

Aus der Praxis
Endokrinologie in Charlottenburg

DISSERTATION

High sensitive CRP and copeptin levels in patients with primary
aldosteronism compared to hypertensive subjects

-

Data from the German Conn's registry and the KORA F4
Survey

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Remde

aus Potsdam

Datum der Promotion: 06. September 2019

Inhaltsverzeichnis

1 Abstrakt Deutsch	3
2 Abstrakt Englisch	5
3 Eidesstattliche Versicherung	7
4 Anteilserklärung	8
5 Auszug aus der Journal Summary List	9
6 Publikation: The cardiovascular markers copeptin and highsensitive C-reactive protein decrease following specific therapy for primary aldosteronism	10
7 Lebenslauf	18
8 Publikationsliste	19
9 Danksagung	20

1 Abstrakt

Hintergrund: Die neuen Biomarker, hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) und Copeptin, sind sowohl bei Patienten mit kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen als auch in der Normalbevölkerung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Patienten mit primären Hyperaldosteronismus weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen auf. Daten über hsCRP und Copeptin bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sind rar.

Zielsetzung: Die Evaluierung von hsCRP und Copeptin als kardiovaskuläre Risikomarker in einer großen Kohorte von Patienten mit gut charakterisiertem primärem Hyperaldosteronismus.

Methodik: Es wurden Patienten aus zwei Zentren (Berlin, München) des prospektiven deutschen Conn-Registers eingeschlossen. Insgesamt waren 113 komplette Datensätze inklusive Blutproben vor und $14 \pm 3,4$ Monate nach Therapiebeginn verfügbar. Auf die Patienten mit primären Hyperaldosteronismus wurden je drei Teilnehmer der F4 KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) nach Geschlecht, Nierenfunktion, BMI, Alter und systolischem Blutdruck gematcht ($n=339$). Die hsCRP- und Copeptinspiegel wurden jeweils vor und nach Therapiebeginn (Adrenalektomie oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten) mit Hilfe von Sandwich Fluoroimmunoassays bestimmt. Der Erfolg der Therapie wurde anhand des Kaliumspiegels, des Blutdrucks und der Anzahl der antihypertensiven Medikation beurteilt.

Ergebnisse: Die hsCRP-Spiegel vor Therapiebeginn waren bei Patienten mit PA signifikant höher als bei den gematchten Kontrollen [Median (25., 75. Perzentile): 1,6 (0,8; 3,4) vs. 1,5 (1,0; 2,5) mg/l, $P<0,001$]. Die Copeptinspiegel unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Sowohl die hsCRP- als auch Copeptinspiegel sanken signifikant nach Einleitung der spezifischen Therapie [respektive von 1,6 (0,8; 3,4) auf 1,2 (0,6; 2,1) mg/l, $P<0,001$ und von 7,8 (4,6; 13,5) auf 5,0 (3,1; 8,9) pmol/l, $P<0,001$]. Folglich hatten nach Therapiebeginn signifikant mehr Patienten ein niedriges kardiovaskuläres Risiko (hsCRP <1 mg/l; 46 vs. 30%, $P<0,001$) und signifikant weniger Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (hsCRP >3 mg/l; 16 vs. 26%, $P<0,001$). Männer hatten sowohl vor als auch nach Therapiebeginn signifikant höhere hsCRP- und Copeptinspiegel als Frauen. Die Kombination aus Geschlecht, Hypokaliämie, Lateralisierungsindex in der seitengetrenten Nebennierenvenen-Blutabnahme und

Blutdruck zeigte sich als bestes Modell für die Vorhersage des Therapieerfolges. Weder hsCRP noch Copeptin waren unabhängige Prädiktoren des Therapieerfolges. Niedrige Copeptinspiegel waren jedoch mit besseren Heilungsraten des primären Hyperaldosteronismus assoziiert.

Schlussfolgerung: Nach Beginn einer spezifischen Therapie bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sinken sowohl hsCRP- als auch Copeptinspiegel. Dies zeigt eine relevante Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch die Therapie auf. Allerdings scheinen sich hsCRP und Copeptin nicht als Prädiktoren für den Therapieerfolg nach aktueller Definition zu eignen.

2 Abstract

Background: High-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and copeptin are new biomarkers that have been shown to be associated with increased morbidity and mortality in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases as well as in the general population. Patients with primary aldosteronism (PA) have frequently been reported to be at increased risk of cardiovascular and metabolic diseases. Data regarding hsCRP and copeptin in patients with PA are scarce.

Aim: We hereby aimed at evaluating hsCRP and copeptin as cardiovascular risk markers in a large cohort of patients with well-defined PA.

Methods: Patients were included from two centers (Berlin, Munich) of the prospective German Conn's Registry. A total of 113 complete data sets including blood samples from baseline and follow up (14 ± 3.4 months) were available. Patients were matched 1:3 for sex, renal function, BMI, age and systolic blood pressure with controls from the KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) F4 survey ($n=339$). HsCRP and copeptin levels were assessed before and after initiation of specific PA treatment (adrenalectomy or mineralocorticoid receptor antagonists) using sandwich fluoroimmunoassays. Outcome of PA treatment was defined by potassium levels, blood pressure and number of antihypertensive drugs needed for treatment.

Results: Baseline hsCRP levels were significantly higher in PA patients compared to matched controls [median (25th, 75th percentile): 1.6 (0.8, 3.4) vs. 1.5 (1.0, 2.5) mg/l, $P<0.001$]. However, no significant difference in copeptin levels could be observed between the groups. Both, hsCRP and copeptin levels, decreased significantly after initiation of specific PA treatment [1.6 (0.8, 3.4) to 1.2 (0.6, 2.1) mg/l, $P<0.001$; 7.8 (4.6, 13.5) to 5.0 (3.1, 8.9) pmol/l, $P<0.001$, respectively]. Consequently at follow-up, significantly more patients had a low cardiovascular risk (hsCRP <1 mg/l; 46 vs. 30%, $P<0.001$) and significantly less patients (16 vs. 26%, $P<0.001$) had a high cardiovascular risk (hsCRP >3 mg/l). Men had significantly higher hsCRP and copeptin levels than women at baseline as well as at follow up. The combination of sex, hypokalemia, lateralization index of adrenal vein sampling and blood pressure predicted outcome best. Neither hsCRP nor copeptin were independent predictors of outcome. However, lower copeptin levels were associated with better rates of cure of PA.

Conclusion: Following specific PA treatment hsCRP and Copeptin levels decrease significantly in PA patients indicating a relevant reduction of cardiovascular risk. However, hsCRP and copeptin do not seem to be good predictors for therapy outcome in PA according to our current definition of outcome.

3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hanna Remde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „High sensitive CRP and copeptin levels in patients with primary aldosteronism compared to hypertensive subjects - Data from the German Conn's registry and the KORA F4 Survey“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

4 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation :

Remde H, Dietz A, Emeny R, Riester A, Peters A, de Las Heras Gala T, Then C, Seissler J, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. The cardiovascular markers copeptin and high-sensitive C-reactive protein decrease following specific therapy for primary aldosteronism. Journal of Hypertension. 2016 Oct;34(10):2066-73.

doi: 10.1097/HJH.0000000000001041.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung und -eingabe in das Deutsche Conn-Register, identifizieren der Patienten, Datenextraktion aus der Datenbank, heraussuchen und vorbereiten der Blutproben für die Messungen, Qualitätskontrolle und statistische Analyse der Patientendaten sowie der Daten der Kontrollgruppe, Erstellen der Grafiken, Konzeption und Schreiben des Manuskriptes, Überarbeitung des Manuskriptes im Rahmen des peer-review Verfahrens.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

5 Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories PERIPHERAL VASCULAR DISEASE** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 63)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4]

Page 1 of 4

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	CIRCULATION	0009-7322	155582	17.047	16.202	4.329	371	>10.0	0.27021	6.828
<input type="checkbox"/>	2	CIRC RES	0009-7330	47491	11.551	11.218	4.119	235	8.9	0.08543	4.188
<input type="checkbox"/>	3	HYPERTENSION	0194-911X	34532	6.294	6.835	1.712	316	8.7	0.05560	2.229
<input type="checkbox"/>	4	ARTERIOSCL THROM VAS	1079-5642	32993	5.969	6.225	1.544	298	8.7	0.05719	2.147
<input type="checkbox"/>	5	STROKE	0039-2499	57427	5.787	6.308	1.320	556	8.8	0.09766	2.213
<input type="checkbox"/>	6	J THROMB HAEMOST	1538-7933	15844	5.565	5.720	1.046	280	6.1	0.04189	2.102
<input type="checkbox"/>	7	CURR OPIN LIPIDOL	0957-9672	3953	5.336	5.150	0.746	71	7.3	0.00817	1.757
<input type="checkbox"/>	8	THROMB HAEMOSTASIS	0340-6245	16829	5.255	4.781	1.659	249	7.9	0.03140	1.601
<input checked="" type="checkbox"/>	9	J HYPERTENS	0263-6352	15665	5.062	4.293	1.218	271	7.9	0.02766	1.350
<input type="checkbox"/>	10	J STROKE	2287-6391	244	4.795		0.886	35	1.8	0.00098	
<input type="checkbox"/>	11	ANGIOGENESIS	0969-6970	2341	4.301	4.527	0.474	38	5.7	0.00554	1.396
<input type="checkbox"/>	12	ATHEROSCLEROSIS	0021-9150	22038	3.942	4.000	0.866	492	6.3	0.04472	1.191
<input type="checkbox"/>	13	SEMIN THROMB HEMOST	0094-6176	3400	3.505	3.198	1.560	100	6.0	0.00684	0.932
<input type="checkbox"/>	14	J VASC SURG	0741-5214	21773	3.454	3.260	0.709	413	7.8	0.03921	1.053
<input type="checkbox"/>	15	CEREBROVASC DIS	1015-9770	5518	3.359	3.330	0.558	77	6.7	0.01228	1.163
<input type="checkbox"/>	16	ATHEROSCLEROSIS SUPP	1567-5688	717	3.356	3.953	0.404	47	9.1	0.00107	1.102
<input type="checkbox"/>	17	AM J PHYSIOL-HEART C	0363-6135	30695	3.324	3.579	0.718	373	9.8	0.03696	1.154
<input type="checkbox"/>	18	CURR OPIN NEPHROL HY	1062-4821	3078	3.232	3.278	0.747	83	6.3	0.00754	1.155
<input type="checkbox"/>	19	HYPERTENS RES	0916-9636	4727	3.208	2.731	0.681	119	6.2	0.00845	0.694
<input type="checkbox"/>	20	AM J HYPERTENS	0895-7061	8250	3.182	3.160	1.000	175	8.4	0.01296	0.953

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 63)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4]

Page 1 of 4

6 Publikation

Remde H, Dietz A, Emeny R, Riester A, Peters A, de las Heras Gala T, Then C, Seissler J, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. The cardiovascular markers copeptin and high-sensitive C-reactive protein decrease following specific therapy for primary aldosteronism: *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):2066–73.

<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001041>

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Publikationsliste

Originalartikel

Remde H, Dietz A, Emeny R, Riestler A, Peters A, de Las Heras Gala T, Then C, Seissler J, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M. The cardiovascular markers copeptin and high-sensitive C-reactive protein decrease following specific therapy for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):2066-73.

Impact factor: 5.062

Remde H, Zopf K, Schwander J, Quinkler M. Fertility and Pregnancy in Primary Adrenal Insufficiency in Germany. *Horm Metab Res* 2016 May;48(5):306-11.

Impact factor: 2.029

Remde H, Kaminsky E, Werner M, Quinkler M.: Novel mutations causing MEN1 and HMO. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015 doi: 10.1530/EDM-14-0120.

Übersichtsartikel

Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2015 Dec;47(13):987-93.

Impact Factor: 2.121

Quinkler M, Oelkers W, **Remde H**, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;29(1):17-24.

Impact Factor: 4.602

Buchkapitel

Quinkler M, **Remde H**. Therapieoptionen bei primären Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom. In: Fassnacht M, Krude H, Petersenn S, Quinkler M, Siggelkow H, Hamann A, Grüßendorf M (Eds.). Syllabus des XVII. Intensivkurses für Klinische Endokrinologie. EndoScience Endokrinologie Service GmbH, Altdorf, Freshwinds Design, Ober-Olm, 2014, pp. 43-47

9 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Quinkler, der mir die Möglichkeit zur Promotion gab und mich bei der Bearbeitung meines Themas jederzeit hilfreich beriet und unterstützte. Er gab mir darüber hinaus die Gelegenheit meine wissenschaftlichen Fähigkeiten zu entwickeln für das entgegengebrachte Vertrauen möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich danke zudem allen Patienten, die sich bereiterklärt haben, ihre Daten dem Deutschen Conn-Register zur Verfügung zu stellen. Außerdem gilt mein Dank allen Kolleginnen und Kollegen in den Studienzentren, die die Arbeit des Deutschen Conn-Registers ermöglichen. Insbesondere danke ich Prof. Dr. Martin Reincke, Prof. Dr. Felix Beuschlein, Prof. Dr. Stefan Endres, Dr. Martin Bidlingmaier, Dr. Anna Riester, Dr. Anna Dietz, Friederike Konrad und Nina Nirschl aus der Medizinischen Klinik Innenstadt des Klinikums der LMU München für die Einarbeitung, die Verwaltung der Datenbank, die Bereitstellung der Daten sowie die Hilfe beim Identifizieren der Münchner Patienten und beim Heraussuchen der Blutproben.

Ein herzlicher Dank geht auch an die Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg für die Bereitstellung der Kontrollkohorte und die gute Kooperation: an Rebecca Emeny, Annette Peters, Cornelia Then, Jochen Seissler und insbesondere Tonia de las Heras Gala für das Matching und die Hilfe bei statistischen Fragen.

Außerdem danke ich Thermo Fisher Scientific B.R.A.H.M.S GmbH für die Messung der hsCRP und Copeptinspiegel, die Bereitstellung der Assays und den reibungslosen Austausch.

Zudem danke ich meinen Mitdoktoranden Marianne Weigel, Gregor Hanslik und Judith Gerards sowie den Studienschwestern Kathrin Zopf, Christiane Friedrich und dem Team der Endokrinologie in Charlottenburg für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Ein persönlicher Dank geht an meine Eltern, meine Familie und meine Freunde, die mir während meiner Promotionszeit immer hilfreich zur Seite standen und mich stets unterstützten.