Therapierefraktäre arterielle Hypertonie?

Stephan Andreas Müller-Burri, Dominik Maurer
Kardiologie, Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli Zürich

Summary

Refractory hypertension?

A 44-year-old male patient was referred for investigation of long-standing refractory hypertension despite administration of up to three antihypertensives. At the time of evaluation blood pressure was 160/100 mm Hg, fundoscopy showed mild retinopathy, the potassium concentration was 3.8 mmol/L and left ventricular hypertrophy was demonstrated by echocardiography. Tests for coarctation of the aorta, primary renal disease, renal artery stenosis, phaeochromocytoma, Cushing's syndrome and thyroid dysfunction were negative. In contrast, the plasma aldosterone-to-renin ratio (ARR) was elevated and the final diagnosis of primary aldosteronism was based on insufficient suppression of aldosterone secretion after sodium loading. Computed tomography showed a small adenoma of the right adrenal gland. After addition of spironolactone to the antihypertensive therapy, the patient's blood pressure fell to normal values.

In combination with an elevated aldosterone concentration, ARR is a valid screening test for mineralocorticoid hypersecretion in hypertensive patients. Radiological imaging does not sufficiently differentiate between aldosterone-producing adenoma, hormonally inactive incidentaloma and bilateral adrenal hyperplasia. Adrenalectomy cures hypertension in only 33% of patients with aldosterone-producing adenoma. Drug therapy is a valid option for control of blood pressure and serum potassium concentration, even in cases of aldosterone-producing adenoma. It is therefore reasonable to add spironolactone to antihypertensive medication in patients with hypertension and elevated ARR without further investigations.

Fall

Ein 44jähriger sportlicher Handwerker wurde zur Abklärung einer schwierig einstellbaren arteriellen Hypertonie zugewiesen. In der Familie litt noch ein Bruder an einer arteriellen Hypertonie. Der Patient hatte keine relevanten Vorerkrankungen und betrieb einen geringen Nikotinabusus. Ein Alkoholabusus und Complianceprobleme lagen nicht vor.

Die arterielle Hypertonie bestand seit fünf Jahren und wurde nach einer hypertensiven Entgleisung vor vier Jahren erstmals mit Nifedipin behandelt. Als sich elf Monate später in einer 24-h-Blutdruckmessung ein ungenügender Therapieeffekt gezeigt hatte, wurde die Behandlung auf einen ACE-Hemmer (zuerst Zofenipril, später Ramipril) umgestellt. Trotzdem persistierten die hypertensiven Blutdruckwerte, weshalb nach duplexsonographischem Ausschluss einer Nierenarterienstenose die medikamentöse Therapie schrittweise intensiviert wurde (Carvedilol + Valsartan + Hydrochlorothiazid). Unter dieser Therapie traten sechs Monate vor der Zuweisung drei hypertensive Entgleisungen mit Blutdruckwerten um 200/100 mm Hg auf, die jeweils auf einer Notfallstation behandelt werden mussten. Nachdem sich echokardiographisch eine linksventrikuläre Hypertrophie gezeigt hatte und die Katecholamine sowie deren Abbauprodukte im 24-h-Urin normal gewesen waren, wurde die medikamentöse Therapie wieder auf Nifedipin umgestellt.

Die klinische Untersuchung des Patienten ergab ein normales Körpergewicht (BMI 24,5 kg/m^2), einen Blutdruck von 160/100 mm Hg an beiden Armen und einen systolischen Blutdruck von 175 mm Hg an den Unterschenkeln. Zudem zeigten sich ein hebender Herzspitzenstoss sowie mässige hypertensive Veränderungen in der Fundoskopie. Das Blutbild, die Serumelektrolyte (Na 141 mmol/L, K 3,8 mmol/L) und die Nierenfunktion (Kreatinin 68 µmol/L, Kreatinin-Clearance 183 mL/min, Mikroalbumin 14 mg/24 h) waren normal. Auch konnten eine Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH, fT3, fT4), ein Cushing-Syndrom (nüchtern Kortisol, Dexamethason-Hemmtest) und ein Phäochromozytom (Katecholamine im 24-h-Urin) ausgeschlossen werden. Einzig die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (plasma aldosterone to renin ratio, ARR) fiel bei einer erhöhten Aldosteronkonzentration von 259 ng/L (29–162) und einer leicht verminderten Reninkonzentration von 4,5 mU/L (5–47) mit 58 ng/mU (<20) in den pathologischen Bereich.

Um die Verdachtsdiagnose des primären Hyperaldosteronismus zu bestätigen, wurden unter hochdosierter, peroraler Kaliumsubstitution (60 mmol/d) zwei Suppressionstests durchgeführt [1]. Dabei fiel die Aldosteronkonzentration im Blut nach einer Infusion von 2000 mL 0,9% NaCl über 4 h nur auf 132 ng/L und nicht unter den Grenzwert von 100 ng/L. Ebenso war die Aldosteronmenge im 24-h-Urin nach einer dreitägigen Salzzufuhr von täglich 6 g NaCl mit 1,9 nmol/24 h (0,2–1,3) zu hoch. Die Computertomographie zeigte einen 1 × 1,2 cm grossen, hypodensen Tumor, der kranial der rechten Nebenniere lokalisiert war. Die Grösse der beiden Nebennieren war normal (Abb. 1 📷). Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose eines Conn-Syndroms als Folge eines Nebennierenadenoms rechts gestellt.

Nach Ergänzung der bestehenden antihypertensiven Therapie mit Nifedipin durch den Aldosteronantagonisten Spironolactone sank der Blutdruck innerhalb eines Monats von 185/105 mm

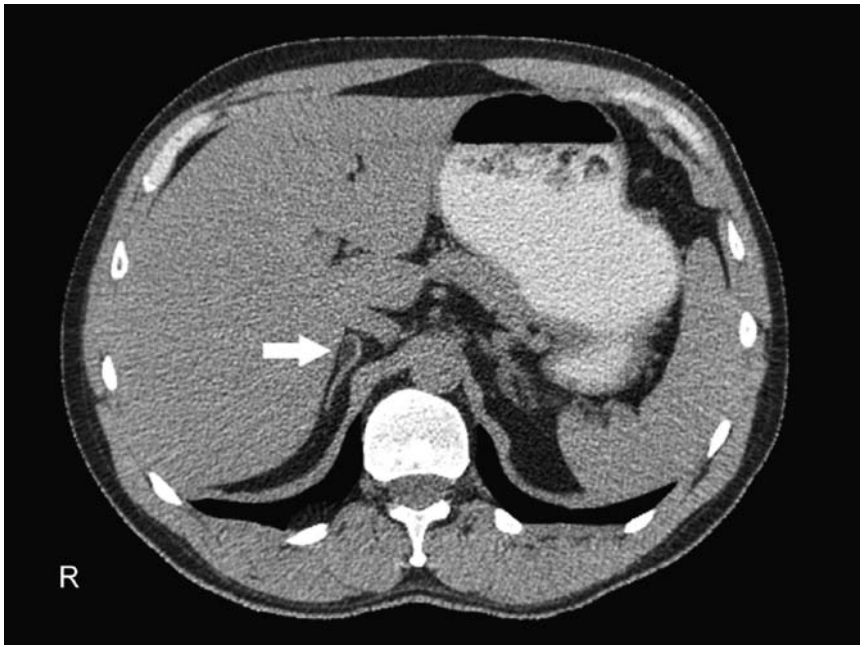

Abbildung 1
Die Computertomographie ohne intravenöses Kontrastmittel zeigt kranial der rechten Nebenniere einen 1 × 1,2 cm grossen, hypodensen Tumor (Pfeil).

Hg auf 135/80 mm Hg. Gleichzeitig konnte ein Anstieg des Kaliums von 3,5 mmol/L auf 4,0 mmol/L beobachtet werden. Auf weitere Abklärungen und eine Adrenalektomie wurde deshalb verzichtet.

Kommentar

Seit der Einführung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARR) als Screeningparameter wird die Häufigkeit des primären Hyperaldosteronismus als Ursache für eine arterielle Hypertonie nicht mehr mit <1%, sondern mit 2,7–32% angegeben [1, 2]. Zudem bestätigte sich die Beobachtung von Conn, dass mehr als 20% der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und dadurch verursachter arterieller Hypertonie ein normales Kalium haben.
Für die Bestimmung und Interpretation der ARR muss folgendes beachtet werden: (1) Die Blutentnahme darf frühestens drei Wochen nach Absetzen aller Medikamente erfolgen. Das Blut muss am Morgen – und nachdem der Patient mindestens 30 min gelegen hat – entnommen und sofort über eine ununterbrochene Kühlkette ins Labor gebracht werden [1]. (2) Die Normwerte für Aldosteron und Renin sind abhängig vom verwendeten Test. Daher bewegt sich die Grenze für eine pathologisch erhöhte ARR in einem weiten Bereich, weshalb die Beurteilung in Zusammenarbeit mit dem Labor erfolgen muss [2]. (3) Die ARR kann auch durch eine tiefe Reninkonzentration erhöht sein, wie sie bei älteren und schwarzen Patienten oder bei arterieller Hypertonie vorkommt. Darum kann eine pathologische ARR nur dann als Hinweis auf einen primären Hyperaldosteronismus interpretiert werden, wenn gleichzeitig die Aldosteronkonzentration im Blut erhöht ist [2]. (4) Schliesslich muss, da eine erhöhte ARR auch unter verschiedenen Antihypertensiva, bei hoher Salzzufuhr sowie bei chronischer Niereninsuffizienz mit Hyperkaliämie auftreten kann [2], die Diagnose durch eine inadäquate, nichtsupprimierbare Aldosteronsekretion unter Volumen- und Salzzufuhr bestätigt werden [1].
Als Ursache für einen primären Hyperaldosteronismus findet sich bei zwei Dritteln der Fälle ein kleines (0,5–2,0 cm), solitäres, aldosteronproduzierendes Adenom der Nebennieren. Bei einem Drittel der Patienten liegt eine bilaterale Hyperplasie der Nebennieren vor, und nur in weniger als 2% der Fälle ist die Ursache ein sogenannter glukokortikoidsuppressibler Hyperaldosteronismus oder ein Nebennierenkarzinom [3].
Trotz immer besserer Auflösung von Computer- und Magnetresonanztomographie kann radiologisch nicht mit ausreichender Spezifität zwischen einem aldosteronproduzierenden Adenom, einem hormonell inaktiven Tumor (Inzidentalom) und einer nodulären Hyperplasie der Nebennieren unterschieden werden. Vor einer Adrenalektomie sind darum weitere, invasive Abklärungen (venöses Sampling aus den Nebennierenvenen) notwendig [1, 2]. Dies um so mehr, als auch nach Adrenalektomie nur gerade bei 33% der Patienten der Blutdruck ohne Medikamente unter 140/90 mm Hg zurückgeht [4]. Andrerseits können Hypokaliämie und arterielle Hypertonie, die durch ein aldosteronproduzierendes Adenom verursacht werden, mit gutem Erfolg mit dem Aldosteronantagonisten Spironolactone behandelt werden [5].

Schlussfolgerung

Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass der primäre Hyperaldosteronismus die häufigste Ursache für eine sekundäre arterielle Hypertonie ist, sollten nur Patienten mit einer Hypertonie und ungeklärter Hypokaliämie oder mit Blutdruckwerten, die trotz Dreierkombination nur unbefriedigend eingestellt werden können, diesbezüglich weiter abgeklärt werden [2]. Damit ein Screening mittels Aldosteron-Renin-Quotienten (ARR) möglich ist, muss die medikamentöse Therapie zuvor während drei Wochen pausiert und eine allfällige Hypokaliämie, durch welche die Aldosteronsekretion supprimiert wird, korrigiert werden. Radiologisch kann nicht zwischen aldosteronproduzierendem Adenom, Inzidentalom und bilateraler Hyperplasie der Nebennieren unterschieden werden [1, 2]. Nur gerade ein Drittel der Patienten mit einem Adenom sind nach Adrenalektomie von ihrer arteriellen Hy-

pertonie geheilt [4]. Die medikamentöse Therapie mit Spironolactone stellt auch bei einem Adenom eine effektive Alternative zur Chirurgie dar [5]. Aus diesen Gründen ist es rational, die arterielle Hypertonie bei Patienten mit einer erhöhten ARR direkt mit Spironolactone zu behandeln, ohne den Verdacht auf eine Mineralokortikoidhypersekretion vorher durch einen komplizierten Volumen- und Salzsuppressionstest zu bestätigen.

Korrespondenz:
Dr. med.
Stephan Andreas Müller-Burri
Kardiologie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
Tel. 044 466 13 11
andreas.mueller@triemli.stzh.ch

Literatur

1 Ganguly A. Primary aldosteronism. N Engl J Med. 1998;339: 1828–34.
2 Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. Lancet 2001;357:953–4.
3 Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1999; 353:1341–7.
4 Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Intern Med. 2001;135:258–61.
5 Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. Ann Intern Med. 1999; 131:105–8.