

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Aktuelles: Verdacht auf primären
Hyperaldosteronismus (PA):
Praktisches Vorgehen in Österreich.
Fragen und Antworten von Experten
aus Wien, Graz und Innsbruck**

Slany J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2011; 15

(3), 36-39

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Aktuelles: Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus (PA): Praktisches Vorgehen in Österreich

Fragen und Antworten von Experten aus Wien, Graz und Innsbruck

J. Slany

In Ausgabe 1/2011 haben wir den Scientific Letter 44 der ESH publiziert, in dem Mantero et al. auf die Bedeutung einer frühen Diagnostik eines primären Hyperaldosteronismus (PA) nachdrücklich hinweisen und die komplexe diagnostische Evaluierung darlegen [1]. Im Vergleich zu alters-, geschlechts- und blutdruckgleichen Patienten mit essenzieller Hypertonie ist bei PA die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität höher, ebenso die Inzidenz an linksventrikulärer Hypertrophie, Fibrose, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Eine rechtzeitige Diagnose erspart einem Teil der Betroffenen durch chirurgische Heilung die Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Behandlung. Gemäß rezenten Publikationen ist der PA die häufigste Form einer sekundären Hypertonie. In einer italienischen Studie [2] fand sich bei 6,9 % von 3000 konsekutiv untersuchten Hypertonikern ein PA. Das Screening bestand in der Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio (AAR), lag diese > 25 , wurde zur Sicherung ein intravenöser Kochsalzbelastungstest durchgeführt; war auch dieser positiv, erfolgte eine Nebennieren-CT und ein Dexamethason-Suppressionstest. Von den bestätigten PA-Fällen hatten 30 % ein unilaterales Makroadenom und waren somit Operationskandidaten. In Japan wurde vor Kurzem [3] überraschenderweise bei 6,8 % von Personen mit Prähypertonie ein PA entdeckt. Selbst unter der Annahme, dass es sich um selektierte Kollektive gehandelt hat und die Zahlen die wahre Prävalenz überschätzen, kommt man aus diesen Publikationen bei vorsichtiger Kalkulation auf mehrere tausend Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus in Österreich. Eines der Probleme ist, dass nur knapp $\frac{1}{4}$ der Patienten den „klassischen“ Befund einer Hypokaliämie aufweist. Dazu kommt, dass man für eine aussagefähige Bestimmung der ARR alle Antihypertensiva außer zentral wirksame Sympathikushemmer für 2–3 Wochen absetzen muss. Das kann zu durchaus dramatischen Druckanstiegen führen. Zudem ist die Bestimmung spezialisierten Zentren vorbehalten. Logistische und medizinökonomische Gründe erfordern eine Beschränkung des Screenings auf vorselektionierte Patienten. Mantero et al. [1] schlagen ein Screening bei folgenden Patienten vor: Patienten mit schwerer Hypertonie ($> 160/100$ mmHg trotz medikamentöser Behandlung, behandlungsresistent) oder Hypertonie mit Hypokaliämie (spontan oder diuretika-induziert) oder Hypertonie und Inzidentalom einer Nebenniere oder Familienanamnese mit Hypertonie schon im jüngeren Alter und/oder zerebrovaskulären Ereignisse < 40 Jahre.

Dagegenzuhalten ist das pragmatische Vorgehen in der ASCOT-Studie, in der 1411 Teilnehmer (7,3 %) wegen therapieresistenter Hypertonie zusätzlich zur bestehenden Behand-

lung 25–50 mg Spironolaktone erhielten [4]. Damit sank der Blutdruck um 22/9 mmHg von 157/85 mmHg auf 135/76 mmHg. Man kann annehmen, dass ein beträchtlicher Prozentsatz dieser Patienten einen PA hatte, eine entsprechende Diagnostik scheint nicht oder jedenfalls nicht systematisch durchgeführt worden sein.

Literatur:

1. Mantero F, Rossi GP, Rosei EA. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 44. Primärer Hyperaldosteronismus. Austrian J Hypertension 2011; 15: 40–5.
2. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. Hypertens Res 2007; 30: 111–7.
3. Ito Y, Takeda R, Karashima S, et al. Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects. Hypertens Res 2011; 34: 98–102.
4. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007; 49: 839–45.

Die nachstehend aufgelisteten Experten der Medizinischen Universitäten Wien, Graz und Innsbruck haben dankenswerterweise Stellung zu Fragen bezogen, wie die Diagnostik und das Procedere entsprechender Fälle bei ihnen abläuft.

– **Michael Krebs**, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

– **Stefan Pilz, Thomas R. Pieber und Andreas Tomaschitz**, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz

– **Michael Rudnicki**, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck

Screening bei allen Hypertonikern, auch im Stadium I oder bei Prähypertonie?

Graz: Nein, eine Abklärung ist durchzuführen bei (1) resistenter arterieller Hypertonie, (2) Hypertonie mit RR $> 160/100$, (3) Hypertonie mit Hypokaliämie, (4) Hypertonie mit adrenalem Inzidentalom, (5) Hypertonie mit Familienanamnese einer arteriellen Hypertonie oder eines zerebrovaskulären Ereignisses vor dem 40. Lebensjahr und (6) allen Verwandten ersten Grades eines Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PA) [1].

Innsbruck: Nein, denn es gibt nur eine japanische Studie von Ito et al., die auf eine vielleicht doch erhöhte Prävalenz bei

Prähypertonikern hinweist. Das Problem ist sicherlich zusätzlich die Anfälligkeit des Screening-Tests (ARR) für falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse in Abhängigkeit von der Begleitmedikation. Im wirklichen Leben (niedergelassener Bereich) würde sich dadurch die Vortestwahrscheinlichkeit ändern und damit der negative und der positive prädiktive Wert.

Wien: Eine unkritisches Massenscreening würde aufgrund der mäßigen Spezifität der verfügbaren Screening-Methoden, der schlechten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Labors/Assays und der nicht klar definierten Grenzwerte zu vielen falsch-positiven Befunden führen. Dies würde wiederum letztlich unnötige, für die Patienten belastende und auch finanziell aufwendige weitere Untersuchungen nach sich ziehen. Diagnostische Untersuchungen sollten daher, wie empfohlen, nur dann veranlasst werden, wenn aufgrund der Anamnese und erster Befunde eine realistische Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen eines klinisch relevanten PA besteht. Somit kann ein Screening auf PA bei Patienten mit sehr niedriger Vortestwahrscheinlichkeit nicht empfohlen werden.

Screening bei allen, die im ESH-Newsletter angeführt werden? Und wäre Ihr Zentrum in der Lage, alle entsprechenden Fälle abklären?

Graz: Grundsätzlich sollte bei allen Patienten, die im ESH-Newsletter angeführt werden, eine PA-Abklärung durchgeführt werden, wobei sich diese Empfehlung an die der „Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ anlehnt [1].

Zur Frage, ob wir alle im ESH-Newsletter angeführten Patienten abklären könnten, müssen wir anmerken, dass eine konsequente Umsetzung der derzeitigen Richtlinien zu einer dramatischen Zunahme der PA-Abklärung führen würde. Hierbei ist es uns ganz besonders wichtig zu erwähnen, dass die an unserem Zentrum durchgeführte Abklärung bezüglich PA anhand des frei zugänglichen Studienprotokolls der GECHOH (Graz Endocrine Causes Of Hypertension-) Studie durchgeführt wird [2]. Wünschenswert wäre es, wenn in peripheren Krankenhäusern bzw. auch im niedergelassenen Bereich bei entsprechender Indikation eine standardisierte Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) erfolgen würde und man nur die Patienten mit pathologisch erhöhten Werten dieser Ratio zur weiteren Abklärung bzw. Therapie an unser Zentrum überweisen würde.

Innsbruck: Die ESH-Kriterien sind sicherlich ein pragmatischer Mittelweg, wobei eine „schwere Hypertonie“ nicht genau definiert ist. In unserem Zentrum verwenden wir als Definition die „therapierefraktäre Hypertonie“ gemäß den JNC7-Richtlinien.

Wien: Das Vorliegen der genannten Kriterien erhöht sicherlich die Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen eines PA. Diese sind somit als mögliche Richtschnur für die Auswahl von Patienten geeignet, bei denen eine Abklärung bezüglich einer endokrinen Hypertonie Ursache veranlasst werden soll. Sowohl die Screening- als auch die Bestätigungstests zur Diagnosesicherung werden bei uns routinemäßig durchgeführt.

Screening nur bei „therapierefraktärer“ Hypertonie?

Graz: Nein, nicht nur, sondern auch (siehe Frage 1).

Innsbruck: Ja.

Wien: Nein. Auch bei Patienten mit Neigung zu Hypokaliämie – auch unter niedrig dosierter Diuretikatherapie –, bei allen Patienten mit einem Nebennierentumor (Adenom) und Patienten mit früh beginnender oder familiärer Hypertonie sollte an einen PA gedacht werden.

Altersbeschränkung?

Graz: Aus mehreren Studien geht hervor, dass der PA gehäuft zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auftritt. Da jedoch insgesamt eine breite Streuung des PA mit dem Alter besteht, wird aktuell keine Altersbeschränkung für das PA-Screening empfohlen. Hierbei sollte das biologische Alter bzw. die Lebenserwartung in Relation zum potentiellen Nutzen einer PA-Abklärung bzw. -Therapie gesehen werden. Gerade bei alten Patienten mit laufender Mineralokortikoid-Rezeptor-(MR-) Blockertherapie bzw. klinischer Indikation für eine solche (z. B. Herzinsuffizienz NYHA III–IV bzw. symptomatische Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt) sollte man eher zurückhaltend mit einer invasiven PA-Abklärung sein. Diesbezüglich muss man auch berücksichtigen, dass bei MR-Blockertherapie bzw. dafür vorhandener Indikation eine PA-Abklärung nur dann wirklich sinnvoll ist, falls der Patient ein Nebennierenvenensampling bzw. eine Operation bei Aldosteron produzierendem Adenom nicht *a priori* ablehnt.

Innsbruck: Nein.

Wien: Da es gute medikamentöse Therapieoptionen gibt, die auch im höheren Alter den Verlauf der Erkrankung potenziell positiv beeinflussen können, ist aus meiner Sicht eine starre Altersbeschränkung nicht sinnvoll. Generell wird man bei älteren und multimorbiden Patienten eine Behandlung mit einem Aldosteron-Antagonisten einer Operation vorziehen.

Gibt es ein „Vorscreening“, das in der Praxis durchführbar ist?

Graz: Grundsätzlich ist die Bestimmung der ARR die einzig wirkliche Goldstandardmethode, um eine Abklärung auf PA einzuleiten. Die Bestimmung der ARR ist jedoch nicht trivial und erfordert ein hohes Maß an Standardisierung (*Cave:* orthostatische Einflüsse etc.), Berücksichtigung der Medikation (z. B. keine MR-Blockertherapie in den 4 Wochen vor der Blutabnahme) sowie eine exakte Laborbestimmung bzw. Probenverarbeitung [3, 4]. Von einem unkritischen Umsetzen von empfohlenen Cut-offs für die ARR ohne Berücksichtigung der lokalen Labormethodik (deutlich eingeschränkte Vergleichbarkeit von Werten unterschiedlicher Assays) und ohne entsprechende Standardisierung und Evaluierung des lokalen Abklärungsprocedures kann jedoch nur abgeraten werden [2–4]. Wir verweisen diesbezüglich auf die von uns angegebenen Referenzen [1–4]. Hierbei sollte angemerkt werden, dass bei unzureichender Standardisierung der ARR-Bestimmung Schwankungen der zirkulierenden Renin- und

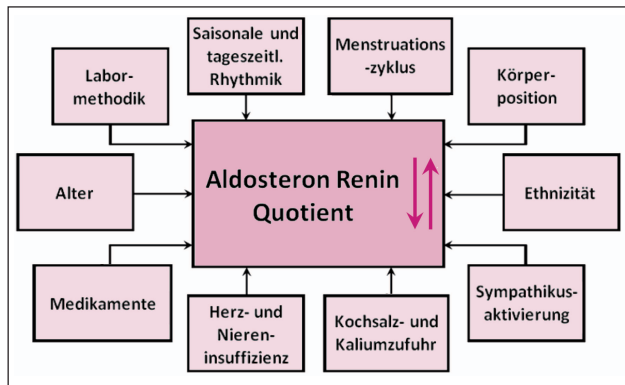


Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Aldosteron-zu-Renin-Ratio.

Aldosteronkonzentration um nahezu 100 % beobachtet wurden, da es hier zahlreiche Einflussfaktoren gibt [1–4] (Abb. 1). Schließlich ist auch auf eine sachgerechte und schnelle laborchemische Verarbeitung der gewonnenen Blutproben zu achten.

Innsbruck: Nein.

Wien: Leider gibt es große Unterschiede zwischen den verfügbaren Testmethoden, sodass eine gewisse Erfahrung mit der Interpretation der Testergebnisse des „eigenen“ Labors nötig ist. Typischerweise findet sich eine (grenzwertig) hohe Aldosteronkonzentration bei niedriger/supprimierter Renin-Aktivität/-Konzentration. Bei richtiger Auswahl der untersuchten Patienten können diese Befunde für die Planung der weiteren Vorgangsweise und Therapie hilfreich sein.

Probatorische Gabe von Spironolakton oder anderen Aldosteronblockern? Und macht es Sinn, Patienten, die auf Spironolakton gut ansprechen, gleich zu einem CT zuzuweisen?

Graz: Zu beiden Fragen muss man grundsätzlich „Nein“ sagen. Die Spironolakton-Therapie zeigte in einer rezenten Metaanalyse bei hypertensiven Patienten eine systolische und diastolische Blutdrucksenkung um 20 bzw. 7 mmHg [5]. Somit kann nach derzeitigem Wissensstand ein gutes Ansprechen (= gute Blutdrucksenkung) auf eine Spironolakton-Therapie nicht mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit eines PA gleichgesetzt werden. Trotz dieser positiven Effekte und der in großen randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Mortalitätsreduktion durch MR-Blockertherapie (Spironolakton bzw. Eplerenon) bei herzinsuffizienten Patienten sollte auch bedacht werden, dass Endpunktstudien zur MR-Blockertherapie bei Patienten mit arterieller Hypertonie noch ausständig sind [6]. Hierbei muss auch auf mögliche Nebenwirkungen einer MR-Blockertherapie geachtet werden. Schwere Hyperkaliämien wurden in 2–10 % der Patienten mit einer Spironolakton- oder Eplerenon-Therapie beobachtet. Durch ein regelmäßiges Monitoring des Serum-Kaliums und der Nierenfunktion lässt sich das Risiko schwerer Elektrolytentgleisungen unter Einhaltung der gegebenen Kontraindikationen minimieren. Das Risiko für die Entstehung einer Gynäkomastie unter einer Spironolakton-Therapie liegt dosisabhängig bei 7–10 %, wird jedoch aufgrund der höheren Rezeptorspezifität

bei einer Eplerenon-Therapie seltener beobachtet. Einer MR-Blockertherapie gegenüber steht eine mögliche kurative Adrenalectomie bei Patienten mit einem gesicherten unilateralen PA. Mehrere Studien dokumentierten eine Heilungsrate bis zu 60 % und eine signifikante Reduktion des systolischen/diastolischen Blutdrucks in weiteren 40 % durch eine Adrenalectomie bei PA. Aus ärztlicher Sicht und entsprechend den aktuellen Richtlinien ist daher der kurativen Therapie mit potenzieller Heilungschance gegenüber einer Pharmakotherapie mit potenziellen Nebenwirkungen der Vorzug zu geben. Außerdem ist die Adrenalectomie bei leitlinienkonformer PA-Diagnostik gegenüber einer MR-Blockertherapie bei Patienten mit einem aldosteronproduzierendem Adenom deutlich kostengünstiger [7].

Innsbruck: Ja, wenn mit „probatorischer“ Gabe die Therapie auch bei negativer Serumdiagnostik gemeint ist. Patienten, die probatorisch Spironolakton bekommen, haben für gewöhnlich die Abklärung einer therapierefraktären Hypertonie inklusive ARR durchlaufen, d. h. ein CT wäre der nächste logische Schritt, da klinische Konsequenzen aus einem positiven Befund zu erwarten sind.

Wien: Die Behandlung mit einem Aldosteronblocker verunmöglicht die biochemische Diagnose eines PA, weswegen eine solche Vorgangsweise nur dann gewählt werden sollte, wenn eine definitive Diagnosestellung primär nicht angestrebt wird. Für das Erstellen einer Diagnose spricht die Erfahrung, dass in diesem Fall eine spezifische (medikamentöse) Therapie oft konsequenter verabreicht/ingenommen wird und sich so die Prognose des Patienten verbessern könnte. Weiters bestünde die potenzielle Option einer chirurgischen Behandlung. Falls eine chirurgische Therapie z. B. wegen des Patientenwunsches oder des Allgemeinzustands nicht im Vordergrund steht, kann auch die probatorische Gabe eines Aldosteronantagonisten erwogen werden. Besonders bei gutem Ansprechen auf diese Therapie kann die Diagnostik nach mehrwöchigem Pausieren des Aldosteronblockers nachgeholt werden.

Die Zuweisung zum CT macht keinen Sinn. Eine Bildgebung ist erst dann indiziert, wenn die Diagnose eines PA mittels biochemischer Methoden gestellt wurde und eine chirurgische Behandlung möglich erscheint.

Welche Patienten sollen aus dem niedergelassenen Bereich zum Screening an ein Zentrum überwiesen werden?

Graz: Idealerweise Patienten mit im niedergelassenen Bereich bereits festgestellter erhöhter ARR, die im Rahmen eines gut standardisierten und entsprechend evaluierten Abklärungsprocedures erhoben wurde.

Innsbruck: Jeder Patient mit einer therapierefraktären Hypertonie (gemäß JNC7).

Wien: Wenn, bedingt durch die niedrigere Frequenz, Unsicherheiten bei der Interpretation der „eigenen“ Laborbefunde bestehen oder wenn eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für einen PA besteht.

Wie viele Patienten mit PA wurden in den vergangenen Jahren im jeweiligen Zentrum diagnostiziert und wie viele davon operiert?

Graz: An unserem Zentrum, d. h. an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, werden pro Jahr ca. 20 Patienten mit PA neu diagnostiziert, wovon ca. $\frac{1}{3}$ aufgrund der Diagnose eines aldosteronproduzierenden Adenoms bzw. einer einseitigen Aldosteronhypersekretion operiert werden.

Innsbruck: Wir haben einen Patienten operieren lassen, bei 5 Patienten wurde ein PA diagnostiziert.

Wien: Zirka 20 Diagnosen und 10 Operationen.

Literatur:

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
2. Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, et al. Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocr Disord* 2009; 9: 11.
3. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio – a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res* 2010; 42: 382–91.
4. Pilz S, Tomaschitz A. Diagnostic procedures for primary aldosteronism. *J Lab Med* 2009; 33: 202–9.
5. Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, et al. Spironolactone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD008169.
6. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 83–93.
7. Reimel B, Zanocco K, Russo MJ, et al. The management of aldosterone-producing adrenal adenomas – does adrenalectomy increase costs? *Surgery* 2010; 148: 1178–85.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany
A-1090 Wien, Mariannengasse 21
E-Mail: joerg@slany.org

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung