

**Stickstoffmonoxid
erectile Dysfunktion und
die Behandlung mit
Betablockern (MR
NOED-Studie): Vorteil von
Nebivolol gegenüber
Metoprolol bei
Hypertonikern**

Brixius K, Reidenbach C

Middeke M, Lichtenthal A

Jahr E, Schwinger RHG

Blickpunkt der Mann 2008; 6 (3)

13-15

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Stickstoffmonoxid, erektile Dysfunktion und die Behandlung mit Betablockern (MR NOED-Studie): Vorteil von Nebivolol gegenüber Metoprolol bei Hypertonikern

C. Reidenbach^{1,2}, K. Brixius¹, M. Middeke³, A. Lichtenthal⁴, E. Jahn⁴, R. H. G. Schwinger⁵

Kurzfassung: Hypertensive Männer, die mit Betablockern behandelt werden, beklagen sich häufig über erektile Dysfunktion. Diese Studie untersucht den Einfluss von zwei β_1 -Adrenozeptor-selektiven Betablockern, Nebivolol und Metoprolol, auf die erektile Funktion bei Männern (Alter: 40–55 Jahre) in ambulanter Behandlung mit neu diagnostiziertem oder existierendem essentiellen Bluthochdruck der Stufe 1 ohne Vorgeschichte einer sexuellen Dysfunktion. Nach einer zwoöchigen Vorlaufzeit unter Placebo wurden die Patienten doppelblind entweder Behandlungsgruppe A (Nebivolol 5 mg/die über 12 Wochen, danach 2 Wochen Placebo und anschließend Metoprololsuccinat 95 mg/die über 12 Wochen) oder Behandlungsgruppe B (Metoprololsuccinat 95 mg/die über 12 Wochen, danach 2 Wochen Placebo und anschließend Nebivolol 5 mg/die über 12 Wochen) zugeteilt. Der Fragebogen „International Index of Erectile Function“ (IIEF) und ein Tagebuch dokumentierten die Sexualfunktion und die sexuelle Aktivität der Patienten. Nebivolol und Metoprolol senkten den Blutdruck in gleichem Ausmaß. Metoprolol, aber nicht Nebivolol, senkte den IIEF-Wert signifikant um 0,92 in den ersten 8 Wochen nach Beginn der Beta-

blocker-Behandlung. Im Gegensatz zu Metoprolol erhöhte Nebivolol die sexuelle Aktivität und hatte auch günstigen Einfluss auf die anderen IIEF-Unterpunkte, wie z. B. erektile Funktion. Trotz gleicher blutdrucksenkender Wirkung der kardioselektiven β_1 -Blocker Nebivolol und Metoprolol zeigt Nebivolol möglicherweise zusätzliche Vorteile, indem das Entstehen einer erektilen Dysfunktion bei männlichen Bluthochdruckpatienten unter Langzeitbehandlung mit β -Adrenozeptorblockern verhindert wird. Möglicherweise sind diese positiven Wirkungen auf die hohe β_1 -Selektivität und die zusätzliche Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) zurückzuführen.

Abstract: Hypertensive men frequently suffer from erectile dysfunction. The present study investigated the effects of two β_1 -adrenoceptor-selective antagonists, nebivolol and metoprolol, on erectile function in hypertensive men. Male patients (age: 40–55 years) with newly diagnosed or existing stage-1 essential hypertension (mean seated systolic blood pressure 140–159 mmHg; diastolic blood pressure 90–99 mmHg) participated in the study. All patients

lived in a stable, heterosexual partnership and no history of sexual dysfunction was reported. After a 2-week placebo run-in period, patients were randomized double-blind to either group A (comprising nebivolol 5 mg once daily for 12 weeks, followed by placebo for 2 weeks and then metoprolol succinate 95 mg once daily for 12 weeks) or group B (comprising metoprolol succinate 95 mg/die for 12 weeks, placebo for 2 weeks and then nebivolol 5 mg/die for 12 weeks). An international index of erectile function (IIEF) questionnaire and a diary documented patients' sexual function and activity. Nebivolol and metoprolol lowered blood pressure to a similar extent. Metoprolol, but not nebivolol, significantly decreased the IIEF erectile function subscore by 0.92 in the first 8 weeks after onset of beta-blocker treatment. In contrast with metoprolol, nebivolol improved secondary sexual activity scores and other IIEF subscores. Despite similar antihypertensive efficacy of nebivolol and metoprolol, nebivolol may offer additional benefits by avoiding erectile dysfunction in male hypertensive patients on long-term β -adrenoceptor antagonist therapy. **Blickpunkt DER MANN 2008; 6 (3): 13–5.**

■ Erektile Dysfunktion und Bluthochdruck

Als eine häufige Nebenwirkung antihypertensiver Therapie gilt die erektile Dysfunktion (ED). Dies geht aus einer Vielzahl von kontrollierten klinischen Studien hervor. Einige Klassen von Medikamenten (vor allem Betablocker und Diuretika) werden mit einem erhöhten Risiko einer erektilen Dysfunktion in Verbindung gebracht [1].

Die Behandlung von hohem Blutdruck ist wesentlich, um das kardiovaskuläre Risiko auf lange Sicht zu minimieren. Von zentraler Bedeutung ist allerdings auch, dass ein zufriedenstellendes Sexualleben während der Therapie mit Antihypertensiva beibehalten werden kann. Die ED ist eine häufig beobachtete unerwünschte Wirkung der Bluthochdrucktherapie. Sie tritt hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf und hat aus Patientensicht den größten Einfluss auf das individuelle

Finden und die Lebensqualität. Damit hat die ED eine große Schuld an mangelnder Compliance während der Therapie und dadurch an einer unzureichenden Kontrolle des Blutdrucks [2].

■ Betablocker und Störungen der Sexualfunktion

Betablocker gehören zu den Mitteln der Wahl bei der Behandlung von Bluthochdruck. Mittlerweile setzt man Betablocker der 3. Generation ein. Die Wirkstoffe dieser Generation zeichnen sich durch zusätzliche vasodilatorische Effekte aus. Carvedilol und Nebivolol sind prominente Vertreter dieser Gruppe. Nebivolol ist allerdings der einzige Betablocker, dessen zusätzliche gefäßerweiternde Eigenschaft durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) im Endothel vermittelt wird [3].

Dass Betablocker zu einer qualitativen Verminderung des Sexuallebens führen, ist bekannt. Zwei Studien der Arbeitsgruppe um Fogari zeigen, dass Atenolol (β_1 -selektiver Blocker der 2. Generation) im Vergleich zu Lisinopril und Carvedilol (unselektiver β -Blocker der 3. Generation) im Vergleich zu Valsartan zu einer Abnahme der Sexualkontakte führt [4, 5].

Aus der ¹Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin, Institut für Kardiologie und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, dem ²Labor für Herzmuskelphysiologie und molekulare Kardiologie, Klinik III für Innere Medizin, Universitätskliniken Köln, dem ³Blutdruckinstitut München, der ⁴Berlin-Chemie, Berlin und der ⁵Medizinischen Klinik II, Klinikum Weiden

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Klara Brixius, Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin, Institut für Kardiologie und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, D-50933 Köln, Carl-Diem-Weg 6; E-Mail: Brixius@dshs-koeln.de

■ Die MR NOED-Studie

Da es allerdings bis dato noch keine vergleichenden Studien von Betablockern untereinander gab, wurde die MR NOED-Studie durchgeführt. Hier wurde der Einfluss von zwei weit verbreiteten Betablockern auf die erektile Funktion verglichen: Nebivolol (hochselektiver β_1 -Blocker der 3. Generation) und Metoprolol (β_1 -Blocker der 2. Generation). Um die erektile Funktion zu bewerten, wurde in der Studie der International Index of Erectile Function- (IIEF-) Fragebogen verwendet [6]. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, der aus 15 Fragen mit vorgefertigten Antworten besteht und vom Patienten selbst ausgefüllt wird. Dieser Fragebogen gilt als „Goldstandard“, um die erektile Funktion zu bewerten, und wird in den meisten Studien benutzt.

Bei der Studie handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Cross-over-Studie mit einer Dauer von 28 Wochen. Die ersten beiden Wochen dienten als Run-in-Periode, während der ein Placebo appliziert wurde. Danach wurden die Patienten durch einen Zufallsgenerator im Verhältnis 1:1 einer von zwei Gruppen zugeteilt. Es wurde darauf geachtet, dass die einzelnen Gruppen ausgeglichen in Bezug auf Gewicht, Alter, Größe und Body Mass Index (BMI)

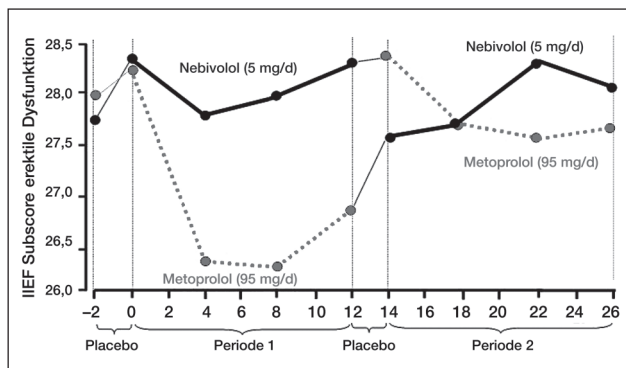


Abbildung 1: MR NOED-Studie: Änderung der Werte des International Index of Erectile Function (IIEF) in Behandlungsgruppe A (erste Behandlungsperiode Nebivolol 5 mg Einmalgabe, Periode 2 Metoprololsuccinat 95 mg Einmalgabe; n = 25) und Behandlungsgruppe B (Metoprololsuccinat 95 mg Einmalgabe, danach Nebivolol 5 mg Einmalgabe; n = 25). Die Graphik zeigt eine signifikante Abnahme des IIEF-Wertes nach 4wöchiger Behandlung mit Metoprolol. Mod. nach [7] mit Genehmigung von Blackwell Publishing.

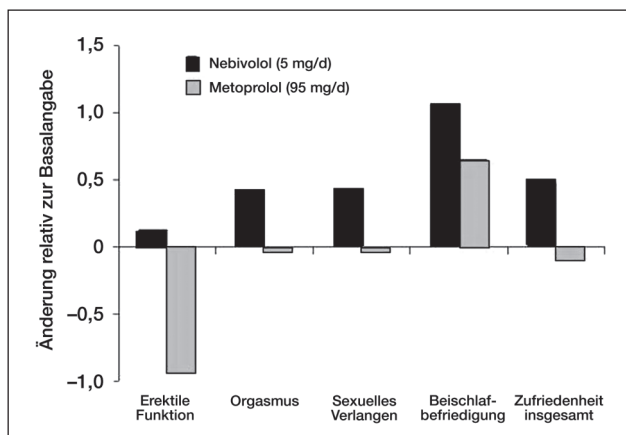


Abbildung 2: MR NOED-Studie: Effekte nach 12wöchiger Einmalgabe von 5 mg Nebivolol und 95 mg Metoprolol. Die Abbildung zeigt die Veränderung der im International Index of Erectile Function (IIEF) evaluierten Werte. Mod. nach [7] mit Genehmigung von Blackwell Publishing.

waren. Die erste Gruppe bekam über 12 Wochen einmal täglich 5 mg Nebivolol und nach einer darauf folgenden zweiwöchigen Placebophase einmal täglich 95 mg Metoprolol (-succinat) für weitere 12 Wochen. Die zweite Studiengruppe wurden mit dem umgekehrten Regime behandelt, also 12 Wochen Nebivolol (einmal täglich 5 mg) und nach einer zweiwöchigen Placebophase Metoprolol (95 mg, einmal täglich), ebenfalls über 12 Wochen.

Nach der Eingangsuntersuchung wurden die Patienten vor der Verteilung in eine der beiden Gruppen und danach alle 4 Wochen während der Studienphase untersucht. Die Untersuchungen fanden immer zur gleichen Tageszeit (morgens) statt. Dabei wurde der Blutdruck bestimmt und dem Patienten ein IIEF-Fragebogen mit genauer Anleitung zum Ausfüllen überlassen. Zusätzlich erhielten die Patienten noch ein Tagebuch, in dem sie die Anzahl ihrer sexuellen Kontakte vermerken sollten.

Am Ende der aktiven Behandlungsperioden mit Metoprolol bzw. Nebivolol (nach 12 und nach 26 Wochen) wurden die IIEF-Werte mit den Werten während der beiden Placebophasen verglichen. Gleichzeitig wurde auch der Erfolg der Blutdruckeinstellung bewertet. Außerdem wurden die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit der Medikamente und unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) befragt und die üblichen Laborparameter untersucht.

Sowohl Nebivolol als auch Metoprolol senkten den Blutdruck in vergleichbarem Maß und unabhängig davon, mit welcher Substanz zuerst behandelt wurde. In beiden Behandlungsgruppen sprachen die Patienten auf die Medikation an und der Blutdruck erreichte den Zielwert von < 140/90. Beide Medikamente wurden von den Studienteilnehmern gut bis sehr gut toleriert.

Anders die Bewertung der Sexualfunktion: Innerhalb der zuerst mit Nebivolol behandelten Gruppe sank der Gesamtwert um 0,08 Punkte, in Gruppe 2 stieg er um 0,35. Diese Änderungen waren nicht signifikant. Im Gegensatz dazu war die Abnahme der erektilen Funktion bei Patienten, die mit Metoprolol behandelt wurden, eindeutig signifikant. Bei Patienten aus Behandlungsgruppe 1 sank der Gesamtwert um -1,17, bei Patienten aus Behandlungsgruppe 2 war die Abnahme zwar geringer (-0,68 Punkte), aber immer noch deutlich. Bemerkenswert ist, dass sich die zunächst mit Metoprolol behandelten Patienten in der zweiwöchigen Wash-out-Phase nur teilweise erholten. Fasst man alle Werte zusammen und vergleicht die erektile Funktion am Anfang der Studie mit den Ergebnissen am Ende, so erkennt man, dass Nebivolol den IIEF-Gesamtwert nicht veränderte (+0,13), Metoprolol allerdings zu einer deutlichen Beeinträchtigung führte (-0,93) (Abb. 1). Betrachtet man nun die einzelnen Unterpunkte, die mit dem IIEF-Fragebogen erfasst wurden (erektile Funktion, Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen, Befriedigung beim Verkehr, Gesamtbefriedigung), erkennt man deutlich, dass Nebivolol in allen Unterpunkten Metoprolol überlegen war (Abb. 2).

Bei dieser Studie handelte es sich um die erste Studie, die den Einfluss des β_1 -selektiven Adrenozeptorblockers Metoprolol und des ebenfalls β_1 -selektiven Blockers Nebivolol auf die

Sexualfunktion bei Männern verglich. Nebivolol verfügt neben seiner β_1 -Selektivität noch über NO-vermittelte vasodilatatorische Eigenschaften.

Es ist allgemein bekannt, dass eine exakte Einstellung des Blutdrucks gerade bei Hypertonikern von zentraler Bedeutung ist, und dass bei dieser Patientengruppe eine gute Compliance eine große Rolle spielt. Allerdings sind sich viele Patienten der Nebenwirkungen einer Therapie mit Betablockern und anderen Medikamenten gegen Bluthochdruck und deren Einfluss auf die erektile Funktion bewusst, worunter die Compliance maßgeblich leidet.

Dass Nebivolol klassenuntypische Effekte in Bezug auf die erektile Funktion aufweist, lässt sich durch seinen Wirkmechanismus erklären. Neben seiner ausgeprägten β_1 -Selektivität beeinflusst Nebivolol auch das endotheliale NO-System [8], indem zusätzlich Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt wird. Dies führt zu einer koronaren und systemischen Vasodilatation. Vermittelt wird diese NO-Freisetzung möglicherweise durch einen β_3 - [8] oder östrogenvermittelten [9] Mechanismus. Dadurch wird der periphere Widerstand gesenkt und einer endothelialen Dysfunktion entgegengewirkt [10]. Diese Effekte wirken sich auch positiv auf die erektile Funktion aus [11].

Zusätzlich spielt auch die NO-Freisetzung aus anderen Zelltypen des erektilen Gewebes eine Rolle. Im Gegensatz zu anderen glattmuskulären Zellen verfügen die Zellen des Corpus cavernosum über eine endotheliale NO-Synthase (eNOS) [12], die ebenfalls zu einer Steigerung des Blutflusses während der Erektion führt. Es gibt Hinweise darauf, dass es β_3 -Rezeptoren im erektilen Gewebe gibt [13], welche die dortige NO-Freisetzung vermitteln. Es bleibt abzuwarten, ob weitere Studien diese Vermutung belegen.

■ Relevanz für die Praxis

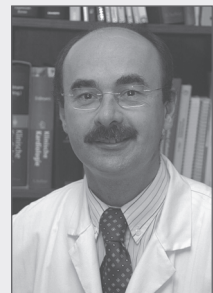
Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, dass Betablocker die erektile Funktion beeinträchtigen. Diese Pilotstudie legt nahe, dass Betablocker unterschiedlichen Einfluss auf die erektile Funktion haben. Trotz gleicher Effekte auf das Blutdruckprofil beeinträchtigt Nebivolol im Unterschied zu Metoprolol das Sexualleben der Patienten nicht, und dieser Unterschied steht in Zusammenhang mit den zusätzlichen, NO-freisetzenden Eigenschaften von Nebivolol.

Literatur:

1. Dusing R. Sexual dysfunction in patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs* 2005; 65: 773–86.
2. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 202–10.
3. Weber MA. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 169S–176S.
4. Fogari R, Zoppi A. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1244–7.
5. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27–31.
6. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002; 14: 226–44.
7. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RHG. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR noed study): Benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol* 2007; 34: 327–31.
8. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, Daneau G, Lobysheva II, Frérart F, Belge C, Jnaoui K, Noirhomme P, Feron O, Balligand JL. Endothelial β_3 -adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198–205.
9. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 638–44.
10. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (Suppl 1): S401–S403.
11. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191–236.
12. Bloch W, Mehlhorn U, Krahwinkel A. Evidence for the involvement of endothelial nitric oxide synthase from smooth muscle cells in the erectile function of the human corpus cavernosum. *Urol Res* 1998; 26: 129–35.
13. Cirino G, Sorrentino R, di Villa Bianca R, Popolo A, Palmieri A, Imbimbo C, Fusco F, Longo N, Tajana G, Ignarro LJ, Mirono V. Involvement of beta 3-adrenergic receptor activation via cyclic GMP- but not NO-dependent mechanisms in human corpus cavernosum function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5531–6.

Prof. Dr. med. Robert H. G. Schwinger

1981–1987 Studium der Medizin in Regensburg und an der TU München als Stipendiat des Cusanuswerkes, 1988 Promotion. 1995 Facharzt für Innere Medizin, 1997 Facharzt für Kardiologie und Habilitation sowie *venia legendi* für Innere Medizin. 2003 Fachkunde Verkehrsmedizin, 2004 Fachkunde Bronchoskopie, 2006 Chefarzt der Medizinischen Klinik II, Kardiologie-Pneumologie-Nephrologie-Interistische Intensivmedizin, Klinikum Weiden, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)