# Große Errungenschaft: Genetische Ursachen des PHA

## Somatische Mutationen (nur im Tumor selber):

**Table 1. Somatic Mutation Frequencies in APAs From Different Ethnicities and Sexes<sup>8</sup>**

% Mutations	White Americans (N=75) <sup>8-10</sup>			Black Americans (N=73) <sup>11</sup>			Japanese (N=106) <sup>12</sup>		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
<i>KCNJ5</i>	24	70	41	13	57	34	60	95	73
<i>CACNA1D</i>	33	3	21	55	29	42	21	3	14
<i>ATP1A1</i>	22	10	17	13	3	8	7	0	5
<i>ATP2B3</i>	7	0	4	5	3	4	6	0	4
<i>CTNNB1</i>	0	7	3	3*	0	1	0	0	0
<i>CACNA1H</i>	4	3	4	NA	NA	NA	1	0	1
<i>CLCN2</i>	2	3	3	NA	NA	NA	0	0	0
Negative	7	3	5	13	9	11	4	3	4

APAs indicates aldosterone-producing adenomas; and NA, not assessed.

\*Concomitant *CACNA1D* mutation.

Scholl U Hypertension. 2022;79:887–897

**Mutant *CADM1* affects protein structure leading to changes in intercellular distance** (influences the tonic role for GJ channels in the suppression of *CYP11B2* expression in human ZG). Wu et al. [Nature Genetics](#) | Volume 55 | June 2023 | 1009–1021

**Somatic *SLC30A1* mutations altering zinc transporter ZnT1 cause aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism.** Rege et al. [Nature Genetics](#) | Volume 55 | October 2023 | 1623–1631

# Große Errungenschaft: Genetische Ursachen des PHA

---

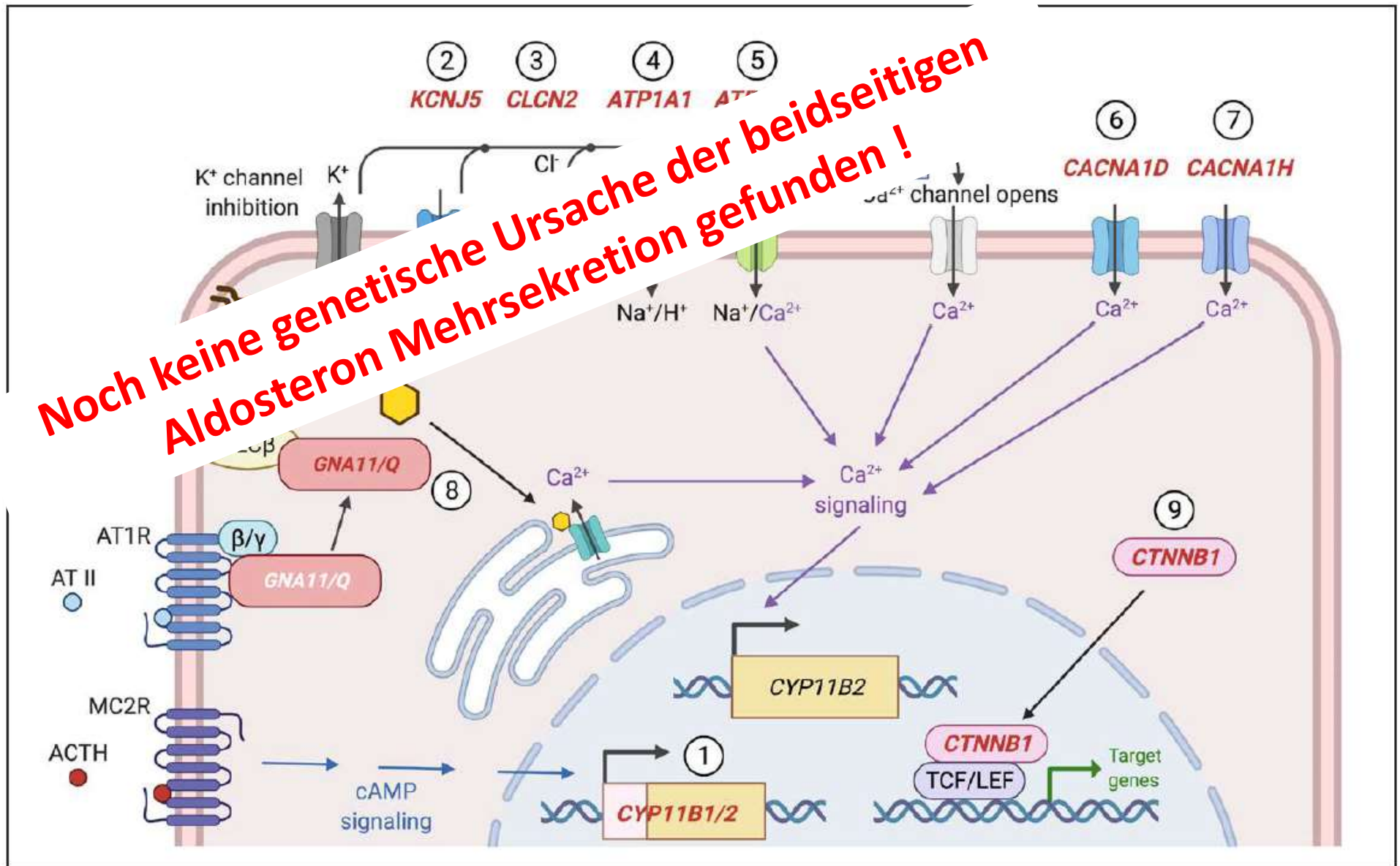
Keimbahn Mutationen: in allen Zellen des Körpers – auch in Spermien/Eizellen

**Table 2. FH Subforms**

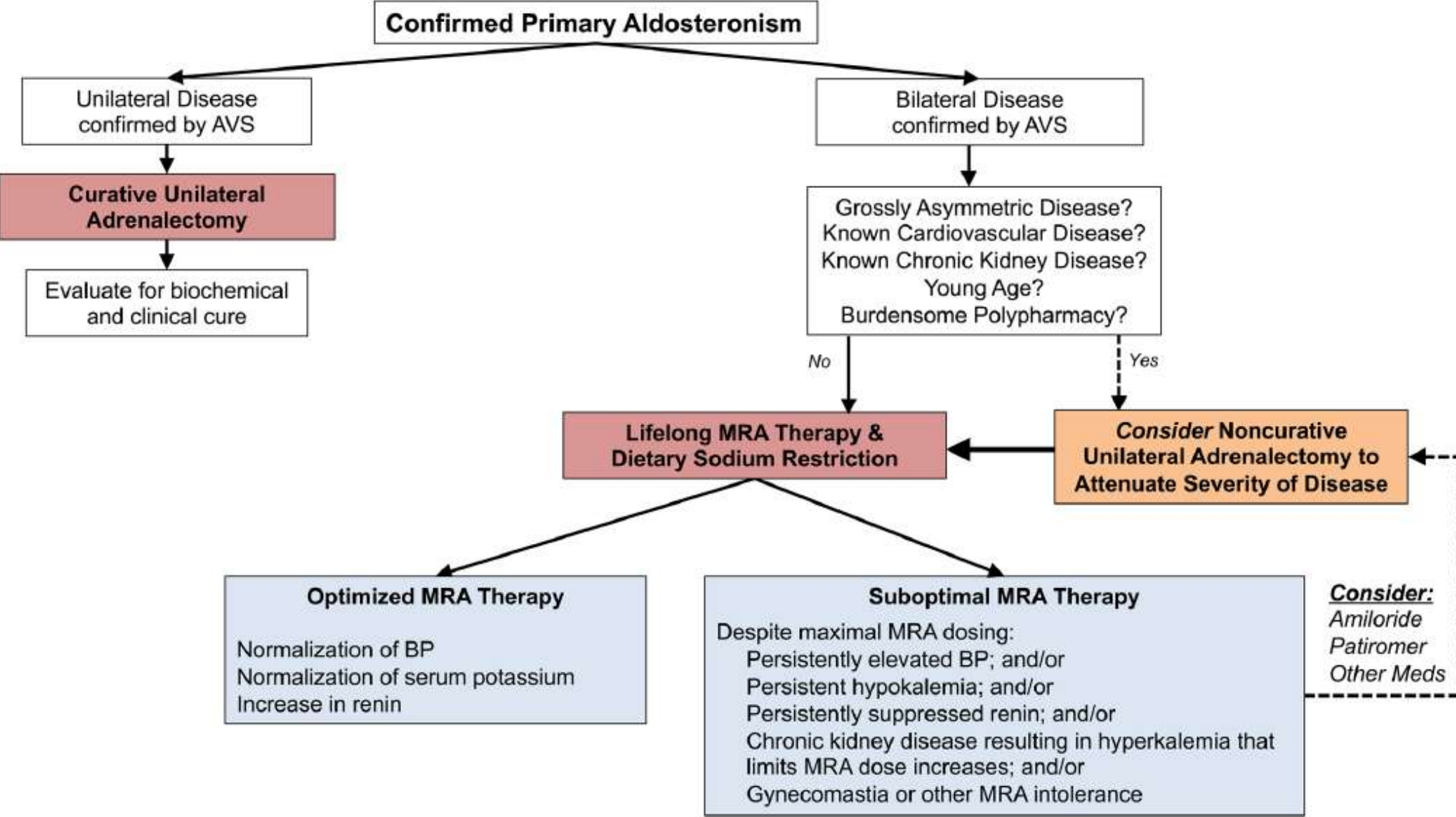
Subform	Disease gene	Specific features	Therapy
FH-I	<i>CYP11B1/CYP11B2</i>	Responds to dexamethasone, hybrid steroids	Dexamethasone, MRA
FH-II	<i>CLCN2</i>	None	MRA
FH-III	<i>KCNJ5</i>	Variable hyperplasia, hybrid steroids	MRA, bilateral adrenalectomy
FH-IV	<i>CACNA1H</i>	None	MRA
PASNA syndrome	<i>CACNA1D</i>	Seizures, neurological abnormalities, heart defects, transient hypoglycemia (variable)	MRA, calcium antagonists (?)

FH indicates familial hyperaldosteronism; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; and PASNA, primary aldosteronism, seizures and neurological abnormalities.

# Große Errungenschaft: Genetische Ursachen des PHA

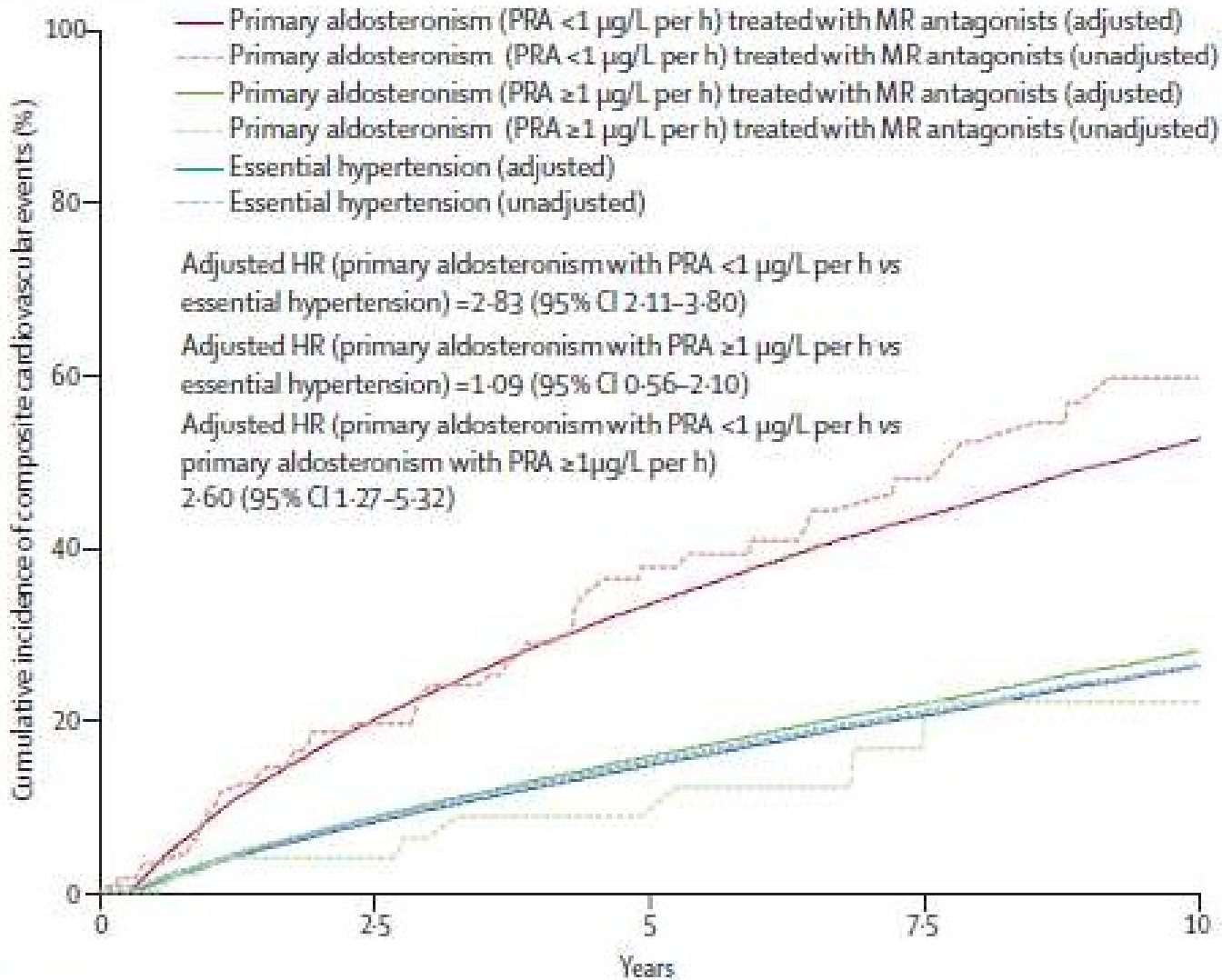


# Praktisches Vorgehen in der Therapie des PHA





# Erfolg der Medikamentösen Therapie ?



Group	0	2.5	5	7.5	10
Primary aldosteronism (PRA <1 µg/L/h)	134	83	52	31	13
Primary aldosteronism (PRA ≥1 µg/L/h)	67	46	29	19	12

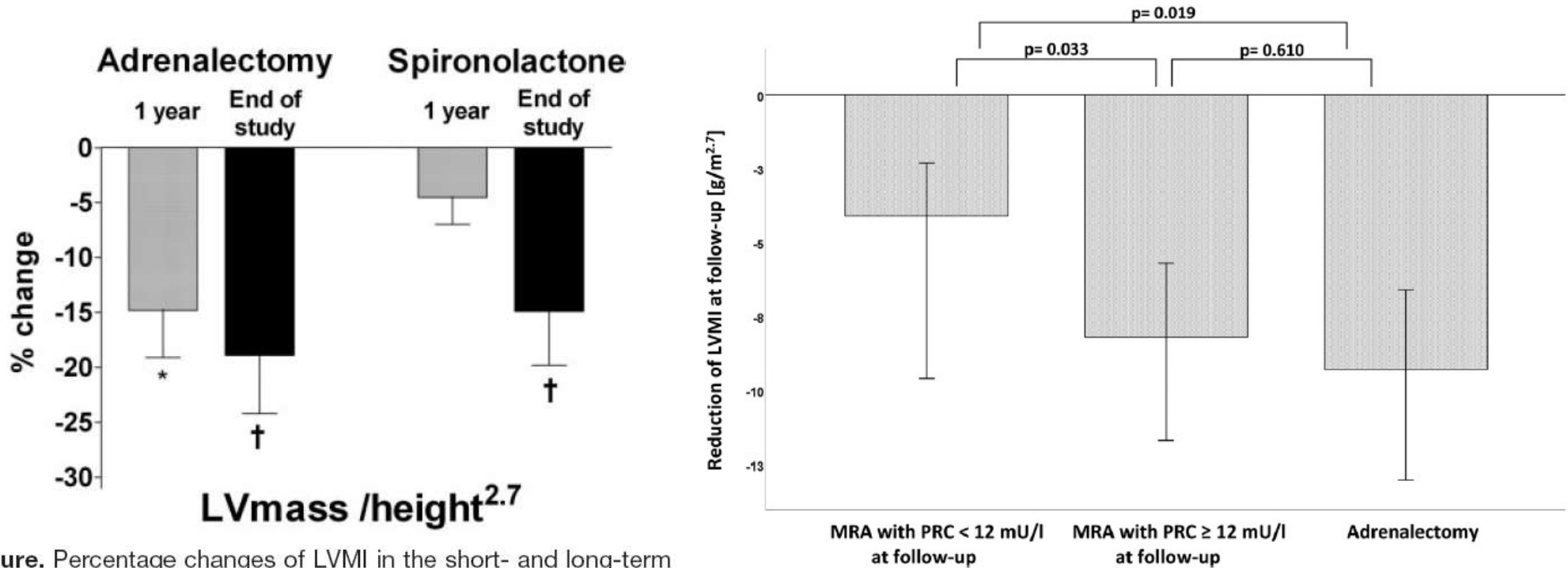
initial dose:

- Spironolactone 50 mg [SD 27] vs 43 mg [28],
- Eplerenone 65 mg [27] vs 53 mg [48];

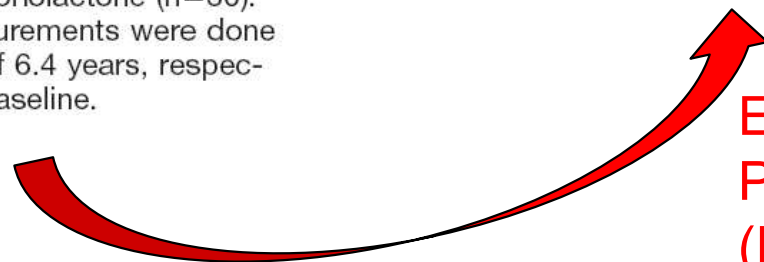
Hundemer et al Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 51–59



# Erfolg der Medikamentösen Therapie ?



**Figure.** Percentage changes of LVMI in the short- and long-term follow-up in patients with primary aldosteronism who were treated with adrenalectomy (n=24) or spironolactone (n=30). Short-term and long-term follow-up measurements were done after 1 year and after an average period of 6.4 years, respectively. \* $P < 0.05$  vs baseline; † $P < 0.01$  vs baseline.



**Evaluation of MRA-therapy:  
PRC must be  $\geq 12$  mU/l  
(PRA  $\geq 1,2$  ug/l/h)**

# Ziele der medikamentösen Therapie

---

- Gute Verträglichkeit + wenig Nebenwirkungen (langsame Dosissteigerung)
- Kontrolle von Kalium und Kreatinin
- Ziele der Behandlung sind:
  - Normaler Blutdruck (<140/90mmHg)
  - Kein Kaliummangel, sondern normale Werte
  - Renin soll nicht mehr erniedrigt sein (Reninkonzentration >10/12 ng/ml)

# Ende

---

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !