



BIOSCIENTIA
Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

Hypertonieabklärung

Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus



Das Screening für primären Hyperaldosteronismus (PHA): der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ).

Darum Geht's

- Bei normo-oder hypokaliämischen Patienten mit schwerer oder behandlungsresistenter Hypertonie sollte ein PHA-Screening mit dem Aldosteron-Renin-Quotient durchgeführt werden.
- Eine diagnostische Abklärung ist hinsichtlich der kardiovaskulären Folgeschäden von hoher Bedeutung. Bei Morbus Conn ist sogar eine Heilung möglich.
- Ein positives Screeningergebnis sollte mit einem Kochsalzbelastungstest bestätigt werden. Bestimmte Antihypertensiva sollten vor der ARQ-Bestimmung abgesetzt werden.
- Die Bedeutung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) in der Diagnostik des normokaliämischen und hypokaliämischen primären Hyperaldosteronismus als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie

Epidemiologie des primären Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) stellt die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie dar. Neben dem Hypertonus galt die Hypokaliämie als klassisches Leitsymptom. Ihr Vorliegen war daher auch meist Voraussetzung für die weitere diagnostische Abklärung hinsichtlich eines PHA.

Zahlreiche Studien bei normokaliämischen Hypertonikern belegen, dass bei ca. 90 % der PHA-Patienten die Serumkalium-Konzentrationen im Referenzbereich liegen.

Aufgrund der Daten, die mit Hilfe der Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) erhoben wurden, ist der PHA bei Hypertonikern mit 5–13 % wesentlich häufiger als früher vermutet (0.1–1 %) [1, 2, 3, 19]. Nimmt man – vorsichtig geschätzt – an, dass bei 5 % aller Hypertoniker ursächlich ein PHA zugrunde liegt, wären in Deutschland mehr als 1 Million Menschen von dieser Diagnose betroffen.

Das Aldosteron-produzierende Adenom als Ursache einer Hypertonie ist durch eine Operation prinzipiell heilbar.

Ätiologie des primären Hyperaldosteronismus

Aldosteron-produzierendes Adenom (APA = Morbus Conn)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ca. 30–40 % ■ unilateral
Idiopathischer Hyperaldosteronismus (IHA)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ca. 60 % ■ bilateral
Makronoduläre Nebennierenrinden Hyperplasie (MNH)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1–5 % ■ uni- oder bilateral
Aldosteron-produzierendes Karzinom (adrenal oder ektop, z. B. ovariell)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 %
Familiärer Hyperaldosteronismus (FH)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1–5 %, Typ I (= GSH*), II und III
Weitere Gene deren Mutation einen PHA verursachen können	<ul style="list-style-type: none"> ■ ATP1A1 und ATP 2B3 ■ CACNA1D ■ MEN 1

TAB. 1 Klassifikation des Primären Hyperaldosteronismus (PHA)

Die angegebenen Häufigkeiten beziehen sich auf das Gesamtkollektiv des PHA (normo- und hypokaliämisch). Berücksichtigt man – wie bisher – nur die hypokaliämischen PHA-Patienten, stellt das APA mit ca. 70 % die häufigste Ursache dar [1, 2, 3, 4].

* GSH = Glucocorticoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus

PHA-Screening: Der Aldosteron/Renin-Quotient (ARQ)

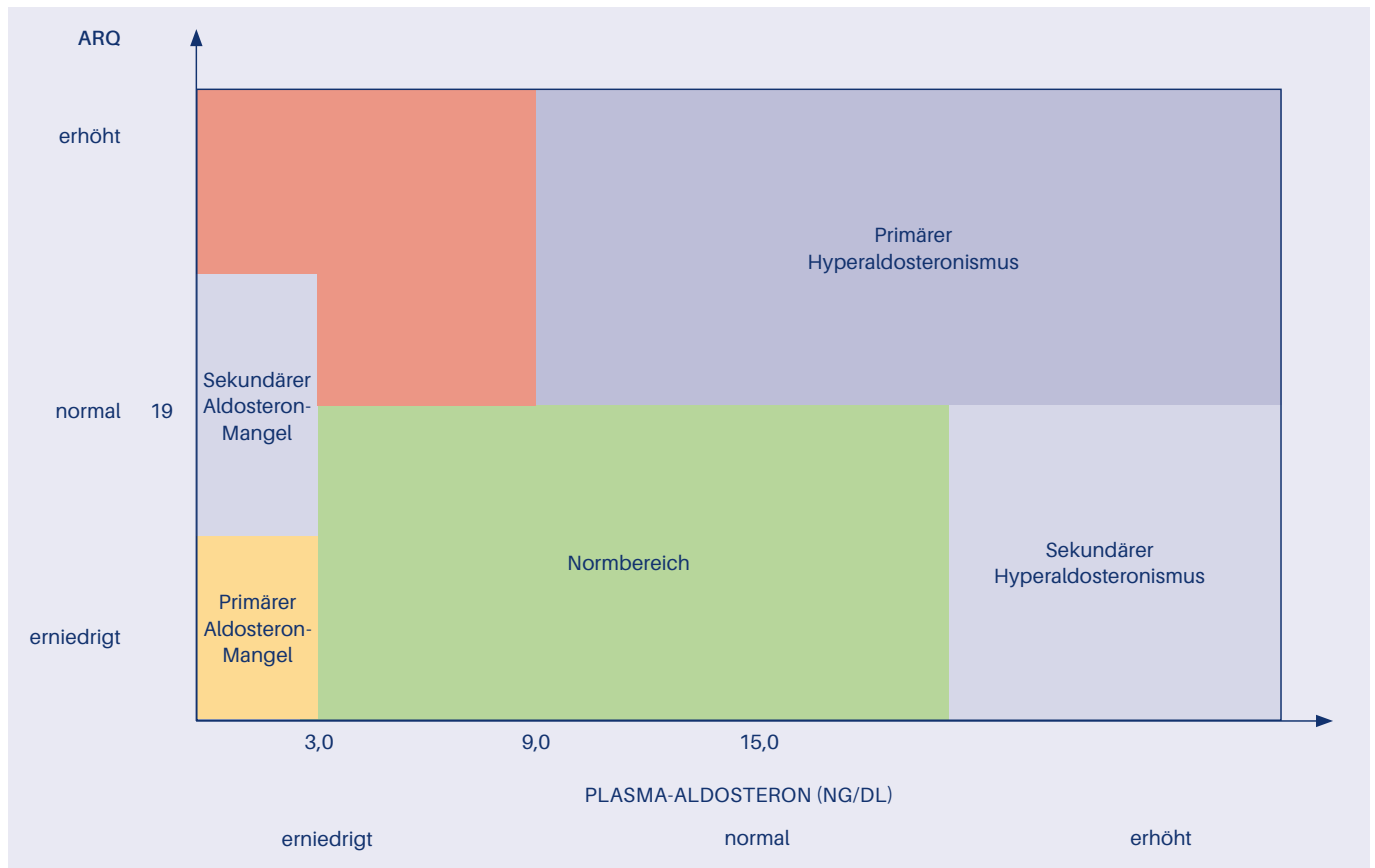


ABB. 1 Klassifikation der Störungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mittels Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) und Aldosteron. Eingezeichnet sind die empfohlenen Grenzwerte zur Identifizierung von Patienten mit PHA (ARQ: 19; Aldosteron: 15 ng/dl), nach [1, 3]. Bei einem ARQ > 19 und einem Aldosteron < 15 ng/dl kann eine weitere Abklärung im Hinblick auf einen PHA ebenfalls indiziert und erfolgreich sein, denn bis zu 43 % der Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus haben einen Aldosteronwert zwischen 9 und 15 ng/dl [1, 19].

Da die Diagnose eines PHA effektive und kostengünstige Therapiemöglichkeiten eröffnet, ist ein Laborscreening mit der Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) unter Einbeziehung normokaliämischer Patienten inzwischen allgemein anerkannt [1, 2, 3, 18].

Folgende Antihypertensiva sollten vor der Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten abgesetzt werden [Tab. 2]:

4 Wochen vor der Blutentnahme:

- Spironolacton, Epleronon, Amilorid, Triamteren

2 Wochen vor der Blutentnahme:

- Beta-Blocker
- AT2-Antagonisten
- Schleifendiuretika

- Zentrale α -2 Rezeptor-Agonisten (Clonidin, α -Methyl-Dopa)
- ACE-Hemmer
- Renin Inhibitoren
- Calcium Antagonisten (DHP-Typ)

Eine alternative Medikation zur Therapie der Hypertonie während der Diagnostik steht zur Verfügung [Tab. 3].

PHA-Screening: Zielgruppen

Bei folgenden Patientengruppen wird ein PHA-Screening mit Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten (ARQ) empfohlen [1]:

- Hypertoniker mit einer spontanen oder durch Diuretika induzierten Hypokaliämie
- Hypertoniker mit einem Inzidentalom der Nebenniere
- Schwer einstellbare Hypertoniker mit einem Blutdruck von > 140/90 trotz Therapie mit drei oder mehr Antihypertensiva
- Hypertoniker mit einem Blutdruck von > 150/100 bei drei Messungen an drei unterschiedlichen Tagen
- Alle Hypertoniker bei denen Verwandte 1. Grades einen primären Hyperaldosteronismus hatten
- Hypertoniker < 40 J mit einem cerebrovaskulären Ereignis oder Hypertoniker mit einer positiven Familienanamnese für eine jugendliche Hypertonie
- Hypertoniker mit einem Blutdruck < 140/90 unter einer Therapie mit 4 oder mehr Antihypertensiva
- Hypertoniker mit einer Schlafapnoe

Vorgehensweise bei pathologischem Ausfall des PHA-Screenings

Diagnosesicherung

Nach positivem Screening muss die Diagnose PHA mit einem Bestätigungstest gesichert werden. Der, aufgrund der Durchführbarkeit (ambulant) und der Evaluation [15] primär empfohlene Bestätigungstest ist der Kochsalzbelastungstest: Dem Patienten werden in liegender Position zwischen 8 und 12 Uhr 2 Liter isotonische Kochsalzlösung infundiert (Kontraindikation: Herzinsuffizienz, Z. n. Myokardinfarkt; schwerer nicht eingestellter Hypertonus).

Jeweils um 8 Uhr und um 12 Uhr erfolgt eine Blutabnahme zur Bestimmung von Plasma-Aldosteron und Plasma-Renin.

Beim PHA kommt es zu keiner oder zu keiner deutlichen Suppression der erhöhten Aldosteron-Ausgangswerte. Der Kochsalzbelastungstest sollte unter der gleichen Medikation wie der Screeningtest durchgeführt werden [15]. Ein Aldosteronwert von > 10 ng/dl 4 h nach Kochsalzbelastung spricht für einen primären Hyperaldosteronismus. Der Graubereich liegt bei 5–10 ng/dl und erfordert ggf. die Durchführung eines Fludrocortisonsuppressionstests.

Ein Wert von < 5 ng/dl 4 h nach Kochsalzbelastung spricht gegen einen primären Hyperaldosteronismus.

Für die nicht klassische idiopathische Form des primären Hyperaldosteronismus mit Normokaliämie ist dagegen die diagnostische Sensitivität mit ca. 50 % weitaus geringer. Insofern muß gelten: Beim Kochsalzinfusionstest sind nur pathologische Werte im Sinne einer Bestätigung diagnostisch verwertbar. Dagegen sind unauffällige Testergebnisse nicht mit einem Ausschluss gleichzusetzen. Vielmehr sollte dann ebenfalls die Durchführung des Fludrocortisonsuppressionstests erwogen werden.

Der in der Literatur ebenfalls gut evaluierte Fludrocortison-Suppressionstest ist aufgrund der Notwendigkeit einer 5-tägigen stationären Aufnahme sehr aufwändig. Nur bei Kontraindikationen/ Undurchführbarkeit des Kochsalzbelastungstests ist alternativ die Bestimmung des Aldosteron-18-Glucuronids im 24-h-Sammel-urin unter oraler Kochsalzbelastung durchzuführen.

Empfohlen wird hierbei die zusätzliche Gabe von 3×2 g NaCl/Tag zusätzlich zur normalen Ernährung (ca. 9 g NaCl/Tag) über 3 Tage, so dass eine tägliche Natriumzufuhr von ca. 260 nmol/Tag resultiert. Da das Aldosteron-18-Glucuronid nur ca. 20 % der gesamten Aldosteronausscheidung widerspiegelt und keine aktuellen Evaluierungsstudien vorliegen, ist dieser Test weniger aussagekräftig als der Kochsalzbelastungstest [15]. Am 3. Tag der oralen Kochsalzbelastung muss das Aldosteron-18-Glucuronid im Normbereich und die Urinnatriumausscheidung zur Kontrolle der Kochsalzzufuhr > 200 mmol/24 h sein. Ausnahme: Liegt eine spontane Hypokaliämie im Zusammenhang mit der Hypertonie vor und der Aldosteron/Renin-Quotient zeigt ein Aldosteron von > 20 ng/dl (550 pmol/l) bei einem supprimierten Renin, so ist kein Bestätigungstest für die Diagnosesicherung des PHA erforderlich [1].

Klärung der Ätiologie bei gesicherter Diagnose

Bei gesicherter Diagnose eines PHA erfolgt die weitere ätiologische Abklärung durch biochemische (Nebennierenvenenkatheter mit Aldosteron- und Cortisolbestimmung) und bildgebende Verfahren (CT Nebenniere) [siehe dazu 1, 2, 3].

Die selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme sollte allerdings immer nur dann erfolgen, wenn eine operative Therapie angestrebt wird und der Patient auch dazu bereit wäre [1].

Charakteristisch für Patienten mit Aldosteron-produzierendem Adenom ist hierbei ein Gradient des Aldosteron-/Cortisol-Quotienten zur adenomtragenden Seite von mehr als 2:1 [1]. Andere Quellen sprechen von mehr als 3:1 [1]. Wird die Probengewinnung unter der Anwendung von Cosyntropin durchgeführt, so gelten andere Quotienten [1].

Bei Vorliegen eines Aldosteronproduzierenden Adenoms besteht die Therapie der Wahl in der (laparoskopischen) Adrenalectomie, alternativ ist eine langfristige Behandlung mit Spironolacton möglich.

Für Patienten mit bilateraler idiopathischer Hyperplasie bleibt nur die medikamentöse Therapie mit einem Mineralcorticoid Rezeptor Antagonist (z. B. Spironolacton) eventuell in Kombination mit ACE-Hemmern und Betablockern [1]. Wenn die Hypertoniepatienten bei denen ein PHA vorliegt bei Erstdiagnose jünger als 20 Jahre waren oder einen cerebralen Insult im Alter von unter 40 Jahren hatten oder eine positive Familienanamnese mit einem PHA bei Verwandten ersten Grades vorweisen können, sollte bei Ihnen eine genetische Untersuchung auf einen familiären Hyperaldosteronismus Typ 1 (FH-Typ 1) durchgeführt werden.

Bei sehr jungen Patienten (< 10 Jahre) mit PHA sollte auf die Keimbahnmutation KCNJ5 untersucht werden (familiärer Hyperaldosteronismus Typ 3).

Bei Patienten mit einem FH-Typ 1 sollten Glukocorticoide zur Senkung des ACTH gegeben werden [1].

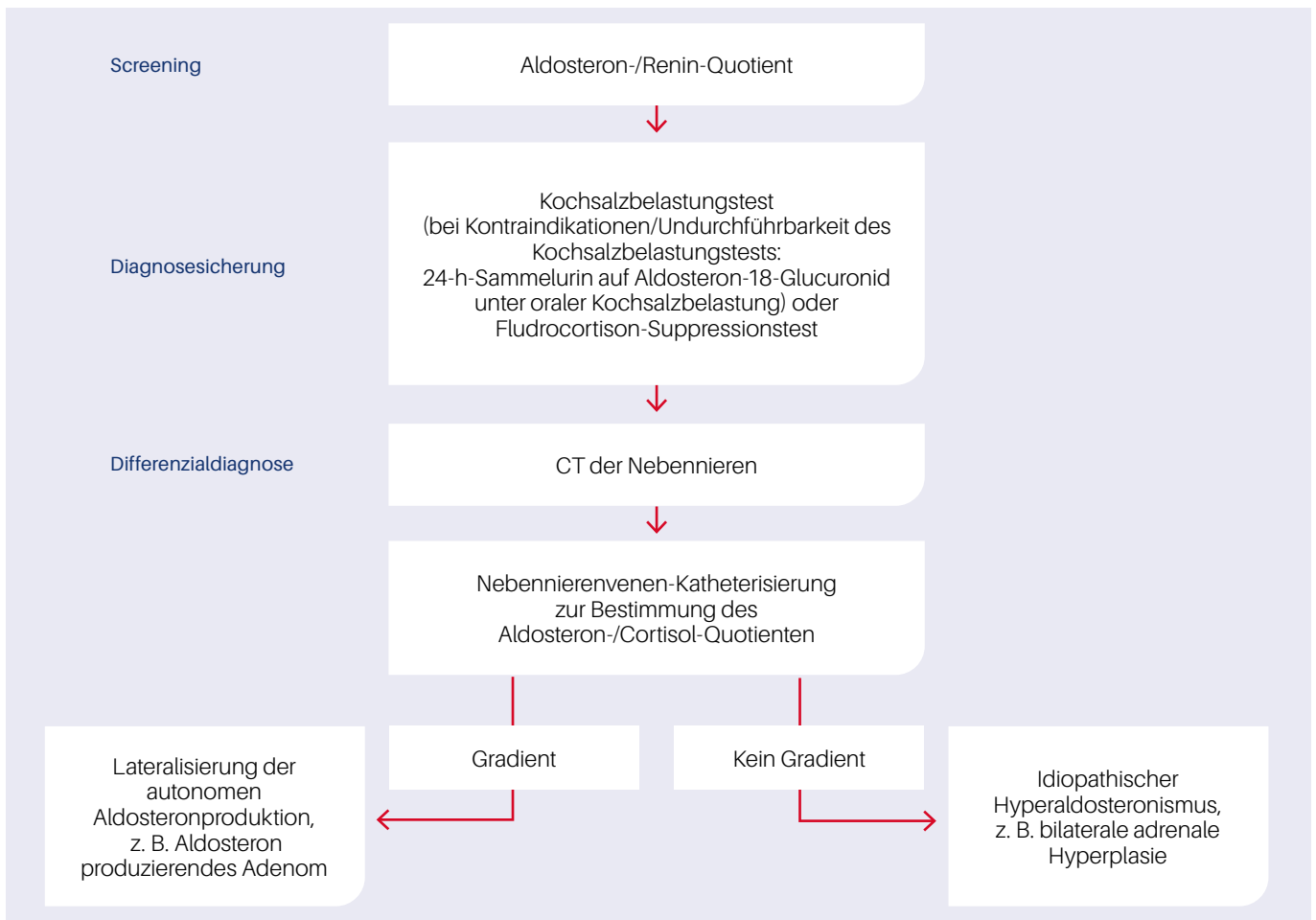


ABB. 2 Differenzialdiagnose und Abklärung des PHA [nach 1]

Vor einer operativen Therapie sollte zur Bestätigung der Diagnose immer eine selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme mit Bestimmung des Aldosteron-/Cortisol-Quotienten erfolgen. Die Bestimmung des Aldosteron-/Cortisol-Quotienten erfordert zunächst die Bestimmung des Selektivitätsindex (= Cortisolgradient Nebennierenvene zu Vena Cava inferior oder peripherer Vene) mit dem die korrekte Katheterlage in der NNV bei der Blutentnahme nachgewiesen wird. Erst wenn diese für beide Nebennierenvenenblutentnahmen nachgewiesen wurde, darf der Lateralisierungsindex gebildet werden mit dem über den Gradienten der Aldosteron-/Cortisol-Quotienten die Lateralisierung der Aldosteronsekretion nachgewiesen wird. Die selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme sollte allerdings immer nur dann erfolgen, wenn eine operative Therapie angestrebt wird und der Patient auch dazu bereit wäre.

Präanalytik und Probenentnahme zur Bestimmung des ARQ

- Creatininbestimmung, da eine eingeschränkte Nierenfunktion einen falsch positiven ARQ zur Folge haben kann.
- Da eine Hypokaliämie zu falsch negativen Befunden führt, muss diese vorher durch Kaliumsupplementation ausgeglichen werden [1]. Es sollte ein Kaliumwert von 4 mmol/l erreicht werden.
- Es sollte in der Zeit vor der Blutentnahme keine Natrium-Restriktion erfolgen (ausreichend Kochsalz = 9–15 g pro Tag, entspricht normaler Ernährung).
- Einige Antihypertensiva sollten einen gewissen Zeitraum vor der Blutentnahme abgesetzt werden [s. Tab. 2]. Eventuelle Alternativmedikation s. Tab. 3.
- Patient sollte sich vor der Blutentnahme mindestens 2 h in aufrechter Position (sitzend, stehend oder gehend) befunden haben.
- Blutentnahme bei aufrecht sitzender Stellung des Patienten morgens zwischen 8 und 10 Uhr nach 5–15-minütiger Ruhephase im Sitzen.
- Gewinnung von 1 ml EDTA-Plasma durch Zentrifugation des EDTA-Blutes.
- Überführung des EDTA-Plasmas in ein neues, mit Materialangabe („EDTA-Plasma“) und Patientendaten beschriftetes Röhrchen.
- Versendung gefroren auf Trockeneis.
- Falls nicht alle potenziell auf den ARQ Einfluss nehmenden Medikamente vor der Blutabnahme abgesetzt werden können, sollte die Blutentnahme trotzdem erfolgen und der ARQ unter Berücksichtigung der eventuellen Einflussfaktoren interpretiert werden. Z. B. kann bei Patienten mit einem schweren PHA oft der Mineralcorticoid-rezeptorantagonist (z. B. Spironolacton) nicht abgesetzt werden, weil sonst die Gesundheit des Patienten gefährdet ist. In diesem Fall kann z. B. der ARQ trotzdem interpretiert werden, solange das Renin supprimiert ist.
- Überweisungs-/Anforderungsschein mit dem Vermerk „Aldosteron/Renin-Quotient“ einsenden.

MEDIKAMENTENGRUPPE	EMPFOHLENE PAUSE
Erhöhung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch positive Ergebnisse):	
Beta-Rezeptor-Blocker	2 Wochen
Zentrale α -2 Rezeptor-Agonisten (z. B. Clonidin, α -Methyl-Dopa)	2 Wochen
Erniedrigung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch negative Ergebnisse):	
Schleifendiuretika	2 Wochen
ACE-Hemmer	2 Wochen
Kalziumantagonisten (DHP-Typ)	2 Wochen
Renin Inhibitoren	2 Wochen
Angiotensin-II-Antagonisten (Typ 1 Rezeptor) (z. B. Sartan)	2 Wochen
Spirolacton, Eplerenon, Drospirenon, Amilorid, Triamteren	mind. 4 Wochen
zusätzlich Kautabak und Lakritze 4 Wochen vorher vermeiden	

TAB. 2 Effekte von Antihypertensiva auf den Aldosteron/Renin Quotienten [1, 2, 17]

MEDIKAMENT	ÜBLICHE DOSIS	KOMMENTARE
Verapamil (langsame Freisetzung)	90–120 mg 2 x täglich	Allein oder mit anderen Medikamenten aus dieser Tabelle
Hydralazine	10–12.5 mg 2 x täglich, steigern, wenn nötig	Zur Verhinderung einer Reflertachykardie zuerst Verapamil (langsame Freisetzung) geben. Mit niedrigen Dosen beginnen, um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.
Prazosin	0,5–1 mg 2–3 x täglich, steigern, wenn nötig	
Doxazosin	1–2 mg 1 x täglich, steigern, wenn nötig	Auf Orthostasesyndrom monitoren
Terazosin	1–2 mg 1 x täglich, steigern, wenn nötig	

TAB. 3 Medikamente mit geringem Einfluss auf Plasma-Aldosteron-Spiegel [1]

Diese Medikamente können zur Therapie des Bluthochdrucks während der Diagnostik und des Bestätigungstestes sowie der Differenzialdiagnose eingesetzt werden.

Literatur

1. 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): 1889–1916 (2016)
2. Quinkler et al.: Primary Hyperaldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110: 263-271 (2002)
3. Reincke et al.: Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 184–190 (2003)
4. Young et al.: Minireview: Primary Aldosteronism – Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144: 2208–2213 (2003)
5. Sywak et al.: Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br. J. Surg.* 89: 1587–1593 (2002)
6. Mulatero et al.: Drug effects on aldosterone/ plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 40: 897–902 (2002)
7. Seifarth et al.: Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol.* 57: 457–465 (2002)
8. Seiler et al.: Prevalence of primary hyperaldosteronism in a university hypertension outpatient clinic: Is it underdiagnosed? *Experimental Clin Endocrinol Diabetol*, 110 (Suppl. 1): S84 (2002)
9. Perschel et al.: Plasma-Aldosteron (PAC) Plasma-Renin Concentration (PRC) in Healthy Volunteers, Abstract, präsentiert auf dem Symposium: ALDO 03 – International Symposium on Aldosteron/Celebrating 50 Years of Aldosteron/London, 28.-30. April (2003)
10. Trenkel et al.: Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110: 80–85 (2002)
11. Schirpenbach C. et al.: Primary aldosteronism: Diagnosis and differential diagnosis. *J Lab Med*; 8(2):135–143 (2004)
12. Perschel F. H. et al.: Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clinical Chemistry* 50:9: 1650–1655 (2004)
13. Tiu S.-C et al.: The Use of Aldosterone-Renin Ratio as a Diagnostic Test for Primary Hyperaldosteronism and Its Test Characteristics under Different Conditions of Blood Sampling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (1): 72–78 (2005)
14. Schwartz G. L. et al.: Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clinical Chemistry* 51:2 386–394 (2005)
15. Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M: Diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Med Klin (Munich)* 102: 16–21 (2007)
16. Mulatero P, Dluhy R G, Giacchetti G et al.: Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 16: 114–9 (2005)
17. Born-Frontsberg E, Quinkler M: Conn-Syndrom. *Der Internist* 1, 17–26 (2009)
18. Schirpenbach C et al.: Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. *D.Ä., Jg. 106, Heft 18*, 305–311 (2009)
19. Mosso L et al.: Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*; 42: 161–165 (2003)



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

