



Chemilumineszenz-Immunoassays zur Bestimmung von Aldosteron und direktem Renin

**Für die schnelle und zuverlässige Erkennung von endokriner
Hypertonie**

Renin- und Aldosteronmessung bei hypertensiven Patienten

Die Bestimmung von Renin und Aldosteron ist unerlässlich für die Diagnose der zwei häufigsten Formen der sekundären Hypertonie (primärer Hyperaldosteronismus (PAH) und renovaskuläre Hypertonie). Auch bei den seltenen Fällen der durch Lakritzkonsum oder Verhütungsmittel verursachten Hypertonie sowie bei Patienten mit resistenter Hypertonie sollten beide Parameter bestimmt werden. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nützlich für die Wahl der individuell geeigneten antihypertensiven Behandlung.¹⁻³

Primärer Hyperaldosteronismus

Man geht davon aus, dass rund 10% der Patienten, die an Hypertonie-Zentren überwiesen werden, von PAH betroffen sind, welcher zu 40% von einem aldosteronproduzierenden Adenom und zu 60% von einer bilateralen Nebennierenrindenhypertrophie verursacht wird.⁴ Die aldosteronbedingte Ausdehnung des Blutvolumens und die daraus resultierende Erhöhung des Blutdrucks vermindern die Reninsekretion. Die Kombination aus einer hohen Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAK) und einer niedrigen Plasma-Renin-Konzentration (PRK) wird daher als ein charakteristisches Merkmal von PAH betrachtet; sie ist zudem häufig (aber nicht immer) mit einem niedrigen Kaliumspiegel im Plasma assoziiert.

Auch die Endocrine Society⁵ bestätigt in ihren kürzlich veröffentlichten Leitlinien die Empfehlung, den Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) für alle Patientengruppen mit erhöhtem PAH-Risiko zu bestimmen (siehe Tabelle 1), wobei in Sitzhaltung entnommenes Blut verwendet werden sollte.

ARQ-Bestimmung zu Screeningzwecken empfohlen bei Patienten mit:		
• Mäßiger / schwerer Hypertonie	• Hypertonie und spontaner oder diuretika-induzierter Hypokaliämie	• Hypertonie und obstruktiver Schlafapnoe
• Arzneimittelresistenter Hypertonie	• Hypertonie und Nebennieren-Inzidentalom	

Tabelle 1: Screeningempfehlung für hypertensive Patienten mit hohem Risiko für PAH gemäß PAH-Leitlinien der Endocrine Society

Für die Berechnung des ARQ wird die Aldosteronkonzentration in ng/dl durch die Reninkonzentration in $\mu\text{U/ml}$ geteilt. Beide Werte lassen sich mit Chemilumineszenz-Immunoassays (ChLIAs) bestimmen. Anstelle der PAK kann alternativ auch die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) ng/ml/Std. zur Berechnung des ARQ herangezogen werden.

Bei der Interpretation des ARQ muss auf die verwendeten Einheiten für die Renin- und Aldosteronkonzentration geachtet werden, da die Normwerte für den ARQ entsprechend unterschiedlich ausfallen. Zudem können verschiedene weitere Faktoren falsch positive oder falsch negative ARQ-Ergebnisse verursachen.⁵ Hier sind insbesondere die Antihypertensiva-Gruppen der Beta-blocker und Aldosteronantagonisten zu nennen, die vor einer Blutentnahme zur ARQ-Bestimmung abgesetzt werden sollten.

Einfluss von Geschlecht und Körperhaltung auf PRK, PAK und ARQ

Das Geschlecht könnte sich aufgrund von verschiedenen humoralen Faktoren potenziell auf die Renin- und Aldosteron-Spiegel auswirken. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden beide Parameter sowie der ARQ in einem zufällig ausgewählten Kollektiv aus 106 Patienten mit Hypertonie (69 weiblich, 37 männlich) bestimmt. Die gemessenen PRK-Medianwerte bei in Sitzhaltung entnommenem Blut fielen bei Männern ($10,7 \mu\text{U/ml}$) und Frauen ($11,3 \mu\text{U/ml}$) ähnlich aus (Abb. 1a). Auch für die entsprechenden PAK-Medianwerte wurden ähnliche Ergebnisse erzielt (Männer $5,0 \text{ ng/dl}$, Frauen $6,3 \text{ ng/dl}$; Abb. 1b). Daraus resultierend ergaben sich auch beim ARQ-Medianwert keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern ($0,39 \text{ (ng/dl)/}(\mu\text{U/ml})$ bei Männern und $0,60 \text{ (ng/dl)/}(\mu\text{U/ml})$ bei Frauen; Abb. 1c).

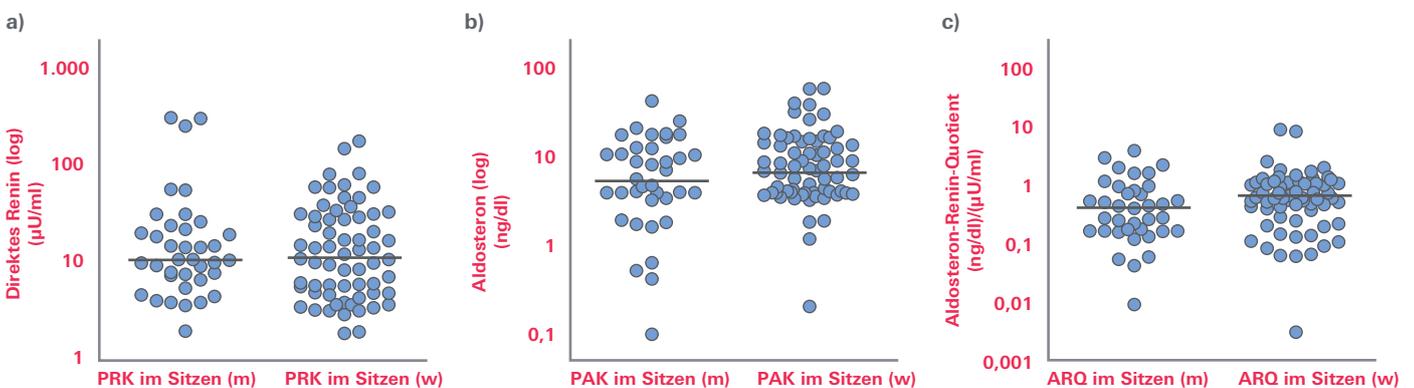


Abbildung 1: Konzentrationen von Renin und Aldosteron in Plasma sowie die ARQ von Patienten (m) und Patientinnen (w), in Sitzhaltung, gemessen mit den entsprechenden IDS-Assays

Mit Messungen in unterschiedlichen Körperhaltungen, speziell nach dem Einnehmen einer aufrechten Körperhaltung, wird häufig beurteilt, wie angemessen das RAAS auf Veränderungen im Blutvolumen reagiert. Wenn sich die Renin- und Aldosteronwerte durch das Stehen nicht erhöhen, gilt dies als Bestätigung des PAH. In einem Teilkollektiv von 22 Patienten mit essenzieller Hypertonie (15 weiblich, 7 männlich) erhöhten sich die PRK- und PAK-Werte nach einer Stunde durchgängigen Stehens von $21,4 \pm 3,5 \mu\text{U/ml}$ auf $36 \pm 5,3 \mu\text{U/ml}$ (Abb. 2a) bzw. von $10,8 \pm 1,1 \text{ ng/dl}$ auf $23,7 \pm 3,9 \text{ ng/dl}$ (Abb. 2b) (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes). Aufgrund der Erhöhungen der PRK- und PAK-Werte ergaben sich für den ARQ in Rückenlage und aufrechter Position ähnliche Werte (0,69 bzw. $0,82 \text{ (ng/dl)/(\mu\text{U/ml})}$; Abb. 2c).

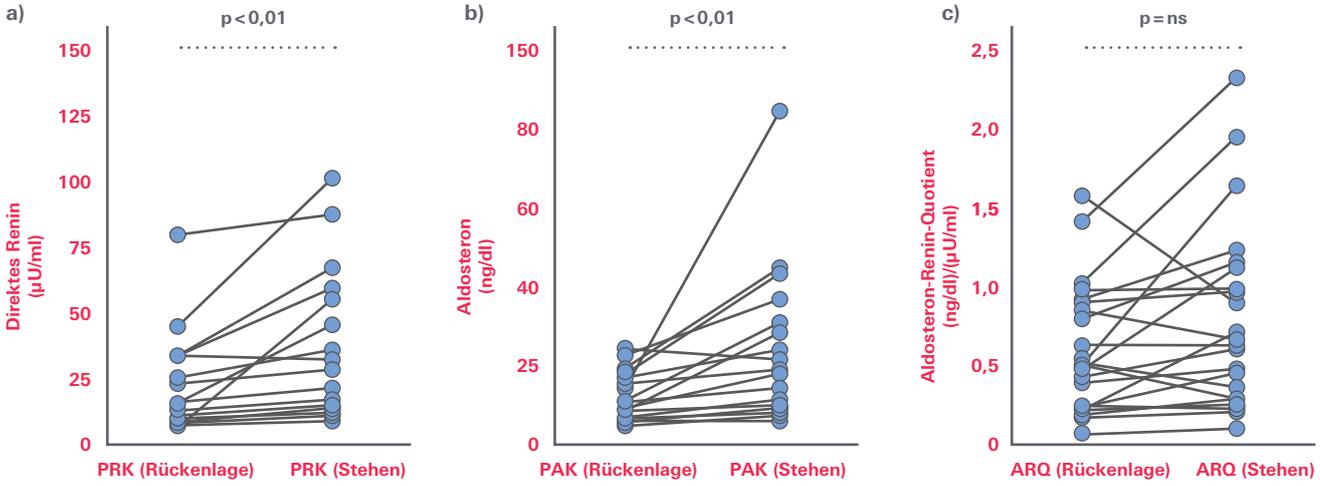


Abbildung 2: Konzentrationen von Renin und Aldosteron in Plasma (PRK/PAK) sowie ARQ in Rückenlage und im Stehen

ARQ-Cut-off für die PAH-Diagnostik

Mit den IDS-ChLIAs wurden die PRK und PAK von 93 Patienten mit PAH, 152 Patienten mit essenzieller Hypertonie und 142 Personen einer gesunden Kontrollgruppe gemessen und die berechneten ARQ beurteilt.⁶ Bei einem Cut-off von $1,2 \text{ (ng/dl)/(\mu\text{U/ml})}$ betrug die Sensitivität und Spezifität des ARQ für den Nachweis von PAH 98,9% bzw. 78,95%. Bei Patienten mit einem aldosteronproduzierenden Adenom (APA) lag der ARQ zwischen 1,1 und 52,1 $\text{(ng/dl)/(\mu\text{U/ml})}$ bei einem Durchschnittswert von 6,8 $\text{(ng/dl)/(\mu\text{U/ml})}$ – deutlich höher als bei Patienten mit bilateraler Nebennierenrindenhypertrophie (BNH) (Durchschnittswert 2,1 $\text{(ng/dl)/(\mu\text{U/ml})}$ bei Werten zwischen 1,1–11,2 $\text{(ng/dl)/(\mu\text{U/ml})}$) (Abb. 3).

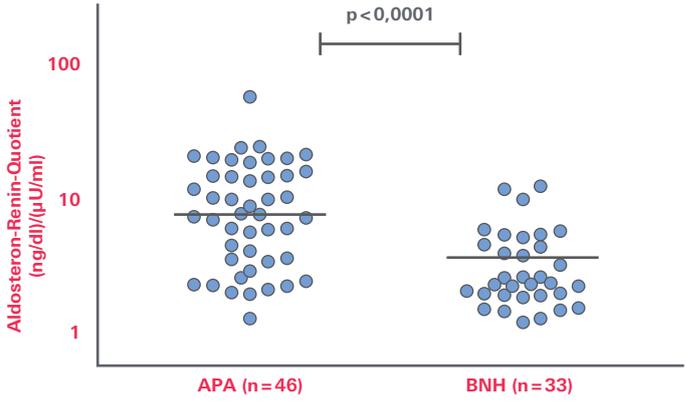


Abbildung 3: ARQ bei primärem Hyperaldosteronismus aufgrund von APA bzw. BNH

Bestätigungstest bei PAH

Bei Patienten mit einem erhöhten ARQ sollte ein Bestätigungstest durchgeführt werden. Der am häufigsten eingesetzte Bestätigungstest ist der Kochsalzbelastungstest (KBT), bei dem die Aldosteronsuppression nach intravenöser Infusion von 2 Litern Kochsalzlösung über 4 Stunden beurteilt wird. Bei Patienten ohne PAH sollte der PAK auf Werte unter 5 ng/dl sinken. Abbildung 4 zeigt mit dem IDS-ChLIA gemessene Ergebnisse des KBT: Bei allen 46 Patienten mit bestehender PAH-Diagnose kam es zu keinem Absinken des Aldosteronspiegels, während der PAK bei allen 73 Patienten mit essenzieller Hypertonie auf unter 5 ng/dl fiel.

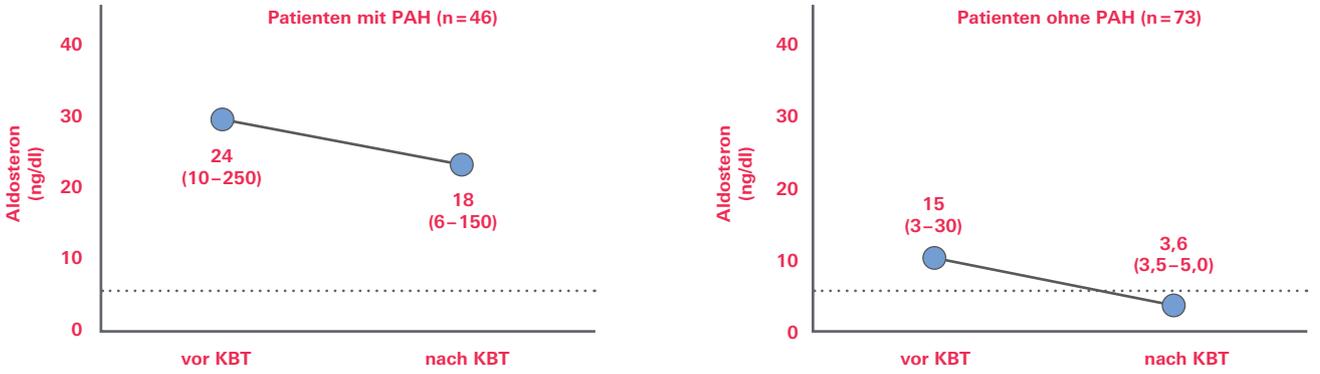


Abbildung 4: PAK vor und nach KBT bei Patienten mit PAH und ohne PAH (als Mittelwert und Wertebereich)

Schlussfolgerungen

- Die IDS-ChLIAs IDS Aldosterone und IDS Direct Renin ermöglichen eine schnelle und zuverlässige Bestimmung von Aldosteron und Renin mit nur einer Plasmaprobe.
- Beide ChLIAs wurden auf Basis von internationalem Standardreferenzmaterial und Goldstandard-Kalibrationsmethoden standardisiert.
- Bei Messung von PRK und PAK in Blut von bei Entnahme sitzenden Patienten mit Hypertonie liefern beide ChLIAs ähnliche Ergebnisse für beide Geschlechter. Auch in Bezug auf die Veränderung von PRK und PAK bei Stimulation durch Körperhaltungswechsel liefern beide Assays Werte, die mit denen konventioneller Methoden vergleichbar sind.
- Mit der ARQ-Ermittlung unter Verwendung beider ChLIAs konnten PAH-Fälle in einem großen Kollektiv von hypertensiven Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden.
- Die Überprüfung der Aldosteronsuppression bei Ausdehnung des Blutvolumens mittels Kochsalzlösung ist ein verlässlicher Bestätigungstest in der PAH-Diagnostik bei Patienten mit hohem ARQ.
- Beide ChLIAs weisen eine höhere laborübergreifende Reproduzierbarkeit auf als konventionelle Radioimmunoassays, erfordern kein radioaktives Material und können auf vollautomatischen Analysegeräten abgearbeitet werden, die die gleichzeitige Untersuchung von Hunderten von Proben in weniger als einer Stunde ermöglichen.
- Die technischen Eigenschaften der Renin- und Aldosteron-ChLIAs sind der Tabelle in Referenz 6 zu entnehmen.

Endokrine Hypertonie

 Produktname	Beschreibung	Code*
Aldosterone	100 Tests inkl. Kalibratoren	IS-3300/IS-3330
Direct Renin	100 Tests inkl. Kalibratoren	IS-3400/IS-3430

* Bei IS-##30 handelt es sich um die zugehörigen Kontrollsets.

Referenzen

1. Laragh, J.H. and J.E. Sealey Abnormal sodium metabolism and plasma renin activity (renal renin secretion) and the vasoconstriction volume hypothesis: implications for pathogenesis and treatment of hypertension and its vascular consequences (heart attack, stroke). Clin Chem 37(10 Pt 2): 1820–7 (1991).
2. Alderman, M.H., et al., Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. N Engl J Med 324(16): 1098–104 (1991).
3. Laragh, J.H., Renin profiling for diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension. Kidney Int 44(5): 1163–75 (1993).
4. Rossi, G.P., et al., A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 48(11): 2293–300 (2006).
5. Funder, J.W., et al., The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101(5): 1889–916 (2016).
6. Manolopoulou, J., et al., Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. J Hypertens 33(12): 2500–11 (2015).

Kontakt



 +44 191 519-6155

 www.idsplc.com

 Folgen Sie uns!

Hauptsitz

Immunodiagnostic Systems
10 Didcot Way, Boldon Business Park
Boldon, Tyne & Wear, NE35 9PD,
Vereinigtes Königreich

Tel: +44 191 519-0660
Fax: +44 191 519-0760

IDS Deutschland

Herriotstraße 1
60528 Frankfurt
Deutschland

Tel: +49 69 26019-0940
Fax: +49 69 26019-0949

EUROIMMUN



 +49 451 2032-0

 www.euroimmun.de

 Folgen Sie uns!

Hauptsitz

EUROIMMUN Labordiagnostika AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
Deutschland

Tel: +49 451 2032-0
Fax: +49 451 2032-100