

Jahrgang 22

Nummer 8/2000

NNT (E. Gysling) ..... 29

Die «Number Needed to Treat» ist eine statistische Grösse, die uns Nutzen oder Schaden einer medizinischen Intervention in praxisnaher Weise vor Augen führt.

Nebivolol (P. Erne) ..... 31

Ein neuer kardioselektiver Betablocker zum Einsatz bei arterieller Hypertonie, ähnlich wirksam wie andere blutdrucksenkende Medikamente.

## *Epidemiologie für die Praxis*

### NNT

E. Gysling

Wie begreife ich am besten, wie gross der Nutzen oder Schaden ist, der von einer medizinischen Intervention verursacht wird? Früher wurden uns Resultate von klinischen Studien vorwiegend so präsentiert, dass Änderungen des *relativen Risikos* im Vordergrund standen. So wurde beispielsweise bei den 1984 veröffentlichten Ergebnissen der «Lipid Research Clinics»-Studie unterstrichen, dass eine Behandlung mit Colestyramin (Quantalan®) das Risiko eines kardiovaskulären Todesfalls oder eines Herzinfarkts um 19% reduziert.<sup>1</sup> Dass Überlegungen zum relativen Risiko auch heute noch an prominenter Stelle stehen können, zeigt die kürzlich veröffentlichte Studie zu den oralen Kontrazeptiva der «dritten Generation».<sup>2</sup> Hier handelt es sich um ein ungünstiges Resultat einer Intervention. Orale Kontrazeptiva der «dritten Generation» (mit Desogestrel oder Gestoden als Gestagen) sind doppelt so häufig mit thromboembolischen Komplikationen assoziiert wie solche, die das ältere Levonorgestrel enthalten.<sup>2</sup>

Eine realistischere Einschätzung von Nutzen und Schaden kann aus der Betrachtung der Änderungen des *absoluten Risikos* gewonnen werden. Für die in der erwähnten «Lipid Research Clinics»-Studie untersuchten Endpunkte betrug zum Beispiel die Reduktion des absoluten Risikos lediglich 1,6%: während der siebenjährigen Beobachtungszeit erlitten 7% der mit Colestyramin Behandelten gegenüber 8,6% der ohne Colestyramin Behandelten einen Herzinfarkt oder starben an einer Herz-Kreislaufkrankung. Analog sieht auch der mögliche Schaden der Einnahme von Drittgenerations-Kontrazeptiva vergleichsweise klein aus, wenn er in absoluten Zahlen ausgedrückt wird: auf 100'000 Frauenjahre muss mit rund 20 thromboembolischen Komplikationen gerechnet werden, wenn das verwendete Kontrazeptivum Levonorgestrel enthält, aber mit 40 solchen

Komplikationen, wenn es Desogestrel oder Gestoden enthält.

Heute wird oft eine weitere statistische Grösse in den Vordergrund gerückt. Diese Grösse, neudeutsch als «*Number Needed to Treat*» (NNT) bezeichnet, ist tatsächlich geeignet, uns das Ausmass von Nutzen oder Schaden einer Intervention in praxisnaher Weise vor Augen zu führen. Da wir mehr und mehr darauf angewiesen sind, unsere Verschreibungspraktiken gut abzustützen, möchte ich den Begriff NNT etwas ausführlicher illustrieren und auch aufzeigen, wo die Grenzen seiner Nützlichkeit liegen.

Der Begriff NNT wird am häufigsten im Zusammenhang mit *präventiven Massnahmen* verwendet und entspricht hier der Zahl der Personen, die behandelt werden müssen, um *ein* unerwünschtes Ereignis zu verhindern, z.B. einen Todesfall, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall. Die NNT wird als reziproker Wert der absoluten Risikoreduktion berechnet. Wenn sich, wie im oben erwähnten Beispiel, mit Colestyramin das absolute Risiko eines koronaren Ereignisses um 1,6% reduzieren lässt, so beträgt die NNT 100 geteilt durch 1,6 = 63. (NNTs werden immer auf ganze Zahlen aufgerundet.) Mit anderen Worten: 63 Männer (die Studie umfasste nur Männer) mussten während sieben Jahren mit Colestyramin behandelt werden, um *ein* koronares Ereignis zu verhüten. Diese Zahl veranschaulicht den Nutzen und den Aufwand der koronaren Primärprävention mit Colestyramin recht plastisch – 62 Männer wurden gewissermassen unnütz behandelt und waren dennoch allfälligen unerwünschten Wirkungen der Behandlung ausgesetzt. Je kleiner die NNT, umso grösser der Nutzeffekt der Behandlung. Heute stehen uns lipidsenkende Medikamente zur Verfügung, bei denen die NNT kleiner ist: In einer bekannten Primärpräventionsstudie erhielten rund 6600 Männer während durchschnittlich knapp 5 Jahren Pravastatin (Selipran® u.a.) oder Placebo.<sup>3</sup> In bezug auf alle koronaren Ereignisse ergab sich eine NNT von 45.

Seit man sich mit der NNT befasst, wurden ergänzende Methoden zur Schätzung dieser Grösse veröffentlicht. Nomogramme ermöglichen es, eine NNT aus der Reduktion des relativen Risikos zu errechnen.<sup>4</sup> Im Internet stehen Gratisprogramme zur Verfügung, die ebenfalls die Errechnung von NNTs erleichtern. Genau wie die Risikoreduktion, auf der sie beruht, entspricht die

NNT einem *geschätzten Wert* und die Genauigkeit der Schätzung ist stark davon abhängig, wieviele Personen untersucht wurden. Es ist deshalb sinnvoll, auch für die NNT ein *95%-Vertrauensintervall* anzugeben. (Das 95%-Vertrauensintervall entspricht dem Bereich, in welchem sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% der wahre Wert befindet.) In der Präventionsstudie mit Pravastatin beispielsweise lag das 95%-Vertrauensintervall für die erwähnte NNT zwischen 33 und 81 – mit 95%iger Wahrscheinlichkeit mussten mindestens 33, höchstens aber 81 Männer behandelt werden, um ein koronares Ereignis zu verhüten. Umfasst das Vertrauensintervall einer NNT den Wert «unendlich», so bedeutet dies, dass die Intervention nicht nur nützen, sondern *auch schaden* kann. Die Zahl, welche angibt, wieviele behandelt werden müssen, damit *ein* ungünstiges Ereignis eintritt, wird als «Number Needed to Harm» oder als «NNT (Schaden)» bezeichnet.

NNTs können nicht nur für präventive, sondern auch für *therapeutische Massnahmen* berechnet werden. So kann man zum Beispiel bestimmen, wieviele Personen mit einem Schmerzmittel behandelt werden müssen, damit bei *einer* die Schmerzintensität innerhalb von einer Stunde um wenigstens 50% abnimmt. Hier geht es also nicht darum, ein unerwünschtes Ereignis zu verhüten, sondern um das Erreichen eines erwünschten Ereignisses. Die NNTs für therapeutische Interventionen sollten möglichst klein sein – für das genannte Schmerzmittel-Beispiel dürfte der NNT-Wert vielleicht 3 oder 4 betragen. Ein Schmerzmittel, das den gewünschten Effekt nicht wenigstens bei einer von 3 oder 4 Personen erbringt, wäre zweifellos untauglich.

Das Beispiel aus dem therapeutischen Bereich zeigt auf, das sich NNTs *keineswegs global vergleichen* lassen. Auch in der Prävention sind NNTs ganz verschiedener Grössenordnung akzeptabel – es kommt lediglich darauf an, worauf sie sich beziehen. Eine NNT, die sich auf eine Mortalitätsenkung bezieht, kann durchaus verhältnismässig hoch sein, da auch der untersuchte Nutzen einen hohen Stellenwert hat. Je weniger belastend ein verhütetes Ereignis ist, desto niedriger sollte die entsprechende NNT sein.

In der Literatur rapportierte NNTs kann ich *nicht unbesehen* auf meine eigenen Patientinnen und Patienten übertragen. Dafür gibt es eine Reihe von Gründen – der wichtigste ist vielleicht, dass ich es nicht mit genau ausgelesenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zu tun habe, sondern mit Kranken, die oft noch andere Krankheiten haben und deshalb vielleicht gar nicht an der entsprechenden Studie hätten teilnehmen können. Auf alle Fälle ist es wichtig, sich genau über die *Eigenschaften* der in der Studie Behandelten zu informieren. Besondere Aufmerksamkeit ist auch dem *Basisrisiko* zu widmen: im Vergleich mit den Personen, die in der – in Schottland durchgeführten – Pravastatin-Präventionsstudie behandelt wurden, haben Schweizer und besonders Schweizerinnen ein viel kleineres koronares Risiko. Die Zahl der Personen, die bei uns behandelt werden müssen, um eine koronares Ereignis zu verhindern, ist deshalb ungleich grösser als in der Studie. Vorsicht ist sodann auch im Zusammenhang mit dem *Zeitraum der Behandlung* angezeigt. Eine NNT gilt grundsätzlich für die Behandlungsdauer, die in der Studie untersucht wurde (z.B. für eine Dauer von 3 Jahren oder von 7 Tagen). Es ist nicht immer zulässig, aus diesen Daten eine NNT für eine andere Behandlungsdauer zu extrapolieren, da der Nutzen einer Intervention unter Umständen

erst gegen Ende der Behandlung eintritt oder auch am Anfang der Behandlung viel ausgeprägter sein kann.

So eindrucksvoll und nützlich also NNTs sein können, so sehr ist bei ihrer praktischen Anwendung doch vorsichtige Zurückhaltung angezeigt. NNTs werden am besten nicht exklusiv, sondern ergänzend zu anderen statistischen Zahlen verwendet. Insbesondere Daten zur Reduktion des absoluten, aber auch des relativen Risikos liefern wichtige *zusätzliche Entscheidungsgrundlagen*. Errechnet man z.B. die «Number Needed to Harm» für die Drittgenerations-Kontrazeptiva (mit Desogestrel oder Gestoden) im Vergleich mit Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva, so ergibt sich für den Zeitraum eines Jahres eine Zahl von 5000. Mit den neueren Gestagenen assoziierte zusätzliche thromboembolische Komplikationen sind also äusserst selten. Andererseits ist das relative Risiko einer solchen Komplikation eben doch verdoppelt, ein Nachteil, den man nur dann ausnahmsweise in Kauf nehmen sollte, wenn man sich bei einer Frau auch besondere Vorteile von Desogestrel oder Gestoden versprechen kann.

Zwischen verschiedenen NNTs bestehen erhebliche *Qualitätsunterschiede*. Wie jede Schätzung der biologischen Wahrheit ist auch eine NNT entscheidend geprägt durch die Studie, die ihr zugrundeliegt. Die besten NNTs stammen aus sorgfältig durchgeführten, möglichst grossen randomisierten Einzelstudien – bei Medikamenten vorzugsweise aus Doppelblindstudien. Es gibt allerdings Fragestellungen, zu denen randomisierte Studien nicht durchführbar sind, wie sich am Beispiel der Drittgenerations-Kontrazeptiva erkennen lässt. Ausgesprochen seltene Nebenwirkungen lassen sich in der Regel mit den üblichen klinischen Studien nicht fassen. In solchen Fällen muss man sich nolens volens auf die (weniger zuverlässigen) Varianten epidemiologischer Forschung, die Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, stützen.

Der Wert von NNTs, die auf Grund von *Metaanalysen* berechnet sind, ist umstritten. Zwar besteht kein Zweifel, dass es sehr praktisch wäre, wenn summarische NNTs für den Alltagsgebrauch verfügbar wären. Die heute gebräuchliche Ableitung von NNTs aus Metaanalysen ist jedoch stark kritisiert worden.<sup>5</sup> Dabei bezieht sich allerdings ein Teil der Kritik auf grundlegende Aspekte von Metaanalysen, dass nämlich eine Zusammenfassung verschiedener Studien fragwürdig ist, wenn das Basisrisiko in den Primärstudien sehr unterschiedlich war. (Metaanalysen sollen in einem zukünftigen pharma-kritik-Text separat besprochen werden.) In der Praxis lassen sich wohl Daten aus Metaanalysen dann sinnvoll einsetzen, wenn ich mich davon überzeugen kann, dass die dafür verwendeten Daten in ausreichendem Masse meine eigenen Patientinnen und Patienten repräsentieren. Dies abzuschätzen ist jedoch nicht immer einfach.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass uns mit der NNT eine statistische Grösse zur Verfügung steht, die uns helfen kann, therapeutische Entscheide zu treffen. Gut eingesetzt ist dieses Hilfsmittel jedoch nur, wenn wir die jeweils offerierten Werte auf ihre Validität für unsere eigene Praxis prüfen.

#### Literatur

- 1 Anon. JAMA 1984; 251: 351-64
- 2 Jick H et al. Br Med J 2000; 321: 1190-5
- 3 Shepherd J et al. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7
- 4 Chatellier G et al. Br Med J 1996; 312: 426-9
- 5 Smeeth L et al. Br Med J 1999; 318: 1548-51

## Nebivolol

P. Erne

Nebivolol (Nebilet<sup>®</sup>), ein selektiver  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker, wird zur Behandlung der essentiellen Hypertonie empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Nebivolol ist ein hochselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorantagonist, der auch vasodilatatorische Eigenschaften aufweist. Das doppelt fluoridierte, lipophile Molekül unterscheidet sich in seiner Struktur deutlich von anderen Betablockern. Nebivolol ist ein racematisches Gemisch aus zwei Enantiomeren: Die *d*-Form hemmt hauptsächlich die kardialen Betarezeptoren.<sup>1</sup> Die  $\beta_2$ -Rezeptoren werden dagegen wesentlich weniger stark gehemmt als von anderen kardioselektiven Betablockern wie Bisoprolol (Concor<sup>®</sup>) oder Metoprolol (Lopresor<sup>®</sup> u.a.). Nebivolol führt deshalb normalerweise nicht zu einer nennenswerten Verengung der Bronchien. Nebivolol übt weder eine partielle agonistische noch eine Alpha-Blocker-Wirkung aus. Das *l*-Isomer hat eine vom Endothel abhängige gefässerweiternde Wirkung. Diese beruht möglicherweise auf einer partiellen serotoninerger Wirkung oder auf der Bildung von Stickoxyd, das beim enzymatischen Abbau von Arginin zu Citrullin gebildet wird.<sup>2</sup> Nebivolol erhöht den peripheren Gefäßwiderstand nicht. Die linksventrikuläre Funktion wird günstig beeinflusst, es kann eine Steigerung der linksventrikulären Funktion mit Zunahme des Schlagvolumens bzw. der Auswurfraction beobachtet werden.<sup>1</sup> Die Belastungstoleranz wird bei Personen mit erhöhtem Blutdruck kaum, bei solchen mit koronarer Herzerkrankung positiv beeinflusst.<sup>3</sup> Wie unter Atenolol (Tenormin<sup>®</sup> u.a.) findet sich auch unter Nebivolol keine Veränderung des Glukose- und Lipidstoffwechsels.<sup>4</sup>

### Pharmakokinetik

Die Kinetik von Nebivolol wird in hohem Masse vom polymorph vererbten Zytochrom CYP2D6 beeinflusst. In Europa sind über 90% der Bevölkerung rasche Metabolisierer; bei diesen erfolgt schon präsystemisch eine aromatische Hydroxylierung von Nebivolol. Dagegen liegt bei den 10% langsamen Metabolisierern der wichtigste metabolische Schritt in der Glukuronidierung.

Die Substanz wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert; infolge des präsystemischen Metabolismus gelangen aber je nach Phänotyp sehr unterschiedliche Mengen von unverändertem Nebivolol in den systemischen Kreislauf: bei rasch metabolisierenden Personen beträgt die Bioverfügbarkeit durchschnittlich nur 12%, bei solchen mit langsamem Metabolismus dagegen 96%.<sup>5</sup> Bei letzteren werden entsprechend höhere Plasmakonzentrationen erreicht. Da jedoch die aromatischen Hydroxymetaboliten ebenso aktiv sind wie Nebivolol und die glukuronidierten Metaboliten keine Aktivität in bezug auf die Rezeptorenblockade aufweisen, sind die pharmakodynamischen und therapeutischen Effekte bei schnellen und langsamen Metabolisierern ähnlich.

Bei Personen mit raschem Metabolismus beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Nebivolol etwa 10 Stunden und für die

Hydroxymetaboliten durchschnittlich 24 Stunden. Nach einer Woche sind 38% einer Einzeldosis renal und 48% mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei langsamen Metabolisierern dauert die Ausscheidung 2- bis 5mal länger. Bei Niereninsuffizienz ergibt die Verabreichung von Nebivolol höhere Spiegel sowohl von unverändertem Nebivolol als auch von aktiven Metaboliten.

### Klinische Studien

#### Wirkung bei arterieller Hypertonie

Die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol ist in zahlreichen Studien, die insgesamt über 2000 Behandelte umfassten, nachgewiesen worden. Diese Studien wurden meistens bei Personen mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 120 mm Hg durchgeführt.

In einer 4wöchigen Doppelblindstudie wurden 366 Personen mit Nebivolol (5 mg/Tag), Atenolol (50 mg/Tag) oder Placebo behandelt. Beide aktiven Substanzen senkten den Blutdruck bis zum Studienende um ungefähr 15/12 mm Hg; unter Placebo betrug die Senkung lediglich 3/0 mm Hg. Auch die Herzfrequenz wurde von den Betablockern signifikant gesenkt.<sup>6</sup>

In einem 12 Wochen dauernden doppelblinden Vergleich mit Metoprolol (2mal 100 mg/Tag) erhielten 155 Personen mit einem diastolischen Blutdruck über 100 mm Hg wiederum eine Nebivolol-Tagesdosis von 5 mg. Auch in dieser Studie waren die beiden Betablocker ähnlich wirksam. Unter Nebivolol erreichten zwar mehr Behandelte eine Blutdrucknormalisierung; in der Metoprololgruppe befanden sich jedoch initial mehr Personen mit diastolischen Blutdruckwerten über 115 mm Hg.<sup>7</sup>

Eine weitere Doppelblindstudie diente dem Vergleich von Nebivolol (5 mg/Tag) und dem ACE-Hemmer Enalapril (10 mg pro Tag, Reniten<sup>®</sup> u.a.): 419 Personen wurden behandelt; nach 3 Monaten war Nebivolol etwas wirksamer als die relativ niedrige Enalapril-Dosis.<sup>8</sup> Bei einem Teil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurde die Studie noch während 7 Monaten doppelblind weitergeführt; dabei ergaben sich zwischen den beiden Medikamenten keine signifikanten Unterschiede mehr.<sup>9</sup> Nebivolol (5 mg/Tag) wurde auch mit retardiertem Nifedipin (2mal täglich 20 mg, Adalat<sup>®</sup> u.a.) verglichen. Nach 3 Monaten Behandlung fand sich ein ungefähr gleichwertiger antihypertensiver Effekt der beiden Medikamente.<sup>10</sup>

Nebivolol kann mit Diuretika kombiniert werden und wirkt dann im Vergleich zu den entsprechenden Monotherapien besser.<sup>11</sup>

#### Wirkungen auf das Herz

30 Personen mit einer koronaren Herzkrankheit und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion erhielten nach einer Bypass-Operation doppelblind entweder 5 mg Nebivolol oder 50 mg Atenolol täglich. Unter Nebivolol konnte im Gegensatz zu Atenolol eine Verbesserung des Schlagvolumens und eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes beobachtet werden.<sup>12</sup>

In einer weiteren Doppelblindstudie erhielten 24 Personen mit koronarer Herzkrankheit während 6 Tagen Nebivolol (5 mg/Tag) oder Atenolol (100 mg/Tag). Beide Mittel führten zu einer Zunahme der Belastungstoleranz, die Wirkung von Nebivolol schien jedoch länger anzudauern.<sup>13</sup>

Ebenfalls in einer Doppelblindstudie wurde während 3 Monaten der Einsatz von täglich 1 bis 5 mg Nebivolol bei 25 Kranken mit schwerer Herzinsuffizienz (Auswurfraction durchschnittlich 25%) gegen Placebo geprüft. Das Medikament

fürte zu einer signifikanten Zunahme von Schlagvolumen und Pumpleistung.<sup>14</sup>

### **Unerwünschte Wirkungen**

Grundsätzlich entspricht das Nebenwirkungsspektrum von Nebivolol demjenigen anderer Betablocker. Am häufigsten sind Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Parästhesien. Trotz der gefässerweiternden Wirkung via Stickoxydbildung waren Kopfschmerzen in den Studien nur wenig häufiger als unter Placebo und seltener als unter Nifedipin. Im Vergleich mit anderen Betablockern werden nicht mehr, teilweise auch weniger Nebenwirkungen beobachtet.<sup>6,7</sup> Weniger als 2% der Behandelten berichten über Übelkeit, Obstipation, Durchfall, Dyspnoe und Schlafstörungen. Andere Symptome – z.B. Bradykardie, AV-Block, Hypotonie, Claudicatio intermittens, Visusstörungen, Impotenz, Depressionen, Exantheme, Bronchospasmen – kommen selten vor (bei weniger als 1% der Behandelten). In einem Fall hat eine 17jährige Frau eine Überdosis von 400 mg nach intensivmedizinischer Behandlung folgenlos überlebt.<sup>15</sup>

### *Interaktionen*

In Anbetracht der Bedeutung von CYP2D6 für den Metabolismus von Nebivolol ist grundsätzlich damit zu rechnen, dass Hemmer dieses Zytochroms (z.B. Serotoninwiederaufnahmehemmer, andere Antidepressiva, Proteasehemmer) zu einer verzögerten Nebivolol-Ausscheidung führen. Dokumentiert sind solche Interaktionen allerdings kaum. Ob Nebivolol wegen seiner Wirkungsweise wie die Stickoxyd-Donatoren mit Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>) zusammen zu einer gefährlichen Hypotonie führen kann, ist ebenfalls nicht dokumentiert. Dennoch muss von der gleichzeitigen Verabreichung dieser beiden Medikamente *abgeraten* werden.

Pharmakodynamische Betablocker-Interaktionen können insbesondere am Herzen zu ungünstigen Wirkungen führen. Kombinationen mit Kalziumantagonisten – besonders Verapamil (Isoptin<sup>®</sup> u.a.) und Diltiazem (Dilzem<sup>®</sup> u.a.) – sowie Antiarrhythmika sind wegen ihrer Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitung besonders problematisch.

### **Dosierung/Verabreichung/Kosten**

Nebivolol (Nebilet<sup>®</sup>) ist als Tabletten zu 5 mg erhältlich und in der Schweiz kassenzulässig. Eine Tablette (5 mg) gilt als optimale Tagesdosis, ausser bei Personen über 65 Jahren oder mit eingeschränkter Nierenfunktion, die initial nur mit 2,5 mg täglich behandelt werden sollten. In Anbetracht der pharmakogenetischen Variation soll die Wirkung allgemein sorgfältig beobachtet werden. Für Kranke über 75 Jahre liegen noch kaum Daten vor.

Nebivolol ist bei Leberinsuffizienz, in der Schwangerschaft und Stillzeit und – mangels Daten – im Kindesalter kontraindiziert. Sicherheitshalber soll Nebivolol auch Personen mit Diabetes oder chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen nur mit besonderer Vorsicht gegeben werden.

Eine Behandlung mit täglich 5 mg Nebivolol kostet CHF 33.50 pro Monat (Verwendung der grössten Packung) und ist somit im Vergleich zu den meisten anderen Betablockern teurer (Monatskosten für übliche Atenolol- und Metoprolol-Dosen zwischen 12 und 28 Franken).

### **Kommentar**

*Nebivolol senkt bei Personen mit arterieller Hypertonie den Blutdruck vergleichbar gut wie andere Betablocker. Von allen*

*bisher verfügbaren Betablockern ist es derjenige mit der höchsten  $\beta_1$ -Selektivität. Damit ist die Erwartung gerechtfertigt, Nebivolol werde in der Regel nicht zu einer bronchialen Obstruktion oder zu einer peripheren Vasokonstriktion führen. Zusätzlich hat Nebivolol das Potential, kardiovaskulären Komplikationen über eine Verbesserung der Endothelfunktion mit Verstärkung der körpereigenen Stickoxyd-Freisetzung (und peripherer Vasodilatation) vorzubeugen. Ob und in welchem Ausmass diese zusätzliche Wirkung klinische Vorteile bewirkt, ist noch nicht bekannt. Da Nebivolol die linksventrikuläre Funktion nicht ungünstig beeinflusst, kann es als Kandidat für die Betablockerbehandlung der Herzinsuffizienz angesehen werden. Auch in dieser Hinsicht ist es jedoch zur Zeit erst rudimentär dokumentiert.*

*Zur umfassenden Rechtfertigung des vergleichsweise höheren Preises von Nebivolol fehlen somit noch Daten über den tatsächlichen langfristigen Nutzen in der Verhütung von Gefässkomplikationen bei arterieller Hypertonie. Daten aus umfangreicheren (noch laufenden) Untersuchungen werden erlauben, die Bedeutung dieser Substanz und ihre Langzeitanwendung fundierter zu werten.*

### *Literatur*

- 1 Stoleru L et al. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 183-90
- 2 Bowman AJ et al. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 199-204
- 3 van Bortel LM, van Baak MA. Cardiovasc Drugs Ther 1992; 6: 239-47
- 4 Fogari R et al. J Hum Hypertens 1997; 11: 753-7
- 5 van Peer A et al. Drug Invest 1991; 3 (Suppl 1): 25-30
- 6 van Nueten L et al. J Hum Hypertens 1998; 12: 135-40
- 7 Uhler O et al. Drug Invest 1991; 3 (Suppl 1): 107-10
- 8 van Nueten L et al. J Hum Hypertens 1997; 11: 813-9
- 9 McNeely W, Goa KL. Drugs 1999; 57: 633-51
- 10 van Nueten L et al. Am J Ther 1998; 5: 237-43
- 11 Lacourciere Y et al. Am J Hypertens 1994; 7: 137-45
- 12 Goldstein M et al. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 253-8
- 13 Ruf G et al. Int J Cardiol 1994; 43: 279-85
- 14 Wisenbaugh T et al. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1094-1100
- 15 Heinroth KM et al. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 1230-4

---

### *Mitarbeiter dieser Nummer:*

Prof. Dr. P. Erne, Kardiologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-6000 Luzern 16

*Diese Nummer wurde am 29. November 2000 redaktionell abgeschlossen.*

## **pharma-kritik**

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche,  
Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Abonnementspreis für den Jahrgang 22 (2000, 20 Ausgaben): Fr. 96.-  
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil  
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.