

Primair hyperaldosteronisme

Sabine Käyser, Jaap Deinum

Primair hyperaldosteronisme (PHA) komt vaker voor dan voorheen werd aangenomen, namelijk bij 5 tot 10% van de mensen met hypertensie. Daarmee is PHA de meest voorkomende oorzaak van secundaire hypertensie. Bij PHA is de aldosteronproductie ontregeld, wat leidt tot een blijvend verhoogde bloeddruk en een sterk verhoogd cardiovasculair risico. Hoe sporen we PHA op en wat kunnen we er tegen doen?

Bij primair hyperaldosteronisme (PHA) is sprake van autonome aldosteronproductie door een of beide bijnieren. Het mineralocorticoïd aldosteron grijpt aan op de mineralocorticoïdreceptor in onder andere de nieren, waar het aldosteron een belangrijke rol heeft bij de bloeddrukregulatie. Een overmaat aan aldosteron leidt tot hypertensie en een sterk ver-

CASUS

Mevrouw Jansen, 52 jaar, bezoekt haar huisarts omdat ze zich niet fit voelt. De huisarts meet een bloeddruk van 164/99 mmHg; een 24-uursbloeddrukmeting levert een waarde van 146/90 mmHg op. Laboratoriumonderzoek toont geen afwijkingen. Mevrouw rookt niet en heeft geen bijkomende cardiovasculaire risicofactoren. Op basis van de SCORE-tabel valt zij in de categorie 'laag tot matig verhoogd risico'. De huisarts geeft leefstijladviezen. Zes maanden later is de bloeddruk nog te hoog: 158/98 mmHg. In overleg met de patiënte start de huisarts amlodipine 5 mg 1 dd. Na twee maanden is de bloeddruk 154/90 mmHg. Mevrouw Jansen geeft toe dat ze haar medicatie wel eens vergeet. Ze belooft beterschap en wil gaan sporten. Ze wil het effect hiervan even afwachten.

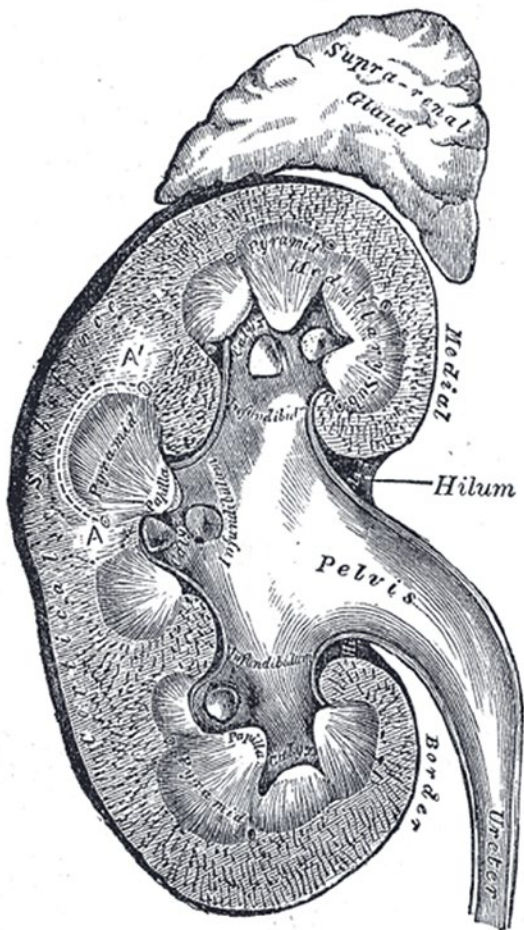
hoogd risico op hart- en vaatziekten (HVZ), dat onafhankelijk is van de hoogte van de bloeddruk. Een recente meta-analyse vergelijkt het risico op cardiovasculaire complicaties bij patiënten met PHA met dat van patiënten met essentiële hypertensie, weergegeven in oddsratio's (95%-betrouwbaarheidsinterval): atriumfibrilleren 3,52 (2,06 tot 5,99), beroerte 2,58 (1,93 tot 3,45), coronairlijden 1,77 (1,10 tot 2,83), hartfalen 2,05 (1,11 tot 3,78) en linkerventrikelhypertrofie 2,29 (1,65 tot 3,17).¹ Adequate behandeling van zowel de verhoogde bloeddruk als de overmaat aan aldosteron vermindert het risico op HVZ en verbetert de kwaliteit van leven.^{2,3}

Voorheen dacht men dat PHA zeldzaam was, maar inmiddels weten we dat het voorkomt bij 5 tot 10% van de mensen met hypertensie, met hogere prevalenties in de tweede lijn.⁴ Hiermee is PHA de meest voorkomende oorzaak van secundaire hypertensie. Ook het klassieke concept dat patiënten met PHA altijd een hypokaliëmie hebben blijkt achterhaald: hypokaliëmie komt slechts voor bij ongeveer 30% van de patiënten met PHA.⁵

Met deze nascholing willen we de bewustwording van het voorkomen van PHA in de eerste lijn vergroten, het herkennen van de symptomen van PHA bevorderen en een leidraad bieden voor wat te doen bij een vermoeden van PHA.

PATHOFYSIOLOGIE VAN PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME

De belangrijkste factoren die de aldosteronproductie in de normale situatie bepalen zijn het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), de kaliumconcentratie en – in mindere mate – het adrenocorticotroop hormoon (ACTH). Bij een lage bloeddruk in de nier wordt de aanmaak van renine gestimuleerd, wat uiteindelijk leidt tot de productie van aldosteron in de bijnieren [figuur 1, linker kolom]. Aldosteron werkt onder andere in de nieren (de distale tubulus en verzamelbuis), waar het natrium vasthoudt. Door osmose



Het bovenste deel is de bijnier. Wanneer deze autonoom aldosteron produceert is er sprake van PHA.

Illustratie: Wikipedia

DE KERN

- Primair hyperaldosteronisme (PHA) is de meest voorkomende vorm van secundaire hypertensie [prevalentie 5-10% van alle patiënten met hypertensie].
- PHA kenmerkt zich door autonome aldosteronproductie van een of beide bijnieren. Dit leidt tot hypertensie en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, waarbij het door PHA verhoogde risico op hart- en vaatziekten nog bij het verhoogde cardiovasculaire risico door de hypertensie komt.
- Adequate behandeling van PHA richt zich zowel op het normaliseren van de bloeddruk als op het tegengaan van de schadelijke effecten van aldosteron.

volgt water het natrium, waardoor het intravasculaire volume toeneemt en de bloeddruk stijgt. Bij patiënten met PHA reageert aldosteron niet langer op fysiologische signalen, zoals renine en kalium [figuur 1, rechter kolom]. De ongereguleerde aldosteronproductie leidt tot een toename van natriumretentie en kaliumexcretie, en een blijvend verhoogde bloeddruk. Dit leidt tot remming van de renineproductie en soms tot een verlaagd kaliumgehalte.

PHA kent twee subgroepen: eenzijdig PHA, dat meestal wordt veroorzaakt door een unilateraal bijnieradenoom (ook wel

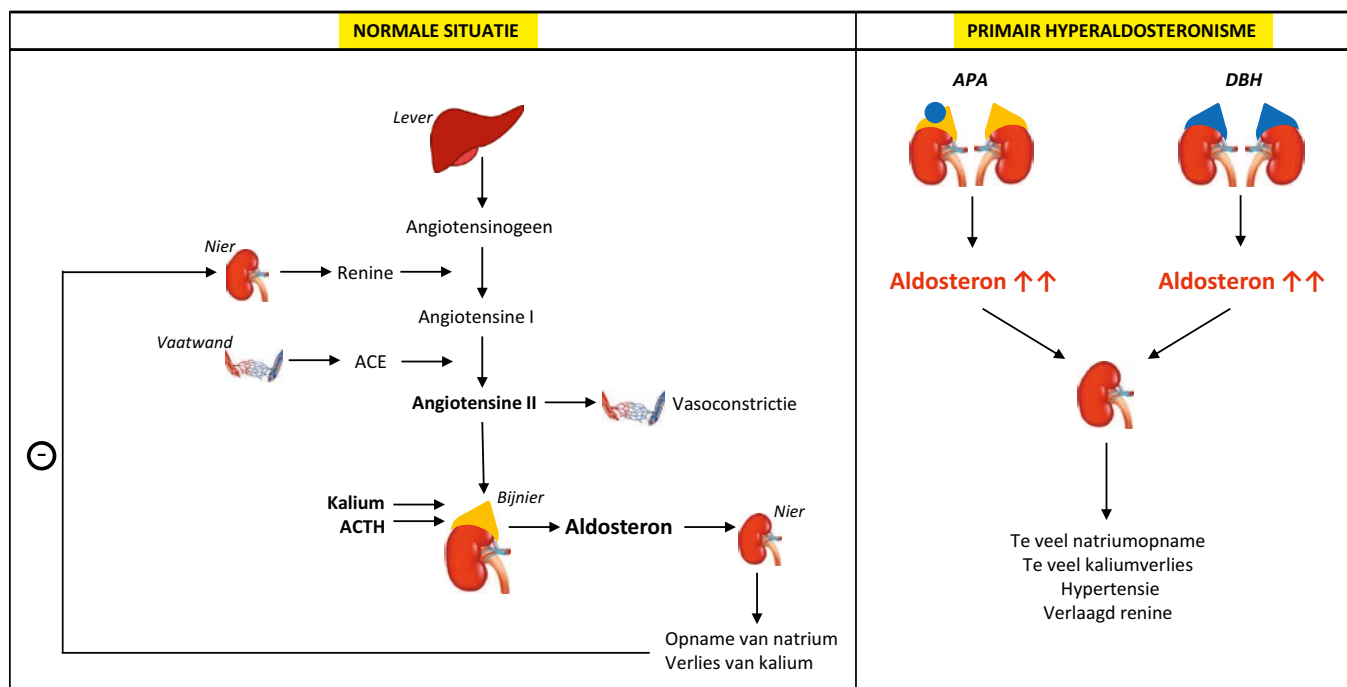
bekend als de ziekte van Conn), en dubbelzijdige bijnierhyperplasie, waarbij beide bijnieren te veel aldosteron produceren. Dit verschil is van groot belang voor de behandeling: bij eenzijdig PHA heeft operatief verwijderen van de bijnier (adrenalectomie) de voorkeur, omdat dit in bijna alle gevallen de overmatige aldosteronproductie normaliseert. Wanneer beide bijnieren te veel aldosteron produceren is behandeling met specifieke bloeddrukverlagende medicatie (mineralocorticoidreceptorantagonisten) nodig, waardoor de effecten van het teveel aan aldosteron worden tegengegaan. Dit resulteert in een daling van de bloeddruk en normalisering van een eventueel verlaagd kalium.

DIAGNOSTIEK VAN PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME

Het diagnostisch onderzoek naar PHA omvat vier stappen: 1) overwegen van de diagnose, 2) screening, 3) bevestigen (of uitsluiten) van de diagnose, en – bij bevestiging van de diagnose – 4) subtypering (unilateraal of bilateraal). Gezien de hoge prevalentie van PHA in de eerste lijn, dient de diagnose PHA altijd overwogen te worden. Hiervoor worden de aanbevelingen van de Endocrine Society gebruikt, waarbij wordt nagegaan of er symptomen zijn die een verhoogd risico op PHA geven [figuur 2].⁶ Afhankelijk hiervan overweegt u om zelf wel of niet te screenen op PHA, of met een vasculair internist overlegt. Bij screening op PHA wordt het aldosteron- en reninegehalte in het bloed bepaald. Kenmerkend voor PHA zijn een verhoogd plasma-aldosteron en een zeer laag

Figuur 1

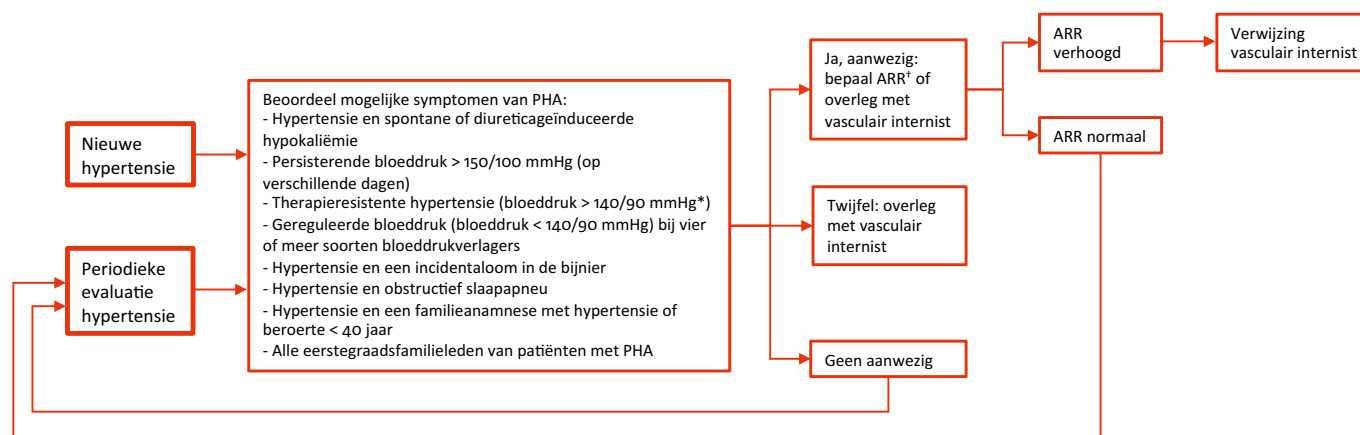
Aanmaak van aldosteron bij gezonde personen en bij patiënten met primair hyperaldosteronisme



ACE: angiotensineconverteerend enzym; ACTH: adrenocorticotroop hormoon (uit de hypofyse); APA: aldosteron producerend adenoom [= unilateraal primair hyperaldosteronisme]; DBH: dubbelzijdige bijnierhyperplasie [= bilateraal primair hyperaldosteronisme]

Figuur 2

Stappenplan voor het opsporen van primair hyperaldosteronisme, met de aanbevelingen voor screening op primair hyperaldosteronisme volgens de richtlijn van de Endocrine Society⁶



* Therapieresistente hypertensie: een blijvend verhoogde bloeddruk ondanks het gebruik van drie verschillende soorten bloeddrukverlagers in adequate dosering, waaronder een diureticum

† Voor een betrouwbare interpretatie van de aldosteron-renineratio (ARR) wordt een ongestuwde bloedafname op aldosteron en renine vóór 10 uur in de ochtend gedaan (ten minste 2 uur na het opstaan), nadat de patiënt ten minste 5 minuten heeft stilgezeten. Het kalium moet ten tijde van de ARR-bepaling normaal zijn en eventuele antihypertensiva zijn reeds (meerdere weken) gestopt.

ARR: aldosteron-renineratio; PHA: primair hyperaldosteronisme

renine, waardoor de aldosteron-renineratio (ARR) verhoogd is. Het bloedonderzoek wordt bij voorkeur uitgevoerd als patiënten geen antihypertensiva gebruiken, want antihypertensiva kunnen leiden tot fout-positieve (onder andere bètablokkers) of fout-negatieve resultaten (onder andere ACE-remmers). Dit betekent dat de antihypertensiva bij patiënten die antihypertensiva gebruiken op zorgvuldige wijze moeten worden afgebouwd en gestopt voor de ARR betrouwbaar bepaald kan worden [schema].⁶ Daarnaast moet een eventuele hypokaliëmie vooraf gecorrigeerd worden, want een hypokaliëmie remt de aldosteronproductie, ook bij PHA. Een betrouwbare ARR-bepaling vereist een ongestuwde bloedafname vóór 10 uur in de ochtend, waarbij de patiënt eerst 5 tot 15 minuten stil moet zitten. Wanneer aan deze voorwaarden is voldaan, is de ARR betrouwbaar te interpreteren [schema]. De Endocrine Society adviseert als afkapwaarde een ARR > 90 (of > 0,09 wanneer aldosteron in nmol/l en renine in mE/l zijn weergegeven).⁶ Een verhoogde ARR is verdacht

voor PHA en reden voor vervolgonderzoek. Hiervoor is een verwijzing naar de internist nodig, die een confirmatietest zal uitvoeren. Een voorbeeld van zo'n test is de intraveneuze zoutbelastingtest, waarbij de patiënt in 4 uur tijd per infuus 2 liter 0,9% NaCl krijgt toegediend. Onder normale omstandigheden daalt het renine en daarmee ook het aldosteron. In het geval van autonome aldosteronproductie daalt het aldosteron niet of onvoldoende, wat de diagnose PHA bevestigt. Hierna volgt de subtypering.

SECUNDAIRE HYPERTENSIE IN DE NHG-STANDAARD CVRM

De herziene NHG-Standaard CVRM uit 2019 beperkt zich tot de volgende opmerking over secundaire hypertensie: 'Alvorens besloten wordt of behandeling aangewezen is dient men zich af te vragen of er sprake is van een vorm van secundaire hypertensie'.⁷ De standaard verwijst hiervoor naar de module Diagnostiek secundaire hypertensie uit de richtlijn Hypertensie in de tweede en derde lijn. Het 'zich afvragen' betreft de eerste van de vier stappen in de diagnostiek van PHA: de mogelijkheid van PHA overwegen op basis van de huidige kennis. Wanneer u de diagnose PHA verwerpt, zult u bij elk vervolgconsult waarbij de bloeddruk onvoldoende gereguleerd is niet alleen de therapietrouw moeten bespreken, maar ook de mogelijkheid van secundaire hypertensie moeten heroverwegen. De prevalentie van PHA is namelijk hoger bij patiënten met therapieresistente hypertensie.⁶ Daarbij komt dat PHA zeer waarschijnlijk een geleidelijk in ernst toeneemende hypertensie geeft.^{6,8} Een aanvankelijk goed gereguleerde bloeddruk die therapieresistent wordt, kan dus goed passen bij PHA. Hierbij geldt als definitie van therapieresistente hypertensie een bloeddruk > 140/90 mmHg ondanks het

VERVOLG VAN DE CASUS

Zes maanden later is de bloeddruk van mevrouw Jansen vrijwel onveranderd: 156/92 mmHg. Haar huisarts voegt lisinopril 10 mg 1 dd toe. Twee weken later is de bloeddruk gedaald tot 146/88 mmHg; de nierfunctie en het kalium zijn normaal. Vier maanden later blijkt de bloeddruk 154/92 mmHg, waarop haar huisarts besluit chloortalidon 12,5 mg 1 dd toe te voegen. Drie weken later blijkt het kalium 3,3 mmol/l. Vanwege de aanhoudende hypertensie ondanks drie verschillende antihypertensiva én de hypokaliëmie tijdens gebruik van een diureticum, denkt de huisarts aan PHA en besluit met de internist te overleggen. Mevrouw krijgt een verwijzing en begint alvast met kaliumsuppletie. De internist bouwt alle antihypertensiva af en zet aanvullende diagnostiek in. Hierop wordt de diagnose PHA bevestigd.

Schema

Het bepalen van de aldosteron-renineratio in de eerste lijn

Voorwaarden om de aldosteron-renineratio betrouwbaar te kunnen bepalen zijn:

- Geen gebruik van antihypertensiva, waarbij de volgende periode in acht moet worden genomen alvorens de aldosteron-renineratio te bepalen:
 - de patiënt moet vier weken gestopt zijn met [kaliumsparende] diuretica en aliskiren
 - de patiënt moet twee weken gestopt zijn met bètablokkers, ACE-remmers, angiotensinereceptorantagonisten, calciumantagonisten
- Medicatie die gebruikt kan worden als alternatieve antihypertensiva [zogenoemde 'gedoogmedicatie']: diltiazem 200 mg 1 dd [tot maximaal 400 mg per dag] of verapamil 120 mg 1 dd [tot maximaal 120 mg 2 dd] en doxazosine [maximaal 8 mg mga per dag]
- Normokaliëmie ten tijde van de bloedafname [eventuele hypokaliëmie vooraf corrigeren met kaliumchloride, startdosering bij een normale nierfunctie 16–20 mmol 3 dd]
- Ongestuwde bloedafname om 10 uur in de ochtend, aansluitend op 5–15 minuten zitten

Afbouwen van antihypertensiva behoort te gebeuren onder wekelijkse zorgvuldige controle van de bloeddruk en het kaliumgehalte, waarna bijvoorbeeld de dosering antihypertensivum gehalveerd kan worden [één medicament per keer].

ACE: angiotensineconverterend enzym; mga: met gereguleerde afgifte

gebruik van drie verschillende soorten bloeddrukverlagers in een adequate dosering, inclusief een diureticum.⁹ Conform de oude standaard CVRM (2012) raadt ook de herziene standaard aan om als vierde antihypertensief middel mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's) te geven, bijvoorbeeld spironolacton. De nieuwe standaard suggereert MRA's ook als behandeloptie in specifieke situaties, bijvoorbeeld bij hartfalen en atriumfibrilleren. Echter, omdat zowel hartfalen als atriumfibrilleren bekende complicaties van PHA zijn, moet ook dan de diagnose PHA worden overwogen.^{10,11} Dit geldt des te meer bij een onbekende oorzaak voor hartfalen of atriumfibrilleren in combinatie met hypertensie.^{1,12,13} Kortom, hoewel de voordelen van vooral spironolacton in verschillende onderzoeken zijn aangetoond en het een aantrekkelijke optie lijkt, maskeert het gebruik ervan de symptomen van PHA en bemoeilijkt het de diagnostiek.^{14,15} Daarom verdient het aanbeveling het pragmatisch toevoegen van spironolacton (als vierde middel) alleen in zeer specifieke gevallen te overwegen, bijvoorbeeld wanneer een patiënt zeker geen kandidaat is voor een adrenalectomie.

SCREENING OP PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME

Uit recent Nederlands onderzoek waarbij alle patiënten met nieuwe hypertensie zijn gescreend op PHA blijkt dat de prevalentie van PHA bij deze patiëntengroep 2,6% (95%-BI 1,4 tot 4,9%) is.¹⁶ Dit betekent dat jaarlijks zo'n 1100 tot 3700 patiënten in Nederland ten tijde van het stellen van de diagnose hypertensie reeds manifest PHA hebben. Momenteel wordt de diagnose bij hen meestal gemist. Hoewel gegevens over de kosteneffectiviteit van screening in de eerste lijn ontbreken, is screening op PHA bij patiënten met therapieresistente hypertensie kosteneffectief.¹⁷ Totdat meer duidelijkheid bestaat over dit kostenaspect, kunt u de aanbevelingen van de Endocrine Society gebruiken om patiënten met een verhoogd risico op PHA te screenen.

CONCLUSIE

Gezien de relatief hoge prevalentie van PHA, de sterk verhoogde kans op cardiovasculaire complicaties, de beschikbaarheid van een adequate behandeling én het feit dat hypertensie voornamelijk in de eerste lijn wordt gediagnosticeerd, behoort PHA bij elke patiënt met hypertensie overwogen te worden. Het merendeel van de patiënten met PHA heeft een normaal kalium. Specifieke symptomen ontbreken meestal, maar therapieresistente hypertensie en HVZ op jonge leeftijd zijn tekenen die kunnen wijzen op PHA. De aanbevelingen voor screening op PHA uit de richtlijn van de Endocrine Society kunnen gebruikt worden om patiënten met een verhoogd risico op PHA op te sporen. ■

LITERATUUR

1. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:41–50.
2. Hundemer GL. Primary aldosteronism: cardiovascular outcomes pre- and post-treatment. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:93.
3. Velema M, Dekkers T, Hermus A, Timmers H, Lenders J, Groenewoud H, et al. Quality of life in primary aldosteronism: a comparative effectiveness study of adrenalectomy and medical treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:16–24.
4. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, Van der Wilt GJ, Bakx JC, Van der Wel MC, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2826–35.
5. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, 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.
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889–916.
7. NHG. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Utrecht: NHG, 2019.
8. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:630–41.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
10. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) study. *J Hypertens* 2020;38:332–9.
11. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013;62:331–6.
12. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events

- in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
13. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens* 2020;38:332-9.
 14. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
 15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
 16. Käyser SC, Deinum J, De Grauw WJ, Schalk BW, Bor HJ, Lenders JW, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2018;68:e114-22.
 17. Lubitz CC, Economopoulos KP, Sy S, Johanson C, Kunzel HE, Reincke M, et al. Cost-effectiveness of screening for primary aldosteronism and subtype diagnosis in the resistant hypertensive patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:621-30.

Käyser SC, Deinum J. Primair hyperaldosteronisme. *Huisarts Wet* 2020;63(4):37-40. DOI:10.1007-s12445-020-0553-5.
Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: dr. S.C. Käyser, huisarts, sabinekayser@gmail.com. Afdeling Interne geneeskunde: dr. J. Deinum, internist-vasculair geneeskundige.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.