



## Herzinsuffizienz plus COPD – Betablocker kontraindiziert?

### Frage

Sollte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und COPD zur Vermeidung von respiratorischen Komplikationen auf Betablocker verzichtet werden?

### Antwort

Kardioselektive Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol stellen keine Kontraindikation für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und COPD dar. Sie beeinträchtigen nicht die Lungenfunktion oder die COPD-Symptomatik und führen zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität. Für die Lungenfunktion als Surrogatparameter existieren randomisiert-kontrollierte Studien minderer Qualität und ein Cochrane-Review. Eine Absicherung der aus retrospektiven Studien gewonnenen Erkenntnisse zur Mortalität und Exazerbationsrate durch randomisiert kontrollierte Studien steht jedoch noch aus.

Evidenz	Evidenzgrad (Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)	
Keine Verschlechterung von Lungenfunktion oder Symptomatik durch kardioselektive Betablocker bei COPD und Herzinsuffizienz	Evidenzgrad 1a-	Cochrane Review
Reduktion der Mortalitäts- und Exazerbationsrate durch Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD	Evidenzgrad 2b-	2 retrospektive Kohortenstudien

### Hintergrund

Lange Zeit galten Betablocker bei Herzinsuffizienz als kontraindiziert. In klinischen Studien konnten sie jedoch eine substanzielle Reduktion der Mortalität unter Beweis stellen. Heute zählen sie daher zur Standardtherapie bei chronischer Herzinsuffizienz.

Etwa ein Drittel der Patienten mit Herzinsuffizienz leidet auch an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) [1]. Bei diesen Patienten werden Betablocker heutzutage in der Praxis meist vermieden. Dem liegt die Befürchtung zugrunde, die Bronchokonstriktion als potenzielle Nebenwirkung der Betablocker könnte zu einer Verschlechterung der respiratorischen Funktion führen.

Die aktuelle Studienlage deutet jedoch darauf hin, dass diese Befürchtungen unbegründet sind.

### Evidenzlage

1.) Eine aktualisierte systematische Übersichtsarbeit der *Cochrane Collaboration* ging der Frage nach, ob kardioselektive Betablocker die respiratorische Funktion von COPD-Patienten beeinflussen [2]. Es wurden 22 kontrollierte Studien mit gesamt rund 320 Probanden inkludiert, die Veränderungen von Lungenfunktion (FEV1) und Symptomen evaluierten. Die Einnahmedauer der Betablocker betrug in 11 Studien zwischen 2 Tagen und 16 Wochen. In den übrigen

Studien wurde nur eine Einmalgabe geprüft.

Unabhängig von der Einnahmedauer führten Betablocker im Vergleich zu Placebo zu keiner Verschlechterung der COPD-Symptomatik oder des FEV1. Auch das therapeutische Ansprechen auf Beta-2-Agonisten wurde durch Betablocker nicht gemindert. Ebenso wurde in jenen 8 Studien, die Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingeschlossen hatten, kein Nachteil durch Betablocker beschrieben.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird durch die geringe Fallzahl der Studien (durchschnittliche Fallzahl = 14,5) sowie weitere methodische Schwächen eingeschränkt.

2.) *Rutten et al. (2010)* evaluierten in einer retrospektiven Kohortenstudie die Krankenakten von insgesamt 2230 COPD-Patienten aus 23 Hausarztpraxen in den Niederlanden [3]. Es wurden Patienten mit Betablockern (30% der Patienten) mit jenen ohne Betablocker verglichen. Mortalitäts- und Exazerbationsrisiko waren bei Patienten mit Betablockern signifikant niedriger. Über 10 Jahre Beobachtungsdauer starben 27 Prozent derjenigen mit Betablockern im Vergleich zu 32 Prozent derjenigen ohne Betablocker (Hazard Ratio 0,68 [95% KI 0,56–0,83]). Unter Betablockern kam es bei 43% der COPD-Patienten zu einer Exazerbation, in der Gruppe ohne Betablocker waren es 49% (HR 0,71 [95% KI 0,60–0,83]).

Auch die Resultate dieser Kohortenstudie sind vor allem aufgrund des retro-

spektiven Studiendesigns mit Vorsicht zu bewerten.

3.) Eine weitere retrospektive Kohortenstudie aus Schottland (*Short et al. 2011*) untersuchte gleichfalls den Zusammenhang zwischen Betablockereinnahme und COPD [4]. Daten aus einem COPD-Register mit fast 6000 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Für Patienten mit Betablockereinnahme (88% kardioselektive Betablocker) konnte über die Beobachtungsdauer von 4,3 Jahren eine relative Reduktion der Mortalität um 22% im Vergleich zu Patienten ohne Betablocker gezeigt werden (Hazard Ratio 0,78 [95% KI 0,67–0,92]). Weiterhin zeigte eine Subgruppenanalyse, dass die zusätzliche Gabe von Betablockern zu langwirksamen Betaagonisten, inhalierbaren Steroiden oder Tiotropiumbromid keinen negativen Effekt auf die FEV1 hatte. Auch die Hospitalisationsrate und die Häufigkeit von notfallmäßigen Steroidverschreibungen wurden durch die Betablockergabe positiv beeinflusst. Auch bei dieser Registerstudie schränkt das retrospektive Design die Aussagekraft ein.

### Praxisrelevanz

Zusammengefasst stellen Betablocker nach den Ergebnissen der angeführten Studien keine Kontraindikation für Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD dar. Sie beeinträchtigen nicht die Lun-

genfunktion oder die COPD-Symptomatik und führen zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität. Die Erkenntnis, dass kardioselektive Betablocker die Lungenfunktion nicht beeinträchtigen, stammt aus randomisiert-kontrollierten Studien minderer Qualität und einem Cochrane-Review. Die Absicherung für klinisch relevante Endpunkte (Mortalität, Exazerbationsrate) durch randomisiert kontrollierte Studien steht jedoch noch aus. Hier existiert bisher nur Studienevidenz aus retrospektiven Kohortenstudien.

In der Leitlinie der *European Society of Cardiology* zur Behandlung der Herzinsuffizienz spiegelt sich die Evidenzlage in den Therapieempfehlungen wider

[5]: Hier wird klar festgestellt, dass Betablocker bei Patienten mit COPD und Herzinsuffizienz nicht kontraindiziert sind. Kardioselektive Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol sollten dabei bevorzugt eingesetzt werden. Geringe Änderungen der Lungenfunktion und COPD-Symptomatik sollten nicht zu einem abrupten Absetzen veranlassen. Bei Symptomverschlechterung kann jedoch eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Betablockers erforderlich werden.

Dr. Bernhard Hansbauer  
Rechercheservice Evidenzbasierte  
Medizin, PMU Salzburg  
Stand der Recherche: Juni 2011

### Literatur

1. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2127–2138.
2. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003566
3. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880–887
4. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–442