

Behandlung der arteriellen Hypertonie im Kindesalter: Aktuelle Empfehlungen

Fançois Cachat, Département médico-chirurgical de pédiatrie,
Unité de néphrologie pédiatrique, Lausanne,
Ermindo R. Di Paolo, Service de pharmacie, Lausanne,
Nicole Sekarski, Département médico-chirurgical de pédiatrie,
Unité de cardiologie pédiatrique, CHUV, Lausanne, Suisse
Übersetzung: Rodo von Vigier, Bern

1. Einleitung

Knapp 20% der erwachsenen Bevölkerung betreffend, stellt die arterielle Hypertonie ein relevantes Problem der öffentlichen Ge-

sundheit dar. Durch die Assoziation mit Atherosklerose, koronarer und zerebrovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus sowie chronischer Nierensuffizienz im Erwachsenenalter wird die Bedeutung der arteriellen Hypertonie als Ursache von Morbidität und Mortalität verdeutlicht.

Gemäss den Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie gehört die Blutdruckmessung zu den Routineuntersuchungen im Kindesalter¹⁾. Weiterhin soll der Blutdruck bei allen Kindern mit kardiovaskulärer oder renaler Erkrankung, bei ehemaligen Frühgeborenen, nach Organtransplantation sowie bei Medikation mit potenziell blutdrucksteigernden Medikamenten gemessen werden.

Wenngleich die arterielle Hypertonie im Kindesalter viel seltener als bei Erwachsenen ist (1–3%)^{2)–5)}, können die Langzeitfolgen gleichermassen verhängnisvoll sein. Je jünger ein hypertensiver Patient, desto wahrscheinlicher liegt eine renale (parenchyma-

töse oder vaskuläre) Ursache vor; bisweilen findet sich auch eine Aortenisthmusstenose oder eine ursächliche endokrinologische Erkrankung⁶⁾. Die häufigsten renalen Ursachen einer arteriellen Hypertonie im Kindesalter sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Die sogenannte essentielle Hypertonie wird erst im Adoleszentenalter relevant und bleibt entsprechend eine Ausschlussdiagnose. Die Unterscheidung zwischen essentieller und sekundärer Hypertonie stellt einen ersten entscheidenden Schritt in der Betreuung hypertensiver Kinder dar. Klinische Befunde und einfache Hilfsuntersuchungen geben dabei oftmals entscheidende Hinweise in der Abklärung (*Tabelle 2*).

Die Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie im Kindesalter ist weiterhin durch eine limitierte Anzahl entsprechender Studien charakterisiert^{7), 8)}. Im Arzneimittelkompendium der Schweiz finden sich zumeist weder pharmakokinetische oder pharmakodynamische Daten, noch Angaben zur Dosierung im Kindesalter⁷⁾. Selbst bei Vorliegen pädiatrischer Dosierungsempfehlungen bleibt die praktische Durchführung dennoch oft problematisch, da die meisten Antihypertensiva nicht in flüssiger Form (Sirup, Suspension) verfügbar sind^{7), 8)}. In dieser Situation bleibt die einzige Möglichkeit der Verschreibung mittels Magistralrezeptur, wobei ausgehend vom Originalprodukt die gewünschte gale-nische Form durch die Apotheke zubereitet werden muss.

Wir stellen hier unsere Vorgehensweise bei Kindern mit arterieller Hypertonie vor, basie-

Häufig

- Fokale-segmentale Glomerulosklero-se (FSGS)
- Mesangioproliferative Glomerulo-nephritis
- Rapid progressive glomerulonephri-tis (RPGN)
- Diabetische Nephropathie
- Systemischer Lupus Erythematodes
- Systemische Vaskulitis
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Refluxnephropathie (fortgeschritten)
- Polyzystische Nierenkrankheiten (autosomal dominant oder rezessiv)

Gelegentlich

- IgA-Nephritis (selten, ausser bei schwerer Proteinurie oder Nierenin-suffizienz)
- Membranoproliferative Glomerulo-nephritis (vor allem bei Therapie mit Steroiden)
- HIV-Nephropathie

Selten

- Interstitielle Nephritis
- Obstruktive Uropathie
- Nephropathie bei Sichelzellanämie
- Alport-Syndrom (ausser bei fortge-schrittener chronischer Niereninsuf-fizienz)
- Nieren-Hypo-/Dysplasie
- Membranöse Nephropathie

Tabelle 1: Prävalenz arterieller Hypertonie bei Patienten mit chronischer Nephro-pathie
Modifiziert nach: Feld LG. Hypertension in children, But-terworth-Heinemann, Boston, 1997; Cachat F, Guignard J-P. Hypertension artérielle d'origine rénale chez l'enfant. Med et Hyg 1996; 54: 722–30

Klinische Befunde	
Herzgeräusch	Aortenisthmusstenose
Blutdruckgradient obere / untere Extremitäten	Aortenisthmusstenose
Gefässgeräusch abdominal	Nierenarterienstenose, Hypodysplasie Aorta abdominalis (mid-aortic syndrome)
Striae / Adipositas	Cushing Syndrom
Wachstumsverzögerung	Cushing Syndrom
Lichtempfindlichkeit / Arthralgien	Systemischer Lupus Erythematodes
Café-au-lait Flecken	Neurofibromatose Typ I
Hypopigmentation (white spots)	Tuberöse Sklerose
Blässe / Schwitzen	Phäochromozytom
Hilfsuntersuchungen	
Proteinurie, (Hämaturie)	Niereninsuffizienz (chronisch)
Plasma-Kreatinin erhöht	Niereninsuffizienz (akut oder chronisch)
Hypokaliämie, Alkalose	Hyperaldosteronismus, Liddle-Syndrom

Tabelle 2: Diagnostische Orientierung bei arterieller Hypertonie
Modifiziert nach: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: S555–S576

Mädchen				Knaben		
Alter	P50	P90	P95	P50	P90	P95
1	90/42	103/56	107/60	89/39	103/54	106/58
6	98/58	111/72	115/76	100/57	113/72	117/76
12	109/64	122/78	126/82	110/64	123/79	127/83
17	115/68	128/82	132/86	122/70	136/84	140/89

Tabelle 3: Altersabhängige Blutdruckgrenzwerte
Modifiziert nach: Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev* 2002; 23: 197–209; The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: S555–S576

rend auf der eigenen klinischen Erfahrung und den neusten Empfehlungen der American Academy of Pediatrics⁹⁾.

2. Behandlungsindikation

Im Kindesalter wird die arterielle Hypertonie definiert als Blutdruck-Messwerte systolisch und/oder diastolisch ≥ 95 . Perzentile, korrigiert für Alter und Geschlecht, anlässlich von mindestens drei unabhängigen Messungen. Blutdruckwerte zwischen der 90. und 95. Perzentile sowie jegliche Werte $\geq 120/80$

mmHg bei Adoleszenten werden als Prä-Hypertonie bezeichnet. Die entsprechenden Normwerte sind in *Tabelle 3* wiedergegeben. Diese in der Literatur verfügbaren Daten scheinen uns für Kleinkinder angebracht, für adoleszente Mädchen und Knaben jedoch eher hoch. Wir bevorzugen deshalb die folgende Definition der arteriellen Hypertonie (Perzentile 95, in mmHg)^{10), 11)}:

- Systolischer Blutdruck (1–17 Jahre): $100 + (\text{Alter in Jahren} \times 2)$.
- Diastolischer Blutdruck (1–10 Jahre): $60 + (\text{Alter in Jahren} \times 2)$.

- Diastolischer Blutdruck (11–17 Jahre): $70 + (\text{Alter in Jahren})$.

Zum Ausschluss einer Aortenisthmusstenose muss bei hypertensiven Kindern die Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten erfolgen. Der sofortige Beginn einer Pharmakotherapie ist in folgenden Situationen indiziert: Schwere arterielle Hypertonie mit Zeichen von Endorganschädigung (linksventrikuläre Hypertrophie, bei ca. 40–50% der Kinder mit essentieller Hypertonie vorliegend; diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels), sekundäre arterielle Hypertonie, Assoziation mit Diabetes mellitus und persistierende Hypertonie trotz Anwendung nicht-pharmakologischer Massnahmen. Das Vorgehen bei Kindern und Jugendlichen mit grenzwertigem Blutdruck (90. bis 95. Perzentile) und fehlendem Nachweis von Endorganschäden bleibt kontrovers. In dieser Situation empfehlen wir folgende strikte Überwachung und Vorgehen:

1. Mehrfache Blutdruckmessungen in der Praxis und bevorzugt zu Hause
2. Die Durchführung einer ambulanten 24-Std.-Blutdruckmessung vor Beginn einer antihypertensiven Dauertherapie kann in derartiger Situation von Nutzen sein¹²⁾. Diese Untersuchung wird von allen Universitätskliniken (Nephrologie oder Kardiologie) angeboten oder kann bei Verfügbarkeit einer entsprechenden Ausrüstung auch durch den praktizierenden Pädiater erfolgen. In jedem Fall soll eine erneute Blutdruckmessung spätestens nach sechs Monaten erfolgen.
3. Der Beginn nicht-pharmakologischer Massnahmen (*Tabelle 4*) ist bei Vorliegen solcher grenzwertiger Blutdruck-Messwerte indiziert, eine Pharmakotherapie dagegen nur bei Misserfolg dieser Massnahmen und bei ungünstigem Verlauf.

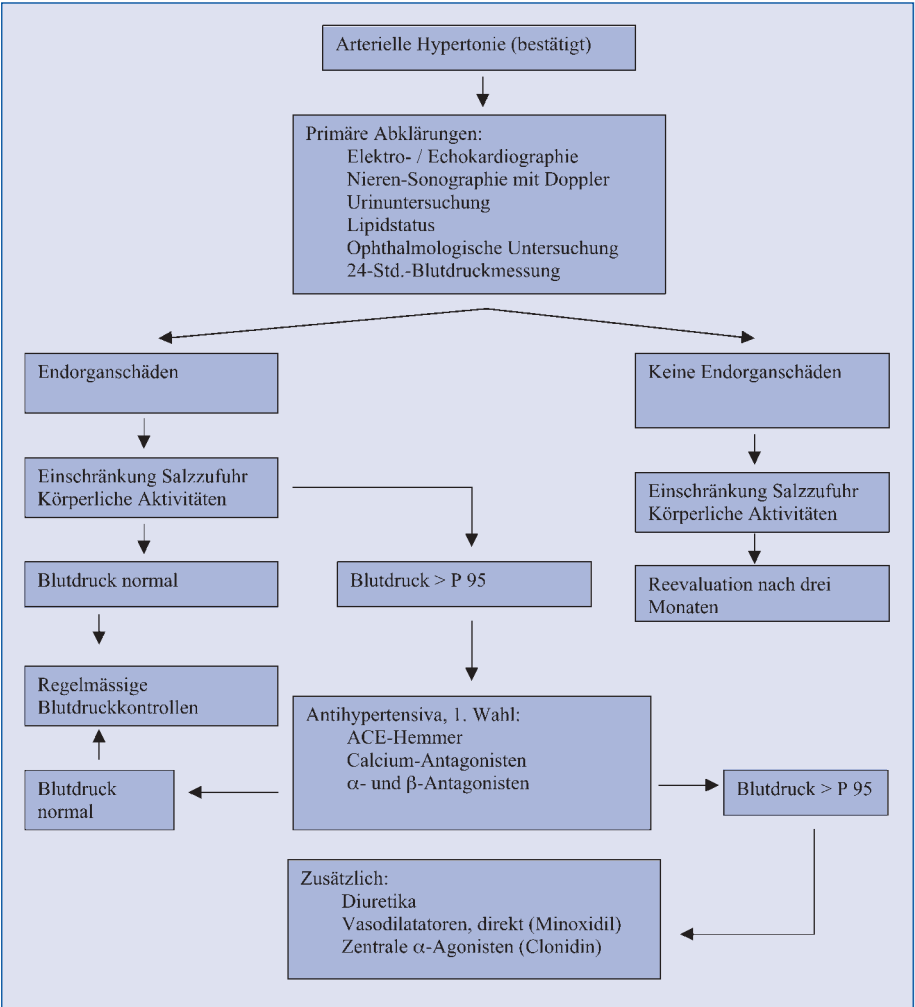


Abbildung 1: Vorgehen bei arterieller Hypertonie im Kindesalter

3. Nicht-pharmakologische Behandlung

Nicht-pharmakologische Massnahmen sollen das Risiko kardio-vaskulärer Morbidität und Mortalität als Folge der Blutdruckerhöhung reduzieren. Oft ist die isolierte Reduktion des Blutdruckes dazu ungenügend, vielmehr müssen zumeist die mit arterieller Hypertonie assoziierten Faktoren ebenfalls beeinflusst werden. Dazu gehören in erster Linie Übergewicht, Hyperlipidämie, Glucoseintoleranz und Diabetes mellitus sowie Tabak-

- Reduktion der Salzzufuhr (< 100 mmol/Tag oder ca. 2.5 g/Tag)
- Reduktion Übergewicht
- Körperliche Aktivitäten (mindestens 3 x 20 Minuten / Woche)
- Gesunder Lebensstil (Alkohol- und Tabakkonsum vermeiden)
- Behandlung assoziierter metabolischer Erkrankungen (Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus)

Tabelle 4: Nicht-pharmakologische Massnahmen bei arterieller Hypertonie

konsum. Nicht-pharmakologische Massnahmen (*Tabelle 4*) sind primär bei allen Patienten zu veranlassen denn diese vermögen bisweilen die Blutdruckregulation genügend zu beeinflussen (*Abbildung 1*).

Der Zusammenhang von Kochsalzzufuhr mit arteriellem Blutdruck wurde bei Erwachsenen sehr gut untersucht und nachgewiesen¹³. Der Nachweis dieses Zusammenhanges im Kindesalter ist dagegen schwieriger¹⁴. Dennoch gibt es einen Anteil der Kinder mit eindeutiger «Salzempfindlichkeit». Entsprechend soll bei allen hypertensiven Patienten ein Versuch mit kochsalzärmer Diät unternommen werden. Dies ist auch bei Patienten, die bereits medikamentös behandelt werden angezeigt, da die Kochsalzrestriktion jegliche pharmakologische Therapie positiv beeinflussen kann.

Die Definition der «normalen Kochsalzzufuhr» gestaltet sich schwierig. In westlichen Ländern beträgt die Kochsalzzufuhr beim Erwachsenen rund 200 mmol pro Tag (43.5 mmol = 1 g). Eine Reduktion auf 100 mmol täglich (2.2 g / Tag) bewirkt eine Blutdruckreduktion von 5 mmHg systolisch und 6 mmHg diastolisch¹⁵.

Eine Vielzahl von Studien vermochte den günstigen Einfluss einer zusätzlichen Kaliumzufuhr auf die Blutdruckregulation sowohl im Tierversuch¹⁶ als auch bei Patienten¹⁷ zu zeigen. Derzeit ist jedoch keine überzeugende Arbeit verfügbar, aufgrund derer eine Kaliumsupplementation zur Behandlung der arteriellen Hypertonie im Kindesalter zu empfehlen wäre. Ebenso empfehlen wir keine Zusätze von Calcium und Magnesium.

Übergewicht und arterielle Hypertonie sind eng miteinander assoziiert, wenngleich die Pathophysiologie der übergewichtsbedingten Blutdrucksteigerung (Kochsalzzufuhr, Hyperreninismus, Insulinresistenz) noch nicht abschliessend bekannt ist. Die Wirksamkeit einer Gewichtsreduktion auf die Blutdruckregulation ist dagegen unbestritten¹⁸. Eine entsprechende Beratung (Diätberatung, Adipositasprechstunde) muss bei allen übergewichtigen Patienten mit Hypertonie erfolgen.

Aus epidemiologischer Sicht ist körperliche Aktivität mit einer Reduktion kardiovaskulärer Risiken assoziiert und bewirkt wahrscheinlich auch eine Reduktion des Blutdruckes¹⁹. Schwere körperliche Anstrengung führt jedoch zu relevanter Blutdrucksteigerung, so dass gewisse Sportarten (vor allem auf Wettkampfniveau) bis zum Erreichen einer genügenden Blutdruckeinstellung als kontraindiziert gelten. Dies betrifft insbesondere sogenannte isometrische Sportarten (Bodybuilding, Gewichtheben, Radsport) bei Patienten mit schwerer, unkontrollierter Hypertonie. Ein Vorschlag für das praktische Vorgehen zeigt *Tabelle 5*. Wegen des Nebenwirkungsprofils dürfen gewisse Antihypertensiva bei Athleten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (zum Beispiel Bradykardie unter β -Blockern, Wasser- und Salzverlust unter Diuretika).

4. Pharmakotherapie (*Tabelle 6 und Abbildung 1*)

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie Grad 2 (Blutdruck > 5 mmHg oberhalb der 99. Perzentile) soll unverzüglich mit einer medikamentösen Behandlung begonnen werden. Bei Hypertonie Grad 1 dagegen (Blutdruck $\geq$ 95. Perzentile aber $\leq$ (Perzentile 99 + 5 mmHg)) sollen initial die obengenannten nicht-pharmakologischen Massnahmen eingeführt werden und eine kurzfristige Nachkontrolle der Blutdruckwerte erfolgen. Eine Pharmakotherapie ist indiziert bei Zeichen von Endorganschädigung, bei symptomatischer Hypertonie (Kopfschmerzen, Sehstörungen) und letztlich bei Versagen der übrigen Massnahmen⁹. Mit Ausnahme spezieller pathophysiologischer Situationen (*Tabelle 7*) und gewisser – teilweise pädiatriespezifischer – Kontraindikationen (*Tabelle 8*), gibt es keine «klassische Pharmakotherapie» der Hypertonie im Kindesalter. Eine mögliche Vorgehensweise ist in *Abbildung 1* dargestellt und die wichtigsten Medikamentengruppen

1. Kinder mit mittelschwerer arterieller Hypertonie jedoch ohne Zeichen von Endorganschädigung dürfen jeglichen Leistungssport betreiben. Um den Einfluss auf die Blutdruckeinstellung zu überprüfen, sollen Blutdruckkontrollen mindestens alle 2 Monate erfolgen.
2. Bei schwerer arterieller Hypertonie ohne Endorganschäden ist bis zum Erreichen einer guten Blutdruckeinstellung von statischen Sportarten (Gymnastik, Bodybuilding, Gewichtheben, Radsport) auf Hochleistungsniveau abzuraten. Bei Aufnahme der Aktivitäten soll der Einfluss auf die Blutdruckeinstellung mittels Belastungstest objektiviert werden.
3. Bei schwerer arterieller Hypertonie mit Zeichen einer Endorganschädigung muss die Empfehlung betreffend intensiver sportlicher Aktivitäten individuell, bisweilen unter Bezug eines Belastungstestes erfolgen.

Tabelle 5: Empfehlungen betreffend Wettkampfsport bei Kindern mit arterieller Hypertonie

Modifiziert nach: Maron BJ, Mitchell JH. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 846–852

werden untenstehend diskutiert und sind in *Tabelle 6* zusammengefasst.

Bei allen Patienten unter medikamentöser Therapie sind die folgenden Punkte regelmässig zu überprüfen:

1. Normalisierung des Blutdruckes als Kontrolle der Wirksamkeit und Durchführung (adherence) der verordneten Therapie. Für Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder anderen Endorganschäden sollen Blutdruckwerte unterhalb der 90. Perzentile angestrebt werden; bei allen übrigen Patienten werden Zielwerte unterhalb der 95. Perzentile angegeben⁹.
2. Wenngleich selten, müssen Nebenwirkungen aktiv gesucht und gegebenenfalls die Medikation angepasst werden. Die Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffklassen werden untenstehend diskutiert, Kontraindikationen dagegen sind in *Tabelle 8* zusammengefasst.

DCI	Pädiatrische Dosierung ^{b)}	Dos. Erwachsene ¹⁾	Spezialitäten ^{c)}	Bemerkungen ^{d)}
Hypertensive Krise				
Nifedipin po oder sublingual	0.25–0.5 mg/kg/Dosis (max 10 mg/Dosis) ^{(2), (3)}	10 mg/Dosis ¹⁾	Nifedipin Kps. 5, 10 mg Aprical* Lsg. 20 mg/ml 30 ml	Calcium-Antagonist * in Deutschland erhältlich
Nitroprussid-Na iv	0.3–8 µg/kg/min ^{(2), (3)}	0.3–8 µg/kg/min ^{(2), (3)}	Nipruss* fio. 60 mg	Direkter Vasodilatator * in Deutschland erhältlich
Labetolol iv	0.2–1 mg/kg/Dosis, langsam iv (max 20 mg/Dosis) alle 10 min., oder 0.4–3 mg/kg/Std kontinuierlich iv ^{(2), (3)}	20–50 mg langsam iv, ev. 3x zu wiederholen, alle 10 min. ^{(1), (2)}	Trandate Amp. 100mg/20ml	α- und β-Blocker
Chronische Hypertonie				
ACE-Hemmer				
Captopril po	0.9–6 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen ^{(2), (3)}	50 mg 1x / Tag, ev. stufenweise Erhöhung ¹⁾	Lopirin Tbl 12.5, 25 und 50 mg Captopril Mepha Tbl 12.5, 25 und 50 mg	Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Enalapril po	0.1–0.5 mg/kg/Tag in 1–2 Einzeldosen ^{(2), (3)}	10–40 mg 1x / Tag ¹⁾	Reniten Tbl 5, 10 und 20 mg Epril Tbl 5, 10 und 20 mg	Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Lisinopril po	0.1 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis (max 5 mg/Dosis) ⁽²⁾	10–40 mg 1x / Tag ¹⁾	Zestril Tbl 5, 10, 20 und 30 mg Lisitril Tbl 5, 10 und 20 mg	Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Angiotensin II-Antagonisten				
Losartan po	0.7–1.4 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis ⁽²⁾	25–100 mg 1x / Tag ¹⁾	Cosaar Tbl 12.5, 50 und 100 mg	Geringe Erfahrung im Kindesalter Herstellung pädiatrischer Kapseln
Calcium-Antagonisten				
Nifedipin po	0.25–3 mg/kg/Tag in 1–2 Einzeldosen ⁽²⁾ (CR)	20–60 mg 1x / Tag ¹⁾	Adalat CR Tbl 20, 30 und 60 mg	Retardform Tbl nicht trennen oder zerdrücken
Amlodipin po	0.05–0.5 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis ⁽²⁾	5–10 mg 1x / Tag ¹⁾	Norvasc Tbl 5 und 10 mg	Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Isradipin po	0.1–0.4 mg/kg/Tag ⁽⁴⁾ in 1 Einzeldosis (SRO)	2.5–5 mg 1x / Tag ¹⁾	Lomir SRO Tbl 2.5 und 5 mg	Herstellung pädiatrischer Kapseln Pulver nicht zerdrücken
β-Blocker				
Propranolol po	0.5–4 mg/kg/Tag in 3–4 Einzeldosen ^{(2), (3)}	80–160 mg 2x / Tag ¹⁾	Inderal Tbl 10, 40 und 80 mg Propranolol Helvepharm Tbl 10, 40 und 80 mg	β1- und β2-Blocker Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Atenolol po	1–2 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis ^{(2), (3)}	50–100 mg 1x / Tag ¹⁾	Tenormin Tbl 25, 50 und 100 mg; Atenolol Mepha Tbl 25, 50 und 100 mg	β1-selektiv Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Labetolol po	4–40 mg/kg/Tag in 2–3 Einzeldosen ^{(2), (3)}	100–600 mg 2–3 x / Tag ¹⁾	Trandate Tbl 100 und 200 mg	α- und β-Blocker Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Diuretika				
Furosemid po	1–6 mg/kg/Tag in 2–4 Einzeldosen ^{(1), (3)}	20–80 mg 1–2 x / Tag ^{(1), (2)}	Lasix Tbl 40 mg Furosemid Helvepharm Tbl 40 mg	Schleifen-Diuretikum Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Hydrochlorothiazid po	2–3 mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen ^{(1), (3)}	12.5–25 mg 1–2 x / Tag ¹⁾	Esidrex Tbl 25 mg	Thiazid-Diuretikum Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
Spironolacton po	1.5–3 mg/kg/Tag in 2 (–3) Einzeldosen ^{(1), (2)}	25–100 mg 1–2 x / Tag ¹⁾	Aldactone Tbl 25, 50 und 100 mg	Kalium-sparend Herstellung pädiatrischer Kapseln oder Suspension
α2-Agonisten				
Clonidin po	2.5–25 mcg/kg/Tag in 1–3 Einzeldosen ^{(2), (3)}	75–150 mcg 1–2 x / Tag ¹⁾	Catapressan Tbl 150 mcg	Herstellung pädiatrischer Kapseln
Direkte Vasodilatoren				
Minoxidil po	Beginn mit 0.2 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis, dann Steigerung bis 0.25–1 mg/kg/Tag in 1–2 Einzeldosen ^{(1), (2)}	5–20 mg 1–2 x / Tag ¹⁾	Loniten Tbl 2.5 und 10 mg	Herstellung pädiatrischer Kapseln

Tabelle 6: Wichtigste Antihypertensiva in der Pädiatrie^{a)}

a) Dosierung nach dem ersten Lebensmonat, für Neonatalperiode ist die entsprechende Spezialliteratur zu konsultieren.

b) Die pädiatrischen Dosierungen wurden nord-amerikanischer Literatur entnommen (2 und 3) und gelten nicht offiziell (da im Arzneimittelkompendium der Schweiz zumeist nicht angegeben).

c) Es wird jeweils nur ein Generikum angegeben, weitere finden sich in der Spezialitätenliste oder unter www.okgeneriques.ch.d) Die festen oralen Standardpräparate können in der Apotheke zu pädiatrischen Kapseln / Suspensionen aufbereitet werden (www.paddocklabs.com/comstudies.html ou www.chuv.ch/pha, unter «Infos Médicaments»).1) Arzneimittelkompendium der Schweiz. Basel: Documed; 2004 (www.documed.ch, Stand 13 September 2004).2) Rose BD, Rush JM. UpToDate Online Wellesley: Uptodate; 2004 (www.uptodate.com, Stand 13 September 2004).

3) Norwood VF. Hypertension. Pediatrics in review 2002; 23 (6): 197–209.

4) Shann F. Drug doses. 11th ed. Royal Children's Hospital Parkville Australia; 2001.

4.1. Inhibitoren des Konversions-enzymes (ACE-Hemmer)

ACE-Hemmer reduzieren die enzymatische Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II und reduzieren den Blutdruck durch eine Verminderung der Angiotensin II-vermittelten Vasokonstriktion und Aldosteron-Produktion. Wirkstoffe dieser Gruppe werden in der Regel gut toleriert; sie sind jedoch bei chronischer Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), bei Aortenisthmusstenose²⁰⁾ und während der Schwangerschaft²¹⁾ kontraindiziert. Mädchen nach der Menarche müssen entsprechend auf das Risiko einer Foetopathie hingewiesen werden²¹⁾. Aufgrund der noch geringen glomerulären Filtrationsrate besteht bei Neugeborenen ein besonderes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz unter ACE-Hemmern²²⁾. Entsprechend soll bei diesen Patienten initial ausschliesslich Captopril (kurze Halbwertszeit) in kleinstmöglicher Dosierung eingesetzt werden. Bei älteren Kindern – ausser bei solitärer Niere, fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Hyperkaliämie – empfehlen wir bevorzugt Wirkstoffe mit langer Halbwertszeit, welche nur einmal täglich eingenommen werden müssen (zum Beispiel Lisinopril). Bei chronischer Nephropathie mit signifikanter Proteinurie sind ACE-Hemmer die einzigen Antihypertensiva, welche eine Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz bewirken, zumindest bei Diabetikern²³⁾. Sowohl nach Behandlungsbeginn mit als auch nach Dosiserhöhung von ACE-Hemmern sind Kontrollen von Plasma-Kalium und -Creatinin sinnvoll, insbesondere bei bereits vorbestehender leichtgradiger Niereninsuffizienz.

Obwohl bei Kindern noch wenig untersucht, sind Angiotensin II-Antagonisten (zum Beispiel Losartan) sehr effiziente Antihypertensiva. Angiotensin II-Antagonisten sind, wie ACE-Hemmer, besonders bei «Renin-vermittelter» Hypertonie indiziert. Mit Ausnahme von Husten (weniger ausgeprägt bei Angiotensin II-Antagonisten), ist auch das Nebenwirkungsprofil beider Gruppen vergleichbar; Angiotensin II-Antagonisten sind bei Schwangerschaft ebenfalls kontraindiziert. Eine Kombinationstherapie mit je einem Wirkstoff beider Gruppen kann bei Patienten mit chronischer Nephropathie und schwerer Proteinurie unter Umständen von Nutzen sein²⁴⁾. Im Kindesalter ist eine derartige Kombinationstherapie jedoch sehr selten indiziert und die Verschreibung sollte

dem Kindernephrologen vorbehalten sein (zum Beispiel bei Patienten mit schwerer glomerulärer Erkrankung und hochgradiger Proteinurie).

4.2. Calcium-Antagonisten

Die antihypertensive Wirkung dieser Wirkstoffe beruht auf einer Reduktion des Calcium-Einstromes in glatte Muskelzellen arterieller und venöser Gefässe. Unterschieden werden drei Klassen: Phenylalkylamine (Verapamil), Benzothiazepine (Diltiazem) und Dihydroperidine (Nifedipin, Amlodipin). Zur Behandlung der arteriellen Hypertonie werden im Kindesalter nur Vertreter der letztgenannten Klasse angewendet.

Als Wirkstoff mit kurzer Halbwertszeit wird Nifedipin oft zur Behandlung hypertensiver Krisen eingesetzt²⁵⁾. Wegen der Gefahr einer zu ausgeprägten und oft nicht voraussehbaren Blutdruckreduktion wird in der Literatur vom Einsatz von Nifedipin bei erwachsenen Patienten für diese Indikation zunehmend abgeraten²⁵⁾. In den neusten Empfehlungen zur Abklärung und Behandlung der arteriellen Hypertonie im Kindesalter wird Nifedipin zur Behandlung hypertensiver Krisen ebenfalls nicht mehr empfohlen⁹⁾. Trotzdem belegen zwei neuere Untersuchungen Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern. Trotz Blutdruckabfall von bisweilen mehr als 25% beschreiben die Autoren keine kardiovaskulären oder neurologischen Nebenwirkungen²⁶⁾,²⁷⁾. Vorausgesetzt keine Kontraindikationen (Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz) und Beginn mit minimaler Dosierung ($< 0.20 \text{ mg/kg/Dosis}$), scheint es uns gemäss heutiger Kenntnisse zulässig, Nifedipin weiterhin zu den möglichen Medikamenten der Behandlung hypertensiver Krisen bei Kindern zu zählen²⁸⁾. Zur Behandlung der chronischen arteriellen Hypertonie sind Calcium-Antagonisten mit langer Halbwertszeit (zum Beispiel Amlodipin) zu bevorzugen; die Verabreichung in einer Tagesdosis hat zudem einen günstigen Einfluss auf die Befolgung der Therapie (adherence).

4.3. β -Blocker

β -Blocker gehören zu den ersten Antihypertensiva, die bei Kindern eingesetzt wurden. Diese Wirkstoffe reduzieren das Herzzeitvolumen, den peripheren Gefässwiderstand, die Sekretion von Renin und die zentrale Sympathikusaktivität. Die meisten Studien erfolgten jedoch mit Propranolol, einem Wirkstoff, der zunehmend durch selektiver wir-

kende wie Atenolol oder Labetolol ersetzt wurde; letztgenannter zeigt zusätzlich auch Inhibition von α -Rezeptoren. β -Blocker sind bei Asthma bronchiale und bei AV-Überleitungsstörungen kontraindiziert und Vorsicht ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz geboten.

4.4. Periphere α -Blocker

Periphere α -Blocker wie Prazosin führen über die Hemmung postsynaptischer α_1 -Adrenozeptoren an der glatten Gefässmuskulatur zur Vasodilatation. Zu den Nebenwirkungen gehören insbesondere orthostatische Hypotonie sowie Natrium-Wasserretention. Insgesamt werden diese Wirkstoffe im Kindesalter nur selten eingesetzt.

4.5. Zentrale α -Sympathomimetika

Diese Wirkstoffe (Hauptvertreter Clonidin) wirken durch Stimulation zentraler α_2 -Rezeptoren. Sie haben nur wenige kardiale und renale Nebenwirkungen und bewirken zudem eine günstige Verminderung der Produktion von Renin. Wenngleich diese Wirkstoffe auch bei Kindern sehr potente Antihypertensiva darstellen, werden sie oft nur als Medikamente zweiter Wahl eingesetzt (*Abbildung 1*), wahrscheinlich auch wegen der Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Mundtrockenheit und schwere Hypertonie nach Absetzen («Rebound-Phänomen»).

4.6. Direkte Vasodilatoren

Direkte Vasodilatoren bewirken eine Relaxation der glatten Gefässmuskulatur. Aufgrund der häufigen Nebenwirkungen (Hypotonie, Natrium- und Wasserretention, Kopfschmerzen, Tachykardie) werden Vertreter dieser Gruppe nicht als primäre Wahl bei Kindern eingesetzt. Hydralazin und Dihydralazin sind in der Schweiz nicht mehr verfügbar. Minoxidil, ein sehr wirksames Antihypertensivum, soll wegen seines Nebenwirkungsspektrums (Hirsutismus, Perikarditis, Herzinsuffizienz) für Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Hypertonie vorbehalten bleiben. Nitroprussidnatrium stellt Wirkstoff der Wahl zur Behandlung der hypertensiven Krise auf der Intensivstation dar.

4.7. Diuretika

Die antihypertensive Wirkung von Diuretika basiert auf der vermehrten renalen Ausscheidung von Natrium und Wasser. Ausser in besonderen Situationen (*Tabelle 7*) stellen sie meist Wirkstoffe zweiter Wahl dar. Das Nebenwirkungsspektrum ist spezifisch für

Klinische Situation	Pathophysiologie	Antihypertensiva erster Wahl
Glomerulonephritis, akut	Natrium- und Wasserretention	Diuretika (Furosemid, Hydrochlorothiazid)
Glomerulonephritis, chronisch	Natrium- und Wasserretention	Diuretika (Furosemid bei chron. Niereninsuffizienz)
Steroide, Langzeittherapie	Natrium- und Wasserretention	Diuretika (Furosemid, Hydrochlorothiazid)
Nierenarterienstenose	Hyperreninismus	ACE-Hemmer ¹⁾
Polycystische Nierenkrankheiten	Hyperreninismus	ACE-Hemmer
Hypertonie (residuell) nach Korrektur bei Aortenisthmusstenose	Hyperkinetik, kardial	β-Blocker
Hypertonie unter Therapie mit Cyclosporin A	Vasokonstriktion, renal	Calcium-Antagonisten (Amlodipin)
GRA ²⁾	Hyperaldosteronismus	Dexamethason, Amilorid, Spironolacton
AME ³⁾	Natrium- und Wasserretention	Dexamethason, Amilorid

Tabelle 7: Antihypertensive Therapie in speziellen Situationen

1) nur bei unilateraler Nierenarterienstenose; kontraindiziert bei solitärer Niere, Hyperkaliämie oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz (z.B. GFR < 30 ml/min/1.73 m²)
2) Glucocorticoid remediable aldosteronism
3) Apparent mineralocorticoid excess

die jeweilige Klasse (Schleifendiuretika: Hypokaliämie, Hypercalciurie/Nephrocalcinose; Thiazide, hochdosiert/langdauernd: Hyperglykämie, Hyperlipidämie).

4.8. Kombinationstherapie

Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten ist im Kindesalter seltener eine Kombinationstherapie (Diuretika + β-Blocker, Diuretika + ACE-Hemmer) notwendig. Dies in erster Linie, da im Kindesalter (insbesondere Kleinkinder) seltener eine essentielle Hypertonie vorliegt und die Therapie entsprechend oft auf eine spezifische pathophysiologische Situation abgestimmt werden kann. Ausser in speziellen Situationen, ist zudem die Natrium- und Wasserretention im Kindesalter insgesamt weitaus seltener.

4.9. Kontraindikationen

Kontraindikationen für Antihypertensiva sind insgesamt selten und zumeist klassenspezifisch (Tabelle 8).

4.10. Spezielle Situationen

4.10.1. Arterielle Hypertonie beim Neugeborenen

Die arterielle Hypertonie in diesem Alter stellt eine Seltenheit dar und betrifft insgesamt weniger als 2% der Patienten auf Neugeborenen-Intensivpflegestationen²⁹⁾. Hauptursache stellen Thrombosen der Nierengefäße (Komplikation von Nabelarterienkatheter), Aortenisthmusstenose, Missbildungen der Nieren und Nierengefäße und angeborene Nierenparenchymerkrankungen (zum Beispiel autosomal rezessive polycystische Nierenkrankheit) dar. Für die Pharmakoth-

rapie der arteriellen Hypertonie während der Neonatalperiode gelten grundsätzlich die selben Prinzipien wie bei älteren Kindern. Für die speziellen Dosierungsanwendungen sei jedoch auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.

4.10.2. Hypertensive Krise

Die Behandlung im Falle einer hypertensiven Krise hat unter Spitalbedingungen zu erfolgen. Tabelle 6 gibt eine Übersicht der am häufigsten für diese Indikation verwendeten Pharmaka. Nifedipin bietet den Vorteil, keines intravenösen Zuganges beziehungsweise keiner invasiven Überwachung zu bedürfen. Falls zum Einsatz kommend, darf dieser Wirkstoff jedoch nur mit extremer Vorsicht dosiert werden^{9), 28)}.

5. Schlussfolgerungen

Für den Kinderarzt stellt das Erkennen einer arteriellen Hypertonie bei seinem Patienten und deren Charakterisierung beziehungsweise den Ausschluss behandelbarer Ursachen (zum Beispiel Aortenisthmusstenose) den ersten Schritt dar. Zum sicheren Nachweis einer realen Hypertonie sind zumeist mehrfache Einzelmessungen und oft die Durchführung einer ambulanten 24-Std.-Blutdruckmessung notwendig. Eine strikte diätetische Behandlung ist sowohl im Vorfeld als auch begleitend zu einer Pharmakotherapie indiziert. Die Wahl der Pharmakotherapie ist dem einzelnen Patienten, in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Pathologie und der Gesamtsituation (Begleiterkrankungen), anzupassen. Vorbehalten das Vorliegen absoluter Kontraindikationen, stellen ACE-Hemmer

bei ursächlicher Nierenparenchymerkrankungen (zum Beispiel chronische Glomerulonephropathie) zumeist Mittel der ersten Wahl dar. Bei ungenügendem Effekt (oder bei Kontraindikationen) kommen andere Wirkstoffe aus der Gruppe der «ersten Wahl» zum Einsatz (Abbildung 1), entweder β-Blocker oder Calcium-Antagonisten. Nur bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und ungenügendem Effekt einer Kombinationstherapie ACE-Hemmer, β-Blocker und Calcium-Antagonist soll – unter Beizug des pädiatrischen Kardiologen oder Nephrologen – ein Pharmakon aus der Gruppe «zweite Wahl» versucht werden.

Referenzen

1. Société Suisse de Pédiatrie. Examens de dépistage, 3^{ème} édition, 1999
2. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Review* 2002; 23: 197–209
3. Kay JD, Sinaiko AR, Daniels SR. Pediatric hypertension. *Am Heart J* 2001; 142: 422–432
4. Sinaiko AR, Gomez-Martin O, Prineas RJ. Prevalence of «significant» hypertension in junior high-school-aged children: the children and adolescent blood pressure program. *J Pediatr* 1989; 114: 664–669
5. Fixler DE, Laird WP. Validity of mass blood pressure screening in children. *Pediatrics* 1983; 72: 459–463
6. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension: an update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 235–253
7. Compendium suisse des médicaments, Documenté, Basel, 2004, pp 1–3224
8. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulation. *Pediatrics* 1999; 104: 607–609
9. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: S555–S576
10. Bianchetti MG. Streptokokken-A-Tonsillitis and proteinuria. *Kardiovaskular Medizin* 2004; 7: 299–300
11. Somu S, Sundaram B, Kamalanathan AN. Early detection of hypertension in general practice. *Arch Dis Child* 2003; 88: 302
12. Sorof JM, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring in the pediatric patient. *J Pediatr* 2000; 136: 578–586

Inhibitoren des Konversionsenzymes (ACE-Hemmer)

- Schwangerschaft
- Bilaterale Nierenarterienstenose
- Akute Niereninsuffizienz
- Chronische Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1.73 m²)
- Aortenisthmusstenose
- Hyperkaliämie

Calcium-Antagonisten

- Linksherzinsuffizienz
- AV-Block (Verapamil, Diltiazem)
- Vorhofflattern und -flimmern (Verapamil, Diltiazem)
- Neugeborene (Verapamil, Diltiazem)

β-Blocker

- Asthma bronchiale
- Diabetes mellitus (insulinpflichtig)
- Raynaud-Syndrom
- Herzinsuffizienz (schwer)
- Überleitungsstörung atrioventrikulär (ausser AV-Block I)

Diuretika

- Thiazide: Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen
- Schleifendiuretika (Furosemid): Hypercalciurie / Nephrocalcinose
- Kaliumsparende Diuretika (Spironolaktone): Hyperkaliämie, diabetische Nephropathie

Vasodilatoren

- Minoxidil: Phäochromozytom, Herzinsuffizienz
- Nitroprussid-Na: Aortenisthmusstenose, intrakranielle Drucksteigerung

Tabelle 8: Kontraindikationen für Antihypertensiva

Modifiziert nach: Hypertension in children. L.G. Feld, Butterworth-Heinemann, Boston, 1997

- Krieger DR, Landsberg L. Obesity and hypertension. In JH Laragh, BM Brenner (eds), Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York, Raven Press, 1990: 1741–1776
- American college of Sports Medicine. Physical activity, physical fitness and hypertension. Med Sci Sports Exerc 1993; 25: 1–12
- Wood EG, Bunchman TE, Lynch RE. Captopril-induced reversible acute renal failure in an infant with coarctation of the aorta. Pediatrics 1991; 88: 816–818
- Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. J Hum Hypertens 2002; 16: 293–308
- Guignard JP, Gouyon JB. Adverse effects of drugs on the immature kidney. Biol Neonate 1988; 53: 243–252
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456–1502
- Andersen NH, Morgensen CE. Dual blockade of the Renin Angiotensin system in diabetic and non-diabetic kidney disease. Curr Hypertens Rep 2004; 6: 369–376
- Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Koweg P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996; 276: 1328–1331
- Blaszak RT, Savage JA, Ellis EN. The use of short-acting nifedipine in pediatric patients with hypertension. J Pediatr 2001; 139: 34–37
- Egger DW, Deming DD, Perkin RM, Sahney S. Evaluation of the safety of short-acting nifedipine in children with hypertension. Pediatr Nephrol 2002; 17: 35–40
- Calvetta A, Martino S, Von Vigier RO, Schmidtko J, Fossali E, Bianchetti MG. «What goes up must immediately come down!» Which indication for short-acting nifedipine in children with arterial hypertension? Pediatr Nephrol 2003; 18: 1–2
- Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. Pediatr Nephrol 2000; 14: 332–341

Korrespondenzadresse:

François Cachat
 Chef de clinique
 Département médico-chirurgical de pédiatrie
 Unité de néphrologie pédiatrique
 CHUV, Lausanne, Suisse
 Tel. 021 314 1746
 Fax 021 314 3626
francois.cachat@hospv.ch

- Elliott P. An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. Hypertension 1991; 17 (1 Suppl): I27–33
- Grobbe DE, Bak AAA. Electrolyte intake and hypertension in children. In R Rettig, D Ganten, FC Luft (eds), Salt and hypertension: dietary minerals, volume homeostasis, and cardiovascular regulation. Berlin: Springer-Verlag, 1989; 283
- McMahon FG. Hypertension: the once-a-day era (3rd ed). Mount Kisco, NY, Futura, 1990
- Dahl LK, Leitzl G, Heine M. Influence of dietary potassium and sodium/potassium molar ratios on the development of salt hypertension. J Exp Med 1972; 136: 318–326
- Langford HG. Nonpharmacological therapy of hypertension: commentary on diet and BP. Hypertension 1989; 13 (Suppl I): 98–100