



DFP Literaturstudium
Labor und Hypertonie
(ID: 808528)

labors.at
fortbildungs-
akademie

Labor und Hypertonie

Autoren:

Prim. Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marcus Säemann

Leiter der 6. Medizinischen Abteilung mit Nephrologie & Dialyse an der Klinik Ottakring,
Wien

Univ.-Doz. Dr. Markus Exner*

Facharzt für medizinisch-chemische Labordiagnostik, Gruppenpraxis labors.at

Lecture Board:

Dr. Georg Engstler, Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer

Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Bluthochdruck ist eine Epidemie unserer Zeit und nur auf den ersten Blick kein Fall für das Labor. Durch die gezielte Auswertung zahlreicher Parameter lassen sich die Ursachen sowohl der primären als auch der sekundären Hypertonie ausgesprochen gut detektieren - vor allem seit es exzellente neue diagnostische Ansätze aus Österreich gibt.

labors.at Fortbildungsakademie, Kürschnergasse 6 B, 1210 Wien

e-Mail DFP@labors.at, Telefon (01) 260 53-606 oder Fax (01) 260 53-5606

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste nicht übertragbare Krankheit und der häufigste vermeidbare kardiovaskuläre Risikofaktor weltweit. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden weltweit über 22 Prozent der Menschen an Bluthochdruck; in westlichen Staaten sind rund 30 Prozent betroffen, ab der siebenten Lebensdekade ist es jeder Zweite. Es stehen seit langem wirksame Therapien zur Verfügung, mit denen auch viele Menschen behandelt werden – allerdings gilt die Erkrankung bei weniger als 50 Prozent als ausreichend gut kontrolliert.

Die direkten Folgen der Hypertonie sind reichlich: hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, koronare Herzkrankheit mit Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, hypertensive Nephropathie und Retinopathie sowie auch bestimmte Formen der Demenz.

Hypertonie hat also einen enormen Impact für Betroffene wie auch wirtschaftlich und gesamt-gesellschaftlich. Umso interessanter ist es, zu sehen, dass umfangreiches Wissen darüber selbst bei manch großer Institution nicht allgegenwärtig ist: Abb. 1 zeigt ein WHO-Bild zum Bluthochdruck und wie er primär verhindert werden und wenn diagnostiziert, behandelt werden sollte. Auf der linken Seite finden sich Empfehlungen, die nicht gut evidenzbasiert sind. Zum Salzkonsum beispielsweise ist die Studienlage sehr dünn, weiters ist einem Patienten mit metabolischem Syndrom nicht anzuraten, sich jeden Tag zusätzlich mit Obst zu beladen. Tabak ist zwar ein wichtiger atherogener Risikofaktor, hat aber für die Blutdruck-Kontrolle eine entscheidende Rolle. Die rechte Spalte der Abbildung trifft allerdings viele Punkte richtig: Die Diagnose ist eminent wichtig. Daher ist auch ein generelles Screening in der Gesamtbevölkerung auf Hypertonie spätestens ab einem Alter von 55 Jahren anzuraten.

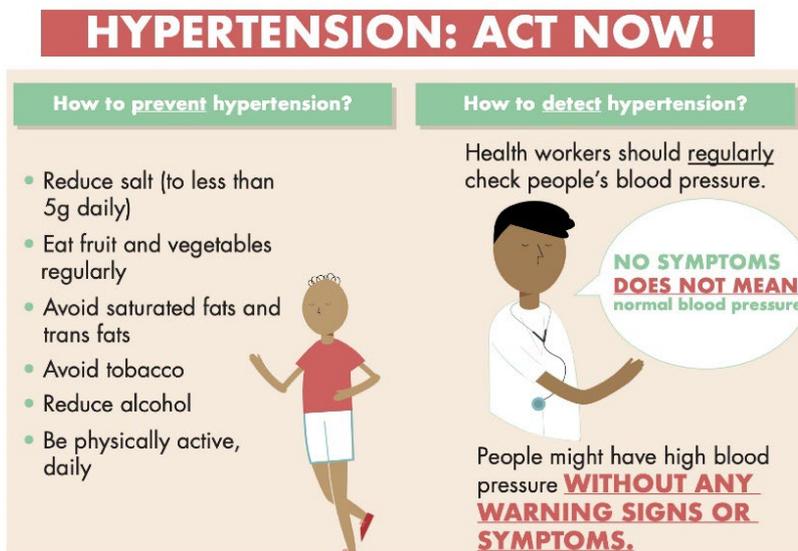


Abb. 1: Bluthochdruck kann symptomlos verlaufen, warnt die WHO

An der Klinik Ottakring wie auch anderen Spitälern werden immer wieder auch junge Patienten mit Endorganschäden an Herz und Nieren vorgestellt. Ein Grund könnte sein, dass im niedergelassenen Bereich nicht der richtige Schwellenwert für

die Einleitung einer Therapie herangezogen wurde. Für die Patienten bedeutet das den Verlust nicht nur von vielen Lebensjahren, sondern auch von Gesundheitsdauer.

Laut dem Österreichischen Blutdruckkonsens aus dem Jahr 2019 ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit gefordert, „um die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um insbesondere bei jungen Patienten potenziell kurable Faktoren zu eliminieren und die Hypertonie noch vor dem Entstehen von Organschäden zu heilen.“ Entscheidende Guidelines zum Thema sind neben dem Blutdruckkonsens auch die ESC-Guidelines von 2018.

Leider sind aber immer noch sehr viele Menschen mit Bluthochdruck unkontrolliert. (Abb. 2) Diese Patienten lassen sich in

zwei Gruppen einteilen: Jene, die zwar Medikamente erhalten haben, sie jedoch nicht einnehmen oder deren Medikamente zu niedrig dosiert sind, und jene, die trotz Einnahme von über zumindest drei optimal dosierten Substanzen keine Besserung ihrer Hypertonie erfahren. Oft ist die Ursache dieser resistenten, unkontrollierten Hypertonie eine sekundäre wie der primäre Hyperaldosteronismus. Die renovaskuläre Hypertonie inkl. Nierenarterienstenose kommt ebenso relativ häufig vor, Phäochromozytom und Morbus Cushing sind dagegen selten.

Herausforderung unkontrollierte Hypertonie

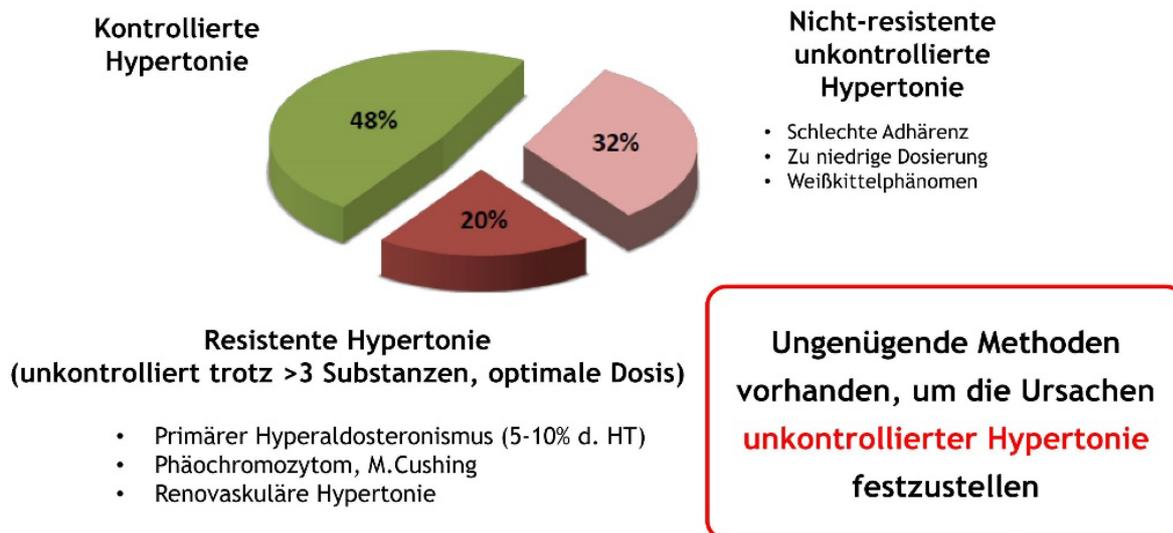


Abb. 2: Primärer Hyperaldosteronismus ist die häufigste Ursache für resistente Hypertonie

1. Allgemeine Labordiagnostik**

Die Diagnostik der Hypertonie erfolgt hauptsächlich klinisch – gerade aber bei der resistenten unkontrollierten Hypertonie spielt das Labor eine große Rolle, um die Ursachen zu destillieren. Dies ist auch vor dem Hintergrund wichtig, dass die großen österreichischen Hypertonie-Ambulanzen nicht mehr existieren und viel Arbeit im niedergelassenen Bereich erfolgen muss.

Entsprechend den ESC/ESH-Guidelines sind bei der Hypertonie folgende Routine-tests sinnvoll:

- Blutbild
- Nüchternblutzucker, HbA1c
- Serumlipide: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride
- Serum-Kreatinin und berechnete GFR
- Serum-Elektrolyte: Natrium, Kalium
- Harnsäure
- Leberfunktionsparameter: GOT (ASAT), GPT (ALAT), Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Lipase, Bilirubin
- Urinstreifen: Protein, Glukose (falls verfügbar Albumin/Kreatinin-Ratio)
- Zusätzlich 12-Ableitungs-EKG, das häufig auch in der Laborambulanz gemacht wird
- Viele Autoren empfehlen, auch das TSH und eine Albumin/Kreatininratio (UACR) im Spontanharn einzuschließen

2. Studienlage zur Medikation

Die Etablierung antihypertensiver Substanzen am Markt startete um 1900 und kam in den 1990ern de facto zu einem Ende. Danach debütierte nur mehr die

Renin-Hemmung durch Aliskiren, die nach einiger Zeit wieder weitgehend von der Bildfläche verschwunden ist. Von der Aliskiren-Gabe wurde deshalb wieder abgesehen, da im Therapie-Arm deutlich mehr Hyperkaliämien und akute Nierenversagen auftraten. Zurzeit stehen selektive Aldosteronsynthase-Inhibitoren für die Behandlung u. a. der resistenten Hypertonie in der Pipeline, rezente Studien dazu sind sehr vielversprechend.

Seit den 1990ern wurde in verschiedenen Studien (ALLHAT, ACCOMPLISH, ACCORD, SPRINT) untersucht, welche Blutdruck-Zielwerte sinnvoll sind und welche Substanzen Überlegenheit haben könnten. Die ALLHAT-Studie aus 2002 zeigte beispielsweise, dass die günstigen Thiazide mindestens ebenso wirksam sind, wenn nicht sogar besser als die damals teureren RAS-Blocker. Jene Untersuchung, die Basis für sämtliche heutige Guidelines ist, ist die SPRINT-Studie aus 2015, zu der wir gleich noch im Detail kommen.

Die Standardtherapie der Hypertonie ist derzeit leider weit weg von Präzisionsmedizin. So lautet die Therapie-Empfehlung der WHO im Fall einer manifesten Hypertonie: Sofort mit einer Kombination aus Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Kalziumblocker zu beginnen. (Abb. 3 und 4) Es folgen Re-Checks alle ein bis zwei Monate und im weiteren Verlauf alle drei bis sechs Monate. Falls notwendig kann die Dosierung erhöht werden. In einem nächsten Schritt ist es möglich, zusätzlich ein Thiazid oder ein thiazid-ähnliches Diuretikum zu verordnen. Gegebenenfalls wird auch hier die Dosis nach Re-Check erhöht. Diese Methode ist nicht sehr präzise und erstreckt sich über einen langen Zeitraum.

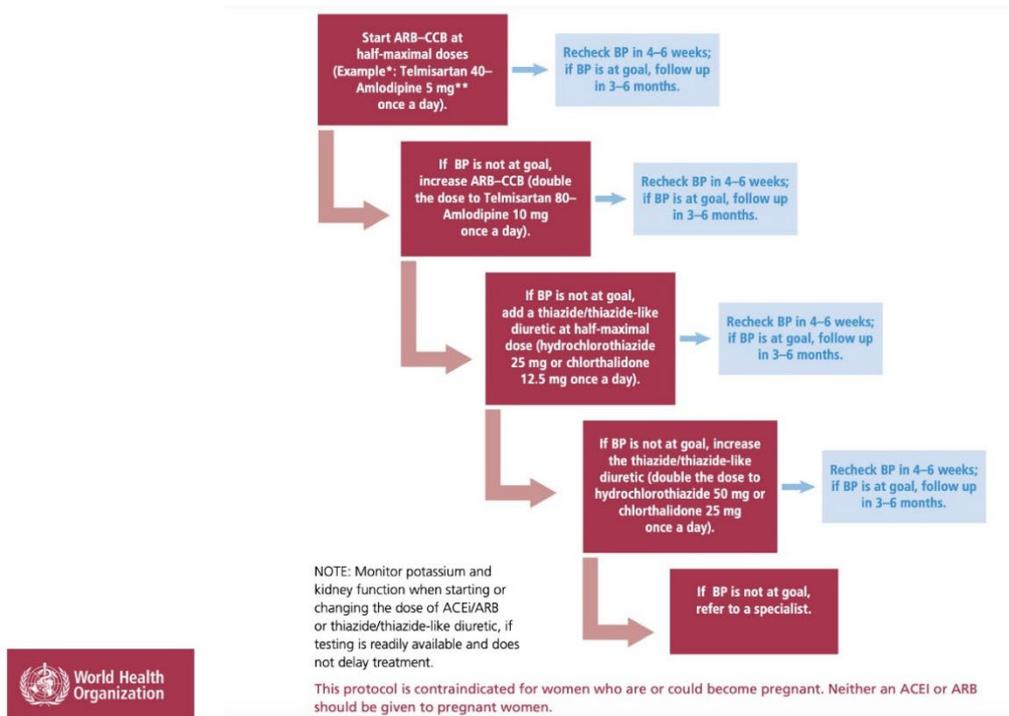


Abb. 3: Therapie-Leitlinie der WHO

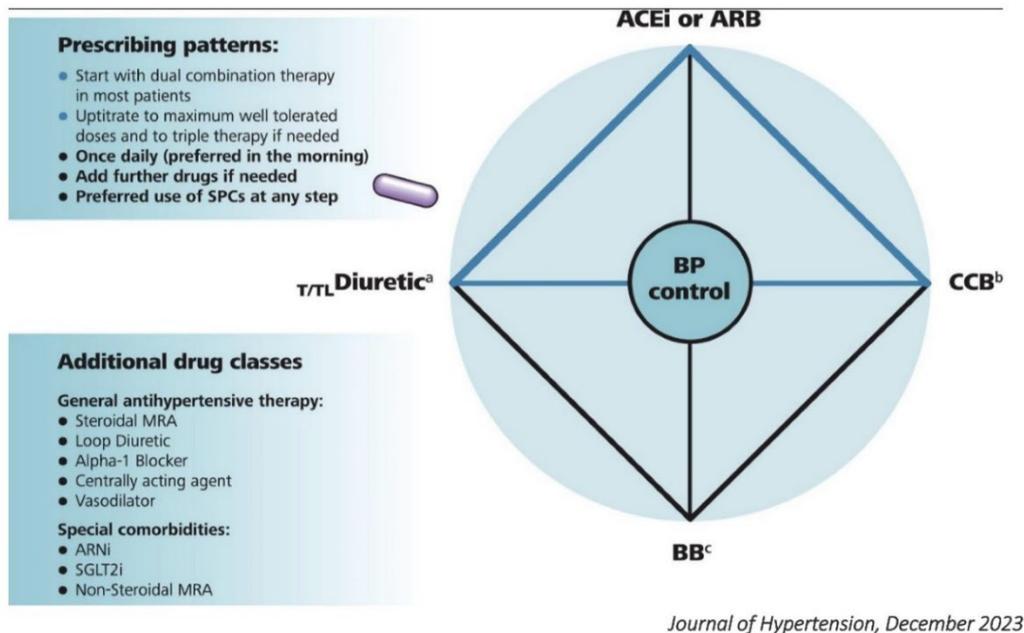


Abb. 4: Therapieempfehlungen

3. Zielwerte

Aus einer 2017 im JAMA publizierten Meta-Analyse (Abb. 5) geht ein Optimalwert von 120 mm Hg systolisch hervor. Ab diesem Wert aufwärts bedeutet jeder noch

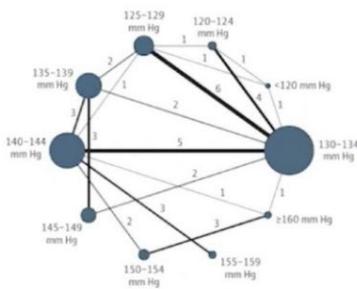
so dezente Anstieg des systolischen Blutdrucks eine massive Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Diese Zahl ist auch in die Guidelines anderer Gesellschaften eingeflossen wie etwa jene der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Fairerweise muss man dazu sagen, dass in der SPRINT-Studie Patienten mit Diabetes nicht eingeschlossen waren. In einem Review weisen Dasgupta und Zoccal darauf hin, dass ein Zielwert von 120 mm Hg für

den Großteil der Patienten mit CKD nicht angemessen und sogar schädlich sein könnte.ⁱ

Network Meta-analysis of Effects of SBP Reduction on Major CV Events

- 42 RCTs including 144,220 patients
- General population



Bundy, JAMA Cardiology, 2017

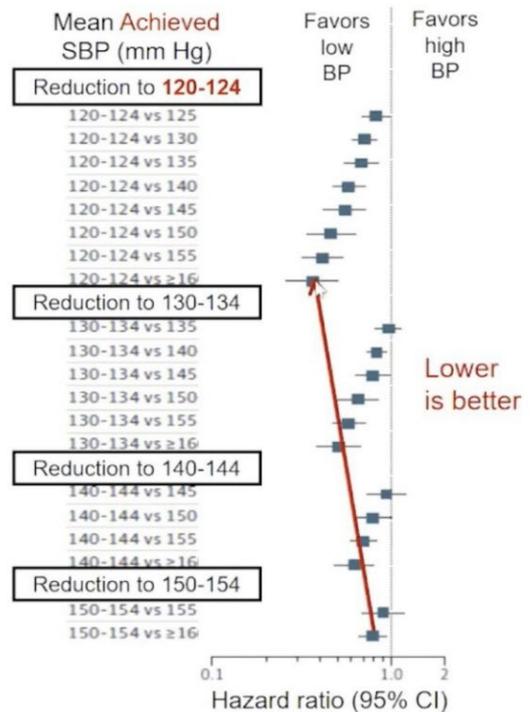


Abb. 5: Ab 120 mm Hg systolisch bedeutet jeder Anstieg eine massive Erhöhung des kardiovaskulären Risikos

3.1. SPRINT-Studie

In der SPRINT-Studie hatten die Investigatoren die ambitionierte Aufgabe, 120 mm Hg als systolischen Zielwert festzulegen und gleichzeitig Menschen einzuschließen, die auch jenseits der achten Lebensdekade behandelt wurden. Sie konnten allerdings weitgehend frei wählen, welche Antihypertensiva-Kombination sie einsetzten. Der

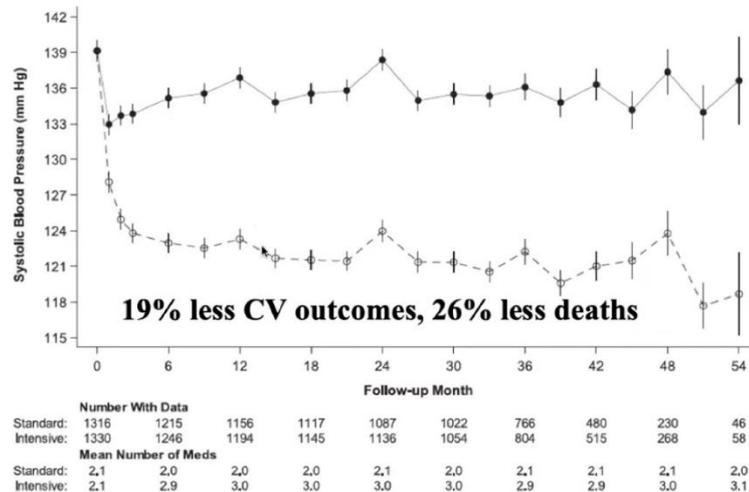
Kontrollarm war gut gewählt, denn diese Probanden hatten Werte von 130 bis 135 mm Hg. Den Forschern gelang es knapp, die Patienten auf den Zielwert 120 mm Hg einzustellen, woraufhin die Studie aufgrund des überragenden kardiovaskulären Benefits eingestellt werden musste. (Abb. 6)



SPRINT*: CKD subgroup (N= 2646)

***stopped early for ethical reasons:**

overwhelming CV & survival benefit



Cheung et al, JASN, July 2017

Abb. 6: Überraschende kardiovaskuläre Benefits der SPRINT-Studie

Sieht man sich die Daten genauer an, erkennt man, dass sich die Überlebenskurven schon nach einem Jahr trennten. Auch die über 75-jährigen Patienten hatten den vollen Benefit. Man sieht: Auch bei älteren Menschen ist ein Druck von 120 mm Hg

möglich, zudem sind nicht mehr Nebenwirkungen wie Synkope oder Sturzneigung aufgetreten, vorausgesetzt der Blutdruck wurde nicht zu stark gesenkt. (Abb. 7 und 8)

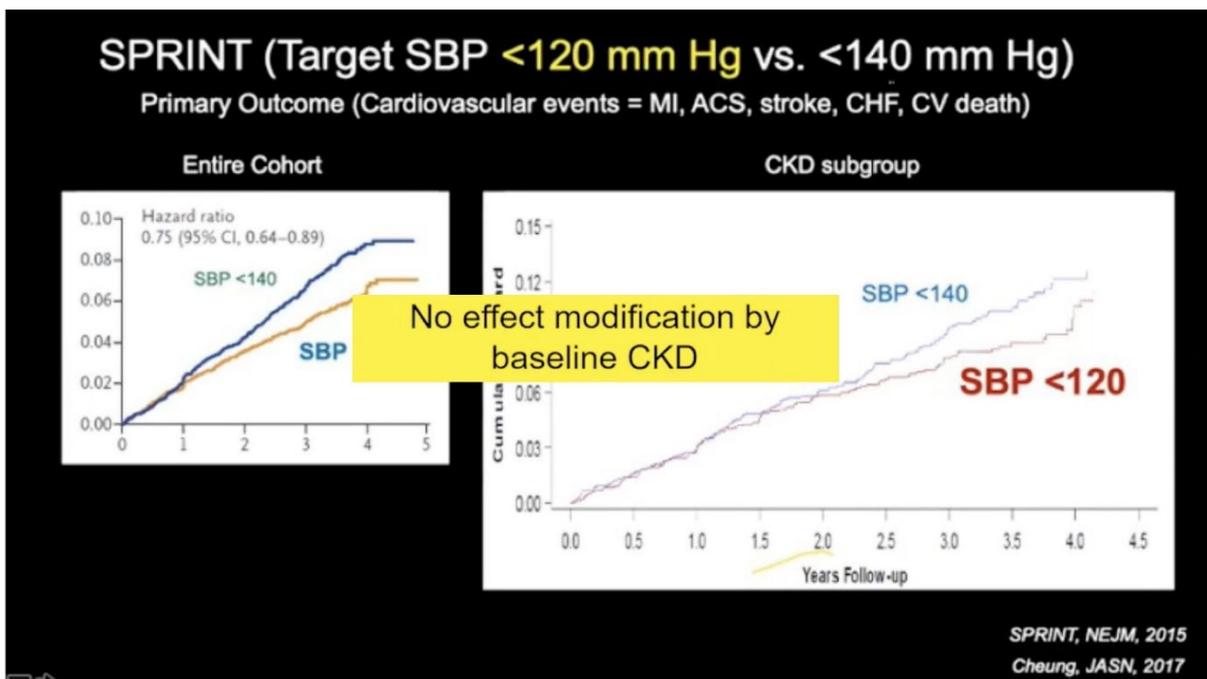


Abb. 7: Der Zielwert von 120 mm Hg bedeutet weniger Myokardinfarkte, weniger Schlaganfälle und geringere kardiovaskuläre Mortalität

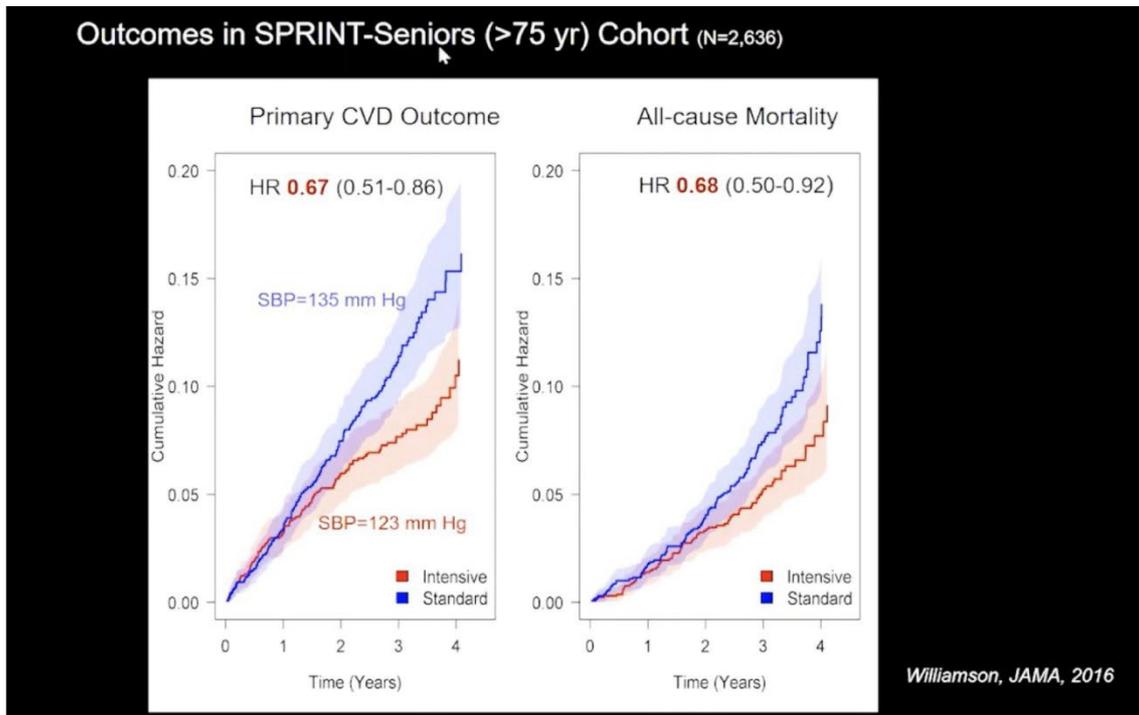


Abb. 8: Auch bei Senioren ist der Zielwert erreichbar und der Benefit ist klar ersichtlich

In der Praxis zeigt sich häufig, dass sich Patienten in der Diskussion um Antihypertensiva von dem Argument „Sie leben dann länger“ kaum überzeugen lassen. Doch der Hinweis auf die signifikante Reduktion des Demenzrisikos durch genaue Blutdruck-Kontrolle erhöht die Compliance. Auch hier hat die SPRINT-Studie

eindrucksvoll gezeigt: Wird der Zielwert von 120 mm Hg erreicht, sinkt das Demenz-Risiko. Dabei ist es natürlich vor allem auch bei älteren Patienten angezeigt, den Druck langsam zu senken und nicht zu abrupt. (Abb. 9)

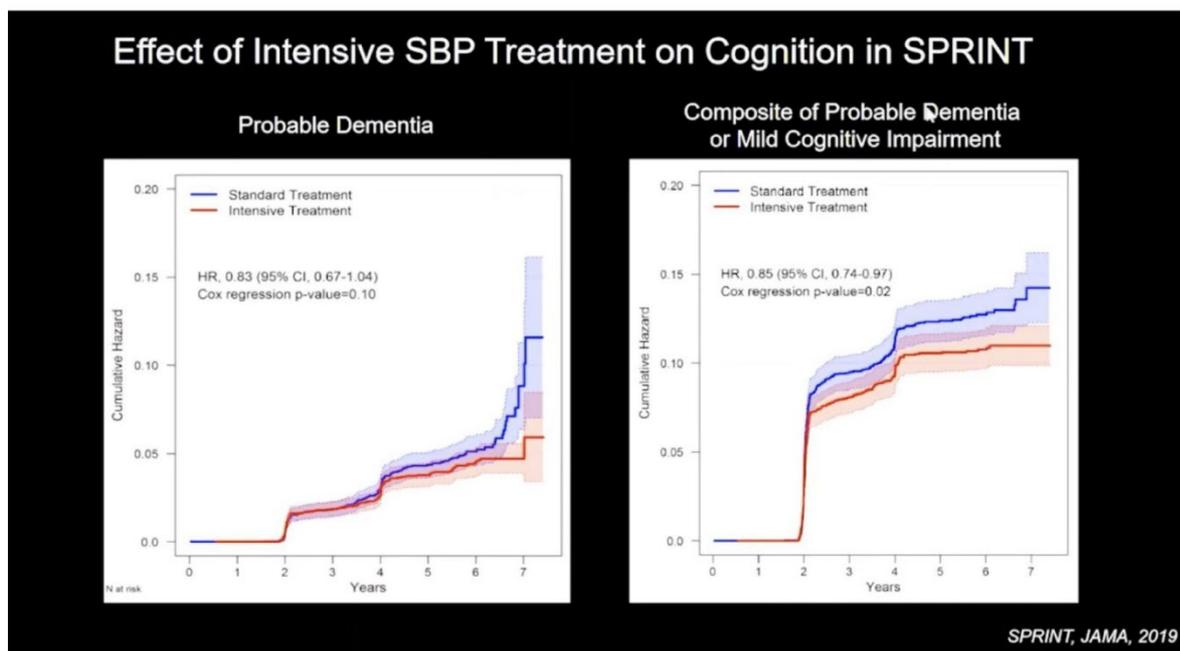


Abb. 9: Intensive Behandlung der Hypertonie senkt das Demenz-Risiko

SPRINT zeigte auch einige unerwünschte Nebeneffekte, die wir kurz erwähnen möchten: In Abb. 10 finden sich rot markiert „Akutes Nierenversagen“ und „Akute Nierenschädigung“. Die Erklärung: SPRINT war eine sehr metikulöse Studie, bei der jeder dezentale Kreatinin-Anstieg verzeichnet

wurde. Schaut man genauer hin, zeigt sich, dass es sich um kein akutes Nierenversagen handelte, sondern um vorübergehende dezentale Kreatinin-Anstiege, die reversibel waren.

Adverse Events in CKD Subgroup in SPRINT

	No. (%) of Participants with AE		HR	P
	Intensive BP	Standard BP		
Hypotension	51 (3.8)	38 (2.9)	1.34	0.17
Syncope	54 (4.1)	42 (3.2)	1.28	0.22
Injurious fall	125 (9.4)	138 (10.5)	0.90	0.40
AKI/ARF	114 (8.6)	78 (5.9)	1.46	0.01
K <3.0 mmol/l	30 (2.2)	16 (1.2)	1.87	0.04
K >5.5 mmol/l	106 (8.0)	78 (5.9)	1.36	0.04
TOTAL SAE	627 (47.1)	640 (48.1)	0.98	0.67

Cheung, JASN, 2017

Abb. 10: Nebenwirkungen in SPRINT waren der metikulösen Herangehensweise geschuldet

Dass Blutdruck und kardiovaskuläre Ereignisse eng korrelieren, zeigte eine 2022 veröffentlichte Studie von Jaeger et. al.¹¹: Nach der Teilnahme an der SPRINT-Studie stieg der Blutdruck insgesamt wieder und die

Zahl kardiovaskulärer Ereignisse nahm wieder zu. Mit Abnahme der Adhärenz stieg die Gesamt-Mortalität ebenso wie die kardiovaskuläre Mortalität. (Abb. 11)

Research

JAMA Cardiology | Original Investigation

Longer-Term All-Cause and Cardiovascular Mortality With Intensive Blood Pressure Control A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Byron C. Jaeger, PhD; Adam P. Bress, PharmD, MS; Joshua D. Bundy, PhD; Alfred K. Cheung, MD; William C. Cushman, MD; Paul E. Drawz, MD; Karen C. Johnson, MD, MPH; Cora E. Lewis, MD, MSPH; Suzanne Oparil, MD; Michael V. Rocco, MD; Stephen R. Rapp, PhD; Mark A. Suplano, MD; Paul K. Whelton, MD; Jeff D. Williamson, MD, MHS; Jackson T. Wright Jr, MD, PhD; David M. Reboussin, PhD; Nicholas M. Pajewski, PhD

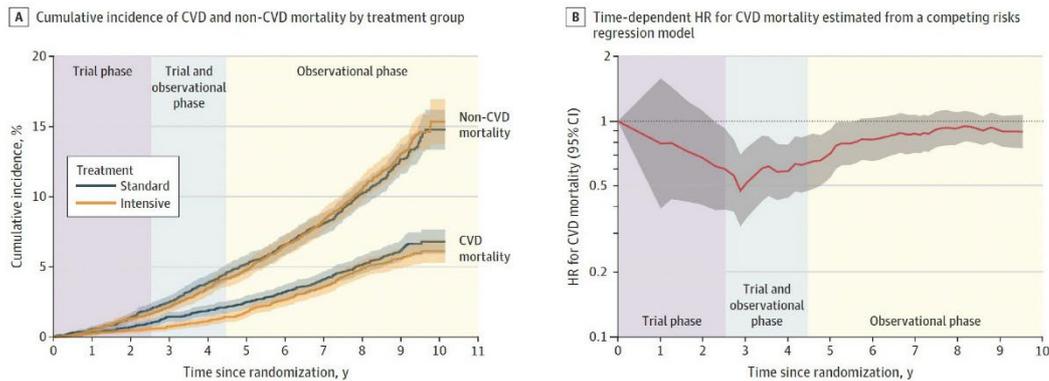


Abb. 11: Intensive Hypertoniekontrolle steigert die Adhärenz

3.2. Amerikanische und europäische Empfehlungen ähnlich

Nach Bekanntwerden der Ergebnisse aus SPRINT hat die American Heart Association (ACC/AHA) die Zielwerte ihrer Guideline angepasst. Seit 2017 gilt dort jeder Wert über 120 mm Hg als erhöhter Druck und alles über 130 mm Hg bereits als Hypertonie Stadium I. Dazu wurde ein kardiovaskulärer Risikoscore eingeführt

(ASCVD), um eine pharmakologische Therapie-Entscheidung zu erleichtern. Man kann es klinisch allerdings auch einfacher halten: Hat der Patient eine signifikante Komorbidität, beispielsweise Diabetes, muss spätestens ab einem Wert von 130 mm Hg behandelt werden. Die AHA begründet dies dadurch, dass sich durch die gesenkten Werte viele kardiovaskuläre Ereignisse verhindern lassen. (Abb. 12, 13 und 14)



BP CLASSIFICATION (2003 JNC 7 and 2017 ACC/AHA Guidelines)

SBP		DBP	2003 JNC7	2017 ACC/AHA
<120	and	<80	Normal BP	Normal BP
120-129	and	<80	Prehypertension	Elevated BP
130-139	or	80-89		Stage 1 hypertension
140-159	or	90-99	Stage 1 hypertension	Stage 2 hypertension
≥160	or	≥100	Stage 2 hypertension	Stage 2 hypertension

Area of difference

- Blood Pressure should be based on an average of ≥2 careful readings on ≥2 occasions
- Adults with SBP or DBP in two categories should be designated to the higher BP category

Whelton PK, Carey RM, et al. *Hypertension*. 2018;71:1269-1324. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.

Abb. 12: Blutdruckklassifikation der American Heart Association



2017 ACC/AHA BP Guideline: Thresholds for Drug Treatment

SBP	DBP	CVD Risk/other circumstances	Recommended Treatment
<120 and <80 (Normal)		N/A	Healthy Lifestyle
120-129 and <80 (Elevated)		N/A	Nonpharmacological therapy
130-139 or 80-89 (Stage 1 Hypertension)		- No CVD - 10-yr ASCVD risk <10%*	Nonpharmacological therapy
		- CVD, or - 10-year ASCVD risk ≥ 10%	Nonpharmacological therapy and Antihypertensive drug therapy
130-139 (Stage 1 Hypertension)		Diabetes or CKD	Nonpharmacological therapy and Antihypertensive drug therapy
130-139 (Stage 1 Hypertension)		Age ≥65 years	Antihypertensive drug therapy
≥140 or ≥90 (Stage 2 Hypertension)		N/A	Antihypertensive drug therapy

* AHA/ACC 2013 Pooled Cohort CVD Risk Equations

Whelton PK, Carey RM, et al. *Hypertension*. 2018;71:1269-1324. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.

Abb. 13: Schwellenwerte für Bluthochdrucktherapie



COMPARISON OF CVD EVENTS AND DEATH PREVENTED WITH ADHERENCE TO 2 GUIDELINE RECOMMENDATIONS

- 1) Estimation of proportion of US adults in BP categories using NHANES
- 2) Incidence of major CVD events & all-cause mortality by modeling 4 large community-based cohort studies (ARCS, CV Health, Framingham, and MESA)
- 3) Network meta-analysis (42 RCTs) to estimate HRs for outcomes and determine population-attributable risks and events reduced.

Characteristic	2014 Evidence-Based Guideline	2017 ACC/AHA Guideline
BP threshold for initiation of antihypertensive drugs	≥ 140/90 (<age 60) ≥ 150/90 (≥age 60)	≥ 140/90 (gen. population) ≥ 130/80 (high CVD risk)
BP goal of treatment	< 140/90 (<age 60) < 150/90 (≥age 60)	< 130/80
Annual CVD event reduction (≥age 40)	270,000	610,000 (NNT=70)
Annual reduction in death (≥age 40)	177,000	334,000 (NNT=129)

Bundy JD et al. *JAMA Cardiol.* 2018;doi:10.1001/jamacardio.2018.1240

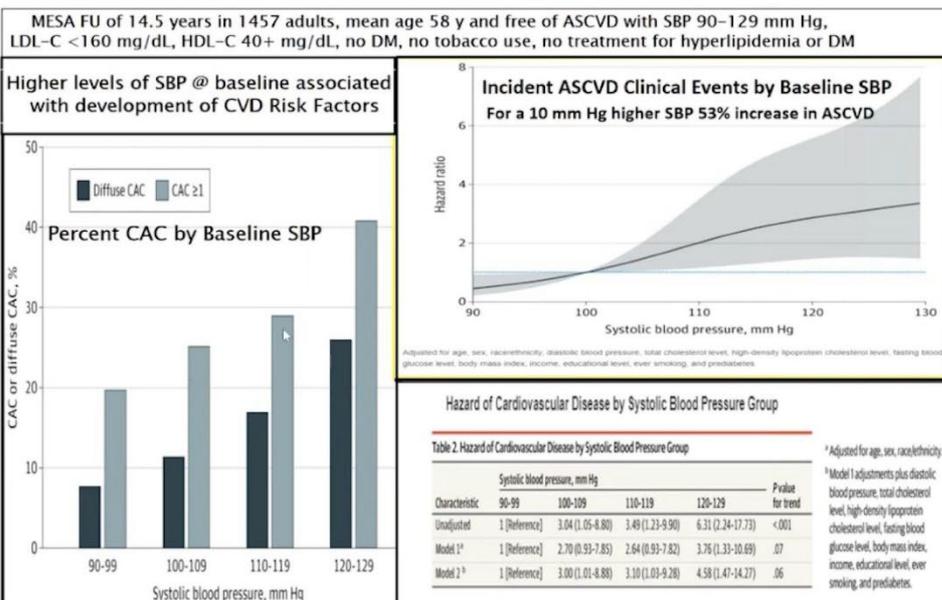
Abb. 14: Vergleich von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität in Zusammenhang mit dem Einhalten der Zielwerte

Einer der Leitautoren der AHA-Guidelines begründet dies sehr eindrucksvoll: In der linken Spalte von Abb. 15 ist der Kalzifizierungscore (Koronarscore) zu sehen. Er-

kennbar ist schon ab etwa 100 mm Hg systolisch ein deutlich ansteigendes koronares Verkalkungsrisiko.



ASSOCIATION OF NON-HYPERTENSIVE LEVELS OF SBP & CVD In the Absence of Traditional CVD Risk Factors



Whelton S et al. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1011-1018.

Abb. 15: Ab etwa 100 mm Hg systolisch steigt das Verkalkungsrisiko

Die European Society of Hypertension (ESH) hat diesen Wert etwas nivelliert (Abb. 16): 120 bis 129 mm Hg gilt als normal, 130 bis 139 mm Hg als hochnormal, das heißt primär sollte die Gesamtbevölkerung einen systolischen Blutdruck unter 140 mm Hg haben. Wie Abb. 17 zeigt, werden dann weitere Graduierungen getroffen: die Leitlinie nimmt Risikofaktoren ebenso in die Rechnung mit auf; und wer sich die Empfehlungen genauer durchliest,

kommt auf fast ähnliche Ergebnisse wie die amerikanischen Kollegen: Wer einen deutlichen Risikofaktor hat oder insgesamt ein hohes kardiovaskuläres Risiko, wie zum Beispiel CKD oder ein stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis, liegt auch mit 130 mm Hg systolisch bereits in der Sehr-Hochrisikozone. Abschließend zu den Zielwerten in Abb. 18 noch die Empfehlung der WHO.

ESH 2023

TABLE 1 - Classification of office BP and definitions of hypertension grades

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and	80–84
High-normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^a	≥140	and	<90
Isolated diastolic hypertension ^a	<140	and	≥90

Journal of Hypertension, December 2023

Abb. 16: Die ESH weicht leicht von den Guidelines der AHA ab

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, CVD or CKD	BP (mmHg) grading			
		High-normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stage 1	No other risk factors ^a	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
Stage 2	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus	Moderate to high risk	High risk	High risk	Very high risk
Stage 3	Established CVD or CKD grade ≥4	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

<50 years	60–69 years	≥70 years	
<2.5%	<5%	<7.5%	Complementary risk estimation in Stage 1 with SCORE2/SCORE2-OP
2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%	
≥7.5%	≥10%	≥15%	

Cardiovascular risk according to grade and stage of hypertension.

Journal of Hypertension, December 2023

Abb. 17: Wer einen Risikofaktor hat, wie zum Beispiel CKD oder stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis, liegt auch mit 130 bis 139 mm Hg systolisch bereits in der Sehr-Hochrisikozone

3.6 Target blood pressure

6. RECOMMENDATION ON TARGET BLOOD PRESSURES
WHO recommends a target blood pressure treatment goal of <140/90 mmHg in all patients with hypertension without comorbidities.
<i>Strong recommendation, moderate-certainty evidence</i>
WHO recommends a target systolic blood pressure treatment goal of <130 mmHg in patients with hypertension and known cardiovascular disease (CVD).
<i>Strong recommendation, moderate-certainty evidence</i>
WHO suggests a target systolic blood pressure treatment goal of <130 mmHg in high-risk patients with hypertension (those with high CVD risk, diabetes mellitus, chronic kidney disease).
<i>Conditional recommendation, moderate-certainty evidence</i>



Abb. 18: Empfehlung der WHO zu den Zielwerten

4. Lebensstilmodifikation

Wenn sich durch Sport und gesunde Ernährung der Blutdruck senken lässt, stellt das natürlich ein probates Mittel dar. Sinn-

voll ist es, es ähnlich zu halten wie bei Diabetes, nämlich von Target zu Range überzugehen: Wenn der überwiegende Teil aller tageszeitlichen Messungen in einer

Bandbreite von 120 bis 130 mm Hg systolisch liegen, ist von einer suffizienten Blutdruck-Kontrolle auszugehen.

5. Salzkonsum

Das Thema Salz kommt bei Hypertonie immer wieder aufs Tapet. Weili Zhang hat 2021 dazu eine entscheidende Arbeit publiziert.ⁱⁱⁱ Er hat mit ganzen Dörfern, insgesamt 8.500 Personen, gearbeitet und den Menschen in einem Dorf eine gewisse Menge an Salzkapseln (NaCl) zugewiesen, die sie einnehmen sollten. Die Bewohner eines anderen Dorfes erhielten eine Kapsel, die weniger Natriumchlorid enthielt und mit Kalium supplementiert war. Wir wissen aus vielen Studien, dass NaCl immer konditional zum Kalium gesehen wer-

den sollte. Die Probanden wurden dreieinhalb Jahre begleitet. Am Ende zeigte sich bei jener Gruppe, die Salz und Kalium erhalten hatte, ein Unterschied von ungefähr 8 mm Hg systolisch im Vergleich zur Gruppe mit Standard-Salz. Der Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“, vor allem Schlaganfall, konnte deutlich reduziert werden. Die Kaplan-Meier-Kurven teilten sich schon rasch nach Studienstart. Zur Kenntnis zu nehmen ist natürlich die Tatsache, dass es sich um eine asiatische Population handelt. (Abb. 19 und 20) Insgesamt kann aus dieser Meilenstein-Arbeit geschlossen werden, dass sowohl weniger Kochsalz als auch mehr Kalium in der Ernährung eine Rolle für die Entstehung einer Hypertonie und ihren Folgen spielen.

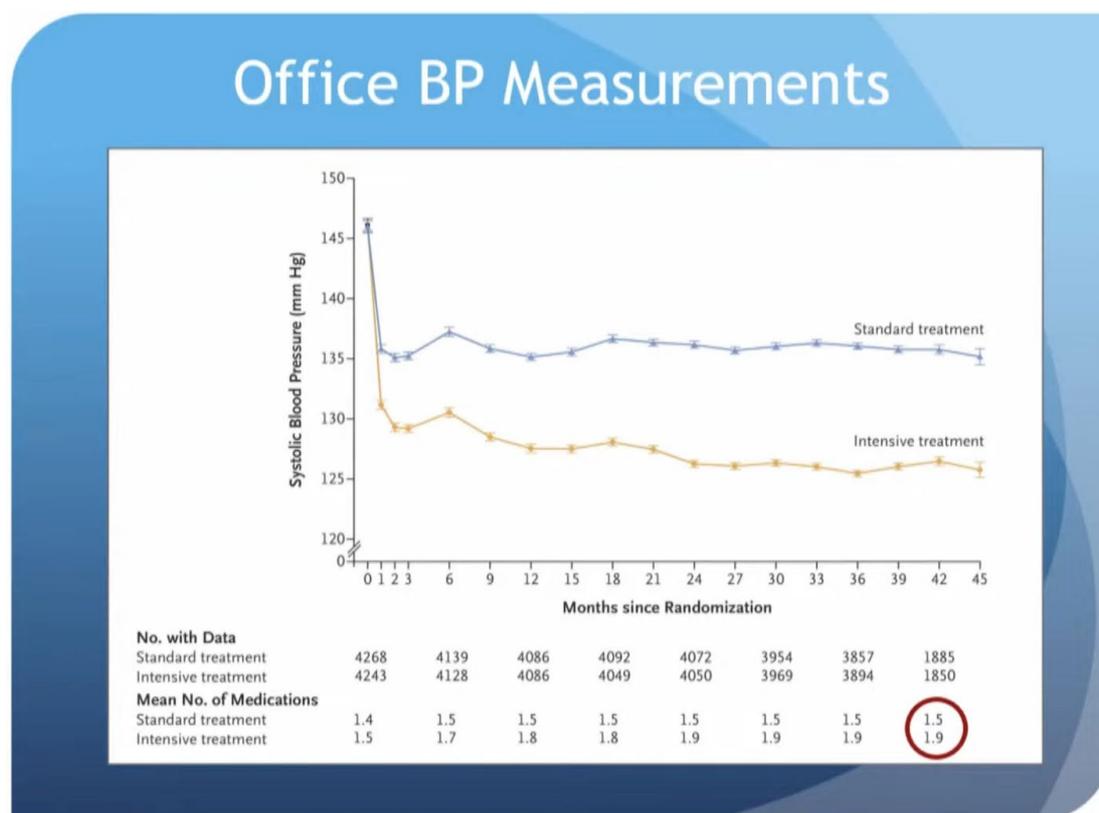


Abb. 19: Tabletten mit Natriumchlorid und Kalium senkten den Blutdruck um rund 8 mm HG

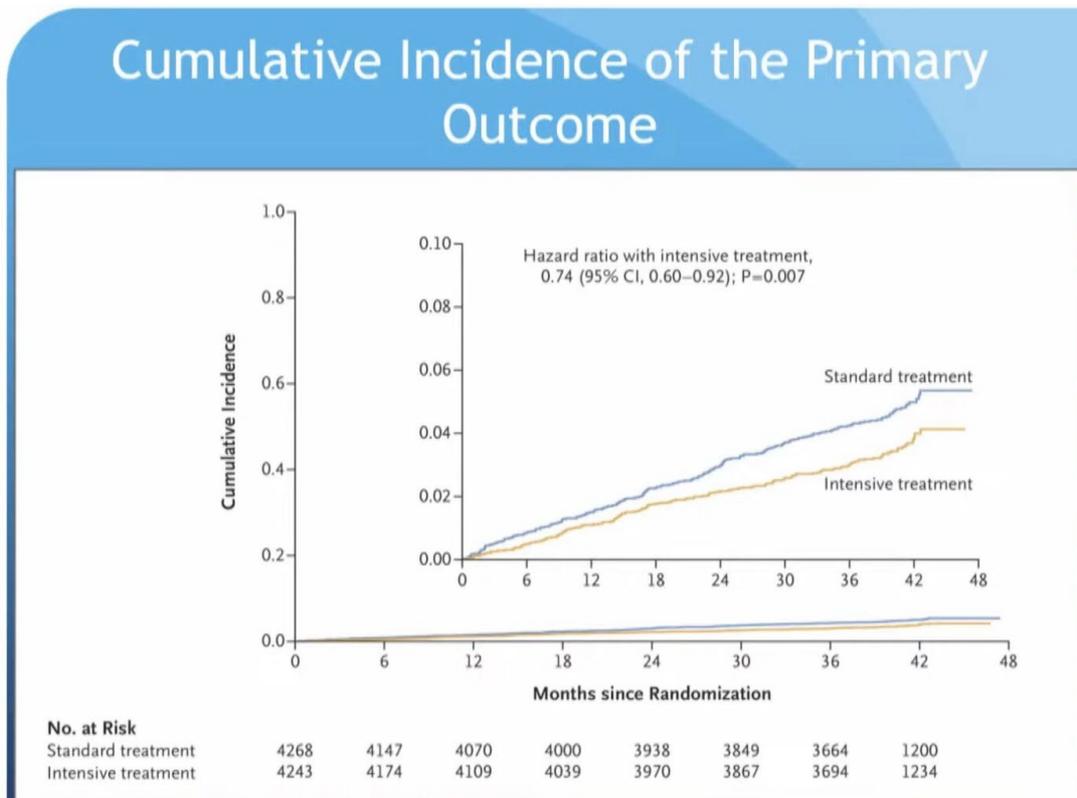


Abb. 20: Zhang zeigte in seiner Studie, dass auch der Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ deutlich reduziert werden konnte

6. Standardisierte Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessungen bei SPRINT erfolgten standardisiert und dies sollte auch in der Ordination so gehandhabt werden, denn bei einer Messung en passant streuen die Werte enorm. Deshalb wird auch dringend empfohlen, standardisiert zu messen: Der Patient sollte in den 30 Minuten vor der Messung keinen Kaffee trin-

ken, keinen Sport machen und nicht rauchen. Die Harnblase muss leer sein, der Patient aufrecht sitzen und sich anschließend weitere drei bis fünf Minuten entspannen. Gemessen wird im Idealfall drei Mal, daraus wird ein Mittelwert errechnet. Viele Kollegen sagen dazu: Uns fehlt die Zeit. Mit guter Logistik und Disziplin lässt sich das im klinischen Alltag dennoch bewerkstelligen. (Abb. 21)

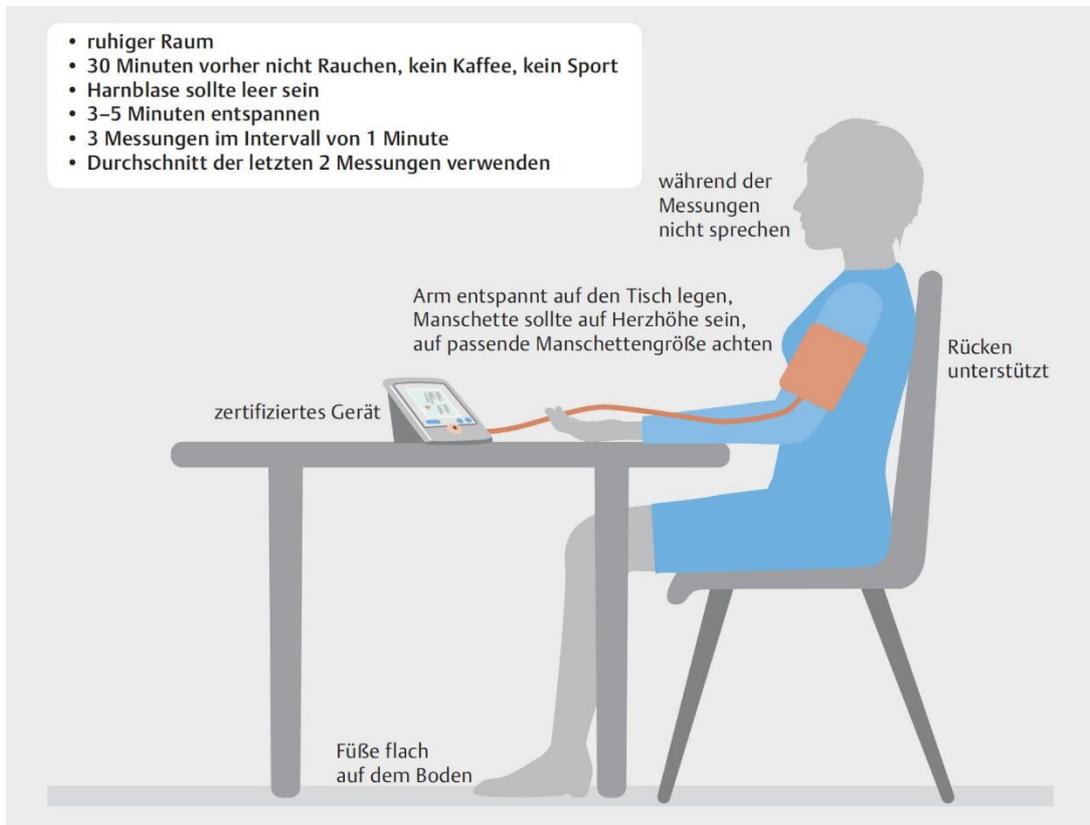


Abb. 21: Standardisierte Blutdruckmessung

7. Sekundäre Hypertonie

Die ESC-Guidelines listen häufige Ursachen der sekundären Hypertonie auf, von denen viele mit Hilfe der Labordiagnostik detektiert werden können. (Abb. 22) Parenchymatöse renale Schäden lassen sich durch Serum-Kreatinin, mit eGFR aber vor allem auch durch die Proteinausscheidung bestimmen. Labortests sind angezeigt bei endokrin getriggerten Hypertonien und

hier vor allem beim primären Hyperaldosteronismus. Weitere Felder der Labordiagnostik sind Phäochromozytome, das Cushing-Syndrom und einige andere, die in der Abbildung nicht aufgeführt sind, wie die Akromegalie oder auch medikamentös bedingte Hypertonien. Letztlich können auch Hyper- und Hypothyreose sowie der Hyperparathyreoidismus eine Rolle spielen.

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 (eg. 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 arms and delayed radial-femoral femoral pulsation; low ABI inter-	Echocardiogram



Labor hilft bei Diagnose

Abb. 22: Häufige Ursachen der sekundären Hypertonie

Sekundäre Hypertonien korrelieren auch mit dem Alter. (Abb. 23) Bei Kindern sehen wir die Nephritiden, aber auch die Koark-tation der Aorta oder monogene Erkrank-ungen, die alle mit dem Natriumstoff-wechsel verknüpft sind. Bei Jugendlichen zeigen sich ebenso die parenchymatösen Erkrankungen, bei jungen Erwachsenen kann zusätzlich die fibromuskuläre

Dysplasie auftreten; besonders bei jungen Frauen. Im Alter zwischen 41 und 65 Jahren zeigen sich häufig endokrine Ursachen, vor allem der primäre Hyper-aldosteronismus. Bei den Über-65-Jährigen sehen wir athero-sklerotische Ursachen oder auch Schilddrüsen-erkrankungen als Quellen der Hypertonie.

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

LABORS.AT Gruppenpraxis Fachärztinnen für Medizinische und Chemische Labordiagnostik | Telefon_(01) 260 53-0 | Fax_(01) 260 53-500 | Mail_mail@labors.at www.labors.at

Abb. 23: Sekundäre Hypertonien korrelieren mit dem Alter

7.1 Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) / CONN-Syndrom

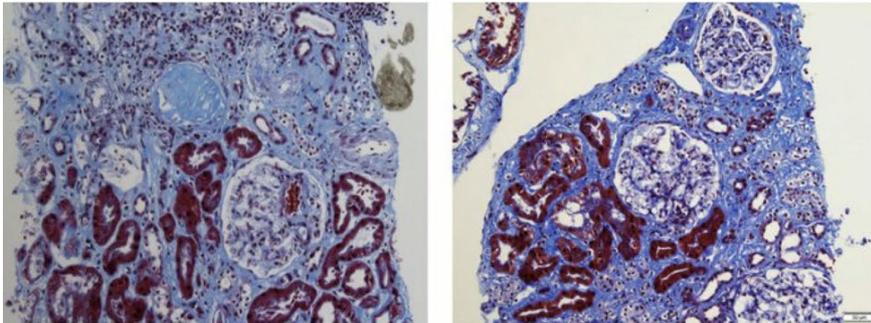
PHA ist die häufigste sekundäre endokrine Hypertonieform. Betroffene Personen haben gegenüber Patienten mit primärer Hypertonie ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es handelt sich um eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Aldosteronsekretion in Bezug auf den Natriumstatus zu hoch ist. Die Ausschüttung des Aldosterons ist wenig beeinflusst von wichtigen Regulatoren, konkret Angiotensin II und Kalium, und wird auch durch Salzbelastung nicht supprimiert.

Zwei Drittel der PHA-Fälle entstehen durch bilaterale Hyperplasien der Zona glomerulosa in der Nebennierenrinde. Hier ist wichtig zu wissen: Die Hypokaliämie ist, anders als viele von uns es noch gelernt haben, keine Voraussetzung. Es gibt Fälle

von Hypertonus und Hypokaliämie – aber häufiger sind die Patienten normokaliäm. Ein Drittel der Fälle rührt von aldosteronproduzierenden Adenomen her. Aldosteronproduzierende Karzinome sind sehr selten Ursache des PHA. Die klassische, von Conn beschriebene Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose tritt bei weniger als 30 Prozent aller Patienten auf.

Der primäre Hyperaldosteronismus erhöht nicht nur den Blutdruck, sondern fördert auch Entzündungen der Nieren. Abb. 24 zeigt die Biopsie einer Patientin, deren PHA zu einer schweren interstitiellen Nephritis geführt hat. Die proinflammatorischen Effekte des Aldosterons (im Gegensatz zu ANG II) sind hier deutlich sichtbar und spielen sicher auch in der Kardiologie unabhängig vom Blutdruck eine Rolle.

Aldosterone, but NOT Ang II ...



Innate Immunity

Ang II	-
Aldo	+++

Abb. 24: PHA fördert Entzündungen der Nieren. Biopsie einer Patientin mit schwerer interstitieller Nephritis

Die Abklärung der PHA ist bei jedem zweiten Hypertonie-Patienten indiziert. Als Screening-Test wird leitliniengemäß die Aldosteron/Renin-Ratio (ARR) empfohlen (s. Punkt 7.3). Zur Diagnosesicherung besuchen Patienten verschiedene spezialisierte Zentren, um Kochsalzbelastungstests oder Captopril-Tests durchführen zu lassen. Es gibt eine effiziente Alternative zur ARR, die wir unter Punkt 8. näher erläutern. Therapiert wird der PHA entweder durch Operation oder mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten.

7.1.1. Screening auf PHA

Die Indikationen für das PHA-Screening sehen Sie in Abb. 25. Cave: Diese Indikation besteht bei fast jedem zweiten Hochdruckpatienten – gescreent wird davon jedoch weniger als ein Prozent. Das bedeutet: Es gibt unzählige hypertone Menschen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest eine Tendenz zum PHA, einen frühen oder schon einen voll ausgeprägten PHA haben.

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

LABORS.AT Gruppenpraxis FachärztInnen für Medizinische und Chemische Labordiagnostik | Telefon_(01) 260 53-0 | Fax_(01) 260 53-500 | Mail_mail@labors.at www.labors.at

Abb. 25: Indikationen für das Screening auf PHA

Ruhle et al (Surgery, 2019) und Jaffe et al (Hypertension, 2020) zeigten, dass weniger als drei Prozent der Patienten mit resistenter Hypertonie und Hypokaliämie auf primären Hyperaldosteronismus gescreent werden und befinden „We do a poor job of screening for primary aldosteronism“.

Wir sollten bei jedem Fall, wo Zweifel auftreten, unabhängig von Serum-Kalium,

tiefer schauen und hinterfragen, ob sich dahinter ein primärer Hyperaldosteronismus verbirgt. Dazu braucht es keine schwierige endokrinologische Diagnostik und heute auch kein Absetzen irgendeines Medikaments mehr. Die entscheidende Frage ist: Ist das Renin supprimiert? (Abb. 26)

How to Screen for PA?	
<p><u>Philosophy #1: "The Purist"</u> <i>Eliminate all potential confounders of renin and aldosterone</i></p> <ul style="list-style-type: none"> > Withdraw all potential confounding medications for 2-6 weeks <ul style="list-style-type: none"> > MRA's ENaCi's > ACEi, ARBs, BB's > Serum K⁺ ~4.0 <ul style="list-style-type: none"> > supplementation after med withdrawal > Morning labs only > Estrogen/menstrual cycle 	<p><u>Philosophy #2: "Pragmatic"</u> "Don't Hesitate, Re-Calibrate!"</p> <ul style="list-style-type: none"> > Measure at any time on any medication <ul style="list-style-type: none"> > If renin is suppressed, results are interpretable > Positive: "renin-independent aldosteronism" <ul style="list-style-type: none"> o Suppressed renin (<0.60-1.0 ng/mL/h or <5-10 mU/L) o Inappropriate aldosterone (>15, >10, >5 ng/dL) > Negative or Uninterpretable/Confounded: <ul style="list-style-type: none"> o Unsuppressed renin o Insufficiently high aldosterone

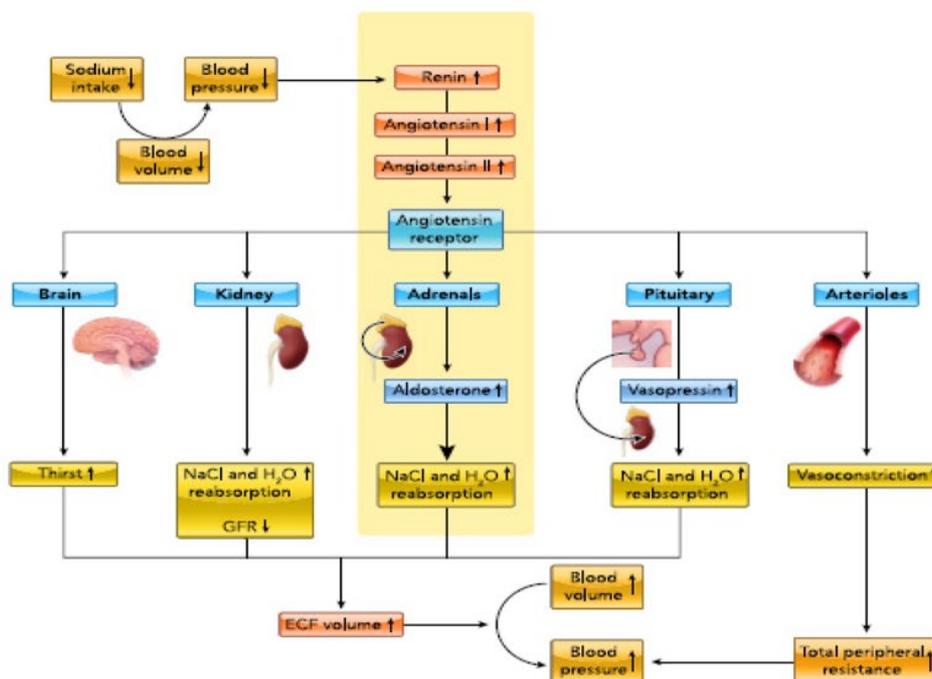
Abb. 26: Im Zweifel unabhängig von Kalium hinterfragen, ob es sich um PHA handelt

7.2. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das RAAS reguliert Salzhaushalt und Blutvolumen, und damit auch den Blutdruck. (Abb. 27) Sinkt der Blutdruck, das Blutvolumen oder wird weniger Natrium aufgenommen, schütten die juxtaglomerulären Zellen Renin aus. Aus dem allgemein von

der Leber in großen Mengen ständig produzierten Angiotensinogen wird Angiotensin I (ANG I) gebildet. Das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) spaltet ANG I in das vasokonstriktorisch wirksame Angiotensin II (ANG II), welches die Aldosteron-Sekretion in den Nebennieren stimulieren kann. Dieses führt zur Natrium-Reabsorption und Kalium-Exkretion.

RAAS-System



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

LABORS.AT Gruppenpraxis FachärztInnen für Medizinische und Chemische Labordiagnostik | Telefon_(01) 260 53-0 | Fax_(01) 260 53-500 | Mail_mail@labors.at www.labors.at

Abb. 27: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

7.3. Aldosteron/Renin-Ratio (ARR): Leitlinienkonform

Als derzeitiger diagnostischer Standard für das Screening gilt laut allen Leitlinien die

Aldosteron/Renin-Ratio. (Abb. 28) Problematisch an der Aldosteron/Renin-Ratio ist, dass häufig das Absetzen von verschiedenen Medikamentengruppen empfohlen wird.

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.

Abb. 29: Vorgehensweise bei der Ermittlung der ARR

Ein großes Problem ist, dass bei der ARR arbiträre Grenzen gesetzt werden, wodurch die Sensitivität leidet. Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten, die Renin-Konzentration oder die Aktivität darzustellen

oder das Aldosteron zu messen. Damit sind die Tests untereinander schwer vergleichbar. (Abb. 30)

The Prevalence of Primary Aldosteronism

There is no reference/gold-standard diagnostic

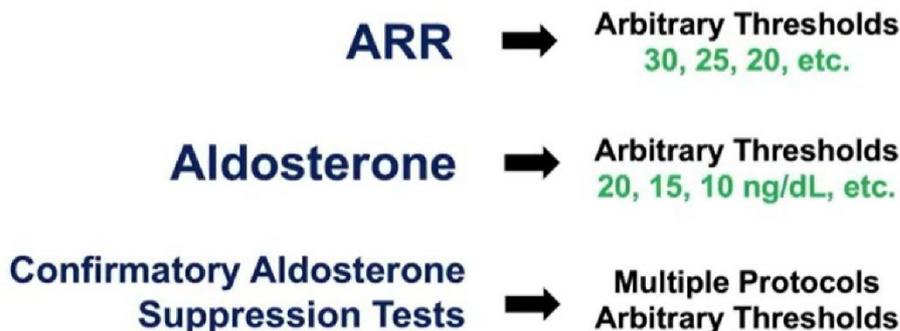


Abb. 30: Arbiträre Grenzen bei der ARR

Brown et al. haben 2020 eine sehr interessante Studie in den USA publiziert^{iv}: Die Forscher inkludierten sehr viele Zentren und haben den Goldstandard, die 24-Stunden-Aldosteronmessung, herangezogen. Untersucht wurden normotensive Menschen, jene mit Hypertonie Stadium eins, Stadium zwei und auch solche mit einer therapieresistenten Hypertonie. In Abb. 31 befinden sich ganz rechts die Werte jener

Menschen, die tatsächlich einen voll ausgeprägten primären Hyperaldosteronismus hatten. Und dieser wird natürlich immer exzessiver, je weiter wir in die Gruppe derer rücken, die schon über 160 mm Hg Systole trotz Blutdruck-Therapie haben. Zieht man nun einen arbiträren Schwellenwert ein, entgehen einem viele Patienten.

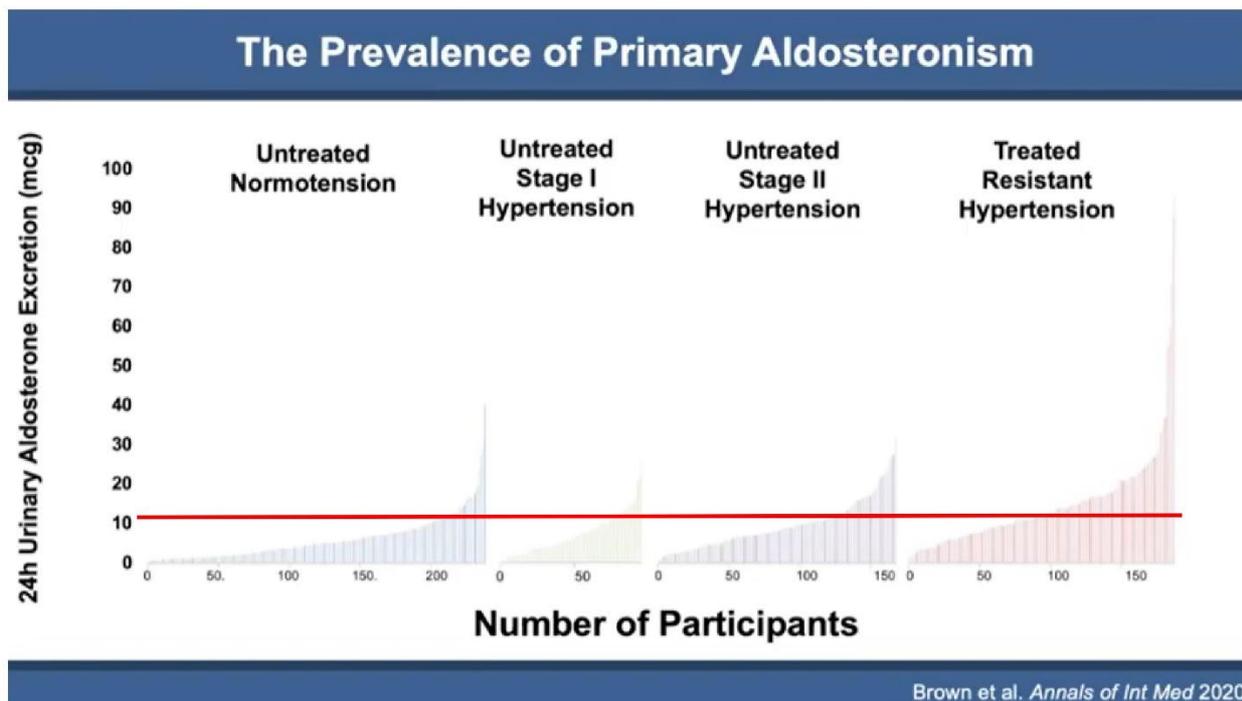
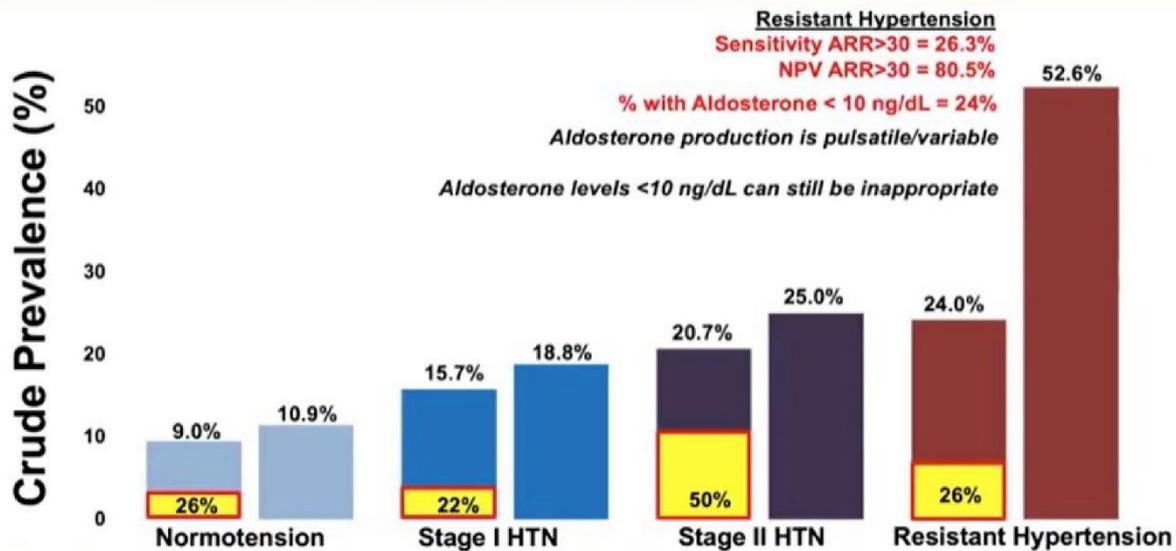


Abb. 31: Zieht man einen arbiträren Schwellenwert ein, lassen sich Prävalenzen drehen, wie man sie braucht

Werden diese Patienten genauer untersucht, zeigt sich (Abb. 32, jeweils rechts), wie stark der Anstieg eines PAH mit ordentlichen Messverfahren ist: Unter den schweren Hypertonikern befinden sich 52

Prozent mit primärem Hyperaldosteronismus. In der Gruppe der Patienten mit Stadium eins und zwei sind es bis zu 25 Prozent. Wir müssen also die primäre Hypertonie ganz neu bewerten.

Prevalence of Overt Primary Aldosteronism



Brown et al. *Annals of Int Med* 2020

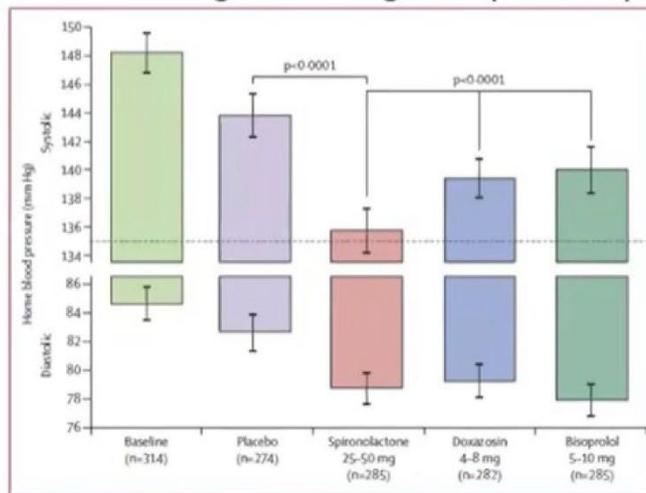
Abb. 32: Unter den schweren Hypertonikern befinden sich 52 Prozent mit primärem Hyperaldosteronismus

In Abb. 33 noch eine interessante Studie: Laut Guidelines gelten Spironolacton oder Eplerenon als eine Art Wundermittel, wenn anderes nicht wirkt. In der Studie, die Williams et al 2015 im Lancet publiziert haben, hat ein Expert Committee den primären Hyperaldosteronismus ausgeschlossen – auf Basis arbiträrer Werte, wie vorhin erwähnt. Nichtsdestotrotz wurden viele hyperaldosteronäme Patienten mit

einbezogen, wie sich bei späterer Untersuchung gezeigt hat. Das war auch der Grund, warum Spironolacton antihypertensiv gewirkt hat. Für die niedergelassene Praxis gilt: Schlägt Spironolacton bei einem Patienten an, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit primärer Hyperaldosteronismus vor.

The Prevalence of Primary Aldosteronism

Best 4th Drug: MR Antagonist (& ENaCi)



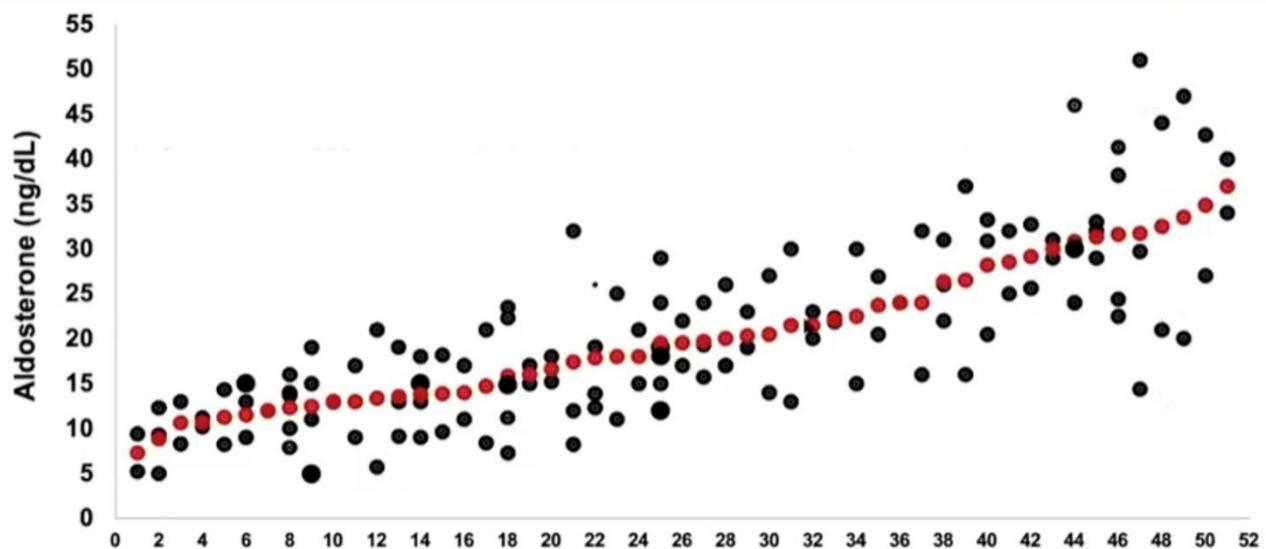
Williams et al. Lancet 2015

Abb. 33: Wirkt Spironolacton, kann PHA vorliegen

Neben den arbiträr festgelegten Grenzen kommt, dass die Aldosteronsekretion variabel ist. Abb. 34 zeigt hyperaldosteronämie Personen. Jeder rote Punkt ist ein Patient,

die schwarzen Markierungen sind die einzelnen Messungen pro Patient. Die starke Streuung ist deutlich zu sehen.

Variable Aldosterone Production



Yozamp et al. Am J Hypertension 2020; Yozamp et al. Hypertension 2020

Abb. 34: Die Aldosteronsekretion ist auch bei ein und demselben Patienten variabel

Ein weiteres Manko der ARR ist, dass auf die Testung ganz selten eine Diagnose folgt: Der Verdacht muss mit Hilfe von Bestätigungstests verifiziert werden, was zeit- und ressourcenintensiv ist. Die Patienten müssen manchmal zwei Tage im Spital bleiben und im Anschluss weitere Diagnostik mittels Nebennierenvenensampling über sich ergehen lassen. Diese Untersuchung wird in Österreich kaum durchgeführt.

7.4. Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Harn

Auch John Funder hat in einem Review aus dem Jahr 2022 beklagt, dass der PHA massiv unterdiagnostiziert ist.⁹ Er bezieht sich auf die USA – wir können jedoch davon ausgehen, dass es sich in Österreich ähnlich verhält. Funder schlägt vor, die Aldosteron-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn zu messen. An sich ist das eine gute Möglichkeit. Problematisch stellt sich allerdings das Sammeln des Harns über 24 Stunden dar, da die Patienten die Empfehlungen häufig nicht umsetzen und die Ergebnisse entsprechend nicht valide sind.

8. Neuer Approach: RAAS Triple-A™

Laut Lehrbuch von Lothar Thomas (Lothar Thomas, Labor und Diagnose, 8. Auflage, S. 1755) sind die am häufigsten gemessenen Parameter zur Beurteilung des RAAS: Renin, Aldosteron, Natrium und Kalium. Obwohl, so das Lehrbuch, „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.“

Das stimmt inzwischen nicht mehr – obwohl viele Mediziner heute immer noch davon ausgehen. Es gibt einen neuen Ansatz, der nach Grundlagenarbeiten zum RAS Fingerprint an der MedUni Wien von Marko Poglitsch bei Attoquant Diagnostics entwickelt wurde: Der RAAS Triple-A-Test, mit dem sich unter anderem die Aldosteron/Angiotensin-II-Ratio (AA2-Ratio) ermitteln lässt, die wichtig ist, um den primären Hyperaldosteronismus zu erkennen. (Abb. 35) Gemessen werden ANG II, ANG I und Aldosteron.

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

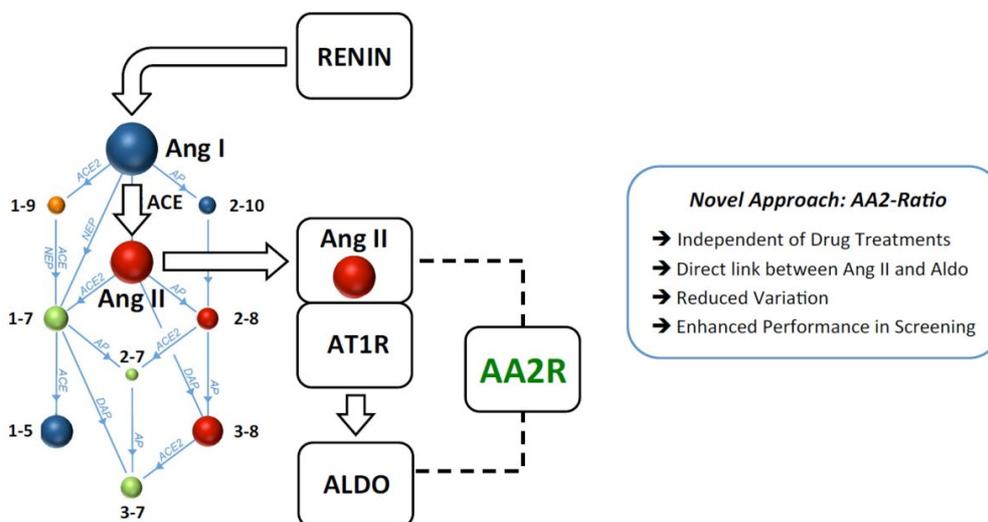


Abb. 35: AA2-Ratio zur einfachen Bestimmung des PHA

Die AA2-Ratio kann unabhängig von der Medikamenteneinnahme bestimmt werden. Die Patienten werden lediglich gebeten, auf die morgendliche Dosis zu verzichten. Falls die Medikamente dennoch genommen wurden, hat es keine übermäßige Auswirkung auf die Testergebnisse.

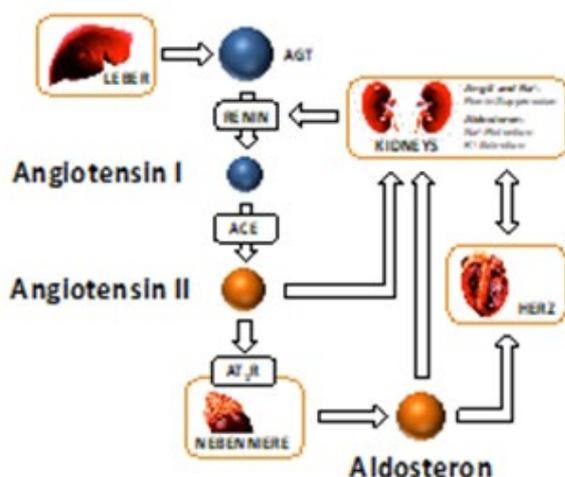
Mit den drei im Triple-A-Test gemessenen Werten ist es möglich, drei berechnete Parameter zu bestimmen (Abb. 36):

- 1) PRA-S misst die angiotensin-abgeleitete Renin-Aktivität. Für das Screening auf hämodynamisch wirksame renale Perfusionsstörungen und zur Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit von RAS-Blockern. Dazu werden die ANG-I- und ANG-II-Werte addiert.
- 2) ACE-S zeigt die Aktivität von ACE zur Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit von ACE-Hemmern. Hier wird ANG II durch ANG I dividiert.
- 3) Die AA2-Ratio zeigt die Angiotensin-II-vermittelte Aldosteronsekretion der Nebenniere an. Sie ist sinnvoll für das Screening auf primären Hyperaldosteronismus und zur Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit von Sartanen. Die Ratio wird bestimmt durch die Division von Aldosteron durch ANG II.

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

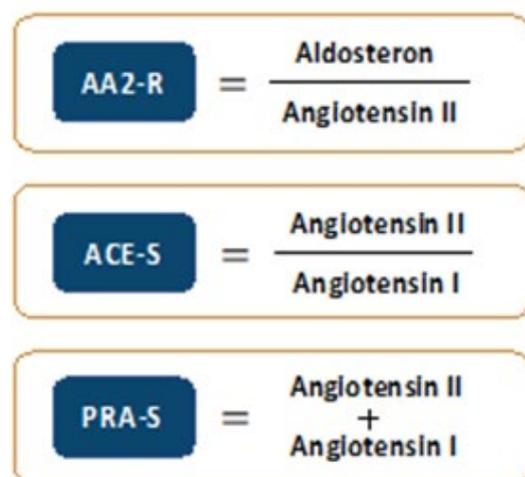


Abb. 36: RAAS Triple-A: Mit drei gemessenen Werten lassen sich mindestens drei Fragen beantworten

Abb. 37 zeigt einen Vergleich der Validationskohorte (CHRIS-Kohorte) mit Daten aus Wiener Spitälern und einigen Ordinationen in Linz und Kärnten. Ersichtlich ist,

wer ACE-Hemmer und wer ARB erhält. Die Verteilung ist in den beiden Gruppen einheitlich.

Vergleich Validationskohorte mit real life Daten

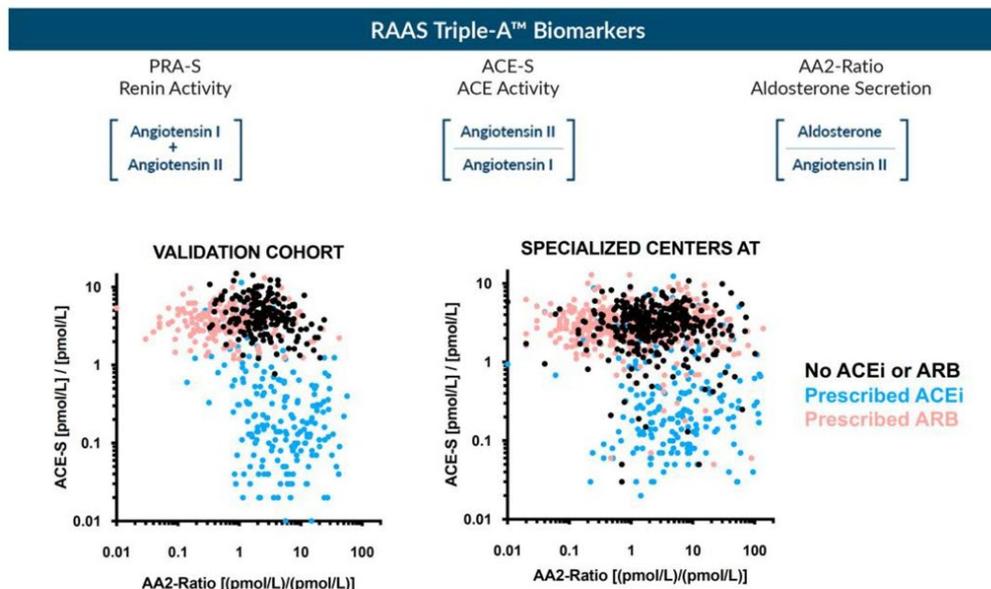


Figure: Hypertensive patients of the CHRIS-Cohort (Pattaro et al., J Translational Med. 2015) in comparison to real-life data

Abb. 37: RAAS Triple-A: Vergleich der Validationskohorte (CHRIS-Kohorte) mit Daten aus Wiener Spitälern und einigen Ordinationen (re)

In Abb. 38 finden sich die Befundausgaben von labors.at zwischen Jänner und November 2023. Ausgewertet wurden die Daten von 513 Patienten, und darunter befinden sich nicht nur schlecht eingestellte Bluthochdruckpatienten, sondern auch normotone Personen oder solche, die nur ein Blutdruckmittel einnehmen.

Umso überraschender war, dass sich in dieser Kohorte bei 24 Prozent der Personen ein Hinweis auf primären Hyperaldosteronismus zeigte. Fast zehn Prozent hatten einen relativen Aldosteronüberschuss. Sie waren also auf dem Weg Rich-

tung Hyperaldosteronismus, das Aldosteron lag jedoch noch unter einem gewissen Grenzwert. Dieser Trend ist mittels RAAS Triple-A-Test ersichtlich, und davon ausgehend können den Patienten regelmäßige Kontrollen oder Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten empfohlen werden. Ebenfalls überraschend hoch mit 13,3 Prozent: Personen, denen die Abklärung der renalen Perfusionsstörung empfohlen werden muss. In einigen Fällen kann über einen spezifischen Ultraschall gezeigt werden, dass minderperfundierte Areale in der Niere existieren, was erklärt, warum die Renin-Werte derart hoch sind.

Daten Befunde aus 2023

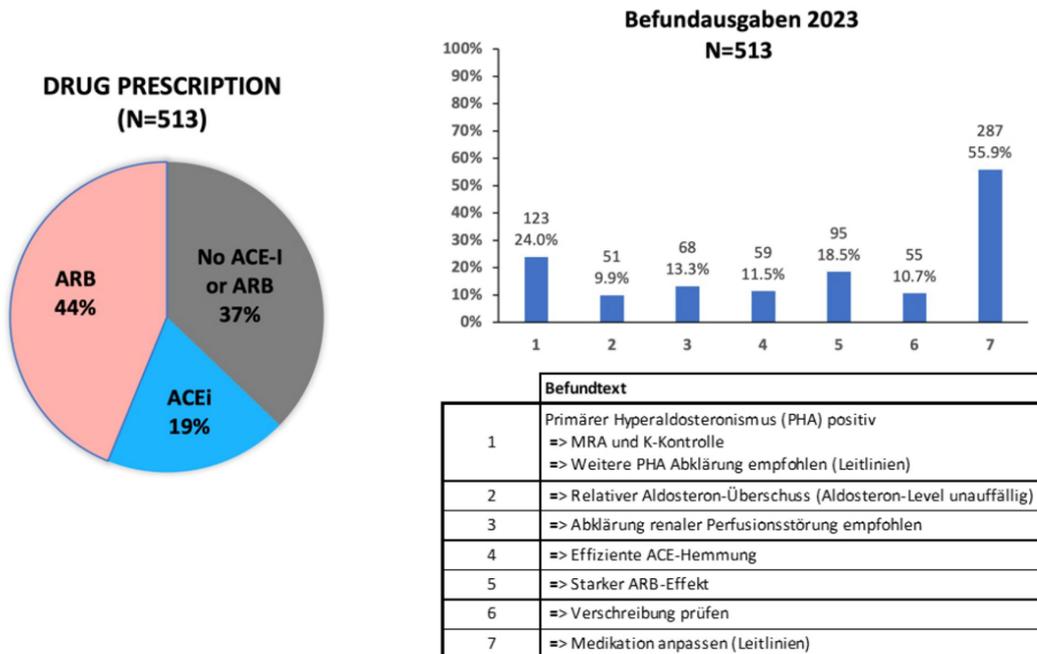


Abb. 38: Bei 24 Prozent einer Kohorte von labors.at (darunter auch normotone Personen) findet sich ein Hinweis auf PHA

Mit der Entwicklung des RAAS Triple-A-Testverfahrens zeigte sich das ganze Ausmaß des PHA. Die Nephrologen der Klinik Ottakring hatten bis dahin nur die Spitze des Eisbergs adressiert. Es kommt immer wieder vor, dass hyperaldosteronämie Menschen mit einem Nierenendschaden ins Spital kommen. Das Team um Sarah Alam vom Department of Endocrinology and Metabolism in Indien hat zu diesem Phänomen 2022 in Clinical Endocrinology publiziert.^{vi}

8.1. RAS-Fingerprint

Mittlerweile ist es möglich, sämtliche Angiotensin-Stücke mit Massenspektrometrie hochrobust zu bestimmen. Aus dem Muster dieser Angiotensine lässt sich feststellen, wie aktiv Renin als Kurbel des Systems fungiert. Wie in Abb. 39 ersichtlich, ist Renin nach Gabe eines ACE-Hemmers hochaktiv, ANG II dagegen ist gehemmt. Aliskiren blockiert letztlich alles. Nach Gabe eines ARB wird ANG II nicht geblockt, sondern nur das Andocken an den Rezeptor, daher ist es in der vierten Spalte der Abbildung derart hoch.

RAS-Fingerprint

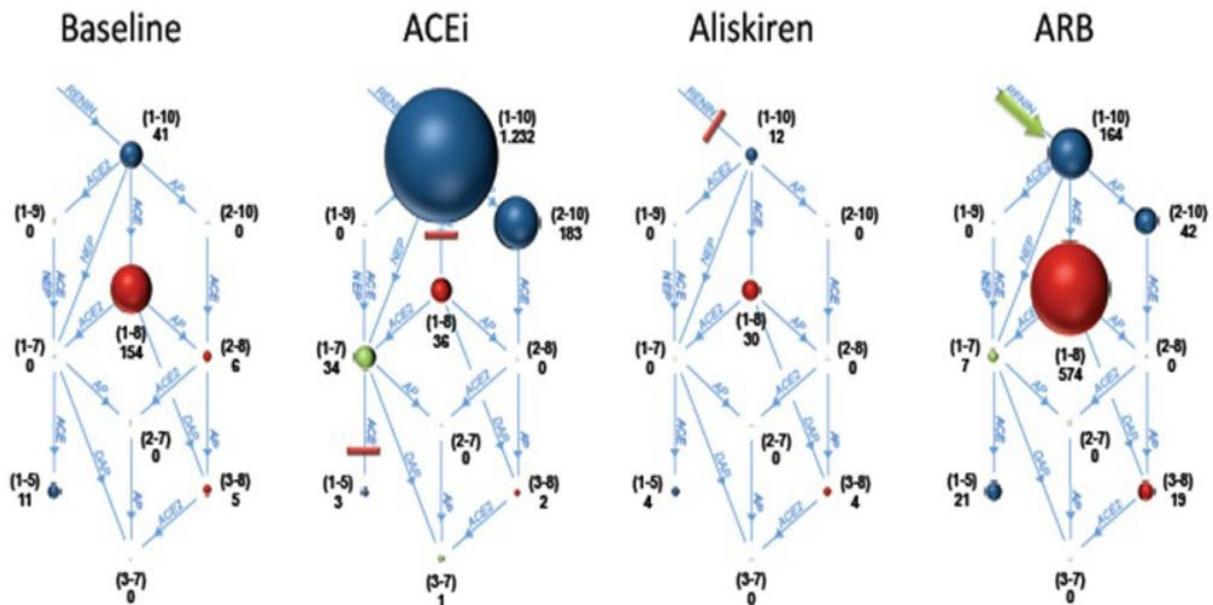


Abb. 39: RAS-Fingerprint

Abb. 40 zeigt ein Experiment mit einem Schleifendiuretikum bei einem gesunden jungen Mann. Sichtbar ist, wie das RAS stark aktiviert wird. Der Effekt geht sehr schnell vorüber, nicht umsonst ist Lasix die

Abkürzung von „Lasts six hours“. Abb. 41 zeigt links einen gesunden Patienten, rechts einen Patienten mit deutlich erhöhter Aktivität.

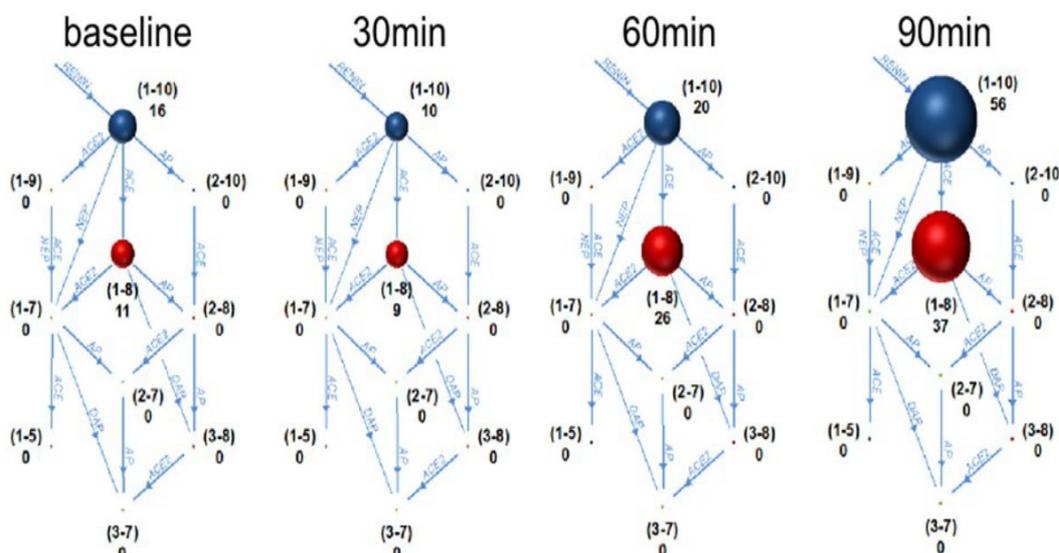


Abb. 40: Lasix-Gabe aktiviert das RAS zeitabhängig

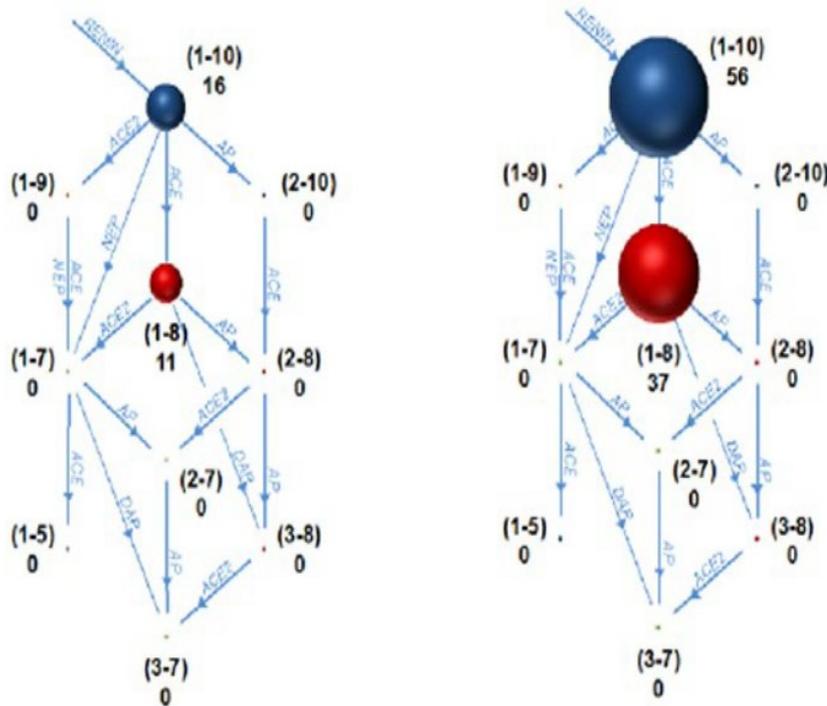


Abb. 41: Links ein gesunder Patient, rechts ein Patient mit deutlich erhöhter Aktivität

9. Fallbeispiele

9.1. Fallbeispiel 1

In die Klinik Ottakring kam ein Patient Ende der sechsten Lebensdekade mit bekanntem Nierenschaden, Blutdrucktherapie und sehr gut eingestelltem Diabetes Typ 2. Wichtig: zerebraler Insult im Jahr 2019. Erhält Trajenta, Amlodipin, Ramipril und TASS, der Blutdruck ist insuffizient, die Renin/Aldosteron-Ratio normal. Abb. 42 zeigt das Testergebnis: primärer Hyperaldosteronismus, da die Renin-Aktivität

deutlich reduziert und die Aldosteron-ANG-II-Ratio erhöht war. Der Hyperaldosteronismus blieb jahrelang unentdeckt und hat die Niere des Patienten angegriffen. Es ist immer gut, auch die Grafik in der rechten Spalte zu beachten, denn man sieht den Vergleich mit der gesunden Kohorte (Patientenmesswert orangefarbene Markierung) und hier ist klar sichtbar: die AA2-Ratio ist erhöht. Wir konnten dem Patienten mit einer einfachen, günstigen Therapie helfen.

- 58 Jahre männlich
- Krea 2,3 mg/dl, CKD G3b A1
 - NIDDM, HbA1c 5.4%
 - St.p. Insult 2019
 - Meds: Trajenta 5 mg/d, Amlodipin 10 mg/d, Ramipril 10 mg/d, TASS 100 mg/d
 - RR 145/85 mmHg – Renin-Aldo: normal

Geb. Dat.: 21.02.1964 (M)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

SONSTIGE

RAAS Triple A Test (Hypertoniediagnostik)

Angiotensin I	141.9	pmol/L
Angiotensin II	<4.8	pmol/L
Aldosteron MS	248.1	pmol/L
PRA-S (Renin Aktivität Angiotensin-basiert)	146.7	pmol/L
ACE-S (ACE Aktivität Angiotensin-basiert)	<0.03	pmol/L / pmol/L
AA2-R (Aldosteron/Angiotensin 2 Ratio)	>51.70	pmol/L / pmol/L
RAAS Triple A Interpretation	Effiziente ACE Hemmung Renovaskuläre Hypertension negativ Primärer Hyperaldosteronismus (PHA) positiv => Mineralokortikoidrezeptor Antagonist und Kalium-Kontrolle => Weitere PHA Abklärung empfohlen (Leitlinien)	

Abb. 42: Erhöhte AA2-Ratio enttarnt den PHA [SM8][EM9]

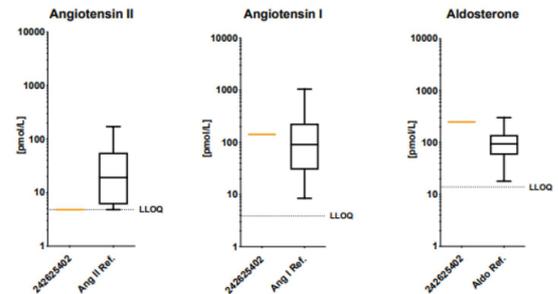
9.2. Fallbeispiel 2

Abb. 43: Ein Patient in der fünften Lebensdekade, schlank, mit familiärer Cholesterinämie (Schlaganfall des Vaters), bekanntem Bluthochdruck, erhält Amlodipin. Er war im Ausland auf Urlaub und entwickelte dort eine Blutdruckkrise mit Werten bis über 220 mm Hg, dazu enorme Kopfschmerzen. Er wurde lokal aufgenommen, es erfolgten zahlreiche bildgebende Verfahren wie Schädel-CT, Nierenultraschall und MRT des Abdomens. Nach einer vierfachen antihypertensiven Therapie wurde er in der Klinik Ottakring vorstellig mit erhöhten Kreatininwerten. Die erste Schlussfolgerung war eine angeschlagene Niere aufgrund der zahlreichen Medikamente.

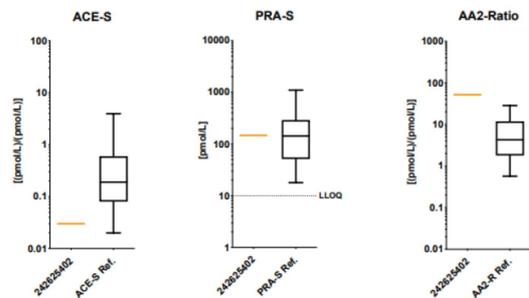
Nach Durchführung des Triple-A-Tests zeigte sich eine massiv erhöhte Renin-Aktivität und ebenfalls ein deutlich erhöhtes ANG II. Der Verdacht fiel auf ein Reninom, das extrem selten ist, oder eine Minderperfusion der Niere. Doch er hatte bereits einen Nierenultraschall erhalten, ebenso ein MRT des Abdomens.

Prescription: ACE-Inhibitor

Blood Pressure Hormone Levels (LC-MS/MS)



RAAS Triple-A™ Evaluation



Im Duplex zeigte sich eine fadenförmige Nierenarterienstenose aufgrund seiner Hypercholesterinämie. Im Lauf der Zeit waren weiche Atherome der Nierenarterie entstanden; die Niere reagierte gegen diese „Strangulation“, in dem sie reichlich Renin ausschüttete, was im Test wunderschön abgebildet wurde. Dieser Patient war hervorragend geeignet für eine Stentung. Nachdem die Stents gesetzt waren, kam das System zur Ruhe, die Niere war in Ordnung und die Blutdruckmittel konnten reduziert werden.

In manchen Fällen braucht es spezialisierte Diagnostik. Gerade der Farbduplex der Nierenarterien erfordert hohe Fähigkeiten vom Mediziner, und die Klinik Ottakring ist gesegnet, dass hier Kolleg:innen arbeiten, die die Interpretation der Ergebnisse sowie auch die Untersuchung hervorragend beherrschen.

Dieser Fall zeigt weiters, dass man manchmal auch gegen den Strom schwimmen kann und muss. In den Guidelines findet

sich die Information, dass ein Stent bei Nierenarterienstenose nicht indiziert ist. Nicht nur Mediziner der Klinik Ottakring, sondern auch Forscher der Mayo-Klinik

haben das Gegenteil sehr eindrucksvoll gezeigt, bei eher jüngeren Patienten mit schwerer Nierenarterienstenose.^{vii}

- 45 Jahre männlich
- HTN I, Hyperchol., BMI 25
- Amlodipin 5 mg/Tag

- ✓ Urlaub: RR > 220/100 mmHg, Cephalaea
- ✓ Work-Up: CCT, Nieren-US, MRT Abdomen
- ✓ 4 x antihypertensive Therapie (145-185 mmHg syst),
- ✓ Krea 1,6 m/dl



Triple A Test: Ang-II und PRA-S exzessiv erhöht

FD-Nieren:
 NAST rechts > links bei familiärer Hypercholesterinämie
 Nierenarteriestent bds.: Krea 1.1 mg/dl, RR normal

Abb. 43: Manchmal ist bei Nierenarterienstenose eine Stentung indiziert

9.3. Fallbeispiel 3

Abb. 44: 58-jährige Patientin, die nach Pankreas-Nieren-Transplantation schon lange in der Klinik Ottakring betreut wurde und immer sehr gut eingestellt war. Die Blutdruckmessung zuhause zeigte unüblich hohe Werte zwischen 160 und 180 mm Hg systolisch. Nach 24-h-Messung wurde mit einer Amlodipin-Gabe begonnen, dazu Doxazosin gegeben. Die Wir-

kung war ungenügend, es traten eher Nebenwirkungen auf. Es folgte ein weiterer Triple-A-Test mit gleichem Ergebnis: Aldosteron, ANG und Renin-Aktivität deutlich erhöht. Es zeigte sich letztlich, dass es sich um eine Stenose der verschrumpelten Eigennieren gehandelt hatte. Amlodipin und Doxazosin wurden abgesetzt, was blieb war eine 8-mg-Dosierung Candesartan und so konnte das System wieder normalisiert werden.

- 58 Jahre weiblich, BMI 23
- St.p. Pankreas-Nieren-Tx 2008
- Krea 0.8 mg/dl, HbA1c 5.4%
- Meds: Tacrolimus, MM
- RR 120/70 mmHg

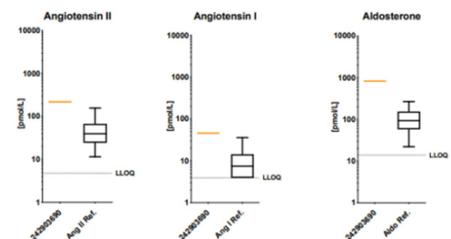
05/2022 RR 170/90 mmHg
Amlodipin 10 mg/d plus Doxazosin 8 mg/d
Laborwerte o.B.

Renin-Aldo: normal
Triple A Test: Aldo, Ang-II und PRA-S exzessiv erhöht

Candesartan 8 mg
RR 125/75 mmHg

FD-Nieren:
Tx-Niere o.B.
Eigennieren NAST links

Blood Pressure Hormone Levels (LC-MS/MS)



RAAS Triple-A™ Evaluation

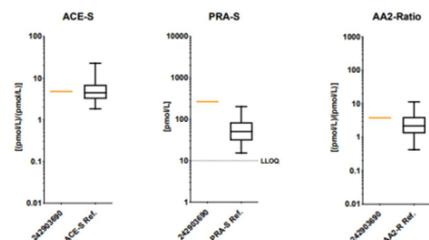


Abb. 44: Stenose der verschumpelten Eigennieren nach Pankreas-Nieren-Transplantation

10. Seltene Ursachen der sekundären Hypertonie

10.1. Phäochromozytom

Die Erkrankung ist selten und ohne Therapie üblicherweise tödlich. Die Diagnostik ist bei verdächtiger Klinik indiziert, z. B. bei paroxysmalen Symptomen, RR-Anstiegen mit Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitationen, wobei die Schwelle zur Abklärung niedrig angesetzt werden sollte. Wichtig im Labor ist die Bestimmung von Normetanephrin und Metanephrin im Plasma oder angesäuertem 24h-Harn, beides ist gleichwertig. Nach biochemischer Diagnosestellung ist eine abdominale Bildgebung indiziert, überdies sollte eine genetische Untersuchung erfolgen oder angeboten werden. Therapiert wird mittels Operation nach vorbereitender Gabe mit Phenoxybenzamin [Dibenzylan®] (alternativ z. B. Doxazosin [Supressin®] für ein bis zwei Wochen.

10.2. Cushing-Syndrom

Auch hier handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Für die Diagnose mittels Labor ist es nicht sinnvoll, das Cortisol

alleine zu messen. Empfohlen wird die Messung des Cortisols im 24h-Harn und zusätzlich die Bestimmung des ACTH (kaltes EDTA-Röhrchen).

10.3. Primärer Hyperparathyroidismus

Die Prävalenz liegt bei etwa einem Prozent und es ist derzeit unklar, über welchen Mechanismus die Hypertonie entsteht. Die Diagnose im Labor erfolgt mittels Messung von Kalzium und Parathormon, jeweils im Serum.

10.4. Schilddrüsenfunktionsstörungen

Sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperthyreose können zu erhöhten Blutdruckwerten führen. Wichtig bei der Messung des TSH ist der Tagesrhythmus: Die Referenzwerte beziehen sich auf die Abnahme am Morgen.

10.5. Präeklampsie

Sie ist mit drei bis acht Prozent eine der häufigsten und auch eine der schwersten Schwangerschaftskomplikationen; verantwortlich für 18 Prozent der mütterlichen und 40 Prozent der fetalen Todesfälle und

für bis zu 15 Prozent der Frühgeburtlichkeit.

Die Präeklampsie ist ein neu aufgetretener Hypertonus in Kombination mit Proteinurie, in der Regel nach der 20. Schwangerschaftswoche, mitunter auch früher. Unterteilt wird die Präeklampsie in den frühen Onset (vor der 34. SSW) und den späten Onset (nach der 34. SSW). Bedeutsam sind RR >140/>90 mm Hg zweimalig gemessen im Abstand von mindestens vier Stunden und Albuminurie >300mg/24h.

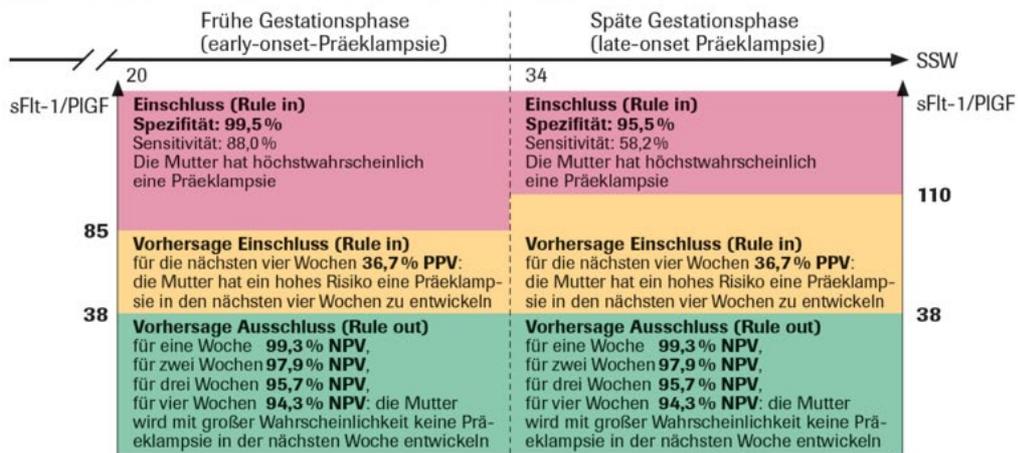
Diagnostisch weiters hochrelevant sind die Angiogenesefaktoren Placental Growth Factor (PlGF) und Soluble fms-like tyrosine

kinase 1 (sFlt-1). labors.at verwendet die Tests von Roche.

Mit diesen Markern lässt sich über die Quotienten sowohl bei der frühen als auch bei der späten Präeklampsie feststellen, ob die Tendenz Richtung Ausschluss oder Vorliegen der Erkrankung geht. Es muss allerdings jede Woche gemessen werden und die Krankenkassen zahlen nicht. Somit ist die Zuweisung in ein spezialisiertes Zentrum sinnvoll. Der Quotient ist allerdings auch für den behandelnden Arzt interessant, da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit bestimmen lässt, ob die Präeklampsie in der nächsten Woche auftritt oder nicht. (Abb. 45)

Angiogenesefaktoren-Quotient zur Risikovorhersage

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



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

Abb. 45: Der Angiogenesefaktoren-Quotient gibt prospektiv Aufschluss über das Auftreten der Präeklampsie

* Shareholder bei Attoquant Diagnostics GmbH, Entwickler des RAAS-Triple-A-Tests

** Sämtliche Routinetests, die labors.at verwendet, stammen von Roche. Die Aldosteron/Renin-Ratio wird mittels Liaison-Geräts der Firma Diasorin ermittelt, Katecholamin- und Metanephrin-Werte stammen aus dem 24-Stunden-Harn, getestet mit HPLC von Chromsystems. Der

RAAS-Triple-A-Test stammt von Attoquant Diagnostics.

*** Zurzeit wird weder die Bestimmung von Aldosteron noch jene von Renin von der ÖGK bezahlt. Nur kleinere Kassen übernehmen die Kosten für Aldosteron, für Renin jedoch ebenso wenig wie die ÖGK.

DFP Punkte

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



-
- ⁱ Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mm Hg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension*. 2022 Jan;79(1):4-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34784720; PMCID: PMC8654101.
- ⁱⁱ Jaeger BC, Bress AP, Bundy JD, Cheung AK, Cushman WC, Drawz PE, Johnson KC, Lewis CE, Oparil S, Rocco MV, Rapp SR, Supiano MA, Whelton PK, Williamson JD, Wright JT Jr, Reboussin DM, Pajewski NM. Longer-Term All-Cause and Cardiovascular Mortality With Intensive Blood Pressure Control: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Nov 1;7(11):1138-1146. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3345. PMID: 36223105; PMCID: PMC9558058.
- ⁱⁱⁱ Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, Yang J, Jiang Y, Xu X, Wang TD, Chen Y, Li Y, Yao L, Li D, Wang L, Shen X, Yin X, Liu W, Zhou X, Zhu B, Guo Z, Liu H, Chen X, Feng Y, Tian G, Gao X, Kario K, Cai J; STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34491661.
- ^{iv} 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.
- ^v Funder JW, Carey RM. Primary Aldosteronism: Where Are We Now? Where to From Here? *Hypertension*. 2022 Apr;79(4):726-735. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18761. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35067069.
- ^{vi} 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.
- ^{vii} Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014 Jan 2;370(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1310753. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24245566; PMCID: PMC4815927.