

Hypertonie bei COPD

Worauf ist zu achten?

Viele COPD-Patienten leiden zusätzlich an Hypertonie. Die therapeutische Vorgehensweise sollte sich bei ihnen an aktuellen Guidelines zur Behandlung von Bluthochdruck orientieren. Die Auswahl geeigneter Antihypertensiva erfolgt unter Berücksichtigung von Lungenfunktion, Komorbiditäten und der weiteren Medikation. Lebensstilmodifikationen werden für alle COPD-Patienten mit Hypertonie empfohlen.

New England Journal of Medicine

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist Bluthochdruck die häufigste Komorbidität. In Studien waren Hypertonie und COPD unabhängig mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden. Somit kann eine Hypertonie zu einem erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisiko von COPD-Patienten beitragen.

Die pathophysiologischen Merkmale beider Erkrankungen überschneiden und beeinflussen sich (siehe *Abbildung*). So sind COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen durch eine chronische systemische Entzündung gekennzeichnet, die in der Pathogenese beider Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt. Zusätzlich kann endogen oder exogen verursachter oxidativer Stress bei COPD-Patienten zur endothelialen Dysfunktion führen. Dadurch steigt auch das Risiko für Hypertonie und andere kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die COPD-bedingte Überreaktion des sympathischen Nervensystems und die erhöhten Spiegel proinflammatorischer Zytokine sind mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verbunden. Rauchen – ein bedeutsamer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen – scheint ebenfalls zur arteriellen Steifigkeit im Zusammenhang mit der COPD beizutragen. Die arterielle Gefäßsteifigkeit nimmt mit der Häufigkeit der COPD-Exazerbationen zu, was wiederum zur systemischen Hypertonie beiträgt.

MERKSÄTZE

- ▶ Pathophysiologische Merkmale von COPD und Hypertonie überschneiden sich.
- ▶ Bei der Auswahl geeigneter Antihypertensiva sind Lungenfunktion, Komorbiditäten und die weitere Medikation zu berücksichtigen.
- ▶ Die pulmonalen Effekte von Antihypertensiva variieren entsprechend der Substanzklasse.
- ▶ ACE-Hemmer, ARB und Thiaziddiuretika sind als First-line-Option für die meisten COPD-Patienten geeignet.

Antihypertensiva bei COPD-Patienten

In Guidelines werden aufgrund der begrenzten Datenlage zu pulmonalen Effekten von Antihypertensiva keine Empfehlungen für bestimmte Medikamente bei COPD-Patienten gegeben. Somit können prinzipiell alle verfügbaren Substanzklassen bei ihnen angewendet werden (*Tabelle*).

Bei der Auswahl geeigneter Antihypertensiva sollten Ärzte deshalb zunächst alle Faktoren berücksichtigen, welche die Kontrolle von COPD und Hypertonie beeinflussen. Dazu gehören die Lungenfunktion und häufig auch weitere Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit (KHK). Pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte sind ebenfalls zu beachten.

Zudem sind Kenntnisse der pulmonalen Nebenwirkungen verschiedener Antihypertensiva und Kenntnisse der Wechselwirkungen zwischen Antihypertensiva und der pulmonalen Medikation für ein erfolgreiches Management unabdingbar. Die antihypertensive Behandlung von COPD-Patienten kann im Allgemeinen leitliniengemäss erfolgen.

Diuretika

Die Review-Autoren empfehlen Thiaziddiuretika als First-line-Antihypertensiva für COPD-Patienten. «Entgegen früheren Bedenken geht aus der aktuellen Evidenz hervor, dass Thiaziddiuretika keine negativen Effekte bezüglich der Atemwegsfunktion haben», schreiben die Wissenschaftler.

Allerdings kann es unter Thiaziddiuretika zu Elektrolytstörungen kommen, wenn gleichzeitig inhalative Beta-2-Sympathomimetika (senken die Kaliumkonzentration im Serum) und/oder Glukokortikoide (erhöhen die Kaliumausscheidung) appliziert werden. Die durch Thiaziddiuretika verursachte Hypokaliämie ist dosisabhängig und kann in seltenen Fällen Arrhythmien auslösen. COPD-Patienten sollten daher im Hinblick auf Elektrolytstörungen überwacht werden. Das gilt vor allem bei Dosisänderungen von Bronchodilatoren oder Glukokortikoiden.

Schleifendiuretika weisen geringere antihypertensive Effekte auf, werden aber oft bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder einer Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/1,73m}^2$ angewendet. Da es unter Schleifendiuretika noch häufiger zur Hypokaliämie

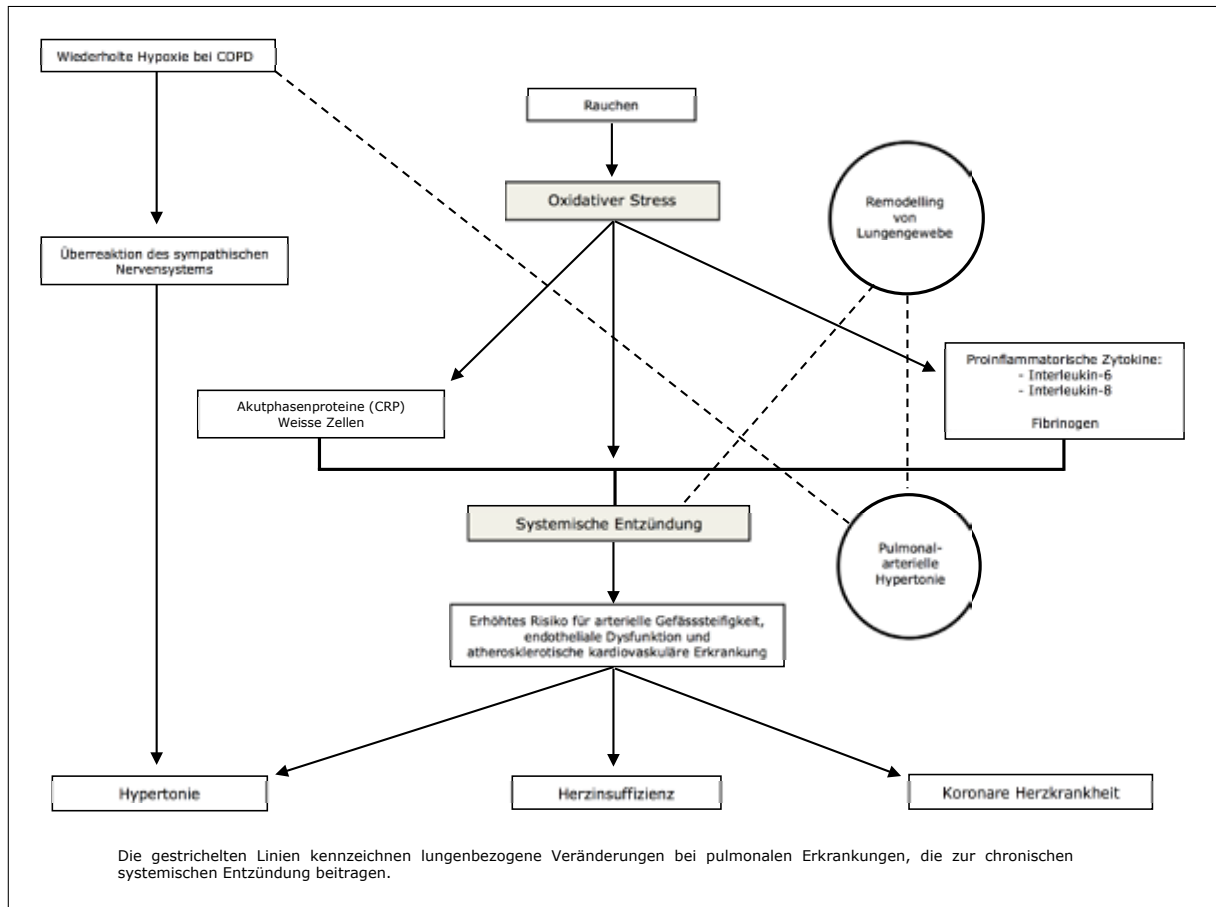


Abbildung: Potenzielle Mechanismen der Zusammenhänge zwischen COPD, Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen (nach Finks et al. 2020)

kommt als unter Thiaziddiuretika, ist auch hier eine Elektrolytüberwachung erforderlich. Zudem muss beachtet werden, dass Schleifendiuretika bei COPD-Patienten zu metabolischer Alkalose und Hyperkapnie beitragen können.

In Beobachtungsstudien waren Schleifendiuretika bei COPD-Patienten im klinischen Alltag mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte respiratorische Wirkungen verbunden. Im Management von COPD und Hypertonie sollten sie daher nur begrenzt Anwendung finden.

ACE-Hemmer und ARB

Inhibitoren des angiotensinkonvertierenden Enzyms (ACE-[angiotensin-converting enzyme]-Hemmer) und Angiotensinrezeptorblocker (ARB) gelten generell als First-line-Antihypertensiva, weil sie das Risiko für kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse senken. Bei COPD-Patienten muss die Verschreibung jedoch unter Berücksichtigung pulmonaler Aspekte erfolgen.

Der potenzielle Nutzen von ACE-Hemmern bei COPD besteht in der Abschwächung entzündlicher Prozesse in den Lungenarterien. Des Weiteren sind ACE-Hemmer vermutlich mit positiven Effekten im Hinblick auf den pulmonalen alveolären Gasaustausch, den Atemantrieb und die Funktion der Lungenmuskulatur verbunden. Beobachtungskohortenstudien weisen darauf hin, dass ACE-Hemmer und ARB bei COPD-Patienten kardiovaskuläre und pulmonale Schutz-

effekte aufweisen und auch im Rahmen einer pulmonalen Rehabilitation von Nutzen sind.

ACE-Hemmer sind allerdings nicht für alle COPD-Patienten geeignet, da Husten zu den häufigsten Nebenwirkungen gehört. ACE-bedingte Angioödeme treten in der Allgemeinbevölkerung nur selten auf. Bei Personen über 65 Jahre und bei Rauchern sowie bei Einnahme von Kaliumkanalblockern, Antihistaminika oder systemischen Glukokortikoiden ist die Inzidenz jedoch höher. Insgesamt kommen unerwünschte Wirkungen von ACE-Hemmern häufiger bei Patienten mit Allergien sowie bei Einnahme von Antihistaminika und Asthamedikamenten vor.

Möglicherweise sollten ARB bei manchen COPD-Patienten gegenüber ACE-Hemmern bevorzugt werden, weil sie besser verträglich und mit einem geringeren Hustenrisiko verbunden sind. Im Gegensatz zu Thiaziddiuretika können ACE-Hemmer und ARB zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen und so das Risiko der Hypokaliämie in Verbindung mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika ausgleichen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Hypokaliämie sind ACE-Hemmer oder ARB somit das bevorzugte Antihypertensivum.

Betablocker

Betablocker werden nicht empfohlen, wenn ausschliesslich eine Blutdrucksenkung angestrebt wird. Bei einer Hypertonie in Verbindung mit ischämischen Herzerkrankungen oder ei-

Tabelle:

**Überlegungen zum Management von Hypertonie bei COPD-Patienten
(nach Finks et al. 2020)**

Medikamentenklasse	Allgemeine Überlegungen	Krankheitsbezogene Überlegungen	Medikamentenbezogene Überlegungen
Thiaziddiuretia	Sicher und wirksam als First-line-Antihypertensiva Guidelines empfehlen Chlortalidon (Monopräparat Hygroton® in der Schweiz ausser Handel) Chlortalidon ist doppelt so effektiv wie Hydrochlorothiazid (Esidrex®)	Für gebrechliche Personen oder Osteoporosepatienten in Betracht ziehen, da Thiazide knochenschützend wirken	Historische Bedenken bezüglich thiazidinduzierter metabolischer Alkalose; aktuelle Evidenz weist nicht auf Atemdepression oder Säure-Basen-Anomalitäten hin Erhöhtes Hypokaliämierisiko bei isolierter Anwendung (dosisabhängig) oder in Kombination mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika und Glukokortikoiden Monitoring der Kaliumspiegel; ggf. Behandlung von Hypokaliämie
Schleifendiuretika	Limitierte Anwendung bei COPD Geeignet für COPD-Patienten mit Herzinsuffizienz	Erhöhtes Risiko für metabolische Alkalose und Hyperkapnie	Erhöhtes Risiko für vermehrte Kaliumausscheidung mit dem Harn bei isolierter Anwendung oder in Kombination mit Langzeitglukokortikoiden Vorsichtige Anwendung bei erhöhtem Frakturrisiko Monitoring bezüglich Hyperkapnie und Sauerstoffsättigung entsprechend der Erkrankungsschwere
ACE-Hemmer	Sicher und wirksam als First-line-Antihypertensiva	Erhöhtes Risiko für Angioödeme Günstige Effekte im Rahmen von pulmonaler Rehabilitation	Hustenrisiko bei COPD höher als in der Allgemeinbevölkerung Vorsichtige Anwendung bei Patienten mit reaktivem Husten Bei Rauchern vermeiden Gleicht das Hypokaliämierisiko von Thiaziden, Beta-2-Sympathomimetika und Glukokortikoiden aus Monitoring von Kaliumspiegel oder Nierenfunktion
ARB	Sicher und wirksam als First-line-Antihypertensiva	Minimale Sicherheitsbedenken bei COPD-Patienten Gut verträglich bei COPD in den Stadien III oder IV	Gleicht das Hypokaliämierisiko von Thiaziden, Beta-2-Sympathomimetika und Glukokortikoiden aus* Monitoring von Kaliumspiegel oder Nierenfunktion
Kalziumkanalblocker	Sicher und wirksam als First-line-Antihypertensiva	Keine pulmonalen Effekte Dihydropyridine und andere Substanzen dieser Klasse sicher bei COPD-Patienten anwendbar Vermeidung von Verapamil (Isoptin® und Generika) und Diltiazem (Dilzem® und Generika) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion	Vorsicht bei Verapamil und Diltiazem; erhöhte Serumspiegel aufgrund von CYP3A4-Enzym-Inhibition Kein routinemässiges Monitoring erforderlich
Betablocker	Nur für COPD-Patienten mit entsprechender Indikation Nutzen kardioselektiver Substanzen überwiegt Risiken bei gleichzeitiger Behandlung von Herzinsuffizienz und COPD bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung	Bronchospasmen bei nicht selektiven Substanzen und in seltenen Fällen bei hohen Dosen kardioselektiver Substanzen Indiziert für Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, kurz zurückliegendem Herzinfarkt oder Angina pectoris	Vermeidung nicht kardioselektiver Betablocker Bei kardioselektiven Substanzen sollte mit der niedrigstmöglichen Dosierung begonnen und die Dosis langsam gesteigert werden Monitoring bezüglich neuer Symptome wie Dyspnoe, Belastungsintoleranz oder bei vermehrtem Gebrauch des Notfallinhalators

*Patienten sollten bei Beginn oder Veränderung der antihypertensiven Behandlung sorgfältig bezüglich medikamenteninduzierter pulmonaler Veränderungen überwacht werden; möglicherweise Wechselwirkungen mit Langzeitmedikamenten zur pulmonalen Kontrolle

ner Herzinsuffizienz können kardioselektive Betablocker wie Bisoprolol (Concor® und Generika) oder Metoprolol (Beloc ZOK®, Lopresor® und Generika) jedoch das Mortalitätsrisiko senken. Zudem sind sie zur Kontrolle von Angina-pectoris-Symptomen bei Hypertonie und KHK von Nutzen. Mit einer niedrigen Initialdosis und vorsichtiger Dosissteigerung können kardioselektive Betablocker auch bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen sicher angewendet werden. Von nicht selektiven Betablockern wie Carvedilol (Dilatrend® und Generika) oder Propranolol (Inderal® und Generika) wird bei Patienten mit reaktiven Atemwegserkrankungen abgeraten. Kardioselektive Betablocker sind bei COPD-Patienten normalerweise nicht mit Bronchospasmen verbunden. Dennoch kann es bei Behandlungsbeginn oder bei Dosiserhöhung zu einer unbeabsichtigten Verschlechterung pulmonaler Symptome kommen. Das gilt vor allem bei Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte, bei Komorbiditäten von Asthma und COPD, bei nicht diagnostizierter reversibler Atemwegsobstruktion oder bei erhöhter Eosinophilenzahl im Blut (die auf komorbides Asthma hinweist). Diese Vorbehalte sind bei hypertoniebedingten Notfällen und intravenöser Applikation von besonderer Bedeutung. Intravenöses Labetalol (Trandate®) und Sotalol (Sotalex® ausser Handel; Generika erhältlich) sollten unter diesen Umständen nicht angewendet werden, während Esmolol (Brevibloc® und Generika) in niedrigen bis mittleren Dosierungen in Betracht gezogen werden kann.

Weitere Antihypertensiva

Kalziumkanalblocker sind in der Allgemeinbevölkerung mit einer Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität verbunden. Zu ihren Effekten bezüglich der Lungenfunktion bei COPD liegen allerdings keine fundierten Daten vor. In Beobachtungsstudien waren Kalziumkanalblocker bei COPD-Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz mit einem reduzierten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Nach Ansicht der Review-Autoren sind diese Substanzen eine geeignete First-line-Option für das Management der Hypertonie bei COPD. Gegen kaliumsparende Diuretika oder Aldosteronrezeptorantagonisten bestehen keine Bedenken bezüglich der Anwendung bei COPD-Patienten. Sie werden aber meist nicht zur initialen Behandlung einer Hypertonie verschrieben.

Zentral wirksame Substanzen wie Clonidin (Catapresan®) können bronchiale Hyperreaktionen verstärken, wenn zuvor

inhalatives Histamin appliziert wurde, und sollten bei Patienten mit Lungenerkrankungen vorsichtig angewendet werden. Zur pulmonalen Sicherheit von Vasodilatoren wie Hydralazin (in der Schweiz nicht mehr im Handel) liegen nur wenige Informationen vor. Das Medikament wird jedoch schon lange angewendet und ist meist nicht mit unerwünschten Wirkungen verbunden.

Hypertoniekontrolle bei COPD

Entsprechend einer neuen Definition des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) liegt jetzt bereits ab einem systolischen Wert von 130 mmHg und einem diastolischen Wert ab 80 mmHg eine Hypertonie vor. In der Schweiz spricht man ab Werten von 140/80 mmHg von Bluthochdruck (Quelle: Schweizerische Herzstiftung).

Die Blutdruckkontrolle wird bei COPD-Patienten vor allem von der Schwere der pulmonalen Erkrankung und von Komorbiditäten beeinflusst. Ausserdem können psychische Begleiterkrankungen wie Depressionen oder Substanzmissbrauch die Therapietreue gefährden.

Wird der Zielwert nicht erreicht, sollte zunächst die gesamte Medikation im Hinblick auf die Effekte bezüglich des Blutdrucks überprüft und entsprechend angepasst werden. Systemische Glukokortikoide sowie nicht verschreibungspflichtige orale und intranasale abschwellende Medikamente (v. a. in hoher Dosierung) können eine Hypertonie verursachen. Medikamentenwechselwirkungen beeinflussen die Blutdruckkontrolle häufig ebenfalls ungünstig. So erhöhen Inhibitoren von Cytochrom P 450 3A4 (CYP3A4) massiv die Serumspiegel inhalativer Glukokortikoide.

Bis das Blutdruckziel erreicht ist, empfehlen die Review-Autoren für alle COPD-Patienten eine Intensivierung der antihypertensiven Therapie in Verbindung mit Lebensstilmodifikationen. ▲

Petra Stölting

Quelle: Finks WS et al.: Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 353–363.

Interessenlage: Zu Interessenkonflikten der drei Review-Autoren sind keine Informationen vorhanden.