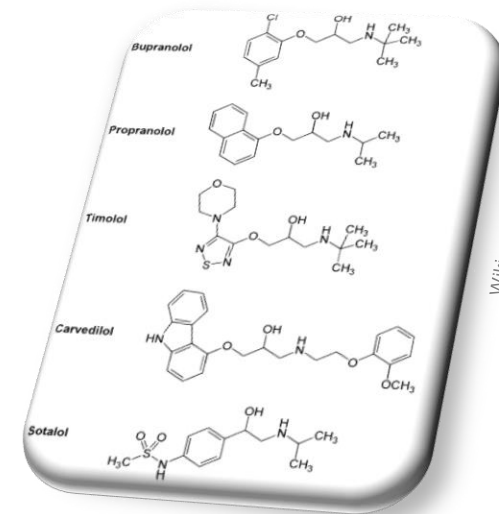


Betablocker in der Glaukomtherapie



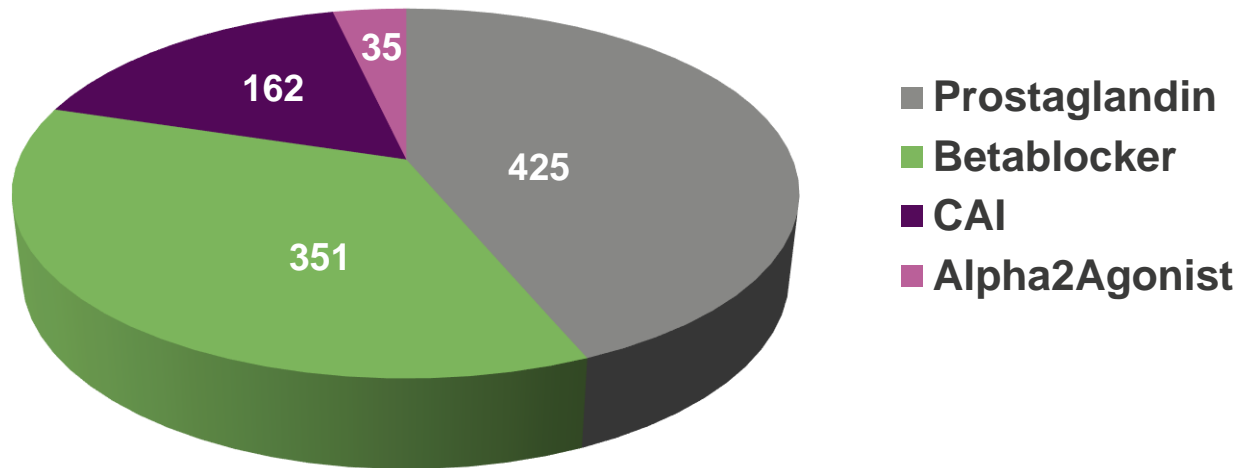
Wikipedia, gemeinfrei



Verordnungen verschiedener Therapien

Betablocker sind immer noch 2. häufigste Monotherapie in der Glaukomtherapie!

Verteilung Monotherapien in 2016
(in Tausend)



Verschreibungssituation topischer Betablocker bei Glaukompatienten – trotz Kontraindikationen

Kanadische Studie mit über 20.000 Patienten

- **55,5 % der Betablocker-Patienten hatten (absolute oder relative) Kontraindikationen gegenüber Betablockern.**
- 32,4 % aller Timolol-Patienten hatten **eine** Kontraindikation gegenüber Betablockern, 20,8 % sogar **zwei oder mehr** Kontraindikationen (ausgenommen Depression).
- 22,5 % der Glaukompatienten mit Asthma oder chronischer Bronchitis bekamen Betablocker, 20,9 % hatten als initiale Therapie Timolol.



Verschreibungssituation topischer Betablocker bei Glaukompatienten – trotz Kontraindikationen

Israelische Studie mit knapp 7500 Patienten

- Glaukompatienten mit bronchialem Asthma oder COPD* bekamen signifikant weniger Betablocker verschrieben als solche ohne obstruktive Atemwegserkrankungen.
- **Dennoch erhielten von den 798 Patienten mit bronchialem Asthma oder COPD 61,8 % einen topischen Betablocker (respektive eine fixe Kombination mit Betablocker).**
- Auch in Kliniken mit einem zentralen elektronischen Krankenakten-System lag die Betablocker-Rate bei Patienten mit obstruktiven Atemwegsbeschwerden mit 59,5 % unerwünscht hoch.



* COPD: chronic obstructive pulmonary disease



Beta-Rezeptoren im Körper und Effekte ihrer Blockade

Organ/Gewebe	Rezeptortyp	Effekte der β -Rezeptor-Blockade
Herz	β_1 (β_2)	Reduzierung der Herzfrequenz und Kontraktilität
Periphere Blutgefäße	β_2	Vasokonstriktion
Bronchien	β_2	Bronchokonstriktion
Leber	β_2	Reduzierte Glykogenolyse
Skelettmuskulatur	β_2	Reduzierte Glykolyse
Fettgewebe	β_1 (β_2)	Reduzierte Lipolyse



Beta-Rezeptoren-Blocker: pharmakologische Einteilung

- **Beta-1-selektiv:** z.B. Atenonol, Bisoprolol, Metoprolol, Sotalol
- **Nicht-selektiv:** z.B. Propanolol, Pindolol
- **Beta und alpha-1-Blocker:** Carvedilol
- **Mit ISA (intrinsische sympatomimetische Aktivität):** Pindolol, Oxprenolol, Alprenolol
- **Mit antiarrhythmischer (Klasse III) Wirkung:** Sotalol
- **Mit NO-Stimulation:** Nebivolol (Beta-1-selektiv)



Betarezeptoren-Blocker: Indikationen

- KHK/Angina pectoris
 - Verminderung des myokardialen O₂ Bedarfs, Frequenzsenkung
- Kardioprotektion nach Mykocardinfarkt
 - Verminderte Stimulation durch Catecholamine
- Herzinsuffizienz
- Arrhythmien (supraventrikulär, ventrikulär)
- Hyperthyreose
- Glaukom



Betablocker:

Wichtigste Nebenwirkungen / Warnhinweise

Auszug aus den Guidelines der EGS

- Bradykardie
- Arrhythmie
- Herzversagen
- Synkope
- Bronchospasmus
- Obstruierte Luftwege
- Hypotension
- Hypoglykämie kann bei insulinabhängigem Diabetes mellitus maskiert werden (IDDM)
- Depression
- Erektile Dysfunktion



Betablocker:

Wichtigste systemische Kontraindikationen

Auszug aus den Guidelines der EGS

- Schwere chronisch **obstruktive** Lungenkrankheit
- **(Hyper) reagible** Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale oder dessen Vorgeschichte)
- Sinusbradykardie
- Artrioventikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert ist
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Kardiogener Schock



Weniger bekannte Auswirkungen auf die Lebensqualität aus Patientensicht

Merke, dass Betablocker meinen Stoffwechsel verlangsamen und ich mit sportlichen Aktivitäten nicht vorankommen

Schwer übergewichtig geworden und kann machen, was ich will, ich nehme nicht ab

Sehr müde und lustlos

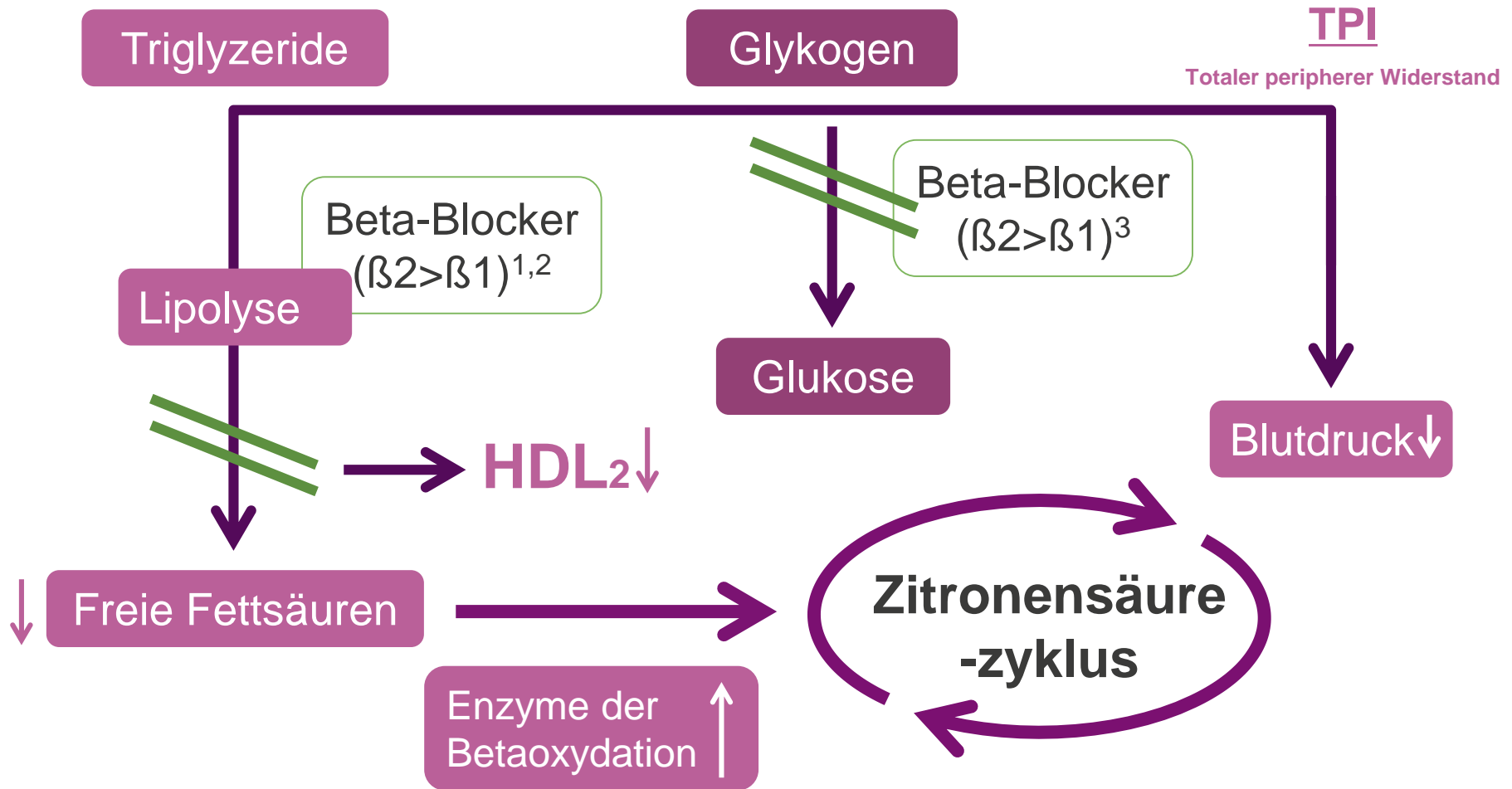
An so manchen Tagen kann ich aus eigenem Impuls das Haus nicht verlassen, weil ich definitiv nicht in der Lage bin, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen



Massiver Abfall meiner früheren Leistungsfähigkeit



Metabolische Effekte unter β -Blockade



Betablocker und Energiestoffwechsel

- Nichtselektive Betablocker haben einen erheblichen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel. Insbesondere kommt es evtl. **unter nichtselektiver Betablocker-Therapie** zu:
 - einer Beeinträchtigung der Lipolyse¹
 - um 20 – 60 % erhöhtem Gesamt-Triglyceridspiegel^{2,3}
 - keiner relevanten Veränderung des Gesamt-Cholesterins, bei gleichzeitig signifikanter Verringerung der HDL-Fraktion um bis zu 20 %.^{2,3}
- **Nichtselektive Betablocker**
 - senken den Energie-Grundumsatz des Körpers⁴
 - verringern die Leistungsbereitschaft⁵
 - können zu Gewichtszunahme und zur Verringerung der Wirksamkeit von Diäten führen.⁶

1. Koch et al. Effects of short-term and long-term treatment with cardioselective and non-selective P-receptor blockade on carbohydrate and lipid metabolism and on plasma catecholamines at rest and during exercise. *Clinical Science* 1981; 61(s7): 433s-435s
2. Krone W et al. Antihypertensive Therapie und Fettstoffwechsel. *Klin Wochenschr* 1984; 62:193-202.
3. Lithel HO. Effect of Antihypertensive Drugs on Insulin, Glucose, and Lipid Metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209.
4. Wonisch M. Betablocker und körperliche Leistung: Auswirkungen auf kardiorespiratorische und metabolische Parameter. *J Hyperten* 2001; 5(4): 27-32.
5. Sport für Hypertoniker? *Ärzte Zeitung, Ärztliche Allgemeine*, 26.05. 2005, Springer Medizin, <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/bluthochdruck/article/355926/sport-hypertoniker-ja-aber-tuecke-liegt-detail.html> (aufgerufen am 17.10.2016)
6. Azar M et al. Adverse effects of beta-blocker therapy on weight loss in response to a controlled dietary regimen. *Can J Cardiol* 2016; 32 3 e21-e26 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.10.01>.



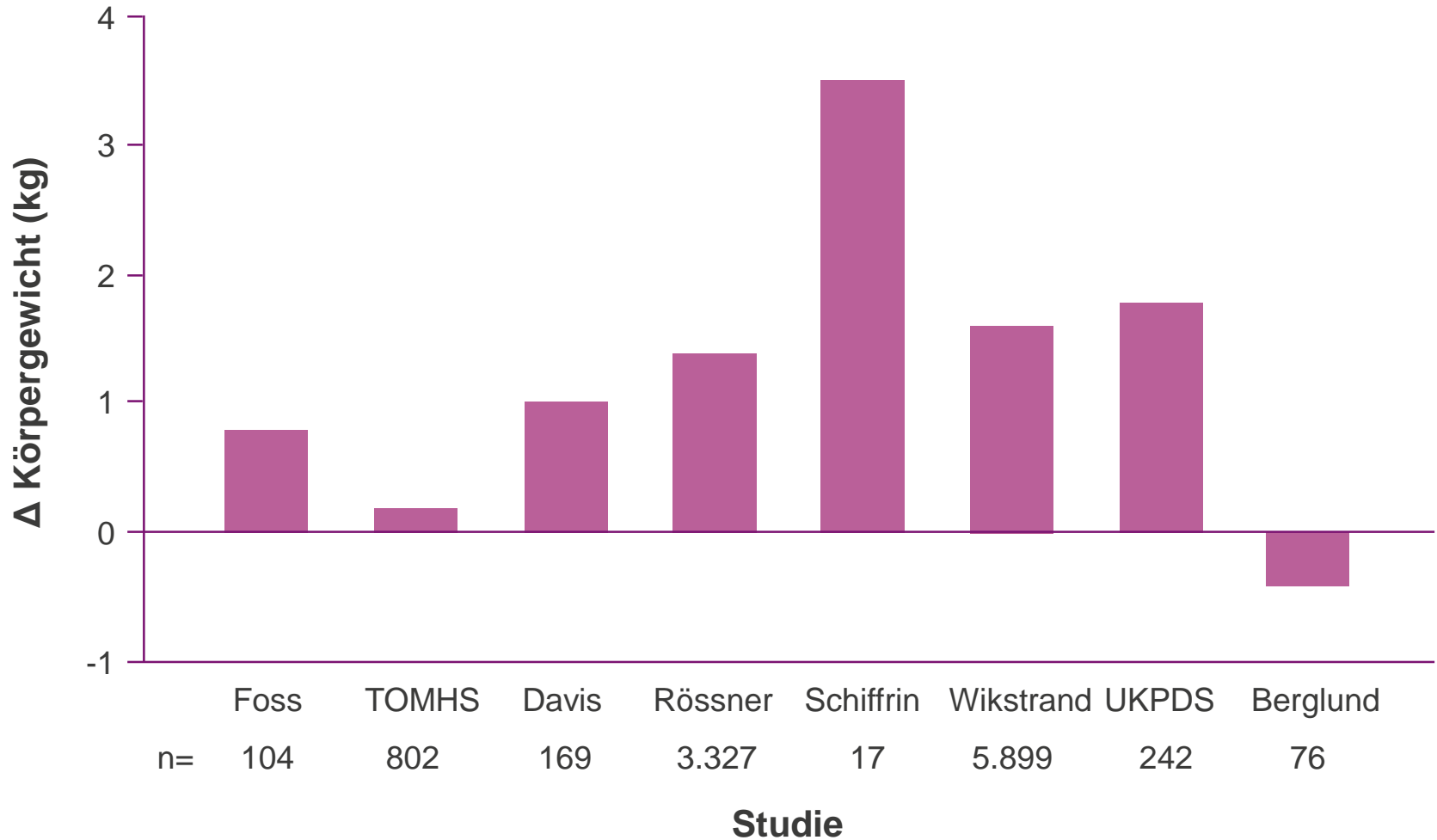
Einfluss systemischer Betablocker auf das Körpergewicht

Vermutete Mechanismen:

- Reduktion des Ruheenergiebedarfes
- Reduktion des thermogenen Effektes der Nahrung
- Reduktion der Ausdauer / Zunahme der Ermüdung
- Reduktion der NEAT (*non exercise activity thermogenesis*)
- Inhibition der Lipolyse
- Erhöhung der Insulinresistenz



Gewichtszunahme unter Betablocker-Therapie (Atenolol / Metoprolol / Propranolol / Acebutolol)



Betablocker und körperliche Leistung

Betablocker können bei körperlich aktiven Menschen zu einer **reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit** führen.

- Zentrale Einschränkung des Sauerstofftransports
 - Ursache: reduziertes Herzminutenvolumen mit möglicher Reduktion der maximalen Sauerstoffaufnahme
- Metabolisch eingeschränkte Ausdauerleistungsfähigkeit
 - Ursache: reduzierte Energiebereitstellung über Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel infolge der Hemmung von Glykogenolyse und Lipolyse (>> Gewichtszunahme!)



Novartis (Nvs_02958-s)

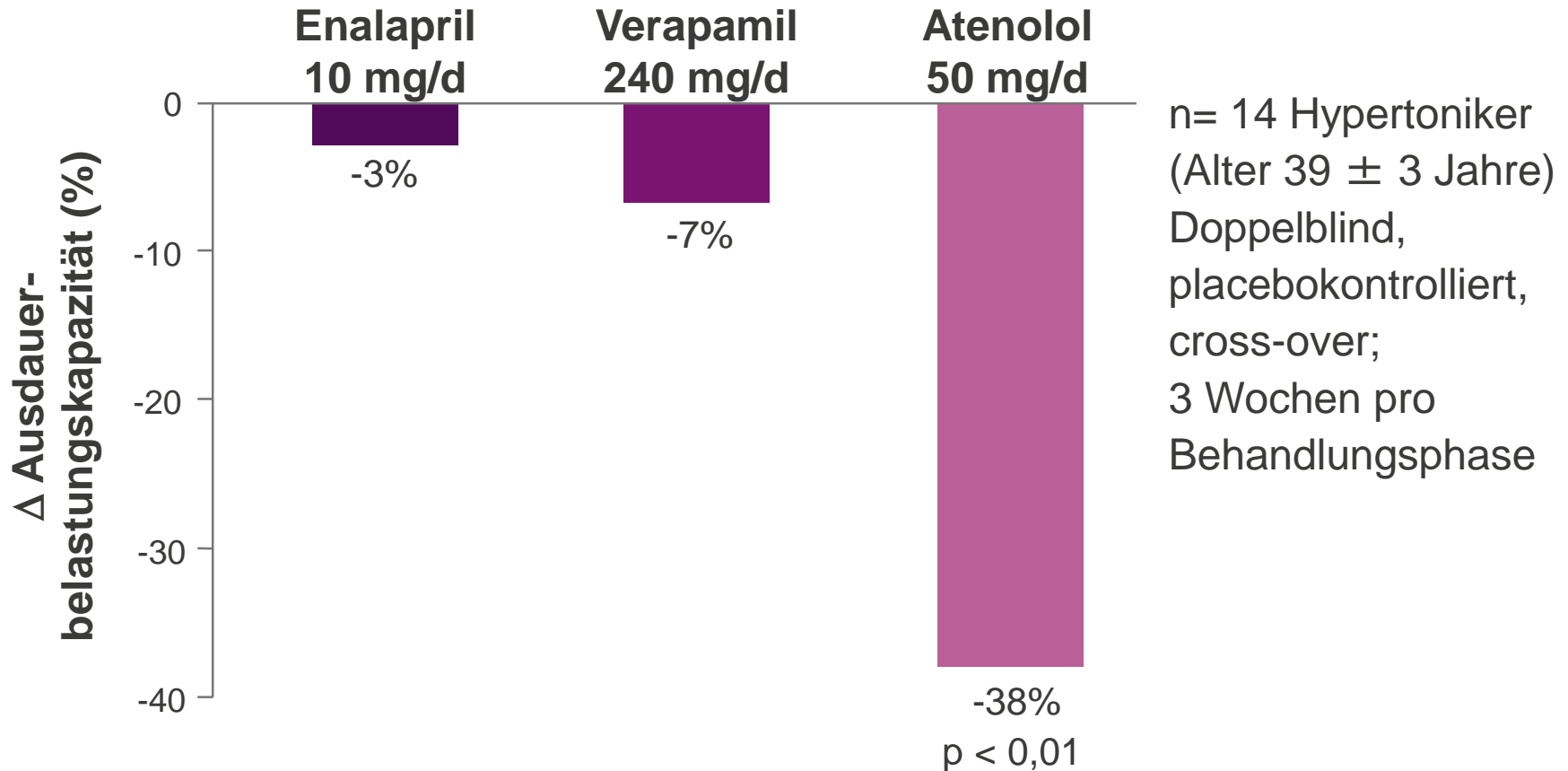


Betablocker und körperliche Leistung

- Neben der Ausdauerleistungsfähigkeit können Betablocker auch die **Leistungsbereitschaft** einschränken.¹
- Sie reduzieren die maximal mögliche Herzfrequenz, so dass man seine „normale“ Leistung nicht mehr erreichen kann.¹
- Betablocker reduzieren den Puls umso stärker, je höher die Belastung ist.²
- Junge Hypertoniker und sportlich aktive Menschen sollten, wenn immer möglich, andere Antihypertensiva als First-line erhalten. Diese Patienten werden mittlerweile für Betablocker als „mögliche Kontraindikation“ angesehen.^{3,4}



Einfluss einer Betablockade auf die Ausdauerbelastungskapazität bei Hypertonikern



Betablocker und erektile Dysfunktion

Effekte der Substanzklassen

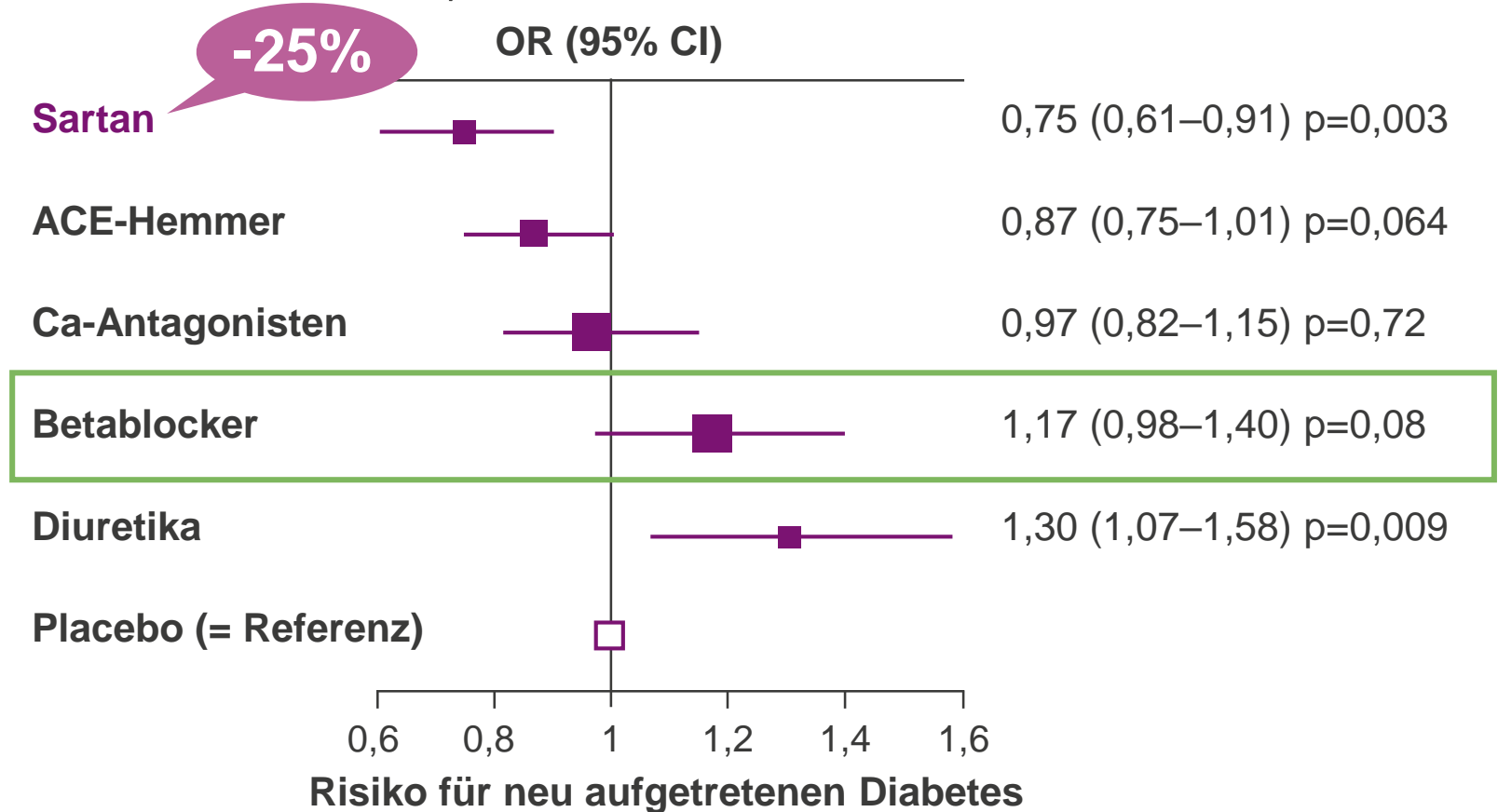
Drug	Effect
β -blockers ^a	-
Cardiac glycosides	-
Diuretics ^b	-
α -blockers	\pm
ACE inhibitors	\pm
Calcium channel blockers	\pm
Angiotensin receptor blockers	+
Statins	+

- negativ
 \pm kein Effekt
+ positiv



Risiko eines neu aufgetretenen Diabetes unter verschiedenen Antihypertensiva

Ergebnisse einer Meta-Analyse mit 22 klinischen Studien
(n= 143.153 Patienten)



Therapietreue bei Hypertonie?

Was denken Sie, wie viele Patienten eine antihypertensive Therapie nach einem Jahr noch adäquat einnehmen?



Bloom BS

Clin Ther. 1998; 20(4): 671-681

Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy.

..at 12 months' follow-up, the percentage of patients continuing initial angiotensin II (A-II) antagonist therapy was substantially higher than the percentage continuing therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers, or thiazide diuretics (64% vs 58%, 50%, 43%, and 38%, respectively)



Abschließende Beurteilung der Fachgesellschaft

European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES



2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

FOKUS
GLAUKOM
PATIENT



Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) . European Heart Journal 2016, 37: 2315–2381,

Empfehlungen der Fachgesellschaften

- In der **Nationalen Versorgungsleitlinie** zur Therapie des Typ-2-Diabetes¹ wird u. a. neben der guten Blutzuckereinstellung eine gesunde Ernährung, gute **Blutfettkontrolle**, viel **Bewegung** und **Gewichtsreduktion** empfohlen.
- Die **Hochdruckliga** bezeichnet in der aktuellen Leitlinie Glukose-Intoleranz und Metabolisches Syndrom als **relative Kontraindikationen** für den Einsatz von Betablockern in der Behandlung der Hypertonie.²



Plasmakonzentration von Timolol durch Augentropfen?

Intravenöse Injektion



Wikipedia, CC BY-SA 3.0

Augentropfen



Alcon Pharma GmbH

VS

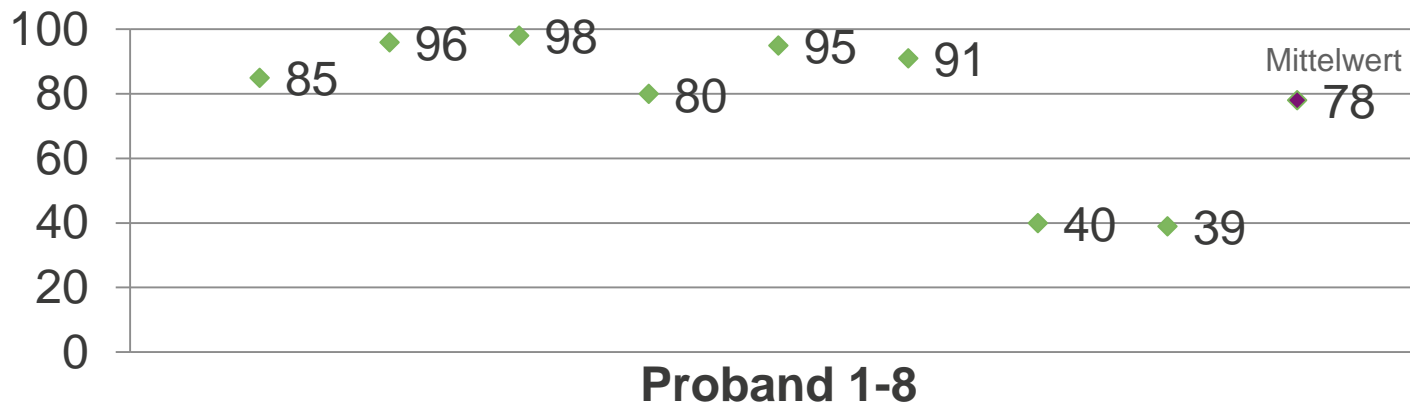


Timolol AT: lokale Anwendung und systemische Wirkspiegel

Ergebnisse:

- Die mittlere systemische Bioverfügbarkeit von Timolol lag bei knapp 80 %.
- Bei der Hälfte der Probanden lag die systemische Bioverfügbarkeit* des okulären Timolols bei fast 100 %.

Systemische Bioverfügbarkeit (%)



* Systemische Bioverfügbarkeit von Timolol = $AUC_{\text{okulär}} / AUC_{\text{intravenös}} \times 100$
AT: Augentropfen, AUC: area under the curve



Systemische Bioverfügbarkeit von Timolol-AT (0,5 %)

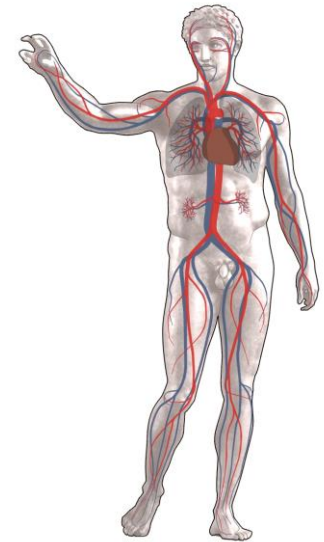
- Hinsichtlich systemischer Bioverfügbarkeit, Plasma-Kinetik und kardiopulmonaler Effekte **ähnelte die Wirkung von ophthalmisch verabreichtem Timolol derjenigen von systemischem Timolol**
- Die behandelnden Ärzte müssen die **hohe systemische Bioverfügbarkeit von ophthalmischem Timolol beachten**, da eine intensive Betablockade für ältere Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen eine große Gefahr darstellen kann.

AT: Augentropfen



Systemische Bioverfügbarkeit von Timolol-AT

- Die hohe systemische Bioverfügbarkeit von **okulärem** Timolol kann **größer sein als die von oralem**
- Grund: **kein First-Pass-Effekt** (über Darm und Leber) mit Metabolisierung >> Timolol aus Augentropfen gelangt unmittelbar in den Blutkreislauf
- Weiterer Aspekt: Eliminierung von Timolol aus dem Plasma bei älteren Patienten langsamer als bei jüngere
- Wenn Grund zu der Annahme besteht, dass eine systemische Betablockade zu unerwünschten Wirkungen führen könnte, sollte der betreffende Patient kein Timolol zur ophthalmischen Applikation erhalten



Wikipedia, CC BY-SA 2.5

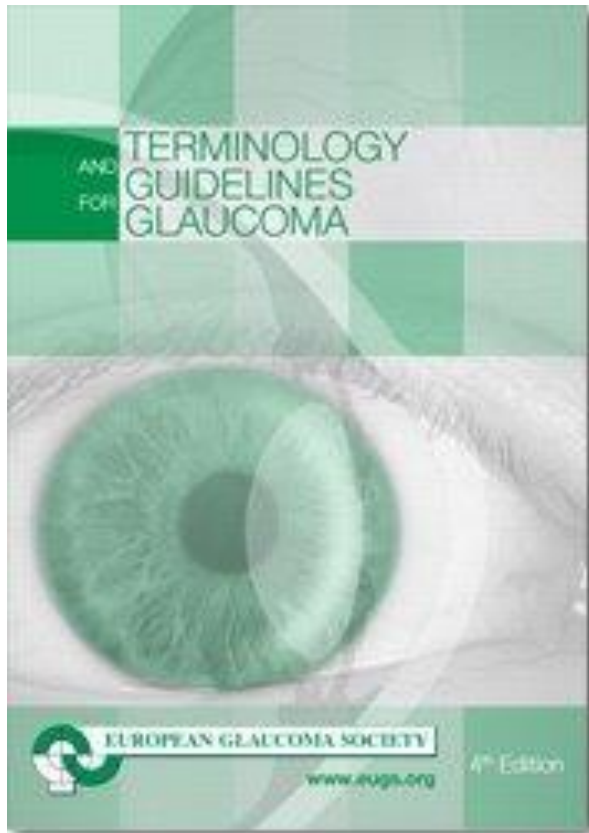
AT: Augentropfen

FOKUS
GLAUKOM
PATIENT



Korte J-M et al. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 430-435
Quelle Abbildung <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Blutkreislauf.png> aufgerufen am 24.10.2016

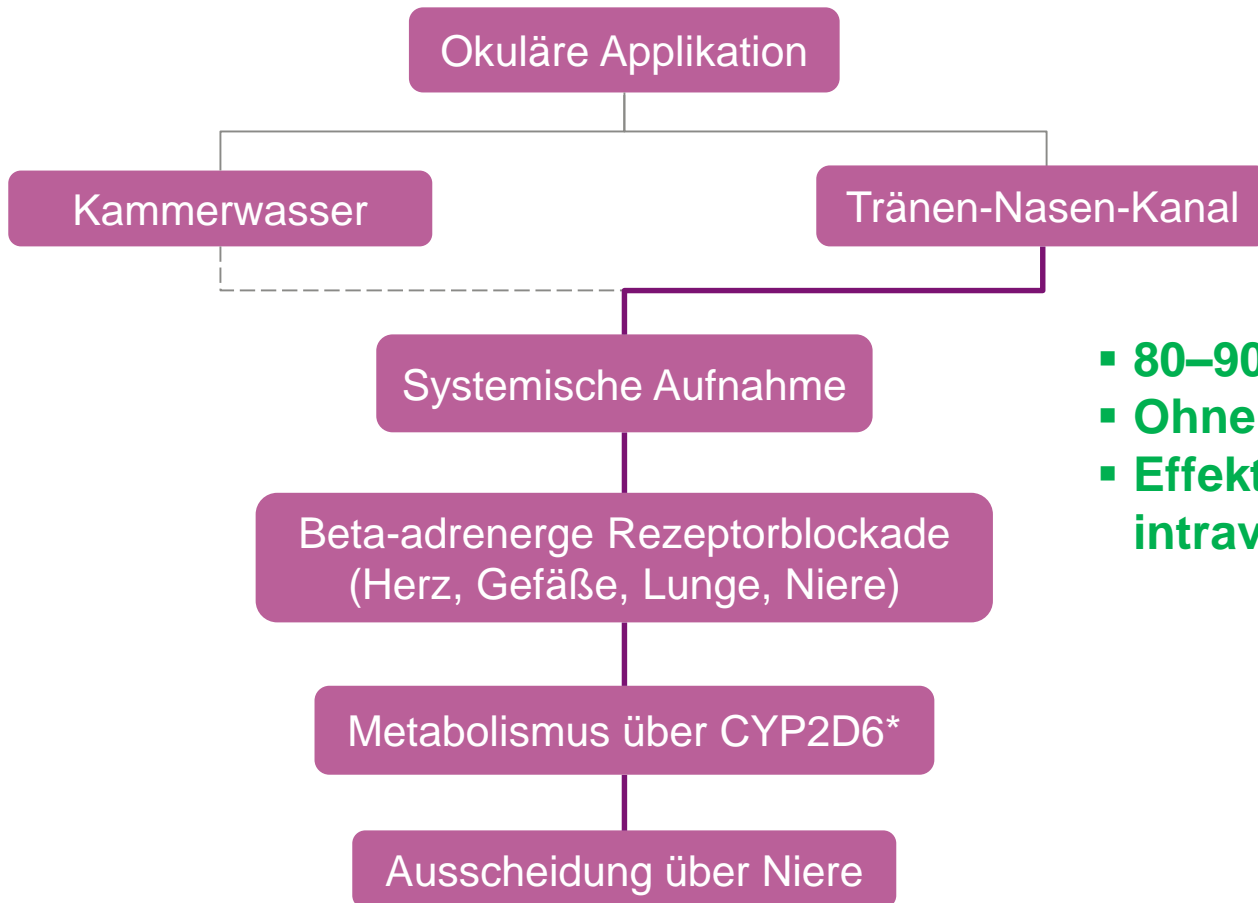
European Glaucoma Society



„Die Instillation **eines Tropfens** Timolol 0,5 % führt zu einer Timolol-Serumkonzentration, die etwa derjenigen einer oralen Anwendung **von 10 mg** eines nicht-selektiven Betablockers entspricht.“



Der pharmakologische Pfad lokal applizierten Timolols



- 80–90 % des Wirkstoffs^{1,2}
- Ohne First pass-Effekt²
- Effekte vergleichbar mit intravenöser Gabe²

* CYP2D6: Cytochrom P450 2D6-Enzym.



Betablocker bei Fettstoffwechselstörungen im Rahmen des Metabolischen Syndroms

Blue Mountain Eye Study

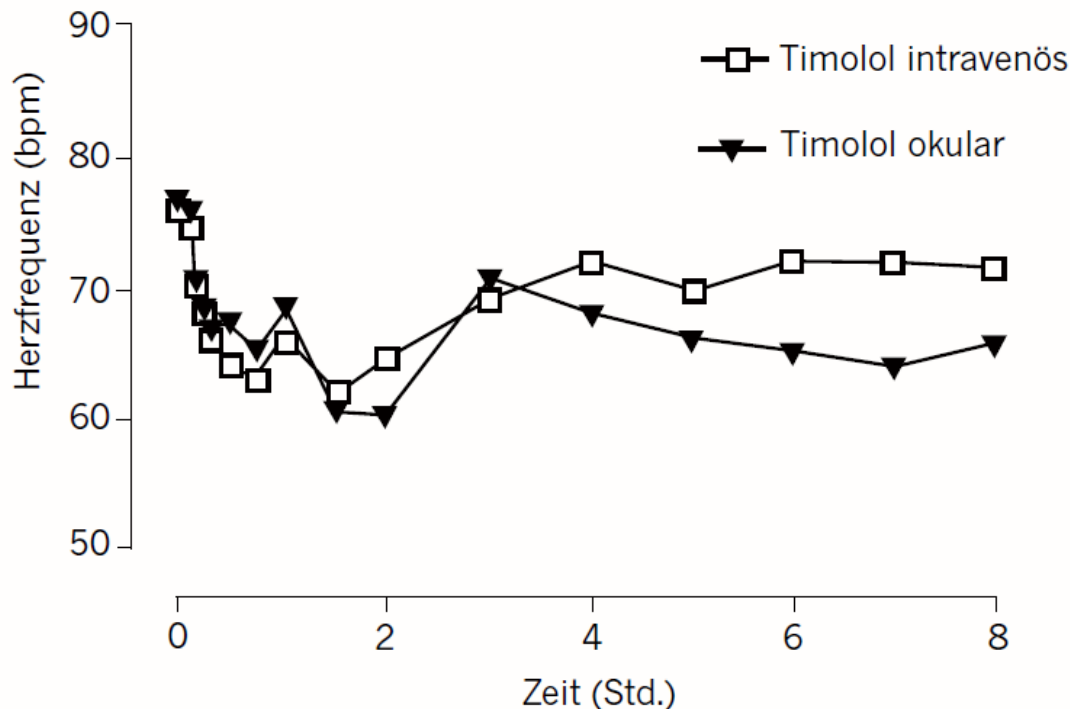
- Unter Timolol-Therapie Abnahme des HDL-Cholesterins (9–11 %)
- Zunahme der Triglyceride und des LDL-Cholesterins
- Orale Applikation
 - Abnahme des kardioprotektiven Effekts
- Topische Applikation
 - Bioverfügbarkeit bis zu 100 % der oralen Gabe
 - höhere kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität?

Timolol = nichtselektiver Betablocker



Signifikante Verringerung der Herzfrequenz durch Blockade der kardialen Betarezeptoren

Mittlere Herzfrequenz nach intravenöser Timolol-Infusion und nach okulärer Timolol-Applikation (1 Augentropfen)

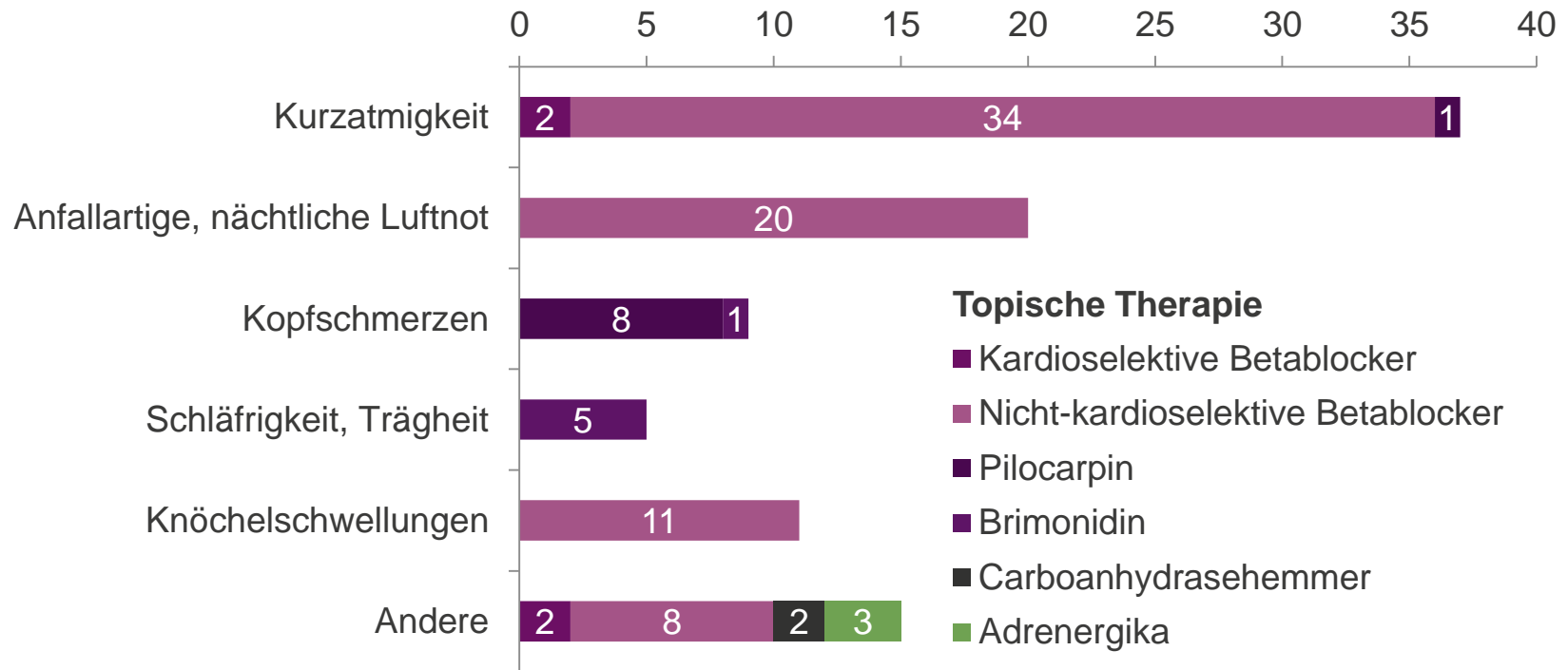


- Signifikante Abnahme 15 Minuten bis 2 Stunden nach
- Infusion: um bis zu 12 Herzschläge pro Minute ($p < 0,05$)
 - Tropfen: um bis zu 11 Herzschläge pro Minute ($p < 0,05$)



Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen

Prospektive Studie in Großbritannien mit 260
Glaukompatienten



Betablocker und Depression

Systemisch

- Patienten unter Betablocker oder Ca-Antagonist werden doppelt so häufig wegen einer „major depression“ oder einer bipolaren Störung hospitalisiert als Patienten unter ACE-Hemmern oder Sartanen¹

Topisch

- Unter Timolol höhere Depressionswerte nach der Beck/Zung-Conde Skala als unter Betaxolol^{2,3}



Beurteilung der Glaukommedikation bei älteren Patienten

Relevante Aspekte

1. Ältere Glaukompatienten sind meist in mehrfacher, medizinischer Behandlung, typischerweise bei verschiedenen Fachärzten.
2. Patienten **informieren ihre Ärzte oft nicht über ihre Glaukomtherapie (sofern nicht spezifisch nach dieser Anwendung gefragt wird)**. Dadurch können systemische Symptome, die direkt mit dem topischen Betablocker verknüpft sind, fälschlicherweise einer Komorbidität, dem Alterungsprozess oder anderen begleitenden Therapien zugeschrieben werden.



Wikipedia, CC BY-SA 3.0

