

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Stellenwert der Betablocker in der antihypertensiven Therapie von PAVK-Patienten

Baghestanian M

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2006;

3 (2), 11-16

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomanan (E412), Hyppromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. Anwendungsgebiete: Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. Inhaber der Zulassung: ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. Zulassungsnummer: 141737 Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Stand der Information: 07/2024; Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
PHARMA

Stellenwert der Betablocker in der antihypertensiven Therapie von PAVK-Patienten

M. Baghestanian

Kurzfassung: Angesichts des breiten Angebots an blutdrucksenkenden Medikamenten stellt sich die Frage, ob Betablocker aufgrund ihres Wirkprofils in der antihypertensiven Therapie von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) gebraucht werden. In der vorliegenden Übersicht soll dargestellt werden, daß Betablocker insbesondere wegen der hohen kardiovaskulären Komorbidität bei PAVK-Patienten eine zentrale Bedeutung haben und bei entsprechender Substanzwahl gefahrlos bzw. unter Wahrung eines

sehr günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden können.

Abstract: The Role of Beta-Adrenergic Blockers as Antihypertensive Medication in Patients with Peripheral Arterial Disease. In view of the broad spectrum of antihypertensive drugs the role of beta-adrenergic blockers in peripheral arterial disease is questionable. Beta-adrenergic blockers have been considered relatively contraindicated in these patients

because of the perceived risk that these drugs could reduce the peripheral circulation by inhibition of beta-2-receptors and thus worsen intermittent claudication. In the present review the necessity of betablockers in patients with PAD will be discussed. Beta-adrenergic blockers play a central role in treatment of PAD because of high rate of cardiovascular comorbidity in these patients and the risk/benefit ratio can be minimised by adequate choice of substances. **Z Gefäßmed 2006; 3 (2): 11–6.**

■ Hypertonie als Risikofaktor für PAVK

Die häufigste Ursache der PAVK ist die Atherosklerose. Somit sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Atherosklerose (Rauchen, Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie) auch die relevantesten Risikofaktoren für eine PAVK, wenngleich die Gewichtung anders ausfällt als bei den anderen Hauptmanifestationen der Atherosklerose (koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit).

Der führende Risikofaktor für die Entstehung einer PAVK der unteren Extremität ist das Zigarettenrauchen. Das Risiko für eine PAVK ist bei Rauchern um das 2- bis 6fache erhöht, wobei für das Ausmaß der Risikoerhöhung die „package years“ (Anzahl der Zigaretten pro Tag \times Jahre) eine entscheidende Rolle spielen. Interessant ist, daß bei Rauchern das Risiko für eine PAVK 2–3mal höher ist als das Risiko für eine koronare Herzkrankheit.

Ein ähnlich hohes Gewicht wie dem Zigarettenrauchen ist dem Diabetes mellitus beizumessen. Epidemiologische Studien führten zu dem Ergebnis, daß bei Diabetikern mit einem 2- bis 4fach erhöhtem PAVK-Risiko zu rechnen ist. Ausschlaggebend für das Ausmaß der Risikoerhöhung sind Dauer und Schweregrad des Diabetes mellitus.

Die Hypertonie ist der stärkste Risikofaktor für die Entstehung einer zerebralen Durchblutungsstörung und KHK. Die Assoziation zwischen Hypertonie und PAVK ist im Vergleich dazu schwächer und nicht in allen vorliegenden Studien zweifelsfrei nachgewiesen. Für eine Claudicatio intermittens gilt die Hypertonie seit der Framingham-Studie jedoch unbestritten als wichtiger Risikofaktor, mit einer Erhöhung des Risikos um das 2,5- bis 4fache. So wie bei den anderen Risikofaktoren entscheiden auch hier Schweregrad und Dauer der Erkrankung über das Ausmaß der Risikoerhöhung.

Neuerdings wurden weitere Risikofaktoren wie die Hyperhomozysteinämie und die Erhöhung von Entzündungsmar-

kern (C-reaktives Protein) beschrieben. Aus klinischer Sicht ist der Stellenwert dieser Risikofaktoren noch schwer einzuschätzen – vor allem deshalb, weil damit verbundene therapeutische Konsequenzen unklar sind.

■ Rationale für eine Therapie mit Betablockern

Die „Geburtsstunde“ der Betablocker geht zurück auf das Jahr 1964. Dem britischen Pharmakologen Sir James Black gelang mit der Entwicklung von Propranolol der Nachweis, daß Betablocker ein wirksames Therapieprinzip sind. Das Wirkprofil der Betablocker und die daraus resultierenden Anwendungsgebiete lassen sich mit der physiologischen und pathophysiologischen Rolle des adrenergen Systems erklären. Am Herzen finden sich Beta-1-, Beta-2- und Alpha-1-Rezeptoren, wobei den Beta-1-Rezeptoren die größte Bedeutung beizumessen ist. Die Stimulation der adrenergen Rezeptoren mit Katecholaminen führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, einer beschleunigten Erregungsleitung und einer Steigerung der Inotropie. Darüber hinaus kommt es zu einem positiv bathmotropen Effekt, d. h. die Erregbarkeit steigt und die Entstehung von Rhythmusstörungen wird begünstigt.

An den Blutgefäßen bewirkt die adrenerge Stimulation eine Vasokonstriktion (über Alpha-1- und Alpha-2-Rezeptoren) oder eine Vasodilatation (über Beta-2-Rezeptoren).

Abgesehen vom kardiovaskulären System finden sich adrenerge Rezeptoren auch in anderen Organsystemen. Im Gastrointestinaltrakt wird durch Stimulation von Beta-2-Rezeptoren der Muskeltonus herabgesetzt. Eine relaxierende Wirkung findet sich auch in der Gallenblase und im Gallengang, am M. detrusor der Harnblase und im Uterus. In der Niere kommt es vorwiegend über Beta-1-Aktivierung (weniger über Beta-2-Stimulation) zu einer vermehrten Reninfreisetzung. In den Fettzellen ist das adrenerge System (vor allem über Aktivierung von Beta-1-Rezeptoren) an der Lipolyse beteiligt. Die Katecholamine greifen darüber hinaus auch in den Kohlehydratstoffwechsel ein, indem sie über die Aktivierung von Beta-2-Rezeptoren die Glykogenolyse (Leber, Skelettmuskel) fördern, ebenso die Insulinfreisetzung im Pankreas. Ein wei-

Aus der Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Angiologie, AKH Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Mehrdad Baghestanian, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Angiologie, AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: mehrdad.baghestanian@meduniwien.ac.at

terer endokrinologischer Effekt der Katecholamine besteht in einer gesteigerten Umwandlung von T4 in T3. In der Nebenschilddrüse kommt es unter dem Einfluß der Katecholamine zu einer vermehrten Parathormonsekretion.

Ein klinisch besonders wichtiger Aspekt ist die broncholytische Wirkung der Katecholamine, die durch Aktivierung von Beta-2-Rezeptoren zustande kommt.

■ Differenzierung der Betablocker

Die vielfältigen – über unterschiedliche Rezeptoren/Rezeptorsubtypen vermittelten – Effekte der Katecholamine veranschaulichen sehr deutlich, daß die Selektivität eines Betablockers für das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil große Bedeutung hat. Abgesehen von der Selektivität für Beta-1-Rezeptoren sind noch andere Eigenschaften wie ISA (intrinsische sympathische Aktivität), Lipidlöslichkeit und das Vorhandensein etwaiger Zusatzeffekte (Vasodilatation) zu berücksichtigen (Tab. 1).

Propranolol und andere Betablocker der 1. Generation haben den Nachteil, daß sie nicht selektiv auf Beta-1-Rezeptoren (also nicht kardioselektiv) wirken und daher im Nebenwirkungsprofil ungünstiger einzuschätzen sind als Betablocker der 2. und 3. Generation.

Substanzen der 2. Generation sind durch eine höhere Selektivität für Beta-1-Rezeptoren charakterisiert, was insbesondere für die Anwendung bei Patienten mit PAVK oder COPD von Vorteil ist, weil die über die Blockade von Beta-2-Rezeptoren vermittelte vasokonstriktorische bzw. bronchospastische Wirkung klinisch geringer entfällt. Anzumerken ist, daß innerhalb der kardioselektiven Betablocker beträchtliche Unterschiede im Selektivitätsindex bestehen (Abb. 1). Die größte Beta-1-Selektivität hat Nebivolol (40,7), gefolgt von Bisoprolol (15,6) und Metoprolol (4,23) [1].

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Eigenschaften gebräuchlicher Betablocker

Substanz	ISA	Lipidlöslichkeit	periphere VD
I. Nichtselektive Substanzen			
Carteolol	+	niedrig	
Nadolol	0	niedrig	
Penbutolol	+	moderat	
Pindolol	++	hoch	
Propranolol	0	hoch	
Sotalol	0	niedrig	
Timolol	0	hoch	
II. Beta-1-selektive Substanzen			
Acebutolol	+	moderat	
Atenolol	0	niedrig	
Bisoprolol	0	moderat	
Celiprolol	+	moderat	+
Esmolol	0	niedrig	
Metoprolol	0	hoch	
Nebivolol	0	hoch	+
III. Beta- und Alphablockade			
Bucindolol	+	moderat	+
Carvedilol	0	moderat	+
Labetalol	+	niedrig	+

Die 3. Generation der Betablocker wird durch Substanzen vertreten, die neben der Betablockade über zusätzliche günstige Eigenschaften verfügen. Zwei prominente Vertreter der 3. Generation sind Carvedilol und Nebivolol. Carvedilol hat zwar den (theoretischen) Nachteil einer unselektiven Wirkung auf die Betarezeptoren (Blockade von beiden Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren), dem steht aber eine zusätzliche blockierende Wirkung auf Alpha-1-Rezeptoren gegenüber. Deshalb ist Carvedilol ein Betablocker mit zusätzlicher vasodilatierender Wirkung. Nebivolol nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als die Wirkung auf Beta-1-Rezeptoren hoch selektiv ist und zudem die Endothelfunktion über NO-abhängige Mechanismen günstig beeinflusst wird.

Neben der Differenzierung der Betablocker in Substanzen der 1., 2. und 3. Generation ist die intrinsische sympathische Aktivität (ISA) ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal. Betablocker mit ISA-Wirkung wurden mit dem Ziel entwickelt, die Ruheherzfrequenz nicht oder nur marginal zu senken und auch die Kontraktilität weniger stark zu hemmen als Substanzen ohne ISA. Klinische Studien an Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz sprechen jedoch dafür, daß Betablocker mit ISA keine prognoseverbessernde Wirkung haben. Als rezentes Beispiel sei die BEST-Studie erwähnt. Hier konnte mit Bucindolol – im Gegensatz zu Studien mit Substanzen ohne ISA (Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol) – keine lebensverlängernde Wirkung an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden.

Die chemischen Eigenschaften eines Betablockers sind insofern von Interesse, als sie für die Wirkdauer, aber auch für das Wirkprofil Bedeutung haben. Hydrophile Substanzen (z. B. Atenolol, Sotalol) haben den Vorteil, daß sie einer hepatischen Inaktivierung entgehen (daher längere Wirkdauer) und die Bluthirnschranke nicht überschreiten (daher kaum zentralnervöse Nebenwirkungen). Interventionsstudien mit Atenolol als dem gebräuchlichsten hydrophilen Betablocker verliefen jedoch enttäuschend. Eine rezente Metaanalyse mehrerer multizentrischer Studien mit Atenolol vs. Placebo oder mit Atenolol als Referenzmedikation ergab:

1. Atenolol zeigte bei Hypertoniepatienten im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil hinsichtlich Gesamt mortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Myokardinfarktrisiko.
2. Atenolol war in allen untersuchten Studien der jeweiligen Vergleichsmedikation unterlegen [2].

Aus diesem Grund haben die Autoren die Empfehlung abgegeben, daß Atenolol als antihypertensive Medikation nicht mehr verordnet werden sollte.

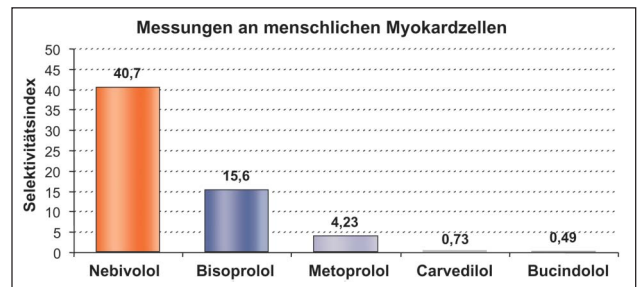


Abbildung 1: Beta-1-Selektivität verschiedener Betarezeptoren-Antagonisten. Mod. nach [1].

■ Nebenwirkungsprofil der Betablocker

So wie die erwünschten Effekte der Betablocker sind auch die Nebenwirkungen größtenteils durch das Rezeptorbindungsprofil zu erklären. Auf kardiovaskulärer Seite können die erwünschten Effekte in manchen Situationen ein unerwünschtes Ausmaß erreichen, wie z. B. eine zu starke Senkung der Herzfrequenz. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit Erkrankung des Sinusknotens oder AV-Block. Im übrigen sind die unerwünschten kardiovaskulären Effekte der Betablocker (vor allem Vasokonstriktion) vor allem bei nichtselektiven Betablockern zu beobachten. Substanzen der 3. Generation mit Zusatzeffekten wie Alpha-1-Blockade (Carvedilol) oder vermehrter NO-Freisetzung (Nebivolol) haben hingegen eine vasodilatierende Wirkung.

Lange Zeit wurden die Betablocker wegen ihrer potentiell ungünstigen Auswirkungen auf den Metabolismus (Lipide, Glukosestoffwechsel) bei Diabetikern und Patienten mit Dyslipidämien zurückhaltend eingesetzt. Insbesondere in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt und auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überwiegen jedoch eindeutig die positiven Wirkungen (Senkung der Mortalität und Morbidität).

Es steht außer Frage, daß vor allem nichtselektive Betablocker bei prädisponierten Patienten (Asthma, bronchospastische COPD) eine bedrohliche Bronchokonstriktion provozieren können. Auch bei diesen Patienten sind jedoch bei entsprechender Indikationsstellung (KHK, Herzinsuffizienz) Nutzen und Risiko einer Betablockertherapie abzuwägen. Vor allem bei COPD-Patienten ohne signifikante Hyperreagibilität können selektive Betablocker gefahrlos gegeben werden.

Die zentralnervösen Begleiteffekte der Betablocker (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, lebhaftere Träume, Depression) sind bei hydrophilen Substanzen seltener als bei lipophilen Substanzen. Die Müdigkeit/eingeschränkte Leistungsfähigkeit dürfte bei einem Teil der Patienten mit einer verringerten Durchblutung der Skelettmuskulatur zusammenhängen und könnte somit durch Einsatz entsprechender Substanzen (z. B. Carvedilol, Nebivolol) umgangen werden.

Eine vieldiskutierte, aber in ihrer Bedeutung wohl überschätzte Nebenwirkung der Betablocker ist die Beeinträchtigung der sexuellen Funktion (Abnahme der Libido, Impotenz). Durch entsprechende Substanzauswahl mit Bevorzugung vasodilatierender Substanzen sollte es möglich sein, diese Nebenwirkung zu beherrschen. Nebivolol, als einziger Betablocker, der die Libido nicht signifikant beeinflusst, sollte hervorgehoben werden. Mittels Einnahme zusätzlicher Supportivmedikation, wie etwa PDE-Hemmern, könnte diese Nebenwirkung weiter reduziert werden.

■ Endogene Faktoren der Hypertonieentstehung

Die essentielle Hypertonie beruht auf einer Imbalance zwischen blutdrucksenkenden und blutdrucksteigernden Faktoren. Zu den wichtigsten blutdrucksteigernden Faktoren zählen

Katecholamine, Angiotensin/Aldosteron, Neuropeptid Y und eine Reihe von Wachstumsfaktoren. Auf seiten der blutdrucksenkenden Faktoren finden sich Substanzen wie NO (Stickstoffmonoxid, auch als EDRF [endothelial derived relaxing factor] bezeichnet), Bradykinin, Prostazyklin und die natriuretischen Peptide (ANP, BNP). Die blutdrucksteigernden Faktoren sind zum Teil nicht nur für die Entstehung der Hypertonie von Bedeutung, sondern auch für die Entwicklung sekundärer Komplikationen wie Atherosklerose, hypertensive Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Sehr gut dokumentiert ist die pathophysiologische Rolle der Katecholamine und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) für die Entstehung der hypertensiven Herzkrankheit (linksventrikuläre Hypertrophie, interstitielle Fibrose und Mediahypertrophie) und der Herzinsuffizienz. Folgerichtig konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß mit der Blockade von RAAS und Katecholaminen bei Patienten mit Herzinsuffizienz das Leben verlängert wird.

■ Endotheliale Dysfunktion als Pathomechanismus der Atherosklerose

Die antihypertensive Wirkung der Betablocker ist durch zahlreiche Studien dokumentiert. Der Wirkmechanismus der Betablocker ist aber auch Jahrzehnte nach ihrer Entdeckung nicht vollständig aufgeklärt. Sehr wahrscheinlich ist es die Summe vieler Einzeleffekte, die den Betablockern zu ihrer guten blutdrucksenkenden Wirkung und anderen erwünschten Effekten verhelfen (Tab. 2).

Ein neuer und sehr interessanter Aspekt im Wirkprofil der Betablocker ist die Beeinflussung der Endothelfunktion. Wie vorhin erwähnt, zählt NO zu den wichtigsten endogenen blutdrucksenkenden Faktoren. NO entsteht im Endothel durch Umwandlung von L-Arginin + O₂ zu NO + Citrullin. Reguliert wird die NO-Bildung durch die NO-Synthasen, wobei zwischen neuronaler NOS (= NOS1), induzierbarer Form (iNOS = NOS2) und endothelialer Form (eNOS = NOS3) zu unterscheiden ist. NO verfügt über zahlreiche günstige Effekte: Vasodilatation, antientzündliche, antiproliferative, antiatherogene und antithrombotische Wirkung.

Eine Verminderung von NO bzw. inadäquate Produktion von NO auf unterschiedliche Reize ist das Hauptmerkmal der endothelialen Dysfunktion. Aus kardiovaskulärer Sicht ist die endotheliale Dysfunktion insofern von Relevanz, als sie in der Atherogenese – aber auch bei vielen anderen kardiovaskulären Erkrankungen – eine Schlüsselrolle spielen dürfte. Ein Mangel an NO kann auf Basis einer reduzierten NO-Synthese,

Tabelle 2: Diskutierte Wirkmechanismen für die blutdrucksenkende Wirkung der Betablocker

- Hemmung präsynaptischer Betarezeptoren
- Hemmung kardialer Betarezeptoren (Herzminutenvolumen)
- Wirkung auf kreislaufregulatorische Zentren im ZNS
- Veränderung des Reglerniveaus der Barorezeptoren
- Hemmung der Reninfreisetzung
- Verstärkte Ausschüttung natriuretischer Peptide
- Stimulation des NO-Weges (Nebivolol)
- Blockade der Alpharezeptoren

einer verminderten Speicherung im Endothel oder eines beschleunigten Abbaus entstehen [3]. Die verringerte NO-Synthese kann einerseits auf einem NOS-Defizit, andererseits auf einem Substratmangel beruhen. Eine substratmangelassoziierte endotheliale Dysfunktion findet man z. B. bei Patienten mit lysinurischer Proteinintoleranz. Dieser autosomal rezessiven Erbkrankheit liegt eine Mutation des L-Arginin-Transporters zugrunde. Demzufolge kommt es intrazellulär zu einem L-Arginin-Mangel und so auch zu einer verminderten NO-Synthese.

Der NO-Mangel im Rahmen der Atherogenese bzw. Atherosklerose ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. An grundsätzlichen Mechanismen werden u. a. diskutiert: genetische Ursachen (eNOS Genpolymorphismus), eine verminderte Expression von eNOS, eine enzymatische Dysfunktion der eNOS und eine Verringerung der NO-Bioverfügbarkeit durch oxidativen Streß oder Mangel an wichtigen Kofaktoren.

Die eNOS-Expression unterliegt zahlreichen Einflüssen. Gefördert wird die eNOS-Expression z. B. durch Insulin, den „Shear Stress“, VEGF, Estrogene, ACE-Hemmer und Statine. Auf der anderen Seite findet man eine Hemmung der eNOS-Expression z. B. durch Thrombin, TNF-alpha und oxidiertes LDL.

Die enzymatische Aktivität der eNOS wird durch Interaktion mit Proteinen gesteigert (HSP 90, Dynamin-2, Kalzium-Calmodulin) oder gehemmt (Caveolin-1, NOSIP). Weitere Einflußgrößen auf Ebene der Enzymaktivität sind Proteinkinasen, die wiederum einen fördernden oder hemmenden Effekt haben können.

Die Bioverfügbarkeit von NO wird durch das Substrat (L-Arginin) und Kofaktoren wie BH4 (Tetrahydrobiopterin), NADH und FAD bestimmt. Gerade den Kofaktoren – und hier insbesondere dem BH4 – wird in der Atherogenese eine essentielle Bedeutung beigemessen. Physiologischerweise bewirkt die eNOS eine Umwandlung von L-Arginin + O₂ zu NO + L-Citrullin. Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Konzentration an BH4. Im Rahmen der Atherosklerose kommt es durch BH4-Mangel, einen Anstieg des physiologischen eNOS-Inhibitors ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) und einer vermehrten Aktivität der Arginase zu einem „eNOS uncoupling“ (Abb. 2). Daraus resultiert eine verminderte NO-Produktion, gleichzeitig aber ein Anstieg von Radikalen wie Superoxid-Anion und Peroxynitrit. Peroxynitrit führt zu einer

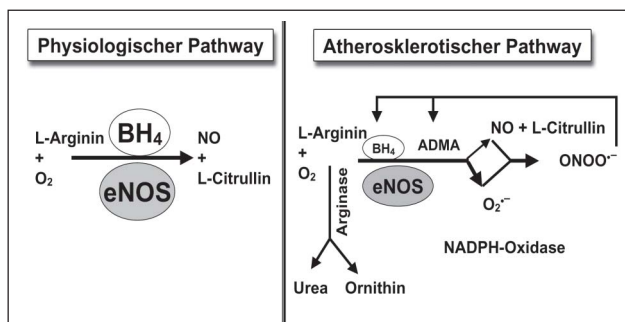


Abbildung 2: NO-Produktion-Pathways. Schematische Darstellung des „eNOS uncoupling“ als Mechanismus der endothelialen Dysfunktion im Rahmen der Atherosklerose. Zum Vergleich die physiologische Umwandlung von L-Arginin + O₂ zu NO + L-Citrullin. Mod. nach [3].

weiteren Abnahme von BH4 und zu einer weiteren Zunahme von ADMA. Damit wird ein *Circulus vitiosus* in Gang gesetzt, der nach heutigem Verständnis für den NO-Mangel im Rahmen der Atherogenese essentielle Bedeutung hat.

■ Betablocker zur Verbesserung der Endothelfunktion?

Die endotheliale Dysfunktion spielt in der Entstehung der Atherosklerose eine wichtige Rolle. Auch wenn die ursächlichen Mechanismen und letztlich auch die therapeutischen Konsequenzen nicht im Detail geklärt sind, erscheint die Verbesserung der endothelialen Dysfunktion als vielversprechender Therapieansatz. Gezeigt wurde eine verbesserte Endothelfunktion u. a. für ACE-Hemmer und Statine. Mit Nebivolol steht nun der erste Betablocker zur Verfügung, der nachweislich zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führt. Broeders et al. [4] haben gezeigt, daß Nebivolol eine Steigerung der NO-Freisetzung induziert und dabei nicht nur gegenüber Placebo, sondern auch gegenüber Metoprolol einen signifikanten Vorteil hat. In einer experimentellen Arbeit von Georgescu et al. [5] konnte gezeigt werden, daß die unter Nebivolol beobachtete Vasodilatation NO-abhängigen Mechanismen zu verdanken ist. Wird die NOS durch Antagonisten wie L-NAME oder EGTA geblockt, geht der gefäßerweiternde Effekt von Nebivolol fast vollständig verloren (Abb. 3). Dieses Phänomen steht im Einklang mit der Beobachtung, daß Nebivolol die Aktivität der eNOS um ca. 20 % erhöhte, d. h. daß die vasodilatierende Wirkung von Nebivolol über NO vermittelt wird.

Inwieweit die durch Nebivolol erzielte NO-Freisetzung klinisch von Relevanz sein könnte, wurde in einer doppelblinden Crossover-Studie an Hypertonikern untersucht [6]. Nebivolol führte nach Gabe von Acetylcholin (zur NO-Blockade) gegenüber Placebo zu einer signifikanten Steigerung des Blutflusses, während Atenolol im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil erzielte (Abb. 4). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Beobachtung, daß Nebivolol den peripheren Widerstand senkt. Basis dafür ist die gefäßerweiternde Wirkung von Nebivolol, die durch eine NO-abhängige Relaxation glatter Muskelzellen zu erklären ist.

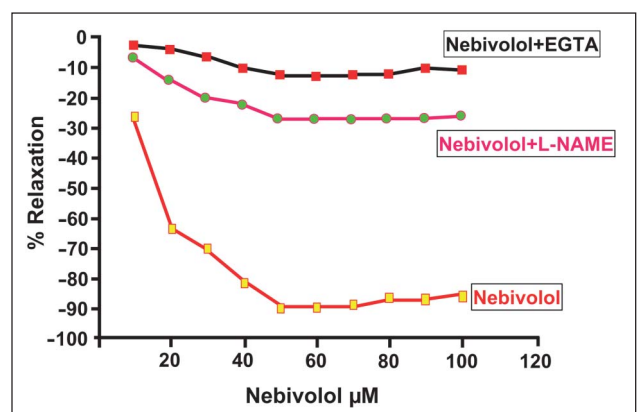


Abbildung 3: Gefäßrelaxierende Wirkung nach Inkubation mit Nebivolol bzw. nach Vorbehandlung mit NOS-Hemmern (L-NAME und EGTA). Nach NOS-Blockade geht die relaxierende Wirkung von Nebivolol fast vollständig verloren. Mod. nach [5].

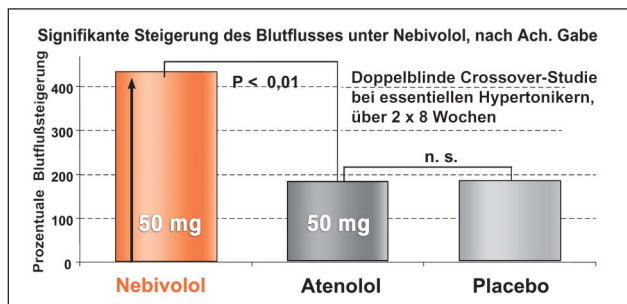


Abbildung 4: Klinische Bedeutung der Vasodilatation unter Nebivolol: Steigerung des Blutflusses. Mod. nach [6].

Ein ebenfalls interessanter Aspekt im Wirkprofil von Nebivolol ist die hemmende Wirkung auf die Proliferation glatter Muskelzellen [7]. Während mit Nebivolol eine fast vollständige Suppression der Muskelzellproliferation erreicht werden konnte, erwies sich Atenolol als wirkungslos. Diese Erkenntnisse aus den experimentellen Studien hätten wichtige klinische und prognostische Wertigkeit. Die Hyperproliferation der glatten Gefäßmuskulatur spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung und Progression der Restenose nach einer intravasculären Intervention. Somit würde die Einnahme von Nebivolol zu einer Reduktion der postinterventionellen Restenose führen. Klinische Studien bezüglich beschriebenen Eigenschaften von Nebivolol insbesondere bei Patienten mit PAVK oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen könnten diese Hypothesen bestätigen.

■ Antihypertensive Therapie bei PAVK

Gemäß ACC/AHA-Guidelines gelten in der antihypertensiven Therapie von PAVK-Patienten die gleichen Grundsätze wie bei Hypertonikern ohne PAVK. Als Zielblutdruck ist ein Wert < 140/90 mmHg definiert [8, 9]. Bei Diabetikern und bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ist ein Wert < 130/80 mmHg bzw. < 120/80 mmHg anzustreben. Ein zu starkes Absenken des Blutdrucks birgt bei PAVK-Patienten die Gefahr einer Minderperfusion in der erkrankten Extremität. Aufgrund der klinischen Erfahrung ist dieses Risiko jedoch sehr gering einzuschätzen, sodaß das Erreichen der Zielblutdruckwerte – im Hinblick auf die Prognoseverbesserung – oberste Priorität hat. Was die Auswahl der Substanzen betrifft, gibt es keine klaren Empfehlungen anhand randomisierter Studien an PAVK-Patienten.

Die Auswahl der antihypertensiven Medikation hängt wesentlich von kardiovaskulären Begleitkrankheiten oder begleitenden Risikofaktoren wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) ab. Betablocker galten in der antihypertensiven Therapie von PAVK-Patienten lange Zeit als kontraindiziert oder als „Mittel der letzten Wahl“. Mittlerweile hat sich der Stellenwert der Betablocker in der kardiovaskulären Pharmakotherapie insgesamt stark geändert. So sind die Betablocker bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz heute gut etabliert, während sie in dieser Indikation vor nicht allzu langer Zeit noch als kontraindiziert galten.

Auch bei Patienten mit PAVK wurde der Stellenwert der Betablocker in den letzten Jahren neu evaluiert, so wird etwa in den

aktuellen ACC/AHA-Guidelines zur Behandlung der PAVK explizit darauf hingewiesen, daß Betablocker bei PAVK nicht kontraindiziert sind. Begründet ist diese Empfehlung vor allem durch eine Metaanalyse 11 randomisierter Studien, derzufolge die Geheilung bei Patienten mit Claudicatio intermittens durch Betablocker nicht beeinträchtigt wird [10]. Wenn also ein Betablocker aufgrund einer kardialen Begleitkrankung indiziert ist, sollte darauf auch bei PAVK-Patienten nicht verzichtet werden. Insbesondere Vertreter der 3. Generation (Nebivolol, Carvedilol) erscheinen für den Einsatz bei PAVK-Patienten dank ihrer vasodilatierenden Wirkung sehr gut geeignet.

Ähnlich wie der Stellenwert der Betablocker ist jener der ACE-Hemmer zu bewerten. Auch ACE-Hemmer (bzw. AT1-Blocker) haben bei Postinfarktpatienten und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen lebensverlängernden Effekt, sodaß sie bei entsprechender Indikationsstellung unbedingt verwendet werden sollten. Auch bei begleitender diabetischer Nephropathie sind ACE-Hemmer als Mittel der Wahl zu empfehlen. Im übrigen gibt es für ACE-Hemmer ebenso wenig randomisierte Interventionsstudien bei PAVK-Patienten wie für Betablocker oder andere Substanzklassen. Aus der HOPE-Studie läßt sich aber zumindest auf Basis einer retrospektiven Subgruppenanalyse die Schlußfolgerung ableiten, daß PAVK-Patienten in gleichem Ausmaß von der ACE-Hemmer-Therapie profitierten wie die übrigen Patienten.

Aufschluß über die prognostische Bedeutung der kardiovaskulären Pharmakotherapie bei PAVK-Patienten gibt auch eine prospektive Kohortenstudie an 2420 Patienten [11]. Ziel der Studie war zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Medikation und Gesamt mortalität besteht. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 8 Jahren waren 44 % der Patienten verstorben. Eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit wurde bei Patienten mit Statin-, Betablocker-, ASS- oder ACE-Hemmer-Therapie gefunden. Im Vergleich zur Gruppe ohne die jeweilige Medikation wurde das relative Risiko am stärksten durch Statine gesenkt (–54 %), gefolgt von Betablockern (–32 %), ASS (–28 %) und ACE-Hemmern (–20 %). Für andere kardiovaskulär/antithrombotisch wirksame Medikamente (Kalziumantagonisten, Diuretika, Nitrate, Coumarin, Digitalis) wurde kein prognoseverbessernder Effekt nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Studie sind nicht weiter überraschend, wurde doch der Vorteil von Statinen, Betablockern, ASS und ACE-Hemmern in randomisierten Studien an KHK-Patienten mehrfach dokumentiert. Aus angiologischer Sicht sind diese Daten insofern besonders bemerkenswert, als sie den Stellenwert der Betablocker und anderer protektiv wirksamer Substanzen bei kardiovaskulären Risikopatienten untermauern und zwar auch an einem Patientenkollektiv mit PAVK. Die PAVK ist bekanntlich durch eine hohe Komorbidität mit anderen Manifestationsformen der Atherosklerose bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren gekennzeichnet. Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider. Fast die Hälfte der Patienten hatte eine Hypertonie oder KHK. Ein Diabetes mellitus bestand bei einem Fünftel, eine Hypercholesterinämie bei einem Viertel der Patienten, eine Herzinsuffizienz bei einem Zehntel der Patienten. Zusammenfassend bleibt somit festzuhalten, daß Patienten mit PAVK aus Gründen der Komorbidität sehr häufig eine Beta-

blockertherapie benötigen und daß diese Behandlung mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht. Aufgrund der wenigen vorliegenden klinischen Studien kann keine eindeutige substanzbezogene Empfehlung abgegeben werden. Jedoch sollten aufgrund der zusätzlichen vasodilatierenden Effekte die Betablocker der 3. Generation, wie Carvedilol bzw. Nebivolol, bevorzugt werden. Die höchste Beta-1-Spezifität unter den Betablockern, weiters die Ergebnisse der kleineren experimentellen Studien (signifikante Steigerung der mikrozirkulatorischen Perfusionsrate nach Belastung und Nebivololgabe [12], Rückbildung der endothelialen Dysfunktion [6], Hemmung der Proliferation der glatten Muskulatur) sowie ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil (keine Dyslipidämie, keine Diabetesentgleisung, placeboähnlicher Einfluß auf die Libido) favorisieren Nebivolol als am besten geeignet bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit aller Stadien.

Literatur:

1. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330–8.

2. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–9.

3. Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res* 2006; 4: 53–6.

4. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, Bronsauer R, Van Gorsel E, Heemskerck JW, Egbrink MG, Van Breda E, Reneman RS, Van der Zee R. Nebivolol: A third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: Endothelial beta (2)-adrenergic receptor-mediated NO-production. *Circulation* 2000; 102: 677–4.

5. Georgescu A, Pluteanu F, Flonta ML, Badila E, Dorobantu M, Popov D. The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 159–66.

6. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511–4.

7. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide* 2002; 7: 83–90.

8. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjeksus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.

9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr,

Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e1–e192.

10. Radack K, Deck C. β -Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–76.

11. Feringa HH, Van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O, Galal W, Vidakovic RV, Tangelder MJ, Poldermans D. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 21: 1182–7.

12. Arosio E, De Marchi S, Prior M, Zannoni M, Lechi A. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens* 2002; 20: 1793–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

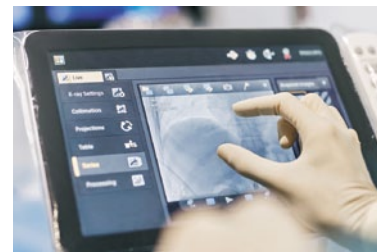
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)