

## Möglicher positiver Effekt von Betablockern auf Mortalität und Exazerbationen bei Patienten mit COPD?

### Frage:

Hat die längere Behandlung mit Betablockern bei Patienten mit COPD einen Einfluss auf die Mortalität und die Anzahl Exazerbationen?

### Hintergrund:

Der Hauptfokus bei der COPD Therapie liegt auf der bronchialen Obstruktion, welche jedoch nur einen marginalen Effekt auf die Mortalität zeigt. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen sind hauptsächlich mitverantwortlich für die Mortalität bei COPD Patienten. Dabei kann eine Differentialdiagnose zwischen chronischen Lungen- und Herzerkrankungen schwierig sein. Betablocker könnten bei COPD Patienten einen positiven Effekt haben. So konnten systematische Reviews zeigen, dass Betablocker von COPD Patienten gut toleriert werden und keine negativen Auswirkungen auf die bronchiale Obstruktion zu haben scheinen. Die aktuelle Studie untersucht, ob der längere Gebrauch von Betablockern bei Patienten mit COPD einen positiven Effekt auf die Mortalität und Exazerbationen bei Patienten mit COPD generell sowie bei solchen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Begleiterkrankungen hat.

### Einschlusskriterien:

- Patienten, die mindestens 45 Jahre alt waren und im Zeitraum 1995-2005 eine COPD hatten (Definition: International Classification of Primary Care, Second Edition [ICPC-2] Code R91 oder R95. Diese Kodierung basiert auf Symptomen, ca. 70% der COPD Diagnosen nach dieser Kodierung entsprechen den GOLD Kriterien).

### Studiendesign und Methode:

Kohortenstudie im Rahmen der Utrecht General Practitioners Network Database (Netzwerk aus 35 Allgemeinärzten in 23 Praxen, die seit 1992 Daten in eine gemeinsame Datenbank einspeisen). Beobachtungszeitraum war Anfang 1995- Ende 2005.

### Studienort:

Niederlande

### Outcome:

- Outcome 1: Mortalität jeglicher Ursache
- Outcome 2: Erste COPD Exazerbation innerhalb des Beobachtungszeitraums (Definition COPD Exazerbation: Verschreibung (pulsed-dose) von Prednison/Prednisolon über 7-10 Tage und/oder Hospitalisierung wegen Exazerbation)

### Resultat:

- 2230 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Davon hatten 25% bereits eine prävalente COPD zu Studienbeginn und 75% entwickelten eine COPD im Verlauf der Studie. Das Durchschnittsalter zu Beginn betrug 65 Jahre und die Teilnehmer waren zu 53% männlich. 44.9 der Patienten mit einer COPD hatten kardiovaskuläre Komorbiditäten. 29.8% der Patienten (665) hatten einen Betablocker verschrieben, meist einen kardioselektiven Betablocker (24.4%). Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 7.2 Jahre.
- Insgesamt starben im Studienzeitraum 686 Patienten (30.8%): 27.2% in der Gruppe der Patienten, die einen Betablocker nahmen gegenüber 32.3% der Patienten, die keinen Betablocker einnahmen. Somit war das Mortalitätsrisiko in der Gruppe mit Betablockern signifikant niedriger (adjustierte Hazard Ratio (HR) 0.68, 95%CI 0.56-0.83). Für kardioselektive Betablocker betrug die adjustierte HR 0.67 (95%CI 0.55-0.83), für nichtselektive Betablocker 0.82 (95%CI 0.61-1.10). Dies konnte in verschiedenen Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen (sowie Propensity Score Berechnungen) bestätigt werden.

- 47.3% der Patienten (1055) hatten mindestens eine Exazerbation während der durchschnittlichen Follow-up Zeit von 7.2 Jahren: 42.7% derer, die einen Betablocker einnahmen gegenüber 49.3% derer, die keinen Betablocker einnahmen. Das adjustierte Exazerbationsrisiko betrug also bei Betablockereinnahme HR 0.71 (95%CI 0.60-0.83), wobei es für die Betablockeruntergruppen keine substantiellen Unterschiede gab. Dies konnte in verschiedenen Subgruppenanalysen (sowie Berechnungen mit Propensity Score) bestätigt werden.

**Kommentar:**

- Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass eine längere Behandlung mit Betablockern das Überleben verbessern und die Anzahl Exazerbationen in einem breiten Kollektiv von Patienten mit COPD verringern könnte, einschliesslich denen mit aber auch ohne eindeutigen kardiovaskulären Komorbiditäten (diese Patienten hatten meist Hypertonie als Grund für die Betablockertherapie).
- Während kardi selektive Betablocker gegen nichtselektive einen grösseren Benefit bei der Mortalitätsreduktion zeigten, gab es keine grossen Wirkungsunterschiede bei den Exazerbationen.
- Ob Betablocker eventuell einen kardiopulmonalen Effekt, unabhängig von anderen kardiovaskulären Medikamenten aufweisen, muss gemäss den Autoren noch (wenn möglich in randomisierten Studien) untersucht werden. In bisherigen Beobachtungsstudien wird der Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Medikamente auf die Mortalität bei COPD Patienten kontrovers diskutiert.
- Es ist wahrscheinlich, dass viele COPD Patienten verdeckte kardiovaskuläre Probleme haben (wie die hohe Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren im Studienkollektiv zeigt sowie die Pathogenese der COPD vermuten lässt), und somit die positiven Effekte bezüglich der Mortalität auf die Reduktion dieser Risiken zurückzuführen ist. Deshalb gehört zu jeder Anamnese und Untersuchung bei COPD Patienten auch die Suche nach kardiovaskulären Erkrankungen.
- Diese Assoziation von Betablockern mit Mortalität und Exazerbationen blieb auch unabhängig von der Einnahme pulmonaler Medikamente erhalten, so dass hier anscheinend keine Interferenzen bestehen.
- Auf Grund der Art der Datenerhebung und –Auswertung können Missklassifikationen und residual Confounding nicht ausgeschlossen werden.

**Literatur:**

Rutten FH et al. : Betablockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010;170(10):880-887.

**Verfasser:**

Anne Spaar