
DIAGNOSTIKA PRIMÁRNÍHO HYPERALDOSTERONISMU V KLINICKÉ PRAXI

¹Jan Václavík, ²Martina Křístková, ²Tereza Opršalová, ¹Eva Kociánová,
¹Monika Kamasová, ¹Aleš Smékal

¹*I. interní klinika - kardiologická, Fakultní nemocnice a LF UP Olomouc*

²*Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci*

Primární hyperaldosteronismus

- Je jednou z nejčastějších příčin sekundární hypertenze
- Prevalence u pacientů s hypertenzí je 4,3%
→ odpovídá asi 150 000 pacientů v České Republice!

Primární hyperaldosteronismus

- Skupiny s vysokou prevalencí primárního hyperaldosteronismu, u kterých by měl být proveden skríníng vyšetřením ARR

Skupina pacientů	Prevalence primárního hyperaldosteronismu
Středně těžká hypertenze (sTK 160–179 mmHg, dTK 100–109 mmHg)	8 %
Těžká hypertenze (TK > 180/110 mmHg)	13 %
Rezistentní hypertenze	17–23 %
Hypertenze se spontánní nebo diuretiky indukovanou hypokalemií	Není přesně známa
Hypertenze a náhodně zjištěný incidentalom nadledviny	2 %
Hypertenze s obstrukční spánkovou apnoí	34 %

Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. Mladá Fronta 2017.
Funder JW et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1889–1916.

Primární hyperaldosteronismus - skríníng

skríníngové vyšetřéní – stanovení aldosteronu, PRA a poměru aldosteron/PRA (pozitivní ARR > 30 + aldosteron > 90-100 ng/l)

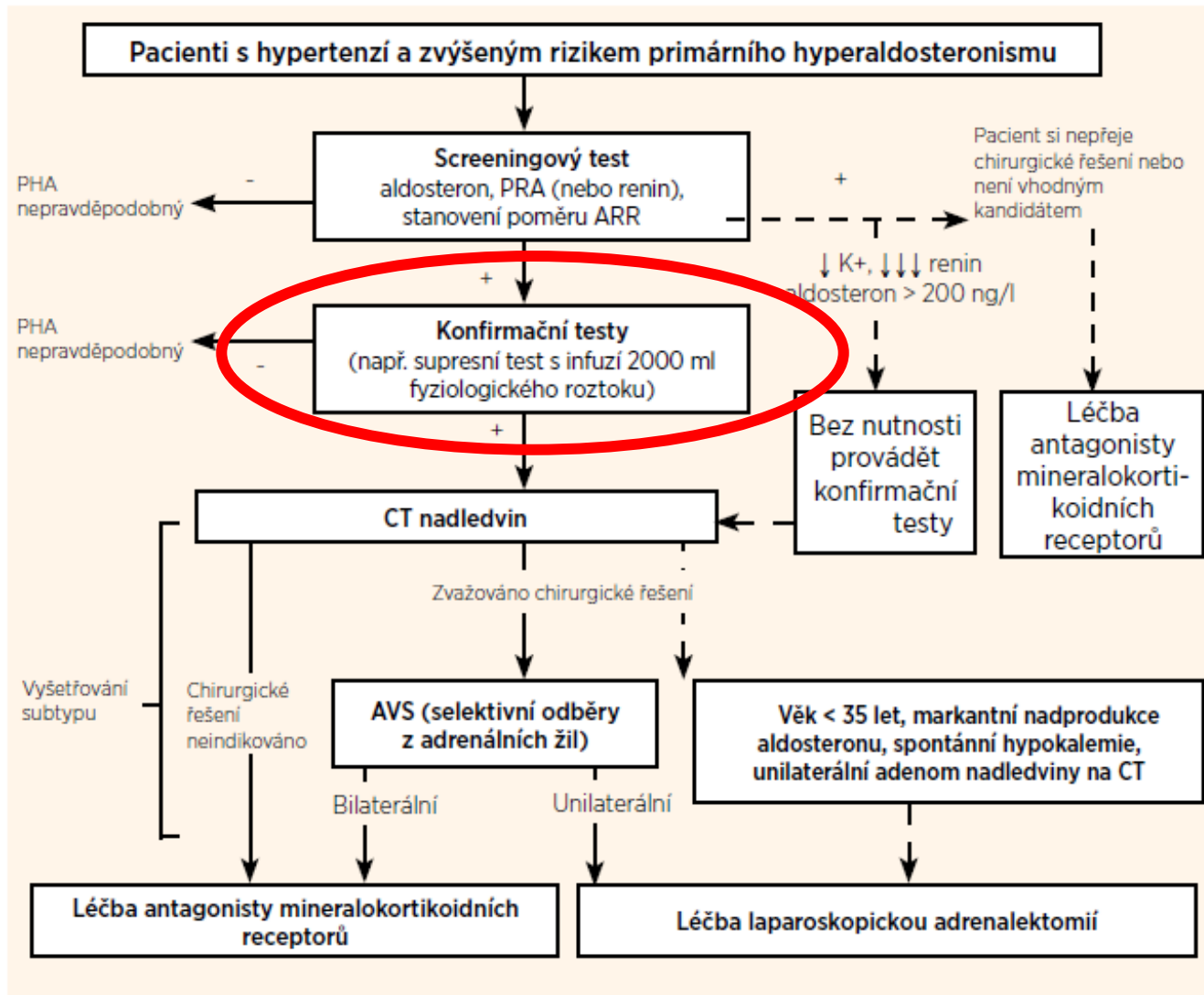
Table 6. ARR Cutoff Values, Depending on Assay and Based on Whether PAC, PRA, and DRC Are Measured in Conventional or Système International (SI) Units

	PRA, ng/mL/h	PRA, pmol/L/min	DRC, mU/L ^a	DRC, ng/L ^a
PAC (as ng/dL)	20	1.6	2.4	3.8
	<u>30^b</u>	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PAC (as pmol/L)	<u>750^b</u>	60	91	144
	1000	80	122	192

Primární hyperaldosteronismus - skríníng

- Výsledky skríníngového vyšetření mohou být ovlivněny užívanou antihypertenzní medikací (falešně pozitivní výsledek u betablokátorů, falešně negativní u diuretik, dihydropyridinových kalciových blokátorů, inhibitorů ACE a sartanů)
- I **bez vysazení léků** je celková diagnostická výtěžnost screeningového testu stejná (ROC 84 vs. 86 %)

Primární hyperaldosteronismus – diagnostika a léčba



Václavík J.
Obtížně
léčitelná
hypertenze.
Mladá Fronta
2017

Cíle práce

- ❑ Retrospektivně zhodnotit výsledky a výtěžnost konfirmačního testu s infuzí fyziologického roztoku u pacientů s podezřením na primární hyperaldosteronismus
- ❑ Zhodnotit, zda je provádění konfirmačních testů u všech pacientů nezbytné

Metodika

- U pacientů s arteriální hypertenzí a pozitivním skrínigovým testem poměru aldosteron/renin ratio (ARR >30 +aldosteron >100 ng/l) jsme prováděli za hospitalizace po nočním klidu konfirmační test s podáním infuze 2 l fyziologického roztoku během 4 hodin
- Před testem byla vysazována interferující medikace

Metodika

- V případě zvýšených bazálních hodnot a nedostatečné suprese aldosteronu byl zátěžový test vyhodnocen jako pozitivní a pacient byl k upřesnění příčiny nadprodukce aldosteronu indikován k provedení selektivních odběrů z adrenálních žil

Výsledky

- Konfirmační test byl proveden u 312 pacientů, z toho 190 mužů (61%)
- Průměrný věk pacientů v souboru byl 54 ± 14 let
- U 277 (89%) pacientů byl zátěžový test proveden po min. 14 denním vysazení interferující medikace
- Dle potřeby užívali blokátory kalciových kanálů a doxazosin

Výsledky

- Pacienti dlouhodobě užívali průměrně kombinaci $4,0 \pm 1,8$ různých tříd antihypertenziv
- Průměrný krevní tlak v ordinaci při plné (chronické) medikaci byl 145/87 mmHg
- Průměrná hodnota natrémie byla 141 mmol/l, kalémie 4,04 mmol/l

Výsledky

- U 82 pacientů (26%) se před zátěžovým testem vyskytly potíže z vysazení interferující medikace, nejčastěji otoky dolních končetin, kolísání krevního tlaku, slabost, únava, bolest hlavy
- Po vysazení interferující medikace se průměrný TK zvýšil na 154,5/90,3 mmHg (+9,1/+3,7 mmHg oproti chronickým hodnotám, $P < 0,001$ a $P = 0,002$)

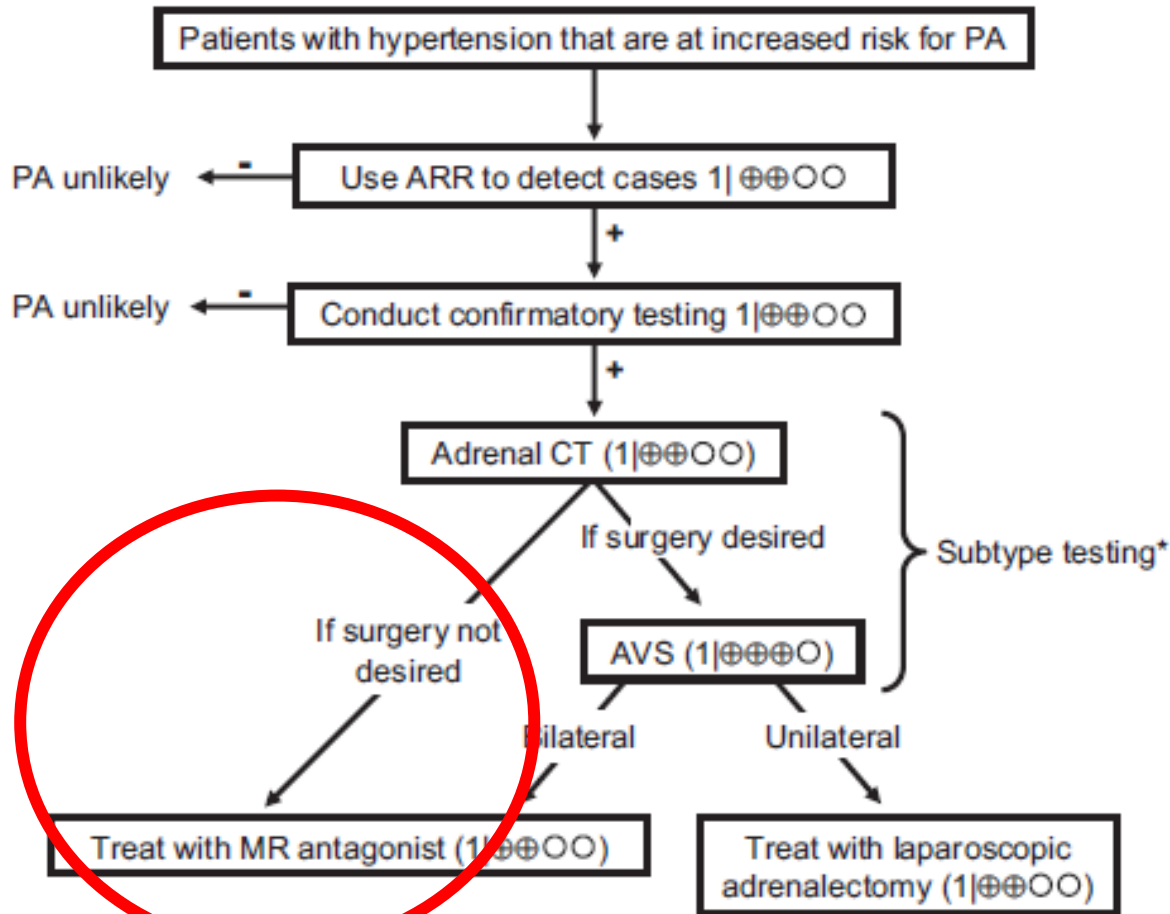
Výsledky

- Primární hyperaldosteronismus byl konfirmačním testem potvrzen u 110 pacientů (35%)
- Tito pacienti následně podstoupili další vyšetření ke stanovení subtypu primárního hyperaldosteronismu

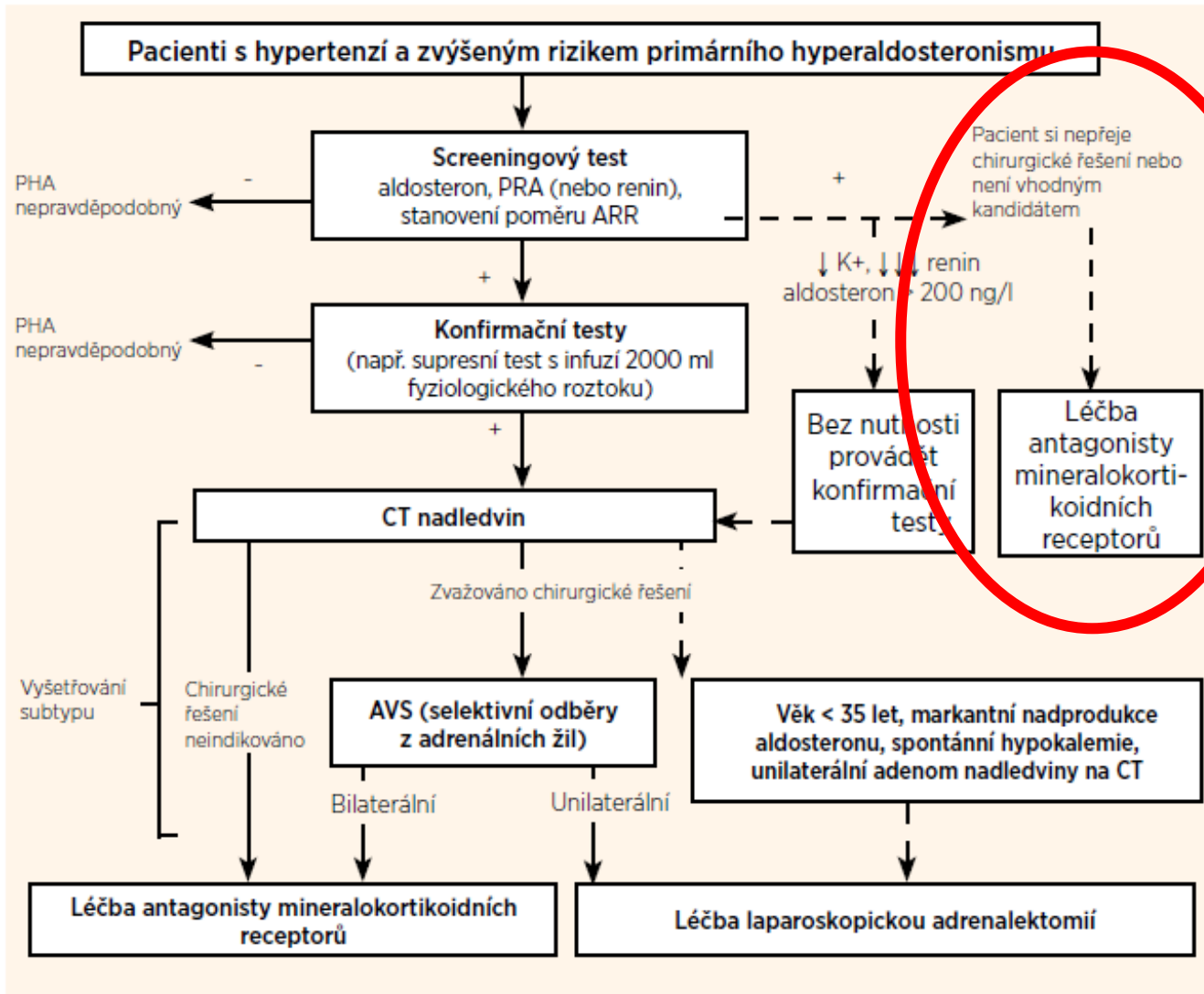
Došetření subtypu

- ❑ U 39 pacientů (35%) byla prokázána unilaterální nadprodukce aldosteronu
- ❑ Bilaterální nadprodukcí mělo 45 pacientů (41%)
- ❑ U 26 pacientů (24%) nebyl subtyp primárního aldosteronismu došetřen, ve většině případů z důvodu odmítnutí dalších invazivních vyšetření pacientem

Diskuse: přání pacienta?



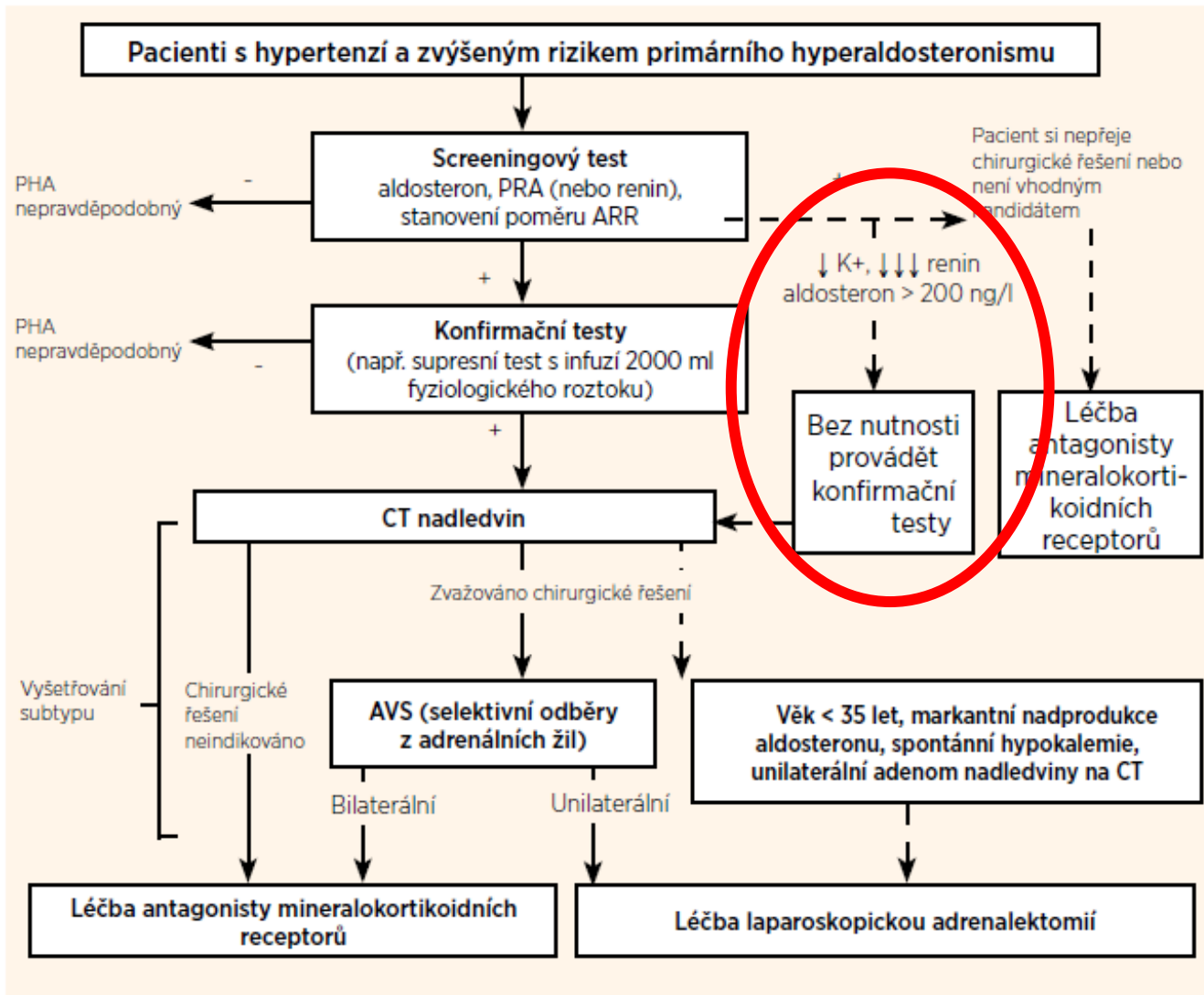
Diskuse: přání pacienta?



Funder JW et al. JCEM 2016.

Václavík J.
Obtížně
léčitelná
hypertenze.
Mladá Fronta
2017

Guidelines: kdy neprovádět konfirmační testy?



Funder JW et al. JCEM 2016.

Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. Mladá Fronta 2017

Prediktory primárního hyperaldosteronismu při skrínigovém testu

Primary hyperaldosteronism:	Yes			No			P ¹
	N (%)	Mean (± SD)	Median (IQR)	N (%)	Mean (± SD)	Median (IQR)	
Men	71 (70.3%)			100 (54.9%)			0.012
Age		53 (± 11)	54 (45; 62)		53 (± 15)	55 (44; 64)	0.673
PRA (screening)		0.7 (± 2.2)	0.2 (0.1; 0.5)		3.2 (± 8.8)	0.4 (0.1; 1.8)	< 0.001
Aldosterone (screening) [ng/L]		268 (± 163)	230 (180; 322)		229 (± 160)	197 (126; 295)	0.004
Aldosterone/PRA ratio (screening)		177 (± 183)	108 (49; 265)		95 (± 131)	49 (12; 116)	< 0.001
K [mmol/L]		3.8 (± 0.5)	3.8 (3.6; 4.2)		4.1 (± 0.4)	4.1 (3.9; 4.4)	< 0.001
SBP (chronic medication) [mmHg]		147 (± 23)	149 (130; 160)		143 (± 20)	140 (130; 155)	0.103
No. of antihypertensive drugs		4.7 (± 1.7)	5.0 (4.0; 6.0)		3.7 (± 1.8)	4.0 (2.0; 5.0)	< 0.001

¹P-value of Fisher Exact Test or Mann-Whitney U Test.

PRA = plasma renin activity, SBP = systolic blood pressure.

Prediktory primárního hyperaldosteronismu – univariátní analýza

Table 2: Predictors of primary hyperaldosteronism – univariate analysis

Predictor	AUC (95% CI)	P	Cut-off	Sens.	Spec.	PPV	NPV	OA
Age	0.52 (0.45; 0.58)	0.673	< 60	69.3%	39.6%	38.9%	69.9%	50.2%
PRA (screening)	0.63 (0.56; 0.69)	< 0.001	< 0.63	83.7%	38.3%	43.2%	80.7%	54.6%
Aldosterone (screening) [ng/L]	0.60 (0.54; 0.67)	0.004	≥ 165	82.2%	40.1%	43.2%	80.2%	55.1%
Aldosterone/PRA ratio (screening)	0.68 (0.61; 0.74)	< 0.001	≥ 43	80.6%	47.4%	46.2%	81.4%	59.3%
K [mmol/L]	0.68 (0.61; 0.75)	< 0.001	< 4.0	66.3%	67.8%	53.7%	78.1%	67.3%
SBP (chronic medication) [mmHg]	0.56 (0.49; 0.63)	0.103	≥ 151	43.3%	73.3%	47.2%	70.1%	62.6%
No. of antihypertensive drugs	0.64 (0.57; 0.70)	< 0.001	≥ 4	77.0%	40.9%	41.8%	76.3%	53.7%

AUC = area under curve, CI = confidence interval, Sens. = sensitivity, Spec. = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, OA = overall accuracy.

Predikce primárního hyperaldosteronismu dle výsledků skrínigového testu

Table 2 – supplement: Combinations of binary predictors of primary hyperaldosteronism

Predictors with cut-off for binarization	Sens.	Spec.	PPV	NPV	OA
Aldosterone > 200 ng/L, K < 4.0 mmol/L	36.4%	87.1%	61.0%	71.1%	69.0%
Aldosterone/PRA ratio \geq 43, K < 4 mmol/L	55.7%	86.8%	70.1%	77.8%	75.6%

AUC = area under curve, CI = confidence interval, Sens. = sensitivity, Spec. = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, OA = overall accuracy.

Predikce primárního hyperaldosteronismu: multivariátní analýza

Table 3a: Multivariate logistic regression using backward stepwise algorithm for selection of independent predictors of primary hyperaldosteronism

Predictors	Expressed change	OR (95% CI)	P
Aldosterone/PRA ratio (screening)	100 units	1.35 (1.13; 1.62)	< 0.001
K [mmol/L]	1 mmol/L	0.23 (0.12; 0.44)	< 0.001
<i>Constant</i>		<i>141.53</i>	<i>< 0.001</i>

OR = odds ratio.

Predikce primárního hyperaldosteronismu: multivariátní analýza

Table 3b: Predictors of primary hyperaldosteronism – multivariate analysis

Predictor	AUC (95% CI)	P	Cut-off	Sens.	Spec.	PPV	NPV	OA
Multivariate model	0.72 (0.65; 0.78)	< 0.001	≥ 0.36	66.3%	71.9%	57.3%	78.9%	69.8%

AUC = area under curve, Sens. = sensitivity, Spec. = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, OA = overall accuracy.

Závěry

- ❑ V současnosti není naprostá většina pacientů s primárním hyperaldosteronismem v praxi vůbec diagnostikována
- ❑ Primární hyperaldosteronismus byl v naší studii potvrzen konfirmačním testem potvrzen u 35% pacientů s pozitivním skrínigovým testem

Závěry

- Každému osmému pacientovi (12,25%) s pozitivním skrínigovým testem ARR je po průkazu unilaterální sekrece aldosteronu možné nabídnout chirurgické řešení
- U ostatních pacientů indikujeme specifickou léčbu antagonisty mineralokortikoidních receptorů, vedoucí k výraznému zlepšení kontroly hypertenze

Závěry

- ❑ Predikce diagnózy primárního hyperaldosteronismu z výsledků skriningových vyšetření není zcela přesná
- ❑ Provádění konfirmačních testů i nadále zůstává nedílnou součástí diagnostiky primárního hyperaldosteronismu

Práce byla podpořena grantem Univerzity Palackého
v Olomouci IGA_LF_2017_029.