

Betablocker und Asthma bronchiale: Ja oder Nein?

Lars C. Huber^a, Mattia Arrigo^b

^a Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich; ^b Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich

Summary

The medical history of beta-blockers is interesting. Even in patients with heart failure, for whom beta-blockers are now standard of care, they were considered contraindicated for a long time. In patients with chronic obstructive pulmonary disease, beta-blockers, once also contraindicated, are associated with reduced mortality and exacerbation rates. The use of beta-blockers in patients with bronchial asthma, however, remains controversial and, owing to fear of adverse respiratory effects and resistance to rescue medication, many review articles and clinical guidelines list beta-blockers as contraindicated in asthmatics. While there is a lack of data on long-term safety and lung function cutoffs below which beta-blockers should be avoided, evidence to support the recommendation that beta-blockers should not be used in asthma patients is rare. In stable patients with well-controlled asthma, beta-blocker-induced respiratory effects appear to be rare, and significant changes in symptoms, lung function and use of rescue medications (including systemic steroids and inhaled betamimetics) have not been observed. Based on these findings and the fact that beta-blockers have considerable benefits in patients with cardiac diseases, we think that these agents should not be withheld from patients with asthma. In such a setting, it is prudent to use cardioselective beta-blockers. However, when indicated and used carefully, nonselective beta-blockers can also be used in asthmatics. In these patients, asthma needs to be well controlled, without markedly reduced pulmonary function at baseline. In addition, the dose of beta-blocker has to be carefully titrated and, in selected cases, therapy with inhaled anticholinergics might be indicated during the wash-in phase. Experimental data have even suggested that beta-blockers might be used as a therapeutic approach in patients with asthma. Although interesting, these data need to be confirmed in a clinical setting.

Key words: beta-blocker; bronchial asthma; cardioselectivity; respiratory adverse events

Betablocker in der Kardiologie

Betablocker gehören zu den meist verwendeten Medikamenten in der Kardiologie. Die Medikamentenklasse besteht aus Dutzenden von Molekülen mit unterschiedlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften. Betablocker hemmen die Wirkung adrenerger Substanzen an Betarezeptoren kompetitiv. Einige Moleküle wirken zusätzlich auch

hemmend an α -Rezeptoren (z.B. Carvedilol). Durch Hemmung der β_1 -Rezeptoren werden hauptsächlich kardiale Effekte erreicht: Senkung der Herzfrequenz (negative Chronotropie), Senkung der Kontraktilität (negative Inotropie), Verlangsamung der Erregungsleitung (negative Dromotropie) sowie Senkung der Automatie. Die Hemmung von β_2 -Rezeptoren führt hingegen zu systemischen Wirkungen, unter anderem Tonuserhöhung der glatten Muskulatur und Hemmung der Insulinsekretion. Die Kardioselektivität (β_1 -Spezifität) und die intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) der verschiedenen Moleküle werden durch die rezeptorspezifischen Eigenschaften bestimmt. Die Wirkdauer von Betablockern reicht von wenigen Minuten (z.B. Landiolol, Esmolol) bis zu mehreren Stunden (z.B. Bisoprolol, Nebivolol).

Betablocker werden zur Behandlung verschiedener kardiologischer Erkrankungen eingesetzt. Gemäss den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) werden sie zur Reduktion der pektanginösen Beschwerden bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit empfohlen (Klasse-I-Empfehlung), obwohl eine Verbesserung der Langzeit-Prognose bei diesen Patienten nicht belegt ist [1]. Zudem gehören Betablocker zu den wichtigsten Medikamentenklassen für die Sekundärbehandlung nach akutem Myokardinfarkt – dies gilt sowohl für Patienten mit ST-Hebungs- (Klasse-IIa-Empfehlung) als auch für Patienten mit Non-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (Klasse-I-Empfehlung) [2, 3]. In diesem Setting zeigten Betablocker eine Verbesserung der Ischämie-bedingten Symptome und auch der kardiovaskulären Prognose.

Betablocker werden auch zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion empfohlen (Klasse-I-Empfehlung) [4]. Diesbezüglich zeigten mehrere randomisierte plazebokontrollierte Studien eine Verbesserung der Mortalität und der Morbidität [5–11].

Sie werden ferner zur Frequenzkontrolle bei neu aufgetretenem oder chronischem Vorhofflimmern empfohlen (Klasse-I-Empfehlung) [12]. Diese Indikationen erklären den erfolgreichen Einsatz dieser Substanzklasse bei einem sehr breiten Spektrum von Patienten.

¹ Erweiterte Fassung eines Vortrags von L. Huber an der gemeinsamen Jahrestagung 2016 der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP).

Tabelle 1: Übersicht über Betablocker-Klassen und Beispiele.

Nichtselektive Betablocker	Ohne ISA	Nadolol Propranolol Timolol
	Mit ISA	Pindolol
β 1-selektive Betablocker	Ohne ISA	Atenolol Esmolol Metoprolol Bisoprolol Nebivolol
	Kombinierte Apha-/Betablocker	Labetalol Carvedilol

Kardioselektive Betablocker haben eine mehr als 20fach höhere Affinität für β 1-Rezeptoren. Eine Subgruppe von Betablockern hat eine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA): dabei werden kompetitiv β -adrenerge Rezeptoren stimuliert (agonistischer Effekt) und gleichzeitig die Effekte von Katecholaminen gehemmt (antagonistischer Effekt). Generell kann gesagt werden, dass beim Einsatz von Betablockern bei Asthmapatienten kardioselektive Betablocker ohne ISA bevorzugt werden sollten.

Betablocker und Asthma: Geschichte und Pathophysiologie

Die erste Assoziation zwischen dem Einsatz von betablockierenden Substanzen und einer Verschlechterung der Lungenfunktion wurde 1964 im «Lancet» publiziert: 4 von 10 Patienten entwickelten nach intravenöser Gabe eines nicht-kardioselektiven Betablockers (Propranolol) einen plötzlichen und tiefen Abfall der Einsekundenkapazität (FEV1) [13]. Die Autoren folgerten daraus, dass die Gabe von Betablockern bei Asthmatikern mit Vorsicht erfolgen sollte. Diese Konklusion gilt noch heute.

Eine andere historische Arbeit untersuchte den Effekt verschiedener Betablocker auf die bronchiale Antwort und fand eine breite Varianz der Lungenfunktion auch bei Betablockern mit β 1-Selektivität. Die Autoren schlossen daraus, dass Kardioselektivität eine relative Qualität sei und keineswegs Sicherheit im Einsatz bei Asthmapatienten impliziere [14]. Auch diese Bemerkung gilt – mit Einschränkungen – noch heute: Das höchste Risiko für eine akute bronchiale Obstruktion besteht unabhängig vom Betablocker-Typ nach der Erst- bzw. Einmalgabe eines Betablockers und scheint sich im Verlauf zu reduzieren.

Die Mechanismen der Betablocker-induzierten Bronchokonstriktion sind kompliziert und nicht vollends geklärt. Normalerweise wird der Tonus der Bronchialmuskulatur über das Zusammenspiel von sympathomimetischen und parasymphomimetischen Faktoren reguliert, die entsprechenden Abläufe sind vereinfacht in Abbildung 1 dargestellt (detailliert in [15]). Der am stärksten bronchokonstriktiv wirkende Faktor ist die Ausschüttung von Acetylcholin am präsynaptischen Ende eines cholinergen Neurons. Dieses bindet auf der postsynaptischen Seite an den muskarinergen M3-Rezeptor, den Haupteffektor der bronchi-

alen Konstriktion. Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus aktiviert Acetylcholin den präsynaptischen M2-Rezeptor und die weitere Ausschüttung von Acetylcholin wird vermindert. Ebenso bewirkt eine sympathomimetische Aktivierung von β 2-Rezeptoren auf der präsynaptischen Seite eine Hemmung der Acetylcholin-Ausschüttung. Auf der postsynaptischen Seite wirkt der β 2-Rezeptor direkt relaxierend. Anders als auf der präsynaptischen Seite, wo β 2- und M2-Rezeptoren synergistisch wirken, hemmt auf der postsynaptischen Seite der M2-Rezeptor den Effekt des β 2-Rezeptors. Damit wird der M3-vermittelte bronchokonstriktive Effekt verstärkt. Eine akute Betablockade blockiert die präsynaptische Interaktion von β 2-M2-Rezeptoren, so dass die Acetylcholinausschüttung anhält. Auf der postsynaptischen Seite entfällt durch die Betablockade die β 2-vermittelte Bronchodilatation. Es kommt damit zu einer ungehemmten Bronchokonstriktion. Interessanterweise kann der bronchokonstriktive Effekt der Betablockade durch eine vorgängige Inhalation von Anticholinergika (Typ Tiotropium) verhindert werden [16]. Im Rahmen der chronischen Betablockade kommt es zu einer Aufregulation von β 2-Rezeptoren auf beiden Seiten dieser Endorgansynapse. Der β 2-vermittelte Feedbackmechanismus auf der präsynaptischen Seite wird damit wieder

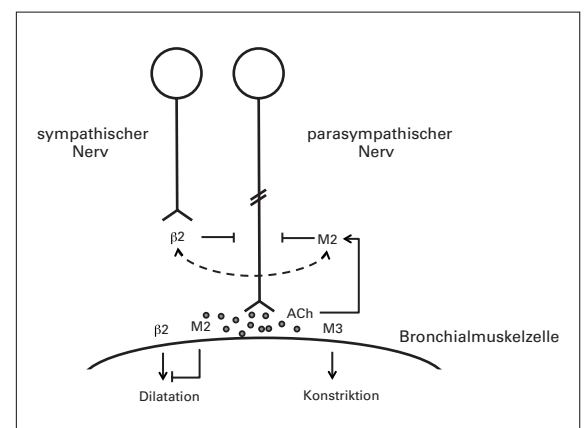


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der physiologischen Mechanismen der Bronchokonstriktion. Der Tonus der glatten Muskelzellen im Bronchialbaum wird durch die Balance aus sympathomimetischen und parasymphomimetischen Faktoren definiert. Acetylcholin (ACh) ist der wichtigste bronchokonstriktive Mediator, der über den muskarinergen M3-Rezeptor auf der postsynaptischen Seite der Endorgansynapse wirkt. Der β 2-Rezeptor ist der wichtigste Bronchodilatator. Auf der präsynaptischen Seite interagieren β 2- und M2-Rezeptoren gleichförmig in der Hemmung der ACh-Ausschüttung (gestrichelte Linie), auf der postsynaptischen Seite kommt es durch den M2-Rezeptor zu einer Inhibition des β 2-Rezeptors. Die Bronchialmuskulatur hat keine direkte Innervation durch sympathetische Nerven. Details siehe Text.

hergestellt, die Atemwegsreaktivität wird reduziert. Ob die β_2 -Aufregulation auf der postsynaptischen Seite genügt, um den bronchokonstriktiven Effekt von M3-Rezeptoren abzumindern, ist unklar. Vermutlich bleibt auch bei der chronischen Betablockade ein erhöhter Tonus der Bronchialmuskulatur bestehen.

Eine kleinere Studie hat zudem den Effekt von thorakalen Sympathektomien – durchgeführt bei Patienten mit primärer Hyperhidrose – auf Lungenfunktion und bronchialen Muskeltonus untersucht. Spirometrisch zeigte sich eine milde, aber dauerhafte Abnahme der Einsekundenkapazität, wobei sämtliche Patienten (darunter zwei mit Asthma bronchiale) asymptomatisch blieben. Diese Arbeit bestätigte eine direkte sympathomimetische Regulation des bronchialen Muskeltonus, allerdings scheinen diese Effekte gegenüber dem Einfluss des parasympathischen Nervensystems von klinisch untergeordneter Bedeutung zu sein [17].

Viele Übersichtsarbeiten und klinische Richtlinien haben den Einsatz von Betablockern bei Patienten mit Asthma bronchiale aufgrund möglicher respiratorischer Nebeneffekte und der Resistenz gegenüber inhalativen Agonisten (Betamimetika) als Kontraindikation aufgeführt. Auch die GINA-Richtlinien (Global Initiative for Asthma) halten sich mit insgesamt drei Empfehlungen (Evidenz-Grad D) eher zurück. Immerhin wird attestiert, dass Betablocker bei Patienten mit «akutem koronarem Ereignis» nicht als absolute Kontraindikation gelten und dass ein Einsatz in diesem Patientenkollektiv individualisiert unter entsprechender Risiko/Nutzen-Abwägung erfolgen soll [18].

Bei neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen nach Beginn einer Betablocker-Therapie sollte man an ein bisher nicht diagnostiziertes Asthma bronchiale denken.

Umgekehrt ist natürlich klar, dass neu aufgetretene respiratorische Symptome (Husten, Kurzatmigkeit, Wheezing) nach Beginn einer Betablocker-Therapie an ein bisher nicht diagnostiziertes Asthma bronchiale denken lassen sollten. Bereits der Einsatz von topischen, nichtselektiven Betablockern hat bei Patienten mit Asthma zu Exazerbationen und Todesfällen geführt [19, 20]. Pharmakokinetische Studien haben zudem gezeigt, dass die Plasmaspiegel und die Herzfrequenz nach topischer und intravenöser Gabe von Timolol keinen wesentlichen Unterschied zeigten [21]. Umgekehrt hat die Betablocker-Therapie bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) einen fixen Stellenwert und hat das Auftreten von Exazerbationen und die Mortalität dieser Patienten vermindert

[22, 23]. Im Unterschied dazu ist die Betablocker-Therapie beim Asthma epidemiologisch bisher nicht gut untersucht.

Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen aus Schottland haben gezeigt, dass bei mehr als 2% der Asthmapatienten pro Jahr eine Betablocker-Therapie verschrieben wird [24]. Bei einer geschätzten Asthmaprävalenz von 5–10% wären das auf die Schweiz übertragen jährlich rund 10–20 000 Patienten. Dies ist – insbesondere vor dem Hintergrund, dass Betablocker bei Asthmapatienten gemäss den meisten Empfehlungen kontraindiziert sind – eine beachtliche Anzahl von Patienten, die einem potentiellen Risiko ausgesetzt werden. Es lohnt sich also, die Datenlage hinsichtlich der Sicherheit dieser Therapie in diesem Patientenkollektiv etwas genauer anzusehen. Die gleiche Studie zeigte zudem, dass kardioselektive Betablocker vor allem bei älteren Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen zum Einsatz kommen. Jüngeren und insbesondere weiblichen Patientinnen wird häufig (in mehr als 75%) ein nichtselektiver Betablocker verschrieben. Ob dies mit der Häufung anderer Entitäten bei jungen Frauen zusammenhängt (z.B. Hyperthyreose und Migräne), ist unklar.

Unerwünschte Wirkungen und Sicherheit von Betablockern bei Asthma

Mehrere systematische Übersichtsartikel und Metaanalysen haben den Effekt von kardioselektiven und nichtselektiven Betablockern bei Asthmatikern auf Lungenfunktion, Symptome und funktionelle Antwort auf inhalative Agonisten untersucht [25–27]. Die Arbeit von Salpeter et al. schloss 29 randomisierte, placebokontrollierte Studien ein, die zwischen 1966 und 2001 publiziert wurden und sich auf kardioselektive Betablocker beschränkten [25]: 19 Arbeiten untersuchten die Effekte nach Einzelgaben, 10 Studien die Effekte nach 3 Tagen bis 4 Wochen. Bei den Einzelgaben zeigte sich eine mittlere Abnahme der FEV1 von 7%, eine Zunahme der Symptome wurde nicht beobachtet. Bei wiederholten Gaben über den genannten Zeitraum kam es zu keiner signifikanten Abnahme der FEV1 (0,42%) oder Änderungen im Gebrauch von betamimetischen Inhalativa, auch respiratorische Symptome traten nicht relevant häufiger auf. Bei den chronischen Betablocker-Applikationen zeigte sich aber eine mittlere Zunahme der FEV1 von 10% auf die Gabe von inhalativen Betamimetika – die therapeutische Antwort

auf diese Inhalativa war also nach längerer Betablocker-Therapie relevant verbessert. Die Autoren schlossen daraus, dass das Risiko für unerwünschte respiratorische Wirkungen gering ist und kardioselektive Betablocker bei entsprechender Indikation den Patienten nicht vorenthalten werden sollten. Zum gleichen Schluss kam eine Cochrane-Analyse, die von denselben Autoren publiziert wurde [26].

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit untersuchte anhand von 32 Studien mit insgesamt mehr als 1300 Patienten die akuten Effekte von selektiven und nichtselektiven Betablockern bei Asthmatikern [27]. Bei den nichtselektiven Betablockern kam es dabei im Mittel zu einer Abnahme der Einsekundenkapazität von 10% und einer von 13 Patienten entwickelte Symptome. Bei den kardioselektiven Betablockern zeigte sich wie in der Metaanalyse von Salpeter eine Abnahme von 7%. Allerdings kam es bei einem von 8 Patienten zu einer relevanten Abnahme von >20%. Einer von 33 Patienten zeigte respiratorische Symptome. Die Autoren schlossen, dass selbst kardioselektive Betablocker nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollten, insbesondere bei Patienten mit schwerer Obstruktion oder wenn bereits bei Beginn («Baseline») die Lungenfunktion deutlich eingeschränkt ist.

Eine kleine, randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit «cross-over»-Design untersuchte den Effekt eines nichtselektiven Betablockers (Propranolol) bei Asthmatikern [28]. Alle Patienten waren bei Studienbeginn lungenfunktionell stabil und unter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Die Patienten wurden in einem Zeitrahmen von 4–6 Wochen auf eine Propranolol-Dosis von 80 mg auftitriert. Während dieser Phase wurde eine zusätzliche Therapie mit einem inhalativen Anticholinergikum (Tiotropium) durchgeführt. Nach insgesamt 10–12 Wochen wurden die Studienarme gekreuzt. Primärer Endpunkt war die Atemwegsreagibilität im Metacholintest, sekundäre Endpunkte beinhalteten Lungenfunktion und Symptome. Die Unterschiede im Bronchoprovokationstest und in der Einsekundenkapazität zwischen Betablocker- und plazebobehandelten Patienten waren nicht signifikant, eine leichte Abnahme zeigte sich in der unmittelbaren lungenfunktionellen Antwort auf das betamimetische Inhalativum Albuterol. Eine Zunahme von respiratorischen Symptomen wurde aber nicht beobachtet, die chronische Betablocker-Therapie ging mit einer klinisch nicht-relevanten Abnahme der FEV1 (2,4%) einher. Bei stabilen, bereits mit inhalativen Steroiden behandelten Patienten und entsprechender Indikation kann deshalb vermutlich eine vorsichtig auftitrierte nichtselektive Betablockade etabliert werden. Die bereits oben erwähnte Populationsstudie von

Morales et al. [24] untersuchte zudem auch den Einsatz von systemischen Steroiden («rescue steroids») in der Zeitspanne *vor* und *nach* Neuinstallation einer Betablockade – berücksichtigt wurden dabei Betablockernaive Patienten, bei denen vor und nach Verschreibung eines Betablockers Verlaufskontrollen von mehreren Wochen dokumentiert waren. Die Inzidenz der Patienten, die aufgrund einer respiratorischen Verschlechterung mit oralen Steroiden behandelt werden mussten, war dabei sehr tief (0,8% in den ersten 2 Wochen nach Beginn eines Betablockers) und unterschied sich in den Wochen vor und nach neubegonnener Betablocker-Therapie nicht wesentlich.

Betablocker zur Asthma-Therapie?

Betablocker sind aber nicht nur hinsichtlich ihrer Sicherheit bei Asthma-Patienten untersucht worden: einige Autoren haben postuliert, dass Betablocker paradoxerweise sogar einen therapeutischen Ansatz in der Behandlung von Patienten mit Asthma bieten können [15, 29].

Könnten Betablocker paradoxerweise sogar einen therapeutischen Ansatz in der Behandlung von Patienten mit Asthma bieten?

Zwei experimentelle Studien verdienen diesbezüglich besondere Erwähnung [30, 31]: In einem Asthma-Mausmodell konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines nichtselektiven Betablockers (Nadolol) bzw. eines kombinierten Alpha- und Betablockers (Carvedilol) nach einem Zeitraum von 28 Tagen den maximalen Atemwegswiderstand (Peak RAW, Peak Airway Resistance) um beinahe die Hälfte reduzieren konnte. Im Lungengewebe dieser Mäuse wurde gleichzeitig eine 8–10fache Aufregulation der Betarezeptoren beobachtet [30]. Während eine akute Betablockade also mit einer Erhöhung der Atemwegswiderstände und der bronchialen Antwort auf bronchokonstriktive Trigger einhergeht, scheint eine chronische Applikation von Betablockern die bronchiale Hyperreagibilität – und damit potentiell die Asthmaaktivität – über eine Aufregulation von Betarezeptoren zu vermindern.

Eine zweite Studie untersuchte am gleichen experimentellen Modell die Eosinophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage und das Ausmass der endobronchialen Schleimakkumulation unter Therapie mit Steroiden und Nadolol [31]. Diese Endpunkte wurden durch beide Therapien reduziert: die Eosinophilenzahl stärker durch Steroide, das Schleimvolumen stärker durch den Betablocker. Die Kombination der Thera-

pien war in beiden Fällen effektiver als der isolierte Einsatz dieser Medikamente. Die maximalen Effekte wurden jeweils nach 28 Tagen beobachtet. Diese Daten suggerieren einen steroidsparenden Effekt der Betablocker-Therapie und sind – auch wenn sie natürlich im klinischen Setting bestätigt werden müssen – diesbezüglich vielversprechend.

Das Wichtigste in Kürze

- Die Mechanismen der Betablocker-induzierten Bronchokonstriktion sind nicht vollends klar.
- Der präventive Einsatz von inhalativen Anticholinergika (Typ Tiotropium) kann den bronchokonstriktiven Effekt von Betablockern reduzieren.
- Unerwünschte respiratorische Wirkungen von Betablockern sind bei Patienten mit gut kontrolliertem Asthma bronchiale selten.
- Bei entsprechender Indikation sollte auch Patienten mit Asthma bronchiale eine Betablocker-Therapie nicht vorenthalten werden.

- Wenn immer möglich sollten kardioselektive Betablocker eingesetzt werden. Wenn ein nichtselektiver Betablocker eingesetzt werden muss, sollte während der Titrationsphase zusätzlich eine Inhalation mit Anticholinergika erfolgen.
- Das Risiko für respiratorische Nebenwirkungen besteht unabhängig von der Klasse des Betablockers – es ist bei der Erstgabe am höchsten und reduziert sich im Verlauf.
- Von experimentellen Studien wird suggeriert, dass Patienten mit Asthma bronchiale von der chronischen Gabe eines Betablockers sogar profitieren können. Dies muss durch klinische Studien bestätigt werden.

Funding / potential competing interests

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Referenzen

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.cardiovascmed.ch.

Korrespondenz:

Lars C. Huber
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[lars.huber\[at\]usz.ch](mailto:lars.huber[at]usz.ch)

References

- 1 Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
- 2 Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- 3 Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- 4 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016. doi:10.1002/ehf.592.
- 5 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55. doi:10.1056/NEJM199605233342101.
- 6 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–8. doi:10.1056/NEJM200105313442201.
- 7 Packer M. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194–9. doi:10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF.
- 8 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:1295–302.
- 9 Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–25. doi:10.1093/eurheartj/ehi115.
- 10 Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet*. 1999;353:2001–7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
- 11 The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353:9–13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
- 12 European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
- 13 McNeill RS. Effect of a beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *The Lancet*. 1964;2:1101–2.
- 14 Benson MK, Berrill WT, Cruickshank JM, Sterling GS. A comparison of four beta-adrenoceptor antagonists in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;5:415–9.
- 15 J Lipworth B, A Williamson P. Think the impossible: β -blockers for treating asthma. *Clin Sci*. 2009;118:115–20. doi:10.1042/CS20090398.
- 16 Ind PW, Dixon CM, Fuller RW, Barnes PJ. Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1390–4. doi:10.1164/ajrccm/139.6.1390.
- 17 Ponce González MA, Julià Serdà G, Santana Rodríguez N, Rodríguez Suárez P, Pérez Peñate G, Freixinet Gilart J, et al. Long-term pulmonary function after thoracic sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1379–82. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.08.026.
- 18 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global Initiative for Asthma. *Eur Respir J*. 2008;31:143–78. doi:10.1183/09031936.00138707.
- 19 Fraunfelder FT, Barker AF. Respiratory effects of timolol. *N Engl J Med*. 1984;311:1441.
- 20 Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2016. doi:10.1111/bcp.13006.
- 21 Korte J-M, Kaila T, Saari MK. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:430–5. doi:10.1007/s00417-002-0462-2.
- 22 Rutten FH, Zuithoff NPA, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880–7. doi:10.1001/archinternmed.2010.112.
- 23 Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenaue PK. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012;67:977–84. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201945.
- 24 Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C. Prescribing of β -adrenoceptor antagonists in asthma: an observational study. *Thorax*. 2011;66:502–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200067.
- 25 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;137:715–25.
- 26 Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002992. doi:10.1002/14651858.CD002992.
- 27 Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse Respiratory Effect of Acute β -Blocker Exposure in Asthma. *Chest*. 2014;145:779–86. doi:10.1378/chest.13-1235.
- 28 Short PM, Williamson PA, Anderson WJ, Lipworth BJ. Randomized Placebo-controlled Trial to Evaluate Chronic Dosing Effects of Propranolol in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1308–14. doi:10.1164/rccm.201212-2206OC.
- 29 Bond RA, Spina D, Parra S, Page CP. Getting to the heart of asthma: Can “ β blockers” be useful to treat asthma? *Pharmacology and Therapeutics* 2007;115:360–74. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.04.009.
- 30 Callaerts-Vegh Z, Evans KLJ, Dudekula N, Cuba D, Knoll BJ, Callaerts PFK, et al. Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4948–53. doi:10.1073/pnas.0400452101.
- 31 Nguyen LP, Singh B, Okulate AA, Alfaro VY, Tuvim MJ, Dickey BF, et al. Complementary anti-inflammatory effects of a β -blocker and a corticosteroid in an asthma model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012;385:203–10. doi:10.1007/s00210-011-0692-0.