

Aus der Klinik für Innere Medizin (Poliklinik CCM)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Beta-Blocker in der Behandlung von COPD-Patienten –
eine Langzeitstudie bei begleitender KHK oder Hypertonie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Lacey

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abstract – Deutsch	4
Abstract – Englisch	6
1. Einleitung	8
1.1. Epidemiologie	8
1.1.1. KHK	8
1.1.2. Arterielle Hypertonie	9
1.1.3. COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen	10
1.2. Wirkmechanismen der Beta-Blocker	12
1.2.1. Physiologie des adrenergen Systems und der Beta-Rezeptoren	12
1.2.2. Beta-Blocker	14
1.2.2.1. Allgemeiner Wirkmechanismus	14
1.2.2.2. Nebenwirkungen von Beta-Blockern	17
1.2.2.3. Pharmakologische Besonderheiten	18
1.3. Allgemeiner Überblick der aktuellen Datenlage	20
1.4. Therapeutisches Dilemma	21
2. Fragestellung	21
3. Methoden	22
3.1. Studiendesign und Patientengut	22
3.2. Datenerhebung	24
3.2.1. Software	25
3.3. Zielparameter	26
3.3.1. Allgemein	26
3.3.2. Pulmonale Morbiditätsparameter	27
3.3.2.1. Spirometrie	27
3.3.2.2. Durchführung der Spirometrie	29
3.3.2. Bodyplethysmographie	29
3.3.3.1. Durchführung der Bodyplethysmographie	32
3.3.4. Technische Ausstattung zur Messung der Lungenfunktion	32
3.3.5. Blutgasanalyse	33
3.3.5.1. Durchführung der Blutgasanalyse	34
3.3.5.2. Technische Ausstattung für die Blutgasanalyse	34
3.3.6. Kardiovaskuläre Morbiditätsparameter	34
3.3.6.1. Echokardiographie	34
3.3.6.2. Durchführung der Untersuchung	38
3.3.6.2. Technische Voraussetzung für die Echokardiographie	38
3.3.7. Elektrokardiogramm	39

3.3.7.1. Technische Voraussetzung für das Elektrokardiogramm	39
3.3.8. Blutdruckmessung	40
3.5. Endpunkte	40
3.5.1. Kardiovaskuläre Endpunkte	40
3.5.2. Pulmonale Endpunkte	41
3.6. Methodenkritik	41
3.7. Statistische Analyse	42
4. Ergebnisse	43
4.1. Patientencharakterisierung	43
4.2. Medikamentenverteilung	49
4.3. Der (kombinierte) primäre kardiovaskuläre Endpunkt	52
4.4. Verteilung der Beta-Blocker-Einnahme in den Subgruppen	55
4.5. Die sekundären kardialen Zielparameter	56
4.5.1. Die sekundären kardialen Zielparameter zu Studienbeginn	57
4.5.2. Die sekundären kardialen Zielparameter im Studienverlauf	60
4.6. Die pulmonalen Zielparameter	64
4.6.1. Die pulmonalen Zielparameter zu Studienbeginn	64
4.6.2. Die pulmonalen Zielparameter im Studienverlauf	68
5. Diskussion	74
5.1. Allgemein	74
5.2. Kardiovaskuläre Endpunkte	78
5.2.1. Der (kombinierte) primäre kardiovaskuläre Endpunkt	78
5.2.2. Die sekundären kardialen Zielparameter	79
5.3. Die pulmonalen Zielparameter	83
5.4. Medikamentöse Therapie	89
5.4.1. Antihypertensive/ kardiale Therapie	89
5.4.2. Therapie der COPD	91
5.5. Stärken und Schwächen	92
6. Literaturverzeichnis	95

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

Lebenslauf

Publikationsliste

Danksagung

Einleitung: Die COPD ist eine Erkrankung mit steigender Prävalenz und hohen Komorbiditäten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Es wird dabei bis heute widersprüchlich diskutiert, ob beta-1-selektive Blocker in der Indikation KHK oder Hypertonie unter kardiovaskulärer und pulmonaler Hinsicht ein erhöhtes Risiko bei COPD-Patienten darstellen oder die Morbidität und Mortalität signifikant beeinflussen. Ziel der Arbeit war es anhand von kardiologischen und pulmonalen Parametern zu überprüfen, ob Beta-Blocker auch bei COPD-Patienten sicher angewandt werden können.

Methodik: Es wurden 215 COPD-Patienten in eine retrospektive, unizentrische Langzeitstudie über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 84,3 Monaten eingeschlossen. Davon hatten 108 Patienten eine Hypertonie- und 107 Patienten eine begleitende koronare Herzerkrankung (KHK). 104 Patienten standen unter Beta-Blockade und 111 Patienten hatten keinen Beta-Blocker erhalten (Kontrollgruppe). Zielparameter waren die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, sowie kardiologische (linke Vorhofgröße, Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Hypertrophie, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, diastolische Dysfunktion, systolische und diastolische Blutdruckwerte, Herzfrequenz) und pulmologische (ermittelt durch eine Spirometrie, Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse) Surrogatparameter sowie der pulmologische Endpunkt Sauerstofflangzeittherapie.

Ergebnisse: 25% aller Patienten erlitten im angegebenen Zeitraum ein Ereignis aus dem Spektrum des kombinierten primären Endpunktes (akuter Myokardinfarkt, Revaskularisation, TIA/ Apoplex, Tod) – 25,2% ohne und 25% mit Beta-Blockade ($p = 0,999$). Die Gesamtmortalität betrug 8,4% ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. 20,2% der Patienten mit Beta-Blockade entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Vorhofflimmern im Gegensatz zu 15,3% ohne Beta-Blocker-Therapie (n.s.). Tendenziell war die Zunahme der LVH in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blockade am größten (+0,80 mm) und die Zunahme des Durchmessers des linken Vorhofes in der Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blockade am größten (+4,77 mm). Insgesamt verbesserten sich die Ejektionsfraktionen von allen Patienten im Studienverlauf – bei Hypertonikern signifikant stärker als bei KHK-Patienten.

Bei 50,7% der Patienten lag eine COPD im Stadium II nach GOLD (Update 2011) vor. KHK-Patienten ohne Beta-Blockade zeigten die größte Verschlechterung des FEV1 um 35ml/Jahr; Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blockade und KHK-Patienten mit Beta-Blockade die geringste Verschlechterung des FEV1 (jeweils 12ml/Jahr), wobei diese Veränderungen nur in der KHK-Subgruppe signifikant waren. Die Ausgangswerte des Atemwegswiderstandes (R_{tot}) lagen in allen Gruppen über den Werten einer gesunden Vergleichsgruppe ($>0,30 \text{ kPa*s/l}$). Im Studienverlauf verbesserten sich die Werte des R_{tot} in allen Patienten- und Schweregradgruppen – unabhängig

von einer Beta-Blocker-Therapie. In der Blutgasanalyse zeigten Patienten ohne Beta-Blockade eine tendenziell stärkere Verschlechterung des pO₂ und des pCO₂ – jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe mit Beta-Blocker-Therapie. Die anderen untersuchten pulmonalen Surrogatparameter (FEV₁/VC, ITGV, RV/TLC) sowie der pulmonale Endpunkt „Sauerstofflangzeittherapie“ zeigten keine signifikante Beeinflussung unter Beta-Blockade.

Schlussfolgerung: Über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren führten beta-1-selektive Blocker bei COPD-Patienten mit Hypertonie oder KHK zu keinen signifikanten Veränderungen kardiovaskulärer oder pulmologischer Endpunkt- und Surrogatparameter, so dass in Einklang mit der aktuellen Studienlage eine Beta-Blockade bei diesem Patientengut zumindest nicht schadet und dabei unter individuellen differentialtherapeutischen Kriterien möglich und sinnvoll erscheint.

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a medical condition with a rising prevalence and co-morbidity with cardio-vascular disease. Up to this date it has been controversially discussed whether cardio-selective beta-blockers constitute a higher risk for COPD-patients concerning cardio-vascular and pulmonary parameters or negatively influence the morbidity and mortality. Based on cardiac and pulmonary parameters it was the main objective of this study to test whether beta-blockers can safely be used in COPD-patients.

Methods: In total 215 COPD-patients were included in a retrospective, single-center long-term study over a mean observational period of 84.3 months. Of those 215 patients 108 patients also suffered from arterial hypertension, and 107 patients from coronary heart disease (CHD). 104 patients received a beta-blocker, and 111 patients did not receive a beta-blocker (control group). The objective was to test effects on morbidity and mortality, cardiac parameters (ejection fraction, left ventricular hypertrophy, size of left atrium, diastolic dysfunction, new atrial fibrillation, blood pressure and heart rate), and pulmonary parameters (necessity of a long-term oxygen therapy as a primary endpoint and secondary pulmonary endpoints determined by spirometry, body plethysmography and blood gas analysis).

Results: 25% of all patients reached a primary combined cardio-vascular endpoint during the observation period (acute myocardial infarction, revascularization therapy, cerebral vascular event, or death); 25.2% without beta-blockade and 25% with beta-blockade ($p=0.999$). All-cause mortality averaged at 8.4% with no significant difference in the sub-group analysis. 20.2% of the patients under beta-blocker therapy developed a new atrial fibrillation vs. 15.3% without beta-blocker therapy (non-significant). By tendency, left ventricular hypertrophy progressed the most among patients with arterial hypertension and no beta-blocker therapy (+0.80 mm); the left atrium increased in size the most among patients with arterial hypertension with beta-blocker therapy (+4.77 mm). The ejection fraction improved in all patients during the study period and in patients with lone arterial hypertension significantly more than in patients with CHD.

CHD patients without beta-blocker therapy showed the highest dropping in their forced expiratory volume in one second (FEV₁, -35 ml/year) as opposed to CHD patients with beta-blocker therapy and patients with arterial hypertension without beta-blocker therapy (-12 ml/year, $p=0.048$). The initial values for the airways resistance (R_{tot}) was above average for all patient groups (>0.30 kPa*s/l); during the course of the study all patients independent of beta-blocker therapy improved. Patients without a beta-blocker therapy showed a greater worsening of their pO₂- and pCO₂-values than patients with beta-blocker therapy in blood gas analysis (non-significant). All the other pulmonary parameters (Tiffeneau Index – FEV₁/VC, intra thoracic gas volume – ITGV, and residual volume/ total lung capacity – RV/TLC) and the

primary endpoint (long-term oxygen therapy) showed no significant influence under beta-blocker therapy.

Conclusion: Cardio-selective beta-blockers showed no significant influence in COPD-patients with concomitant arterial hypertension or CHD concerning cardio-vascular and pulmonary parameters over an observational period of seven years. In accordance with current studies beta-blocker therapy does not seem harmful but rather useful regarding certain individual therapeutic criteria.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

1.1.1. KHK

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen (1). In der Regel verläuft die Erkrankung zunächst über viele Jahre asymptomatisch. Je ausgedehnter die Stenosen jedoch werden, desto größer wird das Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard. Es resultiert eine Ischämie, die sich klinisch als Angina pectoris äußert. Weitere Manifestationen der KHK sind das akute Koronarsyndrom bzw. akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, die stumme Myokardischämie sowie die chronische Herzinsuffizienz. Die KHK und ihre Folgen Angina pectoris und Herzinfarkt stellen weltweit ein enormes Gesundheitsproblem dar (2). Die KHK ist europaweit die führende Todesursache bei Männern über 45 Jahren und bei Frauen über 65 Jahren. Weltweit fordert sie jährlich mehr als sieben Millionen Opfer. Voraussichtlich wird diese Rate bis zum Jahr 2020 auf über elf Millionen Fälle jährlich ansteigen. Die chronisch-ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt führen die Todesursachenstatistik in Deutschland (2003) mit 10,9 % und 7,5 % der registrierten Todesfälle an (3), d.h. dass jeden Tag 600 Menschen in Deutschland einen Herzinfarkt erleiden und dass jeder zweite Betroffene nach einem Jahr nicht mehr am Leben ist (1). Die klinischen Komplikationen der KHK sind eine Hauptursache steigender Gesundheitskosten weltweit (3).

An der Entstehung der KHK sind folgende beeinflussbare Risikofaktoren beteiligt: Rauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipoproteinämie sowie psychosoziale Belastungen (1). Neuerdings wird auch die COPD zu den vermeidbaren Risikofaktoren gezählt. Des Weiteren gibt es auch nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Zu diesen gehören das höhere Alter, das männliche Geschlecht sowie die familiäre Belastung. 70-80 Prozent aller kardiovaskulären Krankheiten könnten allein durch Lebensstiländerungen verhindert werden. Deshalb stehen folgende Maßnahmen bei der Therapie an erster Stelle: Rauchstopp, gesunde Ernährung (< 300mg Cholesterin/ Tag), Reduktion von Übergewicht (Ziel-BMI < 27kg/qm), körperliche Aktivität, antihypertensive Therapie (ohne weitere, begleitende Risikofaktoren <140/90mmHg), optimale Diabetes-Einstellung sowie psychosoziale Maßnahmen (1).

Bei der medikamentösen Therapie der KHK stehen folgende Substanzklassen zur Verfügung (Evidenzgrad A): Thrombozytenaggregationshemmer, Beta-Blocker, Nitrate, Calcium-Kanal-Blocker, ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker sowie Lipidsenker (1).

Als Therapie der Wahl bei Patienten mit transmuralem Myokardinfarkt, beim akuten Koronarsyndrom mit Troponinanstieg, EKG-Veränderungen oder klinischen Komplikationen sind neben der medikamentösen Therapie die interventionellen Maßnahmen zu nennen (1). Zu diesen gehören die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) sowie die Bypass-Chirurgie. Auch bei stabiler Angina pectoris ist eine PTCA unter Umständen indiziert, wenn trotz adäquater medikamentöser Therapie relevante Angina-pectoris-Beschwerden auftreten.

1.1.2. Arterielle Hypertonie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in Deutschland bei ca. 40 Prozent; das entspricht etwa 30 Millionen Bundesbürgern (4). Bis zur Menopause erkranken Frauen deutlich seltener an einer Hypertonie - danach jedoch häufiger als Männer (5). Ab dem 65. Lebensjahr weisen beide Geschlechter etwa identische Hypertonieprävalenzen auf. Die Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen ist umso größer, je höher der arterielle Blutdruck ist (4). Eine Blutdrucksenkung bzw. -normalisierung steigert somit die Lebenserwartung. Der Zielblutdruck sollte bei Werten $<140/90$ mmHg liegen; bei Diabetikern und Niereninsuffizienten sogar $<130/80$ mmHg. Bei Patienten mit chronischer Nephropathie und Makroproteinurie (> 1 g/d) sollte der Blutdruck noch strenger eingestellt sein – nämlich auf $<125/75$ mmHg. Auch die arterielle Hypertonie weist vermeidbare Risikofaktoren auf: Diabetes mellitus, Rauchen, abdominelle Adipositas, Bewegungsmangel, erhöhter Kochsalzkonsum, erhöhter chronischer Alkoholkonsum sowie Alkoholabusus (> 30 g/ Tag bei Männern, > 20 g/ Tag bei Frauen) und chronischer Dysstress (5). Aus einem chronisch erhöhten Blutdruck können folgende Endorganschäden resultieren: Linksherzhypertrophie, Mikroalbuminurie, Kreatininanstieg, erhöhte Intima-Media-Dicke sowie der sonographische Nachweis von Plaques. Als Komplikationen können auftreten: KHK, akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, Apoplex, fortschreitende Niereninsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Retinopathie. Erstaunlicherweise wird jedoch überhaupt nur die Hälfte aller Hypertoniker identifiziert, davon ist die Hälfte behandelt und davon wiederum nur die Hälfte normalisiert (5).

Die häufigste Hypertonieform im Alter ist die systolische Hypertonie (5). Eine systolische Blutdrucksenkung um 4mmHg und diastolisch um 3mmHg senkt das relative Risiko für eine KHK um 15% und für eine Herzinsuffizienz um 16% (6).

Für Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten und AT1-Blocker wurden in zahlreichen Studien eine therapeutisch induzierte Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie eine generelle Prognoseverbesserung nachgewiesen (5). In

Deutschland werden die fünf Substanzklassen in Übereinstimmung mit den Leitlinien der Internationalen Hypertoniegesellschaft (ISH) gleichberechtigt empfohlen, da sie alle eine Reduktion der kardiovasulären Morbidität und Mortalität (Evidenzgrad A) in Interventionsstudien gezeigt haben. Unter Berücksichtigung des Risikoprofils des Patienten ist eine individuelle Therapiestrategie zu erstellen (5). Beta-Blocker gelten allgemein als Mittel der ersten Wahl zur Blutdruckeinstellung bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz sowie in der Kombinationsbehandlung schwerer Hypertonieformen (9). Bei älteren Hypertonikern ohne KHK zeigte eine Metaanalyse keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Beta-Blocker-Therapie (9, 104). Der Einsatz des Beta-Blockers ist außerdem bei übergewichtigen Hypertonikern mit metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus problematisch, da sich die Insulinresistenz verschlechtert und damit die viszerale Adipositas zunimmt und sich zusätzlich das vaskuläre Remodeling nicht verbessert (5). Einer aktuellen Metaanalyse von Lindholm mit mehr als 100.000 Patienten zufolge ist unter Beta-Blockern das Apoplexrisiko um 16% und die Gesamtmortalität um 3% höher als mit vergleichbaren Antihypertensiva (112).

1.1.3. COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die COPD ist eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter, nach Gabe von Bronchodilatoren und/ oder Glucocorticoiden nicht vollständig reversibler Obstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/ oder eines Lungenemphysems (62). Die Atemwegsobstruktion ist typischerweise progredient. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel oder Gase ausgelöst und in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird. Die COPD betrifft nicht nur die Lunge, sondern hat auch signifikante extrapulmonale Effekte, die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können. Besonders die schwere COPD-Erkrankung kann zu der Entwicklung eines Cor pulmonale führen sowie zu einer Reduktion der linksventrikulären Füllung, des Schlagvolumens und der Auswurfleistung (67).

Der Zusammenhang zwischen der COPD und kardiovaskulären Erkrankungen wird schon lange vermutet (70-74). Schätzungen zufolge leiden in Deutschland etwa zwei Millionen Menschen an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und parallel dazu an einer kardiovaskulären Erkrankung. Über 5% der erwachsenen Bevölkerung leiden an einer COPD weltweit mit steigender Tendenz (7). 25-39% der Patienten mit leichter COPD sterben an den Folgen der kardiovaskulären Komponente (8). Die COPD wird voraussichtlich im Jahr 2020

weltweit die dritthäufigste Todesursache darstellen (9, 84). Nach einer Exacerbation überleben nicht einmal 50% der Patienten die nächsten drei Jahre (7, 93). Bei milder bis moderater COPD werden Patienten dreimal häufiger aus kardiovaskulären Gründen als aus pneumologischen Gründen ins Krankenhaus eingeliefert (89). Die Prävalenz der obstruktiven Lungenerkrankungen mit zusätzlichem Bluthochdruck betrug 1994 in den USA 7,4% (10). 18,7% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt weisen begleitend eine bedeutsame COPD auf (11). Jeder zweite COPD-Patient ist von einer Komorbidität betroffen, besonders Patienten mit schwerer COPD (GOLD III oder IV) haben ein stark erhöhtes Risiko, eine Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen oder einen Diabetes mellitus zu entwickeln (12). So ist im Vergleich zu Personen mit normaler Lungenfunktion das Risiko für eine arterielle Hypertonie um 60% höher und kardiovaskuläre Erkrankungen treten 2,5mal so häufig auf (12, 72, 103). Viele Patienten versterben letztendlich nicht an ihrem Lungenleiden, sondern an ihrer kardiovaskulären Begleiterkrankung (13, 46, 60). Das kardiale Risiko steigt signifikant an, wenn ein erniedrigter FEV1-Wert (Einsekundenkapazität, forced expiratory volume in one second) vorliegt (61). Jeder Abfall des FEV1 um 10% trägt zu einer Steigerung der Mortalität um 14% bei sowie zu einer Steigerung der kardiovaskulären Mortalität um 28% (7). Auch bei Nicht-Rauchern ist ein schlechter FEV1-Wert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden (90).

Die COPD ist charakterisiert durch eine chronische Inflammation der Atemwege und des Lungenparenchyms, welche hauptsächlich durch das Zigarettenrauchen hervorgerufen wird (14). Zusätzlich zum Risikofaktor Rauchen, welcher auch einen Hauptrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, stellt die COPD einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von Arteriosklerose dar (15). Bei COPD-Patienten konnte man eine höhere Steifigkeit der Gefäße feststellen als bei Lungengesunden (91). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Lungenfunktion ein besserer Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität ist als z.B. die Ermittlung des Serumcholesterins (15). Dies scheint auch mit einer chronischen systemischen Inflammation zusammenzuhängen. In diesem Zusammenhang steht auch, dass das FEV1 als unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität gilt (13). Neben dem Rauchen dürfte die von der Pulmonalerkrankung entfachte systemische Entzündung einen wesentlichen Anteil an der kardiovaskulären Komorbidität haben – u.a. durch die verstärkte Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen, proinflammatorischen Zytokinen und zellulären Komponenten des Immunsystems.

COPD-Patienten weisen außerdem häufiger hämodynamische Abnormalitäten sowie eine chronische Hypoxämie auf (91). Diese Faktoren könnten auch erklären, warum COPD-Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankungen haben. Auch die Re-

striktion in der Lungenfunktion scheint assoziiert zu sein mit dem Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen (103).

1.2. Wirkmechanismen der Beta-Blocker

1.2.1. Physiologie des adrenergen Systems und der Beta-Rezeptoren

Beta-Rezeptoren sind zellmembranständige Bindungsstellen endogener Katecholamine und nahezu auf allen Körperzellen vorhanden (16). Sie stellen keine fixe Größe dar, sondern unterliegen einer Regulation – durch z.B. Katecholamine und Beta-Blocker. So kann durch eine dauerhafte adrenerge Stimulation die Rezeptorfunktion abnehmen (Rezeptor-Down-Regulation).

Das adrenerge System ist wahrscheinlich das wichtigste hormonelle Regulationsinstrument des Körpers, sich auf Belastungen körperlicher, aber auch psychischer Art schnell und effizient einzustellen (113). Eine Überfunktion dieses Systems scheint die Grundlage von kardiovaskulären Erkrankungen sowie der arteriellen Hypertonie zu sein. Neben erhöhten zirkulierenden Katecholaminen kommt es auch verstärkt zu einer lokalen Noradrenalinfreisetzung. Noradrenalin wird in den Varikositäten der sympathischen Nerven gespeichert und bei Stimulation freigesetzt. Ein Teil bindet an spezifische Rezeptoren von Effektorzellen (z.B. glatte Muskelzellen), ein Großteil wird wieder in die Varikositäten aufgenommen. Ein geringer Teil diffundiert dabei in den Extrazellulärraum ab und kann dann im Plasma gemessen werden.

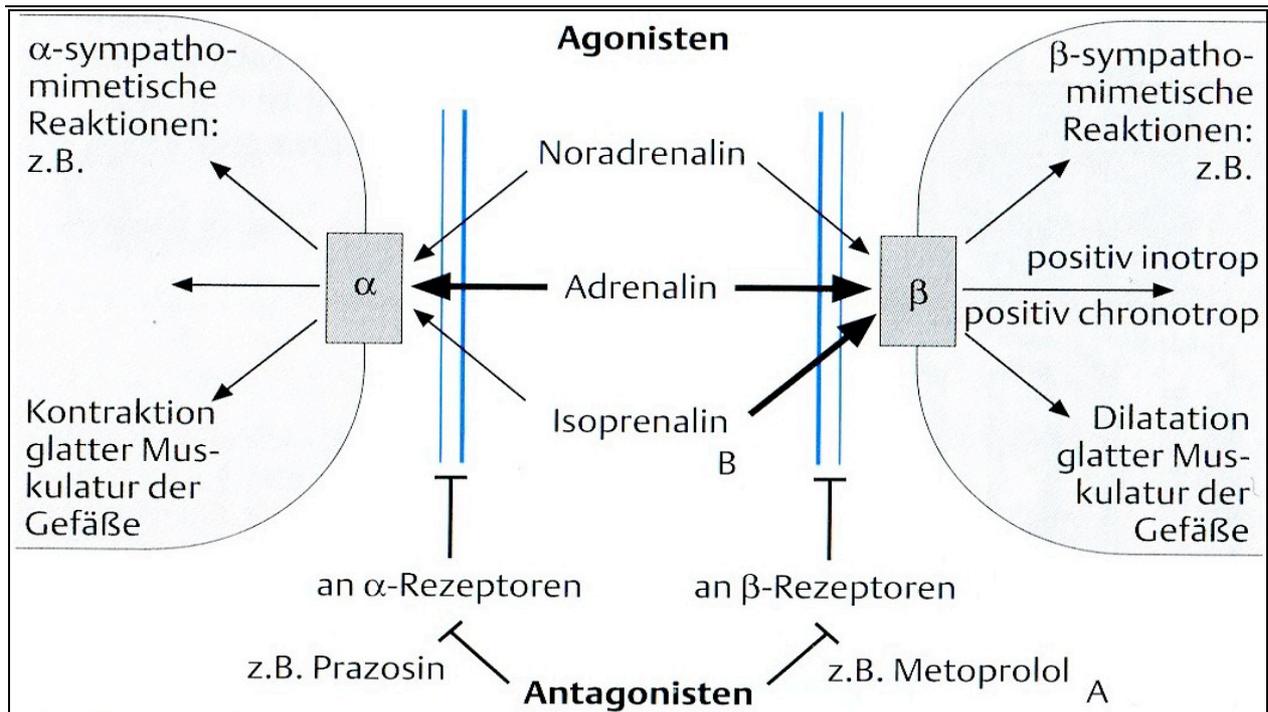
Die Katecholamine vermitteln ihre Wirkung auf den Kreislauf (Inotropie, Chronotropie, Bathmotropie, periphere Widerstandserhöhung), aber auch auf den Stoffwechsel (Lipolyse) (113). Je nach Funktion, vor allem aber Spezifität, werden die adrenergen Rezeptoren in Alpha- und Beta-Rezeptoren unterschieden. Bei beiden Rezeptoren gibt es zwei Untertypen, weitere Varianten sind nach heutiger Kenntnis klinisch nicht relevant. So gibt es einen Beta-Rezeptor Typ 3 im Fettgewebe, Pankreas und im Darm, der in Zusammenhang mit Übergewicht gebracht wird, aber noch nicht gut untersucht ist. Beta-3-Rezeptoren weisen nur eine schwache Affinität zu klassischen beta-adrenergen Antagonisten auf (114).

Abbildung (Abb.) 1 beta-1- und beta-2-adrenerge Rezeptoren in humanen Geweben (114)

Humanes Gewebe	β_1 -Rezeptor [%]	β_2 -Rezeptor [%]
Herz		
linker Vorhof	63	37
rechter Vorhof	50	50
linke Kammer	86	14
rechte Kammer	65	35
Uterus		
(postmenopausal)	0	100
(Mitte der Follikelphase)	15	85
(Mitte der Lutealphase)	0	100
Plazenta	66	33
Fettgewebe	70	30
Frontaler Kortex des Gehirns	33	66
Lunge	30	70
Lymphozyten	0	100
glatte Muskulatur der Luftröhre	0	100
Hypophyse	0	100
epidermale Keratinozyten	0	100

Alpha-Rezeptoren vermitteln vorwiegend vaskuläre und metabolische Katecholamineffekte, Beta-Rezeptoren vorwiegend kardiale, aber auch vaskuläre und bronchiale Effekte. In Abb.2 sind die wichtigsten Wirkweisen der Agonisten und Antagonisten zusammengefasst:

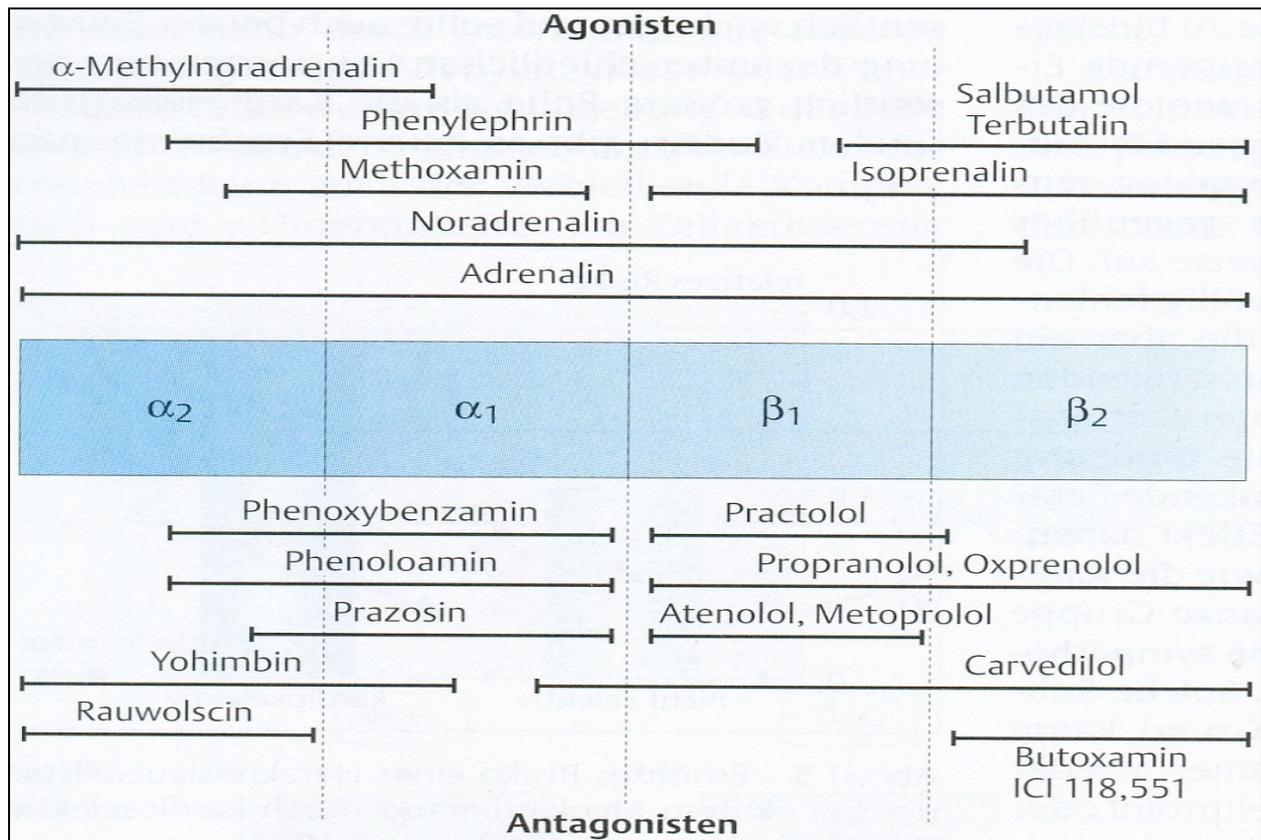
Abb. 2 Prinzipien der adrenergen Wirkung (113)



Beta-Rezeptoren haben neben den positiv inotropen, chronotropen und bathmotropen Effekten am Herzen auch noch eine vasodilatierende Wirkung an den Gefäßwänden, also eine kreislaufdepressorische Wirkung (113).

Der Agonist ist ein körpereigenes Katecholamin, das am Rezeptor bindet und die katecholamintypischen Wirkungen entfaltet (113). Ein Antagonist, also ein Beta-Rezeptoren-Blocker (kurz: Beta-Blocker), ist ein katecholaminähnliche Substanz, die den Rezeptor nicht aktiviert. Der Rezeptor ist dann aber schon besetzt, so dass die körpereigenen Katecholamine nicht mehr binden können.

Abb. 3 Agonisten/ Antagonisten und ihre Wirkorte (113)



1.2.2. Beta-Blocker

1.2.2.1. Allgemeiner Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus der Beta-Blocker beruht darauf, die Bindung der Katecholamine an Beta-Rezeptoren zu hemmen (17). Dabei wird die Funktion des sympathischen Nervensystems in allen Organen, die mit Beta-Rezeptoren ausgestattet sind, gehemmt – vor allem Herz, Nieren und glatte Muskulatur von Gefäßen und Bronchien (16). Bei Patienten mit Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma bronchiale und einer zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankung kann eine Beta-Blocker-Therapie unerwünschte pulmonale Effekte hervorrufen. Diese

Effekte können sein: Reduktion der mukoziliären Clearance, Bronchokonstriktion und Mediatorfreisetzung aus Mastzellen durch die Blockade der Beta-2-Rezeptoren (10).

Beta-Blocker haben verschiedene positive Einflüsse auf Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen; sie senken die Mortalität nach einem Herzinfarkt, die perioperative Mortalität, die Mortalität der Herzinsuffizienz, die Mortalität der Folgen von erhöhtem Blutdruck und verbessern die Symptome und Ausdauerleistung bei stabiler Angina pectoris und bei Arrhythmien (18). Weitere Indikationen für Beta-Blocker sind außerdem die linksventrikuläre systolische Dysfunktion und die Thyreotoxikose (24).

Die einzelnen Beta-Blocker entfalten prinzipiell ähnliche Wirkungen, sie unterscheiden sich jedoch in einigen pharmakodynamischen und pharmakologischen Eigenschaften (17). Sie werden klassischerweise in (beta-1)-selektive und nicht-selektive Beta-Blocker eingeteilt (9). Weiterhin kann man zwischen intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA), Lipophilie, Wirklänge und zusätzlichen Eigenschaften wie Alpha-Blockade oder NO-Synthetase-Aktivierung unterscheiden (19). Nebivolol (NO-Synthetase) und Carvedilol (Alpha-Blockade) sind Beta-Blocker der dritten Generation und besitzen eine vasodilatierende Wirkung (16).

Abb. 4 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterschiede von Beta-Blockern (113)

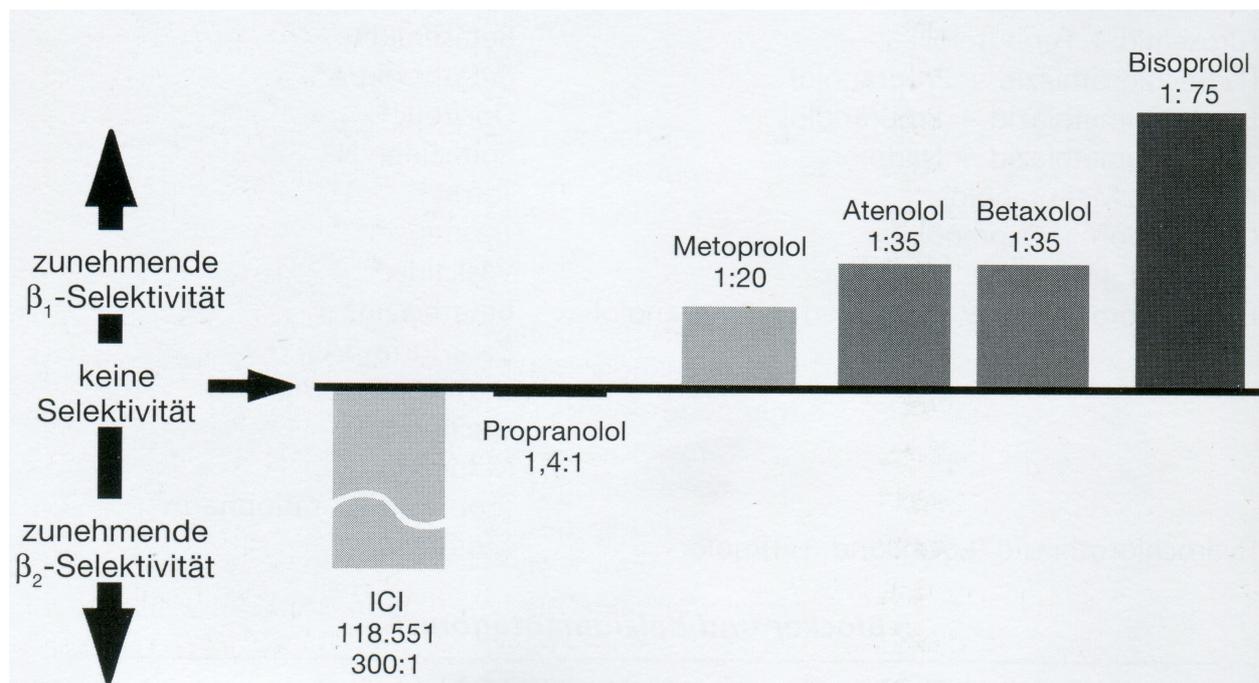
	β-Rezeptor-Selektivität		Vasodilatation	intrinsisch-sympathomimetische Aktivität	Elimination	Lipidlöslichkeit
	β ₁	β ₂				
Atenolol	x				renal	±
Betaxolol	x				hepatisch/renal	++
Bisoprolol	x				hepatisch/renal	++
Carvedilol	x	x	x		hepatisch	+++
Celiprolol	x		x	+	renal	+
Esmolol	x				Esterasen der Erythrozyten	+
Metoprolol	x				hepatisch	++
Nebivolol	x		x		hepatisch	+
Oxprenolol	x	x		++	hepatisch	++
Pindolol	x	x		+++	renal/hepatisch	+
Sotalol	x	x			renal	±

Das Herz und die Nieren enthalten vor allem Beta-1, Gefäße und Bronchien dagegen überwiegend Beta-2-Rezeptoren. Am Herzen führt eine Beta-1-Stimulation zu positiv inotropen und positiv chronotropen Wirkungen - eine Beta-2-Stimulation an Gefäßen und Bronchien zu Vasodilatation und Bronchialerweiterung (20). Die Selektivität für Beta-1-Rezeptoren wird auch als Kardioselektivität bezeichnet (16). Aufgrund des überwiegenden Vorkommens dieser

Rezeptoren am Herzen wurden diese Substanzen daher als kardioselektiv bezeichnet (113). Die Kardioselektivität ist jedoch nur relativ und nicht absolut, d.h. sie geht bei höherer Dosierung verloren (115). Trotz dieser Einschränkung ist die Kardioselektivität im Hinblick auf die meisten Indikationen wünschenswert, da zumindest ein Teil der Nebenwirkungen nicht-selektiver Beta-Blocker mit solchen Präparaten vermieden werden kann: Bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz oder manifestem Diabetes mellitus sind beta-1-selektive Antagonisten den nicht-selektiv wirksamen Blockern grundsätzlich vorzuziehen (115). Auch hat sich gezeigt, dass die beta-1-selektiven Blocker das Lipidmuster weniger stark verändern.

Beta-2-Adrenorezeptoren sind in den Atemwegen und Alveolen des Menschen weit verbreitet. Diese befinden sich hauptsächlich auf den glatten Muskelzellen des Respirationstraktes. Nur 10-30% der Rezeptoren sind beta-1-selektiv. Diese lassen sich vorwiegend auf den Drüsen und in den Alveolarwänden finden (19). Der Wirkmechanismus der Beta-Blocker basiert auf der kompetitiven Hemmung dieser Rezeptoren. Die Selektivität spielt dabei eine große Rolle, wenn es um das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente geht. Selektive Beta-Blocker zeigen daher in üblichen Dosierungen weniger unerwünschte Nebenwirkungen als nicht-selektive Beta-Blocker. Jedoch lassen sich auch bei den beta-1-selektiven Beta-Blockern diese nicht vollkommen ausschließen.

Abb. 5 Verhältnis der Beta-1-/Beta-2-Rezeptoren-Affinität für ausgewählte Beta-Rezeptoren (44)



Der kardioselektive Beta-Blocker Metoprolol hat z.B. eine >20fach höhere Affinität an den Beta-1-Rezeptoren als an den Beta-2-Rezeptoren (18). Es besteht eine monoexponentielle Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von Metoprolol und der beta-1-blockierenden Wirkung (114). Wenn die Plasmakonzentration von Metoprolol den üblichen Wirkspiegel um mehr als 20% übersteigt, kann es zu beta-2-blockierenden Effekten kommen. Demnach kann angenommen werden, dass das therapeutische Fenster für die Beta-1-Hemmung im Bereich von 30-80% der Beta-1-Blockade über dem gesamten 24-h-Intervall liegt. Es spielt auch eine Rolle, um welche Darreichungsform es sich handelt – Metoprololpräparate mit sofortiger Freisetzung zeigen eine beträchtliche Schwankung der Plasmakonzentration im Verlauf des Dosierungsintervalls, die auch in Veränderungen der beta-1-blockierenden Wirkung zum Ausdruck kommt. Bei einmaliger Einnahme einer 100mg Metoprololtablette kommt es mit sofortiger Freisetzung zu maximalen Plasmakonzentrationen in einem Bereich, der auch mit der Auslösung von beta-2-blockierenden Wirkungen verbunden ist. Bei verzögerter Freisetzung (Formulierung CR/Zok) werden die beta-1-blockierenden Wirkungen während des gesamten Dosierungsintervalls über 24 Stunden konstant gehalten. Somit bewirken diese Darreichungsformen während des gesamten 24-h-Intervalls eine therapeutische Beta-1-Blockade, ohne signifikante beta-2-blockierende Eigenschaften zu entwickeln, d.h. die Beta-1-Selektivität ist auch bei höheren Dosen erhalten.

1.2.2.2. Nebenwirkungen von Beta-Blockern

Die Nebenwirkungshäufigkeit hängt, abgesehen von der individuellen Disposition, vom Grad der Selektivität, der Lipophilie und der Dosierung ab (9, 16). Typische Nebenwirkungen sind daher: Bradykardie, Hypotonie, verlangsamte AV-Überleitung, Claudicatio intermittens sowie Potenzstörungen. Nicht-selektive Beta-Blocker können außerdem folgende Nebenwirkungen provozieren: Bronchokonstriktion (s.o.), Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage sowie periphere Vasokonstriktion und das Raynaud-Phänomen. Zentralnervöse Nebenwirkungen (s. Abb. 6) scheinen bei lipophilen Beta-Blockern am stärksten ausgeprägt zu sein. Im Folgenden soll auf das Nebenwirkungsspektrum näher eingegangen werden.

Abb. 6 Nebenwirkungsspektrum von Beta-Blockern (5)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Leistungsabfall, Schwäche2. Kältegefühl in den Extremitäten, Verstärkung von peripheren Durchblutungsstörungen3. Bradykardien, AV-Überleitungsstörungen4. Obstruktive Ventilationsstörungen |
|---|

5. Auslösung oder Verschlechterung einer Psoriasis
6. Gewichtszunahme
7. Unverwünschte Blutdrucksenkung
8. Erhöhung der Diabetes-Typ-2-Inzidenz bei Verschlechterung einer Hypoglykämieeignung durch Verschleierung der Symptome
9. Zentralnervöse Störungen (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Schlafstörungen, (z.T. mit Alpträumen), Halluzinationen, depressive Verstimmungen)
10. Potenzstörungen
11. Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautreaktionen), Absetzen vor Desensibilisierung
12. Andere, sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

Müdigkeit und Leistungsinsuffizienz sowie die Verstärkung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sind die häufigsten Nebenwirkungen (5). Die Symptome sind wesentlich häufiger bei nicht-selektiven Beta-Blockern als bei beta-1-selektiven Beta-Blockern. Bei Claudicatio-Symptomatik bieten sich daher vasodilatierende Beta-Blocker an wie Nebivolol oder Carvedilol.

Eine negativ-chronotrope Wirkung ist ein erwünschter pharmakologischer Effekt (5). Je stärker hierbei die Herzfrequenzsenkung ist desto häufiger treten Symptome wie Schwindel auf. Selten kann es auch zur Ausbildung eines AV-Blocks kommen. Des Weiteren können Beta-Blocker zu Hypotonien führen – besonders bei älteren Patienten oder nach Herzinfarkt.

Zu den metabolischen Nebenwirkungen der Beta-Blockade gehören u.a. das Absinken des HDL-Spiegels im Serum, einen Anstieg der Triglyceride sowie eine Verschlechterung der Glucosetoleranz und einer Maskierung von Hypoglykämiesymptomen bei Diabetikern (5). Unter Langzeit-Beta-Blockade wurde außerdem eine erhöhte Diabetesinzidenzrate beschrieben; der sekundärpräventive Effekt auf das kardiovaskuläre System scheint jedoch trotzdem zu überwiegen.

Beta-Blocker sollten nach einer Langzeittherapie nicht plötzlich abgesetzt werden aufgrund eines Rebound-Phänomens (5, 16). Dieses geht mit einer klinischen Überempfindlichkeit gegenüber endogenen Katecholaminen einher (16). Dies kann zu Blutdruckanstieg, Unruhe, Schwitzen, Tachykardien, Palpitationen bis hin zur Angina-pectoris-Symptomatik führen.

1.2.2.3. Pharmakologische Besonderheiten

Einige Beta-Blocker weisen zusätzlich eine ISA (alternativ: partielle agonistische Aktivität) auf. Diese Beta-Blocker haben weniger ausgeprägte Stoffwechselwirkungen und führen zu einer weniger ausgeprägten Bradykardie (20). Durch diese unzureichende Herzfrequenzsenkung

(kürzere Diastolendauer) können sie jedoch den myokardialen Sauerstoffverbrauch sogar anheben. Die herzfrequenzsteigernde Eigenwirkung ist nicht so stark wie die der reinen Agonisten (Noradrenalin, Adrenalin), hebt aber die herzfrequenzsenkende Wirkung des Antagonismus gegenüber körpereigenen Katecholaminen teilweise auf (21). Die Mortalitätsreduktion bei kardialen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt ist damit eingeschränkt (9). Daher gibt es praktisch heute keine Indikation mehr für Beta-Blocker mit ISA (20).

Die Bioverfügbarkeit variiert stark bei den verschiedenen Beta-Blockern (16). Dies liegt u.a. an der unterschiedlichen Lipophilie und an dem verschieden ausgeprägten First-Pass-Effekt. Lipophile Beta-Blocker werden in der Leber biotransformiert und können bei Leberfunktionsstörungen kumulieren. Des Weiteren weisen 8% der Bevölkerung einen genetischen Polymorphismus des Cytochrom-P450-Enzyms (CYP2D6) auf, wobei es bei Metoprolol und Carvedilol zur Akkumulation kommen kann. Hydrophile Substanzen werden unverändert renal ausgeschieden und müssen deshalb bei Nierenfunktionsstörungen in ihrer Dosierung angepasst werden. Hydrophile Substanzen werden außerdem schlechter aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert, unterliegen aber im Gegensatz zu den lipophilen Beta-Blockern keinem First-Pass-Effekt, d.h. sie werden beim ersten Passieren der Leber nicht metabolisiert (44). Atenolol ist ausgesprochen hydrophil, Betaxolol, Metoprolol und Bisoprolol sind schwach lipophil. Nebivolol und der nicht-selektive Beta-Blocker Propranolol sind stark lipophil mit einem ausgeprägten First-Pass-Effekt (ca. 70%) und einer deutlichen Anreicherung im Gehirn. Damit sind dann wiederum ausgeprägte zentralnervöse Effekte verbunden (z.B. Schlafstörungen, Halluzinationen).

Der Senkung der Herzfrequenz durch die Beta-Blocker kommt eine zentrale Rolle zu, wenn es um die Verlängerung der Lebenserwartung geht sowie um die Reduktion der subjektiven Beschwerden bei KHK-Patienten (z.B. Angina-pectoris-Anfälle) (16). Epidemiologische Studien konnten in der Vergangenheit nämlich zeigen, dass eine erhöhte Herzfrequenz mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod einhergeht (154). Folge der Herzfrequenzreduktion ist eine verlängerte Diastolendauer und somit eine verbesserte Koronarperfusion. Beta-Blocker senken außerdem noch den Blutdruck und die Kontraktionskraft des Myokards – all dies führt somit zu einem verminderten Sauerstoff- und Energieverbrauch. Für unselektive Beta-Blocker konnte in Studien allerdings nachgewiesen werden, dass der Koronarwiderstand zunimmt. Bei Verwendung üblicher Dosierungen mit beta-1-selektiven Beta-Blockern ist dies jedoch nicht zu erwarten.

Beta-Blocker besitzen auch antihypertensive Wirkmechanismen – unabhängig von ihrer Selektivität und ihrer ISA (16). Beta-Blocker senken die Rate kardialer Komplikationen in der

Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulär vorbelasteten Hypertoniepatienten. Bei sonst gesunden Patienten mit einer essentiellen Hypertonie ist der Nutzen einer Beta-Blocker-Therapie umstritten – hier müssen die positiven Effekte gegenüber dem Nebenwirkungsprofil sorgfältig abgewogen werden.

1.3. Allgemeiner Überblick der aktuellen Datenlage

Zum Thema ‚Beta-Blocker beim COPD-Patienten mit begleitender KHK oder Hypertonie‘ wurde eine Online Pubmed-Suche zwischen 1964 und 2012 durchgeführt. In den letzten beiden Jahrzehnten wurden viele, v.a. kleinere klinische Studien durchgeführt. Ein einheitlicher Konsens konnte bisher noch nicht gefunden werden, da multi-zentrische placebo-kontrollierte randomisierte doppelblinde Studien (RCTs) kaum durchführbar sind, da man einem herzkranken Patienten den Beta-Blocker eigentlich nicht vorenthalten darf (78-81). In der Vergangenheit wurden Fallbeispiele beschrieben, wo es zu Bronchospasmen unter der Beta-Blocker-Therapie während des Beobachtungszeitraumes gekommen ist (29-33). Hier wurden allerdings vorrangig unselektive Beta-Blocker eingesetzt.

Die COPD bzw. obstruktive Atemwegserkrankungen stellen heute keine absolute Kontraindikation gegen eine Beta-Blocker-Therapie mehr dar (52-58). Experten raten jedoch zu Vorsicht bei Patienten mit schweren Verlaufsformen der COPD (GOLD III/ IV sowie häufige Exacerbationen) sowie bei Patienten mit asthmatischer Komponente. Wenn bei diesen Patienten Alternativen bestehen, sollten diese alternativen Präparate (z.B. ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ) genutzt werden, z.B. bei der arteriellen Hypertonie, bei dem Glaukom und bei supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen (43).

Kardioselektive Beta-Blocker verbessern möglicherweise die Antwort auf Beta-2-Mimetika - bei unselektiven Beta-Blockern trifft dies nicht zu (9, 18, 36, 40, 47, 59, 86, 102, 106, 107, 110). Die Exacerbationsrate scheint durch den Beta-Blocker auch nicht aggraviert (59, 106, 107). Es wird vermutet, dass Beta-Blocker möglicherweise die Beta-Rezeptoren in der Lunge hochregulieren (106, 107, 110). Es gab jedoch auch Studien, die das Gegenteil zeigten – der Sauerstoffverbrauch wurde am Myokard durch (kurzwirksame) Beta-2-Mimetika erhöht und somit auch die Mortalität (besonders in Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion) (24, 75, 76, 87, 88, 96, 111).

Zurzeit sind u.a. folgende Beta-Blocker erhältlich: Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Esmolol (i.v.), Metoprolol, Sotalol (Kombination mit Kalium-Kanal-Blocker), Celiprolol, Carvedilol, Nebivolol und Talinolol (44). In der Praxis werden in Deutschland (auch aus

Kostengründen) überwiegend Metoprolol, Bisoprolol und Atenolol angewandt. Man fand auch heraus, dass kardioselektive Beta-Blocker keine kurzzeitige Reduktion der Lungenfunktion bei COPD-Patienten auslöste (45).

Die Beta-Blocker-Therapie sollte bei Lungenpatienten mit kardialen Nebenerkrankungen vorsichtig initiiert werden mit einschleichender Dosis (17, 47, 99, 100). In vielen Studien wird vorgeschlagen, mit einem kurzwirksamen Medikament zu beginnen, um herauszufinden, ob der Patient diese Wirkstoffgruppe überhaupt toleriert. Aber auch beta-1-selektive Substanzen müssen vorsichtig angewandt werden, da eine beta-2-blockierende Wirkung nicht vollkommen ausgeschlossen ist (wie z.B. bei hohen Dosen von Metoprolol). Es gibt jedoch auch Empfehlungen, dass Beta-Blocker bei COPD-Patienten vermieden werden sollten, da es häufiger zu Krankenhauseinweisungen kommen kann (105). Der Konsens scheint jedoch allgemein zu sein, dass Beta-Blocker den Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen nicht vorenthalten werden dürfen (24, 35, 64, 65, 68, 85, 86, 97, 99). Die derzeitigen ESC-Guidelines befürworten die Therapie mit Beta-Blockern bei COPD-Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (20, 78, 80, 81, 154).

1.4. Therapeutisches Dilemma

Obwohl Beta-Blocker zahlreiche positive kardiovaskuläre Wirkungen zeigen, sind Kliniker häufig noch zurückhaltend, wenn es darum geht, diese Medikamente Patienten zu verschreiben, die gleichzeitig eine COPD aufweisen (18). Diese Zurückhaltung basiert auf einigen Fallstudien, in denen akute Bronchospasmen auftraten, wobei dort meist hohe Dosen von unselektiven Beta-Blockern verabreicht worden (22, 29-33, s.o.).

Die kardiovaskuläre Komorbidität bei COPD-Patienten ist überdurchschnittlich hoch (9). Es ist jedoch festzustellen, dass obstruktive Lungenerkrankungen die häufigsten Ursachen sind, warum Beta-Blocker bei komorbiden Patienten (z.B. nach Myokardinfarkt) zurückgehalten werden (23). Erschwerend kommt hinzu, dass in den meisten klinischen Studien zu Beta-Blockern und kardiovaskulären Erkrankungen, gerade Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen ausgeschlossen worden sind (24).

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, in einer retrospektiven Analyse von 215 Patienten eines kardiologisch-pneumologischen Zentrums über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum

von 84,3 Monaten bzw. 7,03 Jahre mit einer longitudinalen Mindestbeobachtungszeit von 35 Monaten bzw. 2,9 Jahren (maximal 158 Monate bzw. 13,1 Jahre) unter Praxisbedingungen darzustellen, wie sich die Lungenfunktion (Bodyplethysmographie, Spirometrie, Blutgasanalyse) bei COPD-Patienten, die begleitend entweder an einer KHK oder einer Hypertonie leiden, unter Beta-Blocker-Therapie von den COPD-Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie unterscheidet. Trotz der in den vergangenen Jahren zahlreich veröffentlichten (kleineren) Studien und Expertenmeinungen ist die Beta-Blocker-Therapie beim o.g. Risikopatienten immer noch ein zentrales Thema der aktuellen Forschung, weil große prospektive RCTs nicht existieren.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- 1.) Haben Beta-Blocker Einfluss auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (akuter Myokardinfarkt, Revaskularisierung, Transitorische ischämische Attacke (TIA) bzw. Apoplex oder Tod)?
- 2.) Haben Beta-Blocker bei COPD-Patienten Einfluss auf kardiale Morbiditätsparameter (neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Veränderungen der Ejektionsfraktion, der Septum- bzw. Hinterwanddicke, Vorhofgröße, Blutdruck und Herzfrequenz)?
- 3.) Haben Beta-Blocker in der Langzeitapplikation einen relevanten Einfluss auf die pulmonalen Zielparameter (Sauerstofflangzeittherapie, Veränderungen des Atemwegswiderstandes, des intrathorakalen Gasvolumens, des Residualvolumens zur totalen Lungkapazität, der Blutgase, der Einsekundenkapazität und die Einsekundenkapazität im Verhältnis zur Vitalkapazität nach maximaler Inspiration (FEV1/VC) bzw. auch Tiffenau Index genannt)?

Bei den o.g. pulmonalen Parametern werden die Absolutwerte und als Angabe in Prozent des Sollwertes (bezogen auf die Körpergröße, das Geschlecht und das Alter) näher betrachtet.

3. Methoden

3.1. Studiendesign und Patientengut

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse, in der 31200 Patienten in der Datenbasis durchsucht wurden. Insgesamt 215 Patienten wurden aufgrund definierter Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen (s. Tab. 1).

Tab. 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
COPD	Asthma bronchiale

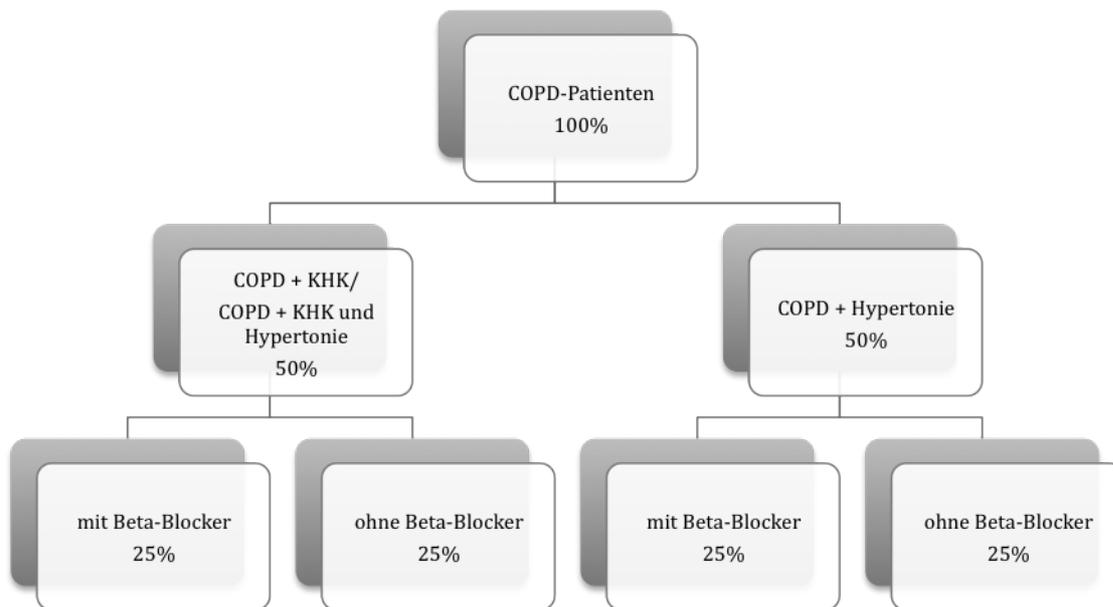
KHK/KHK und Hypertonie, Hypertonie	
KHK gesichert (auch in der Vergangenheit) durch Koronarangiographie, operative Revaskularisierung, Myokardszintigraphie	
Beta-Blocker ja/nein	
Zweimalige Konsultation im Beobachtungszeitraum	
Mindestbeobachtungszeit: 2,5 Jahre	
Alter bei Studienaufnahme: zwischen 40-75 Jahre alt	
Anfang- und Enduntersuchung: Echokardiographie, EKG, Blutdruckmessung, Bodyplethysmographie, Spirometrie, Blutgasanalyse (optional)	Fehlende Untersuchungen
	Drogen- und Alkoholabusus
	schwerwiegende konsumierende Erkrankungen/ Tumorleiden

Alle Patienten waren an einer COPD erkrankt und wiesen gleichzeitig auch eine KHK oder Hypertonie auf. Da fast alle KHK-Patienten auch unter einer arteriellen Hypertonie litten, fielen diejenigen Patienten, die beide Erkrankungen zeigten, automatisch in die KHK-Gruppe. Die Hälfte, also 107 Patienten fielen somit in die COPD- und KHK-Gruppe; die andere Hälfte mit 108 Patienten in die COPD- und Hypertonie-Gruppe. Die eine Hälfte der COPD- und KHK-Gruppe erhielten einen Beta-Blocker; die andere Hälfte dieser Gruppe nahm keinen Beta-Blocker ein. In der COPD- und Hypertonie-Gruppe erhielt wiederum die eine Hälfte keinen und die andere Hälfte einen Beta-Blocker. In die Beta-Blocker-Gruppe fielen nur diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung einen Beta-Blocker eingenommen hatten und für mindestens 75% des Beobachtungszeitraumes unter Beta-Blocker-Therapie standen.

Tab. 2 Verteilung der Studienteilnehmer (Hinweis: alle Patienten sind an einer COPD erkrankt)

Diagnose		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	KHK	107	49,8	49,8	49,8
	Hypertonie	108	50,2	50,2	100,0
	Gesamt	215	100,0	100,0	

Abb. 7 Studiendesign



3.2. Datenerhebung

Die Patientendaten wurden anonym in einer großen kardiologisch-pneumologischen Gemeinschaftspraxis erhoben. Das Patientengut beträgt dort ca. 3000 Neupatienten pro Jahr. Dadurch ist in dieser Praxis überdurchschnittlich häufig der Patient mit kardiovaskulären Erkrankungen und gleichzeitiger COPD anzutreffen.

Im ersten Arbeitsschritt wurde die komplette Datenbank der Praxis durchsucht (s.u. technische Voraussetzungen)– begonnen bei dem Patienten mit der Patientennummer „1“. Dabei wurde nach folgenden Schlagworten in den Diagnosen gesucht: „COPD“, „chronisch-obstruktive Lungenkrankheit“, „chronische Bronchitis mit Lungenemphysem“. Gleichzeitig musste aber auch mindestens einer der folgenden Begriffe enthalten sein: „KHK“, „koronare Herzkrankheit“, „koronare 1-Gefäßerkrankung“, „koronare 2-Gefäßerkrankung“, „koronare 3-Gefäßer-

krankung“, „ischämische Herzkrankheit“, „Z.n. Herzinfarkt“, „Z.n. akutem Myokardinfarkt“, „Z.n. Bypass-OP“, „Z.n. PTCA“, „Z.n. PTA“, „arterieller Hypertonus“, „arterielle Hypertonie“. In die KHK-Gruppe fielen aufgrunddessen nur Patienten mit einer gesicherten KHK (z.B. durch eine Revaskularisationstherapie, durch eine Koronarangiographie oder Bypass-Operation). Im zentralen Interesse stand hier die Frage welchen Einfluss der Beta-Blocker bei COPD und begleitender KHK und bei reiner arterieller Hypertonie ohne jegliche koronare Herzerkrankung im gesamten Untersuchungsintervall auf kardiovaskuläre Endpunkte und Surrogatparameter ausgeübt hat.

Im zweiten Arbeitsschritt wurden die Akten in Papierform im Praxisarchiv angefordert und die jeweiligen Befunde erhoben. Dabei wurden die Elektrokardiogramme, die Echokardiographien und die Lungenfunktionen ausgewertet. Handschriftliche Notizen zu den primären Endpunkten und zu den aktuellen Medikamentenverordnungen wurden ausgewertet und in eine Excel-Tabelle übertragen.

Ein Kriterium war auch die Zeitachse: Die Patienten stellten sich frühestens in der Praxis am 01.10.1994 vor und mussten dann mindestens 2,5 Jahre in Behandlung gewesen sein. 215 Patienten haben insgesamt alle Einschlusskriterien erfüllt. Die Daten wurden in einem Excel-Spreadsheet (Microsoft Office 2004 für Mac) dokumentiert.

3.2.1. Software

Die Gemeinschaftspraxis speichert und verwaltet ihre Daten mit der EVA-Software (EVA = Elektronische Verwaltete Arztpraxis) der Firma Abasoft. Jeder Patient besitzt dort eine „Elektronische Karteikarte“. Der Patient hat ein Stammdatenblatt, in dem Angaben über Wohnort, Geburtsdatum, Versicherung etc. zu finden sind. Über Kürzel können dann die jeweiligen Untersuchungsergebnisse aufgerufen werden – hier sind allerdings nur Werte gespeichert, keine Graphiken wie z.B. EKG-Streifen. Diese mussten in Papierform in der jeweiligen Patientenakte hinzugezogen werden. Die medizinische Dokumentation in EVA ist untergliedert in 38 verschiedene Textgruppen wie Anamnesen, Diagnosen, verschriebene Medikamente, Befunde (Laborparameter, Echokardiographie, Lungenfunktion, EKG) usw. Unter dem jeweiligen Datum und Kürzel wurden die Befunde dann entsprechend abgelegt. Auch Arztbriefe können dort problemlos zum jeweiligen Patienten angesehen und ausgedruckt werden.

3.3. Zielparameter

3.3.1. Allgemein

Folgende allgemeinen Daten zur Patientencharakterisierung wurden bei jedem Patienten bei der Anfangsuntersuchung erhoben: Größe, Gewicht, Body Mass Index, Raucherstatus (Raucher, Nicht-Raucher, Ex-Raucher), anamnestiche Pack-Years, behandelte Hyperlipoproteinämie (ja/nein), Diabetes (ja/ nein) und ob die Patienten einen Beta-Blocker erhalten haben oder nicht.

Patientennummer, Beobachtungszeit in Monaten (abgerundet zum vollendeten Monat), Diagnose (COPD und KHK/ KHK und Hypertonie, COPD und Hypertonie), KHK-Schweregrad falls zutreffend (0-, 1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung), Geschlecht, Geburtsdatum, Alter wurden nur einmalig erhoben bzw. berechnet.

Die kardiologische und pneumologische Begleitmedikation wurde an den beiden Untersuchungstagen erfasst und jeweils zu der zugehörigen Medikamentengruppe sortiert, wenn das entsprechende Medikament für mindestens 75% der Beobachtungszeit appliziert wurde und an den Vorstellungstagen aktuell eingenommen wurde. Andere Medikamente wie Antidiabetika, Antidepressiva, Neuroleptika, Antibiotika etc. wurden nicht miterfasst. Folgende kardiologischen Medikamente wurden jedoch ermittelt: Anzahl der antihypertensiven Begleitmedikamente, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika und sonstige Antihypertensiva (z.B. Alpha-2-Agonisten, direkte Vasodilatoren etc.). Bei der pulmonalen Begleitmedikation wurde folgendes erfasst: Anzahl der pulmonalen Begleitmedikamente, kurzwirksame Beta-2-Mimetika, langwirksame Beta-2-Mimetika, inhalative Glucocorticoide, orale Glucocorticoide, Theophylline, kurzwirksame Anticholinergika und langwirksame Anticholinergika. Kombinationspräparate bei den Inhalaten oder bei den antihypertensiven Medikamenten wurden prinzipiell in ihren einzelnen Wirkstoffen erfasst.

Zu Studienbeginn und im -verlauf wurden die Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) und die Herzfrequenz erfasst. Echokardiographisch wurden folgende Werte am Untersuchungsanfang und Untersuchungsende dokumentiert: Ejektionsfraktion, Septum- oder Hinterwanddicke (je nachdem welcher Wert größer war) und der Diameter des linken Vorhofs. Gleichzeitig wurde eine qualitative Bewertung vorgenommen, welche auch in die Excel-Tabelle mit aufgenommen wurde. Hierbei handelt es sich um folgende Werte: diastolische Dysfunktion (ja/nein), Septum- oder Hinterwandhypertrophie (≥ 12 mm, ja/nein) und ob der linke Vorhof vergrößert war (Diameter ≥ 40 mm, ja/nein).

Die bodyplethysmographischen bzw. spirometrischen Werte wurden auch jeweils bei der Anfangs- und Enduntersuchung erfasst: der Atemwegswiderstand (R_{tot}), das intrathorakale

Gasvolumen (ITGV), der Quotient aus Residualvolumen und der totalen Lungenkapazität (RV/TLC), der Einsekundenkapazität (FEV1) und dem Tiffenau-Index (FEV1/VC). Bei allen Werten wurden neben den Absolutwerten auch die prozentualen Abweichungen in Prozent des Sollwertes dokumentiert (bezogen auf die jeweilige Altersklasse mit Berücksichtigung der Körpergröße und des Geschlechtes). Wichtig ist hier zu wissen, dass es sich bei den Lungenfunktionswerten um erhobene Werte unter Praxisbedingungen handelt (s.o.), da die praktische Erfahrung gezeigt hat, dass nicht alle Patienten auf die antiobstruktive Therapie 24-48 Stunden vor dem Untersuchungstag verzichten konnten. Grundsätzlich sollten die postbronchodilatatorischen Messungen zur Schweregradeinteilung herangezogen werden. Zusätzlich wurde bei jeder Visite die GOLD-Klassifikation (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) erfasst. Die GOLD-Einteilung wurde 2001 gegründet, um diese komplexe Erkrankung besser und einheitlich klassifizieren und behandeln zu können (Tab. 3, 63). Bei der GOLD-Klassifikation handelt es sich um eine Schweregradeinteilung der COPD. In dieser Studie wurde die GOLD-Klassifikation jedes Patienten von einem zertifizierten Pneumologen vorgenommen. Soweit vorhanden wurden auch die Werte der Blutgasanalyse (pO₂ und pCO₂) unter Ruhebedingungen dokumentiert (jeweils bei Anfangs- und Enduntersuchung).

Tab. 3 Schweregradeinteilung nach GOLD – aktuelles Update 2011 (63)

Schweregrad	Kriterien
I (leicht)	FEV ₁ ≥ 80 % Soll, FEV ₁ /VC < 70 % – mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
II (mittel)	50 % Soll ≤ FEV ₁ < 80 % Soll, FEV ₁ /VC < 70% – mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III (schwer)	30 % Soll < FEV ₁ < 50 % Soll, FEV ₁ /VC < 70% – mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV (sehr schwer)	FEV ₁ ≤ 30 % Soll, FEV ₁ /VC < 70 % oder – FEV ₁ < 50 % Soll plus chronische respiratorische Insuffizienz
* Für die Schweregradeinteilung gelten die Messwerte der FEV ₁ nach Bronchodilatation.	

FEV₁ – Einsekundenkapazität, FEV₁/VC – Tiffenau-Index

3.3.2. Pulmonale Morbiditätsparameter

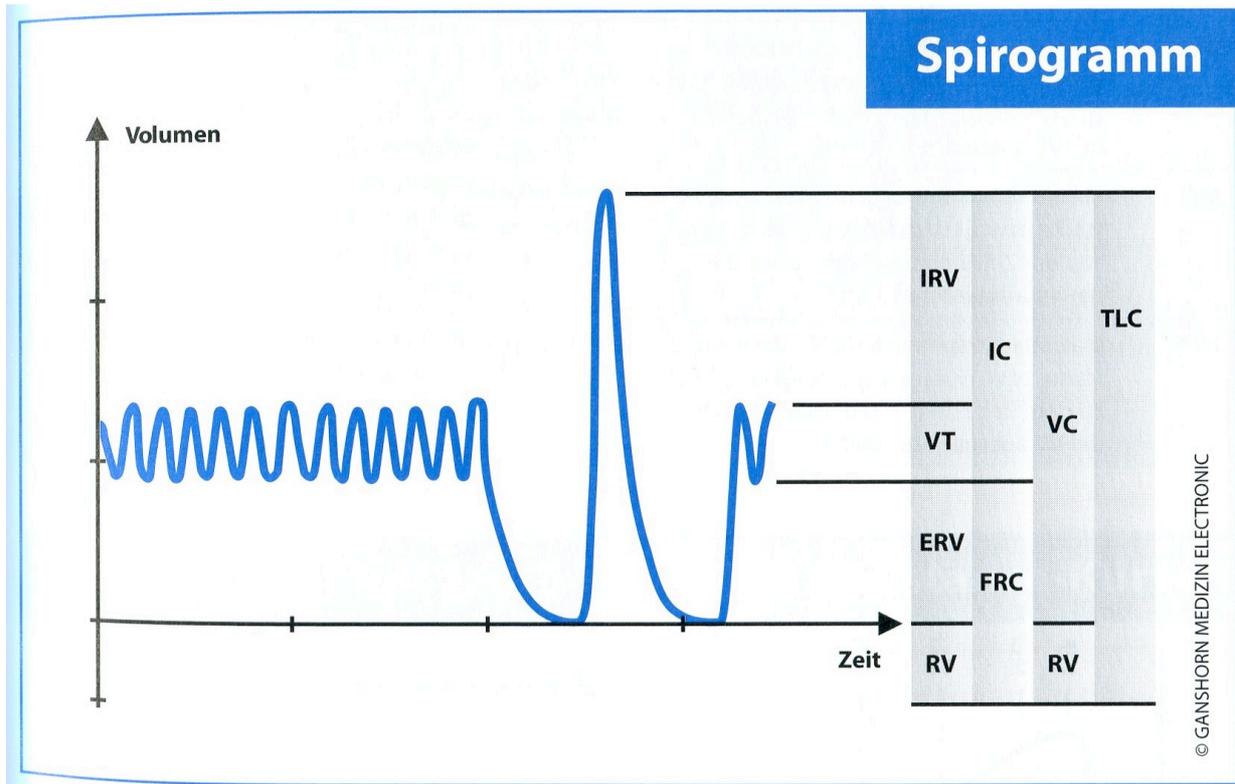
3.3.2.1. Spirometrie

Die Spirometrie stellt die Basis der Lungenfunktionsuntersuchung dar und ist in der täglichen Praxis weit verbreitet (27). Sie bietet bei korrekter Durchführung einen Überblick über die Lungenfunktion des Patienten hinsichtlich obstruktiver, restriktiver und gemischter Ventilations-

störungen. Unter Spirometrie versteht man die Messung der ganz und teilweise mobilisierbaren Lungenvolumina am Mund (25). Hierbei werden die gemessenen statischen und dynamischen Volumina zueinander in Beziehung gebracht. In Kombination mit der Ganzkörperbodyplethysmographie können zusätzlich das Residualvolumen und die totale Lungkapazität ermittelt werden. Ein Pneumotachograph ermittelt analog zum Ohmschen Gesetz (Atemfluss = $\Delta P/R$, P = Druckdifferenz, R = definierter Widerstand) die Lungenvolumina. Obstruktive, restriktive sowie gemischte Ventilationsstörungen lassen sich somit ermitteln. Lungenvolumina, die aus einem oder mehreren spirometrisch noch abgrenzbaren Teilvolumina bestehen, bezeichnet man mit dem Wort „Kapazität“. Des Weiteren können maximale Flüsse bestimmt werden. Die einzelnen Werte sind jeweils als Istwert (also gemessener Wert) und in Abhängigkeit vom Sollwert (also Normal- oder Referenzwert) mit entsprechender prozentualer Abweichung des Messwertes vom Sollwert angegeben (26).

Zu den mobilisierbaren, statischen Lungenvolumina gehört u.a. die inspiratorische (Vital-)kapazität. Diese ist definiert als jenes Volumen, das nach maximaler Expiration maximal eingeatmet werden kann. Das FEV₁, also die Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) ist das nach maximaler Inspiration unter stärksten Anstrengungen schnellstmöglich ausgeatmete Volumen der ersten Sekunde. Dieser Parameter ist in der Diagnostik obstruktiver Ventilationsstörungen sehr gebräuchlich, insbesondere bei Obstruktionen der zentralen und mittleren Atemwege (27). Das FEV₁ ist atem- und zeitabhängig und damit stark auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen. Das FEV₁ ermöglicht keine alleinige Beurteilung der peripheren Flüsse. Gebräuchlich ist, das FEV₁ dann in Beziehung zur Vitalkapazität zu setzen. Die beiden letztgenannten Parameter sind die bekanntesten Marker bei der Diagnosesicherung der COPD. Im europäischen Raum wird das FEV₁ häufig zur inspiratorischen Vitalkapazität ins Verhältnis gesetzt – im angloamerikanischen Raum zur forcierten Vitalkapazität (FVC), welches expiratorisch gemessen wird. Beim forciert durchgeführten Atemmanöver spricht man von der FVC (27). Während die VC inspiratorisch und langsam gemessen wird, entsteht die FVC expiratorisch und forciert. Bei korrekter Messung und guter Mitarbeit sind VC und FVC gleich groß. Aufgrund einer großen interindividuellen Varianz gibt es für die VC einen weit gestreuten Normbereich (80-100%). In dieser Arbeit wird mit der inspiratorischen Vitalkapazität (VC) gearbeitet. Dieser Quotient aus FEV₁/VC wird auch als Tiffenau-Index bezeichnet. Eine Verminderung dieses Wertes tritt häufig bei obstruktiven Ventilationsstörungen auf (25).

Abb. 8 Übersicht der Lungenvolumina (26)



IRV – Inspiratorisches Reservevolumen, VT – Atemzugvolumen, ERV – Expiratorisches Reservevolumen, RV – Residualvolumen, IC – Inspiratorische Kapazität, FRC – Funktionelle Residualkapazität, VC – Vitalkapazität, TLC – Totale Lungkapazität

3.3.2.2. Durchführung der Spirometrie

Die Durchführung der Untersuchung wurde nach den damalig aktuellen standardisierten Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS) vollzogen (25). Die Messung wird in bequemer Haltung im Sitzen durchgeführt. Der Patient wird mit dem Gerät verbunden (s. Kapitel 3.3.3.); die Nase wird mit einer Nasenklemme verschlossen. Der Patient sollte dann einige Male ruhig ein- und ausatmen, danach erfolgt eine langsame, maximale Inspiration zur Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität. Daran schließt sich eine forcierte, maximale Expiration an zur Bestimmung des FEV1 und der FVC.

3.3.3. Bodyplethysmographie

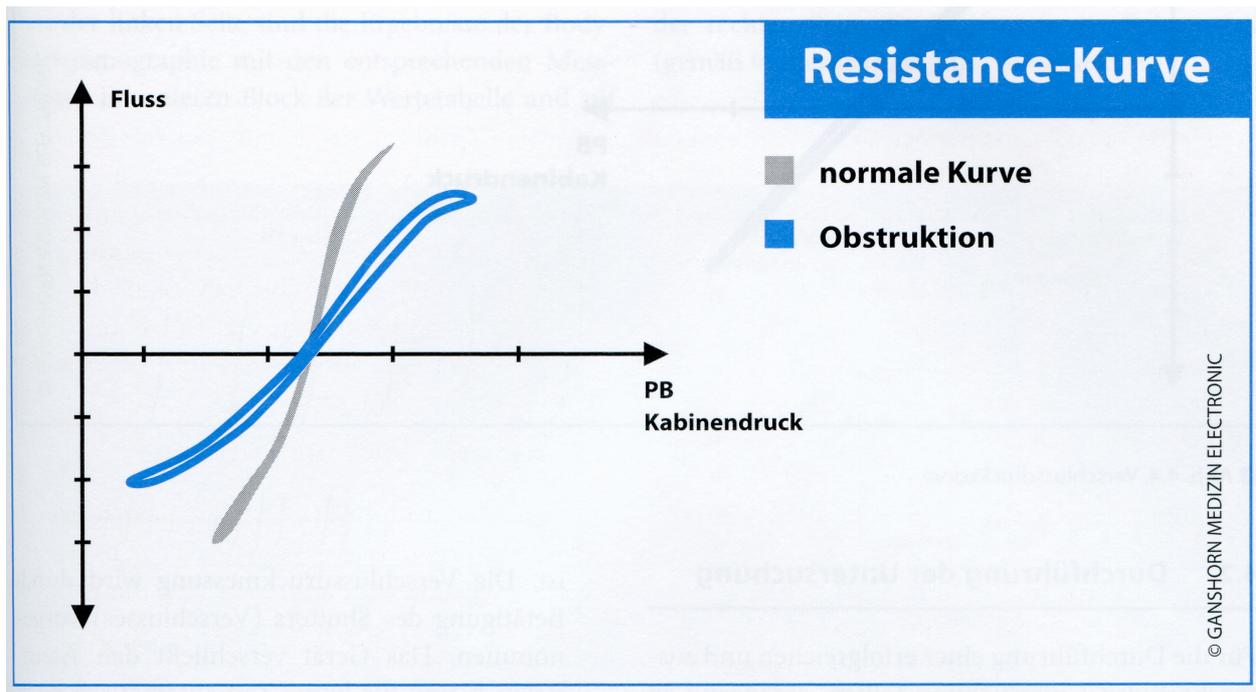
Bei der Ganzkörperbodyplethysmographie können neben den statischen und dynamischen Volumina auch das Residualvolumen und damit die totale Lungkapazität bestimmt werden

(25). Des Weiteren können das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) sowie der mitarbeitersunabhängige Ruheatemwegswiderstand (R_{tot}) bestimmt werden. Die Untersuchung erfolgt im Ganzkörperbodyplethysmographen wobei man zwischen volumenkonstanten und druckkonstanten Ausführungen unterscheidet. Der Vorteil dieser Messmethode besteht darin, dass die Messung selbst von der Mitarbeit des Patienten weniger abhängig ist (27). Bei der Messung stehen zwei geschlossene Systeme miteinander in Verbindung, nämlich die Kammer und die Atemwege des Patienten. Zunächst wird der Atemwegswiderstand gemessen, dann erfolgt die Bestimmung des ITGV. Dabei wird der Atemfluss kurz durch ein Verschlussventil unterbrochen. In der Inspirationsbemühung kommt es durch die Thoraxexkursion zu einem Abfall des Munddruckes, der dem Alveolardruck gleichgesetzt wird. In der volumenkonstanten Kammer führt die Thoraxausdehnung zu einem Druckanstieg. Bei dem Versuch auszuatmen kommt es zu gegensätzlichen Veränderungen. Die Bestimmung von ITGV und R_{tot} beruhen auf dem Boyle-Mariotte-Gesetz: $P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$ (P = Druck, V = Volumen). Das Produkt aus Druck und Volumen ist konstant. Das eine System entspricht dem Bodyplethysmographen, das andere der Patientenlunge.

Der Atemwegswiderstand (R_{tot}) ist der Druck in den Atemwegen pro Volumenänderung pro Zeit (27). R_{tot} errechnet sich aus der geradlinigen Verbindung zwischen Druckmaxima und den zugehörigen Flussmaxima. Die Bestimmung erfolgt heute automatisch über Berechnungen des Computerprogrammes. Beim intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) handelt es sich um das Volumen, welches sich bei normaler Expiration noch in der Lunge befindet (25). Es entspricht der Atemruhelage. Ein erhöhtes ITGV findet sich aufgrund der Überblähung bei obstruktiven Ventilationsstörungen. Restriktive Ventilationsstörungen zeigen eher Erniedrigungen des ITGV bzw. der Atemruhelage.

Das Residualvolumen (RV) ist jenes Atemvolumen, welches sich nach maximaler Expiration noch in der Lunge befindet – also das nicht mobilisierbare Atemvolumen (25). Das RV kann bei Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung aufgrund einer Überblähung erhöht sein. Ist das Verhältnis zwischen RV und der totalen Lungenkapazität (TLC) erhöht (RV/TLC erhöht), so spricht man von einer relativen Überblähung. Unter der TLC versteht man das Volumen, welches sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet. Bei einer Überblähung kann dieser Wert erhöht sein. Man spricht dann von einer absoluten Überblähung. Entsprechende Sollwertformeln sind in Abb. 10 und 11 zu sehen.

Abb. 9 Resistanceschleife mit und ohne Obstruktion (26)



PB – Kammerdruckänderung durch ventilationsbedingte Volumenänderung bzw. Kompression/Dekompression

Abb. 10 Sollwertformeln nach Matthys et al. 1985 (25)

Parameter	Geschlecht	Formel	Toleranz
R_{aw} [kPa • s/L]	m.	0,2	1,64 • 0,059
	w.	0,2	1,64 • 0,059
sR_{aw} [kPa • s]	m.	$0,0088 \cdot \text{Grösse} - 0,002 \cdot \text{Alter} - 0,9$	1,64 • 0,225
	w.	$0,0066 \cdot \text{Grösse} - 0,44$	1,64 • 0,18
ITGV [L]	m.	$0,055 \cdot \text{Grösse} - 0,008 \cdot \text{Alter} - 6,2$	1,64 • 0,64
	w.	$0,049 \cdot \text{Grösse} - 0,007 \cdot \text{Alter} - 5,4$	1,64 • 0,46
TLC [L]	m.	$0,091 \cdot \text{Grösse} - 8,64$	1,64 • 0,56
	w.	$0,068 \cdot \text{Grösse} - 5,70$	1,64 • 0,46
RV [L]	m.	$0,018 \cdot \text{Grösse} - 0,020 \cdot \text{Alter} - 2,2$	1,64 • 0,430
	w.	$0,027 \cdot \text{Grösse} - 0,017 \cdot \text{Alter} - 3,5$	1,64 • 0,335
RV/TLC [%]	m.	$0,29 \cdot \text{Alter} + 13,3$	1,64 • 4,83
	w.	$0,30 \cdot \text{Alter} + 18,0$	1,64 • 5,00

Raw – Atemwegswiderstand, sRaw – spezifischer Atemwegswiderstand, ITGV – intrathorakales Gasvolumen, TLC – Totale Lungenkapazität, RV – Residualvolumen

Abb. 11 Sollwertformeln nach Matthys et al. 1995 (Größe in cm, Alter in Jahren) (25)

Parameter	Geschlecht	Formel	Toleranz
IVC [L]	m.	$0,0643 \cdot \text{Grösse} - 0,020 \cdot \text{Alter} - 5$	$1,64 \cdot 0,62$
	w.	$0,0500 \cdot \text{Grösse} - 0,009 \cdot \text{Alter} - 4$	$1,64 \cdot 0,64$
FVC [L]	m.	$0,075 \cdot \text{Grösse} - 0,024 \cdot \text{Alter} - 7,4$	$1,64 \cdot 0,73$
	w.	$0,041 \cdot \text{Grösse} - 0,023 \cdot \text{Alter} - 2,4$	$1,64 \cdot 0,64$
FEV ₁ [L]	m.	$0,036 \cdot \text{Grösse} - 0,021 \cdot \text{Alter} - 1,5$	$1,64 \cdot 0,267$
	w.	$0,031 \cdot \text{Grösse} - 0,01 \cdot \text{Alter} - 1,73$	$1,64 \cdot 0,195$
FEV ₁ /IVC [%]	m.	$-0,224 \cdot \text{Grösse} - 0,11 \cdot \text{Alter} + 115$	$1,64 \cdot 4,66$
	w.	$-0,130 \cdot \text{Grösse} - 0,10 \cdot \text{Alter} + 102$	$1,64 \cdot 5,30$
PEF [L/s]	m.	$0,073 \cdot \text{Grösse} - 0,031 \cdot \text{Alter} - 2,7$	$1,64 \cdot 1,79$
	w.	$0,059 \cdot \text{Grösse} - 0,025 \cdot \text{Alter} - 2,3$	$1,64 \cdot 1,42$
MEF ₇₅ [L/s]	m.	$0,079 \cdot \text{Grösse} - 0,035 \cdot \text{Alter} - 4,1$	$1,64 \cdot 1,80$
	w.	$0,068 \cdot \text{Grösse} - 0,030 \cdot \text{Alter} - 4,0$	$1,64 \cdot 1,39$
MEF ₅₀ [L/s]	m.	$0,064 \cdot \text{Grösse} - 0,010 \cdot \text{Alter} - 4,8$	$1,64 \cdot 1,23$
	w.	$0,042 \cdot \text{Grösse} - 0,007 \cdot \text{Alter} - 1,8$	$1,64 \cdot 1,07$
MEF ₂₅ [L/s]	m.	$0,0460 \cdot \text{Grösse} - 0,014 \cdot \text{Alter} - 4,342$	$1,64 \cdot 0,92$
	w.	$0,0077 \cdot \text{Grösse} - 0,013 \cdot \text{Alter} + 1,700$	$1,64 \cdot 0,80$

IVC – inspiratorische Vitalkapazität, FVC – forcierte Vitalkapazität, FEV₁ – forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, PEF – Peak Expiratory Flow, MEF_{75/50/25} - maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 75% bzw. 50% bzw. 25% der VC auszuatmen sind

3.3.3.1. Durchführung der Bodyplethysmographie

Der Patient positioniert sich aufrecht in der ca. 1 ccm großen Kabine (25). Dann wird der Patient mit dem Pneumotachographen verbunden und die Nase wird mithilfe einer Nasenklemme verschlossen. Das Mundstück sollte vorher auf Undichtigkeiten geprüft worden sein. Die Tür muss daraufhin luftdicht verschlossen werden (26). Es folgt eine kurze Wartezeit zur Adaptation (Temperatur etc.). Der Patient wird aufgefordert, ruhig ein- und auszuatmen. Bei Flussgeschwindigkeiten <1 l/s muss der Patient ggf. aufgefordert werden, schneller zu atmen. Erreicht der Patient die endexpiratorische Atemruhelage wird das Atemrohr mittels einer Klappe verschlossen (25). Bei bestehendem Widerstand soll der Patient weiter ruhig ein- und ausatmen. Es erfolgt die Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens. Wurden drei bis fünf Verschlussdruckkurven aufgezeichnet, schließt sich zum Ende meist die Messung der Atemvolumina an.

3.3.4. Technische Ausstattung zur Messung der Lungenfunktion

Im Zeitraum von 1994-2008 wurde ein Bodyplethysmograph von MasterLab Compact-Lab (Version 4.0) benutzt. Für die Bodyplethysmographie und die Spirometrie müssten die Lungenmedikamente leitliniengerecht 24 bis 48 Stunden vor der Konsultation pausiert werden, da die Messungen postbronchodilatatorisch erfolgen sollen. Unter Praxisbedingungen waren alle

Patienten jedoch anbehandelt (ohne das vorherige Pausieren der antiobstruktiven bzw. antientzündlichen Medikation), somit handelt es sich um Lungenfunktionswerte unter Praxisbedingungen.

3.3.5. Blutgasanalyse

Bei der Blutgasanalyse wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck (pO_2), der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) und die arterielle Wasserstoffionenkonzentration (pH) gemessen. Der pH wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden wegen der einfacheren Handhabbarkeit mit Finalgon-Salbe hyperämisiertes Kapillarblut (Blutgasanalysegerät mit spezieller Eichung, s. Kapitel 3.3.5.2.) verwendet. Aus dem Hämoglobingehalt (Hb) wird die Sauerstofftransportkapazität des Blutes ermittelt, da 1g Hb 1,34 ml Sauerstoff binden kann (28).

Bei ungenügender Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hb kann der pO_2 normal sein trotz ungenügender Sauerstoffbeladung des Blutes (28). Die Blutgaswerte sind mit den Lungenfunktionsparametern nur locker korreliert, da Störungen der Atemmechanik unter Umständen lange durch Anpassungsvorgänge für den Gasaustausch kompensiert werden. Für die Prognose ist die Blutgasanalyse jedoch von entscheidender Bedeutung, da die Werte Aussagen über die Ventilation des Alveolarraums machen sowie Störungen der Atemmechanik aufdecken können. Auch zur Abgrenzung von extrapulmonalen Ursachen sind die Blutgaswerte unerlässlich.

Abb. 12 Schweregradeinteilung der Hypoxämie sowie der Hyperkapnie (25)

Parameter	Leicht	Mittel	Schwer
PaO₂ [mmHg]	> 65	65 bis 55	< 55
PaCO₂ [mmHg]	46 bis 49	50 bis 55	> 55

PaO₂ – arterieller Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂ – arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Bei den Gasaustauschstörungen unterscheidet man zwischen einer respiratorischen Partialinsuffizienz und einer respiratorischen Globalinsuffizienz (25, s. Abb. 12). Bei der respiratorischen Partialinsuffizienz ist die Lungendurchblutung nicht optimal der Ventilation angepasst – es kommt zu einer Hypoxämie bei normalem oder erniedrigtem pCO_2 . Reicht die Gesamtventilation nicht mehr aus um das anfallende CO₂ abzuatmen kommt es zu einem

Anstieg des $p\text{CO}_2$. Man spricht dann von einer respiratorischen Globalinsuffizienz. Dieser liegt ein Versagen der Atemmuskulatur zugrunde.

3.3.5.1. Durchführung der Blutgasanalyse

Als geeignete Entnahmestelle hat sich das Ohrläppchen bewährt, welches zuvor mit Finalgon-Salbe großflächig hyperämisiert wird (25). Eine Wartezeit von 10 Minuten sollte nicht unterschritten werden. Der Patient sollte sich mindestens 15 Minuten in Ruhe befinden und sich vorher keiner Lungenfunktionsprüfung unterzogen haben. Wenn das Ohrläppchen genügend hyperämisiert ist, erfolgt die Punktion mittels Lanzette, wobei der erste Blutstropfen verworfen werden sollte. Die weitere Blutgewinnung erfolgt ohne Kompression des Ohrläppchens, da sonst die Messergebnisse verfälscht werden könnten. Das Entnahmeröhrchen muss vollständig mit Blut gefüllt sein, sonst könnten wiederum Luftblasen das Ergebnis verfälschen. Luftblasen führen zu falsch hohen Sauerstoffwerten. Die Messung im Blutgasanalysegerät (Gerät mit spezieller Eichung, s. Kapitel 3.3.5.2.) sollte sofort erfolgen, sonst muss die Probe zwischengekühlt werden.

3.3.5.2. Technische Ausstattung für die Blutgasanalyse

Die Blutgase ($p\text{O}_2$ und $p\text{CO}_2$) wurden in einem pH-/ Blutgasanalysator der Firma AVL Typ 990 ausgewertet. Dieses Gerät verarbeitet die Proben vollautomatisch; die Eichung erfolgt auch automatisch. Die entsprechenden Papierausdrücke waren in den Patientenakten archiviert. Die Werte waren auch im EVA-System hinterlegt.

3.3.6. Kardiovaskuläre Morbiditätsparameter

3.3.6.1. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist seit einigen Jahrzehnten unverzichtbarer Bestandteil kardiologischer Funktionsdiagnostik (117). Die Bildqualität hat sich dabei rasant weiterentwickelt. Die Aussagekraft der Untersuchung hängt jedoch von der Erfahrung sowie der kritischen Interpretation des Untersuchers ab. Im zweidimensionalen Echo („B-Mode“) werden die Ultraschallwellen vom Schallkopf fächerförmig in der gewünschten Schnittebene ins Gewebe abgegeben und an Grenzflächen unterschiedlicher akustischer Dichte unterschiedlich stark reflektiert (118). Die reflektierten Signale werden vom Schallkopf registriert und

anschließend elektronisch in Pixel (Bildpunkte) unterschiedlicher Helligkeitsgrade (brightness, daher „B-Mode“) umgewandelt, welche zu einem zweidimensionalen Bild angeordnet werden. Im eindimensionalen Echo („M-Mode“, time-motion mode) nimmt der Schallkopf lediglich Tiefeninformation entlang eines Schallstrahles auf, welche bildlich in Relation zur Zeit wiedergegeben wird (118). Nichtbewegliche Strukturen erscheinen als Linie, bewegliche als Kurve. Bei der Doppler-Echokardiographie kann der Blutfluss durch die Änderung der Schallgeschwindigkeit beim Auftreffen auf die bewegten Erythrozyten (Doppler-Effekt) beurteilt werden. Beim pw-Doppler („pulsed wave“) wird durch abwechselndes Senden und Empfangen eines Schallsignals die lokalisierte Blutflussmessung ermöglicht (z.B. in einer Klappenöffnungsebene). Beim cw-Doppler („continuous wave“) wird durch einen kontinuierlichen Schallstrahl die Bestimmung größerer Blutflussänderungen entlang der gesamten Schallstrahlrichtung ermöglicht. Die Darstellung der cw- und pw-Dopplersignale erfolgt in Abhängigkeit von der Zeit in einem M-Mode-ähnlichen Bild (118).

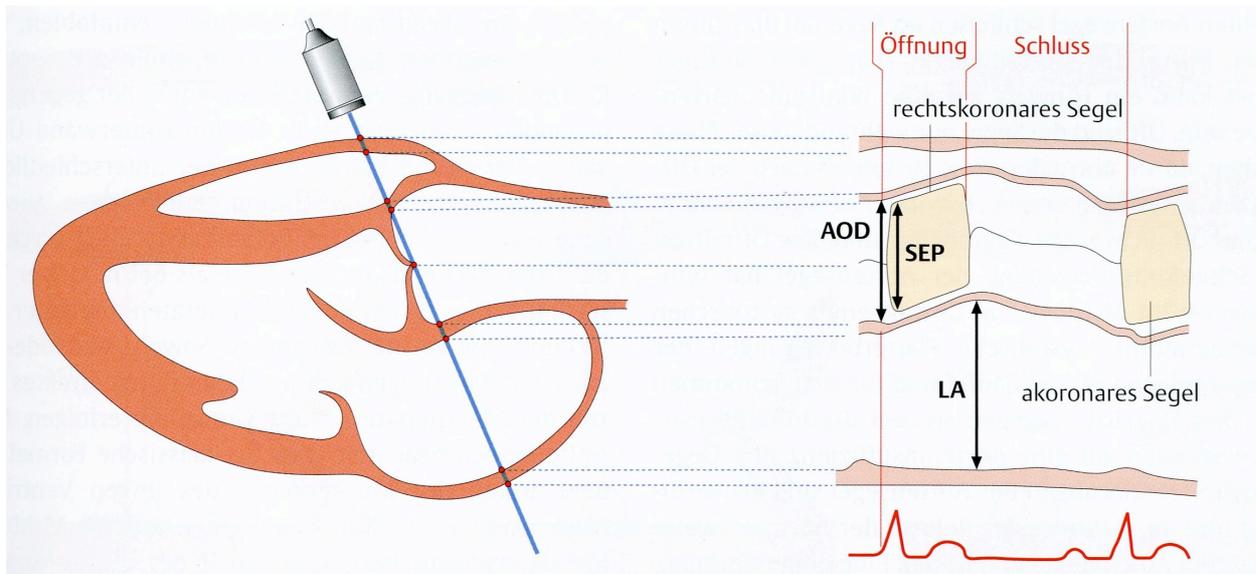
Die Ejektionsfraktion stellt den wichtigsten Funktionsparameter der Echokardiographie dar (119). Sie stellt die globale systolische Funktion des linken Ventrikels dar (Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulären Volumen geteilt durch enddiastolisches Volumen in Prozent). Eine EF >55% ist normwertig, 45-55% leichtgradig eingeschränkt, 30-45% mittelgradig eingeschränkt und <30% hochgradig eingeschränkt. In der Praxis hat sich dieser Parameter u.a. auch aufgrund seiner vielfachen Bestimmbarkeit auch mit anderen Methoden (Angiographie, Radionuklidventrikulographie) durchgesetzt. Ein direkter Schluss auf die Myokardkontraktilität ist jedoch nicht statthaft. Seine Bestimmung setzt die Messung oder visuelle Beurteilung der endsystolischen und diastolischen Volumina voraus (119).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde in dieser Studie unter Verwendung der Methode nach Teichholz (Berechnung des Volumens aus dem parasternalen M-Mode) bestimmt. Eine genauere Methode ist heutzutage die monoplane oder biplane Flächen-Längen-Methode; die Messung erfordert das Nachzeichnen der Endokardkontur und die Bestimmung der langen Achse. Eine herabgesetzte EF ergibt einen Hinweis auf eine Herzinsuffizienz (119). Differentialdiagnostisch kommen folgende Ursachen in Betracht: herabgesetzte myokardiale Kontraktilität bei KHK, nach Myokardinfarkt, Kardiomyopathie oder Myokarditis. Des Weiteren kann es zu einer reduzierten EF bei Klappenvitien kommen (anfangs jedoch noch erhöht, dann im Verlauf reduziert).

Die Größe des linken Vorhofs sollte im anteroposterioren Durchmesser nicht wesentlich größer sein als der Durchmesser der ascendierenden Aorta – beide sollten eine Größe von 40 mm nicht überschreiten (119). Endsystolisch wird der Durchmesser des linken Vorhofs am größten -

zu diesem Zeitpunkt wird er gemessen. Bei mittlerer Einstellung des M-Mode-Strahls im Aortenrohr werden nacheinander von anterior nach posterior gemessen: die anteriore Aortenwand, das rechtskoronare Segel, das akoronare Segel, die posteriore Aortenwand bzw. anteriore Wand des linken Vorhofs, das Kavum des linken Vorhofs und die posteriore Wand des linken Vorhofs.

Abb. 13 M-Mode-Messung zur Bestimmung der Vorhofgröße (119)



AOD – Aortenwurzel, SEP – frühsystolische Separation, LA – Durchmesser des linken Vorhofs

Der anteroposteriore Durchmesser des linken Vorhofs ist ein etablierter, jedoch aber wenig sensibler Parameter für die Größe des linken Vorhofs (119). Bei pathologischer Druckerhöhung (z.B. bei Linksherzhypertrophie) oder bei Vorhofflimmern vergrößert sich der Vorhof zunächst stärker in seiner apikobasalen Achse. Die Planimetrie des linken Vorhofs im Vierkammerblick ist deutlich sensibler (Normwert: ca. 20 cm²).

Grundlage für die Beurteilung der Wanddicke und Muskelmasse sind die Messungen der enddiastolischen Septum- und Hinterwanddicke in der parasternalen langen oder kurzen Achse (im 2D- oder M-Mode; 119). Die Septumdicke wird immer in Höhe des Chorda-Mitralsegel-Übergangs gemessen. Eine Septum- bzw. Hinterwanddicke ≥ 12 mm ist ein Hinweis auf eine Hypertrophie. Sind Septum und Hinterwand gleichzeitig hypertrophiert spricht man von einer konzentrischen Hypertrophie. Bei der hypertrophen Kardiomyopathie und einem langjährig bestehendem arteriellen Hypertonus beobachtet man häufig eine asymmetrische Hypertrophie zugunsten des Septums. Weiterhin kann eine konzentrische und eine exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels unterschieden werden (119).

Abb. 14 Differentialdiagnose der pathologischen Erhöhung der enddiastolischen Wanddicke (119)

Erkrankung	Wandverdickung, insbesondere Septumverdickung	Erhöhung der linksventrikulären Masse
Hypertonie	ja, oft septal betont	ja
Hypertrophe (obstruktive oder nichtobstruktive) Kardiomyopathie	ja, unterschiedliche lokale Ausprägung, überwiegend septal betont	ja
Aortenstenose, Aortenisthmusstenose	ja, konzentrisch, z. T.septal betont	ja
Speichererkrankungen (v. a. Amyloidose)	ja, konzentrisch (evtl. auch rechter Ventrikel betroffen)	ja
Aorteninsuffizienz	nein (außer beim kombinierten Vitium)	ja
Mitralinsuffizienz	nein	ja
Dilatative Kardiomyopathie	nein	ja
KHK nach großem Infarkt (Remodelling)	nein (außer zusätzliche Hypertonie)	ja (kompensatorisch)
Friedreich-Ataxie, Noonan-Syndrom	ja, septumbetont	ja

Bei der Beurteilung der diastolischen Funktion geht es um die Abschätzung des diastolischen Druckniveaus, das für die Füllung des linken Ventrikels erforderlich ist, zum anderen um die Erkennung bestimmter Füllungsmuster, für die eine klinisch-prognostische Bedeutung gesichert sind (119). Wichtiger Hinweis auf eine diastolische Dysfunktion ist jede Wanddickenzunahme des linken Ventrikels, da diese nach dem LaPlace-Gesetz einen höheren diastolischen Füllungsdruck zur Erzielung eines ausreichenden Füllungsvolumens bedingt als bei normaler Wanddicke. Die Größe des linken Vorhofs spielt ebenso eine wichtige Rolle zur Beurteilung der diastolischen Funktion. Jede chronische diastolische Druckerhöhung führt zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs. Ein normal großer Vorhof schließt daher eine erhebliche Druckerhöhung und damit eine diastolische Dysfunktion aus (119). Im Umkehrschluss trifft dies jedoch nicht zu – der linke Vorhof kann vergrößert sein, ohne dass eine linksventrikuläre diastolische Druckerhöhung besteht, z.B. bei Vorhofflimmern oder bei der Mitralklappenstenose. Zusätzlich betrachtet man das transmitrale Flussgeschwindigkeitsprofil. Dieses wird bestimmt durch den zeitlichen Verlauf des Druckgefälles zwischen Vorhof und linken Ventrikel. Bei normaler Mitralklappenfunktion hängt das Druckgefälle frühdiastolisch v.a. von der aktiven Relaxation des linken Ventrikels und spätdiastolisch v.a. von seiner passiven Dehnbarkeit ab. Normalerweise zeigt sich ein E>A-Verhältnis im gepulsten Doppler. Im höheren Alter oder bei Tachykardie kehrt sich das E/A-Verhältnis um (auch ohne strukturelle Herzerkrankung). Bei jüngeren Menschen ist das Muster in der Regel pathologisch (z.B. bei linksventrikulärer Hypertrophie, Ischämie oder Kardiomyopathie). Es wird als Füllungsmuster der gestörten Relaxation bezeichnet; es kann aber auch durch Vorlastsenkung bei Herzgesunden auftreten (z.B. bei Hypovolämie) (119). Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Dezelerationszeit der E-

Welle. Kurze Dezelerationszeiten (<150 ms) deuten auf einen steifen, unnachgiebigen linken Ventrikel hin. Das pulmonalvenöse Flussprofil kann zusätzlich zur Beurteilung der diastolischen Funktion herangezogen werden. Auch zeigt der Gewebedoppler eine zunehmende Bedeutung. Als besonders hilfreich hat sich die Bestimmung der maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit e' des Myokards im basalen Septum und der basalen Lateralwand im apikalen Vierkammerblick erwiesen (119). Bei verlangsamter Relaxation des linken Ventrikels geht e' zurück und wird dabei weniger von der Vorlast beeinflusst als die transmitrale E-Welle. Eine Erhöhung des Quotienten E/e' (>15) hat sich als zuverlässiger Parameter erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke erwiesen (119).

3.3.6.2. Durchführung der Untersuchung

In einem abgedunkelten Raum wird der Patient in Linksseitenlage auf einer Untersuchungsliege positioniert und es wird ein EKG angelegt. Der Untersucher wählt zunächst den geeigneten Schallkopf (2 bis 5 MHz) und stellt sich das Echokardiographiegerät ein (Helligkeit, Kontrast, Farbwiedergabe des Bildschirms) (119). In der jeweiligen Schnittebene können nach Bedarf noch weitere Parameter wie Gesamt-, Tiefen- und ggf. Längsverstärkung nach Wahl der Bildtiefe, Sektorbreite, Bildfrequenz und Ausschnittvergrößerung adjustiert werden.

Nacheinander werden dann die jeweiligen Ebenen dargestellt (parasternal lange Achse, parasternal kurze Achse, apikaler Vierkammerblick, Fünfkammerblick, Zweikammerblick und Dreikammerblick, subxiphoidaler Blick). Es werden jeweils Messungen im 2D-Bild, im M-Mode und mit dem Dopplerverfahren durchgeführt. Die Wandkinetik, die Wandstärken, die Größe der Herzhöhlen, die Klappenfunktionen, die linksventrikuläre Pumpfunktion und die diastolische Funktion werden nacheinander beurteilt. Weitere Auffälligkeiten werden beschrieben (z.B. Perikarderguss, intracavitäre Thromben etc.). Im Anschluss an die Untersuchung wird ein schriftlicher Befund zusammengestellt und die Daten elektronisch gespeichert.

3.3.6.3. Technische Voraussetzungen für die Echokardiographie

Zwischen 1994-1999 wurden die Echokardiographien jeweils durch nur einen zertifizierten Kardiologen mit einem Ultraschall-Diagnosegerät der Firma Toshiba Typ SSH 140A durchgeführt. Für die Herzechokardiographien wurde eine PSF-25FT-Sonde (2,5 MHz Sector)

verwendet. In dem Zeitraum zwischen 1999 und 2008 wurde auf ein Vingmed System Five Ultraschallgerät Typ Advantage Nr. 1728 umgestellt (Sonde FPA 2,5 MHz).

3.3.7. Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm wird über Elektroden, die auf die Haut aufgesetzt werden, abgeleitet (120). Die Größe der einzelnen Zacken oder Wellen ist dabei von der Höhe der Ladungsdifferenz in der Vektorrichtung der jeweiligen Ableitung bestimmt. Das Standard-Oberflächen-EKG umfasst 12 Ableitungen: 6 Extremitätenableitungen (I, II, III, aVR, aVL, aVF) und 6 Brustwandableitungen (V1-V6). Die Extremitätenableitungen gliedern sich in die Einthoven-Ableitung I, II, III (bipolar abgeleitet) und die Goldberger-Ableitungen aVR, aVL, aVF (unipolar abgeleitet). Die Extremitätenableitungen projizieren die elektrischen Vorgänge am Herzen auf die Frontalebene des Körpers. Die Brustwandableitungen nach Wilson zeigen dagegen die Projektion der elektrischen Abläufe am Herzen (Vektoren) in der Horizontalebene (unipolar abgeleitet).

Die Auswertung erfolgt auf kalibriertem EKG-Papier; Ausschläge nach oben werden als positive Zacken bezeichnet, Ausschläge nach unten als negative Zacken. Der Papiervorschub beträgt üblicherweise 50 mm/Sekunde.

Prinzipiell sollte die EKG-Auswertung nach einem standardisierten Schema erfolgen. Beurteilt wird der Grundrhythmus, die Herzfrequenz, der Lagetyp, Vorliegen von Ischämiezeichen und/ oder Erregungsrückbildungsstörungen sowie Hypertrophiezeichen. Außerdem werden die jeweiligen Zeitintervalle (PQ-Zeit, QRS-Breite, QT-Zeit) beurteilt.

In dieser Arbeit wurde die Herzfrequenz aus dem EKG abgelesen sowie der Herzrhythmus beurteilt. Die Rhythmuskontrolle war insbesondere wichtig für die Beurteilung eines neu aufgetretenden Vorhofflimmerns während des Beobachtungszeitraums.

3.3.7.1. Technische Voraussetzungen für das Elektrokardiogramm

Das EKG-Gerät kann gleichermaßen für Ruhe- und Belastungs-EKG-Ableitungen benutzt werden, da es einen Ergovac-Schwenkarm sowie eine effiziente Elektrodensauganlage besitzt. Es handelt sich um ein 12-Kanal-EKG der Firma Ergosoft – ein Standard-EKG-Gerät mit 12-Kanal ST-Online Analyse. Die Auswertung erfolgte nach Standardschema.

3.3.8. Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgt nicht-invasiv nach Riva-Rocci mittels einer Blutdruckmanschette nach einer fünfminütigen Ruhepause im Sitzen bzw. Liegen. Es handelt sich dabei um ein mechanisches Blutdruckmessgerät wo mittels eines Stethoskops die Korotkoff-Geräusche auskultiert werden. Der Arm, an dem die Messung erfolgt, sollte sich auf Herzhöhe befinden. Die Blutdruckmessung sollte an beiden Armen durchgeführt werden und mindestens einmal wiederholt werden. Zu beachten ist, dass eine normal große Oberarmmanschette nur bei normalen Oberarmumfängen (24-32 cm) benutzt werden kann; bei z.B. sehr dicken Oberarmen kommt es daher zu einer artifiziellen Blutdruckerhöhung. Die Manschettengröße sollte daher vorher dem Oberarm korrekt angepasst werden und ggf. eine andere Manschette benutzt werden. Zur Beurteilung des Hypertonieschweregrades sollte die Blutdruckmessung mindestens dreimal an zwei verschiedenen Tagen erfolgen.

3.5. Endpunkte

3.5.1. Kardiovaskuläre Endpunkte

Als primäre kardiovaskuläre Endpunkte wurden in allen vier Gruppen folgende definiert: das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes während der Beobachtungszeit, das Auftreten einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder eines Apoplexes, Tod, sowie die Durchführung einer Revaskularisationstherapie (Stent, PTA, Bypass).

Die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, TIA/ Apoplex, Revaskularisationstherapie wurden ggf. durch Epikrisen der jeweiligen notwendigen Krankenhausaufenthalte bestätigt. Das Versterben eines Patienten wurde entweder von Angehörigen der Patienten oder vom behandelnden Hausarzt übermittelt.

Als sekundäre kardiovaskuläre Zielparameter wurden betrachtet: das Neuaufreten eines Vorhofflimmerns (auch intermittierend sowie kardiovertiert), die Ejektionsfraktion bei der Anfangsuntersuchung, die Septum- bzw. Hinterwanddicke bei der Anfangsuntersuchung, die Größe des linken Vorhofs bei der Anfangsuntersuchung, die Differenz zwischen den Ejektionsfraktionen bei der Anfangs- und Enduntersuchung, die Differenz der Septum- bzw. Hinterwanddicke an den beiden Untersuchungstagen sowie die Differenz der Vorhofgrößen an den beiden Untersuchungstagen. Auch das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten zwischen den beiden Untersuchungstagen wurde erhoben.

Die sekundären Parameter wurden mit der Echokardiographie, der Blutdruckmessung und dem Elektrokardiogramm ermittelt. Alle Untersuchungsmethoden wurden bei jeder betrachteten Untersuchung durchgeführt, so dass hier eine lückenlose Dokumentation erfolgen konnte.

3.5.2. Pulmonale Endpunkte

Als primärer pulmonaler Endpunkt konnte nur folgender berücksichtigt werden: das Nötigwerden einer Sauerstofflangzeittherapie während des Beobachtungszeitraums. Die Exacerbationsrate der COPD-Patienten konnte nicht mit aufgelistet werden, da diese nicht für jeden Patienten sicher dokumentiert wurde. Als sekundäre pulmonale Zielparameter wurden alle o.g. bodyplethysmographischen und spirometrischen Werte sowie die Blutgasanalysen bei der Erstuntersuchung definiert. Zusätzlich wurde dann auch noch die Differenz dieser Werte an der Anfangs- und Enduntersuchung betrachtet.

Der einzige primäre pulmonale Endpunkt wurde anamnestisch erhoben oder ggf. über die Neuverordnung eines Sauerstoffkonzentrators dokumentiert. Die sekundären Parameter wurden über die Lungenfunktion ermittelt, s.o.

3.6. Methodenkritik

Aufgrund der fehlenden prospektiven, verblindeten Randomisierung ist ein systematischer Bias bei der Zuordnung der Therapie (Beta-Blocker ja oder nein) durch den behandelnden Arzt nicht grundsätzlich auszuschließen (z.B. in Abhängigkeit vom prospektiven kardiovaskulären Risiko, Herzfrequenz etc.). Das retrospektive Studiendesign birgt weiterhin das Risiko des unvollständigen Vorhandenseins der benötigten Daten. Der Beobachtungszeitraum zwischen den zwei Untersuchungstagen war teilweise recht lang, so dass dadurch Ungenauigkeiten auftreten könnten, wenn z.B. der Beta-Blocker zwischendurch ohne das Wissen des behandelnden Kardiologen abgesetzt worden ist. Der Abstand zwischen zwei Untersuchungen variiert teilweise sehr stark – ein Vergleich der Endpunkte könnte dadurch weniger Aussagekraft haben, da es evtl. einen Unterschied macht, ob ein Patient den Beta-Blocker für 2,5 Jahre oder für 10 Jahre eingenommen hat. Die Betrachtung der Exacerbationsrate bei den pulmonologischen Endpunkten war nicht möglich, da sich über den langen Zeitraum die Dokumentation bezüglich der Exacerbationsrate lückenhaft gestaltete. Des Weiteren wurde nicht jede COPD-Exacerbation stationär behandelt.

Positiv zu erwähnen ist, dass die Untersuchungen stets von den gleichen Untersuchern durchgeführt wurden. Bei den Untersuchern handelt es sich jeweils um einen Kardiologen und einen Pneumologen. Besonders bei der Echokardiographie spielt dies eine große Rolle. Schneidet man in einer Ebene z.B. den linken Vorhof nicht achsengerecht an, so kann dies zu verfälschten Werten führen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Untersuchungsbedingungen gerade bei adipösen Patienten stark erschwert sind. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion nach Teichholz gilt heute als zu ungenau und wurde durch die biplane Messung ersetzt – diese wurde jedoch immer vom selben Untersucher durchgeführt. Die Teichholz-Methode in dieser Arbeit korrelierte jedoch bei den meisten Patienten (im Rahmen der Ischämiediagnostik) gut mit anderen Meßverfahren (z.B. Herzkatheter oder Nuklearmedizin).

Die Spirometrie ist stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Durch den stichprobenartigen Aufbau der Studie ist es dadurch möglich, dass die Werte der Spirometrie nicht immer exakt den bestmöglichen Werten entsprechen. Die Untersuchung ist nicht unwesentlich abhängig von dem/ der anleitenden Arzthelfer/-in.

Bei der Blutgasanalyse zeigte sich, dass diese Untersuchung nicht bei allen Patienten durchgeführt wurde, so dass hier nur ein reduzierter Datensatz zum Vergleich zur Verfügung stand. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit einer höhergradigen Form der COPD eher einer Blutgasanalyse zugeführt wurden als Lungengesündere. Dies kann die Vergleichbarkeit dieses Datensatzes beeinträchtigen.

3.7. Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in dem Statistikprogramm SPSS Version 15.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgewertet. Die deskriptive Analyse metrisch skalierten Größen (wie BMI etc.) erfolgte durch Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Um zu testen, ob zwischen zwei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede nachweisbar sind, wurden nach Prüfung der Normalverteilung t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die deskriptive Analyse nominal skalierten Größen (wie Geschlecht etc.) erfolgte durch Berechnung von absoluten sowie relativen Häufigkeiten (in Prozent). Um zu testen, ob zwischen zwei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede nachweisbar waren, wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Die Auswertung wurde jeweils für das Gesamtkollektiv, für COPD-Patienten mit KHK, für COPD-Patienten mit Hypertonie, für COPD-Patienten mit KHK mit Beta-Blocker und ohne Beta-Blocker sowie für COPD-Patienten mit Hypertonie mit Beta-Blocker und ohne Beta-

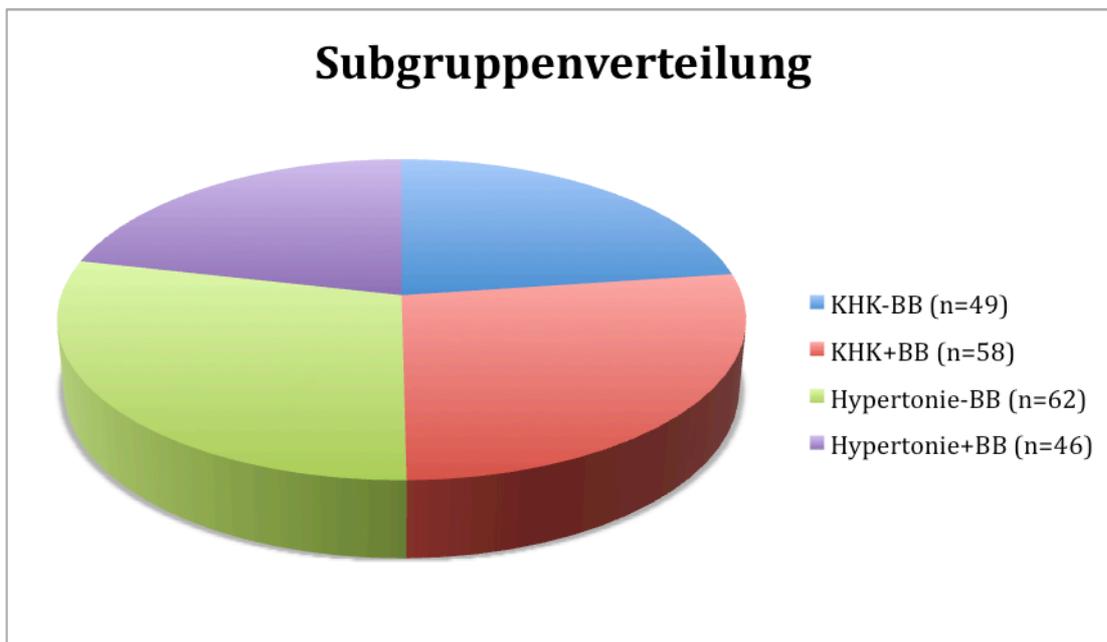
Blocker vorgenommen. Bei den primären und sekundären Endpunktberechnungen wurde zusätzlich noch die Gruppe mit und ohne Beta-Blocker betrachtet – unabhängig von der Grunderkrankung. Die sekundären pulmonalen Endpunkte wurden noch in drei weiteren Subgruppen ausgewertet: Patienten, die am ersten Untersuchungstag in die Kategorie GOLD I, GOLD II oder GOLD III/ IV fielen. Wo es möglich und sinnvoll erschien, wurde der Mittelwert, der Median, Minimum, Maximum, die Standardabweichung und der p-Wert (s.o.) bestimmt. Bei der Medikamentenliste wurden nur COPD-Patienten mit KHK mit oder ohne Beta-Blocker und COPD-Patienten mit Hypertonie mit oder ohne Beta-Blocker betrachtet. Hier sollte alleinig gezeigt werden, wie viele Patienten die jeweiligen Medikamente eingenommen haben. Dies wurde numerisch angegeben und in Prozentverteilungen in der jeweiligen Kategorie. Die graphischen Darstellungen wurden als Graphiken in Excel vorgenommen. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakterisierung

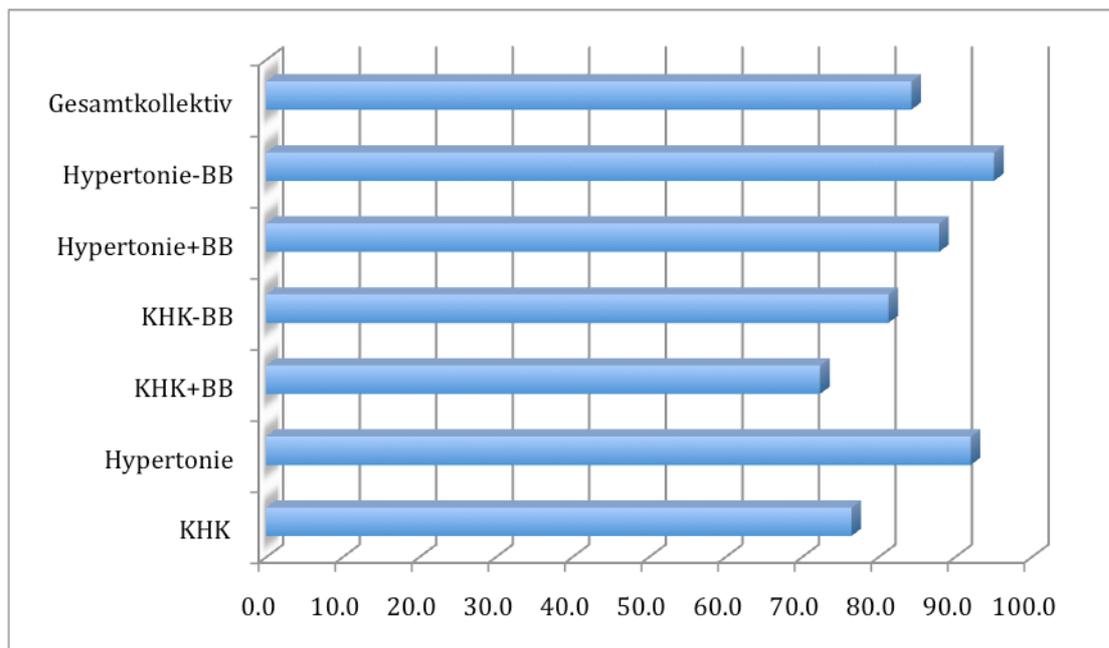
215 COPD-Patienten, die die zutreffenden zusätzlichen Diagnosen (KHK oder Hypertonie) aufwiesen, wurden eingeschlossen. Jeweils ca. die Hälfte der Patienten fiel dann entweder in die KHK- (107 Patienten) oder Hypertonie-Gruppe (108 Patienten). Diese beiden Gruppen wurden dann jeweils noch einmal in eine Beta- bzw. Nicht-Beta-Blocker-Gruppe unterteilt.

Abb. 15 Verteilung der jeweiligen Subgruppenkollektive



Es ist in Abb. 15 zu erkennen, dass die Studienuntergruppen nahezu homogen verteilt sind. Es fällt auch auf, dass KHK-Patienten häufiger einen Beta-Blocker erhalten haben als Hypertonie-Patienten. Insgesamt lässt sich feststellen, dass Hypertonikern seltener ein Beta-Blocker verschrieben wurde.

Abb. 16 Durchschnittlicher Beobachtungszeitraum (in vollendeten Monaten)



Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 84,3 Monate (Abb. 16). Hypertoniker wurden signifikant länger beobachtet als KHK-Patienten ($p < 0,001$). In den Subgruppen lässt sich erkennen, dass Patienten, die keinen Beta-Blocker eingenommen haben, geringfügig länger nachbetreut wurden (s. auch Tab. 4-6).

Tab. 4 Patientencharakterisierung KHK-Gruppe vs. Hypertonie-Gruppe am Studienbeginn

Variable	KHK (n=107)	Hypertonie (n=108)	p-Wert
Alter bei Studienaufnahme	64,6±6,8	62,1±7,8	0,011
Geschlecht männl. - Anzahl in (%)	31 (29,0)	69 (63,9)	<0,001
Beobachtungszeit in vollend. Monaten	76,47±25,78	92,06±31,80	<0,001
BMI	27,76±4,65	28,61±5,26	0,206
Pack-Years	35,43±21,84	33,52±16,08	0,572
Behandelte HLP - Anzahl (%)	79 (73,8)	32 (32,0)	<0,001

Diabetes - Anzahl (%)	24 (22,4)	27 (25)	0,749
------------------------------	-----------	---------	-------

*Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwerte \pm Standardabweichung;

BMI ist der Body Mass Index (Gewicht in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Größe in Zentimetern);

Pack-Years berechnen sich aus dem durchschnittlichen täglichen Konsum von 20 Zigaretten bzw. einer Zigarettenschachtel multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre);

BB ist die Abkürzung für Beta-Blocker

HLP: Hyperlipoproteinämie

Die Altersverteilung ist homogen – mit einem Minimum in der KHK-Gruppe von 45 Jahren und einem Maximum von 76 Jahren. Die Patienten in der Hypertonie-Gruppe waren durchschnittlich jünger mit einem Minimum von 42 Jahren und einem Maximum von 75 Jahren ($p=0,011$).

Aus der Tab. 4 ist zu erkennen, dass in die KHK-Gruppe signifikant weniger Männer eingeschlossen wurden als in die Hypertonie-Gruppe ($p<0,001$).

Die Hypertonie-Patienten wurden in dieser Studie länger beobachtet als die KHK-Patienten ($p<0,001$).

Mehr als die Hälfte der Patienten des Gesamtkollektives wiesen eine Hyperlipoproteinämie auf, die medikamentös behandelt wurde. Unter den KHK-Patienten war dies noch ausgeprägter – hier wurden ca. zwei Drittel der Patienten behandelt; bei den Hypertonikern ist dieser Trend eher umgekehrt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$).

Tab. 5 Patientencharakterisierung KHK-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme vs. KHK-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme am Studienbeginn

Variable	KHK+BB (n=58)	KHK-BB (n=49)	p-Wert
Alter bei Studienaufnahme	64,3 \pm 7,1	65,0 \pm 6,4	0,573
Geschlecht männl. - Anzahl in (%)	15 (25,9)	16 (32,7)	0,523
Beobachtungszeit in vollend. Monaten	72,38 \pm 25,34	81,31 \pm 25,72	0,074
BMI	28,32 \pm 5,00	27,09 \pm 4,16	0,176
Pack-Years	31,28 \pm 22,89	40,72 \pm 19,56	0,081
Behandelte HLP - Anzahl (%)	48 (82,8)	31 (63,3)	0,028
Diabetes - Anzahl (%)	16 (27,6)	8 (16,3)	0,245

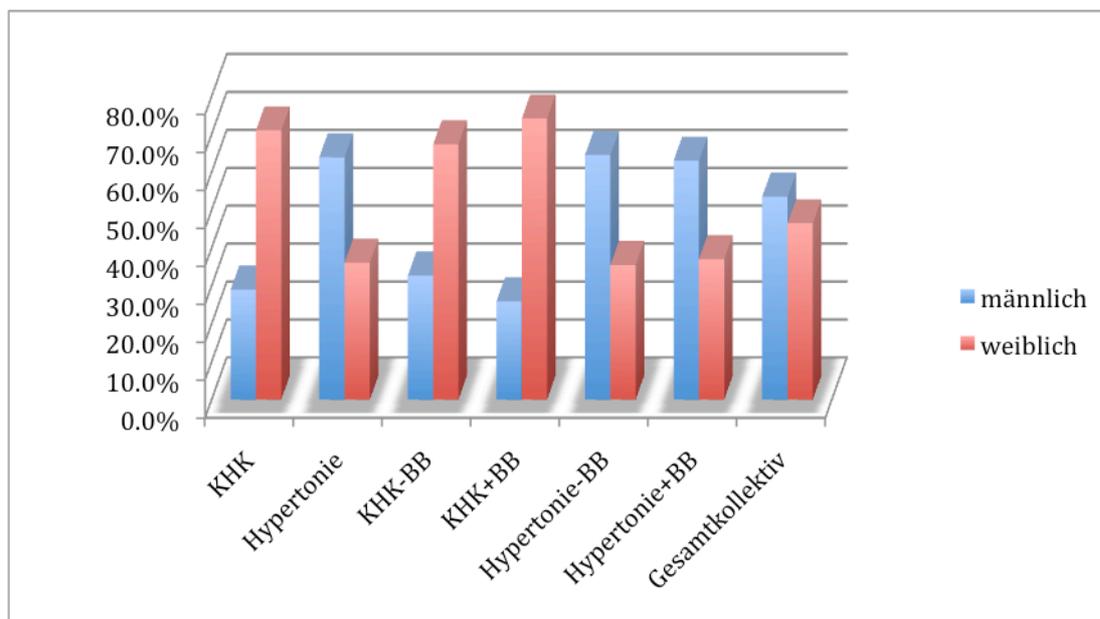
KHK-Patienten mit Beta-Blocker und einer zusätzlichen Hyperlipoproteinämie wurden häufiger medikamentös behandelt ($p=0,028$).

Tab. 6 Patientencharakterisierung Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme vs. Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme am Studienbeginn

Variable	Hypertonie+BB (n=46)	Hypertonie-BB (n=62)	p-Wert
Alter bei Studienaufnahme	62,8±7,4	61,5±8,0	0,383
Geschlecht männl. - Anzahl in (%)	29 (63)	40 (64,5)	0,875
Beobachtungszeit in vollend. Monaten	87,93±26,12	95,11±35,32	0,227
BMI	29,09±5,58	28,26±5,03	0,424
Pack-Years	33,40±15,50	33,64±16,83	0,954
Behandelte HLP - Anzahl (%)	17 (37)	15 (27,8)	0,392
Diabetes - Anzahl (%)	11 (23,9)	16 (25,8)	0,999

Insgesamt ist festzustellen, dass sich die Hypertonie- und KHK-Kollektive in einigen Ausgangsparametern signifikant unterschieden, dass aber in beiden Gruppen die Patientenzusammensetzung zwischen Beta-Blocker-Einnahme und keiner Beta-Blocker-Einnahme mit Ausnahme der Hyperlipoproteinämiebehandlung nahezu identisch war, was für die Betrachtung der Langzeitzielparameter der Studie von großer Bedeutung ist.

Abb. 17 Diagramm der Geschlechterverteilung



Es zeigt sich eine ungleiche Verteilung der Geschlechter – im KHK-Kollektiv fanden sich mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer (s. Abb. 17); im Hypertoniekollektiv ist dies im umgekehrten Verhältnis– dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Der numerische

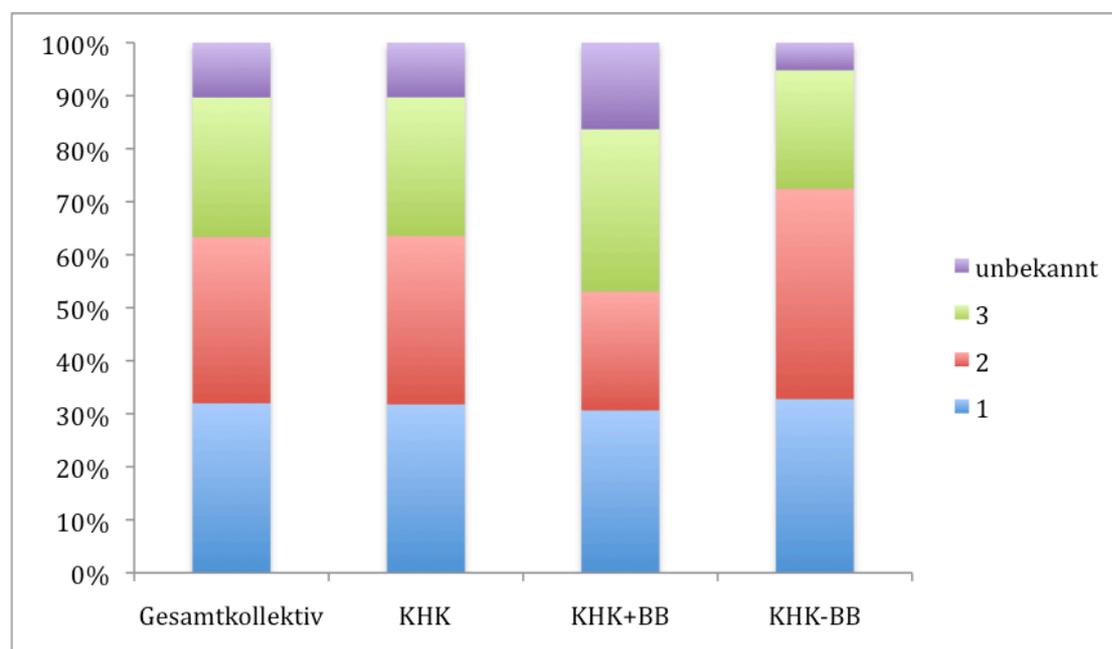
Unterschied setzte sich natürlich in den Subgruppen fort – ist dann allerdings nicht mehr signifikant.

Tab. 7 Raucherstatus

Geschlecht	Nicht-raucher	%	Raucher	%	Ex-Raucher	%	Unbekannt	%	Gesamt	p-Wert
Gesamtkollektiv	8	3,7%	38	17,7%	89	41,4%	80	37,2%	215	
KHK	3	2,8%	15	14,0%	50	46,7%	39	36,4%	107	0,310
Hypertonie	5	4,6%	23	21,3%	39	36,1%	41	38,0%	108	
KHK -Beta-Blocker	0	0,0%	8	16,3%	22	44,9%	19	38,8%	49	0,464
KHK +Beta-Blocker	3	5,2%	7	12,1%	28	48,3%	20	34,5%	58	
Hypertonie –Beta-Blocker	3	4,8%	13	21,0%	21	33,9%	25	40,3%	62	0,936
Hypertonie +Beta-Blocker	2	4,3%	10	21,7%	18	39,1%	16	34,8%	46	

Die Mehrzahl der Patienten waren Raucher oder Ex-Raucher; unter den KHK-Patienten fanden sich die meisten ehemaligen Raucher, bei den Hypertonikern mehr aktive Raucher (s. Tab. 7). Es zeigt sich in keiner Untergruppe ein signifikanter Unterschied.

Abb. 18 KHK-Schweregradeinteilung



Es zeigt sich hier eine homogene Verteilung der 1-, 2- bzw. 3-Gefäßerkrankungen. Prozentual litten Patienten, die einen Beta-Blocker erhalten hatten, am häufigsten an einer 3-Gefäßerkrankung während die Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme am häufigsten an einer 2-

Gefäßerkrankungen erkrankt waren (s. Abb. 18). Diese Unterschiede erweisen sich allerdings als nicht signifikant ($p = 0,097$).

Tab. 8 Diastolische Dysfunktion bei der Anfangsuntersuchung

Diastolische Dysfunktion	nein	%	ja	%	Gesamt	p-Wert
Gesamtkollektiv	27	13,4%	174	86,6%	201	
KHK	16	15,7%	86	84,3%	102	0,410
Hypertonie	11	11,1%	88	88,9%	99	

86,6% aller Patienten wiesen Relaxationsstörungen des linken Ventrikels auf (s. Tab. 8). Die Subgruppen wurden auch geprüft - es konnte kein signifikanter Unterschied in den Untergruppen festgestellt werden.

Tab. 9 Linksventrikuläre Hypertrophie bei der Anfangsuntersuchung

LVH	nein	%	ja	%	Gesamt	p-Wert
Gesamtkollektiv	138	66,3%	70	33,7%	208	
KHK	66	64,7%	36	35,3%	102	0,661
Hypertonie	72	67,9%	34	32,1%	106	

Hypertoniker und KHK-Patienten zeigten im gleichen Ausmaß eine linksventrikuläre Hypertrophie ($p=0,661$), die ca. ein Drittel aller Patienten betraf (s. Tab. 9). In der Subgruppenprüfung zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 10 Vergrößerter linker Vorhof bei der Anfangsuntersuchung

Vergrößerter Vorhof	nein	%	ja	%	Gesamt	p-Wert
Gesamtkollektiv	172	82,7%	36	17,3%	208	
KHK	80	78,4%	22	21,6%	102	0,142
Hypertonie	92	86,8%	14	13,2%	106	

Bei KHK-Patienten ließ sich im Trend häufiger ein vergrößerter linker Vorhof in der Echokardiographie dokumentieren als bei Hypertonie-Patienten, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen nachweisen zu können (s. Tab. 10).

Tab. 11 COPD-Klassifikation nach GOLD (2011) bei der Anfangsuntersuchung

GOLD 1	GOLD I	%	GOLD II	%	GOLD III	%	GOLD IV	%	Gesamt	p-Wert
Gesamtkollektiv	63	29,3%	109	50,7%	29	13,5%	14	6,5%	215	
KHK	32	29,9%	58	54,2%	12	11,2%	5	4,7%	107	0,330
Hypertonie	31	28,7%	51	47,2%	17	15,7%	9	8,3%	108	

50,7% der Patienten im Gesamtkollektiv fielen in die Kategorie GOLD II – also mit einer schon eingeschränkten Lungenfunktion (FEV1 zwischen 50% und 80%). Es konnten aber auch 6,5% der Patienten der GOLD IV-Kategorie zugeordnet werden. Hier ist die Lungenfunktion schon so stark reduziert, dass die meisten Patienten auch tagsüber eine Sauerstofflangzeittherapie benötigten. Patienten in der Hypertonie-Gruppe konnten tendentiell häufiger einer Kategorie mit stark eingeschränkter Lungenfunktion (GOLD III und GOLD IV) zugeordnet werden als KHK-Patienten (p=0,330).

4.2. Medikamentenverteilung

Die meisten Patienten haben ein bis drei antihypertensive Medikamente erhalten (s. Tab. 12a, 12b). Erkennbar ist auch, dass in der KHK-Gruppe mit Beta-Blockade auch 15,5% der Patienten kein zusätzliches Begleitmedikament zum Beta-Blocker eingenommen haben. Wurde einem Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe ein weiteres Antihypertensivum verschrieben, so handelt es sich um eine zweifache antihypertensive Therapie.

Tab. 12a Anzahl antihypertensiver Medikamente im KHK-Kollektiv

KHK	0	1	2	3	4	5
- Beta-Blocker	18,4%	22,5%	34,7%	18,4%	6,1%	0%
+ Beta-Blocker	0% ***	15,5%	34,5%	27,6%	22,4%	0%

0 = keine zusätzliche Therapie, *** – nicht zutreffend, alle Patienten dieser Gruppe haben einen Beta-Blocker erhalten

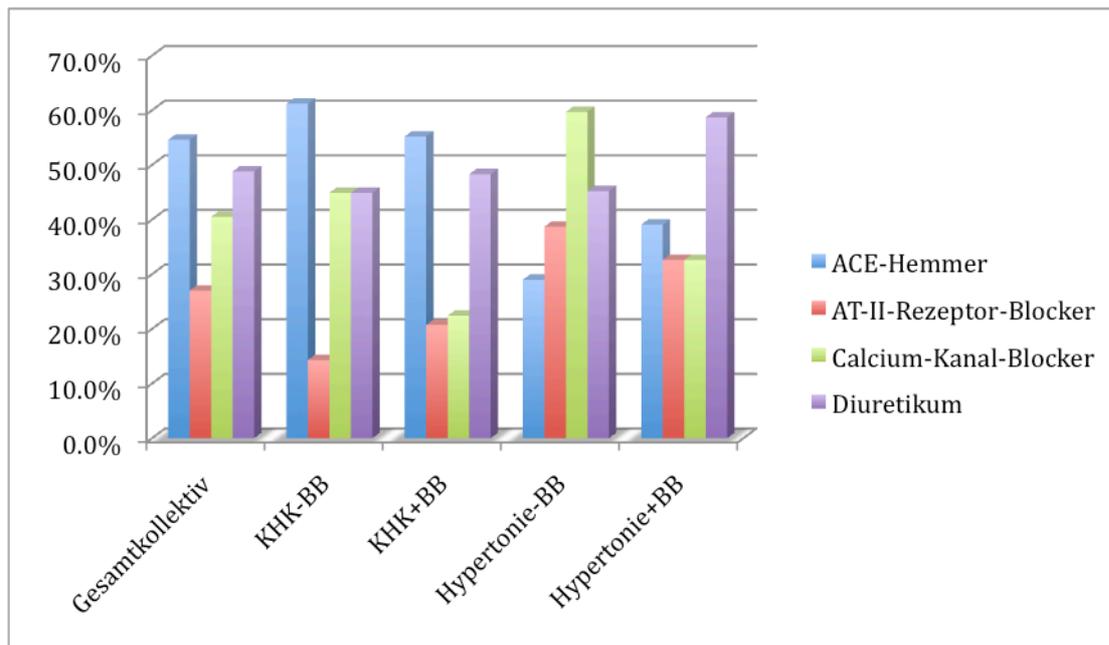
Tab. 12b Anzahl antihypertensiver Medikamente im Hypertonie-Kollektiv

Hypertonie	0	1	2	3	4	5
- Beta-Blocker	6,5%	29,0%	30,7%	24,2%	9,7%	0%
+ Beta-Blocker	0% ***	13,0%	23,9%	37,0%	23,9%	0%

*** - nicht zutreffend, alle Patienten dieser Gruppe haben einen Beta-Blocker erhalten

In Abb. 19 ist zu erkennen, dass insgesamt 54,6% der Patienten im Gesamtkollektiv einen ACE-Hemmer erhalten haben und zu 27,0% einen AT1-Blocker. KHK-Patienten ohne Beta-Blockade wurden dabei in 61,3% der Fälle ein ACE-Hemmer (am häufigsten Ramipril) verschrieben; Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker in 29,0% der Fälle. Beim AT1-Blocker verhielt es sich genau anders herum (KHK-Patienten ohne Beta-Blocker 14,3% vs. Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker 38,7%). Patienten mit Beta-Blocker erhielten in beiden Gruppen weniger häufig zusätzlich einen Calcium-Antagonisten. Am häufigsten wurden Calcium-Antagonisten in der Hypertoniegruppe eingesetzt (22,4% in der KHK-Gruppe vs. 32,6% in der Hypertonie-Gruppe). Diuretika (am häufigsten Schleifendiuretika und Thiazide) wurden in allen Gruppen etwa gleich häufig eingenommen. Bei den Hypertonikern fiel die ACE-Hemmer-Rate geringer aus (39,1% mit Beta-Blocker vs. 29,0% ohne Beta-Blocker), dafür wurden hier mehr AT1-Blocker und Calcium-Antagonisten verschrieben (s. Abb. 19). Diuretika wurden in der KHK-Gruppe zu 48,3% mit Beta-Blocker sowie zu 44,9% ohne Beta-Blocker eingenommen; in der Hypertonie-Gruppe 58,7% mit Beta-Blocker vs. 45,2% ohne Beta-Blocker. 10,2% der Patienten im Gesamtkollektiv nahmen noch ein weiteres Antihypertensivum ein (z.B. Antisymphathikomimetika, direkte Vasodilatoren etc.). Überdurchschnittlich häufig traf dies auf die Hypertonie-Gruppe zu (17,7% ohne Beta-Blockade vs. 10,9% mit Beta-Blockade, nicht abgebildet). In der KHK-Gruppe war dies seltener der Fall (5,2% mit Beta-Blockade vs. 6,1% ohne Beta-Blockade).

Abb. 19 Verteilung der antihypertensiven Medikamente (in %)



Tab. 13a Anzahl pulmonaler Begleitmedikamente im KHK-Kollektiv

KHK	0	1	2	3	4	5	6	7
- Beta-Blocker	4,1%	2,0%	30,6%	24,5%	22,5%	2,0%	12,2%	2,0%
+ Beta-Blocker	6,9%	19,0%	27,6%	20,7%	19,0%	3,5%	3,5%	0%

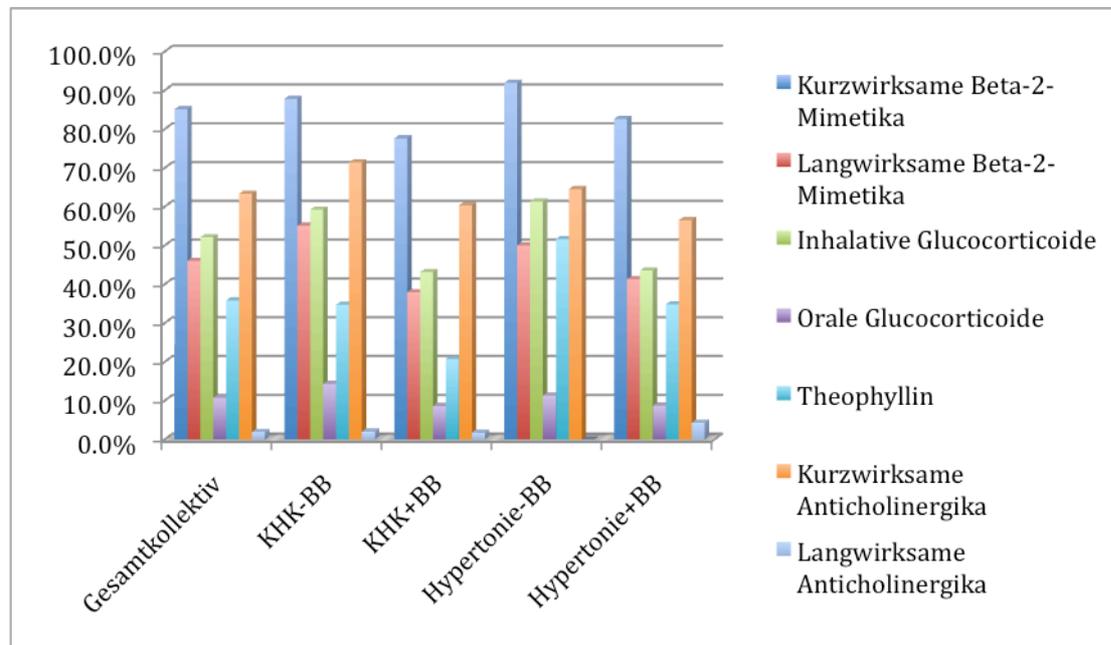
0 = keine zusätzliche Therapie, 1 = Monotherapie, 2 = 2 zusätzliche Begleitmedikamente usw.

Tab. 13b Anzahl pulmonaler Begleitmedikamente im Hypertonie-Kollektiv

Hypertonie	0	1	2	3	4	5	6	7
- Beta-Blocker	3,2%	11,3%	11,3%	25,8%	27,4%	16,1%	4,8%	0%
+ Beta-Blocker	8,7%	10,9%	28,3%	21,7%	17,4%	8,7%	4,4%	0%

Die Mehrzahl der Patienten (68,8%) benötigte zwei bis vier pulmonale Begleitmedikamente – unabhängig von der jeweiligen Untergruppe. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Präparate ist in den Tab. 13a und 13b sowie in Abb. 20 zu sehen.

Abb. 20 Verteilung der pulmonalen Begleitmedikamente (in %)



85,1% der Patienten im Gesamtkollektiv haben ein kurzwirksames Beta-2-Mimetikum verordnet bekommen (KHK-Patienten ohne Beta-Blocker in 87,8% der Fälle vs. Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker in 91,9% der Fälle, s. Abb. 20). Dies wurde am häufigsten als Bedarfsmedikation angewendet. Am häufigsten waren dabei die folgenden Wirkstoffe vertreten:

Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin. Langwirksame Beta-2-Mimetika wurden am häufigsten in Fixkombinationen mit einem inhalativen Glucocorticoid verschrieben - aus diesem Grunde sieht man auch eine ähnliche Verteilung dieser beiden Medikamentengruppen. Auch hier zeigte sich eine recht homogene Verteilung in den Subgruppen. Orale Glucocorticoide wurden praktisch nur schwer erkrankten COPD-Patienten (GOLD III/ IV) verordnet, oder wenn es zu einer Exacerbation kam. Man erkennt deutlich, dass Patienten ohne Beta-Blocker häufiger ein orales Glucocorticoid benötigten (z.B. in der KHK-Gruppe mit Beta-Blocker 8,6% vs. KHK-Patienten ohne Beta-Blocker 14,3%). Kurzwirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid) kamen in allen Subgruppen relativ häufig zum Einsatz (63,3% im Gesamtkollektiv). Fenoterol und Ipratropiumbromid ist eine häufig verschriebene Kombination unter den Bronchodilatoren. Die Verabreichung von langwirksamen Anticholinergika (Tiotropiumbromid) war in dieser Studie zu vernachlässigen (1,9% im Gesamtkollektiv).

4.3. Der (kombinierte) primäre kardiovaskuläre Endpunkt

Der primäre kardiovaskuläre Endpunkt ist so definiert, dass während der Beobachtungszeit entweder ein akuter Myokardinfarkt aufgetreten ist oder eine Revaskularisationstherapie jeglicher Art notwendig wurde oder die/der Patient/in eine TIA bzw. Apoplex erlitten haben oder verstorben sind.

Tab. 14 Kombiniertes primäres kardiovaskuläres Endpunkt im KHK- und Hypertoniekollektiv

		aMI, Revask., TIA/Apoplex, Tod oder Kombination		
		nein	ja	
Diagnose	KHK	69	38	107
		64,5%	35,5%	100%
	Hypertonie	92	16	108
		85,2%	14,8%	100%
Gesamt		161	54	215
		74,9%	25,1%	100,0%

aMI – akuter Myokardinfarkt, Revask. – Revaskularisation

Bei den COPD-Patienten mit einer vorbestehenden KHK traten im Beobachtungszeitraum 38 primäre Endpunkte auf. Dies entspricht einem Prozentsatz von 35,5% und liegt damit signifikant über denen des Hypertoniekollektives (14,8%, $p < 0,001$).

Tab. 15 Kombiniertes primäres kardiovaskuläres Endpunkt bei Patienten ohne bzw. unter Beta-Blocker-Therapie

		aMI, Revask., TIA/Apoplex, Tod oder Kombination		
		nein	ja	
Beta-Blocker	nein	83	28	111
		74,8%	25,2%	100,0%
	ja	78	26	104
		75%	25%	100,0%
Gesamt		161	54	215
		74,9%	25,1%	100,0%

Differenzierte man im Gesamtkollektiv zwischen Beta-Blocker-Einnahme und Nicht-Beta-Blocker-Einnahme so traten unter Beta-Blockade 25% primäre Endpunkte vs. 25,2% ohne Beta-Blockade auf, was keine signifikant unterschiedliche Inzidenz darstellt ($p = 0,999$).

Draufhin wurden die Risikofaktoren (Alter >65 Jahre, Geschlecht, BMI > 30, Raucher oder Ex-Raucher, Diabetes) für die Beta-Blocker- und Nicht-Beta-Blocker-Gruppe herausgerechnet. In der jüngeren Gruppe, also in der Gruppe <65 Jahre traten tendenziell mehr primäre Endpunkte ohne Beta-Blockade als bei Patienten mit Beta-Blockade auf (28,3% ohne Beta-Blocker vs. 15,4% mit Beta-Blocker, $p=0,116$); im höheren Alter (>65 Jahre) genau umgekehrt (21,6% ohne Beta-Blocker vs. 34,6% mit Beta-Blocker, $p=0,189$).

Männliche Patienten hatten ohne Beta-Blockade in 38,2% einen primären Endpunkt erreicht (vs. 28,3% mit Beta-Blockade, $p=0,322$); bei den weiblichen Patienten war es entgegengesetzt (12,5% ohne Beta-Blocker vs. 20,5% mit Beta-Blocker, $p=0,410$).

Bei adipösen Patienten (BMI > 30) trat ein primärer Endpunkt bei Patienten ohne Beta-Blockade in 16,1% auf vs. 11,8% bei Patienten mit Beta-Blockade ($p=0,726$). Bei den schlankeren Patienten (BMI < 30) war es umgekehrt: 28,8% ohne Beta-Blockade vs. 31,4% mit Beta-Blockade ($p=0,725$).

Bei Rauchern bzw. Ex-Rauchern zeigte sich bei 34,4% der Patienten ohne Beta-Blocker ein primärer Endpunkt (vs. 25,3% der Patienten mit Beta-Blocker, $p=0,333$). Bei den Nicht-Rauchern trat bei einem Patienten ohne Beta-Blocker ein primärer Endpunkt auf (33,3%) und bei einem Patienten mit Beta-Blocker (20,0%, $p=1,00$).

Diabetiker ohne Beta-Blocker erlitten in 25% der Fälle einen primären Endpunkt (vs. 22,2% mit Beta-Blocker, $p= 1,00$); bei den Nicht-Diabetikern zeigte sich kaum ein Unterschied (25,3% ohne Beta-Blocker vs. 26% mit Beta-Blocker, $p=1,00$).

Um den kombinierten primären kardiovaskulären Endpunkt noch mehr im Detail zu betrachten wurde noch eine Analyse der Subgruppen durchgeführt.

Tab. 16 Kombiniertes primäres kardiovaskuläres Endpunkt in der KHK- und Hypertoniegruppe in Abhängigkeit einer Beta-Blocker-Gabe

	aMI, Revask., TIA/Apoplex, Tod		
	nein	ja	
KHK – BB	34	15	49
	69,4%	30,6%	100,0%
KHK + BB	35	23	58
	60,3%	39,7%	100,0%
Hypertonie – BB	49	13	62
	79%	21%	100,0%
Hypertonie + BB	43	3	46
	93,5%	6,5%	100,0%
Gesamt	161	54	215
	74,9%	25,1%	100%

BB – Beta-Blocker

Die weitere Unterteilung in die Subgruppen zeigte wiederum einen signifikanten Unterschied zwischen den KHK- und Hypertonieuntergruppen ($p < 0,001$). KHK-Patienten unter Beta-Blocker-Therapie haben den kombinierten primären kardiovaskulären Endpunkt prozentual am häufigsten erreicht.

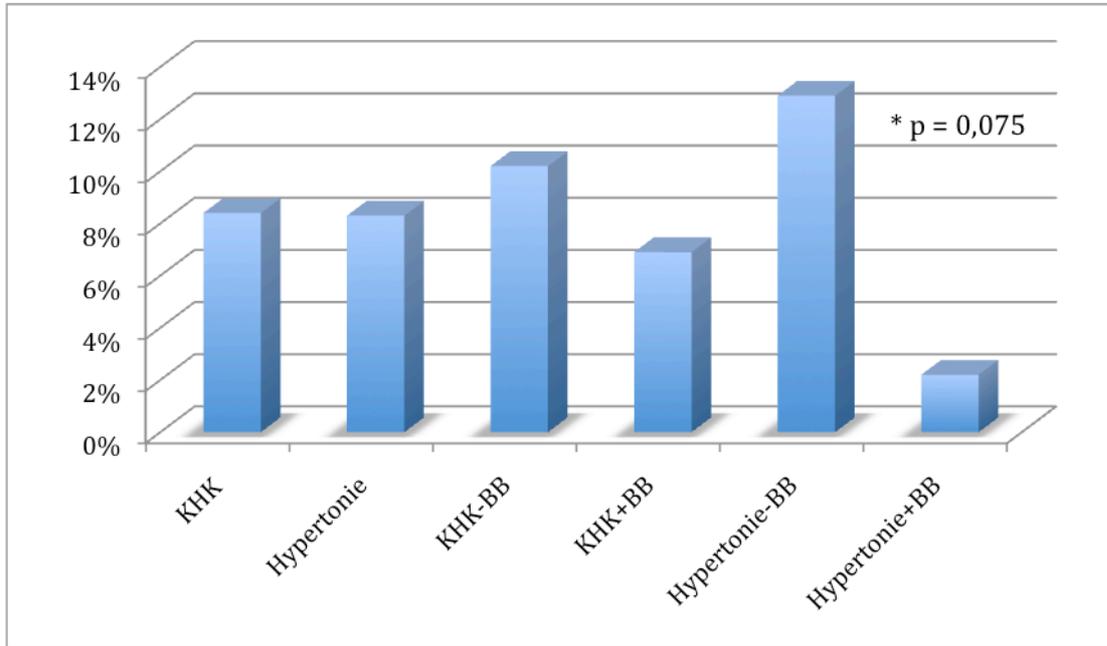
Insgesamt bleibt festzuhalten, dass weder die Beta-Blockade noch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt bei COPD-Patienten mit KHK oder Hypertonie beeinflusst haben.

Die kardiovaskulären Endpunkte wurden dann folgend zusätzlich noch einzeln ausgewertet. Bei dem Endpunkt akuter Myokardinfarkt bzw. Revaskularisationstherapie während des Beobachtungszeitraums zeigte sich, dass KHK-Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen haben, tendenziell eine höhere Rate an Herzinfarkten bzw. Revaskularisationstherapien aufwiesen (31% vs. 26,5% ohne Beta-Blocker). Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p = 0,672$).

Bezüglich einer TIA- bzw. eines Apoplex war in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme mit 11,3% die Rate am höchsten. Zwischen der KHK- und der Hypertonie-Gruppe (5,9% vs. 8,3%, $p = 0,594$), zwischen der KHK-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme und der KHK-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme (6,1% vs. 5,2%, $p = 1,000$) und zwischen der

Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme und der Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme (11,3% vs. 4,3%, $p = 0,296$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Abb. 21 Endpunkt Tod (in %)



Obwohl zwischen der KHK- und Hypertonie-Gruppe keinerlei Unterschiede in der Mortalitätsrate existierten (s. Abb. 21), trat in den Beta-Blocker-behandelten Patientengruppen eine tendenziell geringere Todesrate auf, die bei den Hypertonikern am geringsten war (6,9% bei KHK vs. 2,2% bei Hypertonie, n.s.).

4.4. Verteilung der Beta-Blocker-Einnahme in den Subgruppen

Beta-Blocker wurden in den einzelnen GOLD-Subgruppen relativ gleich häufig eingenommen. In der GOLD I-Gruppe nahmen 30 von 63 Patienten einen sowie 33 von 63 Patienten keinen Beta-Blocker ein. In der GOLD-II-Gruppe waren dies 56 von 109 Patienten mit sowie 53 von 109 Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme. Lediglich in dem schwersten COPD-Stadium (GOLD III/ IV) wurde häufiger auf einen Beta-Blocker verzichtet als dass er verschrieben wurde (18 von 43 Patienten vs. 25 von 43 Patienten, s. Tab. 17).

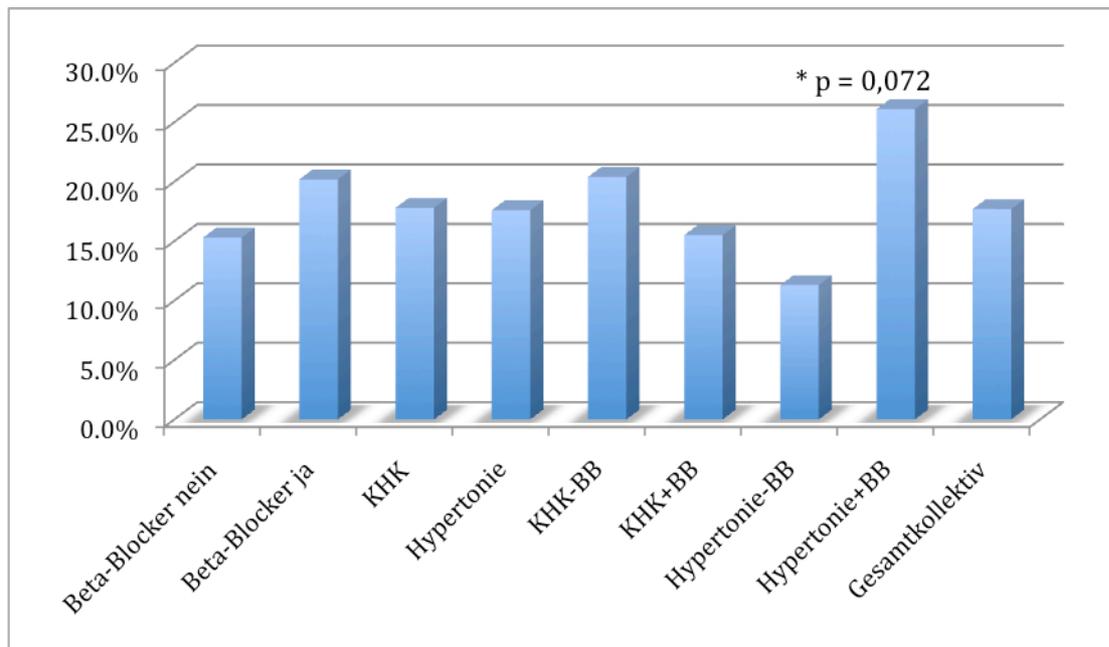
Tab. 17 Verteilung der Beta-Blocker-Einnahme in den GOLD-Subgruppen

			GOLD-Stadium bei der Anfangsuntersuchung			Gesamt
			GOLD I	GOLD II	GOLD III/IV	
Beta-Blocker	nein	Anzahl	33	53	25	111
		%	29,7%	47,7%	22,5%	100,0%
	ja	Anzahl	30	56	18	104
		%	28,8%	53,8%	17,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	63	109	43	215
		%	29,3%	50,7%	20,0%	100,0%

4.5. Die sekundären kardialen Zielparameter

Bei den sekundären kardialen Zielparametern handelte es sich um das Neuauftreten eines Vorhofflimmerns (auch paroxysmales Vorhofflimmern) während des Beobachtungszeitraums, das Verhalten der Ejektionsfraktion, die Septum- oder Hinterwanddicke, die Größe des linken Vorhofs sowie das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten.

Abb. 22 Endpunkt neu aufgetretenes Vorhofflimmern (in %)



Die Inzidenz eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns lag bei 17,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen der KHK- und Hypertoniegruppe (s. Abb. 22). Tendenziell war bei Hypertonikern mit Beta-Blocker-Einnahme die höchste Inzidenz zu verzeichnen (26,1% vs. 11,3% bei Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker, $p=0,072$). Bei den KHK-Patienten mit Beta-

Blockade trat in 15,5% der Fälle ein neues Vorhofflimmern auf (vs. 20,4% der KHK-Patienten ohne Beta-Blocker, $p=0,614$).

4.5.1. Die sekundären kardialen Parameter zu Studienbeginn

Tab. 18 Ejektionsfraktion bei der Anfangsuntersuchung (in %)

		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Gültige N	p-Wert
Beta-Blocker	nein	61,42	9,46	62,00	107	0,008
	ja	57,27	12,80	60,00	100	
Diagnose	KHK	56,92	12,28	58,00	102	0,002
	Hypertonie	61,84	9,86	63,00	105	
Subgruppen	KHK – BB	59,74	9,36	60,50	46	0,035
	KHK + BB	54,61	13,89	55,00	56	
	Hypertonie - BB	62,69	9,41	65,00	61	0,300
	Hypertonie + BB	60,66	10,44	62,00	44	
Gesamtkollektiv		59,42	11,36	61,00	207	

BB – Beta-Blocker, N – Anzahl

Die durchschnittliche Ejektionsfraktion im Gesamtkollektiv betrug 59,4% (s. Tab. 18). Die höchste durchschnittliche Ejektionsfraktion zeigte sich in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme und die geringste Ejektionsfraktion in der KHK-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme. Insgesamt war die Ejektionsfraktion in der KHK-Gruppe signifikant ($p=0,035$) höher, wenn kein Beta-Blocker eingenommen wurde. Auch war sie bei den Hypertonikern signifikant ($p=0,002$) größer als bei den KHK-Patienten. Bei acht Patienten lagen bei der Anfangsuntersuchung keine Werte für die Ejektionsfraktion vor.

Tab. 19 Septum- bzw. Hinterwanddicke bei der Anfangsuntersuchung (in mm)

		Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Gültige N	p-Wert
Beta-Blocker	nein	11,12	1,21	11,00	108	0,115
	ja	11,40	1,33	11,00	100	
Diagnose	KHK	11,34	1,25	11,00	102	0,329
	Hypertonie	11,17	1,30	11,00	106	
Subgruppen	KHK – BB	11,35	1,30	11,00	46	0,973
	KHK + BB	11,34	1,23	11,00	56	
	Hypertonie – BB	10,95	1,12	11,00	62	0,039
	Hypertonie + BB	11,48	1,47	11,00	44	
Gesamtkollektiv		11,25	1,28	11,00	208	

Der Median der Septum- bzw. Hinterwanddicke aller Gruppen betrug 11mm und der Mittelwert lag bei 11,25mm (s. Tab. 19). Von einer verdickten Septum- bzw. Hinterwand spricht man, wenn diese echokardiographisch ≥ 12 mm groß ist. Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme hatten die geringsten Werte für die Septum- bzw. Hinterwanddicke. In der Hypertonie-Subgruppe hatten die Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie am Studienanfang eine signifikant geringere Septum- bzw. Hinterwanddicke vs. Patienten mit Beta-Blocker-Therapie (10,95mm vs. 11,48mm, $p=0,039$). In der KHK-Subgruppe war dieser Unterschied nicht nachweisbar (11,35mm vs. 11,34mm, $p=0,973$). Bei sieben Patienten konnten keine Werte für die Septum- bzw. Hinterwanddicken bei der Anfangsuntersuchung erhoben werden.

Tab. 20 Linke Vorhofgröße bei der Anfangsuntersuchung (Diameter in mm)

		Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Gültige N	p-Wert
Beta-Blocker	nein	36,39	3,70	37,00	108	0,004
	ja	38,03	4,51	38,00	100	
Diagnose	KHK	37,72	4,56	37,50	102	0,069
	Hypertonie	36,66	3,73	37,00	106	
Subgruppen	KHK – BB	36,80	4,17	37,00	46	0,067
	KHK + BB	38,46	4,76	38,00	56	
	Hypertonie – BB	36,08	3,31	36,50	62	0,057
	Hypertonie + BB	37,48	4,16	38,00	44	
Gesamtkollektiv		37,18	4,18	37,00	208	

Die mittlere Vorhofgröße (Diameter) betrug 37,18 mm (s. Tab. 20). Hypertonie-Patienten hatten insgesamt einen etwas kleineren Vorhof (36,66mm in der Hypertonie-Gruppe vs.

37,72mm in der KHK-Gruppe, n.s.). Patienten im Gesamtkollektiv mit vorbestehender Beta-Blocker-Einnahme zeigten im Durchschnitt einen signifikant größeren linken Vorhof (38,03mm vs. 36,39mm, $p=0,004$).

Tab. 21 Blutdruck systolisch und diastolisch, Herzfrequenz bei der Anfangsuntersuchung

	RR₁ systolisch	RR₁ diastolisch	HF₁
Gesamtkollektiv	149,4 ± 22,3	87,0 ± 10,7	76,0 ± 14,0
KHK	143,9 ± 22,2 **	85,2 ± 10,5 ***	75,7 ± 12,9
Hypertonie	154,8 ± 21,1 **	88,7 ± 10,6 ***	76,4 ± 15,1
BB +	149,2 ± 24,1	87,2 ± 11,5	74,4 ± 13,9
BB -	149,6 ± 20,6	86,8 ± 9,9	77,6 ± 14,0
KHK +BB	143,8 ± 24,3	85,2 ± 12,0	73,8 ± 13,6
KHK – BB	144,0 ± 19,8	85,2 ± 8,7	77,8 ± 11,8
Hypertonie +BB	156,0 ± 22,3	89,7 ± 10,5	75,1 ± 14,5
Hypertonie –BB	154,0 ± 20,4	88,1 ± 10,7	77,4 ± 15,6

** $p < 0,001$; *** $p = 0,014$

Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwerte ± Standardabweichung; RR₁ – Blutdruck bei der Anfangsuntersuchung; HF₁ – Herzfrequenz bei der Anfangsuntersuchung; BB – Beta-Blocker; Einheiten des Blutdrucks in mmHg, Herzfrequenz in Schläge/Minute

Der Blutdruck (systolisch und diastolisch) war im KHK-Kollektiv signifikant niedriger als im Hypertonie-Kollektiv (s. Tab. 21). Die Herzfrequenz lag bei Patienten unter Beta-Blockade tendenziell unter der Herzfrequenz von Patienten ohne Beta-Blocker (74,4 Schläge/Minute vs. 77,6 Schläge/Minute; $p=0,097$). Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag bei 149mmHg im Gesamtkollektiv. Die Patienten der Hypertonie-Gruppe wiesen einen signifikant höheren systolischen Wert auf als die KHK-Patienten, was sich auch in dem p-Wert von $<0,001$ widerspiegelt.

Der mittlere diastolische Blutdruck lag bei ca. 87mmHg. Auch hier zeigten die Hypertoniker signifikant höhere Werte als die KHK-Patienten. Ein Unterschied zwischen Beta-Blockade und keiner Beta-Blockade war hier nicht nachweisbar.

Bei der Herzfrequenz zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in der KHK-Subgruppe zwischen der Einnahme eines Beta-Blockers bzw. Nicht-Beta-Blocker-Einnahme ($p=0,109$). Im Gesamtkollektiv lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei 76,0 Schlägen/Minute. Patienten, die keinen Beta-Blocker eingenommen hatten, wiesen tendenziell auch eine höhere Herzfrequenz auf.

4.5.2. Die sekundären kardialen Zielparameter im Studienverlauf

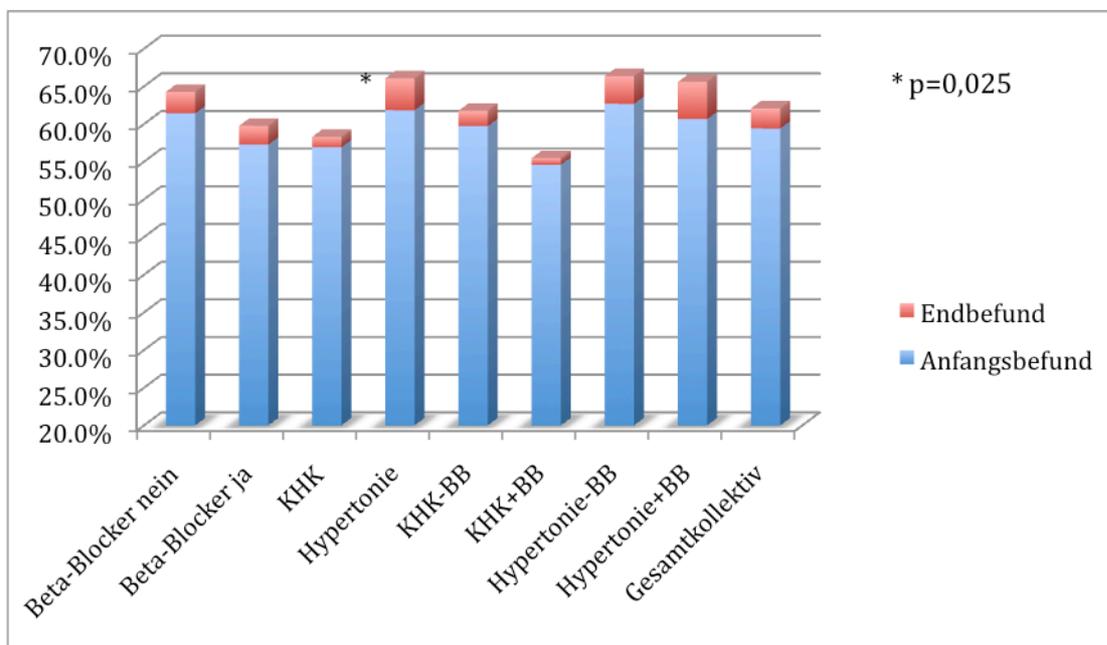
Tab. 22 Veränderungen zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung der sekundären kardialen Zielparameter

	Δ Ejektionsfraktion (in %)	Δ Septum- oder Hinter- wanddicke (in mm)	Δ linke Vorhofgröße (in mm)
Beta-Blocker nein (n=111)	+2,85±8,02	+0,56±1,14	+3,46±4,20
Beta-Blocker ja (n=104)	+2,49±8,83	+0,34±0,92	+3,67±4,94
KHK (n=107)	+1,39±8,04	+0,40±0,94	+3,32±4,64
Hypertonie (n=108)	+4,24±8,64	+0,51±1,16	+3,86±4,49
KHK-BB (n=49)	+2,02±7,40	+0,31±1,06	+3,76±4,70
KHK+BB (n=58)	+0,87±8,57	+0,47±0,82	+2,94±4,60
Hypertonie-BB (n=62)	+3,68±8,60	+0,80±1,18	+3,16±3,65
Hypertonie+BB (n=46)	+4,94±8,76	+0,14±1,03	+4,77±5,29
Gesamtkollektiv	+2,67±8,41	+0,45±1,04	+3,56±4,57

*Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwerte \pm Standardabweichung; BB = Beta-Blocker

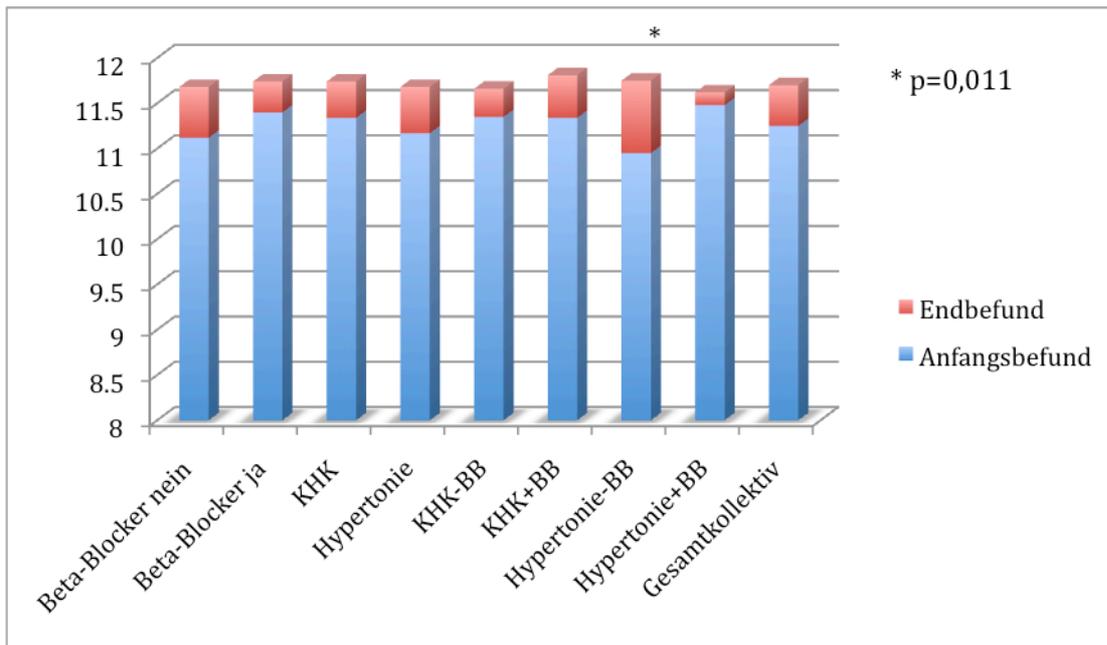
Die Ejektionsfraktion hat sich in allen Gruppen unabhängig von einer Beta-Blockade während des Beobachtungszeitraums geringfügig verbessert. Begleitend kam es jedoch auch zu einer leichten Verdickung der Septum- und/oder Hinterwand und zu einer Zunahme des Diameters des linken Vorhofs (s. Abb. 23-25).

Abb. 23 Mittlere Veränderungen der Ejektionsfraktion zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (in %)



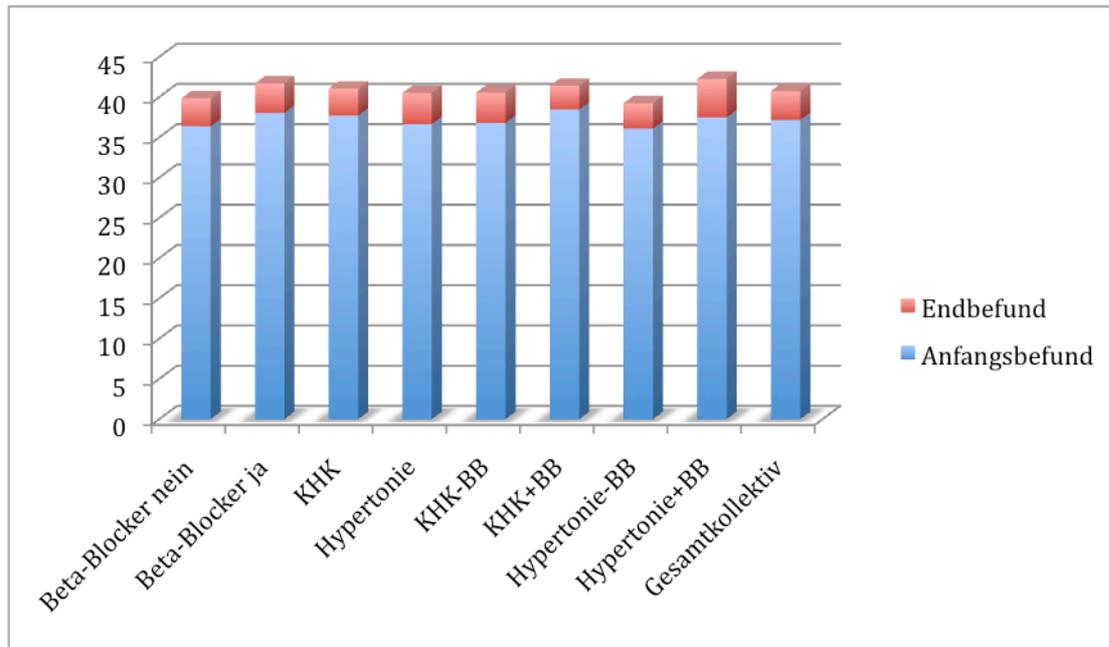
Die mittleren Ejektionsfraktionen haben zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung in allen Gruppen zugenommen. Eine deutliche Verbesserung der Ejektionsfraktion war besonders bei den Hypertonikern (+4,24% vs. +1,39% in der KHK-Gruppe, $p=0,025$) und in der Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blockade (+4,94% vs. +3,68% in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blockade, $p=0,523$) festzustellen.

Abb. 24 Mittlere Septum- bzw. Hinterwanddickenveränderung zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (in mm)



Im Gesamtkollektiv hat sich der Mittelwert der Septum- bzw. Hinterwanddicke zwischen den beiden Untersuchungen um +0,45mm erhöht. Am stärksten hat sich die Wanddicke in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme verändert (+0,80mm). Der geringste Zuwachs war bei der Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme zu verzeichnen bei allerdings erhöhten Ausgangswerten (+0,14mm, $p=0,011$). In der KHK-Gruppe ohne Beta-Blockade erhöhte sich die Septum- bzw. Hinterwanddicke insignifikant um 0,31mm (vs. +0,47mm in der KHK-Gruppe mit Beta-Blockade, $p=0,402$).

Abb. 25 Mittlere Zunahme des Diameters des linken Vorhofs zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (in mm)



Bei der Anfangsuntersuchung waren die Mittelwerte des Diameters des linken Vorhofes in allen Untergruppen im Normbereich (≤ 40 mm). Nach der Enduntersuchung konnte in allen Gruppen ein Zuwachs der Vorhofgröße verzeichnet werden – am stärksten jedoch in der Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme (+4,77mm vs. +3,16mm in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blockade, $p=0,110$). In der KHK-Gruppe mit Beta-Blockade erhöhte sich der Vorhofgrößendiameter um +2,94mm (vs. +3,76mm ohne Beta-Blockade, $p=0,391$). Insgesamt nahm der Diameter des linken Vorhofes in allen untersuchten Gruppen und Subgruppen leicht zu, jedoch ohne statistisch verifizierbare Unterschiede.

Tab. 23 Blutdruck systolisch, diastolisch, Herzfrequenz bei der Enduntersuchung

	RR ₂ systolisch	RR ₂ diastolisch	HF ₂
Gesamtkollektiv	137,6 ± 17,1	79,8 ± 9,5	75,6 ± 14,2
KHK	136,5 ± 16,9	79,0 ± 8,9	74,5 ± 13,1
Hypertonie	138,8 ± 17,2	80,6 ± 10,0	76,6 ± 15,2
BB +	138,8 ± 16,2	79,5 ± 9,8	73,3 ± 13,1 **
BB -	136,6 ± 17,9	80,1 ± 9,2	77,7 ± 14,9 **
KHK +BB	137,2 ± 16,1	78,4 ± 9,6	72,8 ± 13,1
KHK - BB	135,7 ± 17,9	79,6 ± 8,0	76,4 ± 13,0
Hypertonie +BB	140,8 ± 16,2	80,9 ± 9,9	73,9 ± 18,7
Hypertonie -BB	137,3 ± 17,9	80,5 ± 10,1	78,7 ± 16,3

** $p = 0,023$;

RR₂ – Blutdruck bei der Enduntersuchung; HF₂ – Herzfrequenz bei der Enduntersuchung Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwerte ± Standardabweichung; BB – Beta-Blocker; Einheiten des Blutdrucks in mmHg, Herzfrequenz in Schläge/Minute

Abb. 26 Veränderungen des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf (in mmHg)

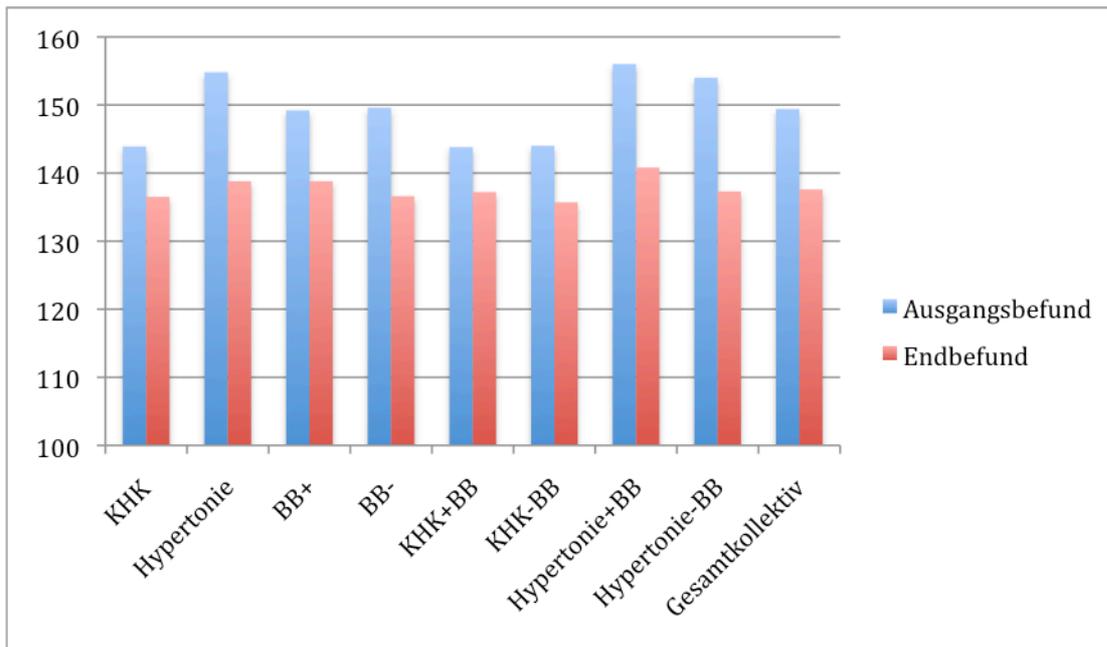
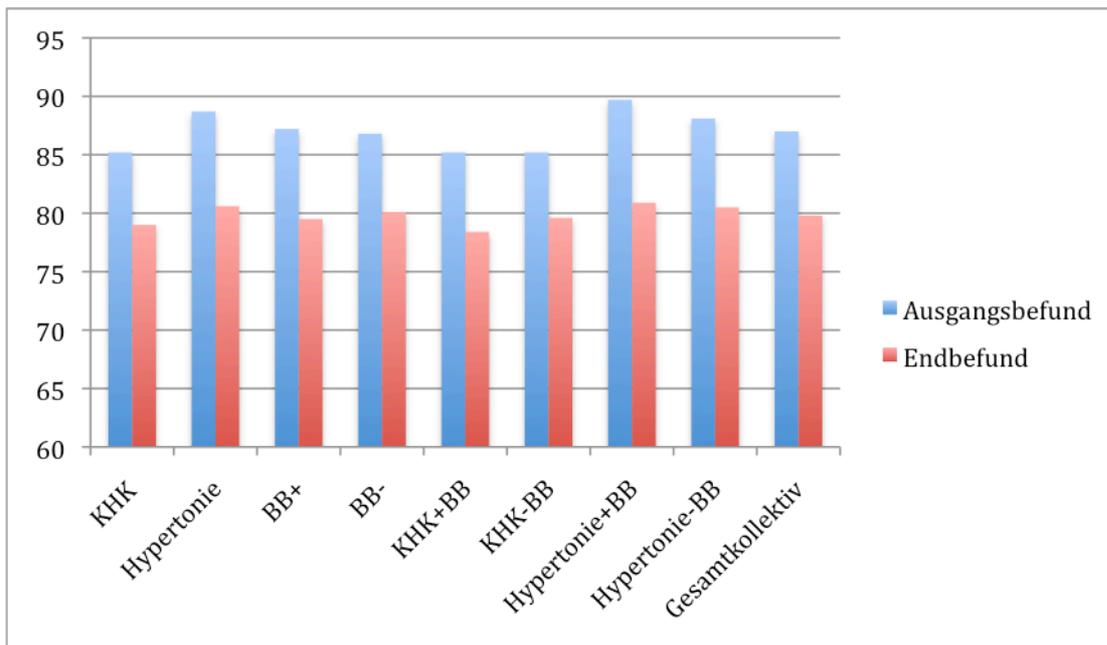


Abb. 27 Veränderungen des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf (in mmHg)



Es ist deutlich zu erkennen, dass alle Patientengruppen sich unter der antihypertensiven Therapie sowohl in den Blutdruck- als auch den Herzfrequenzwerten verbessert haben (s. Tab. 23, Abb. 26 und 27). In der Beta-Blocker-behandelten Gruppe konnte eine signifikant stärkere Reduktion der Herzfrequenz nachgewiesen werden als ohne Beta-Blocker-Therapie ($p=0,023$). In den Subgruppen setzt sich dieser Trend fort jedoch ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes (KHK+BB vs. KHK-BB $p=0,158$; Hypertonie+BB vs. Hypertonie-BB $p=0,103$).

Der systolische Blutdruck war bei KHK-Patienten im Studienverlauf tendenziell niedriger eingestellt als bei Hypertonie-Patienten und bei Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie niedriger als mit Beta-Blocker-Therapie (n.s.). Bei den diastolischen Blutdruckwerten zeigten sich bei der Enduntersuchung kaum Unterschiede (s. Tab. 23).

4.6. Die pulmonalen Zielparameter

4.6.1. Die pulmonalen Zielparameter zu Studienbeginn

In dieser Arbeit kam es vorrangig darauf an, zu zeigen, ob die Beta-Blocker-Einnahme einen Einfluss auf die Lungenfunktion (Bodyplethysmographie, Spirometrie sowie die Blutgasanalyse) hat. Anhand wichtiger pulmonaler Parameter soll dies im Folgenden erörtert werden.

Tab. 24 Lungenfunktionsparameter bei der Anfangsuntersuchung in Abhängigkeit von einer Beta-Blocker-Therapie

Parameter bei der Anfangsuntersuchung	BB- (n=111)	BB+ (n=104)	p-Wert (der Absolutwerte)
Rtot (% des Sollwertes)	0,61±0,28 (202,8±94,7)	0,59±0,30 (195,3±99,1)	0,281
ITGV (% des Sollwertes)	3,38±1,07 (107,5±28,2)	3,28±1,04 (103,6±30,6)	0,347
RV/TLC (% des Sollwertes)	49,2±10,9 (123,3±26,3)	49,6±10,6 (125,4±25,3)	0,612
pO ₂	71,3±8,6	69,9±9,0	0,375
pCO ₂	39,3±4,9	41,2±5,6	0,006
FEV ₁ (% des Sollwertes)	1,76±0,61 (66,6±21,0)	1,87±0,64 (68,92±20,8)	0,478
FEV ₁ /VC	64,7±14,1	67,9±13,5	0,421

Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwerte ± Standardabweichung; 1. Wert – Absolutwert, (**) – Angaben in % des Sollwertes
Einheiten: Rtot - kPa*s/L, ITGV – L, RV/TLC - %, pO₂ – mmHg, pCO₂ – mmHg, FEV₁ – L, FEV₁/VC - %; BB = Beta-Blocker

Tab. 25 Lungenfunktionsparameter bei der Anfangsuntersuchung – KHK-Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme vs. ohne Beta-Blocker-Einnahme

Parameter bei der Anfangsuntersuchung	KHK-BB (n=49)	KHK+BB (n=58)	p-Wert (der Absolutwerte)
Rtot (% des Sollwertes)	0,51±0,25 (169,5±82,2)	0,58±0,24 (191,9±80,6)	0,155
ITGV (% des Sollwertes)	3,5±1,0 (106,0±25,5)	3,2±1,0 (95,8±26,7)	0,117
RV/TLC (% des Sollwertes)	47,8±9,8 (119,0±23,2)	48,6±9,6 (123,2±22,5)	0,671
pO ₂	70,3±9,2	69,4±9,4	0,708

pCO ₂	39,0±4,4	41,2±5,8	0,089
FEV1 (% des Sollwertes)	1,9±0,6 (70,3±19,9)	1,9±0,6 (67,7±20,4)	0,968
FEV1/VC	65,7±15,1	68,4±13,3	0,328

Tab. 26 Lungenfunktionsparameter bei der Anfangsuntersuchung – Hypertonie-Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme vs. ohne Beta-Blocker-Einnahme

Parameter bei der Anfangsuntersuchung	Hypertonie-BB (n=62)	Hypertonie+BB (n=46)	p-Wert (der Absolutwerte)
Rtot (% des Sollwertes)	0,69±0,29 (229,2±96,1)	0,61±0,36 (199,6±119,2)	0,189
ITGV (% des Sollwertes)	3,3±1,1 (108,7±30,3)	3,4±1,1 (113,4±32,6)	0,662
RV/TLC (% des Sollwertes)	50,3±11,7 (126,6±28,3)	50,9±11,7 (128,3±28,3)	0,794
pO ₂	72,2±8,1	70,3±8,7	0,344
pCO ₂	39,5±5,3	41,2±5,4	0,193
FEV1 (% des Sollwertes)	1,6±0,6 (63,7±21,6)	1,8±0,6 (70,4±21,4)	0,201
FEV1/VC	63,8±13,3	67,3±13,9	0,193

Alle relevanten Lungenfunktionsparameter waren zu Studienbeginn bei COPD-Patienten mit KHK oder Hypertonie in Bezug auf die Beta-Blocker-Gabe (bzw. keine Beta-Blocker-Gabe) vergleichbar; es konnte bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tab. 27 Lungenfunktionsparameter bei der Anfangsuntersuchung – GOLD I, GOLD II und GOLD III/ IV-Gruppe

Parameter bei der Anfangsuntersuchung	GOLD I (n=63)	GOLD II (n=109)	GOLD III/ IV (n=43)	p-Wert GOLD I und GOLD II	p-Wert GOLD II und GOLD III/ IV
Rtot (% des Sollwertes)	0,47±0,21 (156,5±71,6)	0,60 ±0,28 (198,9±91,9)	0,79±0,32 (262,4±107,1)	0,002	<0,001
ITGV (% des Sollwertes)	2,9±0,9 (96,0±24,1)	3,3±1,0 (105,6±27,3)	3,9±1,1 (119,9±35,6)	0,005	<0,001
RV/TLC (% d.Sollwertes)	41,7±7,8 (106,2±20,2)	50,6±8,9 (127,2±20,0)	57,4±11,8 (143,3±29,3)	<0,001	<0,001
pO ₂	71,9±9,4	71,5±8,2	68,2±9,1	0,805	0,114

pCO₂	38,5±4,2	39,5±4,6	42,5±6,5	0,327	0,004
FEV₁ (% des Sollwertes)	2,4±0,5 (93,6±10,1)	1,7±0,4 (63,8±8,2)	1,1±0,3 (39,9±7,7)	<0,001	<0,001
FEV₁/VC	75,7±8,6	66,7±11,4	51,1±13,0	<0,001	<0,001

Der Atemwegswiderstand war in allen Untergruppen erhöht (durchschnittlich 199,2% des Sollwertes). Wie zu erwarten war der Mittelwert in der GOLD III/ IV-Gruppe am stärksten erhöht, da diese Patienten auch die schlechteste Lungenfunktion allgemein aufwiesen. Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme zeigten eine größere Abweichung vom Prozent des Sollwertes beim Atemwegswiderstand als Hypertonie-Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme. Hier war jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Bei den KHK-Untergruppen war dieser Effekt genau entgegengesetzt – Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme zeigten im Trend eine schlechtere Lungenfunktion als Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich erwartungsgemäß zwischen den verschiedenen GOLD-Untergruppen in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad.

Die geringsten Werte des mittleren intrathorakalen Gasvolumens bei der Anfangsuntersuchung boten die KHK-Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme. Patienten in der GOLD I-Gruppe zeigten ähnliche Absolutwerte sowie Abweichungen vom Prozent Sollwert wie die KHK-Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme. Auch hier bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen den GOLD-Gruppen und dem intrathorakalen Gasvolumen. Die Hypertonie-Patienten zeigten hier insgesamt höhere Werte, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen der Beta-Blocker- und Nicht-Beta-Blocker-Gruppe nachgewiesen werden konnte.

KHK-Patienten wiesen geringere mittlere Abweichungen vom Sollwert des RV/TLC als Hypertonie-Patienten auf - Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen hatten, zeigten höhere Werte als ohne die Beta-Blocker-Einnahme – jedoch ohne Signifikanz. Die Abweichung zum Sollwert stieg innerhalb der GOLD-Gruppen an (bei GOLD III/ IV als schlechteste Gruppe mit der größten Abweichung zum Sollwert) – hier zeigte sich wieder der signifikante Zusammenhang zwischen der Schwere der COPD und dem RV/TLC.

Der mittlere pO₂ betrug im Gesamtkollektiv 70,7mmHg. Der niedrigste Wert im Gesamtkollektiv lag bei 51mmHg und der maximale Wert bei 93mmHg. Den niedrigsten Wert zeigte sich erwartungsgemäß in der Gruppe GOLD III/ IV mit einem durchschnittlichen pO₂ von

68,2mmHg. Patienten ohne die Einnahme eines Beta-Blockers zeigten bessere durchschnittliche pO₂-Werte als Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme – allerdings ohne Signifikanz (p-Wert der KHK-Untergruppen =0,708; p-Wert der Hypertonie-Untergruppen =0,344). Insgesamt unterschied sich der pO₂-Wert nicht signifikant zwischen der KHK- und Hypertonie-Gruppe. Im Gesamtkollektiv betrug der mittlere pCO₂-Wert 40mmHg – zusammen mit den pO₂-Werten gesehen zeigten sich hier durchschnittlich Normalwerte. Der kleinste Wert des pCO₂ im Gesamtkollektiv war 29mmHg und der höchste Wert lag bei 58mmHg. Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen haben hatten im Durchschnitt schlechtere pCO₂-Werte als Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme – jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. Die insgesamt schlechtesten Werte waren jedoch bei der GOLD III/ IV-Gruppe zu finden mit durchschnittlich 42,5mmHg; die Maximalwerte lagen hier bei 57mmHg. Zwischen der GOLD II und GOLD III/ IV-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (p=0,004) zwischen dem COPD-Schweregrad und der Höhe des pCO₂.

Tab. 28 FEV₁ bei der Anfangsuntersuchung (in % vom Sollwert)

		Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Gültige N	p-Wert
Beta-Blocker	BB-	66,6	21,0	62,4	111	0,892
	BB+	68,9	20,8	68,4	104	
KHK/BB Hypertonie/BB	KHK – BB	70,3	19,9	67,6	49	0,514
	KHK + BB	67,7	20,4	65,9	58	
	Hypertonie – BB	63,7	21,6	60,7	62	0,110
	Hypertonie + BB	70,4	21,4	72,6	46	
GOLD- Klassifikation	GOLD I	93,6	10,1	90,9	63	
	GOLD II	63,8	8,2	62,6	109	<0,001
	GOLD III/IV	39,9	7,7	40,2	43	<0,001
Gesamtkollektiv		67,7	20,9	65,1	215	

BB – Beta-Blocker, N – Anzahl

Im Mittel lag der FEV₁-Wert (als Angabe in Prozent des Sollwertes) bei 67,7% (s. Tab. 24-27). Bei einem Sollwert handelt es sich um einen Normalwert in Bezug auf das Alter, die Körpergröße und das Geschlecht. Der gemessene Absolutwert wird folgend in Beziehung zum Sollwert gesetzt und in Prozent des Sollwertes ausgedrückt. Bei allen Patienten wurde eine Spirometrie durchgeführt und somit der FEV₁-Wert ermittelt. Signifikante Unterschiede zeigten sich erwartungsgemäß in den GOLD-Untergruppen. Der niedrigste Wert war in der KHK-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme zu finden (FEV₁ 22,1%). Durchschnittlich waren die Sollwerte in der Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme jedoch am geringsten mit einem FEV₁ von 63,7%. Insgesamt konnte kein Zusammenhang zwischen der Beta-Blocker-Einnahme und den FEV₁-Werten festgestellt werden.

Tab. 29 FEV1/VC bei der Anfangsuntersuchung (in %)

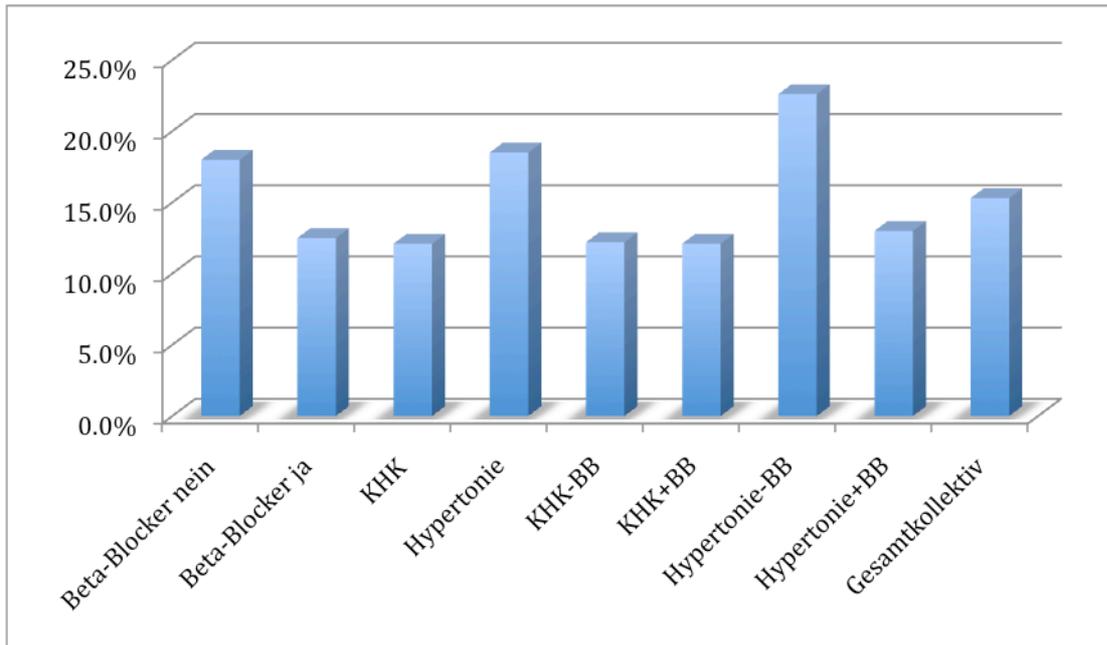
		Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Gültige N	p-Wert
Beta-Blocker	BB-	64,7	14,1	65,4	111	0,421
	BB+	67,9	13,5	69,0	104	
KHK/BB Hypertonie/ BB	KHK – BB	65,7	15,1	67,0	49	0,328
	KHK + BB	68,4	13,3	69,3	58	
	Hypertonie – BB	63,8	13,3	64,1	62	0,193
	Hypertonie + BB	67,3	13,9	68,4	46	
GOLD- Klassifikation	GOLD I	75,7	8,6	75,6	63	
	GOLD II	66,7	11,4	66,3	109	<0,001
	GOLD III/IV	51,1	13,0	49,9	43	<0,001
Gesamtkollektiv		66,2	13,8	67,6	215	

Der Mittelwert des FEV1/VC bei der Anfangsuntersuchung betrug im Gesamtkollektiv 66,2% (s. Tab. 24-27). Zusammengenommen mit Tab. 29 konnten die meisten Patienten der GOLD II-Gruppe zugeordnet werden. Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen hatten, zeigten geringfügig höhere Mittelwerte (68,4% in der KHK- und 67,3% in der Hypertonie-Gruppe) bei der FEV1/VC als Patienten, die keinen Beta-Blocker (65,7% in der KHK- und 63,8% in der Hypertoniegruppe) eingenommen hatten – allerdings ohne einen signifikanten Zusammenhang zu zeigen.

4.6.2. Die pulmonalen Zielparameter im Studienverlauf

Während des Beobachtungszeitraums von insgesamt durchschnittlich 84,3 Monaten wurden nun die Veränderungen zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung betrachtet. Insbesondere wurde zunächst der primäre pulmonale Endpunkt der Notwendigkeit einer Sauerstofflangzeittherapie untersucht.

Abb. 28 Notwendigkeit einer Sauerstofflangzeittherapie im Beobachtungszeitraum (in %)



Im Beobachtungszeitraum wurde bei 15,3% der Patienten des Gesamtkollektivs eine Sauerstofflangzeittherapie notwendig (s. Abb. 28). Insgesamt benötigten KHK-Patienten seltener einen Sauerstoffkonzentrator (12,1% der KHK-Patienten vs. 18,5% der Hypertonie-Patienten, $p=0,256$). Dabei war der Anteil in der Beta-Blocker-Gruppe geringfügig niedriger ($p=0,344$), wobei Hypertoniker ohne Beta-Blockade prozentual die höchste Rate für eine Sauerstofflangzeittherapie aufwiesen (vs. Beta-Blockade: $p=0,316$).

Tab. 30 Veränderungen der Lungenfunktionsparameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung in Abhängigkeit einer Beta-Blocker-Therapie

Parameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (Δ)	BB- (n=111)	BB+ (n=104)	p-Wert (der Absolutwerte)
ΔR_{tot} (% des Sollwertes)	-0,09±0,35 (-28,50±115,54)	-0,08±0,35 (-25,92±114,03)	0,186
$\Delta ITGV$ (% des Sollwertes)	-0,05±0,72 (-2,34±23,97)	-0,10±0,80 (-3,86±24,42)	0,540
$\Delta RV/TLC$ (% des Sollwertes)	+5,38±10,03 (5,98±25,67)	+3,06±9,98 (-0,31±24,51)	0,104
ΔpO_2	-2,56±10,12	-2,13±8,22	0,730
ΔpCO_2	+0,70±4,78	-1,42±4,61	0,023
ΔFEV_1 (% des Sollwertes)	-0,16±0,40 (-0,63±15,25)	-0,11±0,42 (0,83±15,06)	0,175
$\Delta FEV_1/VC$	+3,16±9,74	2,83±12,44	0,409

*Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwerte \pm Standardabweichung; Einheiten: Rtot - kPa*s/L, ITGV - L, RV/TLC - %, pO₂ - mmHg, pCO₂ - mmHg, FEV₁ - L, FEV₁/VC - %; BB ist die Abkürzung für Beta-Blocker, 1. Wert - Abweichung vom Absolutwert, Wert (**) - Abweichung vom % des Sollwertes, n - Anzahl

Tab. 31 Veränderungen der Lungenfunktionsparameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung – KHK-Patienten mit und ohne Beta-Blocker-Einnahme

Parameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (Δ)	KHK-BB (n=49)	KHK+BB (n=58)	p-Wert (der Absolutwerte)
Δ Rtot (% des Sollwertes)	-0,02 \pm 0,35 (-7,42 \pm 115,24)	-0,05 \pm 0,37 (-14,97 \pm 122,23)	0,743
Δ ITGV (% des Sollwertes)	0,00 \pm 0,64 (-1,26 \pm 19,42)	-0,04 \pm 0,70 (-1,73 \pm 20,59)	0,793
Δ RV/TLC (% des Sollwertes)	+6,15 \pm 9,81 (8,14 \pm 23,52)	+2,53 \pm 9,96 (-0,92 \pm 24,15)	0,064
Δ pO ₂	-1,52 \pm 10,30	-0,91 \pm 8,04	0,838
Δ pCO ₂	+1,21 \pm 4,39	-0,92 \pm 5,54	0,170
Δ FEV ₁ (% des Sollwertes)	-0,25 \pm 0,35 (-3,91 \pm 14,65)	-0,09 \pm 0,45 (1,20 \pm 15,17)	0,048
Δ FEV ₁ /VC	+1,99 \pm 10,19	+1,79 \pm 13,27	0,935

In der KHK-Patientengruppe war bei identischen Ausgangswerten die Verschlechterung des FEV₁ in der Gruppe ohne Beta-Blockade tendenziell deutlicher als bei Patienten mit Beta-Blockade (-0,25L vs. -0,09L, p=0,048). Zwischen den übrigen getesteten Parametern zeigte sich kein signifikanter Unterschied; insbesondere auch nicht im FEV₁/VC (p=0,935).

Tab. 32 Veränderungen der Lungenfunktionsparameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung – Hypertonie-Gruppe mit und ohne Beta-Blocker-Einnahme

Parameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (Δ)	Hypertonie-BB (n=62)	Hypertonie+BB (n=46)	p-Wert (der Absolutwerte)
Δ Rtot (% des Sollwertes)	-0,14 \pm 0,34 (-45,15 \pm 113,95)	-0,13 \pm 0,31 (-39,73 \pm 102,41)	0,872
Δ ITGV (% des Sollwertes)	-0,09 \pm 0,78 (-3,20 \pm 27,15)	-0,17 \pm 0,91 (-6,55 \pm 28,54)	0,589
Δ RV/TLC (% des Sollwertes)	+4,77 \pm 10,24 (4,28 \pm 27,32)	+3,72 \pm 10,06 (0,47 \pm 25,21)	0,599
Δ pO ₂	-3,36 \pm 10,07	-2,96 \pm 8,40	0,872
Δ pCO ₂	+0,31 \pm 5,10	-1,76 \pm 3,93	0,097
Δ FEV ₁ (% des Sollwertes)	-0,09 \pm 0,42 (1,96 \pm 15,34)	-0,13 \pm 0,38 (0,37 \pm 15,08)	0,541
Δ FEV ₁ /VC	+4,09 \pm 9,34	+4,14 \pm 11,31	0,981

In der Hypertonie-Gruppe mit und ohne Beta-Blockade zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied im FEV1 zwischen den beiden Untersuchungstagen (-0,09L ohne Beta-Blocker vs. -0,13L mit Beta-Blocker, $p=0,541$). Der Atemwegswiderstand R_{tot} hat sich verbessert – unabhängig von einer Beta-Blockade ($p=0,872$).

Tab. 33 Veränderungen der Lungenfunktionsparameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad

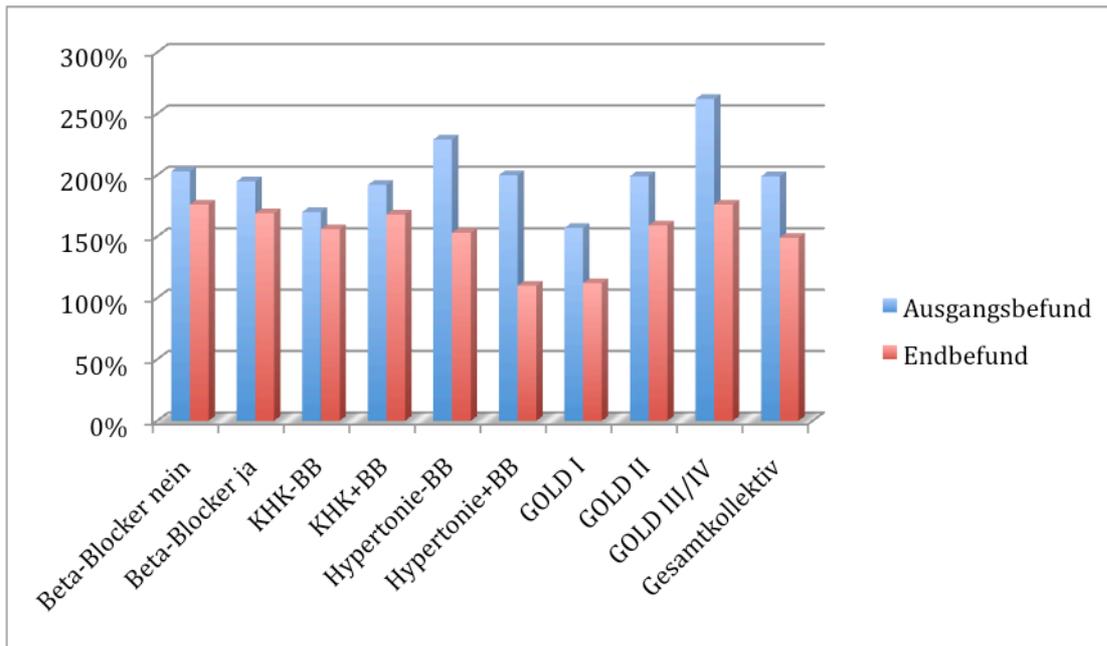
Parameter zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung (Δ)	GOLD I (n=63)	GOLD II (n=109)	GOLD (n=43)	III/IV	p-Wert GOLD I und GOLD II	p-Wert GOLD II und GOLD III/IV
ΔR_{tot} (% des Sollwertes)	-0,08±0,24 (-27,75±79,74)	-0,08±0,32 (-26,74±106,90)	-0,09±0,51 (-27,80±167,59)		0,957	0,927
$\Delta ITGV$ (% des Sollwertes)	-0,11±0,55 (-4,15±18,35)	0,02±0,80 (-0,44±25,62)	-0,25±0,88 (-8,20±27,16)		0,242	0,386
$\Delta RV/TLC$ (% des Sollwertes)	+4,69±9,09 (5,06±21,83)	+4,03±10,72 (1,81±26,44)	+4,15±9,81 (2,56±27,11)		0,673	0,772
ΔpO_2	-1,66±8,43	-1,39±10,86	-4,46±7,02		0,918	0,193
ΔpCO_2	+0,20±3,55	-0,29±4,88	-0,26±5,54		0,675	0,714
ΔFEV_1 (% des Sollwertes)	-0,27±0,36 (-4,50±13,36)	-0,14±0,39 (0,07±15,13)	+0,08±0,44 (6,79±15,46)		0,027	<0,001
$\Delta FEV_1/VC$	+1,87±8,46	+1,43±10,07	+8,65±14,85		0,759	0,009

Zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung zeigte sich bei dem FEV1-Wert zwischen der GOLD-II- und der GOLD III/IV-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Werte zugunsten der GOLD III/IV-Gruppe (+0,08L, $p<0,001$).

In allen Gruppen zeigten die Patienten im Mittel eine Verbesserung des FEV1/VC zwischen den beiden Visiten – im Gesamtkollektiv von +3,00%. In den Hypertonie-Untergruppen sowie der

GOLD III/ IV-Gruppe war der Effekt am stärksten. Zwischen der GOLD II- und der GOLD III/ IV-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$). Ansonsten ließ sich zwischen der Einnahme eines Beta-Blockers und keiner Einnahme eines Beta-Blockers kein signifikanter Unterschied darstellen.

Abb. 29 Mittlere Veränderung des Atemwegwiderstandes R_{tot} von der Anfangs- zur Enduntersuchung (in % des Sollwertes)



Insgesamt hat im Studienverlauf der Atemwegwiderstand in allen Gruppen und COPD-Schweregraden mehr oder minder stark abgenommen (s. Abb. 29). Die größte Veränderung des Atemwegwiderstandes war in den Hypertonie-Subgruppen und in der GOLD III/ IV-Gruppe zu verzeichnen. Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen hatten, zeigten größere Veränderungen (im Sinne einer Verbesserung) des Atemwegwiderstandes als Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme – jedoch ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes ($p=0,743$ bzw. $0,872$).

Der Mittelwert vom Prozent des Sollwerts des intrathorakalen Gasvolumens hat sich im Gesamtkollektiv sowie in den Untergruppen zwischen den beiden Untersuchungstagen nur wenig verändert (s. Tab. 30-33). Die Minimum- sowie Maximumwerte variierten jedoch recht stark. Die größte negative Veränderung (im Sinne einer Verbesserung) war bei den Hypertonikern mit Beta-Blocker-Einnahme und in der GOLD III/ IV-Gruppe festzustellen. Die Beta-Blocker-Einnahme hatte hier keinen Einfluss auf die Veränderung des intrathorakalen Gasvolumens. Eine Signifikanz ließ sich in keiner der Untergruppen nachweisen.

Die Mehrzahl der Patienten hat sich im Mittel zwischen den beiden Untersuchungen in dem RV/TLC-Wert verschlechtert – die durchschnittliche RV/TLC-Veränderung betrug im Gesamtkollektiv nämlich +2,91% (in Prozent des Sollwertes). Dies deutet auf eine Zunahme der Überblähung hin. KHK-Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen hatten, zeigten eine durchschnittliche Verbesserung von -0,92% (in Prozent des Sollwertes). Umgekehrt ist in der GOLD III/ IV-Gruppe eine Verschlechterung von +2,56% (in Prozent des Sollwertes) zu sehen, die im Median in eine Verbesserung umschlägt. Patienten ohne Beta-Blocker-Einnahme haben sich insgesamt im Mittelwert stärker verschlechtert als Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme. Ein signifikanter Unterschied konnte in keiner der Untergruppen nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten fehlte dieser Wert bei der Enduntersuchung (n=213).

Die Mehrzahl der Patienten im Gesamtkollektiv zeigte eine Verbesserung des pO₂ um 2,38 mmHg im Studienverlauf. Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Beta-Blocker-Einnahme und den pO₂-Werten nachweisen. Auch zwischen den verschiedenen COPD-Schweregraden lagen die p-Werte >0,05 – somit liegt hier auch keine Signifikanz vor. Zu beachten ist, dass bei weniger als der Hälfte der Patienten pO₂-Werte bei der Enduntersuchung dokumentiert worden.

Im Mittel zeigten sich auch bei den pCO₂-Werten keine starken Veränderungen (Verbesserung von 0,17 mmHg im Gesamtkollektiv). Der Median betrug hier 0 mmHg. Es schien hier kein Unterschied gemacht zu haben, in welcher GOLD-Gruppe sich die Patienten befanden. Wenn kein Beta-Blocker eingenommen wurde, waren die Mittelwerte etwas schlechter als wenn einer eingenommen wurde. Hier verbesserten sich die Mittelwerte nämlich geringfügig mit Nachweis eines signifikanten Unterschiedes in der Gruppenanalyse Beta-Blocker-Therapie ja/nein (p=0,023). Auch hier fehlten die Werte von insgesamt 113 Patienten.

Tab. 34 Veränderungen des FEV₁-Absolutwertes von der Anfangs- zur Enduntersuchung (in L)

		Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Gültige N	p-Wert
Beta-Blocker	BB-	-0,16	0,40	-0,14	111	0,175
	BB+	-0,11	0,42	-0,13	104	
KHK/BB Hypertonie/BB	KHK – BB	-0,25	0,35	-0,27	49	0,048
	KHK + BB	-0,09	0,45	-0,12	58	
	Hypertonie – BB	-0,09	0,42	-0,06	62	0,541
	Hypertonie + BB	-0,13	0,38	-0,16	46	
GOLD-Klassifikation	GOLD I	-0,27	0,36	-0,27	63	
	GOLD II	-0,14	0,39	-0,12	109	0,027

	GOLD III/IV	+0,08	0,44	-0,03	43	<0,001
	Gesamtkollektiv	-0,14	0,41	-0,14	215	

BB – Beta-Blocker, N – Anzahl

Anhand der Absolutwerte lässt sich feststellen, dass sich bis auf die COPD-Gruppe GOLD III/ IV alle Patienten im Durchschnitt bei der FEV1-Messung verschlechtert haben (im Gesamtkollektiv -0,14L). Auch die Standardabweichungen lagen in vergleichbaren Dimensionen zwischen den Untergruppen. Es bestand hier auch ein signifikanter Unterschied zwischen der KHK-Gruppe mit Beta-Blocker-Einnahme vs. der KHK-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme sowie der mittleren Veränderung des FEV1 zwischen den beiden Untersuchungen ($p=0,048$). Auch zwischen den GOLD-Klassifikationen bestand dieser Zusammenhang – dies war jedoch per Definition so zu erwarten – je schlechter das FEV1 desto schlechter auch die Einstufung in die jeweilige GOLD-Untergruppe. In den Hypertonie-Subgruppen lag dieser Unterschied nicht vor. In der KHK-Gruppe zeigten Patienten eine stärkere FEV1-Verschlechterung ohne die Beta-Blocker-Einnahme – in den Hypertonie-Subgruppen war dieser Effekt genau umgekehrt.

Insgesamt haben sich unter der Beta-Blocker-Therapie bei KHK- und Hypertoniepatienten im Studienverlauf die getesteten Lungenfunktionsparameter nicht signifikant von denen ohne Beta-Blocker-Therapie unterschieden. Beim Atemwegswiderstand kam es in allen Untergruppen sogar zu einer Verbesserung zwischen Anfangs- und Enduntersuchung. Beim FEV1 zeigte sich über den Verlauf von 84,3 Monaten eine diskrete Verschlechterung - bei KHK-Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie war dies am deutlichsten zu sehen mit Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zu der Beta-Blocker-therapierten KHK-Gruppe. In Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad zeigten sich insbesondere beim FEV1 und FEV1/VC zwischen den GOLD-Untergruppen signifikante Unterschiede bei der Anfangs- und Enduntersuchung.

5. Diskussion

5.1. Allgemein

Ziel dieser Arbeit war es, in einer repräsentativen Langzeitstudie zu untersuchen, ob bei COPD-Patienten, die gleichzeitig an einer KHK oder einer arteriellen Hypertonie leiden, die pulmonologische Situation bzw. das kardiovaskuläre Outcome durch eine Beta-Blocker-Therapie relevant beeinflusst wird.

Die Patienten wurden nach klar definierten Kriterien retrospektiv fortlaufend seit 1994 ausgewählt. Zu diesen Kriterien zählten, dass alle Patienten an einer COPD litten und gleichzeitig ent-

weder an einer gesicherten KHK oder Hypertonie erkrankt waren. Der Mindestbeobachtungszeitraum sollte 31 Monate betragen (2,5 Jahre), die Patienten zwischen 40-75 Jahre alt sein, in 50% der Patientenfälle einen Beta-Blocker und bei jeder Konsultation eine kardiologische und pulmologische Evaluation erhalten haben (EKG, Echokardiographie, Blutdruckmessung, Bodyplethysmographie inklusive einer Spirometrie und wenn möglich auch eine Blutgasanalyse).

Der Nachteil einer retrospektiven Datenerhebung besteht jedoch darin, dass die medikamentöse Einstellung durch den Untersucher einem systematischen Bias unterliegen könnte, was aber durch Subgruppenanalysen weitgehend ausgeschlossen wurde - und dass die Datensätze z.T. unvollständig sind.

Von den 215 Patienten wurde jeweils die Hälfte in die KHK- (107 Patienten) und die andere Hälfte in die Hypertonie-Gruppe (108 Patienten) aufgenommen. Diese Untergruppen wurden eingeteilt in Beta-Blocker-Einnahme und keine Beta-Blocker-Einnahme. Bei den Hypertonie-Patienten war die Hypertonie-Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme größer (62 Patienten) als die Gruppe ohne Beta-Blocker-Einnahme (46 Patienten). Dies ist wahrscheinlich so zu erklären, dass der Beta-Blocker zwar bei Nicht-Diabetikern noch zur first-line-Therapie gehört, es jedoch eine Vielzahl an Alternativpräparaten gibt, so dass man besonders beim COPD-Patienten evtl. eher zu Medikamenten greift, die keinen Einfluss auf die Lungenfunktion haben könnten.

Beta-Blocker haben eine breite klinische Anwendung in der Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen, Koronarinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen. Eine Vielzahl von verschiedenen Beta-Blockern ist seit den 60er Jahren zugelassen worden mit unterschiedlicher Affinität zum Beta-1, Beta-2- als auch zum Alpharezeptor (17, s. Abb. 4). Die Beta-2-Blockade ist bei bronchialer Obstruktion nicht erwünscht, da sie besonders bei Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität, wie es bei Asthmatikern aber auch bei einem Teil von COPD-Patienten vorkommen kann, zu erhöhten Atemwegswiderständen führt (34). Es zeigte sich die Überlegenheit der kardioselektiven Beta-Blocker und der Drittgenerations-Beta-Blocker über die unselektiven Beta-Blocker. Obwohl die mortalitätssenkende Wirkung dieser Wirkstoffgruppe bei kardialen Erkrankungen bekannt ist (108, 109), werden sie häufig noch zu wenig beim herzkranken Lungenpatienten verordnet – besonders nach Myokardinfarkt (35, 77). Zu diesem Ergebnis kam u.a. die retrospektive Analyse von Gottlieb et al von über 200.000 Patienten (35). In jeder hier analysierten Studie konnte ausnahmslos gezeigt werden, dass der unselektive Beta-Blocker Propanolol in Hinsicht auf die Lungenfunktion ungeeignet ist für Patienten mit begleitender COPD oder anderen obstruktiven Lungenerkrankungen (36-38).

Das Besondere an der vorgelegten Studie ist das lange Beobachtungsintervall im Sinne einer Längsschnittstudie. Insgesamt betrug die durchschnittliche Beobachtungszeit 84,3 Monate (ca. 7,03 Jahre). Zu erkennen ist, dass Hypertonie-Patienten signifikant länger nachbetreut worden sind als KHK-Patienten. Dies hat Auswirkungen auf die Gesamtbetrachtung, da Hypertoniepatienten viel länger mit einem bestimmten Medikament (z.B. Beta-Blocker) behandelt worden sind. Dadurch kann es unter Umständen zu einer Verlagerung der Ergebnisse zu Gunsten der KHK-Patienten kommen, da sich evtl. negative Effekte noch nicht herauskristallisiert haben. KHK-Patienten wurden ca. 6,37 Jahre beobachtet und Hypertonie-Patienten ca. 7,67 Jahre. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht in ihrer Mortalitätsrate (s. Abb. 21).

Es wurde des Weiteren erfasst, ob Patienten Raucher, Ex-Raucher oder Nicht-Raucher waren. Es spielte hier keine Rolle, in welche Gruppe die Patienten fielen – insgesamt haben nur 8 Patienten im Gesamtkollektiv noch nie geraucht. Bei 37,2% der Patienten war der Raucherstatus nicht eindeutig dokumentiert. Bei der Herausrechnung der Risikofaktoren beim kombinierten primären Endpunkt konnte leider bei mehr als einem Drittel der Patienten der Datensatz nicht vollständig erhoben werden. Rauchen ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen welcher das Voranschreiten der Arteriosklerose aggravieren kann. Hypertoniker rauchten häufiger als KHK-Patienten; KHK-Patienten waren häufiger ehemalige Raucher. Man könnte hier unterstellen, dass Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis wie z.B. akuter Myokardinfarkt das Rauchen häufiger einstellen, als evtl. ein sonst vermeintlich gesunder Hypertoniker ohne wesentliche Nebenerkrankungen.

Als auffällig bzw. als signifikant einzustufen war, dass in der KHK-Patientengruppe 69% der Patienten weiblich waren; in der Hypertonie-Patientengruppe war dies genau umgekehrt (31% weibliche Patienten, $p < 0,001$). Dies geht einher mit der Beobachtung, dass Hypertoniker signifikant jünger in dieser Studie waren als KHK-Patienten (62,06 Jahre vs. 64,64 Jahre, $p = 0,011$) und die arterielle Hypertonie sich bei Frauen später entwickelt als bei Männern (161). Aufgrund der Selektionskriterien ist dies jedoch eher eine zufällige Beobachtung bei einer kleinen Stichprobe mit nur 215 Patienten.

Hypertonie-Patienten hatten im Durchschnitt ein höheres Gewicht als KHK-Patienten (BMI 28,61 vs. 27,76, n.s.). Unter Beta-Blocker-Therapie war der BMI größer als bei Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie. Es ist bekannt, dass Beta-Blocker zu einer Gewichtszunahme führen können und dass sogar eine Gewichtsabnahme unter Beta-Blocker-Therapie geringer ausfällt als ohne Beta-Blocker-Therapie (162, 163).

Ob Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie behandelt worden sind oder nicht scheint davon abhängig zu sein, ob eine KHK vorlag oder nicht. Denn die arterielle Hypertonie allein führte bei

nur einem Drittel der Hypertoniker zur Einleitung einer medikamentösen Therapie (meist mit einem CSE-Hemmer). Man muss dazu sagen, dass jedoch alle Patienten, bei denen die Diagnose Hyperlipoproteinämie in der Diagnosenliste aufgeführt wurde, auch behandelt worden sind. Diese Beobachtung ist so zu verstehen, dass ein Drittel aller Hypertoniker eine dokumentierte Hyperlipoproteinämie aufwies und dann auch behandelt worden ist. Es ist anzunehmen, dass die Dunkelziffer deutlich höher ist – also weit mehr Hypertoniker erhöhte Cholesterinwerte aufweisen als hier dokumentiert wurde. Bei den KHK-Patienten sind mehr als doppelt so viele Patienten (73,8%) mit Hyperlipoproteinämie medikamentös behandelt worden. Im Rahmen der KHK-Sicherung (z.B. nach akutem Myokardinfarkt oder sonstiger Revaskularisationstherapie) werden regelhaft auch die Risikofaktoren therapiert, somit ist es nicht verwunderlich, dass die Mehrzahl der KHK-Patienten im Rahmen der Sekundärprävention mit Lipidsenkern behandelt worden ist.

Interessant ist auch der Trend, dass Patienten unter Beta-Blocker-Therapie häufiger mit einem CSE-Hemmer behandelt worden sind als ohne Beta-Blocker-Therapie. In der KHK-Untergruppe ist ein signifikanter Unterschied zwischen Beta-Blocker-Einnahme und Nicht-Beta-Blocker-Einnahme zu verzeichnen ($p=0,028$). Bei den Hypertonikern zeigt sich ein ähnlicher Trend jedoch ohne signifikanten Unterschied. Ursächlich könnte hier unter Umständen bei Einsatz eines Beta-Blockers auch das bessere Monitoring der kardiovaskulären Risikofaktoren sein. Bei den KHK-Patienten gehört der CSE-Hemmer zu den wichtigen Medikamenten (neben dem ACE-Hemmer, ASS, Beta-Blocker) der Sekundärprophylaxe. Somit scheint es erklärlich, dass KHK-Patienten, die einen Beta-Blocker eingenommen haben, auch häufiger den CSE-Hemmer einnehmen. Bekannt ist, dass Beta-Blocker die lipämische Situation hinsichtlich einer HDL-Erniedrigung und Triglycerid-Erhöhung verschlechtern können (126, 164). Vielleicht wurden auch deshalb mehr Statine in der Beta-Blocker-Gruppe verordnet.

Rund ein Viertel (23,7%) aller Patienten im Gesamtkollektiv waren Diabetiker – Hypertoniker geringfügig häufiger als KHK-Patienten (25,0% vs. 22,4%). KHK-Patienten mit Beta-Blocker erkrankten doppelt so häufig an einem Diabetes als KHK-Patienten ohne Beta-Blocker. Beta-Blocker haben negative Auswirkungen auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel (126, 164). Beta-Blocker können eine bestehende Insulinresistenz verstärken (148) und führten in den meisten großen Outcome Studien zu einer um 20% höheren de-novo Diabetesinzidenz im Vergleich zu Placebo (165). Beta-Blocker mit nicht-vasodilatativer Komponente reduzieren den Blutdruck durch die Reduktion des Cardiac Output und haben keinen wirksamen Effekt auf den peripher-vaskulären Widerstand. Somit sind diese Beta-Blocker in Zusammenhang mit einer Verschlechterung der metabolischen Situation gebracht worden. Im Unterschied dazu zeigen die Beta-Blocker der dritten Generation eine Verringerung des peripher-vaskulären Widerstands und

haben kaum Einfluss auf das Cardiac Output - die Effekte auf den Blutzucker und das Lipidprofil scheinen günstiger obwohl eindeutige Studiendaten dazu fehlen. Indirekt wird somit das KHK-Risiko bei z.B. Hypertonikern gesenkt (126). Aufgrund der Ergebnisse der CARDS-Studie profitieren Diabetiker von einer strengen Einstellung ihrer Fettwerte (149).

5.2. Kardiovaskuläre Endpunkte

5.2.1. Der (kombinierte) primäre kardiovaskuläre Endpunkt

Insgesamt wurde der kombinierte primäre Endpunkt in dieser Längsschnittstudie von COPD-Patienten mit begleitender KHK häufiger erreicht als von den Hypertonikern (35,5% in der KHK-Gruppe vs. 14,8% in der Hypertonie-Gruppe, $p < 0,001$). Dies ist so zu erklären, dass bewusst eine reine Hypertoniegruppe ohne – auch im Verlauf - jegliche koronare Herzerkrankung gebildet wurde aufgrund der sich häufenden Negativstudien zu Beta-Blockern insbesondere in Bezug auf die arterielle Hypertonie und das schlechte metabolische Outcome. Es sollte hauptsächlich die Wirkung von Beta-Blockern auf die Lungenfunktion bei Patienten mit einer gesicherten KHK und bei reinen Hypertonie-Patienten demonstriert werden. Zwischen Beta-Blocker-therapierten Patienten und Nicht-Beta-Blocker-therapierten Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im kombinierten primären kardiovaskulären Endpunkt. Auch unter Herausrechnung der Risikofaktoren (Alter > 65 Jahre, Diabetes, Raucher/Ex-Raucher, Geschlecht, BMI > 30) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Einnahme von Beta-Blockern und dem kombinierten primären Endpunkt.

In den aktuellen Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (78-81) gilt der Beta-Blocker jedoch als lebensverlängernd und sollte Patienten mit KHK und chronischer Herzinsuffizienz nicht vorenthalten werden (154, 166, 171-174, 176). Nach Daten- und Metaanalysen sollten auch COPD-Patienten mit insbesondere begleitender KHK oder chronischer Herzinsuffizienz einer Beta-Blocker-Therapie zugeführt werden (18, 22, 23, 47, 51, 82, 83, 85, 86). In der Studie von Au et al 2004 konnte mit dem Beta-Blocker auch bei Hypertoniepatienten eine Reduktion der Gesamtmortalität um 50% erreicht werden im Vergleich zum Calcium-Antagonisten (59).

Die einzelnen Endpunkte wurden dann noch einmal separat betrachtet. In beiden Gruppen wurde zwischen Beta-Blocker-Therapie und Verzicht auf die Beta-Blocker-Therapie unterschieden. Im Widerspruch zu den o.g. Leitlinien konnte die Beta-Blocker-Einnahme keinen Überlebensvorteil in der KHK-Gruppe beim Erreichen des Endpunktes Akuter Myokardinfarkt/Revaskularisationstherapie bieten (31% mit Beta-Blocker-Therapie vs. 26,5% ohne Beta-Blocker-

Therapie). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist im Gesamtkonzept ein evtl. zu geringes Patientenkollektiv.

Bezüglich des cerebralen Endpunktes (TIA oder Apoplex) schnitten Hypertoniker schlechter ab als KHK-Patienten; Hypertoniker ohne Beta-Blocker-Therapie sogar am schlechtesten; unter Beta-Blockade zeigte sich eine gewisse „Protektion“ ohne dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen zu zeigen. Man kann vermuten, dass Hypertoniepatienten möglicherweise (neben der Beta-Blocker-Therapie) einer nicht so effektiven (anti-) artherosklerotischen Therapie zugeführt werden. Zu Studienbeginn und im -verlauf zeigten sich bei den Hypertonikern höhere Blutdruckwerte im Vergleich zu den KHK-Patienten. Zwar fiel der systolische Blutdruckwert in der Hypertoniegruppe von initial 154,8mmHg auf 138,8mmHg im Verlauf deutlich ab – die KHK-Patienten waren initial jedoch schon deutlich besser eingestellt (143,9mmHg zu Studienbeginn und 136,5mmHg im Verlauf). Interessanterweise war unter Beta-Blocker-Therapie der Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch in der Hypertoniegruppe am höchsten (im Vergleich zur Nicht-Beta-Blocker-therapierten Hypertonie-Gruppe). In dem Cochrane Review von Wiysonge et al 2012 kam es sogar zu einem Anstieg der Apoplex-Rate unter Beta-Blocker-Therapie im Vergleich zu Calcium-Antagonisten und Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems (131). Im Vergleich zu den Daten dieser großen Cochrane-Analyse mit Einschluss von 13 RCTs und den vorgelegten Studiendaten von 215 Patienten zeigen sich diesbezüglich Widersprüche; der Grund könnte in diesem Kontext u.a. wiederum das zu kleine Patientenkollektiv sein, so dass es sich um einen zufälligen Effekt handeln könnte.

Bezogen auf den Endpunkt Tod starben KHK- und Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blockade häufiger ohne signifikanten Unterschied zu der Beta-Blocker-Gruppe. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Beta-Blockade einen gewissen mortalitätsreduzierenden Effekt zu haben scheint. Dies spiegelt sich auch in den o.g. Leitlinien der American College of Cardiology und der American Heart Association wider.

5.2.2. Die sekundären kardialen Zielparameter

Es erfolgte die Betrachtung des neu aufgetretenden Vorhofflimmerns, die Veränderung der Ejektionsfraktion, der Zu- oder Abnahme der Septum- bzw. Hinterwanddicke, der Diameter und die Diameterveränderung des linken Vorhofs sowie das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten.

Die Inzidenz des neu aufgetretenden Vorhofflimmerns lag im Gesamtkollektiv bei 17,7%. Beta-Blocker-therapierte Patienten hatten häufiger Vorhofflimmerepisoden als Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie ($p=0,376$) – dies deckt sich zumindest partiell mit den Daten der LIFE-

Studie, wo Losartan dem Beta-Blocker Atenolol in Hinsicht auf die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie signifikant überlegen war (125). Dies steht augenscheinlich im Widerspruch zur geringeren TIA/Apoplex-Rate in dieser Patientengruppe. Möglich ist auch hier eher ein Zufallsbefund (n.s.) aufgrund eines eher kleinen Patientenkollektivs. Insgesamt konnten auch keine signifikanten Unterschiede in den anderen Subgruppen nachgewiesen werden. Mit steigendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an Vorhofflimmern zu erkranken. Bei den über 40-jährigen liegt die Prävalenz im Durchschnitt bei ca. 2%; bei über 70-jährigen bei 6% (121). In den vergangenen 30 Jahren hat sich die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern vervielfacht. Dies ist am ehesten auf das zunehmende Patientenalter und auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen (122). Das in dieser Studie beschriebene Patientenkollektiv ist besonders gefährdet, an Vorhofflimmern (auch paroxysmal) zu erkranken – bedingt durch die besondere Selektion kardiovaskulärer Risikopatienten. So scheint es nicht verwunderlich, dass fast jeder fünfte Patient in dieser Studie betroffen ist und die Inzidenz damit deutlich über dem statistischen Durchschnitt liegt.

Die Ejektionsfraktion betrug im Gesamtkollektiv 59%. Patienten ohne Beta-Blocker wiesen bei der Anfangsuntersuchung eine bessere Ejektionsfraktion als Patienten mit Beta-Blocker auf (nämlich 61,4% vs. 57,3%; $p=0,008$). Auch hier ist es möglich, dass Patienten mit beginnenden klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz evtl. eher auf Beta-Blocker eingestellt wurden. Hypertonie-Patienten (unabhängig von der Beta-Blockade) zeigten bessere Werte bei der Anfangsuntersuchung als KHK-Patienten (61,8% vs. 56,9%, $p=0,002$). Es liegt nahe, dass Patienten mit Arteriosklerose oder gar Zustand nach Herzinfarkt eine im Durchschnitt stärker eingeschränkte Herzleistung haben als Patienten ohne Vorerkrankungen. Nicht zu vergessen ist außerdem, dass fast alle KHK-Patienten auch gleichzeitig an einer Hypertonie litten. Im Studienverlauf verbesserten sich alle Gruppen unter der jeweiligen Therapie (im Gesamtkollektiv +2,67% der ursprünglichen Ejektionsfraktion). Es muss aber auch darauf hingewiesen werden, dass die durchschnittliche Ejektionsfraktion in unserem Patientenkollektiv normal war und die nachfolgenden Studien somit nur bedingt vergleichbar sind.

Bei der Herzinsuffizienztherapie spielt der Beta-Blocker eine wichtige Rolle. In der MERIT-HF-Studie 1999 wird die Überlegenheit des Beta-Blockers Metoprolol bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA II-III) mit einer Ejektionsfraktion $<40\%$ beschrieben (145). Es kam zu einer Reduktion des kombinierten Endpunktes, zur Mortalitätsreduktion sowie zu einer geringeren Anzahl von Hospitalisierungen (vs. Placebo). Die Patienten verbesserten sich subjektiv in der NYHA-Klasse. In der CIBIS II-Studie 1999 konnte die Überlegenheit des Beta-Blockers Bisoprolol vs. Placebo in Bezug auf die Mortalitätsreduktion gezeigt werden (bei Patienten mit

einer Ejektionsfraktion $<35\%$) (146). Ähnliches konnte mit der COPERNICUS-Studie bei schwerst herzinsuffizienten Patienten (NYHA IV) mit dem Beta-Blocker Carvedilol demonstriert werden (147).

Bei Patienten unter Beta-Blocker-Therapie zeigt sich ein ähnliches Verhalten bei der Septum- bzw. Hinterwanddicke – die Herzwände waren bei Studienbeginn im Durchschnitt dicker als bei Patienten ohne Beta-Blocker. Zu vermuten sind hier auch die o.g. Gründe, dass Patienten mit vermeintlich schlechteren Befunden (i.S. einer verdickten Septum- bzw. Hinterwand) eher einer Beta-Blocker-Therapie zugeführt werden als Patienten mit Normwerten. Insgesamt muss man aber sagen, dass die Ergebnisse in den Untergruppen nur in der Hypertonie-Subgruppe signifikant waren; Patienten ohne Beta-Blockade wiesen zu Studienbeginn geringere Septum- bzw. Hinterwanddicken auf als mit Beta-Blockade (10,95mm vs. 11,48mm; $p=0,039$). Während des Beobachtungszeitraums von ca. 7 Jahren haben sich bei allen Patienten im Durchschnitt die Werte verschlechtert, d.h. die Dicke des Septums bzw. der Hinterwand hatte im Studienverlauf geringfügig zugenommen – dies war unabhängig von einer Beta-Blockade (+0,45 mm im Gesamtkollektiv), allerdings mit einem signifikanten Unterschied in der Hypertonie-Untergruppe. Hier schien der Beta-Blocker eine gewisse Protektion zu zeigen i.S. von einem geringeren Dickenzuwachs des Myocards.

Viele Studien haben die Wirkung diverser Antihypertensiva auf die LVH untersucht. So ist nicht nur der Beta-Blocker Kriterium für die LVH-Reduktion, sondern insbesondere die Therapie mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker (139-141). In der ELSA-Studie wird u.a. eine vergleichbare Regression der LVH unter Calciumantagonist vs. Beta-Blocker beschrieben (138). In der LIFE-Studie konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine Reduktion der LVH mit einer geringeren Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht (125). Es existieren zahlreiche Beweise dafür, dass Beta-Blocker vs. Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems und Calcium-Antagonisten am schlechtesten abschneiden bezüglich der LVH-Reduktion – insbesondere bei Hypertonikern (125, 142-144). In der Meta-Analyse von Klingbeil et al 2003 konnte gezeigt werden, dass AT1-Blocker, ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten die linksventrikuläre Masse effektiver reduzieren als Beta-Blocker (123). Die Ergebnisse dieser großen Studien stehen im Widerspruch zu den hier erhobenen Daten, da die Hypertoniker ohne Beta-Blocker-Therapie am schlechtesten bezüglich der LVH-Zunahme abschlossen (+0,80mm vs. mit Beta-Blocker-Therapie +0,14mm, $p=0,011$). Im KHK-Kollektiv war dieses Verhältnis umgekehrt (n.s.). Möglicherweise handelt es sich auch hier um einen Zufallsbefund, da trotz adäquater Blutdrucksenkung im Studienverlauf die LVH zugenommen hat.

Zum Studienbeginn zeigte sich im Gesamtkollektiv im Durchschnitt ein normal großer linker Vorhof (Diameter von 37,18mm). Unter Beta-Blockade war er jedoch signifikant größer als bei unseren Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie. Dies deckt sich nicht mit z.B. den Studienergebnissen von Arslan et al 2007; insbesondere bei der systolischen Herzinsuffizienz wirkt sich der Beta-Blocker eher positiv auf die Vorhofgröße bzw. das –volumen aus. Hier konnte allerdings bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Ejektionsfraktion <40% gezeigt werden, dass insbesondere Metoprololsuccinat und Carvedilol zu einer Reduktion der Vorhofgröße beitragen (124). Dagegen kam es im Verlauf der hier untersuchten 7 Jahre kam es zu einer in etwa identischen Vergrößerung der Vorhöfe in allen Untergruppen - der Beta-Blocker scheint hier keine Protektion vor der linksatrialen Dilatation zu vermitteln. In der Hypertonie-Gruppe mit Beta-Blockade war die Diameterzunahme des linken Vorhofs tendenziell am größten (+4,77mm), welches auch im Zusammenhang mit der deutlich höheren Vorhofflimmerinzidenz in dieser Gruppe stehen könnte. In der LIFE-Studie konnte nämlich u.a. gezeigt werden, dass eine geringere Vorhofgröße mit einer geringeren Rate an neu aufgetretendem Vorhofflimmern einhergeht. Wichtig sind hier insbesondere die Güte und differentialtherapeutischen Aspekte der antihypertensiven Therapie (insbesondere die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems betreffend) (125).

Der Blutdruck (sowohl systolisch als auch diastolisch) war bei KHK-Patienten bei der Anfangsuntersuchung deutlich besser eingestellt als bei Hypertoniepatienten (143,9mmHg vs. 154,8mmHg systolisch, $p<0,001$; 85,2mmHg vs. 88,7mmHg diastolisch, $p=0,014$). Daraus ist abzuleiten, dass KHK-Patienten anscheinend einer strengeren Blutdruckeinstellung unterzogen worden bzw. besser einstellbar waren. Die Blutdrucksenkung war hier unabhängig von einer Beta-Blockade. Im Studienverlauf verbesserten sich alle Gruppen sowohl in ihren systolischen als auch diastolischen Werten (KHK 136,5mmHg vs. Hypertonie 138,8mmHg bzw. 79,0mmHg vs. 80,6mmHg diastolisch).

Bei der Herzfrequenz zeigte sich interessanterweise dieser Unterschied sowohl in den KHK- als auch Hypertonie-Untergruppen. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug im Gesamtkollektiv 75,6 Schläge/Minute; bei Patienten unter Beta-Blockade war die Herzfrequenz erwartungsgemäß geringer als bei Patienten ohne Beta-Blockade ($p=0,023$). Bei der Therapie der KHK (insbesondere bei der Postinfarkttherapie und stabiler Angina pectoris) und der chronischen Herzinsuffizienz bietet die Reduktion der Herzfrequenz durch Beta-Blocker einen Überlebensvorteil und führt zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (154, 166, 171-174, 176). Auch Hypertoniepatienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ab einer Herzfrequenz ≥ 75 Schlägen/Minute (Framingham Studie) u.a. aufgrund der erhöhten Sympathikusaktivität (167-

169, 177). Selbst gesunde Menschen mit Raucheranamnese scheinen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufzuweisen bei einer erhöhten Ruheherzfrequenz (170). Eine aktuelle prospektive epidemiologische Studie (RYTHMOS) bezieht sich auf die Problematik der Herzfrequenzkontrolle bei COPD-Patienten mit begleitender KHK bezugnehmend auf die Lebensqualität sowie das Auftreten von Angina-pectoris-Episoden, Todesfällen, Hospitalisierungen sowie Revaskularisationstherapien (175). Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität (Häufigkeit von Angina-pectoris-Episoden, Therapiezufriedenheit, Aktivitätsrestriktion) und einer Herzfrequenzreduktion < 70 Schlägen/Minute.

5.3. Die pulmonalen Zielparameter

Ein zentrales Ziel der vorliegenden Langzeitstudie war es zu überprüfen, ob die Gabe von Beta-Blockern bei COPD-Patienten sicher und unschädlich besonders in Bezug auf das Fortschreiten pulmonaler Veränderungen ist. Zu Studienbeginn waren die geprüften Lungenfunktionsparameter (inkl. R_{tot} , FEV1 und FEV1/VC) in allen vier Untergruppen (KHK +/- Beta-Blocker, Hypertonie +/- Beta-Blocker) vergleichbar. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Unterteilt man die Patienten jedoch in ihre GOLD-Untergruppen, so zeigt sich erwartungsgemäß mit Zunahme des COPD-Schweregrades eine Verschlechterung der initialen Lungenfunktionsparameter – dies betrifft ausnahmslos alle getesteten Parameter.

In die Betrachtung wurden die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter über den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 84,3 Monaten einbezogen. In der KHK-Gruppe mit Beta-Blockade zeigte sich sogar ein geringerer Abfall des FEV1 als bei KHK-Patienten ohne Beta-Blocker-Therapie ($p = 0,048$). In der KHK-Gruppe ohne Beta-Blocker nahm das FEV1 um durchschnittlich 250 ml (ca. 35 ml/ Jahr) ab; mit Beta-Blocker um 90 ml (ca. 12 ml/ Jahr). Im natürlichen Verlauf bei Lungengesunden nimmt das FEV1 jährlich um 30 ml ab - auch ohne das Vorliegen einer COPD (151). Somit scheint die jährliche FEV1-Reduktion bei den KHK-Patienten mit Beta-Blocker-Therapie über die Zeit sogar unter dem Durchschnitt der Gesamtbevölkerung zu liegen. In der retrospektiven Analyse von Short et al 2011 konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen den Beta-Blocker-behandelten COPD-Patienten und den nicht Beta-Blocker-behandelten COPD-Patienten gefunden werden (150). Dieser Effekt war unabhängig von dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen; der Benefit des Beta-Blockers konnte auch bei COPD-Patienten ohne kardiovaskuläre Nebenerkrankungen demonstriert werden (107). Verantwortlich dafür könnte z.B. die Hochregulation der Beta-2-Rezeptoren sein, welche die Effektivität von Beta-2-Agonisten verstärken könnte (150). Eine

effektive antiobstruktive Therapie mit langwirksamen Beta-2-Agonisten und Muskarin-antagonisten sollte begleitend zur Beta-Blocker-Therapie beim COPD-Patienten verordnet werden (150).

In der Hypertonie-Gruppe konnte ein umgekehrter Effekt der FEV1-Reduktion beobachtet werden (ohne Beta-Blocker -90 ml und mit Beta-Blockade -130 ml während des Beobachtungszeitraums) – jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p=0,541$). Beta-Blocker gehören bei der arteriellen Hypertonie nicht zwingend zur first-line-Therapie, so dass bei Hypertonikern unter Umständen auch alternative, antihypertensive Präparate in Frage kommen (152).

Wie beschrieben nahmen die absoluten FEV1-Werte in der KHK- und Hypertonie-Gruppe über den Beobachtungszeitraum in unterschiedlichem Maße ab. Jedoch ergeben sich bei den Angaben des FEV1 in Prozent vom Sollwert differente Angaben. So zeigt sich bei den Hypertonikern unter Beta-Blocker-Therapie z.B. eine Verbesserung des FEV1 um $+0,37\%$ und bei den Hypertonikern ohne Beta-Blocker-Therapie eine Verbesserung von $+1,96\%$. Diese Abweichung von den Absolutwerten über den Beobachtungszeitraum lässt sich durch veränderte Sollwerte im Verlauf erklären. Das bedeutet, dass die Patienten dem natürlichen Verlauf folgend älter geworden sind und evtl. innerhalb der 7 Jahre an Gewicht zugenommen haben. So verändern sich dann auch die Normwerte in der jeweiligen Patientenkategorie.

Die FEV1/ VC veränderte sich während des Beobachtungszeitraums fast identisch – in allen Gruppen konnte eine Verbesserung festgestellt werden ohne Relation zu einer beta-blockierenden Therapie. In der Unterteilung in die verschiedenen GOLD-Schweregrade zeigt sich der erwartete Effekt: je schwerer die COPD desto stärker verschlechtern sich die Lungenfunktionsparameter über den Beobachtungszeitraum. Das ITGV verbesserte sich über den Beobachtungszeitraum in der GOLD I- und GOLD III/IV-Gruppe. Auch das FEV1 verbesserte sich in der GOLD III/IV-Gruppe ($+0,08L$ vs. $-0,27L$ in der GOLD I- und $-0,14L$ in der GOLD II-Gruppe) mit Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen allen drei Gruppen. Ursächlich könnte hier die Ausschöpfung der antientzündlichen und antiobstruktiven Therapie (inkl. oraler Prednisolonthherapie) sein sowie häufigere Vorstellungen in der Praxis und damit verbundener intensiverer ärztlicher Betreuung. Die pO_2 -Werte verschlechterten sich über den Beobachtungszeitraum in allen GOLD-Untergruppen (GOLD III/IV $-4,46\text{mmHg}$); der pCO_2 verbesserte sich diskret in der GOLD I-Gruppe und verschlechterte sich in der GOLD II- und GOLD III/IV-Gruppe ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes.

Kritisch betrachtet muss man erwähnen, dass per Definition eine COPD erst vorliegt, wenn das FEV1/VC $<70\%$ ist. Insbesondere in der GOLD-Gruppe I wurden aber durchschnittliche Werte von $75,7\%$ registriert. Erklärlich ist dies durch den mit arbeitsabhängigen Wert der

Vitalkapazität. Ist der Patient nicht motiviert oder wird er nur unzureichend von der Arzthelferin angeleitet, so können falsch niedrige Werte entstehen. Auch beim Lungenemphysem ist VC erniedrigt. Bei nur leicht eingeschränktem FEV1 ergibt sich dann ein vorgetäuscht normaler Quotient des FEV1/VC. Laut COPD-Leitlinie (62, 63) sollte die Lungenfunktion postbronchodilatatorisch durchgeführt werden; die bestehende antiobstruktive Therapie sollte vor Messung im zeitlichen Abstand pausiert werden. Im Praxisalltag ist dies jedoch schwer durchzusetzen, da viele Patienten auf ihre Therapie nicht verzichten können, so dass die hier erhobenen Werte nicht immer reine, postbronchodilatatorische Werte darstellen. Die Diagnose der COPD wurde jedoch bei jedem Patienten immer von demselben Pneumologen gestellt. Bei Patienten mit einem Lungenemphysem, welches an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität bzw. des ITGV, einer Erniedrigung der Diffusionskapazität, häufig ausgeprägt verminderten Werten der maximalen Atemstromstärken nach Ausatmung von 50% und 75% der Vitalkapazität erkennbar ist, liegt unter Umständen keine Einschränkung der FEV1/VC vor (62). Zusätzliche Informationen bezüglich der Lungenüberblähung können durch Messungen der inspiratorischen Einsekundenkapazität und der inspiratorischen Kapazität (IC) gewonnen werden. Eine COPD kann somit trotz der normalen FEV1/VC-Werte vorliegen (62). Mannino et al 2007 geht sogar so weit, dass oberhalb dieses Grenzwertes unterdiagnostizierte Patienten zu finden sind, die trotzdem an einer COPD leiden und nicht adäquat behandelt werden und aufgrund dessen eine höhere Krankenhausmortalität aufweisen (159).

Beim Atemwegswiderstand (R_{tot}) zeigte sich bei KHK- und Hypertonie-Patienten eine Verbesserung des R_{tot} über den Beobachtungszeitraum – Hypertoniker jedoch tendenziell stärker unabhängig von einer Beta-Blockade. In der Studie von Kotlyar 2002 konnte bei COPD-Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Carvedilol keine signifikante Verschlechterung der Fluss-Volumen-Kurve gezeigt werden (42). In älteren Case Reports wurde über einen signifikanten Anstieg des Atemwegswiderstandes unter (unselektiver) Beta-Blocker-Therapie berichtet (153). Insgesamt kam es in dieser Langzeitstudie zu keiner Verschlechterung des Atemwegswiderstandes; auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Beta-Blocker-Einnahme und keiner Beta-Blocker-Einnahme. Somit kann man ableiten, dass die Beta-Blocker-Therapie keinen wesentlichen Einfluss auf den Atemwegswiderstand zu haben scheint. Sogar Patienten in der schwersten COPD-Gruppe GOLD III/IV verbesserten sich diskret im Atemwegswiderstand über den Beobachtungszeitraum.

Die o.g. Ergebnisse gehen Hand in Hand mit der großen Metaanalyse von Salpeter et al 2005, in der elf Studien mit single-dose-Therapie und neun Studien mit längeren Beta-Blocker-Applikationen (bis zu 12 Wochen) betrachtet wurden (22). Hier konnten keine adversen Effekte

bezüglich des FEV1 und der subjektiven Symptomverschlechterung nachgewiesen werden. Jedoch ist zu erwähnen, dass in einigen Studien Anticholinergika und kurzwirksame bzw. langwirksame Beta-2-Mimetika benutzt werden durften. Dies spiegelt die alltägliche Praxissituation wider; Patienten benutzen im Alltag selbstverständlich auch eine „Rescue“-Medikation bevor sie einen Arzt aufsuchen bei z.B. akuter Dyspnoe-Symptomatik. Die ausgewerteten Studien in dieser Metaanalyse bezogen sich nur auf beta-1-selektive Blocker wie Atenolol, Bisoprolol und Metoprolol. Die Autoren sind zu der Schlussfolgerung gekommen, dass Atenolol einer der sichersten beta-1-selektiven Beta-Blocker bei COPD-Patienten ist. Erfahrungsgemäß wird ausgerechnet dieser Beta-Blocker in Deutschland jedoch nicht häufig eingesetzt; Metoprolol und Nebivolol werden in Deutschland deutlich häufiger verschrieben. Dieselbe Studiengruppe veröffentlichte 2002 eine weitere Meta-Analyse (19 Single-Dose-Studien mit insgesamt 240 Patienten und zehn Follow-Up-Studien mit 141 Patienten) zum Thema Beta-Blocker-Einnahme und FEV1 (23). Es konnte gezeigt werden, dass die Initialdosis kardioselektiver Beta-Blocker zwar das FEV1 minimal reduzierte, dies aber nicht signifikant war. Nach einigen Wochen der Behandlung ließ sich dann zu der Placebogabe kein Unterschied mehr feststellen. Im Gegensatz zu Placebo hat sich auch die Antwort auf Beta-2-Mimetika über die Wochen verbessert. Dies lässt sich z.B. durch die Up-Regulation oder durch die Sensitivierung der Beta-2-Rezeptoren erklären (s.o., 23, 150). Unter den 80 Studien, die Salpeter et al insgesamt ausgewertet haben, lässt sich keine Zunahme der bronchialen Symptome (Spastik, Dyspnoe etc.) im Vergleich zu Placebo feststellen. Bei den Patienten mit einer milden bis moderaten COPD haben sich nach der Meinung von Salpeter et al Beta-Blocker als relativ sicher erwiesen – unabhängig davon, ob eine reversible Komponente der Obstruktion vorlag oder nicht (22). Dies war auch der Fall, wenn die Patienten zusätzlich an Angina pectoris, an einer ischämischen Herzkrankheit oder an Bluthochdruck erkrankt waren.

In älteren Studien aus den 90er Jahren wurde demonstriert, dass beta-1-selektive Beta-Blocker wie Metoprolol und Atenolol das FEV1 reduzierten und den Atemwegswiderstand leicht erhöhten, jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant (36, 37, 39, 40). Häufig waren hier jedoch nur geringe Patientenzahlen zu verzeichnen. Beta-Blocker der dritten Generation wie Nebivolol (selektiv beta-1-blockierend und NO-Synthase-aktivierend), Carvedilol (unselektiv beta-blockierend und alpha-blockierend) und Celiprolol (beta-1-blockierend, beta-2-stimulierend und peripher alpha-blockierend) zeigten dagegen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei COPD-Patienten (34, 41, 42). In der Studie von Matthys et al 2001 konnte kein Unterschied unter Nebivolol- und Placebogabe auf die Reagibilität des Bronchialsystems beobachtet werden. Das Verhalten von Blutdruck und bronchialer Hyperreagibilität zeigt eindeutig, dass Nebivolol seine

gewünschte therapeutische Wirkung voll entfaltet, ohne die Lungenfunktion wesentlich zu verändern (34).

Ein Großteil der Patienten (mit Herzinsuffizienz und COPD) tolerierte die Therapie in einer anderen Studie mit Carvedilol und profitierte dazu noch von den kardioprotektiven Eigenschaften dieses Beta-Blockers (42, 154). Studienteilnehmer mit COPD (ohne stärkere Bronchokonstriktion) und gleichzeitiger Herzinsuffizienz profitierten eindeutig von dieser Therapie.

Ein weiterer Ansatz stellt der Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern, COPD und kardiovaskulären Erkrankungen dar (7, 46, 49, 66, 69, 91, 92, 94, 95, 98, 101, 103). Deshalb könnte sich eine Entzündungshemmung positiv auf die Prognose auswirken. Dies wurde u.a. in einer retrospektiven Analyse demonstriert, in der eine geringgradige systemische Inflammation bei Patienten mit moderater bis starker Atemwegsobstruktion vorhanden war. Es konnte ein inverser Zusammenhang zwischen dem FEV1-Wert und dem Serum-CrP-Level gefunden werden (49). Patienten mit erhöhten CrP-Werten wiesen ein erhöhtes Risiko auf, an einer kardiovaskulären Krankheit zu erkranken. Patienten, die eine starke bronchiale Obstruktion zeigten, hatten außerdem erhöhte systolische Blutdruckwerte. Weitere Studien zu diesem Thema sind in Zukunft nötig.

Eine große Literaturrecherche von Andrus et al 2004 hatte sich auf die Daten des Cooperative Cardiovascular Project bezogen und fand heraus, dass nur 46,4% aller möglichen Patienten, die von einem Beta-Blocker profitiert hätten, diesen auch verschrieben bekommen haben (18). Dies betraf u.a. Patienten mit Angina-pectoris-Symptomatik, arterieller Hypertonie, Arrhythmien sowie Postinfarktpatienten. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Asthma bronchiale wurden ausgeschlossen. Es bestand hier ein inverser Zusammenhang zwischen der Verordnung des Beta-Blockers und dem Schweregrad der COPD. In der nicht-adjustierten Analyse konnte aber gezeigt werden, dass COPD-Patienten, die einen Beta-Blocker erhalten hatten, signifikant weniger Krankenhauseinweisungen aufwiesen. Diese Ergebnisse waren in der adjustierten Analyse jedoch nicht mehr signifikant. In der Studie von Brand et al 1995 haben Kardiologen in <50% der Fälle einen Beta-Blocker nach Myokardinfarkt verschrieben, obwohl keine Kontraindikationen vorlagen (50). In einer anderen Studie von van Gestel 2008 an Patienten mit Artherosklerose und COPD konnte gezeigt werden, dass die Anwendung eines kardioselektiven Beta-Blockers bei COPD-Patienten unabhängig assoziiert war mit einer niedrigeren 30-Tages-Mortalität (64).

In einer Studie von Rutten et al 2010 mit 2230 COPD-Patienten war die Anwendung des Beta-Blockers mit einer niedrigeren Mortalität und Exacerbationsrate assoziiert unabhängig von kardiovaskulären Komorbiditäten (107). Unter beta-1-selektiven Beta-Blockern war dieser Effekt

ausgeprägter, aber nicht auf diese beschränkt. Die Sterberate konnte innerhalb von sieben Jahren bei Patienten mit Beta-Blocker-Einnahme um 30% reduziert werden. In einer Studie von Dransfield et al 2008 wurde verdeutlicht, dass die Anwendung von Beta-Blockern bei COPD-Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer akuten Exacerbation mit einer niedrigeren Krankenhausmortalität einherging im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einem Beta-Blocker behandelt wurden (106). Bei COPD-Patienten ist generell Exacerbationen vorzubeugen, denn in den ersten Tagen nach einer Exacerbation ist das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko deutlich erhöht (155). Dies deutet daraufhin, dass sich die systemischen Entzündungsvorgänge bei COPD-Patienten im Exacerbationsfall weiter verstärken. In einer Studie von Chang et al 2011 zeigt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten N-terminal pro-BNP- (brain natriuretic peptide) und Troponin T-Werten und einer erhöhten Mortalität während einer akuten COPD-Exacerbation (160).

Die Exacerbationsrate konnte in dieser Arbeit nicht mit erfasst werden, da die lückenlose Dokumentation nicht immer gewährleistet war. Dies ist u.a. so zu erklären, dass der behandelnde Arzt zum Teil nicht über jeden stationären Aufenthalt informiert wurde. Nicht jeder COPD-Patient wird in der akuten Exacerbation zwingend zum Pneumologen überwiesen. Schwere respiratorische Infekte werden unter Umständen nicht als Exacerbation erkannt, so dass die retrospektive Erfassung in diesem Rahmen nicht möglich war. Die Exacerbationsrate gilt bis dato als ausgezeichneter Marker für die Schwere der COPD (63). Die jährliche Exacerbationsrate hat Eingang in die neuen Guidelines zur Klassifikation der Schwere einer COPD gefunden. Je schwerer die COPD (z.B. GOLD III/IV) desto häufiger ist die jährliche erwartete Exacerbationsrate. Grundsätzlich können Exacerbationen in jedoch jedem GOLD-Stadium auftreten. Nach der ECLIPSE-Studie scheint es einen individuellen Patientenphänotypen zu geben, der für Exacerbationen anfälliger ist – unabhängig von der jeweiligen GOLD-Klassifikation (158).

Eine Sauerstofflangzeittherapie wird nötig bei chronischer Hypoxämie in Ruhe ($pO_2 < 55$ mmHg); bei COPD-Patienten auch zwischen 56-60mmHg wenn gleichzeitig eine sekundäre Polyglobulie und/oder eine Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz vorliegt (62, 156). Die Ziele der Sauerstofflangzeittherapie sollen die Verbesserung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sowie die Reduktion der Morbidität und Mortalität sein. Die Lebenserwartung wird bei chronisch hypoxämischen Patienten mit COPD und Lungenemphysem durch die Sauerstofflangzeittherapie verlängert (156). Tendenziell wurde bei den Hypertoniepatienten eine Sauerstofflangzeittherapie am häufigsten nötig - insgesamt jedoch bei 15,3% der Patienten im Gesamtkollektiv. Bei den KHK-Patienten liegt die Rate bei 12,1% (mit Beta-Blocker) und 12,2%

(ohne Beta-Blocker, $p=1,00$). Bei den Hypertonikern mit Beta-Blockern wurde bei 13,0% ein Sauerstoffgerät verordnet und bei 22,6% ohne Beta-Blocker ($p=0,316$, n.s.). Hypertoniepatienten rauchten im Durchschnitt häufiger aktiv weiter - KHK-Patienten waren zu 46,7% Ex-Raucher. Man kann vermuten, dass der frühzeitige Rauchstopp zu einem weniger raschen Fortschreiten der COPD führt; die Entzündungsvorgänge gehen jedoch weiter. Anhand der Daten lässt sich jedoch nicht zuordnen, ob die KHK-Patienten dadurch auch eher in die GOLD I/II-Gruppe fielen anstatt in die GOLD III/IV-Gruppe. Ein Zusatznutzen des Beta-Blockers zur Verhinderung einer Sauerstofflangzeittherapie lässt sich anhand dieser Daten nicht belegen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass anhand der erhobenen Daten der Beta-Blocker sich weder negativ auf eine Sauerstofflangzeittherapie noch auf die getesteten Lungenfunktionsparameter ausgewirkt hat (insbesondere FEV₁, FEV₁/VC und R_{tot}). In Übereinstimmung mit der aktuellen Datenlage ist die Beta-Blocker-Therapie beim kardiovaskulären Risikopatienten durchaus empfehlenswert – jedoch unter regelmäßigen lungenfunktionellen Kontrollen. Eine asthmatische Komponente sollte ausgeschlossen sein. Insgesamt handelt es sich hier jedoch um eine retrospektive Datenauswertung eines kleinen Patientenkollektivs – die Ergebnisse sind somit von eingeschränkter Aussagekraft. Große multizentrische, prospektive Studien zur Behandlung dieses Patientenklientels sind weiterhin nötig.

5.4. Medikamentöse Therapie

5.4.1. Antihypertensive/ kardiale Therapie

Die antihypertensive Therapie gestaltete sich bei der Mehrzahl der Patienten aus mindestens zwei antihypertensiven/ kardialen Medikamenten (s. Tab. 12a, 12b). So erhielten 59,2% der KHK-Patienten ohne Beta-Blockade vs. 84,5% der KHK-Patienten mit Beta-Blockade mindestens zwei antihypertensive Medikamente. Der Beta-Blocker wurde hier auch als Antihypertensivum gezählt. Bei den Hypertonikern zeigt sich ein ähnlicher Trend – nämlich 64,6% der Patienten ohne Beta-Blockade erhielten mindestens zwei antihypertensive Medikamente vs. 84,8% der Patienten mit Beta-Blockade. Insbesondere in der KHK-Gruppe wurde ein ACE-Hemmer am häufigsten verordnet - bei den Hypertonikern häufig ein Diuretikum (meist als Kombinationspräparat mit einem Thiazid). Bei manifester KHK gehört der Beta-Blocker aktuell zur leitliniengerechten Basistherapie - insbesondere wenn begleitend eine arterielle Hypertonie vorliegt.

In einer longitudinalen Beobachtungsstudie (REACH-Register) von Bangalore et al 2012 mit ca. 45.000 Patienten wurde untersucht, ob der Beta-Blocker bei stabilen KHK-Patienten mit

Infarktanamnese, KHK-Patienten ohne Infarktanamnese und Patienten mit KHK-Risikofaktoren die Rate an kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Apoplex) reduziert (157). Es konnte bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 44 Monaten gezeigt werden, dass für keine der drei Patientengruppen sich ein signifikanter Nutzen der Beta-Blocker-Therapie fand – auch nicht bei Patienten mit Infarktanamnese. Weitere Studien diesbezüglich sind nötig.

Bei den Hypertonie-Patienten erhielten die Patienten in etwa zu gleichen Anteilen einen ACE-Hemmer bzw. einen AT1-Blocker (ca. jeweils ein Drittel der Patienten, unabhängig von einer Beta-Blockade). Neben der medikamentösen Therapie sind jedoch auch allgemeine Lebensstiländerungen zur Prävention von kardiovaskulären Komplikationen wichtig: Beendigung des Rauchens, Gewichtsreduktion, Verminderung des Alkoholkonsums, körperliche Bewegung und Sport, Reduktion des Kochsalzkonsums sowie eine Ernährung mit Obst und Gemüse mit wenig tierischen und gesättigten Fetten (127). Es gibt jedoch keine Studien, die den positiven Effekt der Lebensstiländerung auf die kardiovaskuläre Mortalität beweisen; eine frühzeitige medikamentöse Therapie sollte daher bei Hochrisikopatienten nicht verzögert werden. Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Rauchern deutlich erhöht (128). Es sollten deshalb alle Hypertoniker, die rauchen, angehalten werden, diese Angewohnheit aufzugeben. Zusätzlich ist in verschiedenen Studien gezeigt worden, dass Rauchen die positive kardiovaskuläre Wirkung einiger Antihypertensiva wie z.B. der Beta-Blocker einschränkt (129) und die Wirkung einer intensiven Blutdrucktherapie beeinträchtigt (130).

Zur Einleitung einer antihypertensiven Therapie sind die fünf Hauptklassen zur Dauertherapie als Einzelpräparat oder in Kombination zu benennen: Thiaziddiuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und AT1-Blocker (127). Beta-Blocker und Diuretika (bzw. in Kombination) sollten bei Diabetikern, Patienten mit hohem Diabetesrisiko und metabolischem Syndrom vermieden werden. Die meisten Hypertoniker – unabhängig von dem Vorliegen einer KHK – benötigten eine Kombination mehrerer Antihypertensiva. Der Ausgangsblutdruck spielt dabei die entscheidende Rolle – je höher der Wert zu Beginn der Therapie desto wahrscheinlich ist es, dass mehr als ein Antihypertensivum zum Erreichen des Zielblutdrucks benötigt wird (48, 127).

In letzter Zeit ist der Beta-Blocker als Therapie der ersten Wahl bei der arteriellen Hypertonie angezweifelt worden (127). Diese Zweifel beruhen insbesondere auf zwei Studien – der ASCOT- (48, 112) und der LIFE-Studie (125). In der LIFE-Studie wurde die Wirkung des AT1-Blockers Losartan mit dem beta-1-selektiven Blocker Atenolol bei Hypertonie-Patienten mit linksventrikulärer Hypertonie verglichen. Die effektive Blutdrucksenkung war vergleichbar,

jedoch zeigte sich nur in der Losartan-Gruppe eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte (insbesondere der Schlaganfallhäufigkeit). Kritisch muss dazugesagt werden, dass in der Beta-Blocker-Gruppe signifikant mehr Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. In der ASCOT-Studie (48, 112) wurden Hypertoniker entweder mit dem beta-1-selektiven Blocker Atenolol oder dem Calcium-Antagonisten Amlodipin behandelt. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da in der Amlodipin-Gruppe ein Drittel weniger Todesfälle und 11% weniger Schlaganfälle auftraten als in der Beta-Blocker-Gruppe. In der Metaanalyse von Lindholm et al 2005 kam man zu der Schlussfolgerung, dass Beta-Blocker im Vergleich zu anderen Antihypertensiva weniger wirksam bei der Verhinderung von Schlaganfällen sind (112). Bei Zielkriterien wie Myokardinfarkt, KHK und Verbesserung der Lebenserwartung gilt dies nicht. In Großbritannien wurde vom National Institute for Health and Clinical Excellence der Beta-Blocker nicht mehr zum Antihypertensivum der ersten Wahl empfohlen. Bedeutsam erscheint auch, dass bei Hypertonikern, die mit Beta-Blockern und/ oder Diuretika behandelt wurden häufiger ein Diabetes mellitus auftrat als bei Patienten, die mit anderen Antihypertensiva behandelt worden sind (125, 133-137). In der ASCOT-Studie war z.B. die Häufigkeit eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus in der mit Amlodipin/ Perindopril behandelten Patientengruppe um 30% geringer als in der Atenolol/ Bendroflumethiazid behandelten Gruppe (48).

5.4.2. Therapie der COPD

Unabhängig ob in der KHK- oder Hypertonie-Gruppe erhielten 94,4% aller untersuchten Patienten eine antiobstruktive bzw. antientzündliche Therapie bezüglich der COPD-Erkrankung. Bei den Hypertonikern zeigte sich ein großer Anteil an Patienten, die mindestens vier oder mehr Medikamente bzw. Sprays benutzen mussten (48,3% der Patienten ohne Beta-Blockade vs. 30,5% der Patienten mit Beta-Blockade). In der KHK-Gruppe zeigte sich ein ähnliches Verhältnis (38,7% der Patienten ohne Beta-Blockade haben vier oder mehr pulmonale Medikamente erhalten vs. 26% der Patienten mit Beta-Blockade). Es fällt auf, dass insbesondere Patienten mit Beta-Blockade tendenziell weniger pulmonale Medikamente benötigten als Patienten ohne Beta-Blockade. Diese Tendenz spiegelt sich auch in Studienergebnissen von Dransfield et al 2008 wider (106). Beta-Blocker scheinen nämlich die Antwort auf kurzwirksame Beta-2-Mimetika zu verbessern, indem sie die Beta-Rezeptoren in der Lunge hochregulieren. Es konnte in der Studie von Dransfield et al weiterhin demonstriert werden, dass die Anwendung von beta-1-selektiven Blockern während einer Hospitalisierungsphase (durch eine akute Exacerbation) zu einer

reduzierten Krankenhausmortalität geführt hat. In der Studie von Short et al 2011 wird der additive Effekt zur Beta-Blocker-Therapie mit inhalativen Kortikoiden, langwirksamen Beta-2-Mimetika und Anticholinergika betont, unabhängig von dem Vorliegen einer kardiovaskulären Begleiterkrankung (150).

Die leitliniengerechte Therapie der stabilen COPD berücksichtigt nach der aktualisierten Auflage der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 neben der Lungenfunktionstestung auch, ob ein Patient eher symptomarm oder symptomreich (in Bezug auf die COPD-Symptomatik) ist (63). So wird in vier Gruppen (A-D) unterteilt. Gruppe A und B beinhaltet Patienten der GOLD-Gruppe I und II; Gruppe A wiederum symptomarm und Gruppe B symptomreich (inklusive häufige Exacerbationen). Bei den Gruppen C und D handelt es sich um Patienten in der GOLD-Gruppe III und IV – symptomarm oder symptomreich. So wird in den Gruppen A und B immer ein kurzwirksames Anticholinergikum oder ein kurzwirksames Beta-2-Mimetikum empfohlen. Die mit Abstand am häufigsten verschriebenen Medikamente waren in dieser Beobachtungsstudie kurzwirksame Beta-2-Mimetika, kurzwirksame Anticholinergika gefolgt von inhalativen Kortikoiden (meist in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Mimetikum). In der Patientengruppe C und D nach GOLD wird ein langwirksames Anticholinergikum oder ein langwirksamer Beta-2-Agonist in Kombination mit einem inhalativen Kortikoid empfohlen. Tiotropiumbromid hat sich in den letzten Jahren klinisch als first-line-Therapie durchgesetzt, ist jedoch erst seit 10 Jahren auf dem Markt, so dass in dieser Langzeitstudie eine Unterrepräsentation dieses Medikaments vorliegt. Orale Glucocorticoide sollten nur kurzfristig in der akuten Exacerbationsphase zur Anwendung kommen. Die Theophyllintherapie hat ihren Stellenwert in der first-line-Therapie der COPD verloren. Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker erhielten dieses Medikament noch am häufigsten. KHK- und Hypertonie-Patienten ohne Beta-Blocker erhielten häufiger ein Kombinationspräparat aus einem inhalativen Kortikoid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten.

5.5. Stärken und Schwächen

Bei einem retrospektiven Studiendesign muss man sich auf die korrekte und vollständige Dokumentation der beteiligten Untersucher verlassen. Die Patienten wurden individuell nach klinischen Gesichtspunkten und Einschätzungen des behandelnden Arztes geführt, natürlich ohne prospektive Vorgaben. Das erhöht die Heterogenität der Studienkollektive wie auch der Einflußfaktoren. Des Weiteren ist man darauf angewiesen, dass alle Befunde in die elektronische Patientenakte übertragen und hinterlegt worden sind. Die Diagnosen müssen korrekt übertragen

und bei Veränderungen angepasst worden sein. In der vorgelegten Studie ist es von Vorteil, dass immer nur ein Kardiologe und ein Pneumologe die Patienten seit 1994 betreute, so dass praktisch eine interindividuelle Variabilität dadurch quasi auszuschließen ist. Die GOLD-Einteilung der COPD wurde immer durch denselben Arzt anhand der aktuellen Spirometrie vorgenommen; die Ejektionsfraktion (nach Teichholz) immer von demselben Kardiologen vorgenommen. Insbesondere die Spirometrie ist stark mitarbeitsabhängig – es kann hier durchaus bei mangelnder Compliance zu variablen FEV1- und FEV1/VC-Werten kommen.

Die Ergebnisse aus diesen Daten sind aufgrund des retrospektiven Designs nur vorsichtig und kritisch zu interpretieren. Anhand der Diagnosen wurde zwar das Patientenkollektiv sorgfältig selektiert, letztendlich bleibt unklar, aus welchen Gründen der Patient primär einen Beta-Blocker erhalten hat oder eben nicht. Die Hospitalisierungen aufgrund von ischämischen Ereignissen (kombinierter primärer kardiovaskulärer Endpunkt) waren nachvollziehbar dokumentiert, Exacerbationen der bekannten COPD nur eingeschränkt, so dass dieser sensitive Parameter zur COPD-Beurteilung nicht herangezogen werden konnte.

Die Altersgrenze wurde zwischen 40 und 75 Jahren gewählt, um zu verhindern, dass Patienten mit eher asthmatischer Komponente mit unter die COPD-Patienten fallen. Der Beobachtungszeitraum zwischen den zwei Untersuchungstagen variierte teilweise stark. Der Zeitraum zwischen der Anfangs- und Enduntersuchung lag im Durchschnitt bei 7 Jahren.

Die medikamentöse Therapie, insbesondere der COPD hat sich in den letzten Jahren stark geändert. Neue Medikamente sind hinzugekommen, die sich u.a. positiv auf das kardiovaskuläre Outcome auswirken können (z.B. Roflumilast als PDE-4-Inhibitor). Auch zählen z.B. langwirksame Anticholinergika wie Tiotropiumbromid neuerdings zur first-line Therapie schon ab der COPD im Stadium II nach GOLD.

Die Parameter zur Patientendefinition wurden nur bei Studienaufnahme betrachtet. Erwähnenswert ist insbesondere bei der Bluthochdrucktherapie, dass die meisten Patienten schon antihypertensiv vorbehandelt waren, bevor sie sich erstmalig in der Praxis vorstellten. Die Werte stellten also häufig keine Nativ-Blutdruckwerte dar.

Bei Betrachtung des kombinierten primären kardiovaskulären Endpunktes konnten in der Hypertonie-Gruppe koronare Komplikationen nicht erfasst werden, da nur reine Hypertonie-Patienten in diese Gruppe fielen ohne dass im gesamten Beobachtungszeitraum ein kardiales Ereignis aufgetreten ist (akuter Myokardinfarkt, Revaskularisationstherapie). Es wurde bewusst ein reines Hypertoniekollektiv gewählt, um die Wirkung des Beta-Blockers auf die Lungenfunktion zu zeigen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass Hypertonie- und KHK-Patienten eindeutig und streng von einander differenziert betrachtet werden können, aber den

Nachteil, dass koronare Komplikationen in der reinen Hypertonie-Gruppe nicht erfasst werden. In die KHK-Gruppe fielen nur Patienten mit einer gesicherten KHK.

Positiv kann erwähnt werden, dass es sich bei den 215 Patienten um eine zufällig selektierte Kohorte handelt, bei der die Therapie des COPD-Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen gut dokumentiert und anhand des Verlaufs ein Aussage hinsichtlich der Beta-Blocker-Sicherheit bei COPD-Patienten (mit o.g. Schwächen) möglich ist. Im Trend kommt zum Ausdruck, dass der Beta-Blocker bei COPD tendenzielle Vorteile zeigt.

7. Literaturverzeichnis

1. Schmidt J. KHK. Ärztliche Praxis, Verlagsbeilage zur Ausgabe Nr. 7. Munich, Germany: Reed Business Information, 07.04.2009:1-6.
2. Westphal K. Die KHK lässt sich besiegen. Arzt und Wirtschaft, Verlag Moderne Industrie GmbH, 07/2008:18-19.
3. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, et al. Kurzfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie der chronischen KHK. Bundesärztekammer, Version 1.8. 04/2008:1-55.
4. Mödl B. Arterielle Hypertonie. Ärztliche Praxis, Verlagsbeilage zur Ausgabe Nr. 38. Munich, Germany: Reed Business Information, 18.09.2007:1-6.
5. Scholze J. Allgemeines. In: Scholze J. Hypertonie Praxishandbuch. 1st ed. Berlin, Germany: ABW Wissenschaftsverlag, 2008:1-9.
6. Baer M. Bluthochdruck und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall). Der niedergelassene Arzt, Cologne, Germany: Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH, 03/2009:37-40.
7. Sin DD, Man SFD. Pharmacotherapy for Mortality Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2006;3:624-629.
8. Entzündungshemmung wirkt sich positiv auf COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen aus. Ärzte Zeitung, 17.05.2005. (Zugang am 06. März 2006, unter [http://www.aerztezeitung.de/docs/2005/05/17/410f1402.asp?cat=.](http://www.aerztezeitung.de/docs/2005/05/17/410f1402.asp?cat=))
9. Glaab T, Weiss T. Einsatz von β -Blockern bei kardiovaskulären Erkrankungen und Asthma bronchiale/ COPD. Internist 2004;45:221-227.
10. Dart RA, Gollub S, Lazar J, et al. Treatment of Systemic Hypertension in Patients with Pulmonary Disease. Chest 2003;123:222-243.
11. Sheifer SE, Rathore SS, Gersh BJ, et al. Time to Presentation with Acute Myocardial Infarction in the Elderly. Circulation 2000;102:1651-1656.
12. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and Outcomes of Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962-969.
13. Greulich T, Koczulla R, Vogelmeier C, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a Systemic Disease. Dtsch Med Wschr 2009;134:1231-1235.
14. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005;128:2640-2646.
15. Sin DD, Man P. Why are Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases?. Circulation 2003;107:1514-1519.

16. Eschenhagen T, Meinertz T. Komplizierte Wirkungsmechanismen – Welcher Beta-Blocker nutzt wann?. CME Report Sonderbeilage. Cardio News 5-6/2006; 5-14.
17. Worth H. Beta-Blocker bei Asthma und COPD – ein therapeutisches Dilemma? Pneumologie 2001;55:53-56.
18. Andrus MR, Holloway KP, Clark DB. Use of β -Blockers in Patients with COPD. Ann Pharmacother 2004;38:142-145.
19. Hollenberg NK. The Role of Beta-Blockers as a Cornerstone of Cardiovascular Therapy. Am J Hypertens 2005 Dec;18(12 Pt 2):165S-168S.
20. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.
21. Wehling M. Pharmakologie der Betablocker und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie Kardiovaskulärer Erkrankungen. In: Böhm M, Borst UE, Schmieder RE, Wehling M, eds. Therapiehandbuch Carvedilol. 1st ed. Stuttgart, Germany: Thieme Verlag, 2001:1-27.
22. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective Beta-Blockers for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 4. Art No.:CD003566.pub2.DOI:10.1002/14651858.CD003566.pub2.
23. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β -Blockers in Patients with Reactive Airway Disease: A Meta-Analysis. Ann Intern Med 2002;137:715-725.
24. Au DH. Use of β Blockers in Patients with COPD. Thorax 2008;63:296-298.
25. Sorichter S, Vogel M. Lungenfunktion Kompakt. 1st ed. Freiburg, Germany. IA-Verlag, 2002:6-39.
26. Bösch D, Criée C-P. Lungenfunktionsparameter. In: Bösch D, Criée C-P, eds. Lungenfunktionsprüfung. 1st ed. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2007:3-6.
27. Dahlheim M, Niggemann B. Lungenfunktionsdiagnostik in der täglichen Praxis – Grundlagen, Durchführung und Befundung. Consilium Pneumologicum, Sonderausgabe Heft 1 2010;3-19.
28. Ulmer WT. Blutgasanalyse. In: Ulmer WT, ed. Lungenfunktions-Manual. 2nd ed. Stuttgart, Germany: Thieme Verlage, 2004:34-35.
29. McNeill RS. Effect of a Beta-Adrenergic-Blocking Agent, Propranolol, on Asthmatics. Lancet 1964 Nov 21;2(7369):1101-1102.
30. Zaid G, Beall GN. Bronchial Response to Beta-Adrenergic Blockade. N Engl J Med 1966 Sep 15;275:580-584.
31. Anderson EG, Calcraft B, Jariwalla AG, Al-Zaibak M. Persistent Asthma after Treatment with Beta-Blocking Agents. Br J Dis Chest 1979 Oct;73:407-408.

32. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. Near-Fatal Bronchospasm after Oral Nadolol in a Young Asthmatic and Response to Ventilation with Halothane. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 Feb 14;282(6263):548-549.
33. Williams IP, Millard FJC. Severe Asthma after Inadvertent Ingestion of Oxprenolol. *Thorax* 1980;35:160.
34. Matthys H, Giebelhaus V, von Fallois J. Nebivolol – ein sicherer Betablocker der dritten Generation – auch für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen?. *Z Kardiol* 2001;90:760-765.
35. 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.
36. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma D, et al. Detrimental Effects of β -Blockers in COPD: A Concern for Nonselective β -Blockers. *Chest* 2005;127:818-824.
37. Singh BN, Whitlock RM, Comber RH, et al. Effects of Cardioselective Beta Adrenoceptor Blockade on Specific Airways Resistance in Normal Subjects and in Patients with Bronchial Asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1975;19:-493-501.
38. Mue S, Sasaki T, Shibahara S, et al. Influence of Metoprolol on Hemodynamics and Respiratory Function in Asthmatic Patients. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1979;17:346-350.
39. Bauer K, Kaik G, Kaik B. Osmotic Release Oral Drug Delivery System of Metoprolol in Hypertensive Asthmatic Patients. *Hypertension* 1994;24:339-346.
40. Tafreshi M, Weinacker AB. Beta-Adrenergic-Blocking Agents in Bronchospastic Disease: A Therapeutic Dilemma. *Pharmacotherapy* 1999;19:974-978.
41. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, D'Amato G. Comparison of the Effects of Single Oral Doses of Nebivolol and Celiprolol on Airways in Patients with Mild Asthma. *Chest* 2000;118:1322-1326.
42. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, et al. Tolerability of Carvedilol in Patients with Heart Failure and Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1290-1295.
43. Worth H. Beta-Rezeptorenblocker bei Patienten mit Obstruktiven Atemwegserkrankungen – Risiken und Alternativen. *Pneumologie* 2005;59:858-861.
44. Scholze J. Antihypertensive Substanzklassen – β -Rezeptorenblocker. In: Scholze J, ed. *Hypertonie – Risikokonstellation & Begleiterkrankungen*. 2nd ed. Berlin, Germany: Blackwell Wissenschaftsverlag, 1999:48-72.

45. Cazzola M, Matera MG, Ruggeri P, et al. Comparative Effects of a Two-Week Treatment with Nebivolol and Nifedipine in Hypertensive Patients Suffering from COPD. *Respiration* 2004;71:159-164.
46. Sin DD, Man SFP. Why are Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases?. *Circulation* 2003;107:1514-1519.
47. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of Beta-Blocker Therapy after Acute Myocardial Infarction in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma. *JACC* 2001;37:1950-1956.
48. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
49. Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and Pulmonary Funktion in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;155:842-848.
50. Brand DA, Newcomer LN, Freiburger A, Tian H. Cardiologists' practices compared with Practice Guidelines: Use of Beta-Blockade after Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1432-1436.
51. Egred M, Shaw S, Mohammed B, Waitt P, Rodrigues E. Under-Use of Beta-Blockers in Patients with Ischaemic Heart Disease and Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Q J Med* 2005;98:493-497.
52. George RB, Manocha K, Burford JG, Conrad SA, Kinasewitz GT. Effects of Labetalol in Hypertensive Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest* 1983;83:457-460.
53. Formgren H. The Effect of Metoprolol and Practolol on Lung Function and Blood Pressure in Hypertensive Asthmatics. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:1007-1014.
54. Falliers CJ, Vrchota J, Blasucci DJ, Maloy JW, Medakovic M. The Effects of Treatment with Labetalol and Hydrochlorothiazide on Ventilatory Function of Asthmatic Hypertensive Patients with Demonstrated Bronchosensitivity to Propranolol. *J Clin Hypertens* 1985;1:70-79.
55. Krauss S, Spitz E, Krauss A, Grizotzki B, Clement S. Treatment of Hypertension in Mild Asthmatic Patients with Atenolol. *Angiology* 1984;35:773-778.

56. Dorow P, Bethge H, Tönnemann U. Effects of Single Oral Doses of Bisoprolol and Atenolol on Airway Function in Nonasthmatic Chronic Obstructive Lung Disease and Angina Pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:143-147.
57. Mooss AN, Hillemann DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of Esmolol in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Thrombolytic Therapy who had Relative Contraindications to Beta-Blocker Therapy. *Ann Pharmacother* 1994;28:701-703.
58. Quan SF, Fenster PE, Hanson CD, Coaker LA, Basista MP. Suppression of Atrial Ectopy with Intravenous Metoprolol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Clin Pharmacol* 1983;23:341-347.
59. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. Beta-Blockers as Single-Agent Therapy for Hypertension and the Risk of Mortality among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med* 2004;117:925-931.
60. Behar S, Panosh A, Reicher-Reiss H, et al. Prevalance and Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease amon 5,839 Consecutive Patients with Acute Myocardial Infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1992;93:637-641.
61. Tockman MS, Comstock GW. Respiratory Risk Factors and Mortality: Longitudinal Studie in Washington Country, Maryland. *Am Rev Respir Dis* 1989;140 (3 Pt 2):S56-S63.
62. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007;61:e1-e40.
63. Roisin RR, Anzueto A, Bourbeau J, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategies for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. Update 2011. (Zugang am 20.06.2012, unter <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>)
64. van Gestel YRB, Hoeks SE, Sin DD, et al. Impact of Cardioselective β -Blockers on Mortality in Patients with Chronic Obstrucitve Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:695-700.
65. Pescaru C, Tudorache V, Oancea C. Controversies and Dilemmas on the Use of Beta-Blockers in Treatment of Associated Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pneumologia* 2010;59:27-30.

66. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences – Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* 2008;5:235-256.
67. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-227.
68. Brooks TWA, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of Hospitalizations and Emergency Departments Visits in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Taking β -Blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27:684-690.
69. Padeletti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure in the Elderly. *Int J Cardiol* 2008;125:209-215.
70. Rutten FH, Cramer M-J M, Lammers J-W J, Grobbee DE, Hoes AW. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Ignored Combination?. *Eur J Heart Fail* 2006;8:706-711.
71. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, et al. Spectrum of Heart Failure in Older Patients: Results from the National Heart Failure Project. *Am Heart J* 2002;143:412-417.
72. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada Cardiovascular Disease in COPD Patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.
73. Sidney S, Sorel M, Quesenberry Cp Jr., et al. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-2075.
74. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Heart Failure. Prevalance, Therapeutic and Prognostic Implications. *Am Heart J* 2008;155:521-525.
75. Au DH, Udris EM, Fan VS, et al. Risk of Mortality and Heart Failure Exacerbations Associated with Inhaled β -Adrenoceptor Agonists among Patients with Known Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-1969.
76. Hirono O, Kubota I, Minamihaba O, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Bronchial Asthma with Long-Term Oral β_2 -Adrenoceptor Agonists. *Am Heart J* 2001;142:e11.
77. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, et al. Current Use of Beta Blockers in Patients with Reactive Airway Disease who are Hospitalized with Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:295-300.

78. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148-e304.
79. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:e82-e292.
80. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert Consensus Document on Beta-Adrenergic Receptor Blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-1362.
81. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.
82. Lainscak M, Hodosecek LM, Düngen H-D, et al. The Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Hospitalized with Heart Failure. *Wien Klein Wochenschr* 2009;121:309-313.
83. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, et al. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Long-Term Outcome of Patients Hospitalized for Heart Failure. *Am J Cardiol* 2008;101:353-358.
84. Hurd S. The Impact of COPD on Lung Health Worldwide: Epidemiology and Incidence. *Chest* 2000;117:1S-4S.

85. van Gestel YRB, Hoeks SE, Sin DD, et al. Beta-Blockers and Health-Related Quality of Life in Patients with Peripheral Arterial Disease and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:177-183.
86. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients with Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-180.
87. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β -Agonists in Patients with Asthma and COPD. *Chest* 2004;125:2309-2321.
88. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac Effects of Formoterol and Salmeterol in Patients Suffering from COPD with Preexisting Cardiac Arrhythmias and Hypoxemia. *Chest* 1998;114:411-415.
89. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, and the Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-339.
90. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired Lung Function and Mortality Risk in Men and Women: Findings from the Renfrew and Paisley Prospective Population Study. *BMJ* 1996;313:711-715.
91. Macclay JD, McAllister DA, MacNee W. Cardiovascular Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology* 2007;12:634-641.
92. Luc G, Bard J-M, Juhan-Vague I, et al. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen as Predictors of Coronary Heart Disease: The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1255-1261.
93. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-1012.
94. Sin DD, Man SFP. Pharmacotherapy for Mortality Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:624-629.
95. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, et al. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:543-548.
96. Rutten FH, Cramer M-J M, Lammers J-W J, Grobbee DE, Hoes AW. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Ignored Combination?. *Eur J Heart Fail* 2006;8:706-711.
97. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JGF, et al. Effect of a Community Heart Failure Clinic on Uptake of β Blockers by Patients with Obstructive Airways Disease and Heart Failure. *Heart* 2006;92:331-336.

98. Hunninghake DB. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:44-49.
99. Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-Blockers Use in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Concomitant Cardiovascular Conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:535-540.
100. Barnett MJ, Milavetz G, Kaboli PJ. β -Blocker Therapy in Veterans with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacotherapy* 2005;25:1550-1559.
101. Staszewsky L, Wong M, Masson S, et al. Clinical, Neurohormonal, and Inflammatory Markers and Overall Prognostic Role of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Heart Failure: Data from the Val-HeFT Heart Failure Trial. *J Card Fail* 2007;13:797-804.
102. Shaw SM, Hasleton J, Williams SG. β -Blocker Use in Heart Failure Patients with Airways Disease. *Clin Cardiol* 2009;32 (7):393-396.
103. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between Lung Function Impairment and Incidence or Recurrence of Cardiovascular Events in a Middle-Aged Cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
104. Messerli FH, Grossmann E, Goldbourt U. Are Beta-Blockers Efficacious as First-Line Therapy for Hypertension in the Elderly? A Systematic Review. *JAMA* 1998;279 (23): 1903-1907.
105. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of Hospitalizations and Emergency Department Visits in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Taking Beta-Blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27:684-690.
106. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of β Blockers and the Risk of Death in Hospitalised Patients with Acute Exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;63:301-305.
107. Rutten FH, Zuithoff NPA, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. β -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 2010;170 (10):880-887.
108. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113:2363-2372.
109. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in

- Adults – A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (15):e1-e90.
110. Lin R, Peng H, Nguyen LP, et al. Changes in β_2 -Adrenoceptor and other Signaling Proteins Produced by Chronic Administration of ‘ β -Blockers’ in a Murine Asthma Model. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:115-124.
111. Johnston SL, Edwards MR. Mechanisms of Adverse Effects of Beta-Agonists in Asthma. *Thorax* 2009;64:763-769.
112. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-1553.
113. Wehling M. Pharmakologie der Betablocker und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen. In: Böhm M, Borst UE, Schmieder RE, Wehling M, eds. *Therapieshandbuch Carvedilol*. Thieme Verlag Stuttgart, 2001:1-27.
114. Vauquelin G. β -Rezeptor-Subtypen beim Menschen. In: Dominiak P, Hjalmarson A, Kendall MJ, Kübler W, Olsson G, eds. *Betablocker – Im Mittelpunkt der Forschung*. Springer Verlag Berlin, 1997:9-37.
115. Wehling M. Sind alle Beta-Blocker gleich? *J Cardiol* 2003;10:20-23.
116. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus of Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9(5):736-760.
117. Völler H, Flachskampf FA. Vorwort. *Angewandte Echokardiographie*. Rüdersdorfer Symposium, Steinkopff Verlag Darmstadt, 1999:1.
118. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Echokardiographie. In: *Basislehrbuch Innere Medizin*, Elsevier Verlag München, 2006:57-58.
119. Flachskampf FA. Ablauf der echokardiographischen Untersuchung. In: Flachskampf FA, ed. *Kursbuch Echokardiographie*, 4. aktualisierte Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 2009:47-73.
120. Schuster HP, Trappe HJ. Ableitung des EKG. In: Schuster HP, Trappe HJ, eds. *EKG-Kurs für Isabel*. Thieme Verlag Stuttgart, 2009:4-7.
121. Sack S. Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Herz* 2002;27(4):294-300.
122. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996-2001. *Am J*

- Cardiol 2004;94:500-504.
123. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46.
 124. Arslan S, Erol MK, Bozkurt E, et al. Effect of beta-blocker-therapy on left atrial function in patients with heart failure: comparison of metoprolol succinate with carvedilol. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23(5):549-555.
 125. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldson SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoints reduction in hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9331):995-1003.
 126. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010;26(3):615-629.
 127. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, 2008. (Zugang am 22.06.2012 unter <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-behandlung-leitlinien.html>).
 128. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *Brit Med J* 1994;309(6959):901-911.
 129. Medical Council Research Working Party. MRC trial to treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
 130. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcome in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338(10):645-652.
 131. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD002003.
 132. Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS 2006. (Zugang am 19.07.2012, unter www.nice.org.uk/CG034).
 133. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects on an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-153.
 134. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 200;356(9227):366-372.
 135. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme

- inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-616.
136. Lithell H, Hansson L, Skogg I, et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind Intervention trial. *J Hypertens* 2003;21(5):875-886.
137. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20(9):1879-1886.
138. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, et al. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Artherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;23(5):1091-1098.
139. Terpstra WL, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2): 303-309.
140. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomised Enalapril Study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104(11): 1248-1254.
141. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20(11):2293-2300.
142. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on the left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98(19):2037-2042.
143. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-1176.
144. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-1864.
145. MERIT-HF-Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-

- HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001–2007.
146. CIBIS II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
147. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2(1):20-23.
148. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816.
149. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
150. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.
151. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
152. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
153. Trauth HA. Antihypertensive treatment of beta receptor blockers and obstructive ventilatory disorder. *MMW Munch Med Wochenschr* 1981;123(27):1119-1126.
154. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-1847.
155. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137(5):1091-1097.
156. Magnussen H, Goeckjan G, Köhler D, et al. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 2001;55:454-464.

157. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308(13):1340-1349.
158. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
159. Mannino DM, Buist S, Vollmer WM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62(3):237-241.
160. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011;66(9):764-768.
161. Löwel H, Meisinger C, Heier M, et al. Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(46):2586-2591.
162. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. β -Adrenergic Receptor Blockers and Weight Gain. A Systematic Analysis. *Hypertension* 2001;37:250-254.
163. Scholze J, Grimm E, Herrmann D, Unger T, Kintscher U. Optimal Treatment of Obesity-Related Hypertension. The Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) Study. *Circulation* 2007;115:1991-1998.
164. Malmqvist K, Kahan T, Isaksson H, Ostergren J. Regression of left ventricular mass with captopril and metoprolol, and the effects on glucose and lipid metabolism. *Blood Press* 2001;10(2):101-110.
165. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-207.
166. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-1494.
167. Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125:1148-1154.
168. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiological follow-up study. *Am Heart J* 1991;121:172-177.
169. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiological studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-749.
170. Jensen MT, Marott JL, Jensen GB. Elevated resting heart rate is associated with greater risk of cardiovascular and all-cause mortality in current and former smokers. *Int J Cardiol* 2011;151:148-154.

171. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J* 2010;86:212-217.
172. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-1595.
173. Eichorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. *Circulation* 1996;94:2285-2296.
174. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. For the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
175. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. Inadequate Heart Rate Control is associated with Worse Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The RYTHMOS Study. *Hellenic J Cardiol* 2012;53:118-126.
176. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:637-644.
177. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66:133-144.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katja Lacey, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Beta-Blocker in der Behandlung von COPD-Patienten – eine Langzeitstudie bei begleitender KHK oder Hypertonie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

10.12.2012

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Lacey K, Förster A, Förster K, Scholze J. Beta-Blocker in der Behandlung von COPD-Patienten – Eine Langzeitstudie bei begleitender KHK oder Hypertonie. Poster-Präsentation auf dem 34. Wissenschaftlichen Kongress “Hypertonie 2010” der Deutschen Hochdruckliga. 09.-11.12.2010 in Berlin.
2. Lacey K, Förster A, Förster K, Scholze J. Auswirkungen einer Betarezeptoren-blockade auf die Lungenfunktion bei kardiovaskulär belasteten COPD-Patienten. Poster-Präsentation auf dem 36. Wissenschaftlichen Kongress “Hypertonie und Prävention 2012” der deutschen Hochdruckliga. 06.-08.12.2012 in Berlin.
3. Lacey K, Förster A, Förster K, Scholze J. Langzeiteffekte einer Beta-rezeptorenblocker-Therapie auf kardiovaskuläre Parameter bei COPD-Patienten. Poster-Präsentation auf dem 36. Wissenschaftlichen Kongress “Hypertonie und Prävention 2012” der deutschen Hochdruckliga. 06.-08.12.2012 in Berlin.

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Jürgen Scholze für die Überlassung des Themas und für die kontinuierliche Förderung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Förster und Frau Dr. Karin Förster danke ich für den uneingeschränkten Zugang zu den Daten und Akten ihrer Praxis.

Herrn Dr. Ulrich Gauger danke ich für die tatkräftige Unterstützung und Geduld bei der statistischen Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mich immer unterstützt und mir die notwendigen Freiräume verschafft hat.