

# An Hyperaldosteronismus denken!

## Ursachenabklärung und Therapie bei arterieller Hypertonie

**Der primäre Hyperaldosteronismus stellt die häufigste endokrinologische Ursache erhöhten Blutdrucks dar. Die Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, sind durch kardiovaskuläre Ereignisse besonders gefährdet. Aber man kann ihnen eine wirkungsvolle Therapie anbieten. Aus diesem Grund lohnt es sich, den unter Umständen beschwerlichen Weg der Diagnostik zu beschreiten.**

Miryana Mircheva

Die Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus bei Patienten mit arterieller Hypertonie beträgt bis zu 10 Prozent (1, 2). Bei dieser Erkrankung liegt eine inadäquat erhöhte, autonome Produktion von Aldosteron vor, welche sich dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regelkreislauf teilweise oder vollständig entzogen hat. Die Folgen für den Patienten sind arterielle Hypertonie und die für den primären Hyperaldosteronismus typische, jedoch nicht immer vorhandene Hypokaliämie. Hinter dieser funktionellen Endstrecke verstecken sich unterschiedliche Krankheitsentitäten. Die mit Abstand häufigsten sind das aldosteronproduzierende Nebennierenrindadenom und die unilaterale oder bilaterale Nebennierenrindenhypertrophie. In seltensten Fällen handelt es sich um ein Nebennierenrindenzonocarcinom oder um eine familiäre Form des Hyperaldosteronismus.

### Wer soll getestet werden?

Ganz entscheidend für die Diagnosestellung des primären Hyperaldosteronismus ist, dass man daran denkt und danach sucht. Je ausgeprägter eine arterielle Hypertonie ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass man fündig wird. Persistierende

Blutdruckwerte  $> 150/100$  mmHg in 3 Messungen an 3 verschiedenen Tagen, ein Blutdruck  $> 140/90$  mmHg trotz 3 Antihypertensiva oder ein Blutdruck  $< 140/90$  mmHg, jedoch unter mehr als 4 Antihypertensiva, stellen eine klare Indikation zur Testung dar (3). Eine Hypokaliämie in Verbindung mit hohem Blutdruck ist ebenfalls für das Vorliegen eines Hyperaldosteronismus verdächtig, da Aldosteron die Kaliumausscheidung in der Niere fördert. Gleichzeitig führt Aldosteron in der Niere zu Natriumrückresorption und Flüssigkeitsretention. Dies bedingt einerseits den erhöhten Blutdruck. Andererseits lagert sich die übermäßige Flüssigkeit überall ins Gewebe, inklusive in die Schließmuskulatur, ein und kann dort ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) auslösen oder zumindest verstärken (4). Somit sollten auch Patienten mit OSAS auf einen primären Hyperaldosteronismus getestet werden. Zu guter Letzt ist man angehalten, Patienten mit positiver Familienanamnese für einen Hypertonus oder zerebrovaskuläre Ereignisse, welche vor dem 40. Lebensjahr auftraten, sowie alle hypertensiven erstgradigen Verwandten von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zu untersuchen.

Wird aus einem anderen Grund eine abdominelle Bildgebung durchgeführt, welche als Zufallsbefund ein Adenom der Nebenniere zeigt, empfehlen die aktuellen Leitlinien eine komplette endokrinologische Aufarbeitung inklusive eines Screenings auf einen primären Hyperaldosteronismus (5).

## MERKSÄTZE

- ▶ Der primäre Hyperaldosteronismus ist die häufigste endokrinologische Ursache für einen erhöhten Blutdruck und hat eine hohe prognostische Bedeutung für die Patienten.
- ▶ Die Stufendiagnostik beinhaltet: Aldosteron-Renin-Quotient als Suchtest (interagierende Medikation beachten), Bestätigungstest (z. B. Kochsalzbelastungstest), abdominelle Bildgebung zum Ausschluss eines Malignoms und als Vorbereitung für die selektive, sequenzielle Nebennierenvenenblutentnahme als Goldstandard zur Subtypenunterscheidung.
- ▶ Bei einer einseitigen Aldosteronüberproduktion ist eine einseitige Adrenalectomie die Therapie der Wahl.
- ▶ Patienten mit beidseitiger Aldosteronüberproduktion werden mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten behandelt.

### Suchtest

Am Anfang der diagnostischen Kaskade steht die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten als Suchtest. Hier macht man sich die Tatsache zunutze, dass beim primären Hyperaldosteronismus die Aldosteronproduktion (teilweise) autonom stattfindet und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regelkreislauf nicht mehr gehorcht. Somit ist das Aldosteron im Vergleich zum Renin überproportional erhöht, was den Aldosteron-Renin-Quotienten in die Höhe treibt. Oft kann man auch beobachten, dass Renin kompensatorisch (manchmal sogar vollständig) supprimiert ist.

Die Blutentnahme sollte vormittags durchgeführt werden, mindestens 2 Stunden nach dem Aufstehen und wenn sich der Patient für mindestens 5 Minuten hingesetzt hat.

### Interferierende Medikamente

Eine Reihe von Medikamenten, insbesondere Antihypertensiva, greifen in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ein und beeinflussen Renin und Aldosteron in unterschiedlichem Maße, was zu falschen Ergebnissen bei der Aldosteron-Renin-Quotienten-Bestimmung führt. Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (wie Spironolacton und Eplerenon) und kaliumsparende Diuretika (wie Triamteren und Amilorid) führen zu falsch negativen Ergebnissen und müssen 4 Wochen vor der Testung abgesetzt werden. Auch dürfen die Patienten 4 Wochen vor der Blutentnahme keine Lakritze essen. Betablocker und  $\alpha$ 2-Agonisten (wie Clonidin) würden den Test falsch positiv ausfallen lassen und sollten mindestens 2 Wochen davor pausiert werden. Thiazide und Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridintyp (wie z. B. Amlodipin) sowie ACE-Hemmer (ACE: angiotensin-converting enzyme) und AT1-Rezeptor-Antagonisten haben einen etwas schwächeren Einfluss, der den Aldosteron-Renin-Quotienten vermindert. Wenn immer möglich, sollte man auch auf diese Medikamente für mindestens 2 Wochen verzichten. Zur Blutdruckkontrolle können in dieser Phase Kalziumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (z. B. Verapamil/Diltiazem),  $\alpha$ 1-Rezeptor-Blocker (z. B. Doxazosin) und Vasodilatoren (z. B. Hydralazin) eingesetzt werden (3, 6).

### Bestätigungstest

Fällt der Suchtest positiv aus, muss die Diagnose durch einen Bestätigungstest untermauert werden (3). Spätestens jetzt sollte ein Endokrinologe hinzugezogen werden.

Am häufigsten wird der Kochsalzbelastungstest angewendet. Physiologischerweise reagiert der Körper auf eine Volumen- und Natriumbelastung mit Hemmung des RAAS und somit mit einem Abfall des Aldosterons, was zu vermehrter Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung in der Niere führt und Blutdruck und Volumenhaushalt wieder ins Lot bringt. Beim primären Hyperaldosteronismus entzieht sich das Aldosteron diesem Regelkreis und lässt sich durch Kochsalzgabe nicht senken. Beim Kochsalzbelastungstest wird das Aldosteron vor und nach der parenteralen Gabe von 2 Litern physiologischer Kochsalzlösung gemessen. Aufgrund des Risikos für eine hypertensive Entgleisung und hydropische Dekompensation wird der Test oft unter stationärer Überwachung durchgeführt. Bei einem Abfall des Aldosterons auf Werte  $<5$  ng/dl kann ein primärer Hyperaldosteronismus ausgeschlossen werden. Aldosteronwerte  $>10$  ng/dl nach Kochsalzbelastung bestätigen sicher den Verdacht (3).

### Bildgebung

Erst wenn die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus laborchemisch gesichert ist, ist eine Bildgebung indiziert (3). Diese dient in erster Linie dem Ausschluss maligner Prozesse der Nebenniere. Eine Aussage darüber, ob es sich um ein aldosteronproduzierendes Nebennierenadenom oder um eine uni- oder bilaterale Hyperplasie handelt und welche

Seite betroffen ist, ist mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) nicht möglich. Dies ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass mit dem Alter die Prävalenz an hormoninaktiven Nebennierenadenomen steigt. Würde man die Therapieentscheidung nach der Bildgebung steuern, wären 37,8 Prozent der Patienten falsch behandelt: 14,6 Prozent der Patienten würden umsonst operiert, 19,1 Prozent der Patienten würden nicht operiert, obwohl dies indiziert wäre, und bei 3,9 Prozent der Patienten wäre die falsche Seite operiert worden (7).

### Subtypisierung

Die sequenzielle, selektive Nebennierenvenenblutentnahme ist mit einer Sensitivität von 95 Prozent und einer Spezifität von 100 Prozent der Goldstandard zur Subtypenunterscheidung (8). Die Untersuchung ist technisch hoch anspruchsvoll und gehört in die Hände erfahrener Interventionalisten. Aus den Blutproben aus beiden Nebennierenvenen (adrenal) und aus der V. cava inferior unterhalb der Einmündung der Nierenvenen (peripher) werden Kortisol und Aldosteron bestimmt. Die Testung erfolgt an unserem Zentrum unter kontinuierlicher ACTH-Stimulation (ACTH: adrenokortikotropes Hormon). Im ersten Schritt wird der Selektivitätsindex (Kortisol adrenal/peripher) bestimmt, welcher zur internen Kontrolle dient. Liegt dieser  $> 5$ , war die Sondierung beider Nebennierenvenen erfolgreich, und der Test ist auswertbar. Im zweiten Schritt wird der Lateralisationsindex ( $[AD/CD]/[AG/CG]$ ; AD = Aldosteron der dominanten Seite, CD = Kortisol der dominanten Seite, AG = Aldosteron der Gegenseite, CG = Kortisol der Gegenseite) ausgerechnet. Ein Wert  $> 4$  weist eine einseitige Aldosteronüberproduktion nach. Ist der Quotient beider Seiten  $< 3$ , muss von einer beidseitigen Erkrankung ausgegangen werden.

### Wozu der Aufwand?

Verglichen mit gleichaltrigen Patienten mit primärer arterieller Hypertonie, haben Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus bei gleicher Blutdruckeinstellung ein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und Herzhypertrophie (9).

Nach einer einseitigen Adrenalectomie beim Nachweis einer einseitigen Aldosteronüberproduktion kommt es bei etwa 42 Prozent der Patienten zu einer kompletten «Heilung» des Bluthochdrucks (10). Bei beidseitiger Nebennierenrindenhypertrophie erfolgt eine medikamentöse Therapie mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten.

Dr. med. Miryana Mircheva  
V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin  
D-68167 Mannheim

Interessenlage: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte deklariert.

## Literatur:

1. Rossi GP et al.: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293–300.
2. Hannemann A, Wallaschofski H: Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies – a review of the current literature. *Horm Metab Res* 2012; 44: 157–162.
3. Funder JW et al.: The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889–1916.
4. Dudenbostel T, Calhoun DA: Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 281–287.
5. Fassnacht M et al.: Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1–G34.
6. Schilbach K et al.: Aldosterone to renin ratio as screening tool in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127: 84–92.
7. Kempers MJE et al.: Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009; 151: 329–337.
8. Young WF et al.: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–1235.
9. Milliez P et al.: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–1248.
10. Muth A et al.: Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg* 2015; 102: 307–317.