

Beta-Rezeptorenblocker bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen – Risiken und Alternativen

H. Worth

Beta Receptor Blockers in Patients with Obstructive Respiratory Diseases – Risks and Alternatives

Zusammenfassung

Wegen ihrer bronchokonstriktorischen Wirkung sollten Beta-Blocker bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma und COPD gemieden werden, wenn medikamentöse Alternativen bestehen. Dies ist für die arterielle Hypertonie, das Glaukom, supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen der Fall. Indiziert ist der Einsatz Beta-1-selektiver Substanzen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Herzinfarkt, da der Nutzen mit Reduktion von Morbidität und Mortalität durch die koronare Herzkrankheit die potenziellen Risiken bei sorgfältiger Beobachtung des Patienten und geringer Initialdosis des Beta-Blockers überwiegt. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollten Beta-Blocker angesichts des gegenüber COPD-Patienten höheren Risikos des Auftretens einer schweren Atemwegsobstruktion prinzipiell nicht eingesetzt werden.

Abstract

The use of beta-blockers should be avoided in the treatment of patients with asthma and COPD because of their bronchoconstrictive effect if there are medical alternatives available. This is the case in arterial hypertension, glaucoma, supraventricular and ventricular dysrhythmia. The use of beta-1-selective drugs is indicated in the treatment of patients with coronary heart disease after myocardial infarction, since the benefit of reduction of morbidity and mortality through the coronary heart disease outweighs the potential risks if the patient is under close and careful observation and the initial dose of the beta-blocker is low. On principle patients suffering from asthma bronchiale should not be treated with beta-blockers because the risk of severe airway obstruction is higher than in patients with COPD.

Die Substanzklasse der Beta-Rezeptorenblocker wird in der Behandlung zahlreicher Erkrankungen erfolgreich eingesetzt (Tab. 1). Besondere Bedeutung haben Beta-Rezeptorenblocker in der Pharmakotherapie von kardiovaskulären Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und der chronischen Herzinsuffizienz gewonnen. Der Wirkungsmechanismus der Beta-Blocker beruht darauf, die Bindung der Katecholamine an Beta-Rezeptoren zu hemmen. Die einzelnen Beta-Blocker entfalten prinzipiell ähnliche Wirkungen, Sie unterscheiden sich jedoch in einigen pharmakodynamischen und pharmakologischen Eigenschaften. Grundsätzlich lassen sich unselektive Blocker (Propranolol, Nado-

lol, Carvedilol u.a.) von Beta-1-selektiven Rezeptorenblockern (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol u.a.) unterscheiden. Trotz relativer Beta-1-Selektivität ist diese nicht strikt vorhanden – ein Aspekt, der besondere Bedeutung bei obstruktiven Atemwegserkrankungen erlangt. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die intrinsisch-sympathomimetische Aktivität einiger Beta-Blocker (Pindolol, Oxprenolol u.a.).

Angesichts der positiven Effekte der Beta-Blocker auf die Morbidität und vor allem auch auf die Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen einerseits und der bronchokonstriktorischen Wirkung andererseits ist der Einsatz dieser Substanzgruppe für Pa-

Institutsangaben

Medizinische Klinik I, Klinikum Fürth

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heinrich Worth · Klinikum Fürth · Medizinische Klinik I · Jakob-Henle-Straße 1 · 90766 Fürth · E-mail: med1@klinikum-fuerth.de

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 858–861 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-919105
ISSN 0934-8387

Tab. 1 Wesentliche Indikationen für den Einsatz von Beta-Blockern

arterielle Hypertonie
<i>koronare Herzkrankheit, insbesondere Zustand nach Myokardinfarkt</i>
<i>Herzrhythmusstörungen supraventrikulärer und ventrikulärer Genese</i>
<i>chronische Herzinsuffizienz</i>
hyperkinetisches Herzsyndrom
Glaukom
Hyperthyreose
Migräne
Phäochromozytom
essenzieller Tremor
portale Hypertension

tienten mit Asthma und COPD kritisch zu diskutieren – eine klinisch häufig auftretende Situation angesichts der häufigen Komorbidität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere der COPD, die durch die hohen Prävalenzen beider Krankheitsgruppen und gemeinsame Risikofaktoren wie höheres Alter, männliches Geschlecht und Tabakrauchen bedingt ist. Sicherlich kann eine Verschlechterung des Asthma bronchiale oder der chronisch obstruktiven Bronchitis durch den Verzicht auf Beta-Blocker bei diesen Patienten verhindert werden, andererseits wird ihnen dann auch deren Nutzen, z. B. infolge einer Reduktion der Mortalität nach Herzinfarkt um 40% [5], vorenthalten.

Insofern ist die Indikation zum Einsatz von Beta-Blockern bei Patienten mit Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung der Erkrankung und ihres Schweregrades, der potenziellen Indikation für den Einsatz von Beta-Blockern und des zu erwartenden Nutzens sowie der Möglichkeit medikamentöser Alternativen kritisch abzuwägen. Unsicherheiten bestehen insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen einerseits und Asthma sowie COPD andererseits.

Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern in der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Folgenden soll zu diesen Indikationen bei Patienten mit zusätzlich vorhandenen obstruktiven Atemwegserkrankungen Stellung genommen werden auf Basis der vorhandenen Literatur und eigener Erfahrungen. Prospektive Vergleichsstudien zur optimalen Therapie von Patienten mit Hypertonie, koronare Herzkrankheit und/oder chronischer Herzinsuffizienz und Asthma oder COPD liegen nicht vor.

Arterielle Hypertonie

Beta-Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Sie gehören nach aktuellen Leitlinien [3] zu den Medikamenten der 1. Wahl in der Therapie des Bluthochdrucks.

Allerdings stellen neuere Untersuchungsergebnisse wegen der gegenüber neueren Antihypertensiva wie Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ bzw. ACE-Hemmern geringeren Reduktion des Schlaganfallrisikos [9] sowie der häufigeren Auslösung eines Diabetes mellitus durch Beta-Blocker [2] den Stellenwert der Beta-Blocker in der Therapie der arteriellen Hypertonie infrage [9]. Alternativen zur Behandlung des Hochdrucks bei Patienten mit Asthma oder COPD sind Calcium-Antagonisten, Diuretika, AT-1-Antagonisten und mit Einschränkung auch ACE-Hemmer, die allerdings zu Husten führen und damit Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen zusätzlich beeinträchtigen können.

Koronare Herzkrankheit

Bei der chronischen koronaren Herzkrankheit ebenso wie bei akuten Koronarsyndromen senken Beta-Blocker den myokardialen Sauerstoffverbrauch und wirken daher antiischämisch. Bei der akuten Myokardischämie unter Einschluss des akuten Myokardinfarktes wird durch den konsequenten Einsatz von Beta-Blockern die Mortalität wirksam gesenkt. Dabei spielt auch die Unterdrückung lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien eine bedeutsame Rolle. Seit vielen Jahren ist der hohe Stellenwert von Beta-Rezeptoren-Blockern in der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt nachgewiesen.

Chronische Herzinsuffizienz

Eine neue Indikation haben Beta-Rezeptorenblocker in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gewonnen. Für die kardioselektiven Beta-Rezeptorenblockern Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol wurden eine verringerte Mortalität, eine Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion und eine verbesserte Herzleistung gezeigt. Die Empfehlung zum Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern bei Herzinsuffizienz gilt nicht nur für ischämisch bedingte, sondern für alle Formen der systolischen Herzinsuffizienz.

Unerwünschte Effekte durch Beta-Blocker bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

Die Verschlechterung eines vorbestehenden Asthma bronchiale unter Beta-Blockern wurde bereits kurz nach Einführung dieser Substanzklasse in die klinische Praxis beobachtet [10]. Obwohl diese Eigenschaft der Beta-Blocker seit langem bekannt ist, wird immer wieder über lebensbedrohliche Zwischenfälle, insbesondere bei Asthmatikern, auch bei Patienten mit leichtem Schweregrad der Erkrankung, unter Einsatz von Beta-Blockern berichtet [6]. Die zur Bronchokonstriktion führende Dosis des Beta-Blockers kann insbesondere bei Asthmatikern in Abhängigkeit von den Begleitumständen (Infekte, Allergenexpositionen) niedrig sein. So wird selbst durch den Einsatz betablockerhaltiger Augentropfen in der Behandlung des Glaukoms über schwere Asthmaanfälle bis hin zu Todesfällen berichtet [19].

Pharmakologischer Hintergrund ist die Tatsache, dass eine Blockade betaadrenerger Rezeptoren, die am Vorhof- und Ventrikel-

myokard eine Hemmung adrenerg vermittelter positiv inotroper und chronotroper Effekte bewirkt, an der glatten Muskulatur, speziell der glatten Atemwegsmuskulatur, eine Konstriktion auslöst.

Während am Vorhofmyokard überwiegend Beta-2-adrenerge Rezeptoren vorhanden sind, liegen im Myokard der Ventrikel Beta-1- und Beta-2-adrenerge Rezeptoren vor, die glatte Atemwegsmuskulatur ist hingegen nur mit Beta-2-adrenerge Rezeptoren ausgestattet.

Heute werden neben unspezifischen Betarezeptorenblockern wie Carvedilol und Sotalol überwiegend kardioselektive Substanzen wie Metoprolol, Atenolol und Bisoprolol, neuerdings auch Nebivolol eingesetzt, die geringere unerwünschte Effekte auf die Beta-2-Adrenergenrezeptoren der Atemwegsmuskulatur aufweisen. Ferner wird die bronchodilatatorische Wirkung von Beta-2-Rezeptorantagonisten wie Salbutamol durch kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker weniger als durch unselektive Substanzen gehemmt [4]. In hoher Dosis können jedoch auch kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker ihre Beta-1-Selektivität verlieren [17].

Mehr als 90% der Asthmatiker zeigen nach Gabe des unselektiven Beta-Blockers Propranolol eine Bronchokonstriktion [18]. Das Ausmaß der Bronchokonstriktion bei Applikation eines Beta-blockers kann hierbei nicht sicher vorhergesagt werden und korreliert offensichtlich nicht mit dem Schweregrad einer bronchialen Hyperreaktivität. Die Sensitivität gegenüber Beta-Blockern ist ausgeprägter bei Patienten mit gutem Ansprechen auf Beta-2-Sympathomimetika im Bronchospasmodolyse-Test [7]. Dies wird gestützt durch die Beobachtung bei Patienten mit COPD, bei denen nach Gabe von Beta-Blockern seltener eine Verschlechterung der Lungenfunktion auftritt [8,12]. Ferner ist die Verschlechterung der Lungenfunktion meist geringer ausgeprägt bei Patienten mit COPD als bei Asthmatikern (cf 16).

Beta-Blocker mit intrinsischer Aktivität haben sich in der Behandlung nach Herzinfarkten und bei chronischer Herzinsuffizienz nicht bewährt, so dass ihr Einsatz auch bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen angesichts besserer Alternativpräparate nicht indiziert ist.

Um die Effekte kardioselektiver Beta-Blocker auf die Atmung bei Patienten mit COPD zu untersuchen, wurde von der Gruppe um Salpeter und Salpeter [15] eine Cochrane-Analyse durchgeführt, die 11 randomisierte, kontrollierte Studien mit Gabe von Einzeldosen und 8 Stunden mit länger dauernder Anwendung (2 Tage bis 12 Wochen) umfasste. Diese Metaanalyse zeigte im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Effekt der Einmalgabe wie auch der längerdauernden Behandlung mit Beta-Blockern auf die FEV₁. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Gabe kardioselektiver Beta-Blocker bei Patienten mit COPD keine signifikante Verschlechterung der Atemwegsfunktion und keine Zunahme der Inzidenz von Exazerbationen verursacht. Hierzu muss einschränkend festgehalten werden, dass die Zahl der eingeschlossenen Studien gering war und nur kurze Zeiträume betrachtet wurden. Außerdem liegen für unerwünschte Ereignisse wie Zunahme der Obstruktion bzw. Häufung von Exazerbationen

oder Todesfällen unter Medikamenten meist keine randomisierten Studien vor, die in eine solche Metaanalyse Einlass finden.

Eine ähnliche Metaanalyse der gleichen Arbeitsgruppe wurde für Patienten mit „reversiblen“ bzw. „reaktiven“ Atemwegserkrankungen durchgeführt, d. h. für Patienten mit Anhaltspunkten für ein Asthma bronchiale [13,14]. Letzteres wurde jedoch nicht eindeutig definiert. Hierbei zeigte sich nach Einmalgabe kardioselektiver Betablocker eine Abnahme der FEV₁ um 7,46%, allerdings ohne Zunahme der Symptome. Unter länger dauernder Behandlung (3 Tage bis 4 Wochen) waren keine Unterschiede in der FEV₁, der Symptomatik oder des Verbrauchs an Bronchodilatoren nachweisbar [13,14]. Die Autoren folgern, dass die Gabe von Beta-Rezeptorenblockern auch bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer reaktiver obstruktiver Atemwegserkrankung, also Asthmatikern, keine signifikanten unerwünschten Effekte auf die respiratorischen Funktion hätte und daher auch für diese Patienten nicht kontraindiziert sei. Diese Aussage muss kritisch gewertet werden, da in die Metaanalyse nur randomisierte, kontrollierte Studien eingegangen und damit Berichte über Asthma-Todesfälle durch den Einsatz von Beta-Blockern nicht berücksichtigt wurden, zudem die Definition der reaktiven obstruktiven Atemwegserkrankungen unklar ist. Es ist vielfältig belegt, dass auch die Gabe kardioselektiver Beta-Rezeptorenblocker bei Asthmatikern mit hohem Risiko verbunden, und daher nicht indiziert ist (cf 19).

Bei Mischformen von Asthma und COPD besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko, so dass Beta-Rezeptorenblocker, wenn überhaupt, nur mit großer Vorsicht einzusetzen sind (cf 19).

Nebivolol als Beta-Rezeptorenblocker mit besonders hoher Beta-1-Selektivität wird oft als sehr geeignet für den Einsatz bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf einer an 24 Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität infolge Asthma, COPD oder unbekannter Ursache durchgeführten Untersuchung, die keine Veränderung der spirometrischen und ganzkörperplethysmographischen Kenngrößen der Obstruktion nach einmaliger Gabe von 5 mg Nebivolol zeigte [11]. Die Schlussfolgerung, dass dieser Betablocker ebenso sicher wie Placebo sei, erscheint verfrüht. Insbesondere konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass Nebivolol sicherer als andere kardioselektive Substanzen ist. Hierzu sind weitere, umfangreichere und vergleichende Studien notwendig.

Der prognostische Vorteil einer Therapie mit Betablockern bei Patienten mit COPD und Zustand nach Herzinfarkt ist durch Studien an großen Patientenkollektiven belegt [1,5]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die COPD in der Studie von Gottlieb retrospektiv aus Krankenblättern und meist ohne Lungenfunktion diagnostiziert wurde, während Chen in einer Untersuchung an 54162 Patienten nach akutem Herzinfarkt zeigen konnte, dass die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit leichter und mittelschwerer COPD durch eine Therapie mit Betablockern um 20–30% reduziert wurde, bei schwerer COPD hingegen keine signifikante Reduktion der Mortalität unter Betablockern zu beobachten war, wahrscheinlich deshalb, weil bei schwerer COPD diese limitierend für die Prognose der Patienten ist.

Fazit

Betablocker können bei Patienten mit Asthma bronchiale und COPD eine Bronchialobstruktion auslösen. Hiervon sind Asthmastiker häufiger, unkalkulierbarer und in stärkerem Ausmaß betroffen als Patienten mit COPD.

Zur Vermeidung einer durch Betablocker induzierten Bronchokonstriktion sollten bei obstruktiven Atemwegserkrankungen medikamentöse Alternativen bevorzugt werden, die für die meisten Indikationen, insbesondere die arterielle Hypertonie, das Glaukom, die supraventrikulären und meist auch ventrikulären Rhythmusstörungen zur Verfügung stehen. Für den Einsatz bei Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz und obstruktiven Atemwegserkrankungen liegen zuwenig Daten vor, um den Nutzen der Substanzgruppe bei gleichzeitig vorliegender COPD gegenüber den Risiken korrekt bewerten zu können. Nach Herzinfarkt bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind Beta-1-selektive Substanzen bei Patienten mit COPD indiziert, da der Nutzen mit Reduktion von Morbidität und Mortalität nach Infarkt die potenziellen Risiken bei sorgfältiger Beobachtung des Patienten und geringer Initialdosis des Betablockers überwiegt. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollten Betablocker angesichts des gegenüber COPD-Patienten höheren Risikos einer nicht kalkulierbaren schweren Atemwegsobstruktion prinzipiell nicht eingesetzt werden.

Literatur

- Chen J, Radford MJ, Wang Y et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (7): 1950–1956
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906
- Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II-ihyp.htm>
- Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol, and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (4): 1145–1149
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489–497
- Graft DF, Fowles J, McCoy CE et al. Detection of beta-blocker in people with asthma. *Ann Allergy* 1992; 69: 449–453
- Herwaarden CLA van. Betaadrenoceptor blockade and pulmonary function in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 46–50
- Lammers JWJ, Folgering HTM, Herwaarden CLA van. Ventilatory effects of long-term treatment with pindolol and metoprolol in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 205–210
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553
- MCNeill RS. Effect of beta-adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 1964: 1101–1102
- Matthys H, Giebelhaus V, Fallois J von. Nebivolol (Nebilet*) – ein sicherer Betablocker der dritten Generation – auch für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen? *Z Kardiol* 2001; 90 (10): 760–765
- Perks W, Chatterjee S, Crosson R et al. Comparison of atenolol and oxprenolol in patients with angina or hypertension and coexistent chronic airways obstruction. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 205–210
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database* 2002; Syst Rev 4: CD002992
- Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137 (9): 715–725
- Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database* 2002; Syst Rev 2: CD003566
- Tattersfield A. Respiratory function in the elderly and the effects of beta-blockade. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 1229–1232
- Wellstein A, Palm D, Belz GG et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *EUR Heart J* 1987; 8 (Suppl M): 3–8
- Woolcock AJ, Anderson SA, Reat JK et al. Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1438–1443
- Worth H. Beta-Blocker bei Asthma und COPD – ein therapeutisches Dilemma? *Pneumologie* 2001; 55 (2): 53–56