

Labor und Hypertonie

Labordiagnostik bei Hypertonie aus Sicht des Labormediziners

M.Exner, Billrothhaus, 22.1.2024



Offenlegung

Routinediagnostik
Cortisol, ACTH



Aldosteron/Renin Ratio



Katecholamine
Metanephrine

CHROMSYSTEMS

RAAS-Triple A Test



Labor und Hypertonie



ESC Guidelines 2018



European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104
European Society of Cardiology doi:10.1093/eurheartj/ehy339

ESC/ESH GUIDELINES

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

Authors/Task Force Members: Bryan Williams* (ESC Chairperson) (UK), Giuseppe Mancia* (ESH Chairperson) (Italy), Wilko Spiering (The Netherlands), Enrico Agabiti Rosei (Italy), Michel Azizi (France), Michel Burnier (Switzerland), Denis L. Clement (Belgium), Antonio Coca (Spain), Giovanni de Simone (Italy), Anna Dominiczak (UK), Thomas Kahan (Sweden), Felix Mahfoud (Germany), Josep Redon (Spain), Luis Ruilope (Spain), Alberto Zanchetti[†] (Italy), Mary Kerins (Ireland), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Reinhold Kreutz (Germany), Stephane Laurent (France), Gregory Y. H. Lip (UK), Richard McManus (UK), Krzysztof Narkiewicz (Poland), Frank Ruschitzka (Switzerland), Roland E. Schmieder (Germany), Evgeny Shlyakhto (Russia), Costas Tsioufis (Greece), Victor Aboyans (France), and Ileana Desormais (France)

Österreichischer Blutdruckkonsensus 2019

Journal für
Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Österreichischer Blutdruckkonsens
2019 – Kurzfassung // Austrian
Blood Pressure consensus 2019 –
condensed version**
Weber T, et al.
*Journal für Hypertonie - Austrian
Journal of Hypertension 2020; 24
(1), 6-33*

Homepage:
www.kup.at/hypertonie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Herausforderung Hypertonie



Mehr als 22% der Weltbevölkerung leiden an Bluthochdruck

Laut WHO leiden mehr als 22% der Weltbevölkerung an Bluthochdruck (Hypertonie). Erhöhter Blutdruck bleibt eine Hauptursache von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Behinderungen und frühzeitiger Sterblichkeit. Erhöhter Blutdruck ist für mehr als 9 Millionen Todesfälle verantwortlich. Viele Menschen mit Bluthochdruck werden behandelt, aber weniger als 50% haben ihren Blutdruck gut kontrolliert¹.

Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Eines der globalen Ziele für nichtübertragbare Krankheiten ist es, die Prävalenz von Bluthochdruck bis 2025 um 25% zu senken.¹

Österreichischer Blutdruckkonsens 2019

Es ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erforderlich, um sekundäre Hypertonieformen frühzeitig erkennen zu können. Eine möglichst frühzeitige Diagnose ist allerdings erforderlich, um insbesondere bei jüngeren Patienten potentiell kurable Faktoren zu eliminieren und die Hypertonie noch vor dem Entstehen von Organschäden zu heilen.²

¹ Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2016, <https://www.who.int/publications/i/item/global-ncd-target-reduce-high-blood-pressure>

² Österreichischer Blutdruckkonsens 2019, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-019-01565-0>

Routinetests bei Hypertonie

Tabelle 9: Basisuntersuchungen bei Bluthochdruck (adaptiert nach: 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension)

Blutbild
Nüchternblutzucker, HbA_{1c}
Serumlipide: Gesamtcholesterin, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, Triglyceride
Serumkreatinin und berechnete GFR
Serumelektrolyte: Natrium, Kalium
Harnsäure
Leberfunktionsparameter: GOT (ASAT), GPT (ALAT), Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Lipase, Bilirubin
Urinstreifen: Protein, Glukose (falls verfügbar Albumin/Kreatinin-Ratio)
12-Ableitungs-EKG

Zur Unterstützung der physischen Untersuchung, die wichtige Hinweise auf mögliche Ursachen einer sekundären Hypertension, Zeichen von Komorbiditäten und hypertensionsmedierten Organschäden (HMOD) geben kann. Manche Autoren nennen hier auch das TSH.

Sekundäre Hypertonie

Table 26 Common causes of secondary hypertension

Cause	Prevalence in hypertensive patients	Suggestive symptoms and signs	Screening Investigations
Obstructive sleep apnoea	5–10%	Snoring; obesity (can be present in non-obese); morning headache; daytime somnolence	Epworth score and ambulatory polygraphy
Renal parenchymal disease	2–10%	Mostly asymptomatic; diabetes; haematuria, proteinuria, nocturia; anaemia, renal mass in adult polycystic CKD	Plasma creatinine and electrolytes, eGFR; urine dipstick for blood and protein, urinary albumin:creatinine ratio; renal ultrasound
Renovascular disease			
Atherosclerotic renovascular disease	1–10%	Older; widespread atherosclerosis (especially PAD); diabetes; smoking; recurrent flash pulmonary oedema; abdominal bruit	Duplex renal artery Doppler or CT angiography or MR angiography
Fibromuscular dysplasia		Younger; more common in women; abdominal bruit	
Endocrine causes			
Primary Aldosteronism	5–15%	Mostly asymptomatic; muscle weakness (rare)	Plasma aldosterone and renin, and aldosterone:renin ratio; hypokalaemia (in a minority); note hypokalaemia can depress aldosterone levels
Pheochromocytoma	<1%	Episodic symptoms (the 5 'P's'): paroxysmal hypertension, pounding headache, perspiration, palpitations, and pallor; labile BP; BP surges precipitated by drugs (e.g. beta-blockers, metoclopramide, sympathomimetics, opioids, and tricyclic antidepressants)	Plasma or 24 h urinary fractionated metanephrines
Cushing's syndrome	<1%	Moon face, central obesity, skin atrophy, striae and bruising; diabetes; chronic steroid use	24 h urinary-free cortisol
Thyroid disease (hyper- or hypothyroidism)	1–2%	Signs and symptom of hyper- or hypothyroidism	Thyroid function tests
Hyperparathyroidism	<1%	Hypercalcaemia, hypophosphataemia	Parathyroid hormone, Ca ²⁺
Other causes			
Coarctation of the aorta	<1%	Usually detected in children or adolescence; different BP (>20/10 mmHg) between upper–lower extremities and/or between right–left arm and delayed radial-femoral femoral pulsation; low ABI inter-	Echocardiogram



Labor hilft bei Diagnose

FSH 2018

Altersabhängigkeit

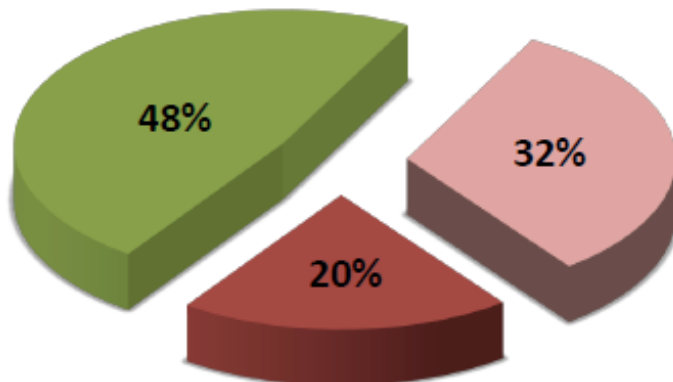
Table 27 Incidence and typical causes of secondary hypertension according to age

Age group	Per cent with underlying cause	Typical causes
Young children (<12 years)	70–85	<ul style="list-style-type: none"> ● Renal parenchymal disease ● Coarctation of the aorta ● Monogenic disorders
Adolescents (12–18 years)	10–15	<ul style="list-style-type: none"> ● Renal parenchymal disease ● Coarctation of the aorta ● Monogenic disorders
Young adults (19–40 years)	5–10	<ul style="list-style-type: none"> ● Renal parenchymal disease ● Fibromuscular dysplasia (especially in women) ● Undiagnosed monogenic disorders
Middle-aged adults (41–65 years)	5–15	<ul style="list-style-type: none"> ● Primary aldosteronism ● Obstructive sleep apnoea ● Cushing's syndrome ● Pheochromocytoma ● Renal parenchymal disease ● Atherosclerotic renovascular disease
Older adults (>65 years)	5–10	<ul style="list-style-type: none"> ● Atherosclerotic renovascular disease ● Renal parenchymal disease ● Thyroid disease

©ESC/ESH 2018

Herausforderung unkontrollierte Hypertonie

Kontrollierte Hypertonie



Nicht-resistente unkontrollierte Hypertonie

- Schlechte Adhärenz
- Zu niedrige Dosierung
- Weißkittelphänomen

Resistente Hypertonie

(unkontrolliert trotz >3 Substanzen, optimale Dosis)

- Primärer Hyperaldosteronismus (5-10% d. HT)
- Phäochromozytom, M.Cushing
- Renovaskuläre Hypertonie

Ungenügende Methoden
vorhanden, um die Ursachen
unkontrollierter Hypertonie
festzustellen

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) (PHA)

Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Aldosteron-Sekretion in Bezug auf den Natrium-Status zu hoch ist. Die Aldosteron-Sekretion ist autonom von wichtigen Regulatoren (Ang 2 und K) und durch Salzbelastung nicht supprimierbar.

2/3 der Fälle durch bilaterale (selten unilaterale) Hyperplasie der Zona glomerulosa der NNR (häufig normokaliämisch!)

1/3 der Fälle Aldosteron-produzierende Adenome der NNR

Aldosteron-produzierende Karzinome: Rarität

Klassische Trias Hypertonie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose (weniger als 30%)

Klinische Bedeutung: PHA Patienten haben gegenüber Patienten mit primärer Hypertonie ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Indikation für das Screening auf PHA

Blutdruck über 150/100 mm Hg bei 3 Messungen an unterschiedlichen Tagen

Nicht-Erreichen der Zielwerte trotz 3-fach Therapie (inklusive Diuretikum)

Kontrollierter Hypertonus mit 4 oder mehr Medikamenten

Hypertonus mit spontaner oder Diuretika-induzierter Hypokaliämie

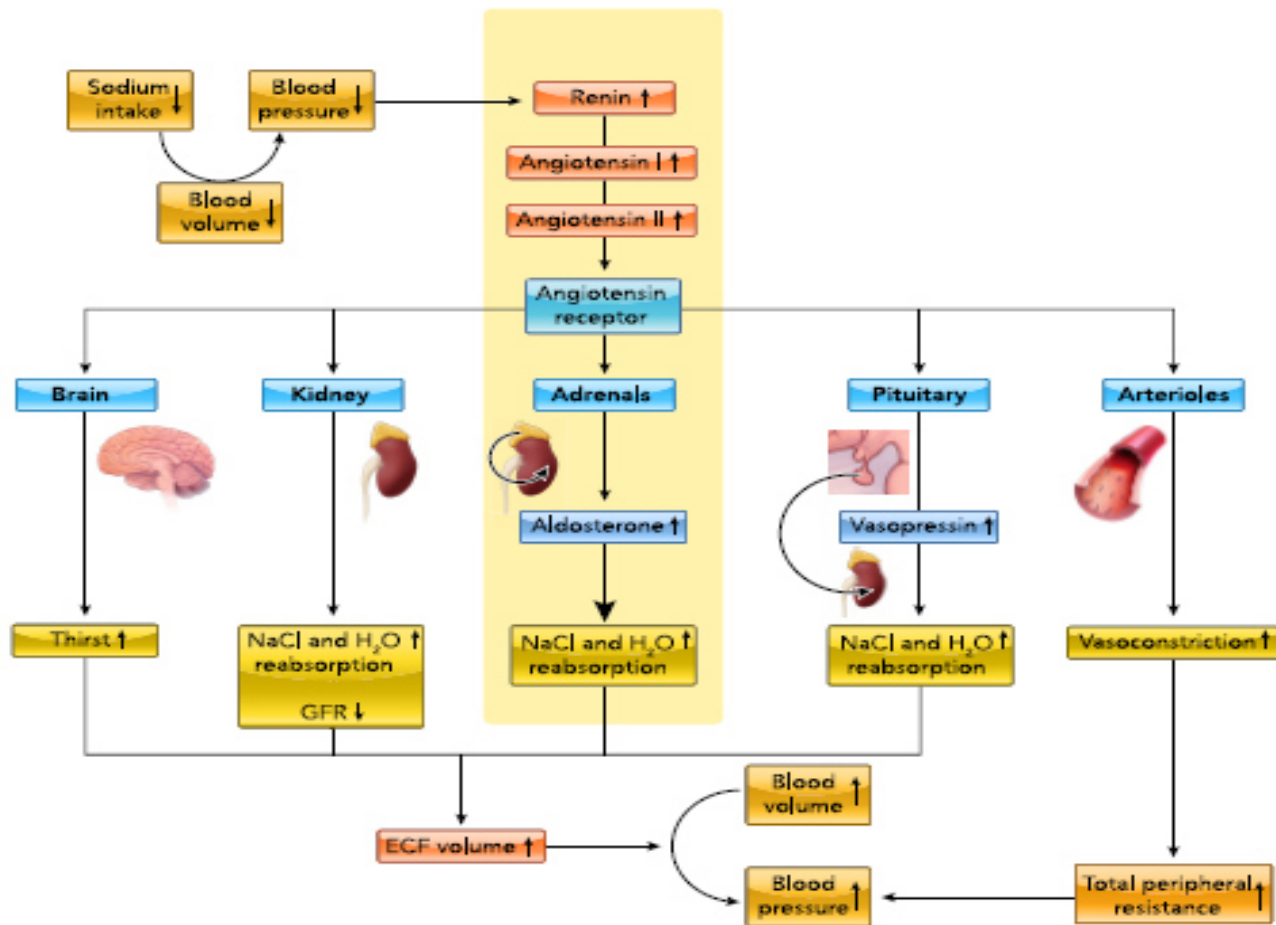
Hypertonus bei NN-Inzidentalom

Hypertonus bei Schlaf-Apnoe-Syndrom

Hypertonus in jungen Jahren (<40); erstgradige Verwandte mit PHA

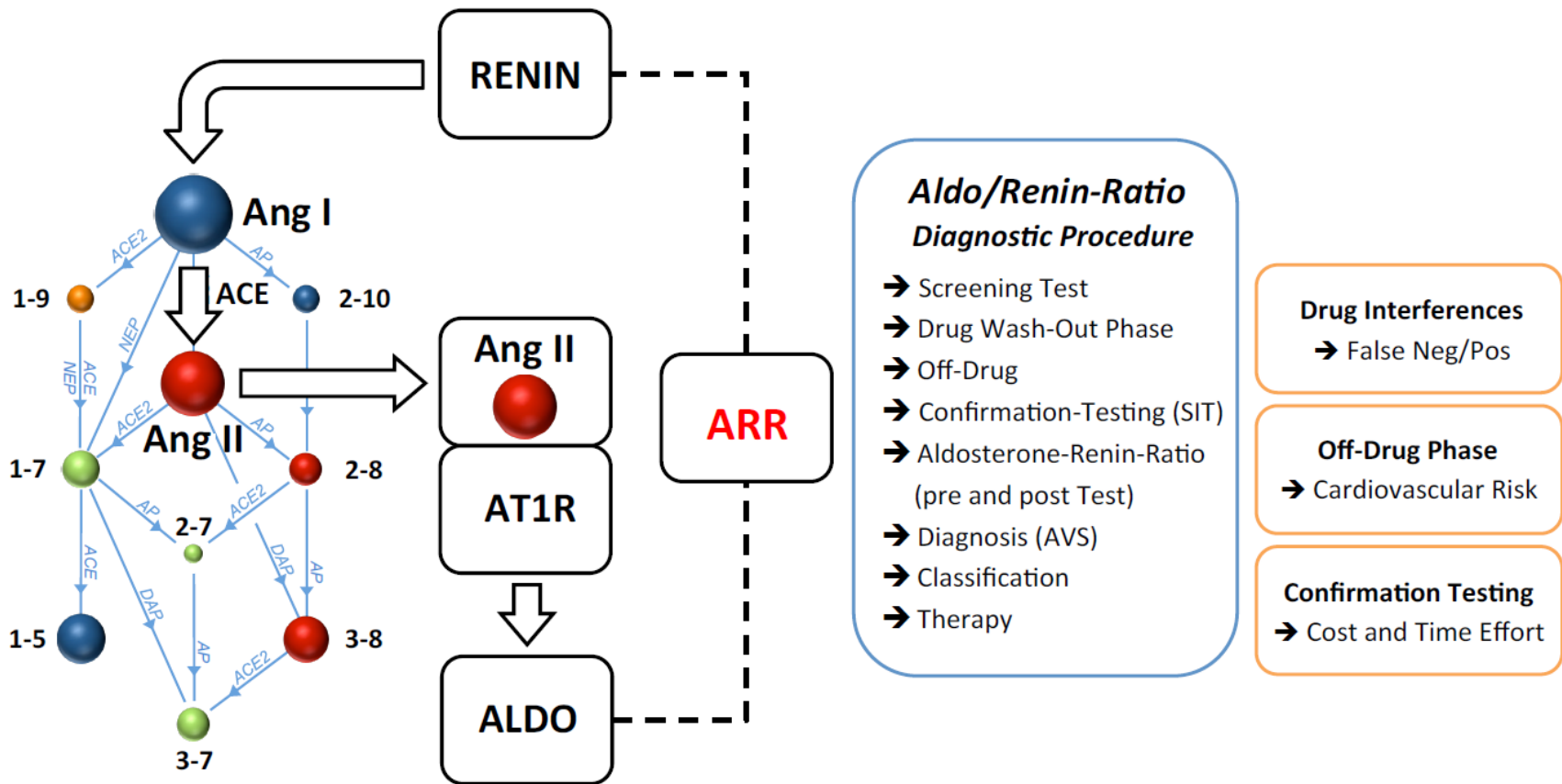
=> Indikation bei fast jedem 2. Hochdruckpatienten

RAAS-System



Rossier et al, Physiology 32: 112-125, 2017

Derzeitiger diagnostischer Standard: Aldosteron/Renin-Ratio



Aldosteron / Renin Ratio

Tabelle 16: Auswahl wichtiger Faktoren* für die Bestimmung und Interpretation der Aldosteron-zu-Renin-Ratio (ARR) (adaptiert nach: J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1889–916)

- Hypokaliämie ausgleichen (cave: Hypokaliämie supprimiert Aldosteron; falsch negative ARR bei schwerer Hypokaliämie möglich)
- Normale Kochsalzzufuhr
- Folgende Medikamente sollten zumindest 4 Wochen vor der ARR-Testung abgesetzt werden: Spironolacton, Eplerenon, Amilorid, Triamteren (ggf. passager ersetzen durch z. B. Doxazosin oder Verapamil)
- Die Blutabnahme sollte am Vormittag nach 5–15 Minuten im Sitzen erfolgen, nachdem der Patient schon zumindest 2 Stunden wach (aus dem Bett) ist (cave: beim Hinlegen reduziert sich die ARR).
- Verarbeitung der Proben bis zur Zentrifugierung bei Raumtemperatur (nicht im Eis); danach ggf. schnell einfrieren

Bzgl. Interpretation der ARR sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Junge Frauen haben relativ häufig falsch erhöhte ARR-Werte wegen einerseits oralen Kontrazeptiva (diese reduzieren Renin) und wegen der antimineralokortikoiden Wirkung des Progesterons (cave: 2. Zyklushälfte häufig erhöhte ARR).
- Ältere Menschen und Patienten mit Niereninsuffizienz haben häufig höhere ARR.
- Diuretika, ACE-Hemmer und ARBs reduzieren die ARR (durch Reninanstieg) und Betablocker erhöhen die ARR (durch Reninabfall).

*Es handelt sich um eine Auswahl verschiedener Faktoren für die Bestimmung und Interpretation der ARR, die bei weitem nicht vollständig ist.

Tabelle 17: Aldosteron-zu-Renin-Ratio (ARR) Cut-off-Werte gemäß der Richtlinie der Endocrine Society [J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1889–916]

	Renin-Konzentration		Renin-Aktivität	
	(mU/L)	(ng/L)	(ng/ml/h)	(pmol/L/min)
Aldosteron (ng/dL)	2,4*	3,8	20	1,6
	3,7	5,7	30	2,5
	4,9	7,7	40	3,1
Aldosteron (pmol/L)	91	144	750	60
	122	192	1000	80

Die Cut-off-Werte sind u.a. von der verwendeten Labormethode abhängig.



Fact Box Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)

- Der PHA ist die häufigste sekundär endokrine Hypertonieform mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 10 %.
- Eine Abklärung auf PHA ist bei ca. jedem zweiten Patienten mit Hypertonie indiziert, v.a. bei resistentem arteriellem Hypertonus und/oder Hypokaliämie.
- Als Screeningtest wird die Bestimmung der Aldosteron-zu-Renin-Ratio empfohlen.
- Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch einen Bestätigungstest (z. B. i.v. Kochsalzbelastungstest) mit nachfolgender Bildgebung (in erster Linie CT) der Nebennieren.
- Therapiert wird der PHA bei einseitiger Erkrankung (meist Nebennierenadenom) mittels Adrenalectomie und ansonsten mittels Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist-Therapie.

PHA ist massiv unterdiagnostiziert

REVIEW

Primary Aldosteronism: Where Are We Now? Where to From Here?

John W. Funder , Robert M. Carey 

ABSTRACT: Primary aldosteronism, the most common secondary form of hypertension, is thought to be present in ≈5% to 10% of hypertensive adults. However, recent studies indicate that its prevalence may be at least 3-fold higher based on the identification of renin-independent (autonomous) aldosterone production that is not suppressible with dietary sodium loading in a large fraction of adults with primary hypertension. Currently, the screening rate for primary aldosteronism in adults with primary hypertension is <1%. This review summarizes current thinking about primary aldosteronism from the standpoint of 3 key questions: Where are we now? Where to from here? So how do we get there?

Just Say it Over and Over—Let Not the Perfect Drive Out the Good

Three final things: first, numbers. In the United States, there are ≈100 million people with hypertension, probably a conservative estimate if the lower limit of BP required for the diagnosis of hypertension were taken as 130/80 mm Hg. If the prevalence of PA settles down as 30% of hypertensives, that is 30 million people; if it is 50%, there are 50 million hypertensives. We use figures like 1% or 0.3%, which may be mathematically appropriate, but tend to hide the reality for the 30% or the 50% PA-affected.

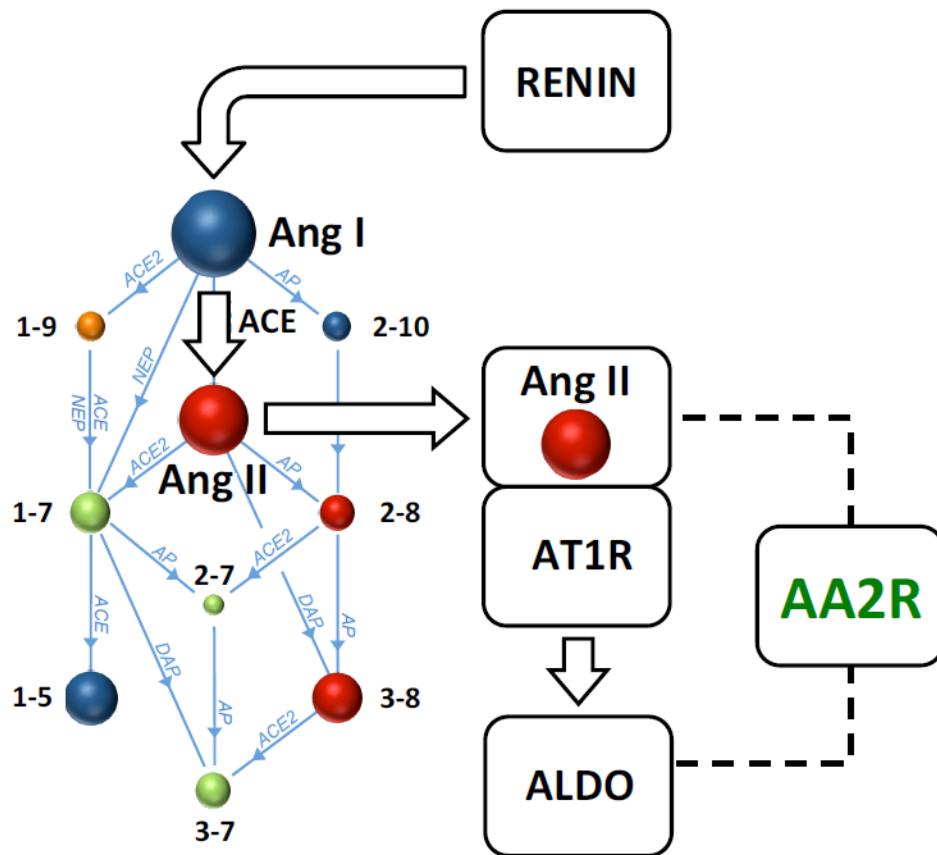
Aldosteron im 24h Harn

Hypertension. 2022;79:726–735. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18761

31.4 Diagnostik von Störungen des RAAS

Die am häufigsten gemessenen Parameter zur Beurteilung des RAAS sind Renin, Aldosteron, Na^+ und K^+ . Obwohl die Bestimmung von Angiotensin I und Angiotensin II diagnostisch ebenso bedeutsam oder sogar wichtiger wäre, werden diese in der Routinediagnostik nicht bestimmt, da sie instabil sind und zuverlässige mechanisierbare Verfahren nicht verfügbar sind.

Neuer Ansatz: Aldosteron/Angiotensin II-Ratio (AA2-Ratio)



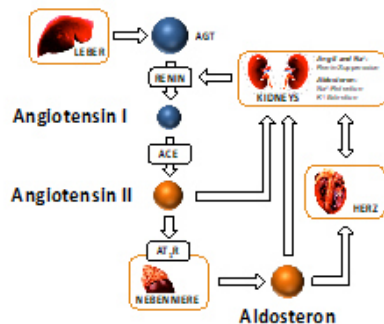
Novel Approach: AA2-Ratio

- Independent of Drug Treatments
- Direct link between Ang II and Aldo
- Reduced Variation
- Enhanced Performance in Screening

RAAS Triple-A Test

RAAS Triple-A™ Analyse: Klinische Aussagen Molekulares Hypertonieprofilung mit AA2-R, ACE-S und PRA-S

Physiologie des RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System



Hypertoniemarker Klinische Massenspektrometrie

$$\text{AA2-R} = \frac{\text{Aldosteron}}{\text{Angiotensin II}}$$

$$\text{ACE-S} = \frac{\text{Angiotensin II}}{\text{Angiotensin I}}$$

$$\text{PRA-S} = \frac{\text{Angiotensin II}}{\text{Angiotensin I}}$$

Service zur Abklärung der Ursachen von Bluthochdruck



AA2-R

Angiotensin II vermittelte Aldosteronsekretion der Nebenniere
=> Screening auf primären Aldosteronismus
=> Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit von Sartanen

ACE-S

Aktivität von Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)
=> Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit von ACE-Hemmern

PRA-S

Renin-Aktivität
=> Screening auf hämodynamisch wirksame renale Perfusionsstörungen
=> Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit RAS-Blockern

Referenzen:

- Renin-Angiotensin-Aldosterone System Triple-A Analysis for the Screening of Primary Aldosteronism. Du melis et al., Hypertension 2019
- Effects of Ramipril on the Aldosterone/Renin Ratio and the Aldosterone/Angiotensin II Ratio in Patients With Primary Aldosteronism. Guo et al., Hypertension 2020
- Measurement of Equilibrium Angiotensin II in the Diagnosis of Primary Aldosteronism. Guo et al., Clinical Chemistry 2020

Vergleich Validationskohorte mit real life Daten

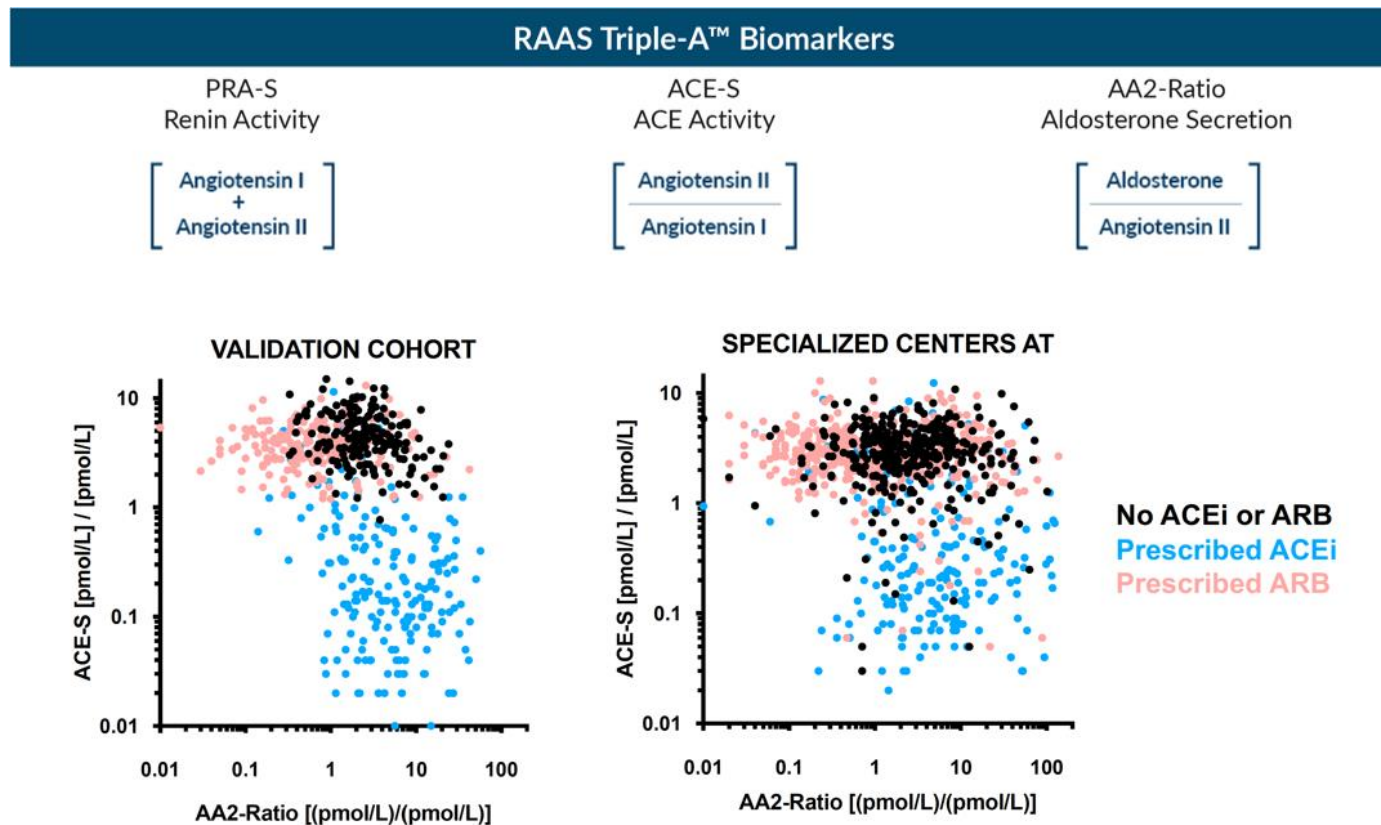
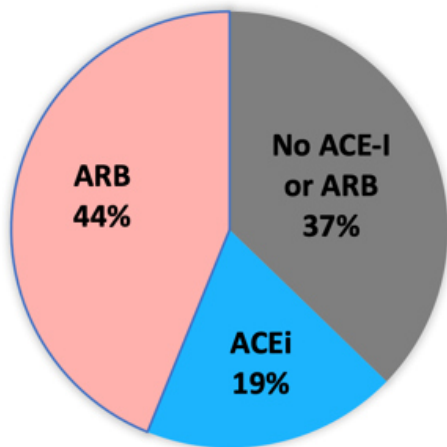


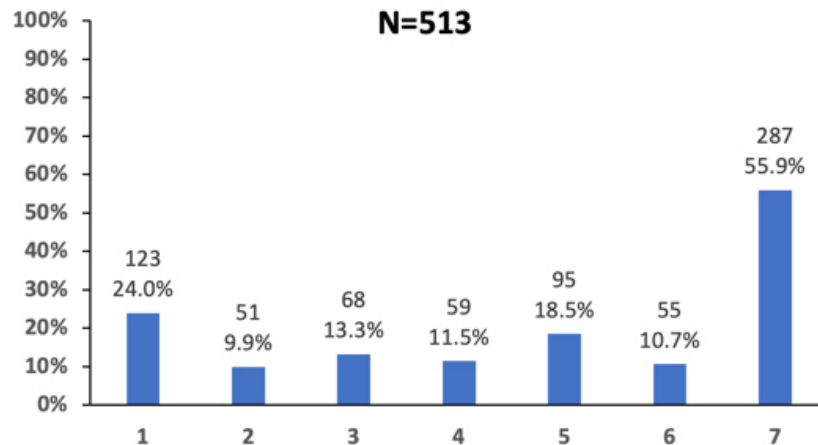
Figure: Hypertensive patients of the CHRIS-Cohort (Pattaro et al., J Translational Med. 2015) in comparison to real-life data

Daten Befunde aus 2023

**DRUG PRESCRIPTION
(N=513)**



**Befundausgaben 2023
N=513**



	Befundtext
1	Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) positiv => MRA und K-Kontrolle => Weitere PHA Abklärung empfohlen (Leitlinien)
2	=> Relativer Aldosteron-Überschuss (Aldosteron-Level unauffällig)
3	=> Abklärung renaler Perfusionsstörung empfohlen
4	=> Effiziente ACE-Hemmung
5	=> Starker ARB-Effekt
6	=> Verschreibung prüfen
7	=> Medikation anpassen (Leitlinien)

Phäochromozytom

Fact Box Phäochromozytom

- Das Phäochromozytom ist eine seltene, aber ohne Therapie in der Regel tödlich verlaufende sekundäre Hypertonieform.
- Eine Diagnostik auf Phäochromozytom ist bei verdächtiger Klinik, z. B. paroxysmale Symptome, RR-Anstiege mit Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitationen, indiziert, wobei die Schwelle zur Abklärung niedrig angesetzt werden sollte.
- In der Diagnostik wird die Bestimmung von Normetanephrin und Metanephrin im Plasma oder 24h-Harn empfohlen (beide Bestimmungsmethoden sind gleichwertig).
- Nach biochemischer Diagnosestellung ist eine abdominelle Bildgebung indiziert und es sollte eine genetische Untersuchung erfolgen bzw. angeboten werden.
- Therapiert wird das Phäochromozytom mittels Operation, wobei eine präoperative Vorbereitung mit Phenoxybenzamin (Dibenzylan®) (alternativ z. B. Doxazosin [Supressin®]) für 1–2 Wochen erfolgen sollte.

Material: angesäuerter 24h Sammelharn

Andere seltene sekundäre Hypertonieformen

Hyperkortisolismus – Cushing-Syndrom

Das endogene Cushing-Syndrom/Hyperkortisolismus ist eine sehr seltene Erkrankung. Meistens liegt ein sogenannter Morbus Cushing, d.h. ein ACTH produzierender Hypophysentumor, vor. In selteneren Fällen handelt es sich um einen Kortisol produzierenden Nebennierentumor bzw. in manchen, v.a. klinisch ausgeprägten Fällen um einen ektope ACTH produzierenden Tumor (z. B. Bronchialkarzinom). Beim Cushing-Syndrom steht jedoch der arterielle Hypertonus im Vergleich zu anderen Symptomen/klinischen Stigmata des Cushing-Syndroms eher im Hintergrund. Eine Diagnostik auf einen Hyperkortisolismus sollte nur bei ausgeprägtem klinischen Verdacht durchgeführt werden.

**Serum Cortisol (Tagesrhythmus),
ACTH (kaltes EDTA-Röhrchen)
Cortisol im 24h Harn**

Primärer Hyperparathyreoidismus

Ein primärer Hyperparathyreoidismus (Prävalenz fast 1 %) ist typischerweise charakterisiert durch eine Hyperkalzämie mit erhöhtem oder unangemessen zu hohem Parathormon (PTH), was meistens auf ein (oder mehrere) Nebenschilddrüsenadenom(e) zurückzuführen ist. Ein Zusammenhang mit arterieller Hypertonie und erhöhten kardiovaskulärem Risiko wurde auch beschrieben, die Evidenzlage dazu ist aber teilweise inkonsistent.

Serum Calcium, Parathormon

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Schilddrüsenhormone haben weitreichende Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, wobei sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose zu erhöhten BD-Werten führen können.

**Serum TSH Tagesrhythmus beachten,
fT3, fT4**

Präeklampsie (PE)

PE ist eine der häufigsten und schwersten Schwangerschaftskomplikationen (3-8%). Ist für 18% der mütterlichen und 40% der fetalen Todesfälle und bis zu 15% der Frühgeburtlichkeit verantwortlich.

Neu aufgetretener Hypertonus in Kombination mit Proteinurie nach der SSW 20.
RR > 140/>90 zweimalig gemessen im Abstand von mind. 4h
Albuminurie > 300 mg/24h

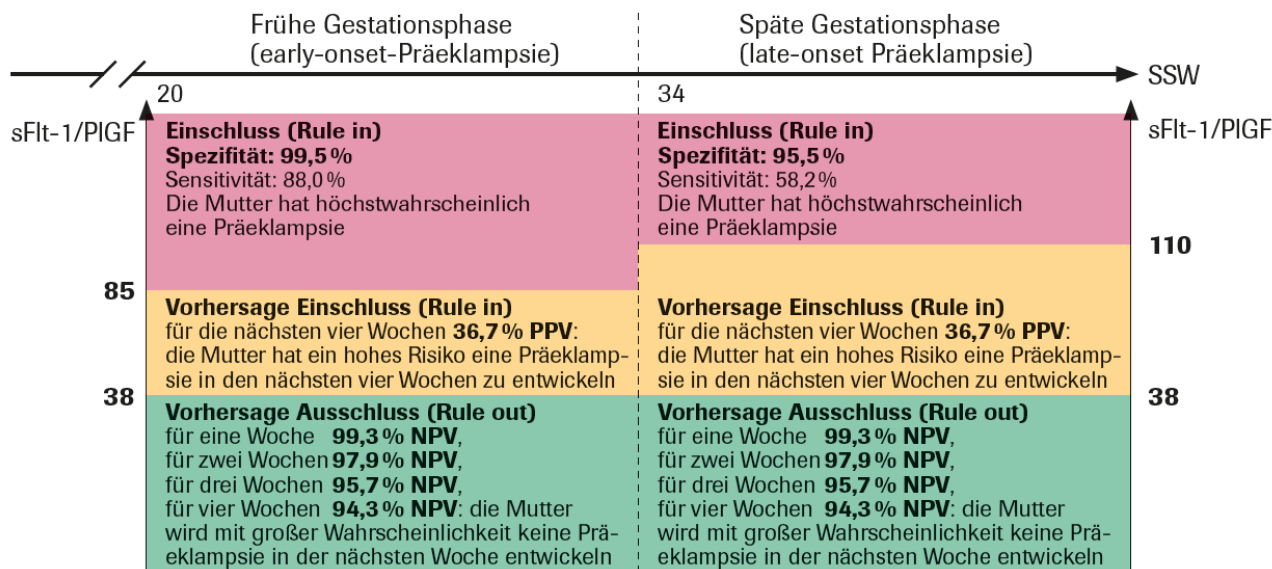
Early onset PE (vor der 34 SSW)
Late onset PE (nach der 34 SSW)

Schwere der Manifestation: PE, schwere PE, superimposed PE, HELLP Syndrom

Defekte Plazentation führt zu antiangiogenem Status: Angiogenesefaktoren Placental growth factor (PlGF) und Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) sind diagnostisch bedeutsame Marker

Angiogenesefaktoren-Quotient zur Risikovorhersage

Elecsys® sFlt-1 / PlGF Quotient: Cut-offs



SSW = Schwangerschaftswoche

Literatur:

- Verloren, S. et. al. (2010) *Am J Obstet Gynecol* 202(2), 161.e1-e11
- Verloren, S. et. al. (2014) *Hypertension* 63(2), 346-352
- Hund, M. et. al. (2014) *BMC Pregnancy and Childbirth* 14, 324
- Zeisler, H. et. al. (2016) *N Engl J Med*; 374: 13-22
- Elecsys® sFlt-1 and PlGF package inserts (Nov 2014), Roche Diagnostics Documentation, Basel

COBAS und ELECSYS sind Marken von Roche.
© 2020 Roche Diagnostics.
Alle Rechte vorbehalten.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

www.roche.de
0120

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Literatur beim Verfasser

Univ.-Doz. Dr. Markus Exner

Mühl-Speiser-Bauer-Spitzauer und Partner
Fachärzte für medizinische und chemische Labordiagnostik OG

labors.at

Dem Menschen den richtigen Wert geben.

Kürschnergasse 6b
1210 Wien
Mail: m.exner@labors.at