



7

Summary (Dutch)

SAMENVATTING

Dit proefschrift gaat over de vraag of het zinvol is om in de huisartspraktijk patiënten met een nieuw ontdekte verhoogde bloeddruk te screenen op primair hyperaldosteronisme (PHA). PHA is een aandoening die wordt veroorzaakt door een afwijking in één of beide bijnieren. Verhoogde bloeddruk, ook wel hypertensie genoemd, is vaak het enige symptoom van PHA. Deze Nederlandstalige samenvatting start met informatie over hypertensie. Daarna wordt beschreven wat PHA is en waarom het belangrijk is dat deze diagnose tijdig wordt gesteld. Aansluitend volgt de inhoud van dit proefschrift.

HYPERTENSIE

Hypertensie is de grootste risicofactor voor ziektelast bij zowel mannen als vrouwen en is medeverantwoordelijk voor 9,4 miljoen doden per jaar wereldwijd. De prevalentie (=hoe vaak het voorkomt) van hypertensie in Nederland is ongeveer 30%. Dit betekent dat 30 van de 100 mensen een te hoge bloeddruk hebben. Met het stijgen van de leeftijd neemt de prevalentie toe tot ongeveer 45%. Van de mensen met hypertensie heeft 85% tot 90% een verhoogde bloeddruk waarbij geen specifieke oorzaak te vinden is. Dit heet essentiële hypertensie. Echter, in 10% tot 15% van de gevallen is er wel een oorzaak te vinden. Dit wordt secundaire hypertensie genoemd. PHA is één van die specifieke oorzaken van verhoogde bloeddruk.

De huisartsenrichtlijn in Nederland (=NHG-standaard 'Cardiovasculair risicomanagement') stelt dat hypertensie gediagnosticeerd wordt op basis van het gemiddelde van tenminste twee verschillende bloeddrukmetingen op twee verschillende momenten. Bij zo'n bloeddrukmeting wordt de meetwaarde weergegeven in twee getallen: de bovendruk (systolische bloeddruk) en de onderdruk (diastolische bloeddruk), waarbij de bovendruk altijd als eerste wordt genoemd. In de huisartspraktijk is de afkapwaarde voor een verhoogde bloeddruk een bovendruk >140 mmHg (150-160 mmHg bij patiënten vanaf 80 jaar).

Chronische hypertensie leidt tot atherosclerose (=slagaderverkalking), verdikking van de hartspier en nierschade. Hierdoor stijgt de kans op het krijgen van hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld een beroerte, of hartinfarct). De meeste mensen merken niet dat ze hypertensie hebben, omdat een verhoogde bloeddruk meestal geen klachten geeft. Het wordt opgemerkt tijdens een bloeddrukmeting op de huisartspraktijk, een keuring, of als langer bestaande hypertensie tot complicaties heeft geleid (bijvoorbeeld een hartinfarct).

De behandeling van hypertensie is gericht op preventie van hart- en vaatziekten. Omdat hart- en vaatziekten meestal het gevolg zijn van meer factoren dan alleen hypertensie, worden door de huisarts ook andere risicofactoren in kaart gebracht (bijvoorbeeld overgewicht, roken enz.). Op basis van dit 'cardiovasculaire risicoprofiel' wordt een behandeling ingezet. Hierbij behoren alle patiënten leefstijladviezen te krijgen die passen bij hun persoonlijke situatie. Het naleven en het effect van deze adviezen moeten geëvalueerd -en zo nodig bijgesteld- worden. Afhankelijk van het

resultaat van de leefstijladviezen en de hoogte van de bloeddruk, kan met bloeddrukverlagende medicatie worden gestart.

Om recht te doen aan het veelal internationale karakter van wetenschappelijk onderzoek, waarin gebruik wordt gemaakt van een internationaal geaccepteerde afkappwaarde voor hypertensie, wordt in dit proefschrift de definitie van hypertensie volgens de *European Society of Hypertension* gebruikt: bij een meting in de huisartsenpraktijk is sprake van hypertensie bij meerdere metingen met een systolische bloeddruk ≥ 140 en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg.

PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME

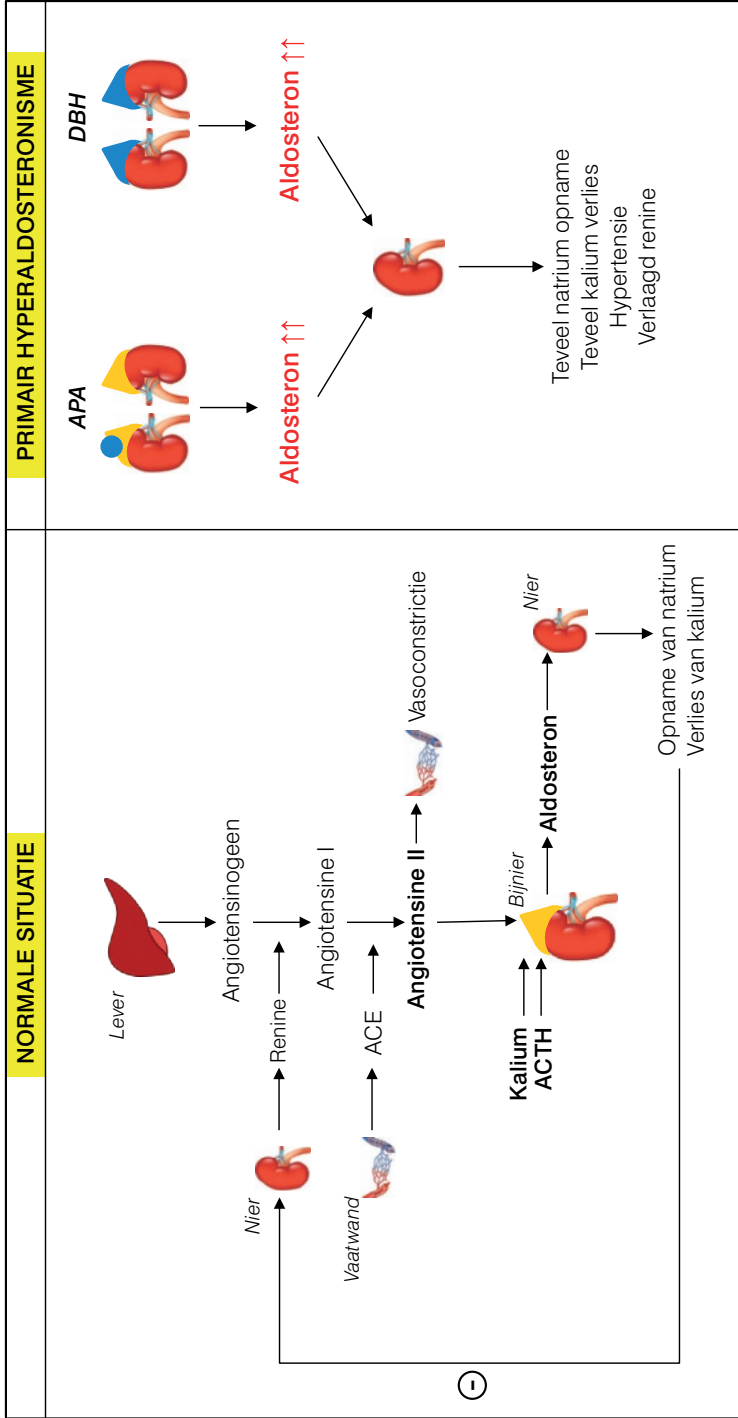
Bij PHA is sprake van autonome productie van aldosteron door één of beide bijnieren. De belangrijkste factoren die verantwoordelijk zijn voor de aldosteronproductie in de normale situatie zijn het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS), het kalium (=een mineraal dat we binnen krijgen met onze voeding) en ACTH (= een hormoon van de hypofyse (=hersenklief)).

De aanmaak van aldosteron begint met de omzetting van angiotensinogeen naar angiotensine I door het enzym renine (Figuur 1, linker kolom). De aanmaak van renine wordt met name gestimuleerd door een lage bloeddrooming van de nier. Angiotensine I wordt door het angiotensine-converterend enzym omgezet in angiotensine II. Dit angiotensine II zorgt voor het samentrekken van bloedvaten (=vasoconstrictie) en werkt daardoor bloeddrukverhogend. Daarnaast zorgt angiotensine II voor het vrijkomen van aldosteron in de bijnieren. Aldosteron werkt onder andere in de nieren waar het verantwoordelijk is voor het vasthouden van natrium (=bestanddeel van 'keukenzout') en daardoor ook van water, waardoor de bloeddruk stijgt. Bij patiënten met PHA reageert aldosteron niet langer op fysiologische signalen zoals renine en kalium (Figuur 1, rechter kolom). De ongereguleerde productie van aldosteron resulteert in een overmaat aan aldosteron met als gevolg een toename van het vasthouden van zout en water door de nieren. Dit leidt tot een blijvend verhoogde bloeddruk en een remming van de renineproductie.

Voorheen werd gedacht dat PHA zeldzaam was. Inmiddels is bekend dat PHA vaker voorkomt, namelijk bij ongeveer 5% tot 10% van alle mensen met hypertensie. De diagnose is niet makkelijk te stellen omdat, net als bij essentiële hypertensie, specifieke klachten ontbreken. Ook het klassieke concept dat patiënten met PHA altijd een verlaagd kalium hebben (=hypokaliëmie) blijkt achterhaald: een hypokaliëmie komt slechts voor bij ongeveer 30% van de patiënten met PHA.

PHA kent twee subgroepen: éénzijdig PHA, wat meestal wordt veroorzaakt door een adenoom (=zwelling) in één bijnier (ook wel 'ziekte van Conn' genoemd), en dubbelzijdige bijnierhyperplasie (=zwellingen in beide bijnieren) waarbij beide bijnieren teveel aldosteron produceren. Dit verschil is van groot belang voor de behandeling: bij éénzijdig PHA heeft operatief verwijderen van de bijnier de voorkeur, omdat hiermee in de meerderheid van de gevallen de overmatige aldosteronproductie genormaliseerd wordt. Wanneer beide bijnieren teveel aldosteron produceren is behandeling met

Figuur 1 Aanmaak van aldosteron bij gezonde personen en bij patiënten met primair hyperaldosteronisme



ACTH, adrenocorticotroop hormoon (= hormoon uit de hersenklier/hypofyse). APA, aldosteron producerend adenoom (= enkelzijdig primair hyperaldosteronisme). DBH, dubbelzijdige bijnierhyperplasie (= dubbelzijdig primair hyperaldosteronisme).

specifieke bloeddrukverlagende medicatie (mineralocorticoid receptor antagonisten) nodig, waardoor de effecten van het teveel aan aldosteron geblokkeerd worden. Dit resulteert in een daling van de bloeddruk en een normalisering van een eventueel verlaagd kalium.

De tijd tussen het stellen van de diagnose hypertensie en de diagnose PHA is vaak lang (gemiddeld acht jaar). Een tijdige en juiste diagnose van PHA is belangrijk om vier redenen:

- 1) De kans op hart- en vaatziekten bij hypertensie door PHA is hoger vergeleken met de kans op hart- en vaatziekten bij essentiële hypertensie.
- 2) PHA behoort anders behandeld te worden, namelijk met een operatie of met specifieke bloeddrukverlagers (mineralocorticoid receptor antagonisten). Hierdoor worden ook de schadelijke effecten van de overmaat aan aldosteron op bijvoorbeeld hart en bloedvaten tegengegaan.
- 3) Behandelresultaten zijn beter als patiënten jong zijn en de hypertensie nog niet lang bestaat, dit geldt met name voor patiënten die geopereerd worden.
- 4) De kwaliteit van leven van onbehandelde patiënten met PHA is slechter dan die van patiënten met onbehandelde essentiële hypertensie, maar deze verbetert of normaliseert na specifieke behandeling.

DIAGNOSTIEK VAN PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME

De diagnostiek van PHA bevat drie stappen: 1) screening, 2) bevestigen (of uitsluiten) van de diagnose, en 3) onderzoek naar het aantal aangedane bijniere(n) (enkelzijdig, of dubbelzijdig). Screening op PHA gebeurt door meting van aldosteron en renine in een bloedmonster, waarna de ratio van beide berekend kan worden. Een verhoogde aldosteron-renine ratio is verdacht voor PHA en reden tot vervolgonderzoek. Zo'n vervolgonderzoek kan niet bij de huisarts plaatsvinden, hiervoor is een verwijzing naar een internist nodig. In het ziekenhuis krijgt de patiënt een zogenaamde 'confirmatietest', meestal een 'zoutbelastingstest', waarbij wordt gekeken of het aldosteron hoog blijft na toediening van zout. Hierna volgt vaak vervolgonderzoek naar het aantal aangedane bijniere(n), tenzij bij voorbaat duidelijk is dat de patiënt niet geopereerd kan/wil worden: dan volgt direct behandeling met een mineralocorticoid receptor antagonist.

SCREENING OP PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME

In Nederland behoort de diagnostiek en behandeling van hypertensie grotendeels tot het domein van de huisarts. De huidige richtlijn voor huisartsen formuleert twee redenen om aan PHA te denken: hypokaliëmie (=verlaagd kalium) en/of therapie-resistente hypertensie (=hypertensie waarbij de bloeddruk hoog blijft ondanks het gebruik van meer dan drie verschillende soorten bloeddrukverlagers) en adviseert in dat geval een verwijzing naar het ziekenhuis. Echter, aangezien zo'n 70% van de patiënten met PHA géén hypokaliëmie heeft, is het aannemelijk dat veel patiënten met PHA worden gemist. Dit leidt tot een vertraging van de diagnose, en een hogere

kans op cardiovasculaire complicaties. Het is derhalve de vraag of het wellicht zinvol zou zijn om alle patiënten met nieuwe hypertensie te screenen op PHA. De huisartsenpraktijk lijkt hiervoor de ideale setting, immers:

- 1) De diagnose hypertensie wordt meestal in de huisartsenpraktijk gesteld.
- 2) Screening op PHA moet bij voorkeur plaatsvinden zonder dat een patiënt al bloeddrukverlagende medicatie gebruikt, want deze medicatie beïnvloedt de meetresultaten van aldosteron en renine.
- 3) Ook bij een lage prevalentie is het absolute aantal patiënten met PHA hoog (2000 tot 5000 mensen per jaar).
- 4) Door PHA veroorzaakte schade aan hart en bloedvaten is deels omkeerbaar bij PHA-specifieke behandeling.

Alvorens te overwegen te screenen op een bepaalde aandoening, is het van belang naar een aantal criteria te kijken zoals geformuleerd door Wilson en Jungner (WHO, 1968). Om aan deze criteria te kunnen voldoen, is wetenschappelijke kennis nodig, waaraan dit proefschrift een bijdrage hoopt te leveren. In Tabel 1 zijn de criteria van Wilson en Jungner toegespitst voor screening op PHA.

STUDIES IN DIT PROEFSCHRIFT

Hoofdstuk 2 beschrijft de opzet en resultaten van een 'systematic review' en 'meta-analysis' naar de prevalentie van PHA. Toen uit verschillende studies bleek dat de prevalentie voor PHA zeer verschillend was, namelijk variërend van 1% tot 29%, zochten wij verklarende factoren voor deze discrepantie in prevalenties. Hiervoor verrichtten wij eerst een geprotocolleerd literatuuronderzoek. Vervolgens formuleerden wij mogelijke oorzaken voor de diversiteit in prevalenties. Op basis van de literatuur namen wij aan dat de prevalentie van PHA in de 1^e lijn (=huisartspraktijk) verschilt van die in de 2^e lijn (=ziekenhuis), daarom hebben wij deze apart geanalyseerd. Voor het literatuuronderzoek verzamelden wij alle prevalentiestudies over PHA die gepubliceerd zijn vanaf 1-1-1990 t/m 31-1-2015 uit verschillende medische databanken, namelijk PubMed, EMBASE, Web of Science, en Cochrane Library. Artikelen werden geïnccludeerd (=includeren voor onderzoek) als zij de prevalentie van PHA in volwassen patiënten (≥18 jaar) met hypertensie beschreven, mits de diagnose PHA was bevestigd door een confirmatietest in tenminste 50% van de patiënten met een positieve screening test. Negenendertig studies met in totaal 42510 patiënten werden geïnccludeerd, waarvan negen studies met in totaal 5896 patiënten afkomstig waren uit de 1^e lijn.

Prevalenties varieerden van 3,2% tot 12,7% in de 1^e lijn, en van 1% tot 29% in de 2^e lijn. Omdat de opzet van de studies te veel van elkaar verschilde, was het niet mogelijk om een gemiddelde prevalentie uit te rekenen. De meta-analyse toonde dat studies uit de 2^e lijn met één of meer van de volgende factoren meer kans hebben op een hoge prevalentie: 1) gepubliceerd na 2000, 2) uit Australië, 3) doel van de studie was het onderzoeken van de prevalentie van secundaire hypertensie, 4) retrospectieve studies, 5) studies die hun patiënten opeenvolgend includeerden, en 6) studies die geen gebruik maakten van een screening test. Helaas bleek het niet mogelijk om de

Tabel 1 De criteria van Wilson en Jungner voor primair hyperaldosteronisme

1. *De op te sporen ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn.*
PHA is een belangrijk gezondheidsprobleem in een aanzienlijk aantal patiënten. Aangenomen dat de prevalentie 5% is, zijn er ongeveer 5000 nieuwe patiënten in Nederland met PHA. Daarnaast verhoogt PHA het risico op hart- en vaatziekten, en ervaren patiënten met onbehandelde PHA een lagere kwaliteit van leven.
2. *Er moet een algemeen aanvaarde behandelingsmethode voor de ziekte zijn.*
De behandeling voor PHA is afhankelijk van het subtype: bij een adenoom is het verwijderen van de aangedane bijnier de beste keuze, bij dubbelzijdige bijnierhyperplasie is behandeling met een mineralocorticoïd receptor antagonist de beste keuze. Beide behandelingen zijn effectief.
3. *Er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn voor diagnose en behandeling.*
In Nederland zijn de gezondheidsvoorzieningen voor de diagnose en behandeling van PHA goed bereikbaar.
4. *Er moet een herkenbaar latent of vroeg symptomatisch stadium van de ziekte zijn.*
Vroege symptomen van PHA zijn hypertensie, en in sommige gevallen een verlaagd kalium.
5. *Er moet een betrouwbare opsporingsmethode bestaan.*
Screening op PHA bestaat uit een bloedtest waarbij de aldosteron-renine ratio wordt gemeten.
6. *De opsporingsmethode moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.*
De screeningstest kan worden toegevoegd aan het standaard bloedonderzoek dat de huisarts verricht als de diagnose hypertensie is gesteld.
7. *Het natuurlijke verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.*
Het verloop van PHA van latente tot manifeste ziekte is redelijk goed bekend.
8. *Er moet overeenstemming bestaan over de vraag wie behandeld moet worden.*
Bij een positieve screening vindt een confirmatietest plaats, waarna de diagnose wordt gesteld of verworpen.
9. *De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel.*
De kosten van screening blijken in meerdere onderzoeken op te wegen tegen de kosten van niet-screenen, maar deze studies zijn uitgevoerd bij specifieke groepen patiënten en daarom zijn de resultaten mogelijk niet geldig voor de patiënten met hypertensie in de huisartspraktijk.
10. *Het proces van opsporing moet een continu proces zijn en niet een eenmalig project.*
Screening op PHA kan vrij makkelijk worden geïmplementeerd in de standaard hypertensiezorg.

In *cursief*: het criterium zoals geformuleerd door Wilson en Jungner.
PHA, primair hyperaldosteronisme.

verklarende factoren voor studies met een hoge prevalentie ook voor de 1^e lijn te berekenen, omdat het aantal geïncludeerde studies hiervoor te laag was.

De prevalentie van PHA in de Nederlandse huisartsenpraktijk wordt beschreven in *Hoofdstuk 3*. Het doel van deze studie was de prevalentie van PHA vast te stellen in mensen met nieuw ontdekte hypertensie. Hiervoor werd een aantal huisartsen uit de regio Nijmegen gevraagd om bij alle opeenvolgende patiënten met nieuwe hypertensie de aldosteron-renine ratio te bepalen. Bij een verhoogde ratio volgde een zoutbelastingstest, die de diagnose PHA bevestigde of juist verwierp. Van de totaal 3748 patiënten met nieuwe hypertensie werd bij 343 patiënten de aldosteron-renine ratio bepaald. In 9 van de 74 patiënten met een verhoogde aldosteron-renine ratio werd de diagnose PHA bevestigd door een positieve zoutbelastingstest. Dit resulteerde in een prevalentie van PHA in patiënten met nieuw ontdekte hypertensie van 2,6% (95% betrouwbaarheidsinterval 1,4 - 4,9). Alle patiënten met PHA hadden een normaal kalium. Bij 8 van de 9 patiënten was de bloeddruk bij herhaling >150/100mmHg. Deze bevindingen sluiten aan bij het advies van de richtlijn over PHA van de *Endocrine Society* (2016) welke patiënten te screenen op PHA. Hoewel de expliciete vraag aan de deelnemende huisartsen was om bij alle patiënten met nieuwe hypertensie de aldosteron-renine ratio te bepalen, viel het aantal gescreende patiënten met nieuwe hypertensie veel lager uit dan verwacht. Dit lage aantal gescreende patiënten (9,2%) weerspiegelt hoe lastig het kan zijn om prevalentie-onderzoek te doen in de 1^e lijn. Daarnaast bleek op basis van de gegevens uit de huisartsendossiers, dat er sprake was van 'selectiebias'. Dit betekent dat de gevonden resultaten voornamelijk betrekking hebben op een deel (=selectie) van de patiënten. Uit onze studie bleek dat patiënten die jonger waren, of die een hogere bloeddruk hadden, een hogere kans hadden op een meting van de aldosteron-renine ratio. Het lijkt alsof huisartsen er intuïtief vanuit gingen dat de kans op het vinden van PHA bij deze patiënten het grootst is. Dit is in overeenstemming met het gegeven dat jongere mensen met hypertensie en mensen met een heel hoge bloeddruk daadwerkelijk een verhoogde kans hebben op een onderliggende oorzaak van die verhoogde bloeddruk. In eerder gepubliceerde studies werd de kans op selectiebias meestal genegeerd of niet onderzocht. Dit betekent dat de eerder gerapporteerde prevalenties kritischer bekeken moeten worden.

In *Hoofdstuk 4* onderzochten we in hoeverre het hart en de bloedvaten bij patiënten met nieuwe hypertensie en PHA zijn aangedaan in vergelijking met eenzelfde groep patiënten zonder PHA. Het was reeds bekend dat patiënten met hypertensie bij wie de diagnose PHA wordt gesteld meer schade aan het hart en de vaten hebben dan te verwachten op basis van de hoogte van de bloeddruk, maar we wisten nog niet of deze extra schade al zichtbaar is op het moment van het stellen van de diagnose hypertensie. Dit is zinvolle informatie, omdat de ernst van een aandoening meeweegt in een uiteindelijke beslissing om screening in te voeren. We hebben zes patiënten met nieuwe hypertensie en PHA vergeleken met 24 patiënten met nieuwe essentiële hypertensie. Deze twee groepen waren vergelijkbaar met

betrekking tot geslacht, leeftijd, en de hoogte van de bloeddruk. Zij kregen allen uitgebreide onderzoeken van het hart, de nieren en de vaten. Twee van de zes patiënten met PHA bleken reeds een verdikte hartspier te hebben, terwijl geen van de patiënten in de groep met essentiële hypertensie dit had. Er werden geen verschillen gezien bij de overige onderzoeken. Omdat het maar om kleine aantallen gaat, kan deze bevinding slechts als richtinggevend beschouwd worden. Er zijn grotere studies nodig om onze resultaten te bevestigen.

Ondanks vele studies naar zogenaamde '*biomarkers*' als hulpmiddel voor de keuze van een bepaald soort bloeddrukverlager bij de behandeling van hypertensie, worden tot op heden alleen grove maten als leeftijd en ras als onderscheidend beschouwd. *Hoofdstuk 5* beschrijft onze studie naar het gebruik van de aldosteron-renine ratio als mogelijke leidraad bij het starten van bloeddrukverlagende medicatie bij patiënten met essentiële hypertensie. Vóór de start van de behandeling werd de aldosteron-renine ratio bepaald, om na één jaar behandeling de bloeddrukverandering te evalueren. Er was geen protocol voor de keuze van de bloeddrukverlager anders dan de huisartsenrichtlijn. Van 304 patiënten hadden we 947 bloeddrukmetingen, waarvan 220 metingen behorend bij patiënten die bloeddrukverlagers gebruikten. Er werd geen verband gezien tussen de waarde van de aldosteron-renine ratio vóór de start van de behandeling en de bloeddrukverandering door de medicatie. Als belangrijke nevenbevinding vonden we dat slechts bij 31% van de patiënten met hypertensie na één jaar behandeling de streefwaarde van de bloeddruk was bereikt. Er was geen verband tussen de aldosteron-renine ratio en het (niet) bereiken van die streefwaarde.

IMPLICATIES VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

In dit proefschrift vonden wij een prevalentie van PHA van 2,6% (95% betrouwbaarheidsinterval 1,4-4,9) bij patiënten met nieuw ontdekte hypertensie. Gebaseerd op deze data, zouden we bij het invoeren van screening bij patiënten met nieuwe hypertensie in de Nederlandse huisartspraktijk per jaar tussen de 1100 en 3700 nieuwe patiënten met PHA vinden. Bij het grootste deel van hen wordt de diagnose op dit moment gemist, omdat de huidige huisartsenrichtlijn niet gericht is op het opsporen van PHA. Daarnaast is het waarschijnlijk dat reeds in de vroege fase van PHA hartschade bestaat bij een aantal patiënten.

Hoewel er verscheidene argumenten zijn om screening op PHA in te voeren, wordt op dit moment niet voldaan aan alle screeningscriteria van Wilson en Jungner. Het grootste probleem is het gebrek aan kosten-effectiviteitsstudies, waarin wordt aangetoond dat screenen op PHA effectief is als je kijkt naar wat het kost aan gezondheidszorg en wat het uitspaart aan kosten voor de gezondheidszorg wanneer PHA niet (eerder) was gediagnosticeerd. Op dit moment bestaan deze studies alleen voor patiënten met therapie-resistente hypertensie: screenen op PHA in deze groep is kosten-effectief. Naast kosten-effectiviteit op medisch gebied (invoeren screening, aanvullende diagnostiek en behandeling), zou ook gekeken moeten worden naar de maatschappelijke en financiële gevolgen van (onbehandelde) PHA, zoals werkverzuim

of arbeidsongeschiktheid. Tot meer duidelijkheid bestaat over dit kostenaspect, adviseren wij dat in de huidige huisartsenrichtlijn de aanbevelingen met betrekking tot screening op PHA worden overgenomen zoals geformuleerd in de richtlijn van de *Endocrine Society*. Als deze screeningsstrategie zou worden geïmplementeerd, zou ongeveer 50% van de patiënten met hypertensie in aanmerking komen voor screening op PHA.

Tabel 2 Aanbevelingen voor screening op primair hyperaldosteronisme volgens de richtlijn van de *Endocrine Society*

Patiënten met een verhoogd risico op onderliggend primair hyperaldosteronisme zijn zij met:

- aanhoudende bloeddruk >150/100 mmHg
- therapie-resistente hypertensie (bloeddruk >140/90 mmHg)
- gereguleerde bloeddruk (bloeddruk <140/90 mmHg) bij vier of meer soorten bloeddrukverlagers
- hypertensie en spontane of diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie
- hypertensie en een incidentaloom in de bijnier
- hypertensie en obstructief slaap apneu syndroom
- hypertensie en een familie-anamnese met hypertensie op jonge leeftijd of een beroerte op jonge leeftijd (<40 jaar)
- alle eerstegraads familieleden van patiënten met primair hyperaldosteronisme