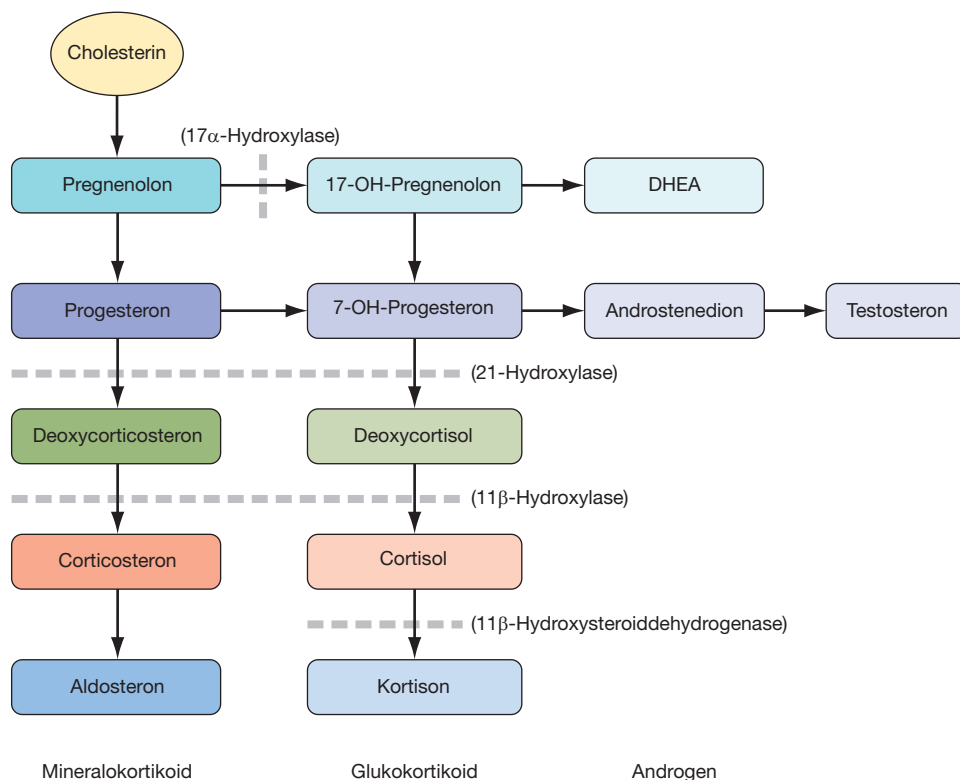


**TABELLE 298-4** Monogene Formen der arteriellen Hypertonie

Erkrankung	Phänotyp	Genetischer Defekt
Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus	Autosomal dominant Keine oder leichte Hypokaliämie	Chimäres 11 $\beta$ -Hydroxylase/Aldosteron-Gen auf Chromosom 8
17 $\alpha$ -Hydroxylasemangel	Autosomal rezessiv Männer: Pseudohermaphroditismus Frauen: primäre Amenorrhö, fehlende sekundäre Geschlechtsmerkmale	Zufallsmutationen des CYP17-Gens auf Chromosom 10
11 $\beta$ -Hydroxylasemangel	Autosomal rezessiv Maskulinisierung	Mutationen des CYP11B1-Gens auf Chromosom 8q21q22
11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel (apparent mineralocorticoid excess syndrome)	Autosomal rezessiv Hypokaliämie, niedriges Renin, niedriges Aldosteron	Mutationen des 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase-Gens
Liddle-Syndrom	Autosomal dominant Hypokaliämie, niedriges Renin, niedriges Aldosteron	Mutationen der Untereinheit der Gene des epithelialen Natriumkanals SCNN1B und SCNN1C
Pseudohypoaldosteronismus Typ II (Gordon-Syndrom)	Autosomal dominant Hyperkaliämie, normale glomeruläre Filtrationsrate	Verbund der Chromosomen 1q31-q42 und 17p11-q21
Schwangerschaftsassozierte Hypertonie	Autosomal dominant Schwere Hypertonie in der Frühschwangerschaft	„Missense“-Mutation mit Substitution von Leucin durch Serin im Codon 810 (MR <sub>L810</sub> )
Polyzystische Nierenerkrankung	Autosomal dominant Große zystische Nieren, Nierenversagen, Leberzysten, zerebrale Aneurysmen, Herzklappenfehler	Mutationen im PKD1-Gen auf Chromosom 16 und PKD2-Gen auf Chromosom 4
Phäochromozytom	Autosomal dominant  (a) Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Hyperparathyreoidismus (b) Multiple endokrine Neoplasie 2B: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Mukosaneurome, verdickter Sehnerv, alimentäre Ganglioneuromatose, marfanoider Habitus (c) von-Hippel-Lindau-Syndrom: retinale Angiome, Hämangioblastome des Kleinhirns und Rückenmarks, Nierenzellkarzinome (d) Neurofibromatose Typ 1: multiple Neurofibrome, Café-au-lait-Flecken	 (a) Mutationen im RET-Protoonkogen (b) Mutationen im RET-Protoonkogen (c) Mutationen im VHL-Tumorsuppressorgen (d) Mutationen im NF1-Tumorsuppressorgen



**Abbildung 298-3** Adrenale Enzymdefekte. DHEA = Dehydroepiandrosteron.

ner primären Amenorrhö mit ebenfalls fehlender Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale. Der Cortisolmangel stimuliert die Bildung von ACTH, das zur verstärkten Synthese von Steroidhormonen proximal des Enzymblockes führt. Dadurch nehmen die Mineralokortikoidspiegel, insbesondere der von Desoxycorticosteron, zu. Daher wird diese Erkrankung mit niedrig dosierten Glukokortikoiden behandelt. Ein 11 $\beta$ -Hydroxylasemangel führt zu einem salzretinierenden adrenogenitalen Syndrom, die Inzidenz beträgt eine auf 100.000 Lebendgeburten. Dieser Enzymdefekt verursacht eine reduzierte Cortisol- und verstärkte Mineralokortikoidsynthese, außerdem nimmt die Androgensynthese zu. In schweren Fällen manifestiert sich die Erkrankung bereits sehr früh, mitunter in der Neugeborenenperiode, Mädchen können dann Virilisierungssymptome präsentieren, bei Jungen kommt es zur frühen Vergrößerung des Penis. Im weiteren Verlauf findet sich oft eine Pubertas praecox mit Minderwuchs. Akne, Hirsutismus und Menstruationsunregelmäßigkeiten sind mögliche Symptome bei Erstdiagnose während der Pubertät. Bei solchen spät diagnostizierten Fällen findet sich seltener eine Hypertonie. Patienten mit 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenasemangel weisen eine gestörte Cortisolmetabolisierung auf, die Hypertonie ist dann Folge einer Aktivierung von Mineralokortikoidrezeptoren durch Cortisol. Dieser Effekt kann angeboren oder erworben sein, eine mögliche Ursache ist die in Lakritz enthaltene Glycyrrhizinsäure. Bestimmte Kautabaksorten enthalten diese Substanz. Der mit dem Liddle-Syndrom (Kap. 63 und Kap. 406) assoziierte genetische Defekt führt zur konstitutiven Aktivierung von Amilorid-sensitiven Natriumkanälen in distalen Nierentubulusepithelzellen. Folge ist die exzessive Reabsorption von glomerulär filtriertem NaCl, wobei dieser Prozess durch Amilorid antagonisiert werden kann. Die schwangerschaftsassozierte Hypertonie (Kap. 8) resultiert aus der Stimulation von Mineralokortikoidrezeptoren durch Progesteron.

#### ZUGANG ZUM PATIENTEN: DIAGNOSTIK DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

**ANAMNESE** Die erstmalige Diagnose einer arteriellen Hypertonie sollte Anlass für eine möglichst genaue Anamnese sowie für eine das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten erfassende klinische Untersuchung sein.

Die meisten Patienten mit Bluthochdruck weisen keine typischen Symptome auf. Obwohl Kopfschmerz gemeinhin als charakteristisches „Bluthochdrucksymptom“ postuliert wird, manifestieren sich hypertonieassoziierte Zephalgien üblicherweise erst bei schweren Blutdruckanstiegen. Sofern Kopfschmerzen tatsächlich hypertensiv bedingt sind, treten sie schwerpunktmäßig okzipital auf und sind morgens am häufigsten. Andere, unspezifische Symptome sind Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Palpitationen und Impotenz. Die meisten Symptome sind bereits Folge kardiovaskulärer Endorganschäden bzw. von Folgeerkrankungen oder Ausdruck einer definierten, für die Hypertonie verantwortlichen Grundkrankheit. In Tabelle 298-5 sind anamnestische Informationen aufgeführt, die im Rahmen der Hypertonieabklärung in jedem Fall erfragt werden sollten.

**TABELLE 298-5** Anamnestisch relevante Daten im Rahmen der Hypertoniediagnostik

Dauer der Hypertonie
Vorbehandlungen
Familienanamnese bezüglich arterieller Hypertonie und kardiovaskulärer Vorerkrankungen
Ernährung und psychosoziale Anamnese
Andere Risikofaktoren: Gewicht, Dyslipoproteinämie, Rauchen, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel
Anzeichen für eine sekundäre Hochdruckform: Nierenerkrankungen, Auffälligkeiten im äußeren Habitus, Muskelschwäche, Schnarchen, Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit, Hinweise auf eine Hypo- oder Hyperthyreose, Medikamente mit hypertensiven Nebenwirkungen
Hinweise auf Endorganschäden: Schlaganfallanamnese, vorübergehende Blindheit, Angina pectoris, Herzinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, sexuelle Dysfunktionen

**BLUTDRUCKMESSUNG** Verlässliche Blutdruckmessungen sind gebunden an definierte technische Vorgehens- und Umgebungsbedingungen. Entscheidend sind die Ausbildung des Untersuchers, die Lagerung des Patienten und die Auswahl der Manschettengröße. Angesichts der potenziell toxischen Effekte von Quecksilber werden heute überwiegend Barometer zur Blutdruckmessung verwendet. Automatische Blutdruckmessgeräte sollten regelmäßig geeicht werden. Vor Bestimmung des Blutdrucks sollte der Patient bei Raumtemperatur wenigstens 5 Minuten lang ruhig auf einem Stuhl und nicht auf der Untersuchungsfläche gesessen und die Füße auf dem Boden abgestützt haben. Es sollten mindestens zwei Messungen erfolgen. Die Manschettenmitte sollte sich in Herzhöhe befinden, und die Breite der Manschette sollte mindestens 40 % des Armumfangs betragen. Die Manschette sollte so lang sein, dass sie den Arm zu mindestens 80 % umgibt. Des Weiteren ist von großer Bedeutung, an welcher Stelle Manschette und Stethoskop genau platziert werden und wie schnell der Druck reduziert wird (optimal: 2 mmHg/Sekunde). Der systolische Druck wird abgelesen, wenn erstmals Korotkoff-Geräusche auftreten, der diastolische Druck wird abgelesen, wenn die Geräusche gerade nicht mehr auskultiert werden können.

Aktuell verfügbare ambulante Langzeitblutdruckmessgeräte funktionieren vollautomatisch und messen den Blutdruck üblicherweise alle 15–30 Minuten (= ambulantes Blutdruckmonitoring – ABDM). Langzeitblutdruckmessungen erlauben eine präzisere Aussage über das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko als Messungen in der Praxis. Allerdings werden sie in der Praxis nicht routinemäßig durchgeführt, sondern kommen vor allem bei Patienten mit vermuteter Weißkittelhypertonie zum Einsatz. Nach Empfehlungen des *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)* werden Langzeitmessungen ebenfalls im Fall von therapieresistenten symptomatischen Hypertonien und bei episodischer bzw. labiler Hypertonie empfohlen. Die Deutsche Hochdruckliga und Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2014) werten Praxisblutdruckmessungen weiterhin als Goldstandard für die Diagnose der arteriellen Hypertonie. Insbesondere bei Verdacht auf Praxishypertonie („Weißkittelhochdruck“) oder maskierte Hypertonie wird jedoch die Anwendung von ABPM oder häusliche Blutdruckmessung (HBPM) empfohlen. Zusätzlich sollten diese Methoden bei der Identifizierung einer „falschen“ oder „wahren“ therapieresistenten Hypertonie Anwendung finden.

**KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG** Zunächst sollten Körpergröße und -gewicht erfasst werden. Initial sollten Blutdruckmessungen an beiden Armen erfolgen, sowohl im Liegen und Sitzen als auch im Stand, um eine orthostatische Hypotonie zu erfassen. Auch bei deutlich nachweisbaren Femoralispulsen sollte an den Beinen wenigstens einmal der Blutdruck gemessen werden, dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen sich die Hypertonie vor dem 30. Lebensjahr manifestiert hat. Ergänzend sollten Herzfrequenz und Pulsqualität beurteilt werden, da Patienten mit arterieller Hypertonie gehäuft unter Vorhofflimmern leiden. Die Schilddrüse sollte palpiert werden, dabei ist auf Vergrößerungen bzw. knotige Veränderungen zu achten. Ergänzend sind Bestimmungen der Schilddrüsenhormone indiziert. Eine genaue Untersuchung der Blutgefäße ermöglicht eine Aussage über gleichzeitige vaskuläre Veränderungen, zumindest sollten dabei eine Funduskopie, eine Auskultation der Aa. carotidae und femorales sowie Pulskontrollen an Oberschenkeln und Fußrücken erfolgen. Mit zunehmendem Schweregrad der Hypertonie finden sich fundoskopisch verstärkte arteriöle Lichtreflexe, arteriovenöse Kreuzungszeichen, hämorrhagische Exsudate und bei maligner Hypertonie ein beidseitiges Papillenödem. Im Rahmen der kardialen Auskultation mögen sich ein akzentuierter 1. Herzton (verstärkter Schluss der Aortenklappe) sowie eventuell ein 4. Herzton (Kontraktion des linken Vorhofs gegen einen reduziert dehnbaren linken Ventrikel) finden. Eine hypertonieassoziierte linksventrikuläre Hypertrophie ist gegebenenfalls anhand eines nach unten und außen verlagerten Herzspitzenstoffes zu erkennen. Ein abdominelles Strömungsgeräusch, insbesondere im Flankenbereich mit Persistenz während der gesamten Systole und Anhalten in die Diastole, muss an eine renovaskuläre Hypertonie denken lassen. Schließlich sollte im Rahmen der körperlichen Untersuchung auf Symptome der Herzinsuffizienz und einer neurologischen Erkrankung geachtet werden.

**TABELLE 298-6** Routinelabor bei der initialen Hypertonieabklärung

System	Test
Nieren	Serumkreatinin und -harnstoff, Urinsediment, Albuminexkretion
Endokrine Funktionen	Serumnatrium, -kalium, -kalzium, ?TSH
Metabolische Parameter	Nüchtern glukose, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride
Andere	Hämatokrit, Elektrokardiogramm

**Abkürzungen:** HDL = High-density-Lipoprotein; LDL = Low-density-Lipoprotein; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

**LABORUNTERSUCHUNGEN** In **Tabelle 298-6** sind empfohlene Laboruntersuchungen aufgeführt. Die Deutsche Hochdruckliga und Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2014) empfehlen als Basisdiagnostik die Bestimmung von Hämoglobin und/oder Hämatokrit, Nüchtern glukose, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Nüchterntriglyceriden, Kalium und Natrium im Serum, Harnsäure im Serum und Serumkreatinin mit GFR-Bestimmung sowie eine Urinanalyse (mikroskopische Untersuchung, Urinproteinausscheidung mit Teststreifen, Test auf Mikroalbuminurie) und ein 12-Kanal-EKG. Sie empfehlen als zusätzliche Untersuchungen, basierend auf Anamnese, körperlicher Untersuchung und dem Befund der Basislaboruntersuchungen, die Bestimmung von Hämoglobin A1c (wenn Nüchtern glukose > 5,6 mmol/l bzw. 102 mg/dl oder vorbestehende Diagnose eines Diabetes mellitus), eine quantitative Proteinbestimmung (falls Teststreifen positiv) sowie die Bestimmung von Urin- und Natriumkonzentration (und deren Verhältnis) im Urin. Kontrollen von Nierenfunktion, Nüchternplasmaglukose, Elektrolyten und Serumlipiden sind insbesondere nach Erweiterung der Pharmakotherapie indiziert. Umfangreichere Laboruntersuchungen sind angezeigt, sofern entweder eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie besteht, oder sich der Verdacht auf eine spezielle sekundäre Genese ergibt.

## BEHANDLUNG: THERAPIE DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

**LEBENSSTILMODIFIKATION** Die Veränderung des Lebensstils hat im Hinblick auf eine arterielle Hypertonie sowohl präventive als auch therapeutische Bedeutung. Dabei sollten bereits Individuen mit Prähypertonie ihr tägliches Bewegungs- und Ernährungsverhalten anpassen. Das gesamte kardiovaskuläre Risiko ist hierbei zu berücksichtigen. Obwohl Patienten mit manifester Hypertonie am stärksten von einer Gewichtsreduktion und Beschränkung der NaCl-Zufuhr profitieren, zeigen einige Studien, dass eine Zunahme des Blutdrucks in den hypertensiven Bereich mithilfe dieser Maßnahmen verhindert werden kann. Auch wenn sich bei hypertensiven Patienten keine vollständige Normalisierung des Blutdruckniveaus zeigt, kann in den meisten Fällen eine Reduktion der Medikamentenanzahl bzw. ihrer entsprechenden Dosierungen erzielt werden. Die nutritive Optimierung umfasst: Reduktion der Gesamtkalorienmenge (Gewichtsreduktion), Verminderung der Kochsalzzufuhr, Erhöhung der Kaliumaufnahme, moderater Alkoholkonsum sowie ein prinzipiell „gesundes“ Diätprofil (**Tab. 298-7**).

Prävention und Behandlung einer Adipositas sind essenziell für die Reduktion von Blutdruck und kardiovaskulärem Gesamtrisiko. Bereits kleinste Gewichtsabnahmen können den Blutdruck senken und die Insulinempfindlichkeit erhöhen. Eine mittlere Gewichtsreduktion um 9,2 kg ist mit einer durchschnittlichen Blutdruckabnahme um 6,3/3,1 mmHg verbunden. Regelmäßiger körperlicher Ausdauersport fördert die Gewichts- und Blutdruckabnahme und vermindert das kardiovaskuläre Risiko. Empfehlenswert sind tägliche Ausdauertrainingseinheiten von jeweils 30 Minuten, an 6 bis 7 Tagen der Woche. Alternativ sind auch länger andauernde Übungseinheiten bei entsprechend reduzierter Frequenz möglich.

**TABELLE 298-7** Lebensstiladaptationen als Bestandteil der antihypertensiven Therapie

Gewichtsreduktion	Body-Mass-Index < 25 kg/m <sup>2</sup> anstreben und beibehalten
Kochsalzreduktion	< 6 g/d NaCl
Ernährungsumstellung	Viele Früchte, Gemüse, fettarme Milchprodukte
Mäßiger Alkoholkonsum	Max. 30 g/d Alkohol für Männer, max. 20 g/d Alkohol für Frauen
Körperliche Aktivität	Regelmäßiger Ausdauersport (mind. 30 Minuten täglich)

Es besteht eine individuelle Empfindlichkeit gegenüber Kochsalz, die vermutlich genetische Ursachen hat. Metaanalysen haben gezeigt, dass die Beschränkung der täglichen Kochsalzzufuhr auf 4,4–7,4 g (75–125 mval) bei hypertensiven Patienten mit einer Abnahme des Blutdrucks um 3,7–4,9/0,9–2,9 mmHg einhergeht. Diese fällt bei normotensiven Patienten geringer aus. Außerdem konnte das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit „Prähypertonie“ durch die Reduktion der Kochsalzzufuhr gesenkt werden. Eine vermehrte Kalium- und Kalziumzufuhr hat einen mäßigen antihypertensiven Effekt. Unabhängig davon reduziert Kalium die schlaganfallassoziierte Mortalität. Übermäßiger Alkoholkonsum erhöht den Blutdruck ebenfalls (≥ 3 Getränke mit einem Alkoholgehalt von jeweils 14 g) und eine Reduktion der übermäßigen Alkoholzufuhr senkt den Blutdruck.

Die Resultate der DASH-Studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension) haben überzeugend gezeigt, dass eine verstärkte Zufuhr von Früchten, Gemüse und einer fettreduzierten Milchproduktkost über einen Zeitraum von 8 Wochen sowohl bei prähypertensiven Patienten als auch bei Patienten mit leichter arterieller Hypertonie den Blutdruck senkt. Die Beschränkung des täglichen Kochsalzkonsums auf unter 6 g hatte zudem signifikante additive Effekte. Früchte und Gemüse sind wichtige Kalium- und Magnesiumquellen, Milchprodukte enthalten viel Kalzium.

**MEDIKAMENTÖSE THERAPIE** Eine pharmakologische Behandlung ist bei Patienten mit Blutdruckwerten von ≥ 140/90 mmHg indiziert. Der Nutzen, der durch die Therapie erzielt wird, korreliert direkt mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung. Verminderungen des systolischen Blutdrucks um 10–12 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 5–6 mmHg reduzieren das relative Fünf-Jahres-Risiko für Schlaganfälle bzw. chronische Herzinsuffizienz um 35–40 % bzw. 12–16 %. Das Risiko für ein Herzversagen wird um mehr als 50 % reduziert. Die Hypertoniekontrolle ist die wirksamste Maßnahme zur Verlangsamung der Progression eines hypertensiven chronischen Nierenschadens.

Es besteht eine deutliche individuelle Variabilität der Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Antihypertensiva, zudem wird das Ansprechen auf Pharmaka wesentlich durch das Ausmaß der Aktivierung von gegenregulatorischen Mechanismen mitbestimmt. Die meisten verfügbaren Substanzen senken den systolischen Blutdruck nach Korrektur für den Placeboeffekt um 7–13 mmHg und den diastolischen um 4–8 mmHg. Häufig müssen Substanzen mit komplementärer antihypertensiver Wirkung kombiniert werden, um den Zielblutdruck zu erreichen. Die Auswahl der antihypertensiven Medikamente sollte stets individualisiert erfolgen, dabei sind Alter, Schweregrad der Hypertonie, kardiovaskuläres Gesamtrisiko, weitere Komorbiditäten, aber auch Faktoren wie Kosten, Nebenwirkungen und Dosierungsmodalitäten mit zu berücksichtigen (**Tab. 298-8**).

**Diuretika** Niedrig dosierte Thiaziddiuretika werden oft allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verwendet. Thiaziddiuretika wurden früher in den USA als Antihypertensiva für die Initialtherapie der arteriellen Hypertonie favorisiert (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7). Für die allgemeine Bevölkerungspopulation werden aktuell ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker, Thiaziddiuretika, Betablocker und Kalziumantagonisten gleichberechtigt zur Initialtherapie in Deutschland bzw. Europa empfohlen. In den USA gelten gleichartige Empfehlungen (aller-



dings ohne Betablocker für die Allgemeinheit und ohne Betablocker/ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker für Afroamerikaner, JNC 8). JNC 8 empfiehlt generell die Gabe eines ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblockers als Initialtherapie bei chronischer Niereninsuffizienz. Wenn der Zielblutdruck nicht nach dem Beginn der Behandlung innerhalb eines Monats erreicht wird, sollte die Dosierung der antihypertensiven Ausgangsmedikation erhöht werden oder ein zweites Medikament hinzugefügt werden. In Deutschland wird die Einleitung der antihypertensiven Behandlung mittels Monotherapie bei Patienten mit milder Blutdruckerhöhung oder niedrigem bis moderatem kardiovaskulärem Risiko empfohlen. Die Kombination aus zwei antihypertensiven Medikamenten ist bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten oder hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu erwägen (Deutsche Hochdruckliga und Deutsche Gesellschaft für Kardiologie von 2014 und ESH/ESC-Leitlinien von 2013). Bei Vorliegen von Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Stoffwechselstörungen, obstruktiven Lungenerkrankungen, systemischer Sklerose, Osteoporose und im hohen Alter wird die Auswahl des primär einzusetzenden Antihypertensivums von den Begleitumständen bestimmt. Entsprechend sind Betablocker Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (bei vasospastischer Angina in Kombination mit Kalziumantagonisten); Betablocker; ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker bei Zustand nach Herzinfarkt; ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker mit Diuretika bei Herzinsuffizienz; ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker bei Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz; ACE-Hemmer bei systemischer Sklerose mit maligner Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion; und Thiaziduretika (wegen der hypokalziurischen Wirkung) bei rezidivierender Urolithiasis (Kalziumoxalat). Thiaziduretika können bei Hypertonie mit Osteoporose erwogen werden, da sie als einziges Antihypertensivum die renal-tubuläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Rückresorption steigern. Thiazide hemmen den Natrium/Chlorid-Kotransporter im distalen Konvolut, wodurch die fraktionelle (und totale) Natriumexkretion zunimmt. Bei Langzeitgabe wirken sie auch vasodilatierend. Thiazide sind sichere, effektive und preiswerte Medikamente und reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse signifikant. Kombiniert mit Betablockern, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten ergeben sich verstärkte blutdrucksenkende Wirkungen. Im Gegensatz dazu bestehen bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumantagonisten deutlich geringere additive Effekte. Der übliche Dosierungsbereich von Hydrochlorothiazid liegt bei 6,25–50 mg/d (in Europa 12,5–25 mg/d). Aufgrund von möglichen metabolischen Nebenwirkungen (Hypokaliämie, Insulinresistenz, Hypercholesterinämie) sind höhere Dosierungen jedoch nach Möglichkeit zu vermeiden. Chlorthalidon ist ein Diuretikum, das ähnlich wie Hydrochlorothiazid den Natrium-Chlorid-Kotransport im frühdistalen Tubulus blockiert. Chlorthalidon hat jedoch eine längere Halbwertszeit (40–60 Stunden vs. 9–15 Stunden) und eine ca. 1,5- bis 2-fach höhere antihypertensive Potenz als Hydrochlorothiazid. Thiaziduretika können Gichtattacken auslösen und erhöhen den Harnsäurespiegel. Falls möglich, sind Thiazide bei nachgewiesener Gicht in der antihypertensiven Therapie zu vermeiden. Zwei kaliumsparende Diuretika, Amilorid und Triamteren, wirken über die Interferenz mit Natriumkanälen im distalen Nephron. Beide Substanzen wirken nur schwach antihypertensiv, sie sind jedoch wichtige Kombinationspartner für Thiazide (Vermeidung einer Hypokaliämie). Der primäre Wirkort von Schleifendiuretika ist der Natrium/Kalium/2-Chlorid-Kotransporter im dicken aufsteigenden Anteil der Henle-Schleife. Schleifendiuretika sind vor allem hypertensiven Patienten mit reduzierter Nierenfunktion vorbehalten ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), außerdem kommen sie bei chronischer Herzinsuffizienz und anderen ödematösen Zuständen zum Einsatz. Schließlich müssen bestimmte vasodilatierende Pharmaka, wie Minoxidil, fast regelmäßig mit Schleifendiuretika kombiniert werden. Diese Maßnahme dient der Verminderung von Nebenwirkungen dieser Substanz (Retention von Natrium und Wasser mit Volumenexpansion bzw. Ödemen).

**Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** ACE-Hemmer vermindern die Produktion von Angiotensin II, erhöhen die Konzentration von Bradykinin und vermindern die Aktivität des sympathischen Nervensystems. Angiotensin-II-Rezeptorblocker (syn ARB, AT-1-Antagonisten) blockieren selektiv Typ-1-Re-

zeptoren. Die blutdrucksenkenden Effekte werden vermutlich durch Bindung von Angiotensin II an Typ-2-Rezeptoren verstärkt. Beide Substanzgruppen wirken sehr effektiv antihypertensiv und können allein oder in Kombination mit Diuretika, Kalziumantagonisten oder Alphablockern gegeben werden. ACE-Hemmer und ARB verbessern die Insulinwirkung und schwächen die Nebenwirkungen von Diuretika auf den Glukosestoffwechsel ab. Obwohl der Effekt auf die Inzidenz des Diabetes mellitus insgesamt nur moderat ausfällt, konnte Valsartan (ein ARB) bei hypertensiven Hochrisikopatienten im Vergleich zu Amlodipin (einem Kalziumantagonisten) das Diabetesrisiko signifikant reduzieren. Die Kombination aus ACE-Hemmern und ARB wirkt geringer blutdrucksenkend als die Kombination mit einer jeweils anderen Substanzklasse. Bei Patienten mit Gefäßerkrankungen oder einem hohen Diabetesrisiko ging die Kombination von ACE-Hemmern und ARB mit mehr Nebenwirkungen einher (z. B. kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hyperkaliämie, Nierenversagen und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz), ohne jedoch den Nutzen zu erhöhen. Daher wird diese Kombination in den europäischen Leitlinien generell nicht mehr empfohlen.

Zu den Nebenwirkungen von ACE-Hemmern, ARB und Renin-inhibitoren gehört unter anderem die funktionelle Niereninsuffizienz durch Dilatation der efferenten Arteriolen bei Nierenarterienstenose. Weitere Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen sind eine chronische Herzinsuffizienz, eine Dehydratation und die gleichzeitige Einnahme von nicht steroidal entzündungshemmenden Antiphlogistika. Trockener Husten findet sich bei etwa 15 % aller mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, ein Angioödem entwickelt sich in weniger als 1 % der Fälle. Das Angioödem manifestiert sich häufiger bei Asiaten und Afroamerikanern als bei Kaukasiern. Hyperkaliämie als Folge eines Hypoaldosteronismus ist eine mögliche Nebenwirkung von allen RAS-Inhibitoren.

Als weiterer Ansatz zur Blockade des Renin-Angiotensin-Systems stehen inzwischen zur antihypertensiven Therapie direkte Renininhibitoren zur Verfügung, die das Renin-Angiotensin-System vollständiger blockieren als ACE-Hemmer und ARB. Aliskiren ist die erste Substanz einer Klasse oral zu verabreichender, kompetitiver Nonpeptid-Inhibitoren der enzymatischen Reninaktivität. In der Monotherapie ist die Blutdrucksenkung durch Aliskiren vergleichbar mit der Wirkung eines ACE-Hemmers oder ARB, allerdings auch nicht stärker und in einigen Studien sogar etwas effektiver. Durch Kombination mit einem Thiaziduretikum oder einem Kalziumantagonisten lässt sich die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Derzeit gilt Aliskiren allerdings nicht als Antihypertensivum der ersten Wahl.

**Aldosteronantagonisten** Spironolacton ist ein nicht selektiver Aldosteronantagonist, der entweder allein oder kombiniert mit Thiaziduretika verabreicht werden sollte. Die Substanz ist besonders effektiv bei Low-Renin-Hypertonie, therapierefraktärer Hypertonie und bei primärem Hyperaldosteronismus. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz reduziert niedrig dosiertes Spironolacton sowohl die Mortalität als auch die Häufigkeit einer Hospitalisierung, sofern es zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Schleifendiuretika und Herzglykosiden eingesetzt wird. Da Spironolacton auch an Progesteron- und Androgenrezeptoren bindet, können sich als Nebenwirkungen Gynäkomastie, Impotenz und Menstruationsunregelmäßigkeiten einstellen. Solche unerwünschten Effekte treten unter dem Einsatz eines neueren Derivates, Eplerenon, nicht mehr auf. Dieser Wirkstoff bindet selektiv an Aldosteronrezeptoren. Seit kurzem ist er in den USA zur antihypertensiven Therapie zugelassen, in Deutschland dagegen bisher nur bei primärem Hyperaldosteronismus, wenn eine Operation nicht angezeigt ist, und bei Ödemen und/oder Aszites, wenn zusätzlich ein sekundärer Hyperaldosteronismus vorliegt.

**Betablocker** Betablocker senken den Blutdruck durch Reduktion des Herzminutenvolumens, dies wird über eine Verminderung von Herzfrequenz und Kontraktilität erreicht. Andere vermutete Mechanismen bestehen in einer zentralnervösen Einflussnahme auf die Blutdruckregulation sowie in der Hemmung der Reninfreisetzung. Betablocker sind insbesondere bei Patienten mit hoher Ruhezugsfrequenz effektiv, empfehlenswert ist die Kombination mit Diuretika. Allerdings war die Kombination von Betablockern mit Di-