

## ORIGINALARBEIT

# Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Ergebnisse des deutschen Conn-Registers: 555 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

Caroline Schirpenbach, Felix Segmiller, Sven Diederich, Stefanie Hahner, Reinhard Lorenz, Lars C. Rump, Jochen Seufert, Marcus Quinkler, Martin Bidlingmaier, Felix Beuschlein, Stephan Endres, Martin Reincke

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Der primäre Hyperaldosteronismus (Synonym: Conn-Syndrom) wird zunehmend häufiger diagnostiziert. Bis zu 12 % aller Hypertoniker weisen die charakteristische Laborkonstellation des Conn-Syndroms auf. Diagnostik und Therapie des Conn-Syndroms sind bisher wenig standardisiert.

**Methoden:** Die Daten von 555 Patienten mit Conn-Syndrom, die an fünf Zentren zwischen 1990 und 2006 behandelt worden sind (327 Männer, 228 Frauen, mittleres Alter  $55 \pm 13$  Jahre), wurden hinsichtlich einer Zentren-spezifischen Diagnostik und Therapie retrospektiv ausgewertet.

**Ergebnisse:** 353 (63 %) Patienten wiesen die hypokaliämische Variante des primären Hyperaldosteronismus auf, 202 Patienten hatten nie eine dokumentierte Hypokaliämie. Zwischen den Zentren bestanden deutliche Unterschiede im Phänotyp, der endokrinen Funktionsdiagnostik und den bildgebenden Diagnoseverfahren inklusive der selektiven Nebennierenblutentnahme. Die Rate adrenaletomierter Patienten variierte von 15 bis 46 %.

**Schlussfolgerungen:** Die Daten belegen eine unerwartete Heterogenität in der Behandlung von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. Sie weisen darauf hin, dass es notwendig ist, die Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus durch nationale und internationale Behandlungsempfehlungen zu standardisieren.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(18): 305–11  
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0305

**Schlüsselwörter:** Hyperaldosteronismus, Hypertonie, Hypokaliämie, Conn-Syndrom, Aldosteron

Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München: Dr. med. Schirpenbach, Segmiller, Dr. med. Bidlingmaier, Prof. Dr. med. Beuschlein, Dr. med. Endres, Prof. Dr. med. Reincke

Endokrinologikum, Berlin: PD Dr. med. Diederich

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Julius-Maximilians-Universität Würzburg: Dr. med. Hahner

Institut für Kreislaufprophylaxe, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München: Prof. Dr. med. Lorenz

Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: Prof. Dr. med. Rump

Medizinische Klinik, Abteilung Innere Medizin II, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Prof. Dr. med. Seufert

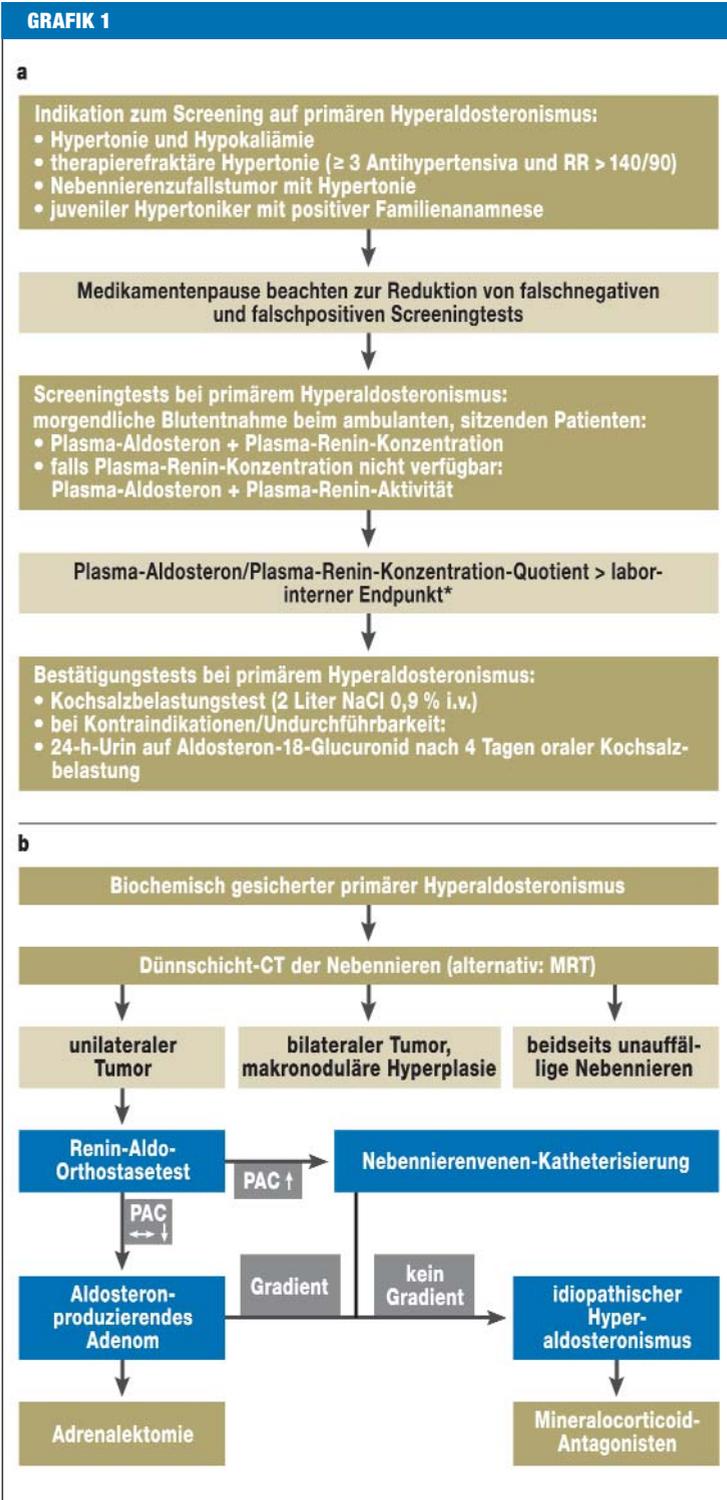
Klinische Endokrinologie, Charité Berlin, Campus Mitte, Berlin: PD Dr. med. Quinkler

Der primäre Hyperaldosteronismus wird mittlerweile als häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie angesehen und betrifft neueren Studien zufolge 5 bis 12 % der Hypertoniker (1–4). Mehr als ein Drittel der europäischen Bevölkerung leidet an einer arteriellen Hypertonie (5), sodass etwa 1,5 bis 3,5 % der Bevölkerung von der Erkrankung betroffen sind. Dies entspricht in Deutschland bei vorsichtiger Schätzung etwa 1,2 Millionen Menschen.

Aldosteron wird ein wesentlicher Einfluss bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zugeschrieben (6, 7). Bei Patienten, die von einem primären Hyperaldosteronismus betroffen sind, besteht eine höhere kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität als bei essenziellen Hypertonikern mit vergleichbaren Blutdruckwerten (6, 8).

Dass die Diagnose dieses ehemals als Rarität angesehenen Krankheitsbildes zunehmend häufiger gestellt wird, liegt vor allem daran, dass das normokaliämische Conn-Syndrom mittlerweile als eigene Krankheitsentität anerkannt wird. Es tritt deutlich häufiger auf als das „klassische“ Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus mit Hypertonie, Hypokaliämie und Alkalose (9). Bei etwa zwei Drittel der Patienten besteht eine bilaterale Nebennierenhyperplasie, die eine lebenslange medikamentöse Behandlung mit einem Mineralocorticoid-Antagonisten erfordert. Ein Drittel der Fälle beruht auf einem Aldosteron-produzierenden Adenom, das eine Adrenaletomie erforderlich macht.

Die zur Abklärung eines primären Hyperaldosteronismus notwendige Diagnostik wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben (2, 10–14). In *Grafik 1 a und b* ist das für den deutschsprachigen Raum 2007 empfohlene Vorgehen bei primärem Hyperaldosteronismus dargestellt (10). Bei Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus wird zunächst der Aldosteron-/Renin-Quotient bestimmt (*Grafik 1a*). Zu beachten ist, dass zahlreiche Antihypertensiva den Aldosteron-/Renin-Quotienten beeinflussen und zu falschen Ergebnissen führen können. Daher sollten Antihypertensiva, die den Aldosteron-/Renin-Quotienten deutlich beeinflussen, vor dem Screening möglichst pausiert und auf Präparate mit geringerem Einfluss umgestellt werden, wenn dies im Hinblick auf die Blutdruckwerte vertretbar ist (10, 11).



Empfohlenes diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus (nach 10)

- a) Screening und Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus (nach 10). Da die Plasma-Renin-Konzentration (PRC) inzwischen in den meisten kommerziellen Labors angeboten wird und in der Präanalytik einfacher ist (keine Eiskühlung bis zum Zentrifugieren im Labor), ist sie der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vorzuziehen. \*Da sowohl für PRC als auch für Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC) verschiedene Assays mit relativ stark variierenden Normwerten bestehen, ist hier unbedingt auf die spezifischen Angaben zu achten (16, 21). Umrechnungsfaktoren: PAC:  $[ng/L] \times 2,775 = [pmol/L]$ ; PRC  $[ng/L] \times 1,66 = [mU/L]$ .
- b) Differenzialdiagnose und Therapie des primären Hyperaldosteronismus. PAC, Plasma-Aldosteron-Konzentration

Bei wiederholt pathologischem Ergebnis im Screeningtest muss obligat ein Bestätigungstest die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus sichern. Hierzu wird am häufigsten der Kochsalzbelastungstest zum Nachweis einer fehlenden Aldosteron-Suppression eingesetzt; seltener der zeitaufwändigere Fludrocortison-Suppressionstest – der als Goldstandard gilt –, oder der Captopriltest (2, 11). Der Lasix-Renin-Test weist eine geringe Sensitivität und Spezifität auf und wird daher nicht mehr empfohlen.

Nach Diagnosesicherung ist eine Untersuchung der Nebennieren mittels bildgebendem Verfahren erforderlich (Grafik 1b). Dabei ist die Aussagekraft der Magnetresonanztomografie (MRT) beziehungsweise der Computertomografie (CT) insbesondere bei über 40-jährigen Patienten eingeschränkt: Einerseits werden mit zunehmendem Lebensalter vermehrt endokrin-inaktive Nebennierenraumforderungen nachgewiesen, andererseits können Conn-Adenome sehr klein sein ( $< 5$  mm) und sich damit einem bildgebenden Nachweis entziehen.

Als Funktionstest in der Subdifferenzierung zwischen Aldosteron-produzierendem Adenom und bilateraler Nebennierenhyperplasie wird zudem der Orthostatetest eingesetzt: Bei Abfall des Aldosterons im Orthostatetest sowie bei Nachweis einer umschriebenen Nebennierenraumforderung in der Bildgebung kann von einem Aldosteron-produzierenden Adenom ausgegangen werden. Bei inkongruenten Befunden von Funktionsdiagnostik und Bildgebung – in mehr als 80 % der Fälle – sollte eine Nebennierenvenenkatheterisierung durchgeführt werden, die als Goldstandard in der Differenzialdiagnostik der verschiedenen Subtypen gilt (12, 14, 15, 16).

Die Häufigkeit des primären Hyperaldosteronismus sowie das erhöhte Risiko kardialer, vaskulärer und metabolischer Komplikationen unterstreichen die Bedeutung einer einfachen, allgemein verfügbaren und präzisen Diagnostik, um betroffene Patienten identifizieren und adäquat behandeln zu können. Um Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus in Deutschland zu evaluieren sowie Komorbiditäten und Verlauf der Erkrankung zu erfassen, wurde 2006 das Deutsche Conn-Register gegründet. Der vorliegenden retrospektiven Auswertung liegen Daten von 555 Patienten zugrunde, die seit 1990 in den beteiligten Zentren behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es, an einer repräsentativen Stichprobe zu untersuchen, nach welchen Kriterien und mit welchen biochemischen und bildgebenden Verfahren Patienten mit Conn-Syndrom in Deutschland diagnostiziert und klassifiziert werden.

**Struktur, Methodik und Patientencharakteristika des Conn-Registers**

Das Deutsche Conn-Register ([www.conn-register.de](http://www.conn-register.de)) wurde im März 2006 auf Initiative der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) sowie des Deutschen Nebennierennetzwerkes GANIMED (German Adrenal Network: Improving Medical research and Education) in München gegründet. Die Datenbank des

TABELLE 1

Patientencharakteristika nach Zentrum (Stand: August 2007)

Zentrum	Zeitpunkt der Einrichtung elektronischer Patientenarchive	Zentrumspezifische Diagnosekriterien für das Vorliegen eines Conn-Syndroms	Zahl der Patienten	Anteil hypokaliämischer Patienten <sup>*2</sup>	Blutdruck <sup>*1</sup> (mm Hg) (MW ± SD)	Anzahl Antihypertensiva <sup>*1</sup>	Anzahl und Prozentsatz adrenaletomierter Patienten an der Zentrumskohorte
Ruhr-Universität Bochum	1999	1+2+3, 1+5/6	61	62 %	165 ± 92	3,9 ± 1,9	22 (36 %)
Charité Berlin	1994	1+2+3, 2+3+5/6	53	72 %	157 ± 93	2,8 ± 1,9	23 (44 %)
Universitätsklinikum Freiburg	1998	1+2+3, 1+5/6	79	69 %	168 ± 100	2,4 ± 1,5	21 (27 %)
Klinikum der LMU München	1994	1+2, 1+3, 1+2+5/6	294	56 %	169 ± 99	2,5 ± 1,7	45 (15 %)
Universitätsklinikum Würzburg	1999	1+2+3	68	84 %	171 ± 101	3,1 ± 2,1	31 (46 %)

<sup>\*1</sup> bei Erstuntersuchung;

<sup>\*2</sup> definiert als dokumentierte Hypokaliämie (Kalium < 3,5 mmol/L), die nicht unter Diuretikagabe aufgetreten ist oder Notwendigkeit der Kaliumsubstitution; 1, pathologischer Aldosteron-/Renin-Quotient; 2, Serum-Aldosteron > mittlerer Normbereich; 3, pathologischer Bestätigungstest (Kochsalzbelastungstest, Lasix-Renin-Test, Fludrocortisonstest); 4, histologischer Befund eines Adenoms nach Adrenaletomie; 5, Blutdruckabfall nach Adrenaletomie; 6, Blutdruckabfall unter Behandlung mit einem Mineralocorticoidantagonisten  
MW, Mittelwert; SD Standardabweichung

Conn-Registers erfasst retrospektiv und prospektiv alle Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, die in den teilnehmenden Zentren ab 1990 behandelt wurden. Einziges Einschlusskriterium ist das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus. Ausschlusskriterium sind andere sekundäre Hypertonieursachen.

Neun Zentren sind derzeit am Conn-Register beteiligt:

- Charité Berlin
- Endokrinologikum Berlin
- Ruhr-Universität Bochum
- Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (Medizinische Klinik Innenstadt und Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten)
- Universitätsklinikum Freiburg
- Universitätsklinikum Würzburg (alle 2006)
- Universitätsklinikum Mainz (2007)
- Universitätsklinikum Düsseldorf (2007)
- Universitätsklinikum Dresden (2008).

Von den erstgenannten fünf Institutionen lagen 2007 640 Datensätze vor. Bei den übrigen Zentren wurde mit der Rekrutierungsphase erst später begonnen, sodass zum Zeitpunkt der vorliegenden Auswertung keine validierten Datensätze vorhanden waren. In der hier beschriebenen retrospektiven Auswertung wurden die Patienten berücksichtigt, die bis zum Stichtag 30. 6. 2006 an einem der Zentren behandelt worden waren.

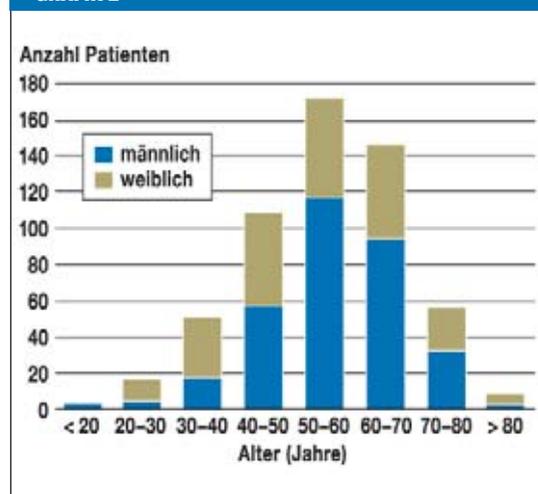
Die mit der Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus therapierten Patienten wurden durch elektronische Suche in Datenbanken (Archive von Arztbriefen, Radiologiebefunden, Nuklearmedizin) und mittels Durchsicht der Krankenblattarchive identifiziert. Die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus wurde

anhand der typischen Laborkonstellation eines erhöhten Aldosteron-/Renin-Quotienten und weiteren Kriterien wie Funktionstests und dem Ansprechen auf Therapie gestellt. Diese Parameter waren jeweils zentrumspezifisch und wurden nicht vereinheitlicht (Tabelle 1).

Aus den Krankenakten wurden zurückgehend bis 1990 für das Register relevante Daten in pseudonymisierter Form in einer Access-Datenbank erfasst. Diese beinhalteten

- Angaben zum Patienten
- klinische und laborchemische Parameter
- Komorbiditäten
- diagnostische und therapeutische Verfahren, die für den primären Hyperaldosteronismus relevant sind.

GRAFIK 2



Alters- und Geschlechtsverteilung der im Conn-Register erfassten Patienten

**TABELLE 2**

**Basisdaten der im Conn-Register erfassten Patienten (Stand: August 2007)**

Basisdaten	
Zahl Patienten gesamt	555
Zahl männlicher Patienten	327 (59 %)
mittleres Alter (Jahre; Mittelwert ± SD)	55 ± 13
RR systolisch* <sup>1</sup> (mm Hg; Mittelwert ± SD)	167 ± 29
RR diastolisch* <sup>1</sup> (mm Hg; Mittelwert ± SD)	98 ± 18
Zahl hypokaliämischer Patienten* <sup>2</sup>	353 (64 %)
Dauer der Hypertonie* <sup>1</sup> (Jahre; Mittelwert ± SD)	12 ± 10
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; Mittelwert ± SD)	28 ± 5

\*<sup>1</sup> bei Erstuntersuchung; \*<sup>2</sup> definiert als dokumentierte Hypokaliämie (Kalium < 3,5 mmol/L), die nicht unter Diuretikagabe aufgetreten ist, oder Notwendigkeit der Kaliumsubstitution

Die Daten wurden über eine einheitliche elektronische Dateneingabemaske durch geschulte Mitarbeiter erfasst. Mehrfachnennungen wurden durch Abgleich der jeweiligen Stammdaten ausgeschlossen. Aufgrund unvollständiger Dokumentation oder unplausibler Angaben wurden 85 Datensätze nicht einbezogen. Die Daten wurden mittels der R-Version-2.5.1-Software analysiert.

**Ergebnisse**

Bis zum Zeitpunkt der Auswertung waren im Conn-Register retrospektiv die Daten von 555 Patienten erfasst worden (Stand: August 2007). Die *Grafik 2* zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Pati-

enten. Das mittlere Alter betrug 55 ± 13 Jahre (Mittelwert ± Standardabweichung [SD], Spannweite 17 bis 89 Jahre). 59 % der Patienten (327/555) waren Männer, 41 % (228/555) Frauen (*Tabelle 2*). Die bei der initialen Untersuchung der Patienten erhobenen Blutdruckwerte unter Berücksichtigung von Mehrfachmessungen lagen – unter Berücksichtigung von Mehrfachmessungen – bei 167 ± 29 mm Hg systolisch und 98 ± 18 mm Hg diastolisch (Mittelwert ± SD).

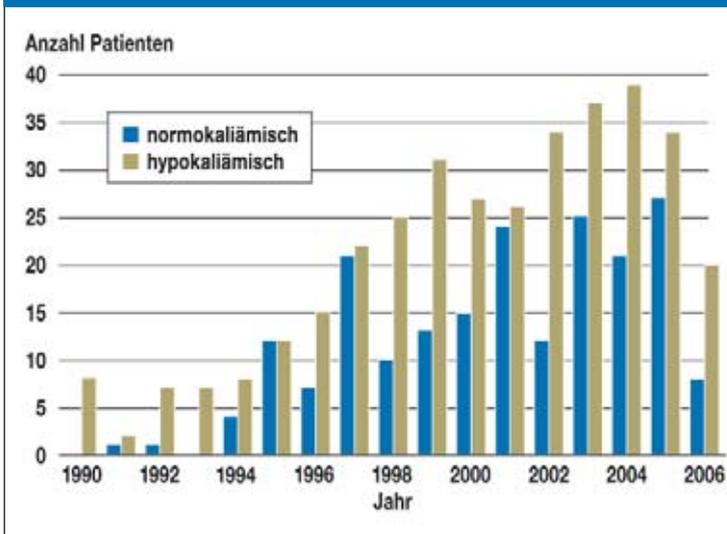
353 Patienten (64 %) zeigten einen hypokaliämischen Krankheitsverlauf, definiert als dokumentierte Hypokaliämie (Kalium < 3,5 mmol/L) in Abwesenheit einer diuretischen Therapie und/oder erforderliche Kaliumsubstitution. Das Vorkommen von Hypokaliämie war altersunabhängig. Bei Männern wurde häufiger ein hypokaliämischer Krankheitsverlauf beobachtet als bei Frauen (67 % versus 59 %). Der Anteil hypokaliämischer Patienten differierte zwischen den einzelnen Zentren: in München hatten 56 % der behandelten Patienten einen hypokaliämischen Krankheitsverlauf, in Würzburg lag der Anteil bei 85 % (*Tabelle 1*). Der Anteil hypokaliämischer Patienten korrelierte mit dem Anteil der adrenaletomierten Patienten: Zwischen 15 % (München) und 46 % (Würzburg) der Patienten wurden operiert (*Tabelle 1*). Bei normo- und hypokaliämischen Patienten zeigten sich allenfalls geringfügige Unterschiede in Bezug auf Blutdruckwerte und Zahl der Antihypertensiva (systolisch 167 ± 30 mm Hg versus 169 ± 31 mm Hg, diastolisch 98 ± 17 mm Hg versus 99 ± 18 mm Hg, mittlere Anzahl Antihypertensiva 2,2 versus 2,5).

Ab 1999 verfügten alle Zentren über elektronische Datenbanken, die eine entsprechend vollständige Erfassung der Fälle von primärem Hyperaldosteronismus ermöglichten. Die jährliche Zahl an Patienten, die aufgrund eines primären Hyperaldosteronismus in den verschiedenen Zentren erstmals behandelt wurden, stieg ab diesem Zeitraum geringfügig an, wobei der Anteil normokaliämischer Patienten gleich blieb (*Grafik 3*).

Die Wahl der eingesetzten Funktionstests zur Diagnosesicherung und zur Differenzialdiagnose, sowie der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen ein Test durchgeführt wurde, differierte deutlich zwischen den Zentren (*Grafik 4*): Am häufigsten wurde der Lasix-Renin-Test durchgeführt (32 % aller Patienten), wobei sich die Anwendung auf zwei Zentren beschränkte.

Der Kochsalzbelastungstest – als klassischer Suppressionstest zur Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus – wurde an allen Zentren durchgeführt (bei insgesamt 25 % der Patienten); der Anteil der untersuchten Patienten lag an den einzelnen Zentren zwischen 13 % und 56 %. Weitere Tests zur Bestätigung der Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus (Fludrocortison-Suppressionstest, Captopril-Test), wurden nur bei 1 % aller im Register erfassten Patienten angewendet.

**GRAFIK 3**



Zahl der pro Jahr erstmals an den Zentren behandelten Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. 7 bereits vor 1990 erfasste Patienten wurden unter das Jahr 1990 subsumiert.

Die Art und Zahl der insgesamt durchgeführten bildgebenden Verfahren sowie des Nebennierenvenenkatheters sind in *Grafik 5* dargestellt. Bei 55 % aller Patienten wurde eine Computertomografie der Nebennieren vorgenommen, bei 33 % eine Kernspintomografie. Bei 32 % der Patienten wurde selektiv Nebennierenvenenblut entnommen, wobei diese Untersuchung in der Häufigkeit ihrer Anwendung zwischen den einzelnen Zentren die größten Unterschiede aufwies (19 bis 84 %).

### Diskussion

Die klassische Konstellation einer spontanen Hypokaliämie bei einem hypertensiven Patienten führt zur Verdachtsdiagnose eines Conn-Syndroms. Dabei erfolgen die Abklärung der Erkrankung und die Betreuung dieser Patienten meist an einer spezialisierten Einrichtung. Hauptgründe hierfür sind

- die komplizierte biochemische Diagnosesicherung
- die aufwändige Differenzialdiagnostik
- die hochspezialisierte laparoskopische Adrenalektomie beim Conn-Adenom, die nur in Zentren durchgeführt wird.

Obwohl entsprechende Daten zur Versorgungsforschung fehlen, dürfte nur ein sehr geringer Anteil der Patienten außerhalb von Universitätsambulanzen oder endokrinologischen Fachpraxen behandelt werden. Daher können die am Conn-Register teilnehmenden Zentren als repräsentativ für die Versorgung von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus angesehen werden.

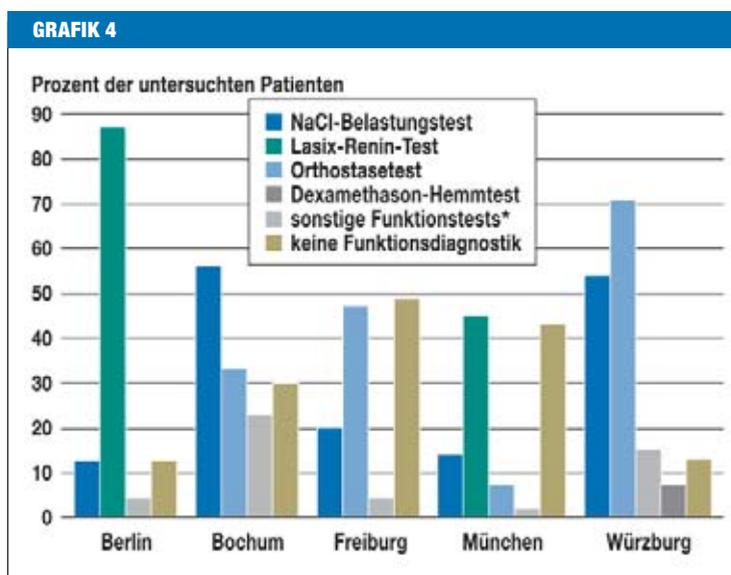
Limitierende Faktoren der vorliegenden Untersuchung sind

- die retrospektive Datenerhebung
- die nicht vollständige Erfassung aller betroffenen Patienten vor 1999
- die unterschiedlichen Diagnosekriterien in den teilnehmenden Zentren (*Tabelle 1*).

Hervorzuheben sind als Stärken, dass es erstmals gelungen ist, die Daten von unterschiedlichen Zentren in einem einheitlichen Register unter Nutzung einer zentralen Datenbank zu analysieren und hierbei auf eine sehr hohe Patientenzahl zurückzugreifen.

Bedingt durch eine veränderte Screeningstrategie ist heute im internationalen Schrifttum der überwiegende Anteil der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus normokaliämisch (4, 9, 17). Zwei Veränderungen waren hierfür maßgeblich:

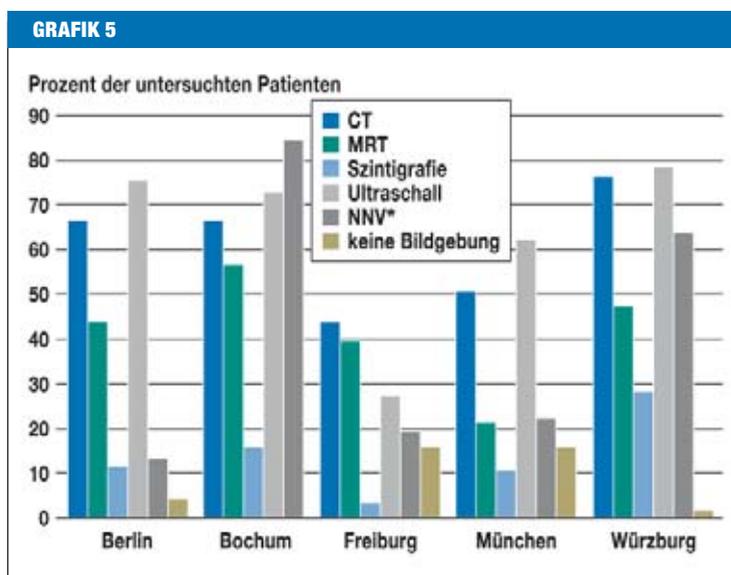
- die Verwendung des Aldosteron-/Renin-Quotienten, der im Vergleich zum klassischen biochemischen Kriterium eines supprimierten Renins bei erhöhtem Plasma-Aldosteron sensitiver ist
- die Ausdehnung des Screenings von ausschließlich hypokaliämischen Hypertonikern auf normokaliämische Hypertoniker mit mäßiger oder mittlerer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für das Conn-Syndrom. Hierzu zählen alle therapieresistenten Hypertoniker und unbehandelte Patienten mit Hypertonie Grad 2 oder 3.



An den einzelnen Zentren durchgeführte Funktionstests; angegeben ist der Prozentsatz der Patienten am jeweiligen Zentrum, der den entsprechenden Test erhielt.

\* sonstige Funktionstests: Captopriltest, Fludrocortison-Suppressionstest

In den fünf beteiligten Zentren ist dagegen der Anteil normokaliämischer Patienten über einen 5-Jahres-Zeitraum konstant bei circa 35 % geblieben. Hieraus lässt sich folgern, dass in Deutschland weiterhin überwiegend hypokaliämische Patienten auf ein Conn-Syndrom untersucht wurden. Dies steht im Gegensatz zur Entwicklung in einigen europäischen und außer-europäischen Zentren: In der bisher umfangreichsten Untersuchung hierzu analysierten Mulatero et al. die



An den einzelnen Zentren durchgeführte bildgebende Verfahren und Nebennierenvenenkatheterisierung; angegeben ist der Prozentsatz der Patienten am jeweiligen Zentrum, der die entsprechende Untersuchung erhielt.

\* NNV: Selektive Blutentnahme im Rahmen der Nebennierenvenenkatheterisierung

Häufigkeit des normokaliämischen Verlaufs des primären Hyperaldosteronismus an fünf spezialisierten Kliniken international (Italien, Australien, USA, Singapur, Chile) und beschrieben einen Anteil von 63 % bis maximal 91 % (18).

Für den Zeitraum ab 1999 kann für die eigene Kohorte eine vollständige Erfassung der an den Zentren behandelten Fälle von primärem Hyperaldosteronismus angenommen werden. Ab diesem Zeitpunkt ließ sich in dem hier ausgewerteten Datensatz des Conn-Registers keine wesentliche Zunahme jährlich neuer Fälle von primärem Hyperaldosteronismus beobachten. Der aus anderen Zentren berichtete Anstieg der Fälle um den Faktor 1,3 bis 6,3 (18, 19) durch Ausdehnung des Screenings auf alle Patienten mit Hypertonie unabhängig vom Kaliumstatus ist in Deutschland nicht zu verzeichnen. Da man davon ausgehen kann, dass die im Conn-Register erfassten Patienten eine repräsentative Stichprobe der in Deutschland behandelten Krankheitsfälle darstellen, wird derzeit eine Screeningstrategie verfolgt, die sich auf hypokaliämische Patienten beschränkt, wohingegen normokaliämische Patienten nur begrenzt dokumentiert werden.

Auffallend ist der deutliche Unterschied des Anteils hypokaliämischer Patienten zwischen den am Conn-Register teilnehmenden Zentren (München 56 %, Würzburg 85 %). Diese Differenz lässt sich auf eine variable Screeningstrategie, unterschiedliche Patientenpopulationen, aber auch auf Unterschiede in den diagnostischen Kriterien (Tabelle 1) zurückführen. Wie in den Grafiken 4 und 5 veranschaulicht, wies die zur Diagnosesicherung und Subtypisierung durchgeführte Diagnostik ein breites Spektrum an Testverfahren auf, die unterschiedlich häufig eingesetzt wurden. Die Daten aus den fünf beteiligten deutschen Conn-Register-Zentren belegen, dass die verwendeten Zentren-eigenen Diagnosekriterien keineswegs trivial sind, weil sich erhebliche Unterschiede im Behandlungsergebnis beobachten lassen.

Die erwähnte Studie von Mulatero et al. zeigte einen höheren Anteil an Fällen mit Aldosteronproduzierendem Adenom in den Zentren, in denen Nebennierenvenenkatheter-Untersuchungen regelmäßig durchgeführt wurden (28 bis 50 % versus 9 %) (18). Die selektive Nebennierenkatheterisierung gilt als Goldstandard in der Differenzialdiagnose des Conn-Syndroms. Sie ist für die meisten Patienten mit gesichertem Conn-Syndrom obligat, weil Bildgebung und biochemische Testverfahren nicht mit ausreichender Sicherheit zwischen Conn-Adenom und idiopathischer Nebennierenhyperplasie unterscheiden können. Die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens liegen bei > 95 %, falls die selektive Blutentnahme aus den Nebennierenvenen gelingt. Eine erfolgreiche Katheterisierung beider Nebennierenvenen glückt selbst in spezialisierten Zentren nur bei 70 bis 90 % der Fälle.

Die Ergebnisse des Conn-Registers zur Relevanz der Nebennierenkatheterisierung für das Behandlungsergebnis beim Conn-Syndrom stimmen hiermit überein.

So lag in Bochum und Würzburg, die mit 84 % und 63 % untersuchter Patienten den höchsten Anteil an Nebennierenvenenkatheter-Untersuchungen aufwiesen, auch die Zahl adrenalektomierter Patienten mit 36 % beziehungsweise 46 % höher als in den anderen Zentren. Das einzige Zentrum mit einem geringen Anteil mittels Nebennierenvenenkatheter untersuchter Patienten (13 %), aber dennoch relativ hoher Adrenalektomie-Quote (44 %) war die Charité Berlin.

Der retrospektive Ansatz der Datenauswertung lässt nicht zu, genauer zu analysieren, welche Faktoren für die unterschiedliche Adrenalektomiehäufigkeit beim Conn-Adenom verantwortlich waren. Neben der Nebennierenkatheterisierung dürfte die unterschiedliche Hypokaliämieprävalenz der Screeningpopulation die größte Rolle gespielt haben: Bei ausschließlich hypokaliämischer Screeningpopulation liegt die Häufigkeit des Conn-Adenoms bei 68 bis 85 %, bei ausschließlich normokaliämischer Screeningpopulation bei < 30 % (18). Die vorliegenden Daten aus den deutschen Zentren verdeutlichen den Bedarf, die Diagnostik des Conn-Syndroms durch einheitliche Empfehlungen zu standardisieren.

### Resümee

In Deutschland ist eine breite Variabilität in Wahl und Häufigkeit der eingesetzten Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus unverkennbar: Die Erkrankung wurde bisher in den in Deutschland am Conn-Register beteiligten Zentren unterschiedlich diagnostiziert und damit auch unterschiedlich therapiert. Die vorhandenen Differenzen erschweren es, die Behandlungsergebnisse sowohl zwischen den behandelnden Zentren als auch mit den Daten in der Literatur zu vergleichen. Um eine umfassende Qualitätssicherung zu ermöglichen, besteht deshalb die Notwendigkeit, die Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus zu standardisieren.

#### Klinische Kernaussagen

- Das Conn-Syndrom ist die häufigste sekundäre Ursache der arteriellen Hypertonie
- Diagnostik und Therapie dieses komplexen Krankheitsbildes bedürfen eines standardisierten Vorgehens, um Fehldiagnosen und -behandlungen zu vermeiden.
- Das Deutsche Conn-Register umfasst zurzeit Daten von 555 Patienten aus 5 Universitätszentren, die zwischen 1990 und 2006 behandelt wurden.
- Die Auswertung des Conn-Registers zeigt eine unerwartete Heterogenität in den eingesetzten biochemischen und bildgebenden Verfahren zur Diagnosesicherung und Therapieplanung des Conn-Syndroms.
- In Deutschland ist dringend eine Vereinheitlichung der Diagnostik des Conn-Syndroms im Sinne eines Qualitätsmanagements erforderlich.

Die Studie entstand im Rahmen des Deutschen Conn-Registers.

#### Danksagung

Die Autoren danken Eric Born-Frontsberg (Berlin), Carolina Klempau, Stefanie Reuschl, Ariadne Spyrogliou (München), Nora Ockenfels (Bochum) und Katharina Maier (Würzburg) für die große Unterstützung bei der Datenerhebung. Dem Nebennierennetzwerk GANIMED (German Adrenal Network Improving Treatment and Medical Education) wird für anhaltende konzeptionelle Unterstützung gedankt.

#### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 21. 4. 2008, revidierte Fassung angenommen: 17. 12. 2008

## LITERATUR

- Fardella C, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, et al.: Primary aldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863–7.
- Mulatero P, Dluhy R, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart P: Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; 16: 114–9.
- Loh K, Koay E, Khaw M, Emmanuel S, Young W: Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854–9.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A: 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.
- Wolf-Maier K, Cooper R, Banegas J, Giampaoli S, Hense H, Joffres M et al.: Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
- Rocha R, Funder J: The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970: 89–100.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P et al.: Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50: 911–8.
- Milliez P, Girerd X, Plouin P, Blacher J, Safar M, Mourad J: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
- Benchetrit S, Bernheim J, Podjarny E: Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 17–20.
- Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M: Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. *Med Klinik* 2007; 102: 16–21.
- Funder J, Carey R, Fardella C, Gomez-Sanchez C, Matero F, Stowasser M et al.: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3266–81.
- Stowasser M, Gordon R, Rutherford J, Nikwan N, Daunt N, Slater G: Diagnosis and management of primary aldosteronism. *JRAAS* 2001; 2: 156–69.
- Schirpenbach C, Reincke M: Current knowledge and recent controversies in Conn's Syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2006; 3: 220–7.
- Young W, Stanson A, Thompson G, Grant C, Farley D, van Heerden J: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–35.
- Vonend O, Stegbauer J, Kokulinsky P, Adams S, Liermann D, Hahn K, et al.: Vergleich von Bildgebung und seitengetrennter Nebennierenvenenblutentnahme zur Differentialdiagnose bei primärem Hyperaldosteronismus. *DMW* 2007; 132: 2436–41.
- Phillips J, Walther M, Pezzullo J, Rayford W, Choyke P, Berman A et al.: Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral hyperplasia from an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526–33.
- Eide I, Torjesen P, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl N: Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2217–26.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh K, Fardella C, Gordon R, Mosso L et al.: Increased diagnosis of primary aldosteronism including surgically correctable forms in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–50.
- Stowasser M, Gordon R, Gunasekera T, Cowley D, Ward G, Archibald C et al.: High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149–57.

#### Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Reincke  
Medizinische Klinik – Innenstadt  
Klinikum der Universität München  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
E-Mail: martin.reincke@med.uni-muenchen.de

## SUMMARY

### The Diagnosis and Treatment of Primary Hyperaldosteronism in Germany—Results on 555 Patients From the German Conn Registry

**Background:** Primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome) is being diagnosed increasingly often. As many as 12% of patients with hypertension have the characteristic laboratory constellation of Conn's syndrome. Its diagnosis and treatment have not been standardized.

**Methods:** The authors retrospectively analyzed data of 555 patients (327 men and 228 women, aged  $55 \pm 13$  years) who were treated for primary hyperaldosteronism in 5 different centers from 1990 to 2006. The objective was to determine center-specific features of diagnosis and treatment.

**Results:** 353 (63%) of the patients had the hypokalemic variant of primary hyperaldosteronism; 202 never had documented hypokalemia. The centers differed markedly with respect to the patients' clinical presentation, diagnostic testing of endocrine function, and diagnostic imaging techniques, including adrenal venous sampling. The adrenalectomy rate ranged from 15% to 46%.

**Conclusions:** The registry data reveal an unexpected heterogeneity in the diagnostic evaluation and treatment of primary hyperaldosteronism. National or international guidelines are needed so that these can be standardized.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(18): 305–11

DOI: 10.3238/arztebl.2009.0305

Key words: hyperaldosteronism, hypertension, hypokalemia, Conn's syndrome, aldosterone



The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)