

DFP Literaturstudium ID 1059779

Primärer Hyperaldosteronismus: aktuelle Herausforderungen und neue diagnostische Ansätze

Autor:innen

Klinische Aspekte des primären Hyperaldosteronismus

Prim. Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marcus Säemann
Abteilungsvorstand der 6. Med. Abteilung, Klinik Ottakring, Wien

Der ALDO+ Test: präzise Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

DI Mag. Marko Poglitsch, PhD
aTensionlife GmbH, Wien

Lecture Board

Dr. Georg Engstler
Dr. René Zadnikar
Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA) zählt zu den häufigsten Ursachen sekundärer Hypertonie – bleibt jedoch in der klinischen Praxis erschreckend oft unerkannt. Die Folgen sind gravierend, denn unbehandelt erhöht PA das Risiko für kardiovaskuläre und renale Endorganschäden deutlich. Ein neuer diagnostischer Ansatz verspricht einen früheren und verlässlicheren Nachweis mittels Aldosteron/Angiotensin-II-Ratio. Auch neue Wirkstoffe befinden sich in der Pipeline.

Klinische Aspekte des primären Hyperaldosteronismus

Prim. Univ.-Prof. Priv.-Doz.

Dr. Marcus Säemann

Abteilungsvorstand der 6. Med. Abteilung,
Klinik Ottakring, Wien

1. Krankheitslast und klinische Relevanz des primären Hyperaldosteronismus

Arterielle Hypertonie gehört weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen, mit rund eineinhalb Milliarden betroffenen Menschen. Die häufigste Ursache der sekundären arteriellen Hypertonie ist der primäre Hyperaldosteronismus (PA): Wir können davon ausgehen, dass PA bei mindestens 20 bis 30 Prozent der Patient:innen mit resistentem Bluthochdruck dem Krankheitsgeschehen zugrunde liegt – allerdings werden weniger als drei Prozent der potenziell Betroffenen gezielt untersucht. Somit bleibt ein erheblicher Teil der Patient:innen unter dem Radar. Die Konsequenzen dieser Unterdagnose sind gravierend: Bei 75 bis 150 Millionen Personen mit PA wird dieser nicht diagnostiziert. Die Erkrankung wird häufig erst dann erkannt, wenn bereits manifeste Endorganschäden vorliegen, die dann nur noch eingeschränkt reversibel sind.

Vor diesem Hintergrund ist es sehr erfreulich, dass die Österreichische Gesellschaft

für Hypertonie und die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie derzeit an einem österreichischen Aldosteronregister arbeiten. Spanische Kolleg:innen haben eindrucksvoll vorgemacht, wie ein solches Register aussehen kann.¹

Patient:innen mit primärem Hyperaldosteronismus haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Auffällig ist das Level der Risikoerhöhung: Die Hazard Ratios liegen nicht im Bereich geringer oder moderater Effekte, sondern erreichen Werte von zwei, drei oder sogar vier. Damit unterscheidet sich die Erkrankung deutlich von vielen anderen Hypertonieformen (Hazard Ratio >1 bedeutet erhöhtes Risiko). Und dieses erhöhte Risiko ist nicht allein durch den Blutdruck erklärbar: Bei vergleichbaren Blutdruckwerten erleben Patient:innen mit PA deutlich häufiger kardiovaskuläre Ereignisse als Personen mit primärer Hypertonie (Abb. 1).

Der primäre Hyperaldosteronismus darf deshalb nicht bloß als besonders ausgeprägte Form der Hypertonie missverstanden werden: Es handelt sich um eine eigenständige endokrine Erkrankung mit systemischen Auswirkungen – und vor allem um eine therapeutisch beeinflussbare Ursache der arteriellen Hypertonie.

¹ Araujo-Castro M, Paja Fano M, González-Boillos M, Pascual-Corrales E, Martín Rojas-Marcos P, García-Cano A, Ruiz-Sanchez JG, Vicente A, Gómez-Hoyos E, Casterás A, Puig-Pérez A, García Sanz I, Recasens M, Barahona San Millan R, Picón César MJ, Díaz Guardiola P, Perdomo CM, Manjón-Miguélez L, Rebollo Román A, Robles Lázaro C, María Recio J, Morales-Ruiz M, Calatayud M, Jiménez López N, Meneses D, Sampedro Nuñez M, Mena Ribas E, Sanmartín Sánchez A,

Gonzalvo Diaz C, Lamas C, Castillo Tous MD, Serrano J, Michalopoulou T, Tenés Rodrigo S, Roa Chamorro R, Jaén Aguila F, Moya Mateo EM, Gutiérrez-Medina S, Hanzu FA, Parra Ramírez P. Impact of primary aldosteronism on kidney function: results from the SPAIN-ALDO registry. *J Hypertens.* 2024 Oct 1;42(10):1805-1812. doi: 10.1097/HJH.0000000000003813. Epub 2024 Jul 5. PMID: 39051487.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Vergleich zwischen Essenzieller Hypertonie und Primärem Aldosteronismus

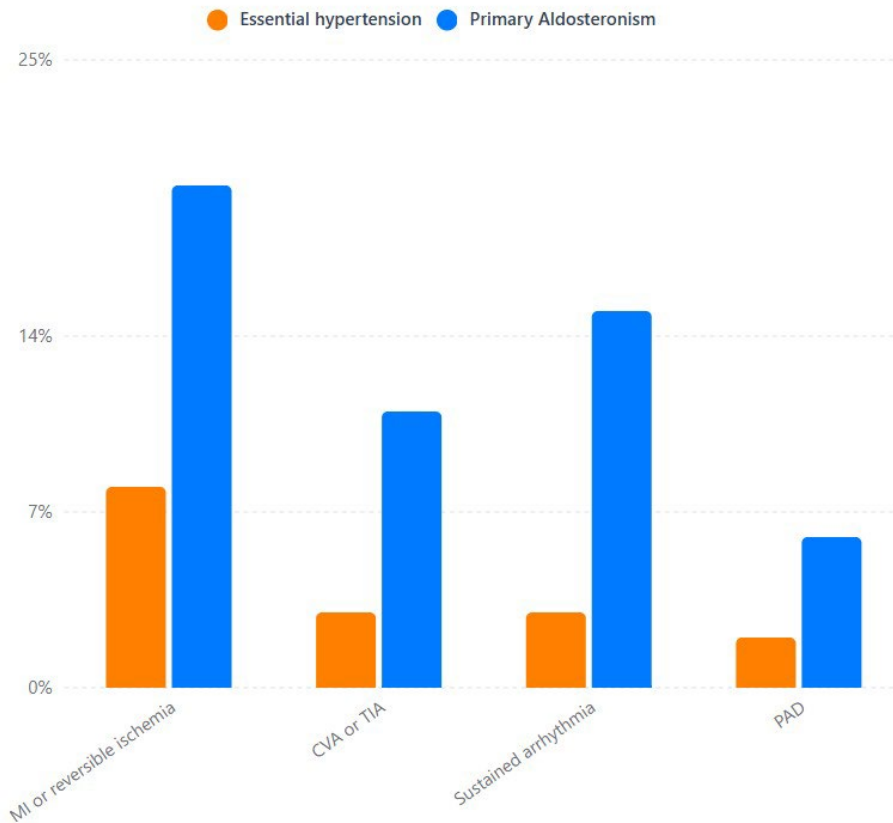


Abb. 1: Im Vergleich zu Personen mit essenziellem Bluthochdruck haben PA-Patient:innen ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Quelle: Catena C et al., Arch Int Med, 2008

2. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und Definition des primären Hyperaldosteronismus

RAAS bildet einen zentralen hormonellen Regelkreis um Blutdruck, Flüssigkeitshaushalt und Elektrolytbalance zu steuern. Ausgangspunkt dieses Systems ist das Renin, das in der Niere gebildet und streng reguliert

freigesetzt wird (Abb. 2). Renin reagiert empfindlich auf Änderungen der Nierendurchblutung, auf die Natriumkonzentration im distalen Tubulus und auf hormonelle sowie nervale Regulationssignale. Über eine negative Rückkopplung beeinflusst es auch die Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde.

Hyperaldosteronism in Hypertension

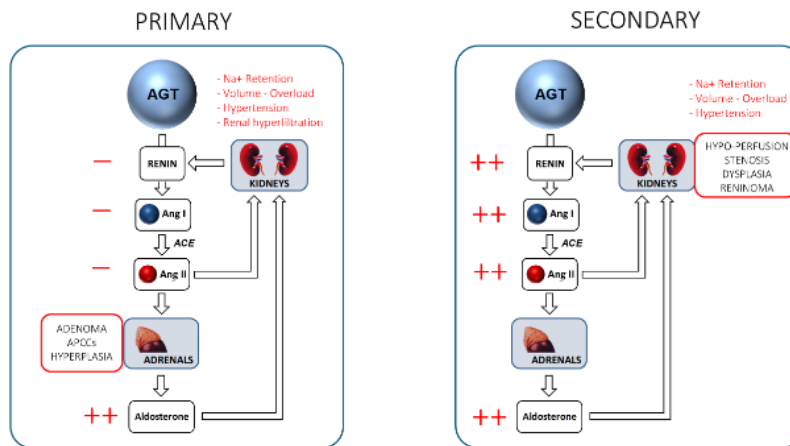


Abb. 2: Im Rahmen des primären Hyperaldosteronismus wird durch die übermäßige autonome Aldosteronsekretion unablässig Renin supprimiert.

Aldosteron wirkt im Rahmen dieses Systems vor allem über eine vermehrte Natriumrückresorption und eine gesteigerte Kaliumausscheidung in der Niere. Die daraus resultierende Volumenexpansion verbessert die renale Perfusion und hemmt in weiterer Folge die Reninfreisetzung. Renin, Angiotensin II und Aldosteron stehen damit in einer eng gekoppelten Beziehung.

Der primäre Hyperaldosteronismus ist durch eine grundlegende Störung dieses Regelkreises gekennzeichnet. Die Aldosteronsekretion erfolgt autonom und lässt sich durch die physiologischen Rückkopplungsmechanismen nicht ausreichend supprimieren. Trotz Flüssigkeitsüberschuss und erhöhter Natriumspeicherung bleibt die Aldosteronproduktion inadäquat hoch. In der Folge wird Renin dauerhaft gehemmt. Dieses unterdrückte Renin ist kein zufälliger Laborbefund, sondern Ausdruck der zugrundeliegenden Pathophysiologie: Das System signalisiert ein ausreichendes oder überschießendes Volumenangebot, ohne dass die Aldosteronsekretion darauf reagiert.

Davon abzugrenzen ist der sekundäre Hyperaldosteronismus. Auch hier finden sich erhöhte Aldosteronspiegel, jedoch als adäquate Antwort auf eine gesteigerte Reninfreisetzung. Typischer Auslöser ist eine verminderte renale Perfusion, etwa durch Nierenarterienstenosen oder andere Formen der renalen Hypoperfusion. Im sekundären Hyperaldosteronismus bleibt die Kopplung

zwischen Renin und Aldosteron erhalten. Renin, Angiotensin II und Aldosteron steigen gemeinsam an. Die Aldosteronsekretion ist damit prinzipiell regulierbar und Ausdruck einer systemischen Anpassung.

Ein häufiges Missverständnis besteht darin, den primären Hyperaldosteronismus mit dem klassischen Conn-Syndrom gleichzusetzen. Tatsächlich haben die meisten Patient:innen mit PA keine Hypokaliämie. Die ausgeprägte Hypokaliämie mit klarer klinischer Symptomatik betrifft nur einen kleinen Teil der Personen mit PA. Aldosteron fördert zwar die Kaliumausscheidung, doch variiert dieser Effekt individuell und wird durch kompensatorische Mechanismen abgefedert. Das Fehlen einer Hypokaliämie schließt einen primären Hyperaldosteronismus daher nicht aus.

3. Evolutionäre Perspektive und Bedeutung des Salzhaushalts

Über weite Teile der Evolution stand dem Menschen nur eine sehr geringe Salzmenge zur Verfügung. Unter diesen Bedingungen stellte eine hohe RAAS-Aktivität keinen pathologischen Zustand dar, sondern eine lebenswichtige Anpassung. Aldosteron sicherte durch maximale Natriumrückresorption das intravasale Volumen und stabilisierte den Kreislauf.

Indigene Populationen wie die Yanomami im Amazonasgebiet veranschaulichen diesen Zusammenhang eindrucksvoll: Sie nehmen traditionell extrem wenig Salz zu sich, und durch den hohen Obst- und Gemüsekonsum viel Kalium. Die Menschen haben sehr niedrige Blutdruckwerte und zeigen kaum kardiovaskuläre Erkrankungen. Gleichzeitig sind Renin und Aldosteron stark

aktiviert. Ein westlicher Mediziner würde vielleicht sofort einen ACE-Hemmer verschreiben – und den Patienten damit in den kardiogenen Schock treiben. Dies verdeutlicht, dass eine hohe Aktivität des RAAS per se nicht krankhaft ist. Entscheidend ist der Kontext: In einer salzarmen Umgebung stabilisiert ein aktiviertes RAAS die Homöostase, ohne pathologische Effekte zu entfalten (Abb. 3).

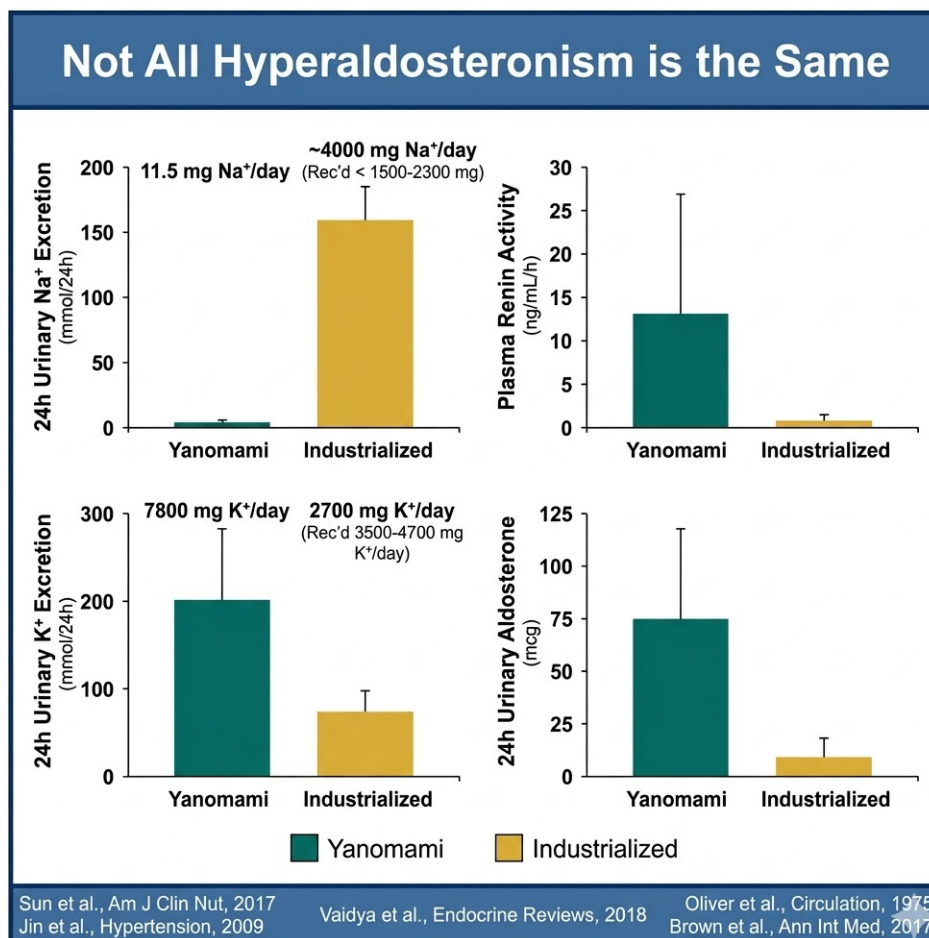


Abb. 3: Vergleich Kalium- und Natriumausscheidung: Yanomami versus Personen in industrialisierten Weltregionen. Quelle: Vaidya et al. Endocrine Reviews 2018

Problematisch wird dieses System erst in der modernen Welt: Die westliche Ernährung ist durch ein dauerhaft hohes Salzangebot gekennzeichnet, und das evolutionär auf Sparsamkeit ausgelegte System trifft auf Rahmenbedingungen, für die es nicht konzipiert ist. Beim primären Hyperaldosteronis-

mus verschärft sich diese Fehlanpassung erheblich: Die Aldosteronsekretion bleibt autonom aktiv, unabhängig vom tatsächlichen Salz- und Volumenstatus. Das System verhält sich, als befände sich der Organismus weiterhin in einer salzarmen Umgebung, obwohl tatsächlich ein permanenter Überschuss besteht.

4. Kardiovaskuläre und renale Endorganschäden bei PA

Die Erkrankung wirkt nicht ausschließlich über eine Erhöhung des Blutdrucks: Aldosteron entfaltet eigenständige pathophysiologische Effekte, die Herz, Gefäße und Niere direkt betreffen. Weiter oben wurde bereits erwähnt, dass Patient:innen mit primärem Hyperaldosteronismus bei vergleichbarem Blutdruckniveau häufiger Herzerkrankungen entwickeln als Patient:innen mit essenzieller Hypertonie (Abb. 1). Ein zentraler Mechanismus dabei ist die proinflammatorische Wirkung von Aldosteron: Chronisch erhöhte Aldosteronspiegel fördern entzündliche Prozesse im Herz- und Nierengewebe. Histologisch zeigen sich ausgeprägte entzündliche Infiltrate, die langfristig zu strukturellen Schäden führen. Diese Prozesse verlaufen lange subklinisch. Während sich der Blutdruck messen und behandeln lässt, schreitet die inflammatorische Schädigung im Hintergrund fort. Dadurch bleibt das

kardiovaskuläre Risiko auch unter scheinbar adäquater Blutdruckkontrolle erhöht. Die Niere spielt dabei eine Schlüsselrolle: aldosteronbedingt erhöht sich das Blutvolumen, was initial zu einer Steigerung der glomerulären Filtration führt. Diese Hyperfiltration wird häufig fälschlich als Zeichen guter Nierenfunktion interpretiert, stellt jedoch einen maladaptiven Zustand dar: Bei Patient:innen mit primärem Hyperaldosteronismus verschlechtert sich die Nierenfunktion bei gleichem Blutdruckniveau rascher als beim klassischen Bluthochdruck (Abb. 5). Wird die Aldosteronexposition wirksam reduziert, lassen sich diese Prozesse zumindest teilweise rückgängig machen. Sowohl nach chirurgischer Entfernung eines aldosteronproduzierenden Adenoms als auch unter medikamentöser Therapie normalisieren sich Filtration und kardiovaskuläres Risikoprofil zumindest teilweise (Abb. 6 bis 7).

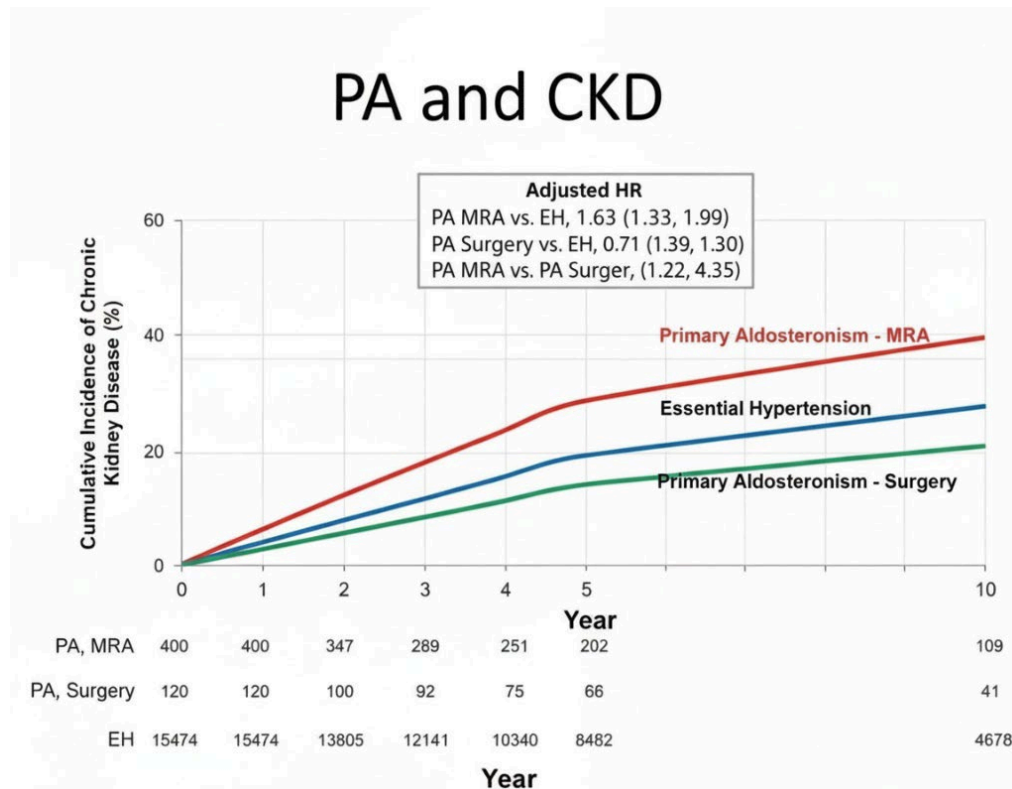


Abb. 5: Nierenpatient:innen zeigen durch Hyperaldosteronismus eine deutliche Progression ihrer chronischen Nierenerkrankung. Quelle: Hundemer GC et al., Hypertension, 2018

PA and CKD

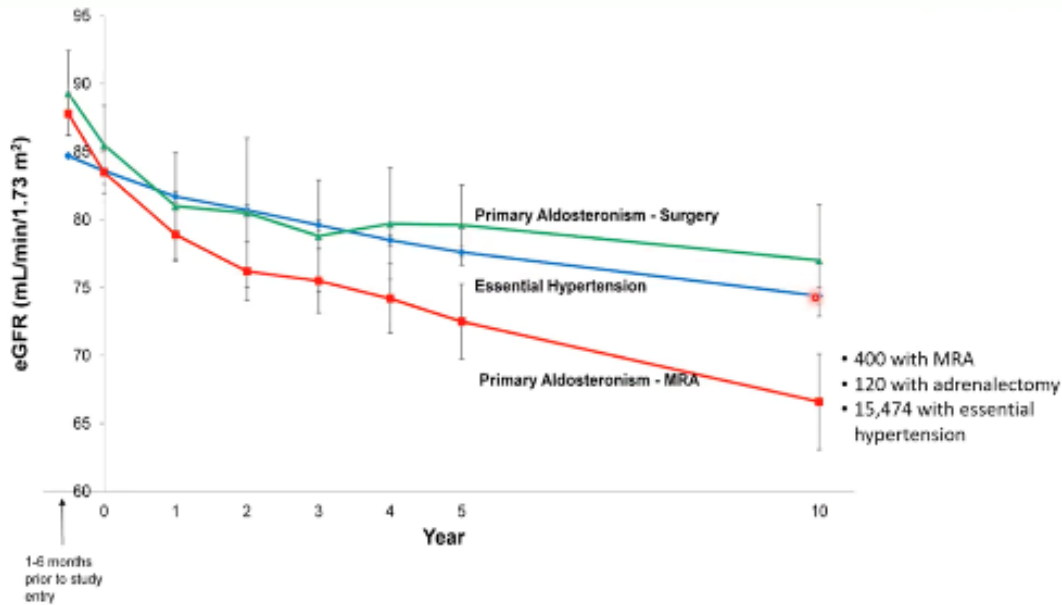


Abb. 6: Effekte auf die Nierenfunktion (eGRF) nach Therapie. Quelle: Hundemer GC et al., Hypertension, 2018

PA and CV Risk

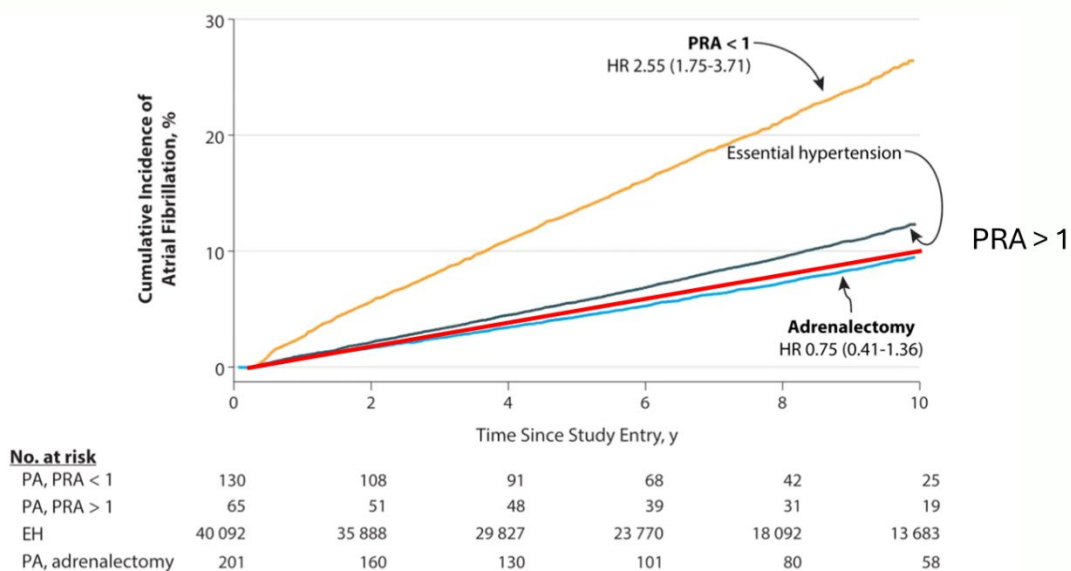


Abb. 7: Hier erscheint die Adrenalectomie deutlich überlegen zu einer direkten Aldosteronblockade. Ist aber der PA medikamentös gut eingestellt, sodass das unterdrückte Renin aufleben kann, sind die Resultate ähnlich. Quelle: Hundemer GC et al., Hypertension, 2018

5. Diagnostische Unterversorgung und Limitationen klassischer Teststrategien

Trotz der hohen Prävalenz und der erheblichen klinischen Relevanz des primären Hyperaldosteronismus wird die Erkrankung in der täglichen Praxis nur selten diagnostiziert. Selbst in Settings mit hohem kardiovaskulärem Risiko liegt die Screeningrate deutlich unter drei Prozent.^{2,3}

Diese diagnostische Unterversorgung steht in einem deutlichen Missverhältnis zur angenommenen Häufigkeit des primären Hyperaldosteronismus. In Kollektiven mit therapieresistenter Hypertonie finden sich Hinweise auf eine autonome Aldosteronsekretion bei einem erheblichen Anteil der Patient:innen: Alam et al. sprechen von rund 20 bis 30 Prozent.⁴ Ich denke, es sind wahrscheinlich mehr. Es wird selten gescreent – und falls doch, dann deshalb, weil man von einer Hypokaliämie ausgeht. In der klinischen Realität rückt die Möglichkeit des primären Hyperaldosteronismus also erst dann in den Fokus, wenn bereits manifeste Endorganschäden vorliegen. Ein kleiner Merksatz deshalb an dieser Stelle: Wenn Patient:innen drei bis vier Blutdruckmittel brauchen, könnte sich dahinter ein primärer Hyperaldosteronismus verbergen.

Ein wesentlicher Grund für diese untragbare Situation liegt in den etablierten diagnostischen Strategien: Die klassische Herangehensweise beruht auf der Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR). Dieses Konzept suggeriert eine klare Trennlinie zwischen „gesund“ und „krank“. Tatsächlich handelt es sich bei der Aldosteronsekretion jedoch um ein Kontinuum und starre Grenz-

werte schließen einen großen Teil der betroffenen Patient:innen aus. Der international renommierte PA-Experte Prof. John Funder formuliert es so: „Much of the present guideline needs to be jettisoned, and radically reconstructed recommendations should be developed.“⁵ („Ein Großteil der derzeitigen Leitlinie muss verworfen werden – stattdessen sollten radikal neu konzipierte Empfehlungen entstehen.“)

Aldosteron unterliegt ausgeprägten tageszeitlichen Schwankungen. Darüber hinaus zeigen sich sowohl interindividuell als auch intraindividuell erhebliche Unterschiede. Diese Variabilität ist nicht pathologisch, sondern Ausdruck physiologischer Regulation. Sie erschwert jedoch die Interpretation einzelner Messwerte erheblich.

Hinzu kommt, dass die verwendeten Assays selbst eine zusätzliche Unsicherheit mit sich bringen: Immunologische Testverfahren liefern je nach Methode und Labor deutlich unterschiedliche Ergebnisse; einheitliche, methodenübergreifende Grenzwerte existieren nicht. Damit wird die Aldosteron-Renin-Ratio zu einem stark kontextabhängigen Parameter, dessen Aussagekraft begrenzt ist.

Ein weiteres zentrales Problem ist die starke Abhängigkeit der Diagnostik von sogenannten Bestätigungs- oder Suppressionstests. Salzbelastungstests, Infusionstests oder andere Suppressionsverfahren sollen die autonome Aldosteronsekretion beweisen. In der Praxis führen diese Tests jedoch häufig dazu, dass Patient:innen im diagnostischen

² Ruhle BC, White MG, Alsafran S, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):221-227. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.085. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30415872.

³ Jaffe G, Gray Z, Krishnan G, Stedman M, Zheng Y, Han J, Chertow GM, Leppert JT, Bhalla V. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension*. 2020 Mar;75(3):650-659. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14359. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32008436.

⁴ Alam S, Kandasamy D, Goyal A, Vishnubhatla S, Singh S, Karthikeyan G, Khadgawat R. High prevalence and a long delay in the diagnosis of primary aldosteronism among patients with young-onset hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun;94(6):895-903. doi: 10.1111/cen.14409. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33393127.

⁵ Wissenschaftlicher YouTube-Channel "MARKUS at HOME": Primary Aldosteronism - Dr. Funder (Melbourne), 22.04.2021

Prozess verloren gehen, denn negative Testergebnisse schließen einen primären Hyperaldosteronismus nicht zuverlässig aus.

Diese Limitationen betreffen nicht nur die Sensitivität, sondern auch die Spezifität. Retrospektive Analysen zeigen, dass Patient:innen mit initial negativen Testergebnissen im weiteren Verlauf durchaus einen klinisch manifesten primären Hyperaldosteronismus entwickeln können. Die Erkrankung wird damit nicht verhindert, sondern lediglich zeitlich verzögert erkannt.

Dies zeigt eine kurz vor dem Covid-Ausbruch erschienene Studie – in meinen Augen die wahrscheinlich wichtigste Studie der letzten Jahre⁶: Dabei wurde versucht,

Renin zu supprimieren, indem Salzsupplemente verabreicht wurden. Anschließend zog man den damaligen Gold-Standard der Diagnostik heran, nämlich die Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Harn. Die Patient:innen wurden in vier Gruppen eingeteilt: nicht behandelte, scheinbar gesunde Menschen, Stage I- und Stage II-Hypertoniker:innen und jene Personen, die man in die Gruppe der therapierefraktären Hypertoniker:innen einreihen würde. In der Auswertung zeigte sich bei allen Gruppen das gleiche Muster: Alle hatten offenbar eine dysregulierte Aldosteronsekretion – selbst normotensive Personen. Das bedeutet: Die Grenze, die mittels ARR gesetzt wird, ist rein arbiträr gewählt. Man sortiert Patient:innen aus, die sich gerade erst auf dem Weg zu einem manifesten Hyperaldosteronismus befinden (Abb. 10).

Dissection of a continuous spectrum....

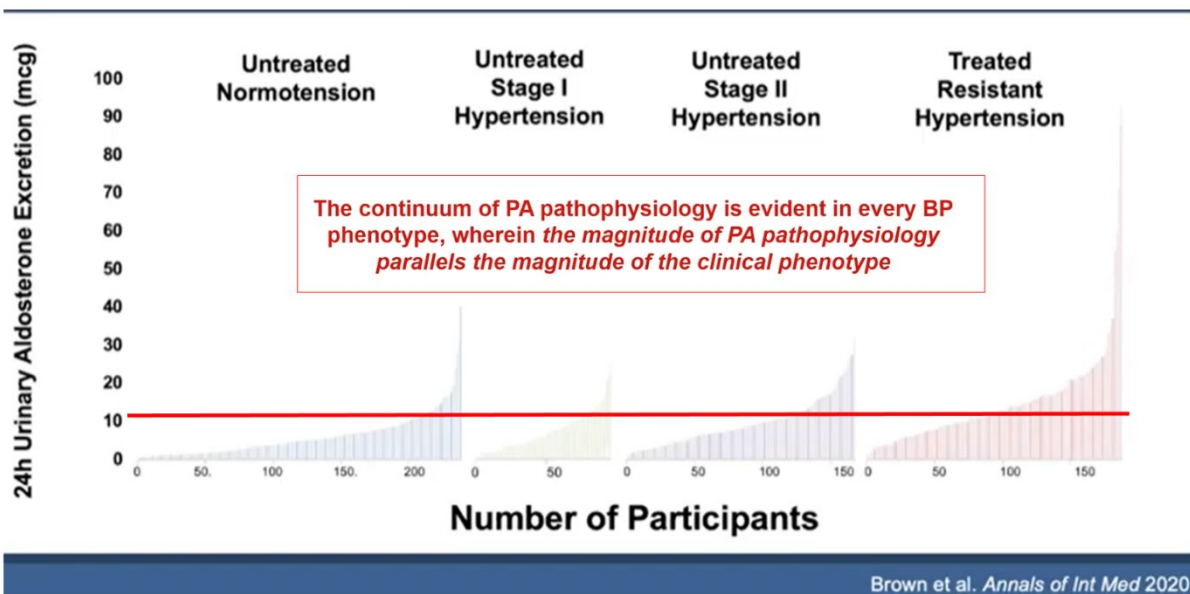


Abb. 10: Die 24-h-Aldosteronausscheidung nach oraler Natriumbelastung zeigt ein Kontinuum renin-unabhängiger Aldosteronproduktion über alle Blutdruckphänotypen hinweg. Quelle: Brown et al. *Annals of Int Med* 2020.

⁶ Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, Vaidya A. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020 Jul

7;173(1):10-20. doi: 10.7326/M20-0065. Epub 2020 May 26. PMID: 32449886; PMCID: PMC7459427.

Ein zusätzliches Hindernis ist die Komplexität der bisherigen medizinischen Empfehlungen: Die klassische Diagnostik sieht häufig das Absetzen antihypertensiver Medikation über zwei bis sechs Wochen vor, ergänzt durch Kaliumkorrekturen und standardisierte Abnahmebedingungen. Diese Anforderungen sind im klinischen Alltag schwer umzusetzen und erhöhen die Hemmschwelle für ein Screening erheblich. Die Folge ist eine systematische Selektion: Getestet werden vor allem Patient:innen mit ausgeprägter Hypokaliämie, sehr hohen Blutdruckwerten oder einer antihypertensiven Kombinationstherapie. Personen mit frühen oder milden Formen der autonomen Aldosteronsekretion bleiben unbeachtet. Dadurch wird der Eindruck verstärkt, es handle sich um eine seltene Erkrankung, obwohl tatsächlich nur die Spitze des Eisbergs erkannt wird.

Eine Arbeit von Buffolo et al. zeigte, dass 20 Prozent der Patient:innen mit negativen ARR-Tests, fünf Jahre nach dem Screening einen manifesten primären Hyperaldosteronismus entwickelt haben.⁷ Es braucht also neue diagnostische Konzepte, die eine frühere, robustere und alltagstauglichere Identifikation der Erkrankung ermöglichen.

Nichtsdestotrotz wird in den erst 2025 erschienenen aktuellen Leitlinien der Endocrine Society die Bestimmung von Aldosteron und Renin sowie die Aldosteron-Renin-Ratio nach wie vor als empfohlener Screeningtest angegeben.⁸ Der Grund liegt schlichtweg darin, dass die Leitlinien von den aktuellen Entwicklungen in der Diagnostik überholt wurden.

6. Fünf Säulen einer sinnvollen Diagnostik

Eine geeignete Diagnostik muss

- unter laufender Therapie möglich sein,
- keine langen Medikamentenpausen erfordern,
- nicht nur klare Ja/Nein-Ergebnisse liefern, sondern erfassen, dass PA unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann,
- früh ansetzen (nicht erst bei Hypokaliämie) und
- verhindern, dass Patient:innen im Prozess verloren gehen.

Vor diesem Hintergrund gewinnen Verfahren an Bedeutung, die die Ratios aus Angiotensin-Metaboliten und Aldosteron abbilden. Mehr dazu im zweiten Teil dieses Beitrags.

7. Vorgehen nach gesicherter Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus

Bildgebung nach positiver Diagnostik: Rolle und Limitationen des CT

Ist der PA diagnostiziert, wird zunächst eine bildgebende Abklärung mittels Computertomographie der Nebennieren empfohlen. Diese Empfehlung ist jedoch mit wesentlichen Einschränkungen verbunden: In der klinischen Praxis zeigt das CT häufig keinen eindeutigen Befund. Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren liegen nur bei rund 50 Prozent. Sollte sich eine Raumforderung finden, handelt es sich dabei häufig um ein adrenales Inzidentalom, ohne dass daraus zuverlässig auf eine erhöhte Aldosteronproduktion geschlossen werden kann. Das CT erlaubt damit weder einen sicheren Ausschluss noch einen verlässlichen

⁷ Buffolo F, Pecori A, Reincke M, Outland M, Veglio F, Schwarzlmüller P, Bidlingmaier M, Kunz S, Stremmel C, Mengozzi G, Priolo G, Mulatero P, Adolf C, Monticone S. Long-Term Follow-Up of Patients With Elevated Aldosterone-to-Renin Ratio but Negative Confirmatory Test: The Progression of Primary Aldosteronism Phenotypes. *Hypertension*. 2024 Feb;81(2):340-347. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21983. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38084587.

⁸ Adler GK, Stowasser M, Correa RR, Khan N, Kline G, McGowan MJ, Mulatero P, Murad MH, Touyz RM, Vaidya A, Williams TA, Yang J, Young WF, Zennaro MC, Brito JP. Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Aug 7;110(9):2453-2495. doi: 10.1210/clinem/dgaf284. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Oct 16;110(11):e3933-e3934. doi: 10.1210/clinem/dgaf472. PMID: 40658480.

Nachweis der hormonellen Aktivität. Es eignet sich primär zur morphologischen Orientierung und zum Ausschluss offensichtlicher Raumforderungen, nicht jedoch zur funktionellen Zuordnung der Aldosteronsekretion.

Adrenales Venen-Sampling: bisheriger Goldstandard mit strukturellen Grenzen

Über viele Jahre galt das adrenale Venen-Sampling (AVS) als Goldstandard zur Lateralisierungsdiagnostik beim primären Hyperaldosteronismus. Ziel dieses Verfahrens ist der seitengetrennte Nachweis der Aldosteronsekretion. In der klinischen Realität ist jedoch auch das AVS mit erheblichen praktischen Hürden verbunden: Die Methode erfordert eine hohe technische Expertise und ist nur dann valide, wenn ein Zentrum eine ausreichende Fallzahl erreicht. Als Mindestanforderung gelten 40 bis 50 Untersuchungen pro Jahr.

Diese Voraussetzungen sind in vielen Versorgungssystemen nicht erfüllt. In der Vergangenheit war es daher oft notwendig, Patient:innen an spezialisierte Zentren im Ausland zu überweisen. Darüber hinaus ist das AVS ein invasives Verfahren und daher nicht frei von Risiken. Aus diesem Grund zeichnete sich in den letzten Jahren ein Wandel ab, der vom AVS als unangefochtenem Goldstandard abrückt.

Multizentrische Daten: PET-CT als valide Alternative

In der Folge wurden multizentrische Studien initiiert, in denen funktionelle PET-CT-Verfahren systematisch mit dem AVS verglichen wurden (untersucht wurden [11C]MTO und [18F]CETO). Erste Daten zeigen gegenüber dem AVS eine zumindest gleichwertige diagnostische Aussagekraft.^{9,10} Teilweise

ergaben sich sogar Hinweise auf eine Überlegenheit, insbesondere im Hinblick auf Praktikabilität und Patientensicherheit. Die eingesetzten Isotope weisen längere Halbwertszeiten auf und ermöglichen eine deutlich bessere logistische Integration in den klinischen Alltag.

Neue Targets: CXCR4-basierte Bildgebung

Ein weiterer innovativer Ansatz ist die Nutzung des Chemokin-Rezeptors 4 (CXCR4). Erste Daten zeigen für dieses Verfahren eine Sensitivität und Spezifität von jeweils knapp 90 Prozent. In einer kleinen Studie aus China zeigte das Gallium-68-Pentixafor-PET-CT eine Konkordanz von knapp 90 Prozent mit dem adrenalen Venen-Sampling.¹¹ Diese Entwicklungen machen erneut deutlich, dass viele aktuelle Leitlinien den raschen Fortschritt der funktionellen Bildgebung nicht vollständig abbilden und bereits zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung als überholt gelten müssen.

Konsequenzen für das diagnostisch-therapeutische Gesamtkonzept

Der klassische diagnostische Pfad – Screening, Confirmatory-Test, CT, AVS – erweist

⁹ Gillett D, Senanayake R, MacFarlane J, Bashari W, Palma A, Hu L, Harper I, Mendichovszky IA, Antoni G, Hellman P, Sundin A, Hird M, Boros I, Brown MJ, Cheow H, Aloj L, Aigbirhio F, Gurnell M. A Phase I/IIa Clinical Trial to Evaluate Safety and Adrenal Uptake of Para-Chloro-2-[¹⁸F]Fluoroethylomidate in Healthy Volunteers and Patients with Primary Aldosteronism. *J Nucl Med.* 2025 Mar 3;66(3):434-440. doi: 10.2967/jnumed.124.268425. PMID: 39884776.

¹⁰ Goodchild E, Wu X, Senanayake R, MacFarlane J, Argentesi G, Laycock K, Bashari WA, Cabrera CP, O'Toole SM, Salsbury J, Benu D, Lee YN, Chua ACN, Matson M, Koo B, Parvanta L, Hilliard N, Kosmoliaptsis V, Marker A, Berney DM, Drew K, Tan W, Foo R, Mein CA, Wozniak E, Kearney J, Savage E, Sahdev A, Bird N, Smith G, Hird M,

Warnes V, Gillett D, Dawney A, Adeyeye E, Aigbirhio F, McIntosh A, McConnachie A, Cruickshank JK, Cheow H, Gurnell M, Drake WM, Brown MJ. Molecular Imaging Versus Adrenal Vein Sampling for the Detection of Surgically Curable Primary Aldosteronism : A Prospective Within-Patient Trial. *Ann Intern Med.* 2025 Mar;178(3):336-347. doi: 10.7326/ANNALS-24-00761. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40030172.

¹¹ Hu J, Xu T, Shen H, et al. Accuracy of Gallium-68 Pentixafor Positron Emission Tomography–computed Tomography for Subtyping Diagnosis of Primary Aldosteronism. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e2255609. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.55609.

sich in der Praxis als ineffizient, vor allem da der primäre Hyperaldosteronismus ein Spektrum der autonomen Aldosteronsekretion darstellt, das individuell bewertet und behandelt werden muss. Vor diesem Hintergrund gewinnen alternative diagnostische Verfahren an Bedeutung. Die massenspektrometrische Analyse von Angiotensin-Metaboliten und Aldosteron-Ratios ermöglicht genau das.

Ein Beispiel aus unserem Haus, das die Bedeutung der Aldosteron/Angiotensin-II-Ratio (AAR) verdeutlicht: Ein 58-jähriger Pati-

ent wird in der Ambulanz vorstellig mit einem Kreatininwert von 2,3 mg/dl. Sein Typ 2 Diabetes ist gut eingestellt, der Patient hatte bereits einen Schlaganfall und eine fortgeschrittene Nierenerkrankung, nimmt zwei ausdosierte Präparate, hat Bluthochdruck. Der Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus liegt nahe – obwohl die Aldosteron-Renin-Ratio normal war. Die AAR ist jedoch deutlich erhöht, was die Diagnose erleichtert – und ehrlicherweise auch erst ermöglicht hat. Der Patient wird therapiert und ist nach Verlassen der Ambulanz in einer besseren kardiovaskulären Risikokohorte als zuvor (Abb. 12).

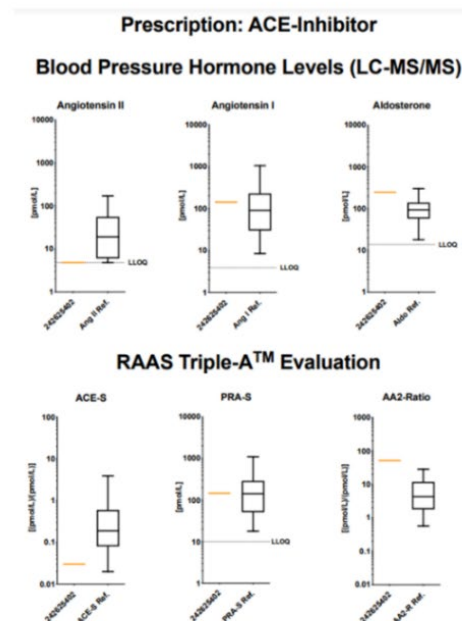
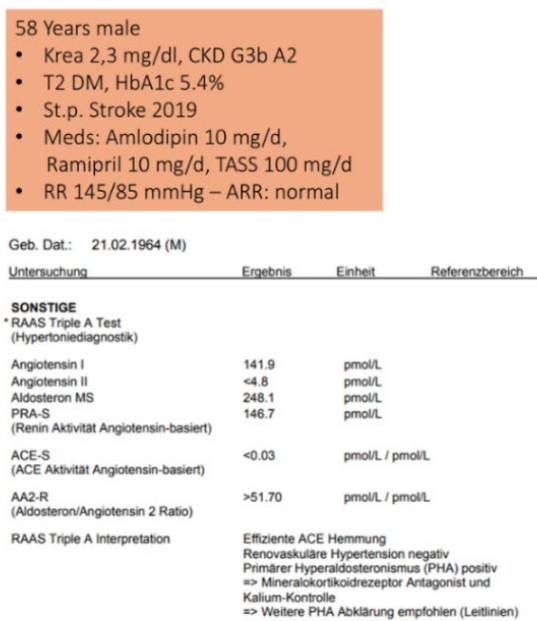


Abb. 12: Fallbeispiel 58-jähriger Patient: AAR als entscheidender diagnostischer Faktor.

8. Therapeutische Perspektiven und neue pharmakologische Optionen

Minimalinvasive Therapieansätze und neue operative Konzepte

Parallel zur Weiterentwicklung der Diagnostik verändern sich auch die therapeutischen Optionen. In spezialisierten Zentren werden zunehmend minimalinvasive Verfahren eingesetzt, bei denen aldosteronproduzierende Läsionen transgastrisch unter Sediierung entfernt werden. Erste Studien, darunter auch randomisierte Trials, zeigen ein günstiges Sicherheitsprofil mit minimalen Nebenwirkungen, vergleichbar mit einer diagnostischen Gastroskopie. Die Patient:innen können häufig noch am selben Tag entlassen werden.

Neue pharmakologische Möglichkeiten

Neben chirurgischen Verfahren zeichnen sich auch pharmakologisch neue Möglichkeiten ab. Der hochselektive Aldosteron-Synthase-Inhibitor Baxdrostat beispielsweise befindet sich bereits in der Phase-3-Studie.¹² Diese neuen Substanzen zeigen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als steroidale Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und vermeiden klassische Probleme wie Gynäkomastie oder Libidoverlust. Damit eröffnen sich neue therapeutische Optionen, insbesondere für Patient:innen mit bilateraler Erkrankung oder Kontraindikationen für chirurgische Verfahren.

9. Das Wichtigste aus den Guidelines vom September 2025

Wie erwähnt, sind die aktuellen Guidelines der Endocrine Society bereits überholt. Dennoch bilden sie nach wie vor die Basis von Diagnostik und Therapie:

Alle Personen mit Hypertonie sollen auf PA gescreent werden (Aldosteron, Renin, ARR). Es wird empfohlen, die weitere klinische Versorgung auf Basis der Screening-Ergebnisse zu steuern. Als Grundsatz gilt:

Alle Personen mit bestätigtem primären Hyperaldosteronismus sollen eine PA-spezifische Therapie erhalten (medikamentös oder chirurgisch).

Vorgehen nach positivem Screening:

- Beginn medikamentöser PA-Therapie, wenn:
 - keine OP gewünscht oder möglich ist, oder
 - die Wahrscheinlichkeit eines lateralisierten PA anhand des Screenings gering ist.
- Aldosteron-Suppressionstest, wenn:
 - Screening eine intermediäre Wahrscheinlichkeit für lateralisierten PA zeigt, und
 - OP prinzipiell gewünscht wird.

Subtypisierung vor Therapieentscheidung

- Adrenale Bildgebung (CT) + adrenales Venen-Sampling (AVS):
 - bei positivem Suppressionstest, oder
 - wenn Screening bereits hohe Wahrscheinlichkeit für lateralisierten PA zeigt,
 - vor Entscheidung zwischen OP und medikamentöser Therapie.

Zusatzdiagnostik

- 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest:
 - bei allen PA-Patient:innen mit Nebennierenadenom.
 - Ausschluss zusätzlicher Cortisolautonomie.

Medikamentöse Therapie

- Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten werden ENaC-Inhibitoren vorgezogen.
- Bevorzugte Gabe von Spironolacton aufgrund niedriger Kosten und guter Verfügbarkeit. Initial niedrige Dosierung.
- Andere MRAs sind bei äquivalenter Dosierung ähnlich wirksam.
- MRAs mit höherer Rezeptorspezifität und weniger Sexualhormon-Nebenwirkungen können im Einzelfall bevorzugt werden.

¹² Flack JM, Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, Fronczek J, Jones ESW, Olsson DS, Perl S, Shibata H, Wang JG, Wilderäng U, Wittes J, Williams B; BaxHTN Investigators. Efficacy and Safety of

Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2025 Oct 9;393(14):1363-1374. doi: 10.1056/NEJMoa2507109. Epub 2025 Aug 30. PMID: 40888730; PMCID: PMC7618089.

Therapiesteuerung bei MRA

- Reninmonitoring unter MRA-Therapie.
- Wenn Blutdruck unkontrolliert und Renin weiterhin supprimiert: MRA-Dosis titrieren, bis Renin ansteigt.

Zusammenfassung

- Primärer Hyperaldosteronismus ist sehr häufig und ein starker Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und chronische Nierenkrankheit (CKD).
- PA ist verantwortlich für 25 Prozent aller therapieresistenten Hypertonien.
- Die PA-Testung erfolgt derzeit bei weniger als drei Prozent der Patient:innen mit resistenter Hypertonie, da die klassischen Testverfahren sehr kompliziert sind.
- Bei Verdacht: ARR oder Massenspektrometrie (LC-MS/MS) für Aldosteron (AAR).
- Neue Leitlinien: JEDE Hypertonie testen.
- Neue Bildgebungsmethoden sind verfügbar.
- Neue Medikamente im Kommen: Aldosteron-Synthase-Inhibitoren (ASIs).

Der ALDO+ Test: präzise Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

DI Mag. Marko Poglitsch, PhD
aTensionlife GmbH, Wien

1) Konzept und Zielsetzung des ALDO+-Tests

Die diagnostischen Defizite beim primären Hyperaldosteronismus machen deutlich, dass neue Ansätze erforderlich sind, die sowohl pathophysiologisch fundiert als auch im klinischen Alltag praktikabel sind. Wir haben um 2016 mit der Entwicklung eines neuen, einfachen Tests begonnen und uns in den vergangenen Jahren gemeinsam mit labors.at mit der Validierung beschäftigt. Unsere Untersuchungen zeigten sowohl eine hohe Spezifität als auch Sensitivität des Tests, der nicht nur Auskunft über das Vorhandensein eines PA gibt, sondern auch über die pharmakologische Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB). Aktuell ist der Test in

Zusammenarbeit mit labors.at als Privatleistung um € 183,20 erhältlich (Stand 02/2026).

Der ALDO+-Test richtet sich insbesondere an Patient:innen

- mit resistenter und unkontrollierter Hypertonie (unter laufender Therapie),
- Hypokaliämie, Vorhofflimmern, Schlafapnoe, adrenalem Inzidentalom und familiärer Historie von PA oder Schlaganfall,
- die jünger sind als 40 Jahre.

Real-Life-Daten zeigen, dass der ALDO+-Test eine gezielte Stratifizierung von Patient:innen mit unkontrollierter Hypertonie ermöglicht: Wir konnten durch die Zusammenarbeit mit labors.at Proben von rund 2.400 Patient:innen aus drei Jahren analysieren und 437 Personen (18 %) als PA-positiv identifizieren (Abb. 13).

ALDO+ Based Hypertension Profiling in AT

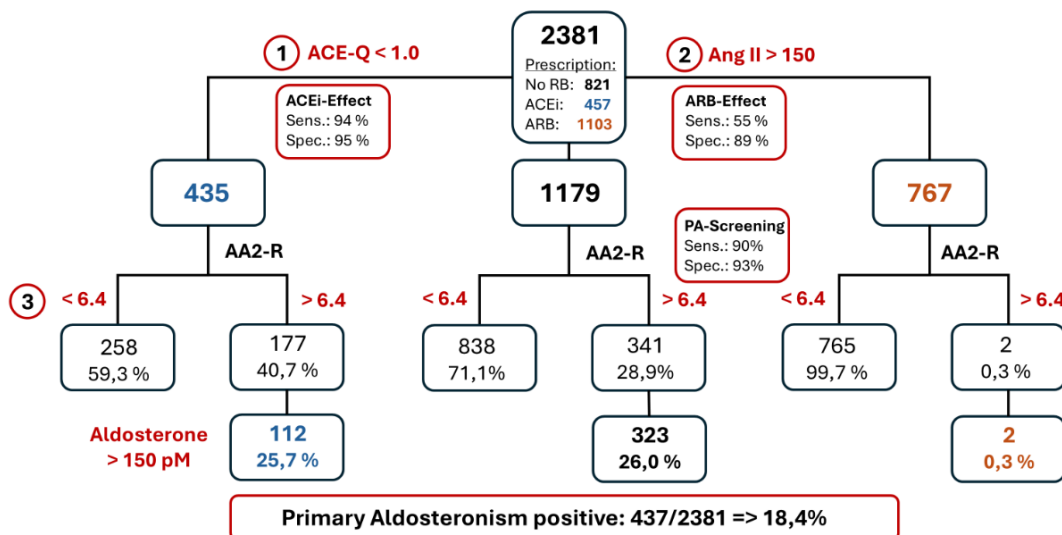
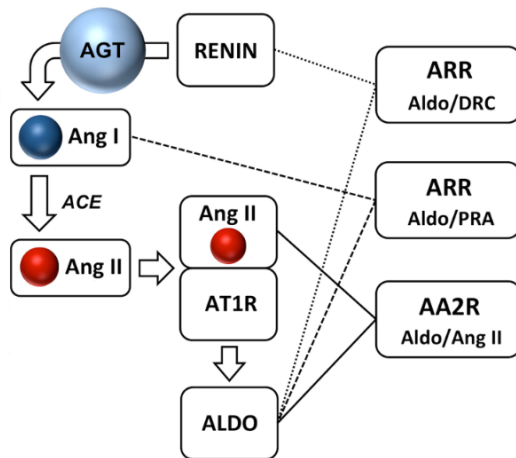


Abb. 13: Der ALDO+-Test ermöglicht eine gezielte Stratifizierung von Patient:innen mit unkontrollierter Hypertonie. Unter rund 2.400 Patient:innen wurden 437 (18 %) als PA-positiv identifiziert.

Der ALDO+-Test wurde entwickelt, um eine einfache, robuste und breit einsetzbare diagnostische Möglichkeit bereitzustellen. Das zentrale Konzept besteht darin, nicht länger Surrogatmarker wie Renin oder indirekte Aktivitätsparameter in den Mittelpunkt zu

stellen, sondern Angiotensin II als Effektorhormon des Systems direkt zu messen. Angiotensin II vermittelt sowohl die renalen als auch die adrenalen Effekte des RAAS und steht in unmittelbarer Beziehung zur Aldosteronsynthese (Abb. 14).

PHA-Screening: Vorteile der AA2-Ratio



TECHNOLOGIE:

Massenspektrometrie (LC-MS/MS) ermöglicht direkte und durch Analyt-spezifische **interne Standardisierung** kontrollierte Messung der RAAS-Effektoren. Hochspezifische Detektion von Aldosteron, Ang II und Ang I.

MINIMALE BIOLOGISCHE VARIABILITÄT:

Molekulare **Nähe zwischen Angiotensin II und seinem Rezeptor** minimiert inter-individuelle Variabilität bei der Beurteilung der autonomen Aldosteron-Sekretion der Nebenniere.

HOHE PHYSIOLOGISCHE RELEVANZ:

Direkte Messung von Angiotensin II als des **Effektor-Hormonen** des RAAS vs. Indirekte (Antikörper-basierte) Messung von Renin Surrogat-Marker für RAAS-Aktivierung.

Abb. 14: Neben Aldosteron und Angiotensin II werden auch Parameter wie die ACE-Aktivität abgeleitet, die Aufschluss über die pharmakologische Wirkung von RAAS-Blockern gibt.

2) ALDO+-Biomarker und Cut-offs

Der Ansatz von ALDO+ erlaubt es, mehrere klinisch relevante Fragestellungen gleichzeitig zu adressieren: das Screening auf primären Hyperaldosteronismus, die Beurteilung der Wirksamkeit von ACE-Hemmern oder ARB sowie Hinweise auf renale Perfusionsstörungen. Dies hebt den Test von anderen Verfahren ab, die klassische Einzelparameter ermitteln.

Die diagnostische Interpretation des Tests erfolgt stufenweise anhand definierter Biomarker und Grenzwerte (Abb. 15). In einem ersten Schritt wird die ACE-Ratio beurteilt. Ein Wert unterhalb des festgelegten Cut-offs von 1.0 pM/pM weist mit einer Spezifität von 95 Prozent auf eine wirksame ACE-Hemmung hin (Abb. 16). Im zweiten Schritt wird die Konzentration von Angiotensin II analysiert. Der Cut-off liegt bei 150 pM. Erhöhte Angiotensin-II-Werte sprechen für eine pharmakologische Blockade des AT1-Rezeptors durch Angiotensin-Rezeptorblocker. Gleichzeitig erlaubt dieser Parameter

den Ausschluss eines primären Hyperaldosteronismus, da die Angiotensine bei autonomer Aldosteronsekretion typischerweise supprimiert sind. Die Spezifität liegt hier bei 89 Prozent.

Der zentrale Screeningparameter für den primären Hyperaldosteronismus ist die Aldosteron/Angiotensin-II-Ratio. Der Cut-off liegt bei 6,4 pM/pM, mit einer Sensitivität von 90 Prozent und einer Spezifität von 93 Prozent. Ein erhöhter Quotient zeigt eine inadäquat hohe Aldosteronsekretion im Verhältnis zur RAAS-Aktivität an.

Aus diesen drei Werten errechnen sich die relevanten Biomarker für das PA-Screening:

- Die AA2-Ratio, also die Aldosteronkonzentration im Verhältnis zum physiologisch aktiven Angiotensin II.
- Die Plasma-Renin-Aktivität (Summe aus ANG I und ANG II) gibt an, wie aktiv das Renin in der Probe ist.
- ACE-Q (Ang II geteilt durch Ang I) zeigt, wie aktiv das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) in dieser Probe ist.

ALDO+ Test: Diagnostischer Prozess

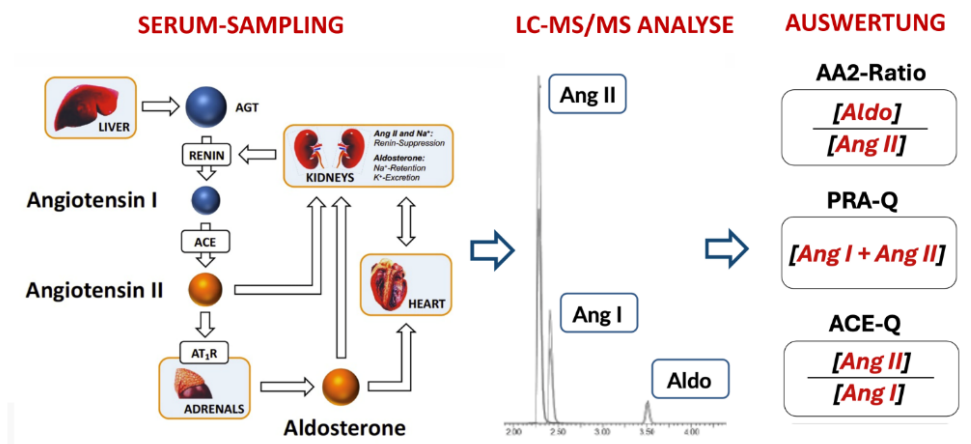


Abb. 15: AA2-Ratio, PRA und ACE-Q aus einem Test.

ALDO+ Test: Interpretation und Algorithmus

- 1 **ACE-Q < 1.0 pM/pM** => Detektion der pharmakologischen Wirkung von ACE-Hemmern (Spezifität: > 95%)
- 2 **Ang II > 150 pM** => Detektion der pharmakologischen Wirkung von ARBs (Spezifität: 89%)
=> Ausschluss von PHA
- 3 **AA2-R < 6.4 pM/pM** } => PHA-Screening (Sensitivity: 90% / Specificity: > 93%)
Aldo > 150 pM }

Abb. 16: Einheitliche, validierte Cut-offs erlauben eine einfache Handhabung in der Praxis.

3) Klinische Anwendung

Die Anwendung des ALDO+-Tests erfolgt im Rahmen einer standardisierten Serumabnahme und kann unter laufender antihypertensiver Therapie erfolgen. Eine medikamentöse Vorbereitungsphase und das Absetzen von RAAS-Blockern ist nicht erforderlich, was den Einsatz im klinischen Alltag erheblich erleichtert.

Das Test-Kit wird bei labors.at angefordert und enthält ein Serumröhrchen mit Trenngel (8 ml). Nach der Blutabnahme erfolgt die Koagulation bei Raumtemperatur für min-

destens 30 Minuten sowie die Zentrifugation (2.000g / 10 Min.). Für die Logistik existieren zwei Varianten: Variante A sieht die Abholung der Probe am selben Tag vor, Variante B ist die wöchentliche Sammelabholung (Details Abb. 17).

Die Ergebnisse werden nicht nur numerisch ausgegeben, sondern in Relation zu Referenzkollektiven interpretiert. Dies unterstützt die klinische Entscheidungsfindung und erleichtert die Ableitung weiterer diagnostischer oder therapeutischer Schritte (Abb. 18).

Darüber hinaus eignet sich der Test auch zur Verlaufskontrolle: Veränderungen der Angiotensin- und Aldosteronprofile erlauben

Wiederanstiegen zuvor supprimierter Renin- und Angiotensinwerte kann als Marker einer effektiven Aldosteronblockade dienen.

Rückschlüsse auf den Therapieerfolg und die Wiederherstellung einer physiologischen RAAS-Regulation. Insbesondere das

ALDO+ Test: Probenlogistik



Probennahme: Serumröhrchen mit Trenngel (8ml)



Koagulation: mind. 30 min



Zentrifugation: 2.000g / 10min

A Abholung am Tag der Abnahme

- Zentrifugierte Tubes bei Raumtemperatur lagern
- Abholung innerhalb von 6h ab Probennahme sicherstellen
- Transport bei Raumtemperatur

B Wöchentliche Sammelabholung

- 1 ml Serum-Aliquote herstellen
- Lagerung auf -20 Grad Celsius
- Gefrorener Transport

Abb. 17: Der ALDO+-Test kann unter laufender antihypertensiver Therapie und zu jeder Zeit erfolgen.

ALDO+ Patient Example

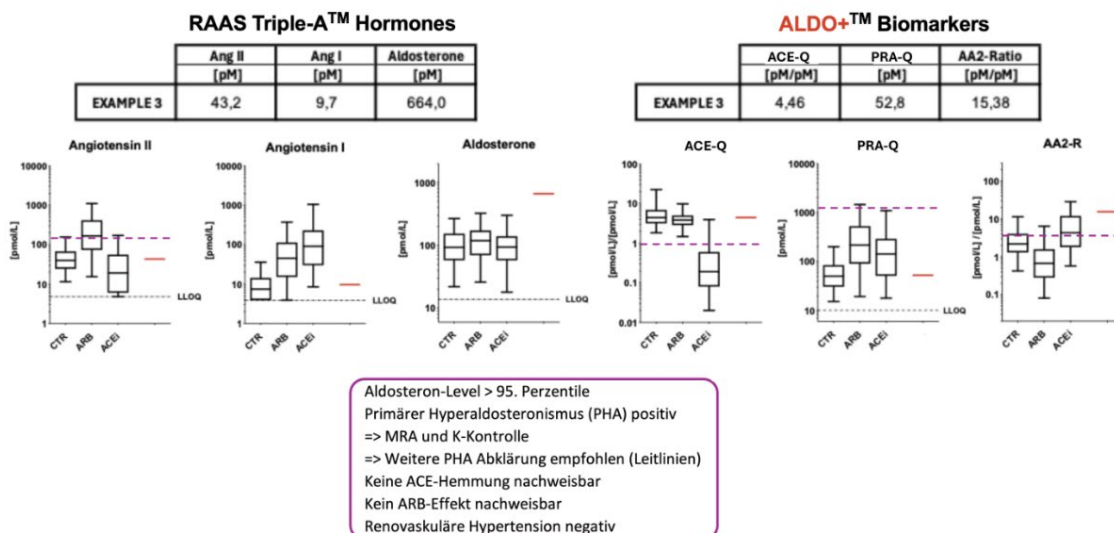


Abb. 18: Der ALDO+-Befund mit Referenzwerten.

Zusammenfassung

- ALDO+-Test ist eine Kombination von PA-Screening und Monitoring der pharmakologischen Wirksamkeit von RAAS-Blockern.
- Unkomplizierte Probennahme unter laufender Therapie (am besten nach der Blutdruckmessung) und einfache Integration in den klinischen Alltag.
- Intern standardisierte und hochspezifische Messung der Effektorhormone mittels Massenspektrometrie.
- Skalierbares und flexibles Einsatzmodell: Einfache Ausweitung auf neue Studienzentren, flexible Integration weiterer Partner (Kliniken, Hausärzte, Labore).

Die Fragen können Sie direkt über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im [DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code:

