

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen**

**Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. M. Gregor**

**Abteilung Innere Medizin III**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel**

**Sektion für Nieren-und Hochdruckkrankheiten**

**Leiter: Professor Dr. T. Rislér**

**Einfluss des  $\beta$ -Rezeptorantagonisten Nebivolol auf hämodynamische  
Parameter, Verträglichkeit und Lebensqualität bei Patienten mit  
chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II und III zur Basistherapie  
(Herzglykosid, ACE-Inhibitor, Diuretikum)**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Nina Buck-Müller**

**aus**

**Ludwigsburg**

**2002**

Dekan: Profesor Dr. C. D. Claussen

1.Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

2.Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Aebert

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>I.1 Definition der chronischen Herzinsuffizienz</b> .....	<b>10</b>
<b>I.2 Epidemiologie</b> .....	<b>11</b>
<b>I.3 Ätiologie</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>13</b>
I.4.1 Hämodynamische Kompensationsmechanismen.....	14
I.4.2 Humorale Kompensationsmechanismen.....	15
<b>I.5 Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>16</b>
I.5.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen.....	16
I.5.2 Medikamentöse Therapie.....	16
I.5.2.a Diuretika (Abb.3) .....	16
I.5.2.b Herzglykoside / Digitalis (Abb.4).....	17
I.5.2.c ACE-Inhibitoren (Abb.5).....	18
I.5.2.d AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten (Abb.5).....	19
I.5.2.e $\beta$ -Rezeptorantagonisten (Abb.6).....	21
<b>I.6 Die Studiensubstanz-Nebivolol</b> .....	<b>23</b>
<b>I.7 Fragestellung der vorliegenden Studie</b> .....	<b>25</b>
<b>II. STUDIENENTWURF UND METHODEN</b> .....	<b>26</b>
<b>II.1 Patienten</b> .....	<b>26</b>
<b>II.2 Aufklärung und Einverständniserklärung</b> .....	<b>27</b>
<b>II.3 Studienkriterien</b> .....	<b>28</b>
II.3.1 Einschlusskriterien.....	28
II.3.2 Ausschlusskriterien.....	28
<b>II.4 Studienaufbau</b> .....	<b>29</b>
II.4.1 Studiendesign .....	29
II.4.2 Studienablauf.....	29

<b>II.5 Untersuchungsparameter .....</b>	<b>31</b>
II.5.1 Dositration und Begleitmedikation.....	31
II.5.2 Herzfrequenz,-und Blutdruckmessung in Ruhe .....	31
II.5.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung.....	31
II.5.4 Unerwünschte Wirkungen.....	31
II.5.5 Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36)/ Symptom–Scores.....	31
II.5.6 Routinelabor .....	32
II.5.7 Nierenfunktionsparameter und 24h-Sammelurin.....	32
<b>II.6 Gerätetechnik/ Methoden.....</b>	<b>32</b>
II.6.1 Elektrokardiogramm.....	32
II.6.2 Rechtsherzkatheter unter Belastung .....	32
II.6.3 Routinelabor .....	33
II.6.4 24h-Sammelurin.....	33
II.6.5 Herzfrequenz,-und Blutdruckmessung .....	33
<b>II.7 Verwendete Formeln .....</b>	<b>34</b>
II.7.1 Mittlerer arterieller Blutdruck .....	34
II.7.2 Cardiac Output/ Herzzeitvolumen.....	34
II.7.3 Schlagvolumen.....	34
II.7.4 Herzindex.....	34
II.7.5 Systemischer Widerstand .....	34
II.7.6 Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault.....	35
II.7.7 Fragebogen (SF-36) und Symptom-Scores Auswertung.....	35
II.7.7.a SF-36 Fragebogen .....	35
II.7.7.b Symptom-Scores .....	36
<b>II.8 Statistik .....</b>	<b>36</b>
<b>III. ERGEBNISSE.....</b>	<b>37</b>
<b>III.1 Dositration und Begleitmedikation .....</b>	<b>37</b>

<b>III.2</b>	<b>Körperliche Untersuchung</b> .....	<b>39</b>
III.2.1	Körpergewicht.....	39
III.2.2	Herzfrequenz.....	40
III.2.3	Systolischer Blutdruck.....	41
III.2.4	Diastolischer Blutdruck.....	41
<b>III.3</b>	<b>Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung</b> .....	<b>43</b>
III.3.1	Leistungsstufen in Watt .....	43
III.3.2	Herzfrequenz.....	44
III.3.3	Blutdruckwerte .....	46
III.3.3.a	<i>Systolischer Blutdruck</i> .....	46
III.3.3.b	<i>Diastolischer Blutdruck</i> .....	46
III.3.3.c	<i>Mittlerer Blutdruck</i> .....	48
III.3.4	Pulmonalarterieller Druck (PA-Druck) .....	48
III.3.4.a	<i>Systolischer pulmonalarterieller Druck</i> .....	48
III.3.4.b	<i>Diastolischer pulmonalarterieller Druck</i> .....	49
III.3.4.c	<i>Mittlerer pulmonalarterieller Druck</i> .....	49
III.3.5	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCW-Druck) .....	51
III.3.6	Cardiac Output (CO).....	52
III.3.7	Schlagvolumen (SV).....	52
III.3.8	Cardiac Index (CI) .....	53
III.3.9	Rechtsatrialer Druck (RA-Druck).....	55
III.3.10	Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR) .....	55
<b>III.4</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen</b> .....	<b>56</b>
<b>III.5</b>	<b>Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36 und Symptom-Scores)....</b>	<b>58</b>
III.5.1	Quality of Life Questionnaire SF-36/ Summary Scores.....	58
III.5.1.a	<i>Mental Health Component (MHC)</i> .....	58
III.5.1.b	<i>Physical Health Component (PHC)</i> .....	59
III.5.2	Symptom-Scores .....	60
III.5.2.a	<i>Symptom-Score Atemlosigkeit (SSA)</i> .....	60

III.5.2.b	<i>Symptom-Score Müdigkeit (SSM)</i> .....	60
III.5.2.c	<i>Symptom-Score Knöchelödeme (SSK)</i> .....	60
<b>III.6</b>	<b>Laborparameter</b> .....	<b>63</b>
III.6.1	Routinelabor .....	63
III.6.2	Urinstatus .....	63
III.6.3	24-Stunden Sammelurin.....	63
<b>III.7</b>	<b>Nierenfunktionsparameter</b> .....	<b>65</b>
III.7.1	Glomeruläre Filtrationrate (GFR).....	65
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>66</b>
IV.1	<b>Dosistitration und Begleitmedikation</b> .....	<b>66</b>
IV.2	<b>Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe</b> .....	<b>68</b>
IV.3	<b>Invasive Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung</b> .....	<b>69</b>
IV.4	<b>Unerwünschte Wirkungen und Lebensqualität</b> .....	<b>72</b>
IV.5	<b>Laborparameter und Nierenfunktionsparameter</b> .....	<b>74</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>76</b>
<b>VI.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>75</b>
VI.1	Tabellen .....	75
VI.2	Literaturverzeichnis .....	95
<b>VII.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>107</b>
<b>VIII.</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>108</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Verteilung der NYHA-Schweregrade in den U.S.A. 1990 .....	12
Abb. 3	Diuretika.....	17
Abb. 4	Herzglykoside/ Digitalis .....	18
Abb. 5	ACE-Inhibitor / AT <sub>1</sub> -Blocker .....	19
Abb. 6	β-Rezeptorantagonist.....	22
Abb. 7	Nebivolol Strukturformel .....	24
Abb. 8	Körpergewicht beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM).....	39
Abb. 9	Ruheherzfrequenzen beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM).....	40
Abb. 10	Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Nebivololgruppe in V1 bis V7 (MW+/-SEM) .....	42
Abb. 11	Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Placebogruppe in V1 bis V7 (MW+/-SEM) .....	42
Abb. 12	Belastungsherzfrequenzen beider Gruppen in V2 (MW+/-SEM) .....	45
Abb. 13	Belastungsherzfrequenzen beider Gruppen in V7 (MW+/-SEM) .....	45
Abb. 14	Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	47
Abb. 15	Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	47
Abb. 16	Systolische PA-Druckwerte beider Gruppen in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	50
Abb. 17	Diastolische PA-Druckwerte beider Gruppen in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	50
Abb. 18	Mittlere PA-Druckwerte beider Gruppen in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	50
Abb. 19	PCW-Druck der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	51
Abb. 20	PCW-Druck der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM) .....	51
Abb. 21	Schlagvolumen der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM).....	53
Abb. 22	Schlagvolumen der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM).....	53
Abb. 23	Cardiac Index der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM).....	54
Abb. 24	Cardiac Index der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM).....	54
Abb. 25	RA-Druck beider Gruppen in V2 und V7 nach Belastung (MW+/-SEM).....	55
Abb. 26	Systemischer vaskulärer Widerstand beider Gruppen in V2 und V7 nach Belastung (MW+/-SEM).....	56
Abb. 27	SF-36 Mentale Komponente (MHC) beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM).....	58
Abb. 28	SF-36 Physische Komponente (PHC) beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM) ...	59

Abb. 29	Symptom-Score Atemlosigkeit beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM) .....	62
Abb. 30	Symptom-Score Müdigkeit beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM).....	62
Abb. 31	Symptom-Score Knöchelödeme beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM) .....	62
Abb. 32	Glomeruläre Filtrationrate beider Gruppen in V2 und V7 (MW+/-SEM).....	65

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tab. 1	Begleiterkrankungen der Patienten.....	26
Tab. 2	Patientendaten zu Beginn der Studie .....	27
Tab. 3	Studienablauf.....	30
Tab. 4	Dosistitration der Studienmedikation beider Gruppen .....	38
Tab. 5	Dosisänderungen der Diuretika.....	38
Tab. 6	Maximale Leistung beider Gruppen im Rechtsherzkatheter unter Belastung.....	43
Tab. 7	Unerwünschte Ereignisse / Nebenwirkungen aller Patienten in V2 bis V7 .....	57
Tab. 8	Körpergewicht beider Gruppen V1 bis V7.....	75
Tab. 9	Ruheherzfrequenz beider Gruppen V1 bis V7.....	75
Tab. 10	Ruheblutdruck der Nebivololgruppe V1 bis V7 .....	76
Tab. 11	Ruheblutdruck der Placebogruppe V1 bis V .....	76
Tab. 12	Belastungsherzfrequenz der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	77
Tab. 13	Belastungsherzfrequenz der Placebogruppe in V2 und V7.....	77
Tab. 14	Belastungsblutdruck der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	78
Tab. 15	Belastungsblutdruck der Placebogruppe in V2 und V7.....	78
Tab. 16	Pulmonalarterieller Druck der Nebivololgruppe in V2 und V7 .....	79
Tab. 17	Pulmonalarterieller Druck der Placebogruppe in V2 und V7 .....	79
Tab. 18	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	80
Tab. 19	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck der Placebogruppe in V2 und V7.....	80
Tab. 20	Cardiac Output der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	81
Tab. 21	Cardiac Output der Placebogruppe in V2 und V7.....	81
Tab. 22	Schlagvolumen der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	82
Tab. 23	Schlagvolumen der Placebogruppe in V2 und V7.....	82
Tab. 24	Cardiac Index der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	83
Tab. 25	Cardiac Index der Placebogruppe in V2 und V7.....	83
Tab. 26	Rechtsatrialer Druck beider Gruppen in V2 und V7.....	84
Tab. 27	Systemisch vaskulärer Widerstand beider Gruppen in V2 und V7 .....	84
Tab. 28	SF-36/Mental Component der Nebivololgruppe in V1-V7.....	85
Tab. 30	SF-36/Physical Component der Placebogruppe in V1-V7 .....	86
Tab. 31	SF-36/Physical Component der Placebogruppe in V1-V7 .....	86
Tab. 32	Symptom-Score/Atemlosigkeit der Nebivololgruppe in V1-V7.....	87
Tab. 33	Symptom-Score/Atemlosigkeit der Placebogruppe in V1-V7.....	87
Tab. 35	Symptom-Score/Müdigkeit der Placebogruppe in V1-V7 .....	88
Tab. 36	Symptom-Score/Knöchelödeme der Nebivololgruppe in V1-V7.....	89
Tab. 37	Symptom-Score/Knöchelödeme der Placebogruppe in V1-V7.....	89
Tab. 38	Routinelabor der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	90

Tab. 39	Routinelabor der Placebogruppe in V2 und V7.....	91
Tab. 40	Urinstatus der Nebivololgruppe in V1 und V7.....	92
Tab. 41	Urinstatus der Placebogruppe in V1 und V7.....	92
Tab. 42	24h-Sammelurin der Nebivololgruppe in V2 und V7.....	93
Tab. 43	24h-Sammelurin der Placebogruppe in V2 und V7.....	93
Tab. 44	Kreatinin-Clearance beider Gruppen in V2 und V7.....	94

## I. Einleitung

### I.1 **Definition der chronischen Herzinsuffizienz**

Unter chronischer Herzinsuffizienz versteht man die Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck zu fördern (pathophysiologische Definition), sowie die verminderte körperliche Belastbarkeit auf Grund der ventrikulären Funktionsstörung (klinische Definition der WHO) [73]. Es besteht ein Missverhältnis zwischen kardialer Pumpleistung und dem für die Durchblutung der Peripherie benötigten Herzzeitvolumen [5]. Dadurch ist die Herzinsuffizienz nicht nur durch kardiale Symptome, sondern vielmehr durch ausgeprägte Funktionsstörungen peripherer Organe gekennzeichnet. Welcher Teil des Herzens vorwiegend betroffen beziehungsweise ursächlich ist, wird durch die Begriffe Rechts-, Links-, oder Globalherzinsuffizienz beschrieben. Die Einteilung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz wird üblicherweise nach der 1927 eingeführten Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), vorgenommen [83]. Einteilung der klinischen Schweregrade der Herzinsuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association [76]:

#### **NYHA-Stadium I**

Herzkrankte ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bei gewohnter körperlicher Betätigung kommt es zu keinem Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz

#### **NYHA-Stadium II**

Herzkrankte mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Ruhe oder bei leichten gewohnten Tätigkeiten bestehen keine Beschwerden. Symptome der Herzinsuffizienz treten erst bei schweren gewohnten Tätigkeiten auf.

### **NYHA- Stadium III**

Herzkranke mit starker Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Ruhe bestehen keine Beschwerden. Symptome der Herzinsuffizienz treten jedoch schon bei leichten gewohnten Tätigkeiten auf.

### **NYHA-Stadium IV**

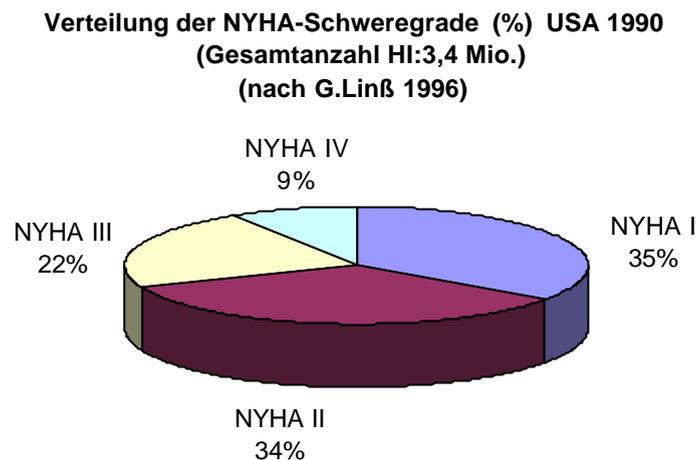
Herzkranke mit völlig eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit. Symptome der Herzinsuffizienz treten schon in Ruhe auf und werden durch gewohnte Tätigkeiten noch verstärkt.

## **I.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt nach Daten der Framingham-Studie in den USA bei circa 1-2 %, wobei eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit mit Überwiegen des männlichen Geschlechts besteht. Die über 65jährigen weisen eine Prävalenz von 6-10% auf. Insgesamt leiden weltweit circa 15 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz.

In den USA liegt die Inzidenz bei circa 400.000 pro Jahr [58]. Global gesehen nimmt die Inzidenz der Herzinsuffizienz weiterhin zu, was im Zusammenhang mit der steigenden Lebenserwartung und den verbesserten Therapiemöglichkeiten kardialer Erkrankungen, gesehen werden muss [44]. Die Mortalität infolge Herzinsuffizienz ist in den letzten 40 Jahren um das 6-fache gestiegen und beträgt zur Zeit pro Jahr circa 5-10% bei Patienten mit geringer Symptomatik. Bei Patienten in fortgeschritteneren Stadien der Herzinsuffizienz beträgt die Mortalität sogar bis zu 30-40% pro Jahr [57].

Die zwei häufigsten Todesursachen sind zunehmendes Pumpversagen und plötzlicher Herztod (arrhythmischer Tod) [49][40].



**Abb. 1** Verteilung der NYHA-Schweregrade in den U.S.A. 1990

### **I.3 Ätiologie**

Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie. Ursächlich sind im wesentlichen drei Gruppen.

Zum einen direkte myokardiale Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie, die zu einer Kontraktionsschwäche des Herzmuskels führen, zum anderen Erkrankungen, wie arterielle und pulmonale Hypertonie, sowie Klappen,-oder Shuntvitien, die zu einer mechanischen Überbelastung des Herzens führen. Beide Gruppen resultieren in systolischen Ventrikelfunktionsstörungen.

Als dritte Gruppe sind noch Erkrankungen zu nennen, wie Restriktive Kardiomyopathie, Konstriktive Perikarditis und Herzbeutelampnade, welche durch eine Behinderung der Ventrikelfüllung zu einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung führen. Die jeweiligen Ventrikelfunktionsstörungen können auch kombiniert auftreten. Des Weiteren sind Herzrhythmusstörungen unterschiedlicher Genese ursächlich für Herzinsuffizienz.

In der Framingham-Studie wurde als Ursache der Herzinsuffizienz an erster Stelle die arterielle Hypertonie, gefolgt von koronarer Herzkrankheit und ätiologisch nicht geklärten Herzerkrankungen angeführt [40].

Die jüngere SOLVD-treatment Studie sowie die CIBIS Studie geben als häufigste Ursache jedoch die koronare Herzkrankheit mit 71% bzw. 55% an.

Die arterielle Hypertonie steht in der SOLVD Studie mit 42% an zweiter Stelle, vor der dilatativen Kardiomyopathie mit 18%. In der CIBIS Studie liegt sie jedoch mit 5% schon an dritter Stelle hinter der dilatativen Kardiomyopathie, welche mit 36% als Ursache der Herzinsuffizienz aufgeführt wird [85][14].

#### **I.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

Für die Herzinsuffizienz ursächliche Erkrankungen führen über eine anhaltende Druck,-oder Volumenbelastung (Hypertonie, Klappenvitien, Cor Pulmonale) oder direkte Schädigung des Herzmuskels (koronare Herzkrankheit, Infarkt, Kardiomyopathien) zu Anpassungs,-bzw. Umbauprozessen.

Das Myokard erfährt ein „remodelling“. Die Herzkammern verändern ihre Struktur, Wanddicke und Grösse. Es kommt zu Myozytenwachstum, Hypertrophie und Dilatation des Myokards, um einen Anstieg der Kontraktionskraft zu erreichen, und somit das Schlagvolumen aufrecht zu erhalten [70].

Die Mehrbelastung des Myokards führt zu einer gesteigerten neurohumoralen Stimulation [41], wodurch z.B. über Angiotensin II vermittelt, vermehrt Kollagenfasern gebildet werden [46][56]. Es kommt zur Ausbildung dickerer und weniger elastischer Wände, wodurch eine systolische und/oder eine diastolische Funktionsstörung resultiert.

Bereits in der Frühphase der Erkrankung setzen eine Reihe von kardialen und vasoregulatorischen Kompensationsmechanismen ein, um ein ausreichendes Herzminutenvolumen zu erhalten.

Diese Mechanismen wirken über Parameter, welche die Herzfunktion wesentlich beeinflussen wie Kontraktilität, Frequenz, Nachlast und Vorlast [86].

Die langfristige Stimulation dieser Kompensationsmechanismen führt jedoch zu einer zusätzlichen kardialen Belastung und fördert damit im Sinne eines Circulus vitiosus die Progredienz der Herzinsuffizienz.

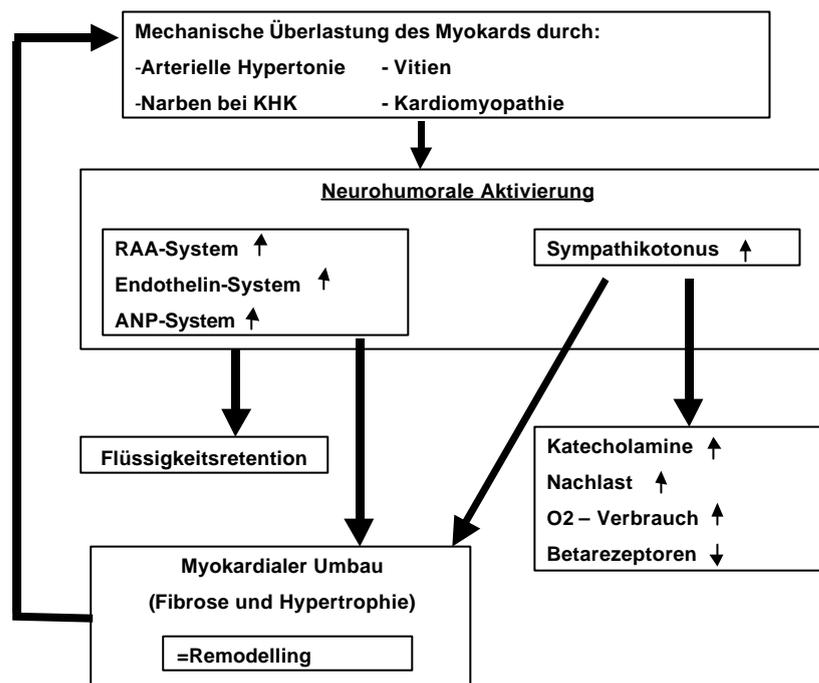


Abb. 2 Pathophysiologischer Mechanismus der Herzinsuffizienz

#### I.4.1 Hämodynamische Kompensationsmechanismen

Durch ein Rückwärtsversagen und eine Salz- und Wasserretention kommt es zu einer Zunahme der kardialen Vorlast mit konsekutiver Aktivierung des Frank-Starling Mechanismus. Durch die vermehrte myokardiale Dehnung (enddiastolisches Ventrikelvolumen nimmt zu) wird eine Zunahme der kardialen Kontraktionskraft erreicht.

Allerdings auch eine erhöhte Wandspannung, welche eine proportionale Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zur Folge hat. Eine Frequenzerhöhung führt am gesunden Herzen zu einer Kontraktilitätszunahme (Bowditch-Effekt). Am insuffizienten Herzen ist dieser Effekt jedoch aufgehoben, und es kommt durch die erhöhte Frequenz sogar zu einer Abnahme der Auswurfleistung [26].

#### I.4.2 Humorale Kompensationsmechanismen

Über Barorezeptoren wird das sympathoadrenerge System stimuliert, was eine Steigerung der Herzfrequenz, der Kontraktionskraft und des peripheren Gefäßwiderstandes zur Folge hat. Eine permanente katecholaminerge Stimulation führt zu einer Reduktion der kardialen  $\beta_1$ -Rezeptoren um bis zu 40%, nicht jedoch der  $\beta_2$ -Rezeptoren [30]. Auch direkte kardiotoxische Wirkungen werden diskutiert [78]. Bei herzinsuffizienten Patienten korrelieren die Katecholaminspiegel mit der Prognose. Erhöhte Spiegel gehen mit einer verminderten Lebenserwartung einher [19].

Als weiterer Kompensationsmechanismus fungiert das Renin-,Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS), welches sympathoadrenerg und über den verminderten renalen Blutfluss aktiviert wird. Durch Angiotensin II kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion und damit zu einer Nachlaststeigerung. Die Vorlast wird über die Aldosteron und ADH-Freisetzung und die daraus resultierende Salz- und Wasserretention erhöht. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Reninaktivität mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [1].

All diese Kompensationsmechanismen triggern sich gegenseitig und führen zu einem Circulus vitiosus, den es zu unterbrechen gilt.

## **I.5 Therapiemöglichkeiten der Herzinsuffizienz**

Die Therapiemöglichkeiten werden stufenweise eingesetzt und nach allgemeinen Therapiemaßnahmen, medikamentöser Therapie, mechanischen Unterstützungsmaßnahmen und chirurgischen Therapieformen eingeteilt.

### I.5.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen

Dazu gehören diätetische Veränderungen wie die Einschränkung der Salz- und Flüssigkeitszufuhr (1,5-2l/Tag), die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Nikotin, Alkohol und Übergewicht. Als weitere Maßnahme gilt regelmäßiges körperliches Training in Form von Ausdaueraktivitäten, mit Erreichen von 70-80% der maximalen Herzfrequenz [18]. Lediglich bei akuter Herzinsuffizienz und kardialer Dekompensation ist körperliche Schonung zu raten.

### I.5.2 Medikamentöse Therapie

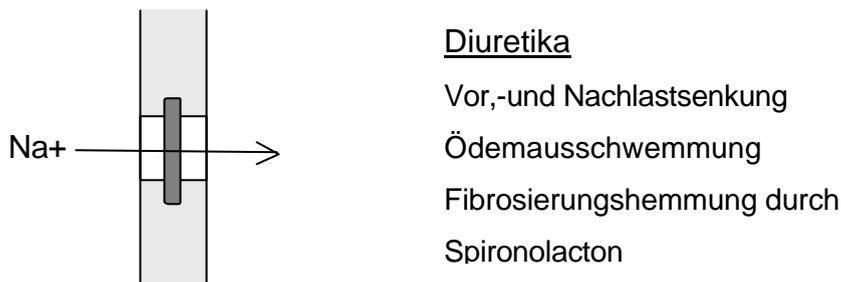
Die im Rahmen der Herzinsuffizienz momentan am häufigsten eingesetzten Medikamente sind Diuretika, Herzglykoside, ACE-Inhibitoren, [82], und zunehmend Therapieklassen wie  $\beta$ -Rezeptorantagonisten und  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten [72].

#### I.5.2.a Diuretika (Abb.3)

Diuretika gelten seit Jahren als Basistherapeutika in der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. Insbesondere Schleifendiuretika bewirken durch eine Abnahme des Extrazellulärvolumens, sowie durch verstärkte Natriurese eine Verminderung der kardialen Vorlast und somit eine Abnahme der Ventrikelvolumina und eine Zunahme der myokardialen Kontraktilität [4]. Durch die verringerte pulmonale Stauung kommt es zu einer Verbesserung der pulmonalen Compliance und des Gasaustausches.

Die reaktiv einsetzende Aktivierung des RAAS, der ADH-Freisetzung und des Sympathikus führen zumindest bei Schleifendiuretika zu einem geringen Wirkungsverlust [55].

Es kann zu Kaliumverlusten kommen, so dass eine Kombination mit kaliumsparenden Diuretika und/oder ACE-Inhibitoren angezeigt ist, um diese aufzufangen und der Aktivierung der neurohumoralen Mechanismen entgegenzuwirken [28].



**Abb. 3 Diuretika**

#### 1.5.2.b Herzglykoside / Digitalis (Abb.4)

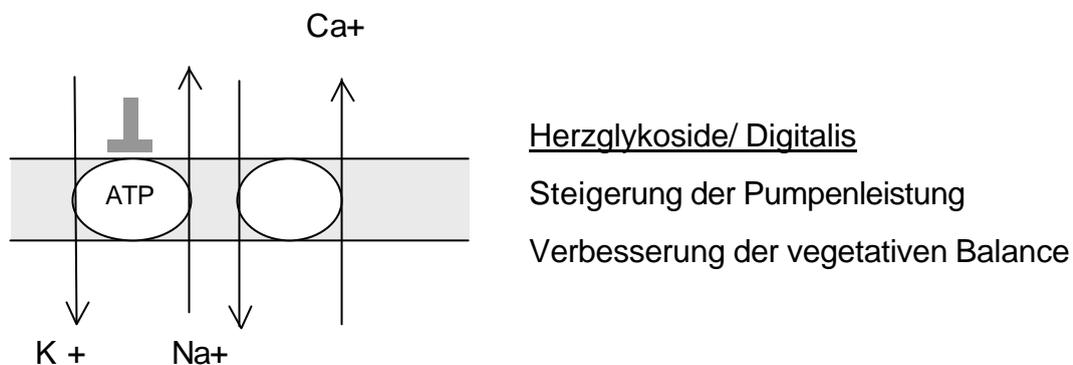
Digitalis wirkt über die Hemmung der Na/K-ATPase, was zu einem intrazellulären Ca-Ionen Anstieg führt. Da die Kontraktilität der Myofibrillen ein calciumabhängiger Prozess ist, erklärt sich die positiv inotrope Wirkung des Medikamentes hiermit. Des Weiteren hat Digitalis günstige Effekte durch seine negativ chronotrope und negativ dromotrope Wirkung. Als einziges positiv inotropes Medikament senkt es die Herzfrequenz [27].

Der Einsatz von Herzglykosiden in der Therapie der Herzinsuffizienz wird seit Jahren auf Grund verschiedener Studien kontrovers diskutiert. Einige Studien haben gezeigt, dass Herzglykoside im NYHA Stadium I einen geringen oder gar keinen Einfluß auf die Herzinsuffizienz haben, beziehungsweise keine Prognoseverbesserung bezüglich Mortalität aufweisen [35][79].

Die RADIANCE und die PROVED-Studie haben jedoch ergeben, dass durch Herzglykoside eine deutliche Reduktion der Symptomatik und dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann [89][67].

Die derzeitige Indikation zum Einsatz von Herzglykosiden besteht daher bei Vorhofflimmern und allen Stadien symptomatischen Herzversagens unabhängig, ob eine linksventrikuläre Dysfunktion ursächlich ist [47].

Ausserdem scheint, nach einer Studie von Khand et al., die Kombination von Herzglykosiden und  $\beta$ -Rezeptorantagonisten einer Monotherapie mit den Einzelsubstanzen überlegen zu sein [48].



**Abb. 4 Herzglykoside/ Digitalis**

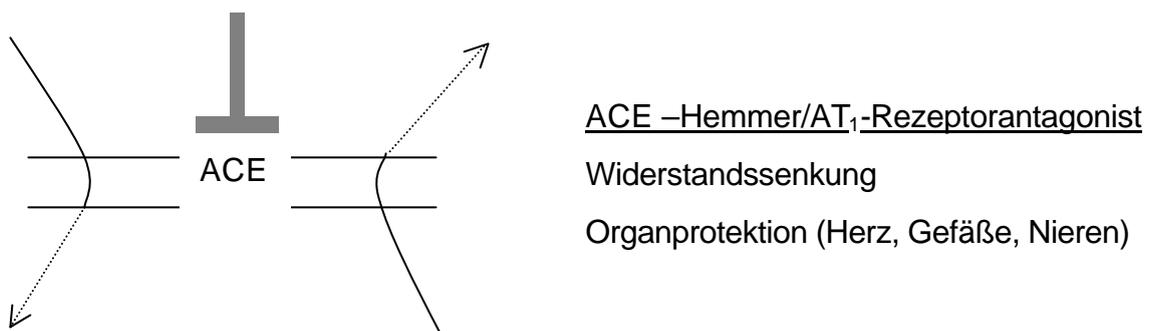
#### 1.5.2.c ACE-Inhibitoren (Abb.5)

ACE-Inhibitoren sind bei allen Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz auf Grund einer systolischen Myokarddysfunktion Mittel der ersten Wahl. Auch bei Patienten deren Herzinsuffizienz nicht mit einer Flüssigkeitsüberlastung einhergeht, sollten sie eingesetzt werden. ACE-Inhibitoren führen durch eine Blockade des RAAS-Systems zu einer verminderten Bildung von Angiotensin II, und somit zu einer Abnahme der sympathischen Stimulation, der Aldosteronbildung sowie zu einer Zunahme von körpereigenen Vasodilatoren wie Bradykinin und Prostaglandin [16]. Es resultiert eine Senkung der Vor,-und Nachlast, eine Reduk-

tion der Herzfrequenz, der Herzgröße, der interstitiellen Fibrose und des kardialen „remodelling“ [69].

Leider führt die Zunahme von Bradykinin in manchen Fällen zu einem Reizhusten, wodurch ein Therapiewechsel nötig werden kann und die Einsatzmöglichkeiten eingeschränkt sind.

Studien wie die SOLVD-Studie oder die CONSENSUS-Studie haben gezeigt, dass der Einsatz von ACE-Inhibitoren zur Basistherapie mit Diuretika und Herzglykosiden in einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer Reduktion der Letalität in den NYHA -Stadien II und III resultiert. Im NYHA-Stadium IV wird ebenfalls eine Verminderung der Letalität um 40% erreicht [82][77].



**Abb. 5 ACE-Inhibitor / AT<sub>1</sub>-Blocker**

#### 1.5.2.d AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (Abb.5)

Diese Medikamentenklasse versucht die ungünstigen Auswirkungen von Angiotensin II durch selektive Rezeptorblockade zu hemmen.

Angiotensin II ist das Effektorpeptid des RAAS und besitzt zwei verschiedene Rezeptortypen (AT<sub>1</sub> und AT<sub>2</sub>). AT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermitteln Effekte wie Vasokonstriktion und Proliferationsstimulation und werden selektiv gehemmt. Über AT<sub>2</sub>-Rezeptoren werden antiproliferative Effekte vermittelt. Eine Bradykinin,-und Prostaglandinakkumulation wie bei den ACE-Inhibitoren beschrieben, wird hierbei

nicht hervorgerufen. Bezüglich der Angiotensin II Hemmung ist diese Substanzklasse im Vergleich zu den ACE-Inhibitoren potenter, da nicht nur das durch ACE gebildete Angiotensin II gehemmt wird.

Klinischen Daten zur Herzinsuffizienz stammen aus den ELITE-I und II Studien. Während die ELITE I Studie einen Vorteil bezüglich Mortalität und Hospitalisationsrate für AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten zeigte, fand die ELITE II Studie keine signifikante Mortalitätsreduktion, dafür aber eine bessere Verträglichkeit.

Die VAL-HeFT Studie ergab ebenfalls keine Unterschiede in der Gesamtmortalität, jedoch eine Reduktion der Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienzverschlechterung. Beide Studien lassen jedoch einen Trend zu gesteigerter Mortalität dieser Substanzklasse in Kombination mit  $\beta$ -Rezeptorantagonisten erkennen, welcher noch näher untersucht werden muss [71][20]. In der RESOLVD Studie zeigte diese Substanzklasse in der Kombination mit ACE-Inhibitor, einen günstigen Effekt auf die linksventrikuläre Funktion [72].

#### 1.5.2.e $\beta$ -Rezeptorantagonisten (Abb.6)

$\beta$ -Rezeptorantagonisten sind seit langem in der Therapie der arteriellen Hypertonie, der Angina pectoris und der Herzrhythmusstörung etabliert. Erst 1975 wurden sie zum ersten Mal bei herzinsuffizienten Patienten eingesetzt [96][38][39].

Bis vor Kurzem galten  $\beta$ -Rezeptorantagonisten in der Therapie der Herzinsuffizienz auf Grund ihrer negativ inotropen Wirkung als kontraindiziert. Die erhöhten Adrenalinspiegel und konsekutiv verminderte Beta-Rezeptorzahl haben im Laufe der Zeit jedoch zu dem Schluß geführt, dass eine Hemmung im sympathoadrenergen System sinnvoll und prognoseverbessernd sein kann [15].  $\beta$ -Rezeptorantagonisten schirmen das Herz durch Blockade von  $\beta_1$  und auch  $\beta_2$ -Rezeptoren vor den Auswirkungen eines gesteigerten Sympatikotonus ab. Eine weitere Steigerung der Herzarbeit ist somit nicht möglich und der Sauerstoffverbrauch sinkt. Das Ausmaß der Blockierung ist vom Aktivierungsgrad des Sympatikotonus abhängig. Starke Aktivierung führt zu einer starken Hemmung und umgekehrt.

Insgesamt kommt es durch die Blockade am insuffizienten Herzen zu einer effektiveren Arbeitsleistung mit besserer Sauerstoffnutzung durch eine Verbesserung der Hämodynamik, Senkung der neuroendokrinen Überaktivität sowie durch direkte protektive Effekte auf die Herzmuskelzellen. In groß angelegten Studien wurden in den letzten Jahren viele Daten bezüglich positiver Effekte der  $\beta$ -Rezeptorantagonistherapie bei Herzinsuffizienz gesammelt.

Die CIBIS-Studie ergab eine Abnahme der Mortalität in einer Untergruppe mit DCM-Patienten [14], die Carvedilol-US-Studie zeigte eine Senkung des Mortalitätsrisikos um 65%, weshalb die Studie abgebrochen wurde [65] und die MERIT-HF Studie führte zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtsterblichkeit unter Langzeittherapie sowie zu einer verminderten Progressions,- und Hospitalisationsrate [61]. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde deutlich erhöht. Diese Ergebnisse waren bei allen Schweregraden und allen Ursachen der Herzinsuffizienz zu beobachten [65].

Die MDC-Studie zeigte schon 1993 eine Reduktion der primären Endpunkte Tod und Herztransplantation um 34%, bei herzinsuffizienten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [97].

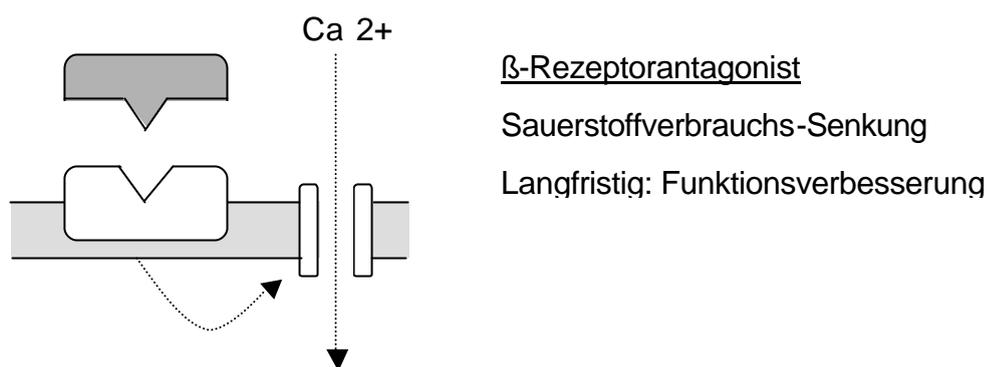


Abb. 6  $\beta$ -Rezeptorantagonist

## I.6 Die Studiensubstanz-Nebivolol

Bei Nebivolol handelt es sich um eine neuere therapeutische Klasse der  $\beta$ -Rezeptorantagonisten. Die Substanz besitzt zwei unabhängige Wirkungsmechanismen: Zum einen ist Nebivolol ein kompetitiver, hoch kardioselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorantagonist [42][92][87], zum anderen moduliert die Substanz mittels direkter Gefäßreaktion die Freisetzung von Stickoxiden(NO) [74][6]. Studien zeigen ausserdem eine antiproliferative Wirkung auf Endothelzellen und glatte Muskelzellen an Koronarien, sowie eine verringerte Endothelin-1 Freisetzung [8]. Diese Ergebnisse geben Nebivolol eine vielversprechendes Potential in der prä- und postinvasiven Therapie der KHK.

Nebivolol ist ein Racemat und besteht aus zwei Enantiomeren (SRRR(d) /RSSS(l)-Isomer) [42]. Der  $\beta_1$ -antagonisierende Effekt geht hauptsächlich von d-Nebivolol aus, wohingegen der gefässerweiternde Effekt überwiegend durch l-Nebivolol vermittelt wird. Die Kardioselektivität wurde zuerst an Meerschweinchen belegt [92] und später in mehreren Studien am Menschen nachgewiesen [33][59][60]. Es ließ sich keine  $\alpha$ -blockierende Wirkung oder Affinität zu dopaminergen, cholinergen, Histamin,-und Muskarinrezeptoren nachweisen [90]. Nebivolol hat keine membranstabilisierende Wirkung und keine partiell  $\beta_1$ -adrenerge Rezeptoraktivität.

Es besteht eine noch nicht vollständig geklärte Aktivität am  $\beta_2$ -Rezeptor und am 5HT-Rezeptor, worüber vermutlich die NO-Freisetzung/ Vasorelaxation vermittelt wird [43][3][10]. Die Herzfrequenz wird über Blockierung des  $\beta_1$ -Rezeptors gesenkt. Dadurch nimmt die Diastolendauer zu, und es kommt zu einer besseren subendothelialen Zirkulation und Sauerstoffzufuhr. Ferner senkt Nebivolol durch seine NO-modulierende Wirkung die Vor,-und Nachlast, was zu einem Anstieg des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens führt [21][22].

Diese Veränderungen wurden auch in Studien mit chronisch und akut herzinsuffizienten Patienten [23][98] belegt, wobei deutliche Verbesserungen der hämodynamischen Parameter nach Behandlung mit 5mg Nebivolol eintraten.

Alle Untersuchungen bezüglich der Eigenschaften von Nebivolol wurden gegen Placebo, mit der Substanz alleine, im Tier- oder Humanmodell und auch gegen andere gängige  $\beta$ -Rezeptorantagonisten durchgeführt, wobei Nebivolol meist gleichwertige oder signifikant bessere Ergebnisse erzielte.

Nebivolol ist hoch lipophil und hat eine Halbwertszeit von 22 Stunden. Seine maximalen Plasmaspiegel erreicht es nach 2-4 Stunden, die Plasmaeiweißbindung beträgt 98,1% bzw. 97,9%, die orale Bioverfügbarkeit beträgt durchschnittlich 12%. Die Elimination erfolgt zu 38% über die Nieren und zu 48% über die Faeces. Als Nebenwirkungen wurden am häufigsten Kopfschmerzen, Schwindelgefühle und Müdigkeit genannt. In 2% der Fälle wurden Übelkeit, Obstipation, Dyspnoe, Diarrhoen und Schlafstörungen angegeben. Die klassischen  $\beta$ -blockertypischen Nebenwirkungen wurden weniger als 1% benannt [93].

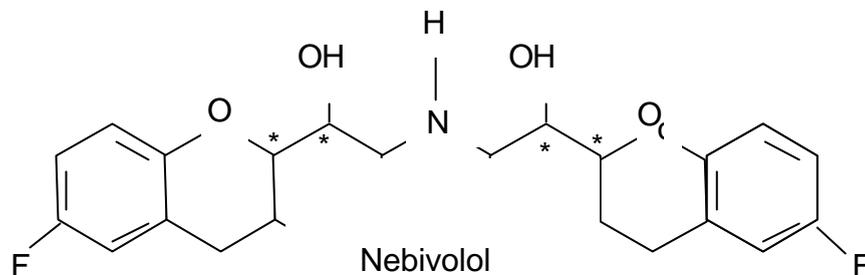


Abb. 7 Nebivolol Strukturformel

## **I.7 Fragestellung der vorliegenden Studie**

Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand von chronisch herzinsuffizienten Patienten, die Verträglichkeit von Nebivolol bei schneller Dosistitration zu untersuchen, sowie den Effekt auf invasive und nicht-invasive hämodynamische Parameter in Ruhe und unter Belastung. Weiterhin wurden Auswirkungen auf die Lebensqualität und auf die Nierenfunktion der Patienten untersucht.

## II. Studienentwurf und Methoden

### II.1 Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten aus dem stationären und ambulanten Patientengut der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen. Es wurden 12 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Alter von 39 bis 69 Jahren (53 +/-10,2 Jahre) eingeschlossen. Davon waren 9 Männer und 3 Frauen. Die Diagnose chronische Herzinsuffizienz wurde durch echokardiographisch oder invasiv ermittelte Auswurffraktion (EF) bzw. Verkürzungsfraktion (FS) bestätigt. Bezüglich der NYHA Klassifikation (NYHA-Stadien der New York Heart Association) wurden 11 Patienten dem NYHA Stadium III und 1 Patient dem NYHA Stadium II zugeordnet. Bei allen Patienten wurde die Basistherapie mit ACE-Inhibitor, Diuretikum und Herzglykosid beibehalten. Als Grunderkrankungen waren sowohl idiopathische, als auch ischämische Kardiomyopathien vorhanden. Die Begleiterkrankungen sind in Tabelle 1 ersichtlich.

<b><u>Begleiterkrankungen</u></b>	Nebivolol 6 Patienten	Placebo 6 Patienten
CMP	6	6
KHK	3	1
pAVK	0	1
Hypertonie	1	1
Diabetes mellitus	2	0
COPD	0	1
Hyperlipidämie	1	0
Hyperurikämie	3	0
Hypothyreose	0	2
Allergien	1	2

CMP = Cardiomyopathie  
KHK = Koronare Herzkrankheit  
pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit  
COPD = Chron.obstruktive Lungenerkrankung

Tab. 1 Begleiterkrankungen der Patienten

Pat. Nr.	Geschl. m/w	Alter J	KG kg	Größe cm	Medikation zusätzl. zu ACE/Diuret./Digit.	EF %	FS %	NYHA Klasse	RR syst mmHg	RR diast mmHg	Puls bpm
1	m	57	77	168	Phenprocumon/ L-Thyroxin	28	12	3	140	80	80
2	m	61	77	178	ASS/ Verapamil	13	6	3	130	80	84
3	m	39	59,5	166	Phenprocumon	31	15	3	110	50	108
4	m	47	80	184	Glimepirid	30	15	3	120	80	76
5	m	56	88	176	ASS	37	18	2	120	80	68
6	w	68	72	160	Phenprocumon/ Amitryptilinoxid	28	12	3	110	80	84
7	m	66	69,5	177	Phenprocumon/ Verapamil	35	17	3	100	60	64
8	m	55	72	170	ASS/ Diltiazem Theophyllin	39	19	3	140	100	68
9	m	60	68	172	Phenprocumon/ Allopurinol	39	18	3	130	80	86
10	w	47	77,6	155	Carbimazol	22	11	3	120	80	80
11	w	39	73	153	- / -	32	14	3	120	80	72
12	m	41	65,1	183	Allopurinol	28	13	3	120	80	68
17	m	55	75,5	173	Phenprocumon/ Allopurinol/ Simvastatin	39	20	3	110	70	64

EF = Auswurfraction

NYHA = New York Heart Association

KG = Körpergewicht

FS = Verkürzungsfraktion

RR = Blutdruck nach Riva-Rocci

**Tab. 2 Patientendaten zu Beginn der Studie**

Patient 7 wurde wegen mangelnder Compliance nach 15 Tagen von der Studie ausgeschlossen. Als Ersatz wurde Patient 17 aufgenommen

## II.2 Aufklärung und Einverständniserklärung

Alle Patienten wurden zu Beginn der Studie über Ziel und Zweck der klinischen Prüfung ausführlich schriftlich und mündlich aufgeklärt. Bei Teilnahmebereitschaft gaben die Patienten ihre schriftliche Einwilligung. Die Einwilligung konnte während der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen von den Probanden widerrufen werden. Die Patienten erhielten keinerlei Vergütung für ihre Teilnahme, lediglich ein Teil der Reisekosten wurde übernommen. Für alle Probanden wurde vor Studienbeginn eine zusätzliche Versicherung abgeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt.

## II.3 Studienkriterien

### II.3.1 Einschlusskriterien

- männliche und weibliche Patienten im Alter von 18-75 Jahren
- Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-III (kongestiv, ischämisch, nicht-ischämisch)
- eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bestätigt durch:
  - echokardiographisch gemessene Ejection Fraction (EF)  $\leq 40\%$  / Fraction Shortening (FS)  $\leq 25\%$  oder invasiv gemessene EF  $\leq 40\%$
  - Cardiac Index (CI)  $< 2,5\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  / Pulmonalarterieller Druck (PAPsys)  $\geq 25\text{mmHg}$  / Pulmonal kapillärer Wedge Druck (PCWP)  $\geq 15\text{mmHg}$  / Radiologisches Herz-Thorax Verhältnis  $> 0,55$  / mit Radionuklid gemessene Auswurfraction  $< 35\%$

### II.3.2 Ausschlusskriterien

- Myokardinfarkt oder Bypass-OP innerhalb 3 Monaten vor Studienbeginn
- Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, relevante Klappenvitien
- Bifaszikulärer Block, AV-Blockierung II. und III. Grades (ohne implantierten Schrittmacher)
- Herzfrequenz im Sitzen  $< 60/\text{min}$
- Therapie mit Amiodaron  $> 200\text{mg}/\text{d}$  oder mit Antiarrhythmika der Klasse I
- relevante Hypertonie (systolisch  $> 160\text{mmHg}$  / diastolisch  $> 110\text{mmHg}$ )
- relevante Hypotonie (systolisch  $< 85\text{mmHg}$  / diastolisch  $< 60\text{mmHg}$ )
- instabile Angina pectoris, angeborene Herzerkrankungen
- geplante Herztransplantation in den nächsten 2 Monaten
- symptomatische und anhaltende ventrikuläre Arrhythmien in den letzten 2 Monaten, die nicht mit Antiarrhythmika oder implantiertem Defibrillator behandelt sind
- Endstadium einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung
- Obligate Dialysebehandlung (z.B. bei terminaler Niereninsuffizienz)
- schlecht eingestellter Diabetes mellitus

- symptomatische chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (Asthma bronchiale, Emphysem, chronische Bronchitis), Glottisödem
- andere klinisch manifeste systemische Autoimmun-, oder endokrinologische Erkrankungen
- bekannte  $\beta$ -Rezeptorantagonisten Unverträglichkeit
- klinisch manifeste Leberinsuffizienz
- Gravidität oder Stillperiode

## **II.4 Studienaufbau**

### **II.4.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte klinische Prüfung (Phase II), welche in Zusammenarbeit mit der Firma Berlin-Chemie AG (Berlin, Deutschland) durchgeführt wurde. Die Verteilung des Placebos respektive des Verums an die Patienten wurde streng zufällig durch die Firma Berlin-Chemie vorgenommen. Die Studie hatte den Charakter einer Pilotstudie.

### **II.4.2 Studienablauf**

Die Studiendauer betrug 13 Wochen. Insgesamt fanden pro Patient 7 Untersuchungstermine statt. Die Patienten wurden anhand der Einschlusskriterien ausgesucht und auf ihre Bereitschaft zu einer Studienteilnahme angesprochen. Bei Einwilligung wurden alle Patienten an Visite 1 ausführlich körperlich untersucht, es wurde eine Serummultianalyse einschliesslich Urinstatus, ein Ekg, eine Spirometrie und ein Echokardiogramm durchgeführt sowie mittels vorhandener Krankenakten die Eignung zur Studienteilnahme nochmals überprüft. Die Basismedikation (Diuretikum, ACE-Inhibitor, Herzglykosid) wurde optimiert und jede Begleitmedikation so weit wie möglich reduziert. Zusätzliche  $\beta$ -Rezeptorantagonisten, sowie Angiotensin-II Antagonisten waren nicht erlaubt. Es folgte eine einwöchige Run-in Phase, in der alle Patienten ein Placebopräparat erhielten. Daran schloss sich eine 12 wöchige Behandlungsphase an, in der die Verumgruppe anfänglich 1 x 2,5 mg Nebivolol pro Tag erhielt und die andere Gruppe weiterhin einmal pro Tag

ein Placebopräparat. Die Nebivololdosis wurde bis maximal 5 mg pro Tag erhöht. Die Titration erfolgte bei guter Verträglichkeit und regelmässigen Blutdruck-, sowie Herzfrequenzkontrollen frühestens nach einer Woche. Die Patienten sollten ihre Medikamente jeden Morgen, zur gleichen Uhrzeit einnehmen. In Visite 2(V2) und 7(V7) wurden jeweils eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung, ein 24h-Sammelurin, ein Belastungs-Ekg, eine 24h-Blutdruckmessung, ein Ekg sowie eine Röntgen-Thorax Aufnahme durchgeführt. Reguläre klinische Untersuchungen wurden an Visite 3, 4, 5 und 6 durchgeführt. Um den subjektiven Eindruck der Patienten dokumentieren zu können, wurde ab Visite 2 ein SF-36 Quality of Life,-und ein Symptoms-Score Fragebogen ausgegeben, den die Patienten ausfüllen sollten.

Studienablauf	1 Woche	12 Wochen					
	Run-in Phase	Behandlungsphase					
Visiten	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Einverständniserklärung	x						
Krankengeschichte	x						
Lungenfunktionstest*	x						
Überprüfung der Auswahlkriterien	x	x					
Randomisierung		x					
<b>Medikation</b>							
Medikamentenausgabe-Kontrolle	x	x	x	x	x	x	
Kontrolle der zusätzl. Medikation	x	x	x	x	x	x	x
<b>Untersuchungen</b>							
2D-Echokardiographie*	x	x					x
24h-Blutdruckmessung*		x					x
Belstungs-EKG*		x					x
Röntgen Thorax*		x					x
Rechtsherzkatheter mit Belastung		x					x
Nuklearmed.							
Nierenfunktionsuntersuchung		x					x
24h- Sammelurin		x					x
Blutentnahme f. Hormonuntersuchungen*		x					x
<b>Routinekontrolle</b>							
Körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck/Pulsmessung	x	x	x	x	x	x	x
Routinelabor+ Urinstatus	x	x	x	x	x	x	x
Elektrokardiogramm (6-lead)*	x	x					x
Unerwünschte Wirkungen		x	x	x	x	x	x
SF-36 Fragebogen/Symptoms Score		x	x	x	x	x	x
<b>Woche</b>	-1	0	2	3	5	8	12
Die mit * gekennzeichneten Untersuchungen sind Gegenstand einer anderen Auswertung							

Tab. 3 Studienablauf

## **II.5 Untersuchungsparameter**

### **II.5.1 Dosistitration und Begleitmedikation**

### **II.5.2 Herzfrequenz,-und Blutdruckmessung in Ruhe**

- mittlere Herzfrequenz (HF)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (RR)

### **II.5.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung**

- Leistungsstufen in Watt
- Herzfrequenz (HF)
- Systolischer /Diastolischer/ Mittlerer arterieller Blutdruck (RR)
- pulmonalarterieller Druck (PAP)
- pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)
- Herzzeitvolumen (HZV)/ Cardiac Output (CO)
- Schlagvolumen (SV)
- Herzindex (CI)
- rechtsatrialer Druck (RA-Druck)
- systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

### **II.5.4 Unerwünschte Wirkungen**

### **II.5.5 Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36)/ Symptom–Scores**

- Mentale Komponente (MHC)
- Physische Komponente (PHC)
- SSC-Atemlosigkeit
- SSC-Müdigkeit
- SSC-Knöchelödeme

### II.5.6 Routinelabor

- Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Blutzucker, HbA1c, GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin, Albumin, Serumeiweiß, Quick, PTT, CRP
- Urinstatus: pH, Eiweiß, Glucose, Hämoglobin, Bilirubin

### II.5.7 Nierenfunktionsparameter und 24h-Sammelurin

- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Cockcroft und Gault Formel
- Harnstoffausscheidung/Tag, Proteinausscheidung/Tag, Elektrolytausscheidung/Tag

Die nuklearmedizinische Nierenfunktionsuntersuchung konnte aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden.

## **II.6 Gerätetechnik/ Methoden**

### II.6.1 Elektrokardiogramm

12-Standardableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson mit einem Mino-  
graf 740 System der Firma Siemens.

### II.6.2 Rechtsherzkatheter unter Belastung

Standardpunktion der Vena femoralis oder der Vena brachialis mit einem Seldinger 7-French Punktionssystem und Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilution und nach Fick über 4-lumigen Swan-Ganz Katheter und dazugehörigem Edwards COM 2 (Cardiac Output Computer) der Firma Baxter GmbH Deutschland. Druckwandlersystem Cat Core der Firma Siemens. Röntgentechnik Diagnost C 2 der Firma Philips. Ergometer Ergomed 840 L der Firma Siemens.

### II.6.3 Routinelabor

- Blutbild: Bayer H1 mit Standardreagenzien der Firma Bayer
- Klinische Chemie: Hitachi (Roche) 747 Automatic Analyzer von der Firma Roche mit Standardreagenzien der Firma Roche
- Gerinnung: Amelung CS-400 von der Vertriebsfirma Sigma mit Standardreagenzien der Firma Behring (Dade)
- Glucose: Vitros 250 Chemistry System von der Firma Otho-Clinical Diagnostic mit Standardreagenzien (Trockenchemie) der Firma Johnson & Johnson
- HbA1c: BioRad Diamat HPLC und den Standardreagenzien der Firma BioRad
- Urinstatus: Behring Rapimat II/T von der Firma Behring (Dade) und kommerzielle Behring Rapignost Total Screen L Teststreifen

### II.6.4 24h-Sammelurin

- Klinische Chemie: Hitachi 917 (Roche) und den Standardreagenzien der Firma Roche
- Albumin: Nephelometer Analyzer II (BNII) und den Standardreagenzien der Firma Behring (Dade)

### II.6.5 Herzfrequenz,-und Blutdruckmessung

- Palpatorische Messung an der Art. radialis über mind. 30 Sekunden.
- Auskultatorische Messung nach Riva-Rocci mittels eines Sphygmomanometers Praktikus II der Firma Bosch-Medipha, Deutschland. Die Messungen erfolgten jeweils dreimal, immer am gleichen Arm in gleicher Position.

## II.7 Verwendete Formeln

### II.7.1 Mittlerer arterieller Blutdruck

$$\frac{\text{systart.Druck} - \text{diastart.Druck}}{3} + \text{diastart.Druck}$$

### II.7.2 Cardiac Output/ Herzzeitvolumen

- nach Fick:  $\frac{VO_2}{AVDO_2}$       - mittels Thermodilution:  $\frac{V \times (T_B - T_I)}{A \times K}$

### II.7.3 Schlagvolumen

$$\frac{CO}{HF}$$

### II.7.4 Herzindex

$$\frac{CO}{KÖF (m^2)}$$

### II.7.5 Systemischer Widerstand

$$\frac{80 \times (\text{mittl.art.Druck} - \text{Druck}_{RA})}{CO}$$

## II.7.6 Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht}}{\text{Serumkreatinin}(\text{mg / dl}) \times \text{Faktor} \text{ ?/?$$

KÖF = Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)

HZV = Herzzeitvolumen (l/min)

V = Injektatvolumen (ml)

T<sub>I</sub> = Injektattemperatur (C°)

CO = Cardiac Output (Auswurfleistung)

K = Eichfaktor

VO<sub>2</sub> = venöse O<sub>2</sub>-Gehalt

AVDO<sub>2</sub> = arteriovenöse O<sub>2</sub>-Differenz

T<sub>B</sub> = Bluttemperatur (C°)

A = Fläche unter der

Thermodilutionskurve

Faktor = 72 für? und 85 für?

## II.7.7 Fragebogen (SF-36) und Symptom-Scores Auswertung

### II.7.7.a SF-36 Fragebogen

Der Fragebogen SF-36 erfasst 36 Fragen. Aus 35 davon werden 8 Scalen errechnet und auf das Intervall [0 bis 100] standardisiert.

Nach dieser statistischen Standardisierung, erfolgt eine z-Transformation anhand von Mittelwerten und Standardabweichungen aus den gleichen Scalen der US-Bevölkerung. Daraus entstehen zwei Summary Scores: Physical Health Component (PHC/physische Komponente) und Mental Health Component (MHC/mentale Komponente), welche so transformiert sind, dass sie in der US-Bevölkerung den Mittelwert 50 und die Standardabweichung 10 haben. Alle Scales sind positiv gerichtet, das heißt hohe Werte drücken eine Verbesserung (weniger Schmerz), niedrige Werte eine Verschlechterung aus. (standard SF-36 scoring algorithm, Medical Outcome Trust, 1991, 1994; Ware, Snow, Kosinski, et al., 1993).

### II.7.7.b Symptom-Scores

Bei jeder Visite wurden die Probanden gebeten, auf je einer definierten Strecke vom 10cm Länge für die Symptome Atemlosigkeit, Müdigkeit und geschwollene Knöchel ihr aktuelles Befinden mittels eines Kreuzes zu markieren. Die Entfernungen vom Streckenbeginn zum Kreuz wurden mit der Gesamtlänge der Strecke ins Verhältnis gesetzt. Daraus ergeben sich Werte zwischen 0 und 1 (Tab. 32-37), welche zur statistischen Auswertung kamen. Je kleiner der Scorewert, desto geringer die Bewertung des Symptoms.

## II.8 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Firma StatConsult, Schmidt&Brosz, Wanzleben, Deutschland durchgeführt.

Das vorliegende Datenmaterial wurde mittels der statistischen Maßzahlen Minimum, Maximum, arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und Median ausgewertet. Alle gemessenen Werte wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels robustem t-Test verglichen. Innerhalb der Behandlungsgruppen wurden Unterschiede mittels Paardifferenz- t- Test analysiert.

Für alle Testauswertungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p= 0,05$  festgelegt, so dass eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als signifikant anzusehen ist.

Außerdem wurde auf Grund des kleinen Stichprobenumfangs eine subjektive Einschätzung der Tendenzen zwischen und innerhalb der Behandlungsgruppen bezüglich der einzelnen Parameter vorgenommen.

### **III. Ergebnisse**

Primär sind Unterschiede zwischen Visite 2 (Baseline/V2) und Visite 7 (V7) angegeben, sowohl zwischen (\*) als auch innerhalb (\*\*) der Behandlungsgruppen. Wenn Verlaufsdaten vorhanden sind, werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Visiten und Visite 2 angegeben.

Es handelt sich bei allen angegebenen Werten, um Mittelwerte und ihre Standardabweichung.

#### **III.1 Dosistitration und Begleitmedikation**

Die Therapie wurde generell bei V2 (Baseline) mit 2,5mg Nebivolol/Placebo begonnen und mit einer Tagesdosis von 5mg Nebivolol/Placebo bei allen Probanden an V7 beendet.

In beiden Behandlungsgruppen konnte die Medikation bei jeweils vier Patienten planmäßig an V3 um 2,5mg auf die Maximaldosis erhöht werden. Bei jeweils zwei Patienten wurde die Dosiserhöhung auf Grund klinischer Gegebenheiten zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen.

In der Nebivololgruppe wurde die Tagesdosis bei Patient 2 auf Grund pectanginöser Symptome und Dyspnoe und bei Patient 12 auf Grund niedriger Herzfrequenzwerte erst in V5 auf 5mg gesteigert.

In der Placebogruppe wurde die Tagesdosis bei Patient 1 auf Grund pectanginöser Symptome und Dyspnoe erst in V5 und bei Patient 10 auf Grund von Nausea erst in V4 auf 5mg gesteigert.

<b>Dosistitration</b> Nebivolol	V2	V3	V4	V5	Grund
Pat. 4/8/9/17	2,5mg	5mg	/	/	normal
Pat. 2	2,5mg	/	/	5mg	HF und RR
Pat. 12	2,5mg	/	/	5mg	HF und RR
<b>Dosistitration</b> Placebo	V2	V3	V4	V5	Grund
Pat. 3/5/6/11	2,5mg	5mg	/	/	normal
Pat. 1	2,5mg	/	/	5mg	Dyspnoe, AP
Pat. 10	2,5mg	/	5mg	/	Nausea

RR= Blutdruck / HF= Herzfrequenz/ AP= Angina

**Tab. 4 Dosistitration der Studienmedikation beider Gruppen**

Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz besteht bei allen Patienten aus Diuretika, ACE-Inhibitor und Herzglykosid. Die Diuretikatherapie wurde in der Nebivololgruppe bei einem Patienten von Xipamid 10mg auf Torasemid 10mg umgestellt.

In der Placebogruppe wurde die Therapie bei drei Patienten verändert. Zweimal wurde von Xipamid 10mg auf Torasemid 10mg und einmal von Hydrochlorothiazid 12,5mg auf Torasemid 10mg umgestellt (Tab.5). In beiden Gruppen wurde diese Umstellung zur besseren Vergleichbarkeit durchgeführt.

<b>Diuretika</b> Nebivolol	V1/V7	Änderung	<b>Diuretika</b> Placebo	V1/V7	Änderung
Pat. 2	Xipamid 10	/	Pat. 1	Xipamid 10	/
Pat. 4	Xipamid 10	V5 auf Torasemid 10	Pat. 3	Xipamid 10	V6 auf Torasemid 10
Pat. 8	Torasemid 10	/	Pat. 5	Xipamid 10	V2 auf Torasemid 10
Pat. 9	Unat 10	/	Pat. 6	Hydrochloro- thiazid 12,5	V2 auf Torasemid 10
Pat.12	Furosemid 40 Xipamid 10	/	Pat.10	Furosemid 40	/
Pat.17	Unat 10	/	Pat.11	Xipamid 10	/

**Tab. 5 Dosisänderungen der Diuretika**

## III.2 Körperliche Untersuchung

### III.2.1 Körpergewicht

Das Körpergewicht aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel  $74 \pm 7,2$  kg. Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,43 kg zwischen V7 und V2 (Baseline), welche nicht signifikant ist.

Innerhalb der Placebogruppe ist eine mittlere Gewichtszunahme von 1,45 kg zwischen V2 (Baseline) und V7 zu verzeichnen, welche auf Grund geringerer Varianz signifikant ist. (\*\* $p=0,016$ ).

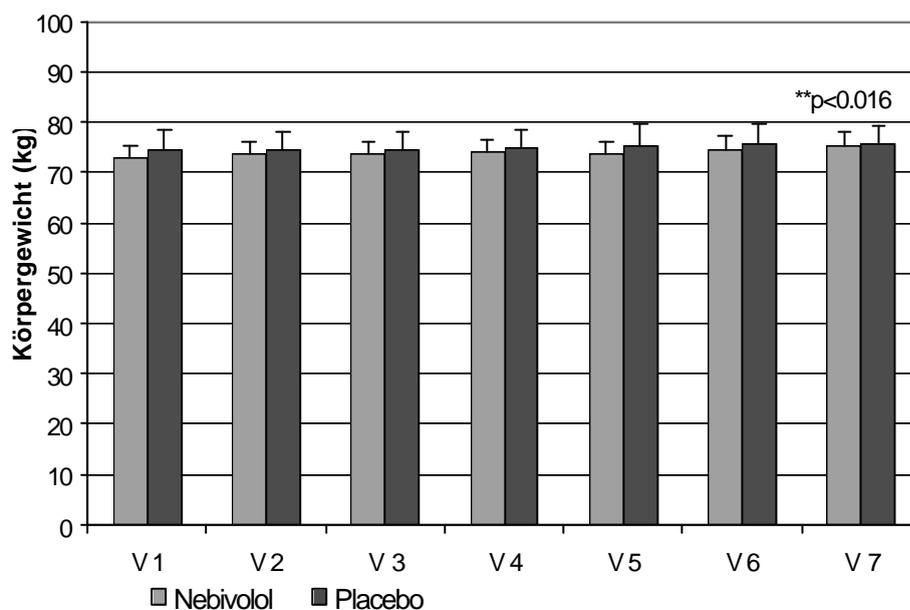


Abb. 8 Körpergewicht beider Gruppen in V1 bis V7 (MW $\pm$ SEM)

### III.2.2 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 78+/-11,9 Schläge pro Minute.

Im Vergleich mit V2 (Baseline) ergeben sich zwischen den Behandlungsgruppen ab V5 signifikante Unterschiede, welche in V5 13 Schläge pro Minute (\*p=0,048), in V6 15 Schläge pro Minute (p=0,073) und in V7 ebenfalls 13 Schläge pro Minute (\*p=0,048) betragen. Gemessen mit dem robusten t-Test (Welch).

In der Nebivololgruppe kommt es bereits in V3 zu einer mittleren Senkung um 9 Schläge pro Minute gegenüber V2 ohne Signifikanz. In V5 kommt es zu einer signifikanten mittleren Senkung um 12 Schläge pro Minute (\*\*p=0,044). In V7 beträgt die mittlere Abnahme nur 10 Schläge pro Minute und ist daher nicht signifikant (p=0,060).

Die Placebogruppe erreicht in V7 nur eine mittlere Senkung um 5 Schläge pro Minute gegenüber V2 (Baseline).

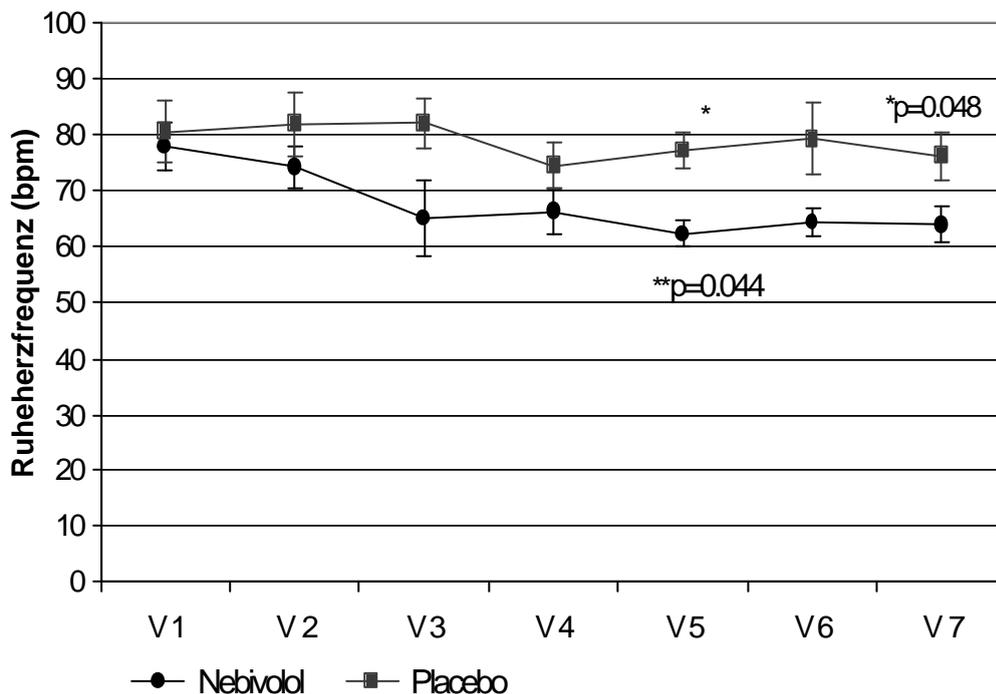


Abb. 9 Ruheherzfrequenzen beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM)

### III.2.3 Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 122+/- 10,5 mmHg.

Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Während beide Gruppen in V2 noch gleiche Ausgangswerte zeigen, liegen die Werte der Placebogruppe in V6 und V7 deutlich unter denen der Nebivololgruppe.

In der Nebivololgruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen V2 (Baseline) und V7.

Innerhalb der Placebogruppe ist zwischen V2 und V6 eine mittlere Abnahme um 8,3 mmHg zu verzeichnen, welche signifikant ist (\*\*p=0,030 / Abb.11). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zu V7.

### III.2.4 Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 78+/- 11,2 mmHg.

Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Innerhalb der Nebivololgruppe ist zwischen V2 und V3 eine signifikante mittlere Abnahme von 10 mmHg zu verzeichnen (\*\*p=0,018) und zwischen V2 und V5 von 10 mmHg (\*\*p=0,040). Zwischen V2 und V7 kommt es zu einer signifikanten Abnahme um 9 mmHg (p=0.058).

In der Placebogruppe gibt es keine nennenswerten Unterschiede, außer einer nicht signifikanten mittleren Zunahme um 5 mmHg in V7 im Vergleich zu V2.

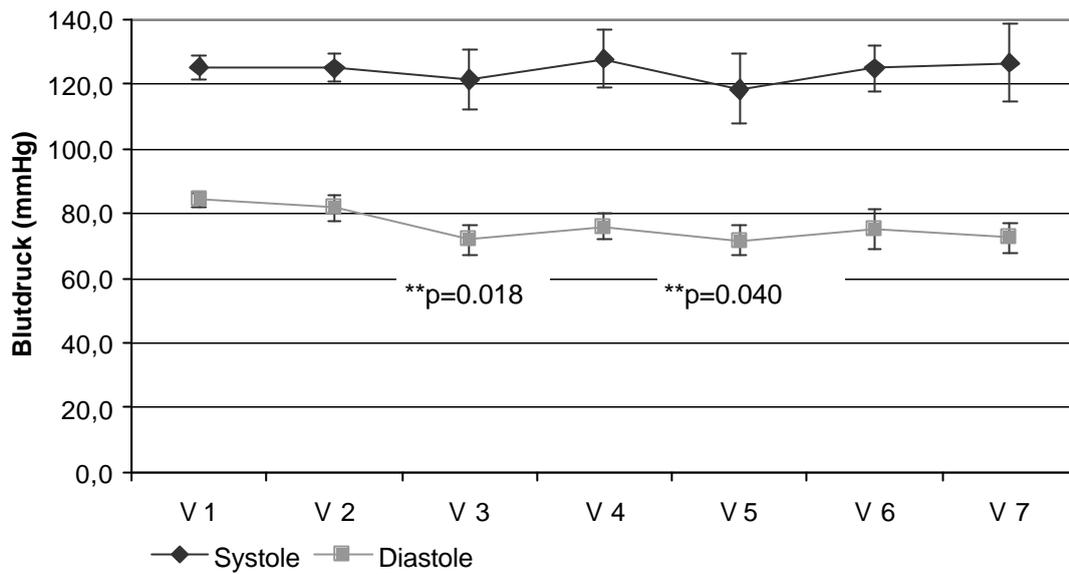


Abb. 10 Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Nebivololgruppe in V1 bis V7 (MW+/-SEM)

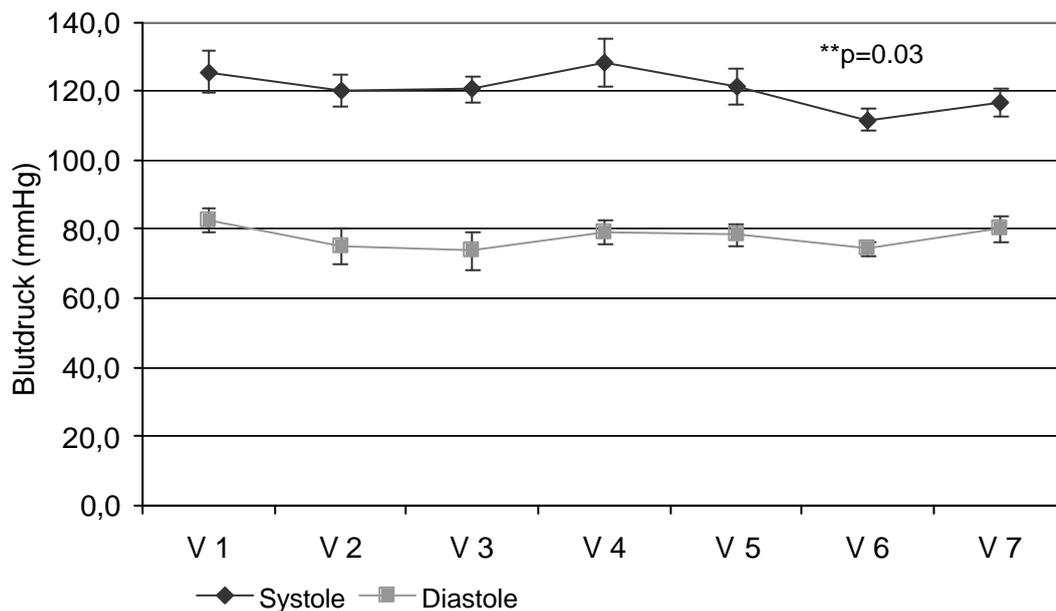


Abb. 11 Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Placebogruppe in V1 bis V7 (MW+/-SEM)

### III.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung

Durch das individuell unterschiedliche Belastungsniveau der Patienten, war kein einheitliches Belastungsprotokoll anwendbar. Ziel war es, eine individuelle symptom-limitierte Belastung durchzuführen. Einzelwerte, die gehäuft in den höheren Belastungsstufen auftreten und nicht repräsentativ für die Gruppen sind, werden im Tabellenanhang aufgeführt, in den graphischen Darstellungen jedoch aus Übersichtlichkeitsgründen nicht.

#### III.3.1 Leistungsstufen in Watt

Die Leistung der Gruppen unterscheiden sich bei Baseline(V2) um im Median eine Stufe. Der Median der Nebivololgruppe beträgt 75 Watt, der der Placebogruppe hingegen 50 Watt. In V7 beträgt der Leistungsunterschied zwischen den Gruppen im Median etwas mehr als eine Stufe. Hier kommt die Nebivololgruppe auf einen Median von 87,5 Watt und die Placebogruppe auf einen Median von 50 Watt.

In der Nebivololgruppe bleiben drei Patienten auf ihrer Belastungsstufe (50W, 75W, 100W), zwei Patienten verbessern sich von 75W auf 100W und ein Patient verschlechtert sich von 75W auf 50W.

In der Placebogruppe bleiben 3 Patienten auf ihrer Belastungsstufe (2x 50W, 75W), zwei Patienten verbessern sich von 25W auf 50W, sowie von 75W auf 100W und ein Patient verschlechtert sich von 50W auf 25W.

Maximale Leistung Rechtsherzkatheter (Watt)					
Nebivolol	V2	V7	Placebo	V2	V7
Pat. 2	50	50	Pat. 1	25	50
Pat. 4	75	100	Pat. 3	75	100
Pat. 8	75	50	Pat. 5	75	75
Pat. 9	75	75	Pat. 6	50	50
Pat.12	100	100	Pat.10	50	25
Pat.17	75	100	Pat.11	50	50
Median	75,0	87,5	Median	50,0	50,0

Bei Pat.4 und Pat.17 kam es in V2 bzw. in V7 ein Wattstufe höher zum Abbruch, weshalb keine Wertung erfolgt. (Mediane bleiben unverändert)

Tab. 6 Maximale Leistung beider Gruppen im Rechtsherzkatheter unter Belastung

### III.3.2 Herzfrequenz

Die Ruheherzfrequenz aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 73,4 $\pm$ 8,4 Schläge pro Minute.

Die Nebivololgruppe weist in V2 und V7 eine niedrigere Ausgangsfrequenz als die Placebogruppe auf. Zu signifikanten Ergebnissen zwischen den Gruppen kommt es in V2 bei einer Belastung von 25W, wobei die Nebivololgruppe eine im Mittel um 19 Schläge niedrigere Herzfrequenz aufweist (\* $p=0.039$ , robuster-t-Test). Die übrigen Belastungsstufen zeigen für die Nebivololgruppe im Mittel niedrigere Herzfrequenzen, jedoch ohne Signifikanz.

In V7 hingegen zeigen alle Belastungsstufen, ausgenommen die 75W Stufe, für die Nebivololgruppe eine signifikant niedrigere Herzfrequenz (\*Ruhe  $p=0.042$ /  
\*25W  $p=0.027$ / \*50W  $p=0.021$ / \*Ruhe  $p=0.030$ ).

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu zwei signifikanten Unterschieden. Die Herzfrequenz bei 50W Belastung liegt in V7 niedriger als in V2 ( $p=0.036$ ) und die Ruheherzfrequenz in V7 liegt nach Belastung höher als vor Belastung ( $p=0.009$ ).

In der Placebogruppe kommt es ebenfalls zu zwei signifikanten Unterschieden. Hierbei handelt es sich um die Ruheherzfrequenzen, welche in V2 und V7 nach Belastung höher sind als vor Belastung (V2  $p=0.035$ , V7  $p=0.0038$ ).

Insgesamt ist festzuhalten, dass beide Gruppen sowohl in V2 als auch in V7 nach Belastung höhere Herzfrequenzen aufweisen als vor Belastung (mit obengenannten Signifikanzen). Die Ruheherzfrequenzen der Nebivololgruppe jedoch bei V7 im Mittel niedriger liegen als bei V2, ohne signifikant zu werden. Die Placebogruppe zeigt keine nennenswerten Unterschiede zwischen V2 und V7.

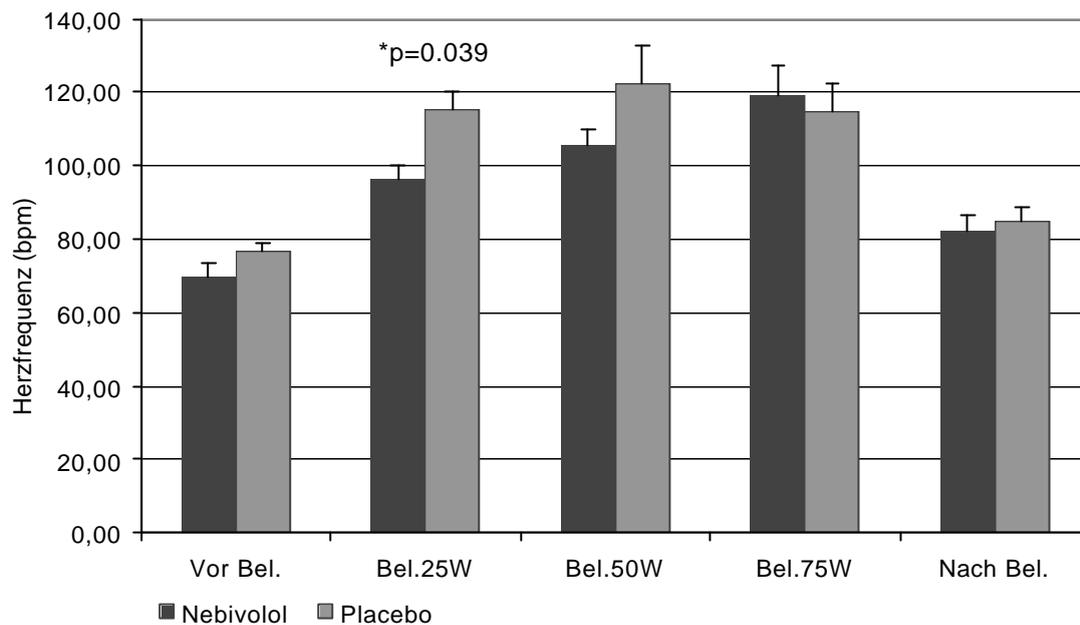


Abb. 12 Belastungsherzfrequenzen beider Gruppen in V2 (MW+/-SEM)

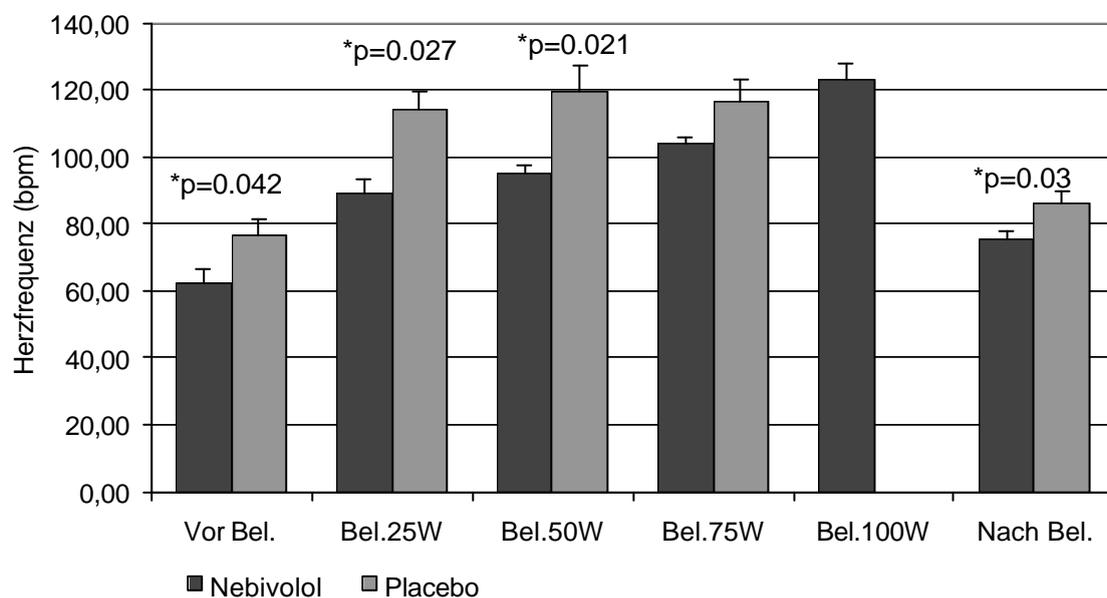


Abb. 13 Belastungsherzfrequenzen beider Gruppen in V7 (MW+/-SEM)

### III.3.3 Blutdruckwerte

#### III.3.3.a Systolischer Blutdruck

Der systolische Ruheblutdruck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 135,8 +/-17,8 mmHg.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In V2 weist die Nebivololgruppe im Mittel durchgehend niedrigere Blutdruckwerte auf als die Placebogruppe. In V7 kehrt sich dieses Verhältnis bis auf die Werte der 75 Wattstufe um.

Innerhalb der Nebivololgruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die Blutdruckwerte weisen in V7 über alle Belastungsstufen eine Zunahme von im Mittel 7,28 mmHg auf.

In der Placebogruppe gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, es kommt hier jedoch über alle Belastungsstufen zu einer Abnahme der Werte, die im Mittel 6,6 mmHg beträgt.

Beide Gruppen finden in V2 nach Belastung zu ihren Ruheblutdruckwerten zurück. In V7 liegt der Blutdruckwert der Nebivololgruppe circa 4 mmHg unterhalb, und der der Placebogruppe circa 3 mmHg oberhalb des Ruheblutdruckwertes.

#### III.3.3.b Diastolischer Blutdruck

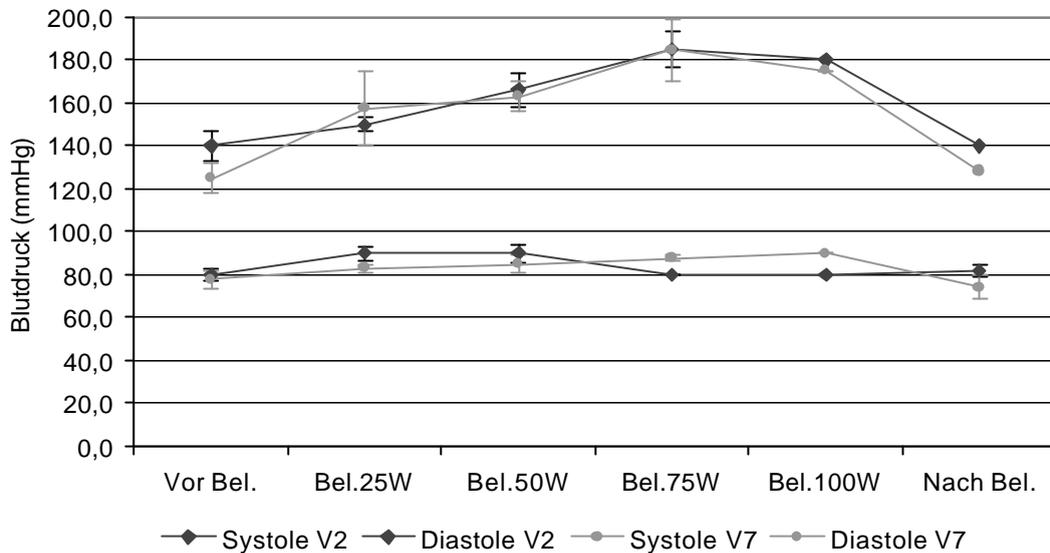
Der diastolische Ruheblutdruck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 80,8 +/-9,0 mmHg.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In V2 lassen sich keine eindeutigen Tendenzen zwischen beiden Gruppen aufzeigen. In V7 geht die Tendenz in Richtung höhere Werte in der Nebivololgruppe ähnlich den systolischen Werten.

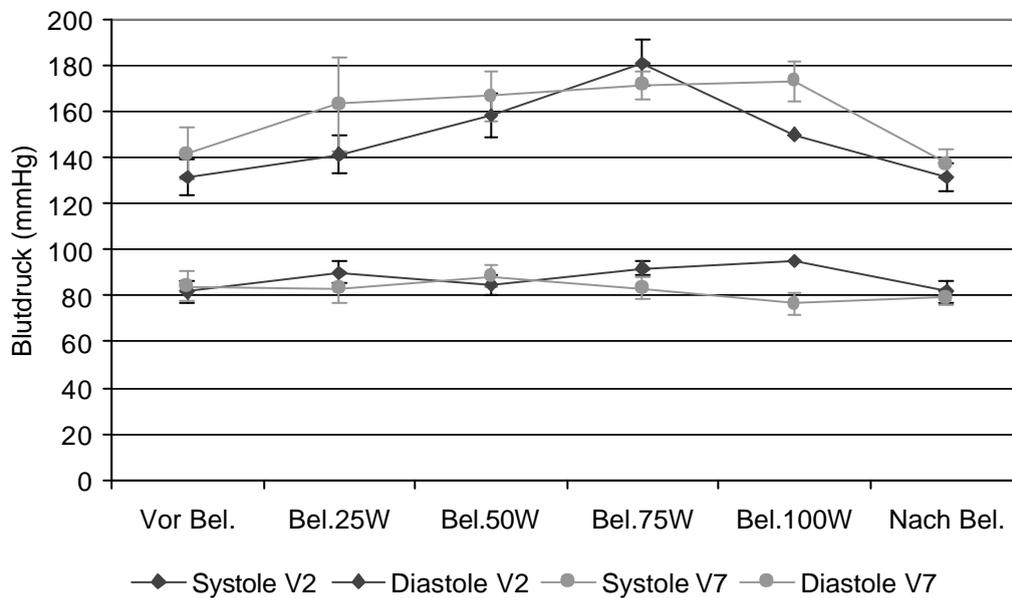
Innerhalb der Nebivololgruppe kann man zwischen V2 und V7 über alle Belastungsstufen im Mittel eine Abnahme um 12,1 mmHg feststellen.

In der Placebogruppe führt dieser Vergleich zu einer Abnahme der Werte um im Mittel 12,3 mmHg. Diastolisch findet die Nebivololgruppe in V2 zu ihrem Ruheblutdruck zurück und die Placebogruppe weist einen Anstieg um 1,7 mmHg auf. In V7 weisen beide Gruppen nach Belastung eine geringe Abnahme im Vergleich zum

Ruheblutdruck auf. Die Nebivololgruppe sinkt um 5 mmHg, die Placebogruppe um 3,5 mmHg.



**Abb. 14 Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**



**Abb. 15 Systolische und diastolische Blutdruckwerte der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**

### III.3.3.c Mittlerer Blutdruck

Der mittlere Blutdruck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 99,1+/-14,0 mmHg.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In V2 liegen die Werte der Nebivololgruppe bis auf die 75W Belastungsstufe unterhalb der Placebogruppe und in V7 kehrt sich dieses Verhältnis um.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zwischen V2 und V7 über alle Belastungsstufen zu einer mittleren Zunahme von 4,4 mmHg ohne Signifikanz.

In der Placebogruppe kommt es ebenfalls ohne Signifikanz zu einer mittleren Abnahme der Blutdruckwerte von 24,7 mmHg zwischen V2 und V7.

Bezüglich der Ruheblutdruckwerte nach Belastung findet in V2 die Nebivololgruppe und in V7 die Placebogruppe zu ihrem Ausgangswert zurück.

### III.3.4 Pulmonalarterieller Druck (PA-Druck)

#### III.3.4.a Systolischer pulmonalarterieller Druck

Der systolische PA-Druck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 27+/-6,8 mmHg.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Nebivololgruppe weist in V2 in allen Belastungsstufen ausgenommen die 75 Wattstufe niedrigere Druckwerte im Vergleich zur Placebogruppe auf. In V7 kehrt sich dieses Verhältnis wieder um.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zwischen V2 und V7 zu einem Anstieg der Druckwerte in allen Belastungsstufen.

In der Placebogruppe kommt es zwischen V2 und V7 in den Ruhephasen vor und nach Belastung zu einer Abnahme, unter Belastung jedoch eher zu einer Zunahme der Druckwerte. In beiden Gruppen sind die Differenzen nicht signifikant. (siehe Abb.16)

#### III.3.4.b Diastolischer pulmonalarterieller Druck

Der diastolische PA-Druck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 12±10,4 mmHg.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Auch hier zeigt die Nebivololgruppe in V2 niedrigere Werte als die Placebogruppe. In V7 zeigt die Nebivololgruppe wieder ein umgekehrtes Verhalten, mit Ausnahme der höheren Belastungsstufen in denen ein Ungleichgewicht in der Werteanzahl besteht.

Innerhalb der Gruppen kommt es zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden. Zwischen V2 und V7 kommt es in der Nebivololgruppe jedoch zu einer Zunahme des diastolischen PA-Druckes, wohingegen es in der Placebogruppe zu einer Abnahme kommt. (siehe Abb.17)

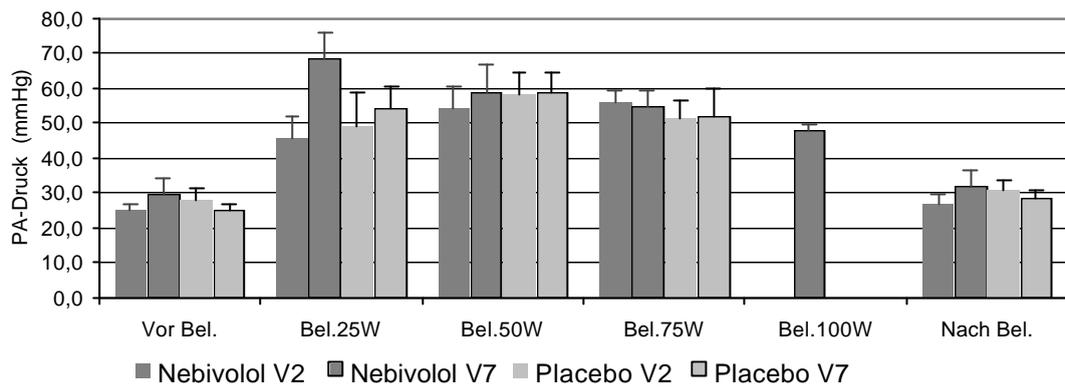
#### III.3.4.c Mittlerer pulmonalarterieller Druck

Der mittlere PA-Druck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 17±8,1 mmHg.

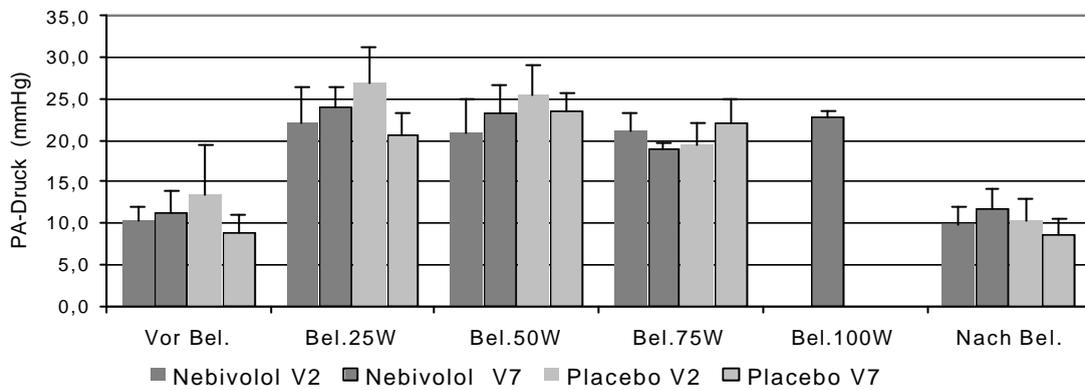
Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Erwartungsgemäß liegen die Druckwerte der Nebivololgruppe in V2 niedriger als die der Placebogruppe und auch hier kehrt sich dieses Verhältniss in V7 um. Eine Ausnahme bilden wieder die Werte in der 75 Watt Belastungsstufe.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es bei 75 Watt in V7 zu einer signifikanten Zunahme des PA- Druckes im Vergleich zu V2 (\*\*p=0.049). Die übrigen Belastungsstufen zeigen ebenfalls eine Zunahme in V7, ohne signifikant zu werden.

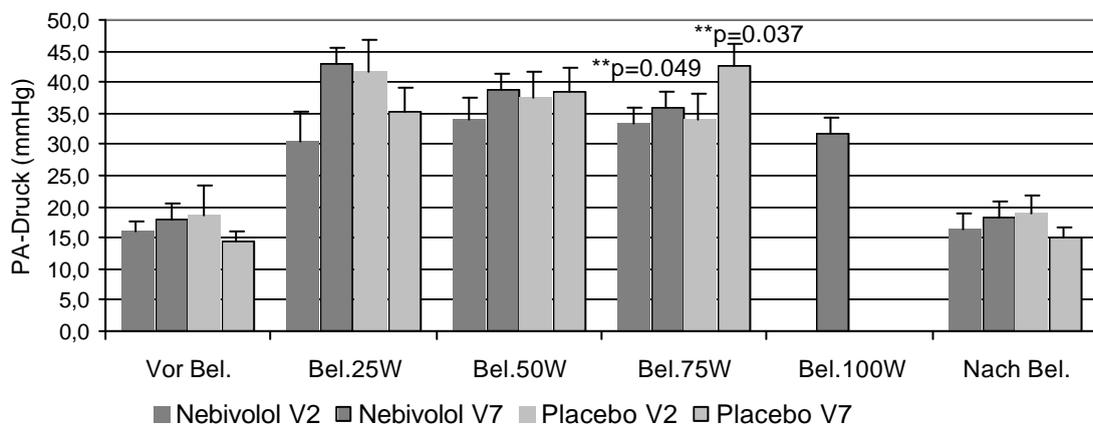
In der Placebogruppe kommt es in Ruhe und auf niedrigem Belastungsniveau zu einer Abnahme des PA-Druckes in V7. Höhere Belastungsstufen zeigen in V7 jedoch eine Zunahme des PA-Druckes. Bei 75 Watt wird diese Zunahme signifikant (\*\*p=0.037). (siehe Abb.18)



**Abb. 16 Systolische PA-Druckwerte beider Gruppen in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**



**Abb. 17 Diastolische PA-Druckwerte beider Gruppen in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**



**Abb. 18 Mittlere PA-Druckwerte beider Gruppen in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**

### III.3.5 Pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCW-Druck)

Der PCW-Druck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel  $9,2 \pm 5,4$  mmHg. Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. In V2 liegen die Druckwerte der Nebivololgruppe in Ruhe leicht über denen der Placebogruppe und unter Belastung deutlich darunter. In V7 liegen die Druckwerte der Nebivololgruppe in Ruhe ebenfalls über denen der Placebogruppe, die Differenzen sind ausgeprägter als in V2.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu keinen signifikanten Ergebnissen. Im Vergleich zwischen V2 und V7 lassen sich keine klaren Tendenzen erkennen.

In der Placebogruppe hingegen kommt es zu einem Abfall der Druckwerte in V7 mit Ausnahme der 75 Watt Stufe.

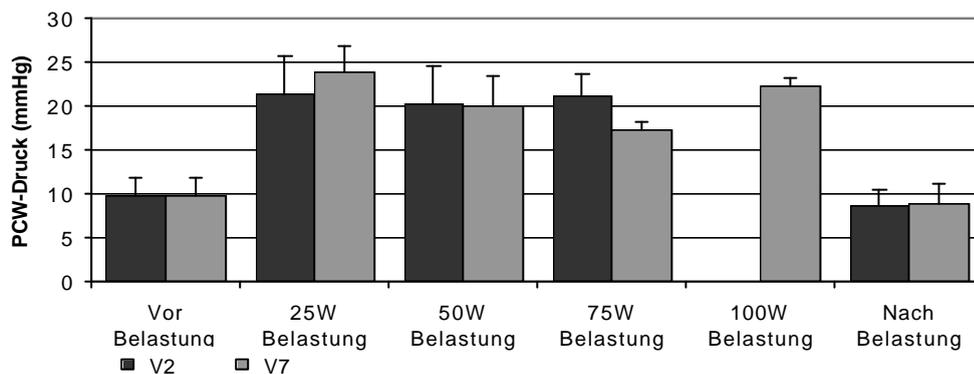


Abb. 19 PCW-Druck der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW $\pm$ -SEM)

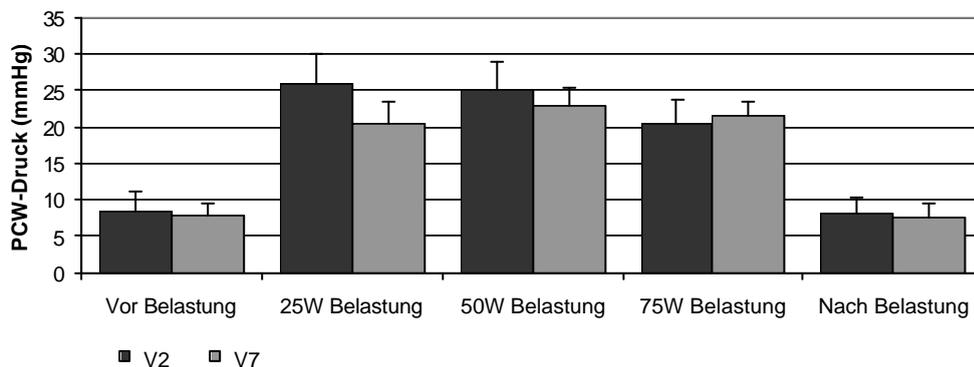


Abb. 20 PCW-Druck der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW $\pm$ -SEM)

### III.3.6 Cardiac Output (CO)

Der Cardiac Output aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel  $4,7 \pm 0,8$  l/min.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. In V2 und V7 liegen die Werte der Nebivololgruppe mit Ausnahme des Cardiac Output nach Belastung und der 75 Wattstufe bei V7 niedriger als in der Placebogruppe.

Innerhalb der Nebivololgruppe ist der Cardiac Output in V2 nach Belastung signifikant höher als vor Belastung (\*\* $p=0.033$ ). Die übrigen Werte zeigen in allen Belastungsstufen, mit Ausnahme der 50 Wattstufe, in V7 einen Anstieg des Cardiac Output.

In der Placebogruppe ist der Cardiac Output in V2 und V7 nach Belastung signifikant höher als vor Belastung (\*\*V2  $p=0.030$ / \*\*V7 $p=0.008$ ). Die übrigen Werte lassen keine klare Tendenz erkennen.

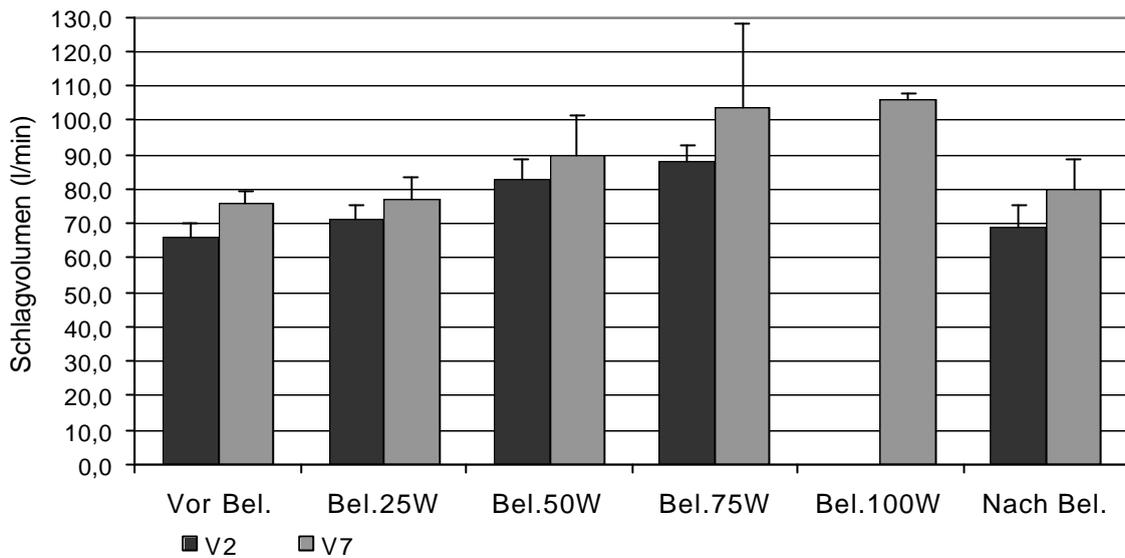
### III.3.7 Schlagvolumen (SV)

Das Schlagvolumen aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel  $63,6 \pm 11,4$  l/min.

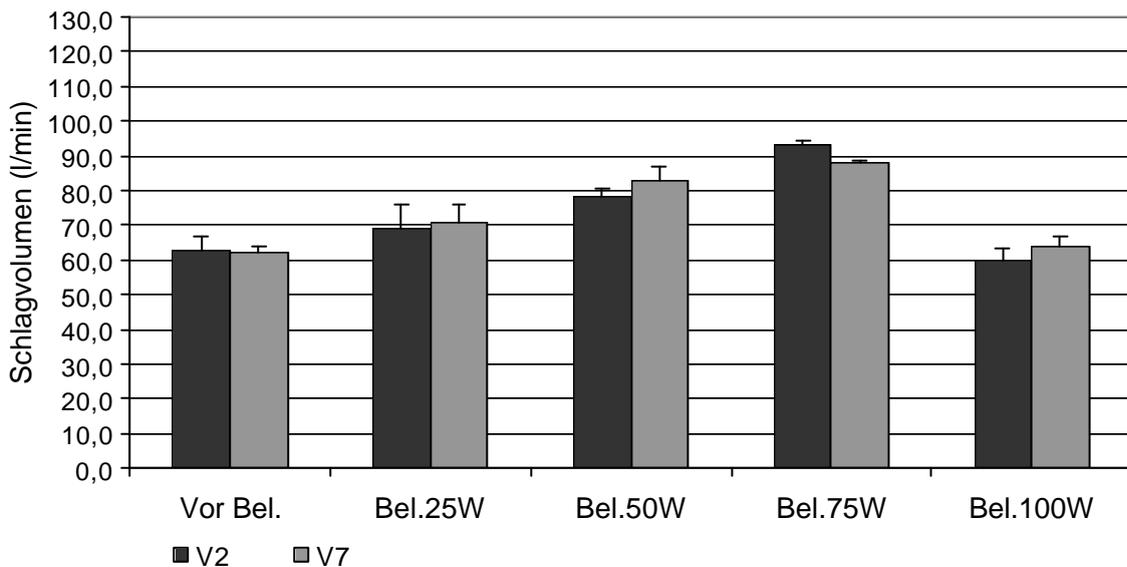
Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Während beide Gruppen in V2 noch Werte auf ähnlichem Niveau haben, zeigt sich in V7 bei der Nebivololgruppe ein deutlich höheres Schlagvolumen als in der Placebogruppe. Innerhalb der Gruppen ergeben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Nebivololgruppe zeigt einen deutlichen Anstieg des SV in allen Belastungsstufen zwischen V2 und V7.

Die Placebogruppe zeigt nur einen leichten Anstieg des SV. In Ruhe vor und bei maximaler Belastung ergibt sich sogar ein leichter Abfall des SV im Vergleich zu V2.



**Abb. 21 Schlagvolumen der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**



**Abb. 22 Schlagvolumen der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW+/-SEM)**

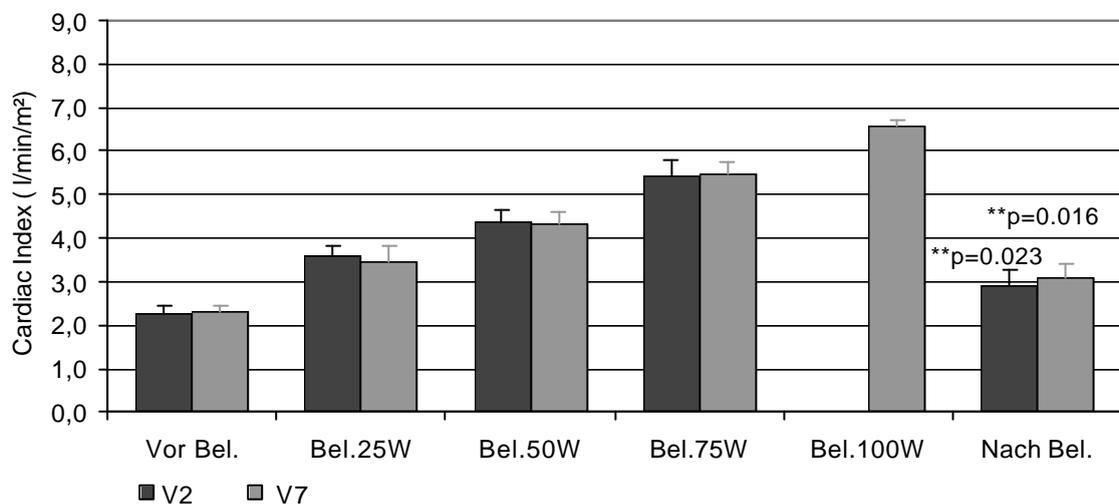
### III.3.8 Cardiac Index (CI)

Der Cardiac Index aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel  $2,5 \pm 0,4$  l/min/m<sup>2</sup>. Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Während in V2 keine klaren Tendenzen bezüglich der Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen sind, liegt der

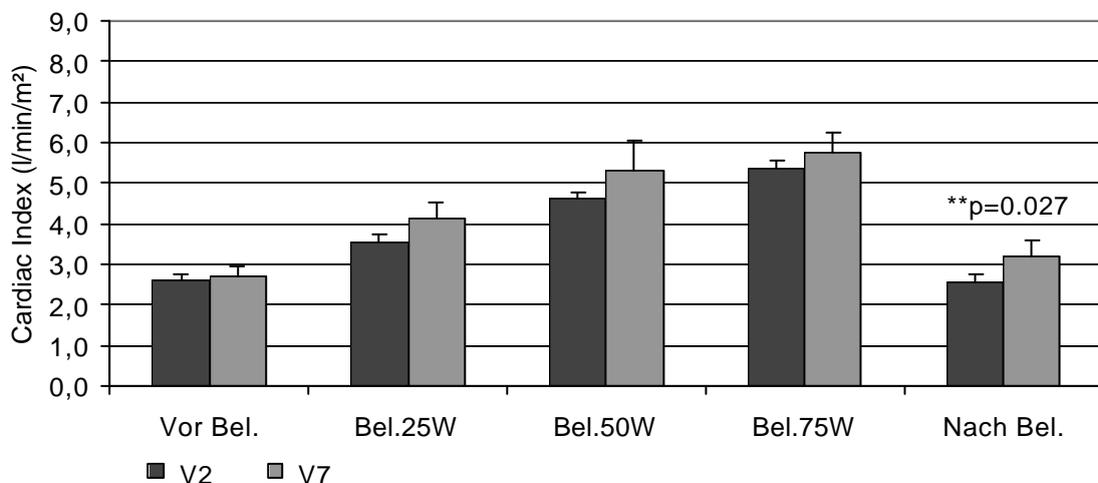
Cardiac Index der Nebivololgruppe in V7 in allen Belastungsstufen unter dem der Placebogruppe, bleibt in sich jedoch auf gleichem Niveau.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es in V2 und V7 zu signifikanten Anstiegen des Cardiac Index nach Belastung im Vergleich zum Ausgangswert (\*\*V2  $p=0.023$ / \*\*V7  $p=0.016$ ).

In der Placebogruppe zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Cardiac Index nach Belastung im Vergleich zum Ausgangswert nur in V7 (\*\* $p=0.027$ ). Ohne signifikant zu sein zeigen alle Belastungsstufen der Placebogruppe einen Anstieg des Cardiac Index in V7.



**Abb. 23 Cardiac Index der Nebivololgruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW $\pm$ SEM)**



**Abb. 24 Cardiac Index der Placebogruppe in V2 und V7 unter Belastung (MW $\pm$ SEM)**

### III.3.9 Rechtsatrialer Druck (RA-Druck)

Der RA-Druck aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 4,3+/-4,0 mmHg. Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. In V2 haben beide Gruppe denselben Ausgangswert. In V7 kommt es in der Placebogruppe zu einem deutlichen Anstieg des RA-Druckes im Vergleich zur Nebivololgruppe, es kommt aber auf Grund der großen Streuung nicht zu einer Signifikanz.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es in V7 zu einem nicht signifikanten Abfall des RA-Druckes.

In der Placebogruppe hingegen kommt es in V7 zu einem deutlichen, wenn auch auf Grund der Streuung nicht signifikanten Anstieg des RA-Druckes.

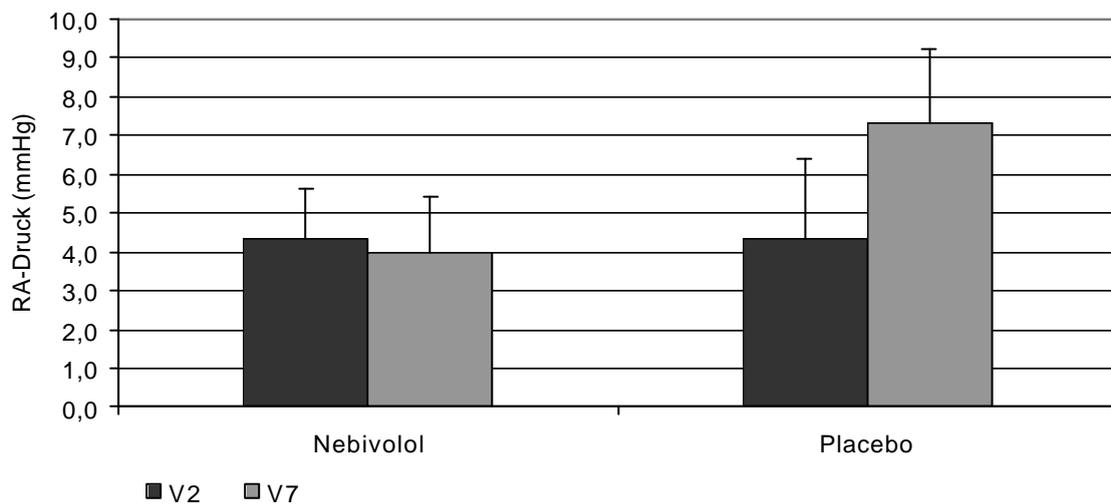


Abb. 25 RA-Druck beider Gruppen in V2 und V7 nach Belastung (MW+/-SEM)

### III.3.10 Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR)

Der SVR aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 1488,2+/-402,4 dynes x sec x cm<sup>-5</sup>.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. In V2 und V7 liegt der SVR der Placebogruppe deutlich höher als in der Nebivololgruppe, wobei der Unterschied in V2 größer ist.

Innerhalb der beiden Gruppen kommt es zu keinen signifikanten Unterschieden. Beide Gruppen weisen in V7 einen Abfall des peripheren Widerstandes auf. Die Nebivololgruppe zeigt jedoch im Vergleich zur Placebogruppe einen deutlich weniger ausgeprägten Abfall.

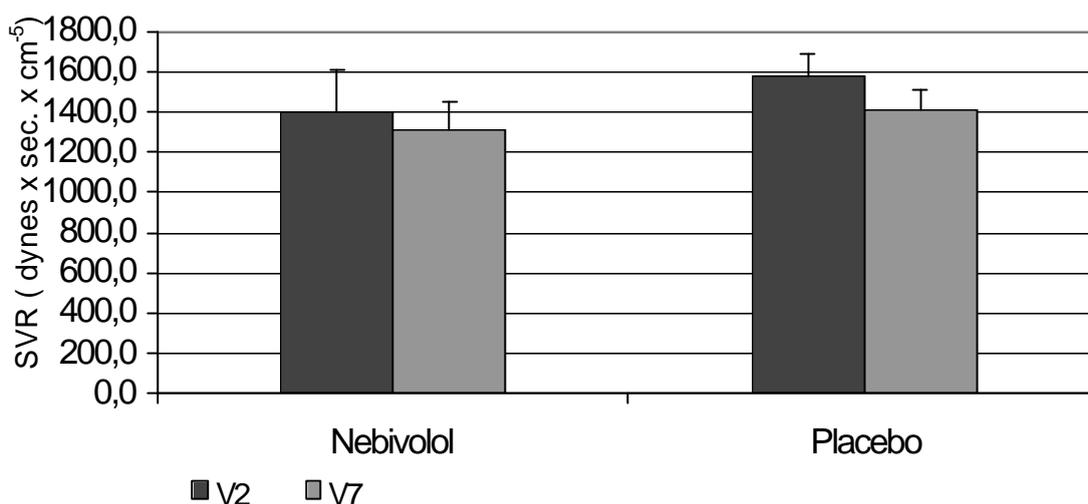


Abb. 26 Systemischer vaskulärer Widerstand beider Gruppen in V2 und V7 nach Belastung (MW+/-SEM)

### III.4 Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen

Es werden insgesamt 72 unerwünschte Ereignisse verzeichnet, wovon 38 auf die Nebivololgruppe und 34 auf die Placebogruppe entfallen. In den Visiten 3 bis 6 ergeben sich zwischen den Gruppen keine nennenswerten Unterschiede in der Anzahl der verzeichneten Ereignisse. In der Visite 2 entfallen von 5 Ereignissen 4 auf die Placebogruppe. In Visite 7 entfallen alle 7 Ereignisse auf die Nebivololgruppe. Faßt man die Ereignisse in Kategorien zusammen, so zeigt sich, dass Kopfschmerzen, Müdigkeit und Mundtrockenheit in beiden Behandlungsgruppen mit gleicher Häufigkeit vorkommen.

Kribbeln, subjektiv berichtete Herzrhythmusstörungen, verstopfte Nase und Zittern werden nur in der Nebivololgruppe berichtet, wohingegen Herzschmerzen und Schlafstörungen ausschließlich für die Placebogruppe verzeichnet wurden.

Schwindel und Juckreiz werden vermehrt in der Placebogruppe genannt. Sehstörungen, pectanginöse Symptomatik und Dyspnoe kommen häufiger in der Nebivololgruppe vor.

<b>Unerwünschte Wirkung</b>	<b>Gruppen</b>	<b>V2</b>	<b>V3</b>	<b>V4</b>	<b>V5</b>	<b>V6</b>	<b>V7</b>	<b>Gesamt</b>
AP+Dyspnoe	Nebivolol		2	1	2	1	1	7
	Placebo	1	1	1				3
Herzschmerz	Nebivolol							0
	Placebo		1			2		3
Rhythmusstörung	Nebivolol	1	1	1				3
	Placebo							0
Kribbeln	Nebivolol				2	2	1	5
	Placebo							0
Sehstörung	Nebivolol		1			1		2
	Placebo				1			1
Schwindel	Nebivolol		1		2	1		4
	Placebo	1	3	3		1		8
Mundtrocken	Nebivolol					1		1
	Placebo		1					1
Nase verstopft	Nebivolol		1			1	1	3
	Placebo							0
Schlafstörung	Nebivolol							0
	Placebo		1			3		4
Gelenkschmerz	Nebivolol			1		1		2
	Placebo	1						1
Müdigkeit	Nebivolol					1	1	2
	Placebo				1	1		2
Juckreiz	Nebivolol					1		1
	Placebo				2	1		3
Zittern	Nebivolol				1			1
	Placebo							0
Ödeme	Nebivolol						1	1
	Placebo		1		1			2
Kopfschmerz	Nebivolol		1				1	2
	Placebo				1	1		2
Andere	Nebivolol		1		1	1	1	4
	Placebo	1	1		1	1		4
Nebivolol		1	8	3	8	11	7	38
Placebo		4	9	4	7	10	0	34
Gesamt		5	17	7	15	21	7	72
Visite		<b>V2</b>	<b>V3</b>	<b>V4</b>	<b>V5</b>	<b>V6</b>	<b>V7</b>	<b>gesamt</b>

Dosissteigerung in beiden Gruppen für je 4 Pat. in Visit 3

Dosissteigerung in Nebivololgruppe für 2 Pat. in Visit 5

Dosissteigerung in Placebogruppe für je 1 Pat. in Visit 4 und Visit 5

**Tab. 7 Unerwünschte Ereignisse / Nebenwirkungen aller Patienten in V2 bis V7**

### III.5 Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36 und Symptom-Scores)

#### III.5.1 Quality of Life Questionnaire SF-36/ Summary Scores

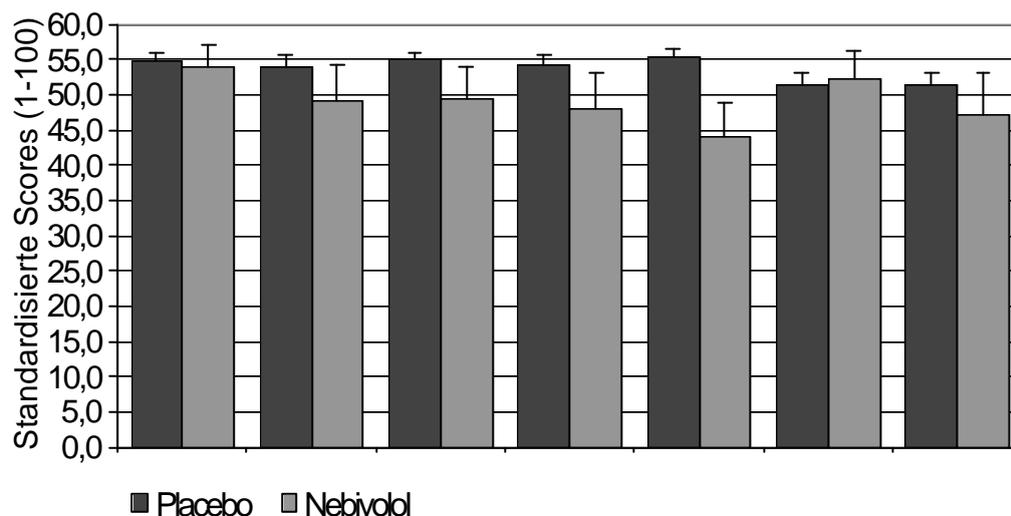
##### III.5.1.a Mental Health Component (MHC)

Die MCH aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 51,6+/-8,8.

Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Nebivololgruppe zeigt außer in V6 durchgehend niedrigere Werte als die Placebogruppe.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es bis V7 zu einer Abnahme der Werte ohne Signifikanz.

In der Placebogruppe bleiben die Werte bis V5 auf gleichem Niveau und zeigen



erst in V6 und V7 eine Abnahme, jedoch auch hier ohne Signifikanz.

Abb. 27 SF-36 Mentale Komponente (MHC) beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM)

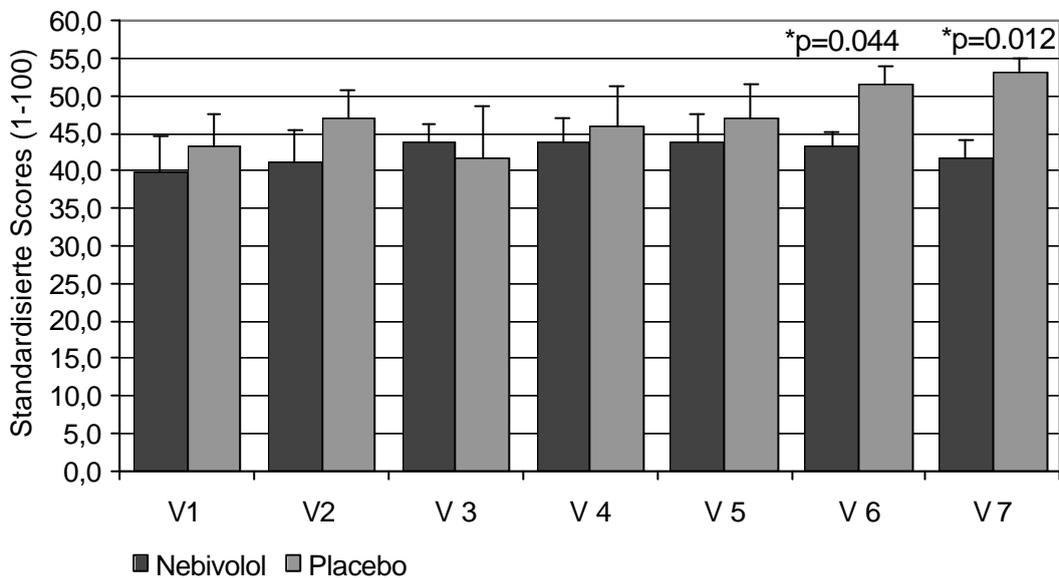
Antworten statistisch standardisiert auf das Intervall 1-100 (Score). Zum Vergleich stehen die Werte der US-Bevölkerung, Mittelwert 50 und Standardabweichung 10.

### III.5.1.b Physical Health Component (PHC)

Die PHC aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 44,0+/-9.6.

Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen für die Nebivololgruppe stets niedrigere Werte als für die Placebogruppe. In V6 und V7 sind diese Unterschiede signifikant (\*V6 p=0,044 / \*V7 p=0,012).

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es im Verlauf zu einem Anstieg der Werte bis V7 und auch in der Placebogruppe kommt es zu einem Anstieg der Werte bis V7. Die Unterschiede sind in beiden Gruppen nicht signifikant.



**Abb. 28 SF-36 Physische Komponente (PHC) beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM)**

Antworten statistisch standardisiert auf das Intervall 1-100 (Score). Zum Vergleich stehen die Werte der US-Bevölkerung, Mittelwert 50 und Standardabweichung 10.

### III.5.2 Symptom-Scores

#### III.5.2.a Symptom-Score Atemlosigkeit (SSA)

Der SSA aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 0,27+/-0,3.

Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Placebogruppe liegt mit Ausnahme von V1 im gesamten Verlauf in ihren Scorewerten unterhalb der Nebivololgruppe.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu einem nicht signifikanten Anstieg der Scorewerte bis V7. In der Placebogruppe kommt es im Verlauf zwischen V2 und V7 tendenziell zu einem Absinken der Scorewerte, was in V7 signifikant wird (\*\*p=0.044).

#### III.5.2.b Symptom-Score Müdigkeit (SSM)

Der SSM aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 0,31+/-0,3.

Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Auch hier liegen die Werte der Placebogruppe mit Ausnahme von V2 unter denen der Nebivololgruppe.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu einem nicht signifikanten Anstieg der Scorewerte.

In der Placebogruppe ist in einzelnen Visiten ein Absinken der Scorewerte zu sehen, wobei keiner der Unterschiede signifikant ist

.

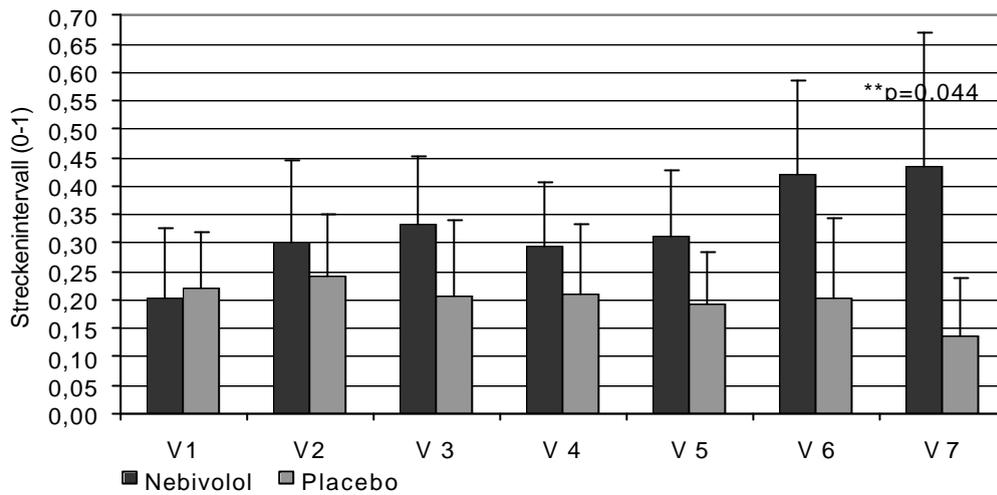
#### III.5.2.c Symptom-Score Knöchelödeme (SSK)

Der SSK aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel 0,20+/-0,3.

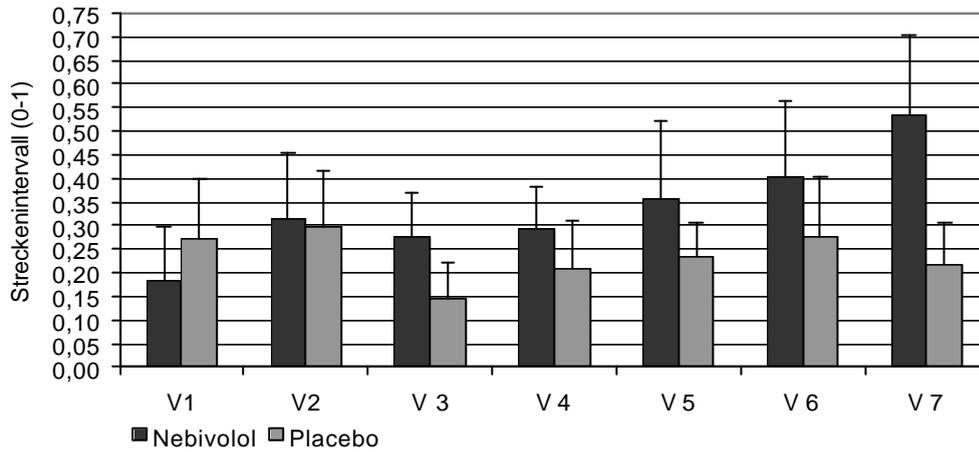
Die Vergleiche von V2 (Baseline) bis V7 zwischen den Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Placebogruppe weist zu Beginn der Studie höhere Werte als die Nebivololgruppe auf, in den letzten beiden Visiten kehrt sich dieses Verhältnis wieder um.

Innerhalb der Nebivololgruppe und der Placebogruppe kommt es im Verlauf zu einem Absinken der Scorewerte. Es kommt jedoch in beiden Gruppen zu keinem signifikanten Unterschied.

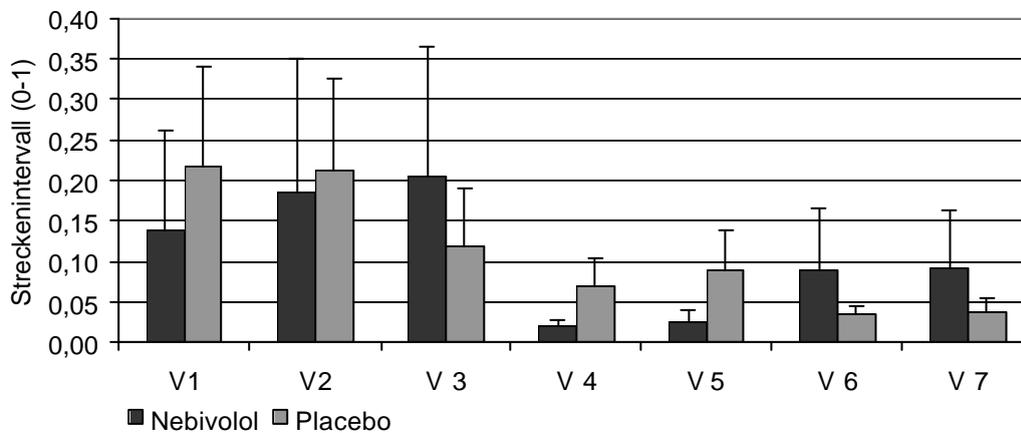




**Abb. 29 Symptom-Score Atemlosigkeit beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM)**



**Abb. 30 Symptom-Score Müdigkeit beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM)**



**Abb. 31 Symptom-Score Knöchelödeme beider Gruppen in V1 bis V7 (MW+/-SEM)**

### **III.6 Laborparameter**

#### **III.6.1 Routinelabor**

Im Routinelabor ergeben sich auf Grund einer geringen Streuung einzelner Parameter zwischen beiden Gruppen sowie innerhalb der Behandlungsgruppen statistisch formal signifikante Unterschiede.

Es handelt sich dabei um die Parameter Erythrozyten, Hämoglobin, Natrium, Calcium gesamt, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, Serumprotein.

Beschreibend ist festzuhalten, dass die Nebivololgruppe im Vergleich zur Placebogruppe im Mittel höhere Werte für die Parameter Erythrozyten, Hämoglobin, Calcium gesamt und Serumprotein, sowie im Mittel niedrigere Werte für die Parameter Natrium und alkalische Phosphatase aufweist.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu einer formal signifikanten Verringerung des Hämoglobins in V4 und V6. Die Placebogruppe weist formal signifikante Verringerungen der Erythrozyten in V3 und V4 auf, sowie eine Verringerung des  $\gamma$ -GT's in V3. (Tab. 38/39)

#### **III.6.2 Urinstatus**

Die Untersuchungen des Urin-Status zeigen im Verlauf der Studie, sowohl zwischen den Behandlungsgruppen als auch innerhalb der Behandlungsgruppen, keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Tab. 40/41)

#### **III.6.3 24-Stunden Sammelurin**

Vergleicht man die Behandlungsgruppen miteinander zu den Zeitpunkten V2 (Baseline) und V7, und zusätzlich innerhalb der Behandlungsgruppen den Verlauf, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Beschreibend ist zu festzuhalten, dass die mittleren Änderungen in der Nebivololgruppe deutlicher ausfallen. Besonders für die Parameter Protein, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Phosphat und Glucose. Dabei muß bemerkt werden, dass in der Nebivololgruppe zwei Diabetiker sind, deren Urinergebnisse in diesem kleinen Kollektiv zu erheblichen Verzerrungen führen. (Tab. 44/45)



### III.7 Nierenfunktionsparameter

#### III.7.1 Glomeruläre Filtrationrate (GFR)

Die GFR aller Patienten beträgt bei V2 (Baseline) im Mittel  $86,1 \pm 17,7$  ml/min.

Im Vergleich von V2 (Baseline) und V7 zwischen den Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Es bestehen in V2 und in V7 annähernd gleiche Werte und Streuungsverhältnisse.

Innerhalb der Nebivololgruppe kommt es zu einer mittleren Abnahme der GFR um  $1,52 \pm 1,52$  ml/min.

Die Placebogruppe weist eine mittlere Zunahme der GFR um  $1,65 \pm 3,11$  ml/min auf. Beide Differenzen sind nicht signifikant.

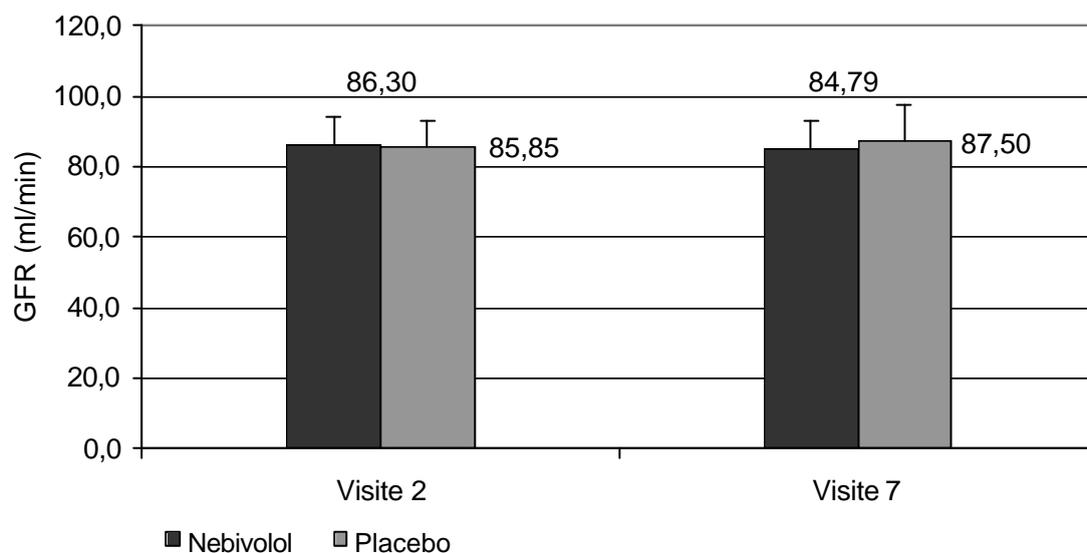


Abb. 32 Glomeruläre Filtrationrate beider Gruppen in V2 und V7 (MW $\pm$ SEM)

#### **IV. Diskussion**

Die vorliegende Studie soll untersuchen, welche Auswirkungen eine  $\beta$ -Rezeptorantagonistentherapie mit Nebivolol bei herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klasse II und III auf Verträglichkeit, Hämodynamik, und Lebensqualität hat. Im Vergleich zu früheren Studien mit Nebivolol wurden die hämodynamischen Parameter unter Belastung gemessen. Die schnellere Dosistitration mit Nebivolol wurde auf Grund von Ergebnissen einer Studie von Uhlir 1997 durchgeführt [98][88][75]. Es wurden 12 Patienten in einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie über einen Zeitraum von je drei Monaten untersucht. Alle Patienten erhielten als begleitende Medikation Diuretika, ACE-Inhibitor und Herzglykosid.

##### **IV.1 Dosistitration und Begleitmedikation**

Auf Grund der negativ inotropen Wirkung von Betablockern ist es bei der Therapie von herzinsuffizienten Patienten wichtig, eine vorsichtige, nach klinischer Symptomatik gerichtete Dosistitration vorzunehmen, um eine kardiale Dekompensation zu vermeiden. Eine Studie von Waagstein et al. aus 1989 [95] zeigt deutlich die negativen Auswirkungen einer initial hohen Betablockerdosis auf die kardiale Hämodynamik. Unter langsamer Titration stabilisierten und verbesserten sich jedoch die hämodynamischen Verhältnisse der herzinsuffizienten Patienten. Die meisten Studien beginnen mit einer Minimaldosis, die in ein bis zweiwöchigen Intervallen bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert wird [13][98]. In einer neueren Studie mit Nebivolol [88] an Patienten mit leichter und mittlerer Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass eine schnellere Dosistitration, mit initial 2,5mg/ und einer Steigerung auf 5mg/Tag nach 14 Tagen, gut toleriert wird.

In der vorliegenden Studie wurde eine Dosiserhöhung von initial 2,5mg/d auf 5mg/d nach einwöchiger Therapie durchgeführt. Es kam bei keinem der Patienten zu einer kardialen Dekompensation. Bei zwei Patienten der Verumgruppe wurde die Dosiserhöhung auf Grund symptomloser Bradykardien zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommen (Tab.4).

Diese waren NYHA Klasse III und reagierten mit einer ausgeprägten Frequenzverringerung und Blutdrucksenkung auf die initiale Dosis.

Auffallend ist, dass beide Patienten initial die höchsten Herzfrequenzen ihrer Gruppe aufwiesen. Dies steht im Einklang mit Studienergebnissen, die zeigen, dass die Responderrate herzinsuffizienter Patienten bei Betablockertherapie mit der Höhe der Herzfrequenz vor Therapiebeginn korreliert [53].

Alle Patienten erreichten bis zum Studienende die Maximaldosis von 5mg/d. Dies stellt ein wichtiges Ziel dar, da trotz der Notwendigkeit einer symptomorientierten Dosissteigerung der Benefit einer Betablockertherapie bezüglich Mortalität und Hämodynamik nur unter maximaler Zieldosis zu erwarten ist [9]. Dass Nebivolol so schnell titrierbar ist, liegt möglicherweise an der NO-freisetzenden Komponente, da es hierdurch zu einer Vasodilatation mit Senkung des peripheren Widerstandes kommt, und die initial negativ inotropen und chronotropen Effekte bei Therapiebeginn leichter kompensiert werden. Zu starke Vasodilatation kann jedoch zu vermehrtem Auftreten von initialer Hypotonie führen [32].

Bezüglich der Begleitmedikation gab es in dieser Studie keine Besonderheiten. Als obligate Medikation wurden die Standardtherapeutika der Herzinsuffizienz, Diuretikum, ACE-Inhibitor und Herzglykosid verabreicht. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen großen Studien wie CIBIS I/II, MDC, MERIT-HF sowie den früheren Nebivolol-Studien [13][53][61][97][98][75] zu gewährleisten und um den Patienten eine bestmögliche Therapie und Sicherheit zu bieten.

Die Patienten erhielten noch weitere Medikation entsprechend der Begleiterkrankungen. Änderungen mussten nur in Bezug auf die Diuretikamedikation vorgenommen werden und waren in der Placebogruppe stärker ausgeprägt (Tab.5). Diese Änderungen erfolgten bei Einschluß in die Studie zur besseren Einstellung der Patienten oder im Verlauf der Studie auf Grund subjektiv angegebener Dyspnoe. Ein Zusammenhang mit dem Beginn der Betablockertherapie lässt sich somit nicht herstellen.

In beiden Gruppen kam es während der Studie zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,4 kg, welche nur in der Placebogruppe auf Grund der Streuung signifikant war. Obwohl es sich hierbei um einen symptomatischen Endpunkt in der Evaluierung der Herzinsuffizienztherapie [68] handelt, war die Gewichtszunahme nicht mit den Symptomen der Patienten, wie Knöchelödeme oder Atemnot in Einklang zu bringen. Die Zunahme ist somit am ehesten nutritiv oder messtechnisch zu erklären.

## **IV.2 Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe**

Die kompensatorische Aktivierung von Sympatikus und RAAS bei chronischer Herzinsuffizienz führt über eine gesteigerte Katecholamin und Renin Freisetzung zu einer Erhöhung von Herzfrequenz und peripherem Widerstand. Ziel dieser Veränderungen ist die Verbesserung der Auswurfleistung und die Aufrechterhaltung der peripheren Perfusion [100]. Studien zeigen jedoch, dass das Schlagvolumen des insuffizienten Herzen mit zunehmender Herzfrequenz und zunehmendem peripheren Widerstand abnimmt [64].

Des Weiteren führt eine Frequenzerhöhung zu einem höheren Energieverbrauch, der dauerhaft einen vermehrten Umbau von kontraktilen zu nicht-kontraktilen Myokard bewirkt, und damit das Fortschreiten der Erkrankung [45]. Daher sollte eine möglichst niedrige Ruhfrequenz angestrebt werden.

Auch die Patienten der vorliegenden Studie zeigen zu Beginn eine erhöhte mittlere Ruheherzfrequenz von 78 Schlägen pro Minute. Diese Frequenz kann jedoch in der Verumgruppe ab V3 deutlich gesenkt werden. In V6 besteht eine signifikante Senkung ( $p < 0,05$ ) um 12 Schläge pro Minute. Da es in der Placebogruppe nur zu einer geringen Frequenzsenkung kommt, besteht bei V7 eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen ( $p < 0,05$ ). Hierbei ist es möglich, dass Nebivolol nicht nur über seine Betarezeptor-antagonisierende Wirkung die Frequenz senkt, sondern auch über die NO-Freisetzung zu einer verbesserten direkten myokardialen Durchblutung führt.

Die Blutdruckwerte der Patienten liegen zu Beginn der Studie sowohl systolisch, als auch diastolisch im normotonen Bereich und entsprechen den Ausgangswerten der grossen Herzinsuffizienzstudien (CIBIS I, BEST, COPERNICUS) [53][66][81]. Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. In der Verumgruppe zeigt der systolische Blutdruck keine Senkung, wohingegen der diastolische Blutdruck bei V7 eine mittlere Abnahme um 9mmHg aufweist, welche signifikant ist. Dies entspricht den Ergebnissen der CIBIS I Studie [53]. Die Placebogruppe zeigt systolisch eine Abnahme des Blutdrucks und diastolisch eine leichte Zunahme. Die initiale diastolische Blutdrucksenkung in der Verumgruppe ist sehr ausgeprägt. Die Patienten erreichen schon nach einer Woche die maximale signifikante Senkung und steigen im Verlauf wieder etwas an (Tab.10/11). Diese Beobachtung in Verbindung mit der guten Toleranz bzgl. der Dosistitration kann bedeuten, dass der zweifache Wirkmechanismus von Nebivolol durch seine vasodilatativen Eigenschaften die Nachlast senkt, ohne eine symptomatische Hypotension zu verursachen und gleichzeitig die Betarezeptor-antagonistischen Wirkungen mildert.

### **IV.3 Invasive Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung**

Herzinsuffiziente Patienten zeigen in Rechtsherzkatheteruntersuchungen bereits in Ruhe meist erhöhte pulmonalarterielle (PAP), pulmonalkapilläre (PCWP) und linksventrikuläre enddiastolische Drücke (LVEDP), wobei gleichzeitig das linksventrikuläre Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV/CO) erniedrigt sind. Unter Belastung steigen die Pulmonaldrücke und die Herzfrequenz überproportional an, um das HZV bei nur gering zunehmendem SV aufrechtzuerhalten. Erstaunlicherweise sind viele Patienten trotz allem noch gut belastbar und zeigen relativ wenig Belastungssymptomatik [36].

Betablocker sind ihrer Wirkungsweise nach negativ inotrope Substanzen und führen, wie bereits erwähnt, akut zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Parameter und zu einer Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit.

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch, dass die Belastbarkeit der Patienten unter Nebivolol zunahm. Während die Verumgruppe im Verlauf von 75 W auf 87,5 W (Median) stieg, blieb die Placebogruppe bei 50 W (Median). Ältere und neuere Studien haben für die Belastungstoleranz unter  $\beta$ -Rezeptorantagonistentherapie sehr Unterschiedliches ergeben. Die Ergebnisse variieren nach Betarezeptor-Selektivität der Substanzen und etwaiger zusätzlicher Wirkmechanismen. Für Metoprolol ( $\beta_1$ -selektiv) zeigt sich meist ein positiver Effekt [97][62][29], was im Gegensatz zu oben genannter negativ inotropen Wirkung steht.

Die nicht-selektiven  $\beta$ -Rezeptorantagonisten zeigten eher eine Verschlechterung. Nebivolol oder Carvedilol, betablockierende Substanzen mit zusätzlichen Wirkmechanismen zeigen keine Verschlechterung der maximalen und häufig eine Verbesserung der submaximalen Belastbarkeit [12][52][63]. Diese positiven Veränderungen unter submaximaler Belastung sind auch in der Hämodynamik nachweisbar, und führen zu einer Verringerung der Symptomatik und damit zu einer verbesserten Lebensqualität.

Bei gesunden Probanden führte eine Nebivololgabe in einer Studie von De Cree [24] zu einer Abnahme der Herzfrequenz, des peripheren Widerstandes und des mittleren arteriellen Drucks, während es gleichzeitig zu einem Anstieg des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens kam. Es zeigten sich keine typischen negativ inotropen Veränderungen. Waagstein et al. zeigt ähnliche Ergebnisse bei herzinsuffizienten Patienten unter chronischer Metoprololtherapie [95], wobei hier der arterielle Druck anstieg und der LVEDP sank.

Belastungsuntersuchungen [11] mit Nebivolol an herzinsuffizienten Patienten zeigen eine signifikante Abnahme des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz. Die Pulmonalisdruücke und das Herzzeitvolumen blieben unverändert, wohingegen das Schlagvolumen signifikant zunahm. Der periphere Widerstand wird nicht ausgewertet. Es wird angenommen, dass der positive Effekt auf die linksventrikulären Parameter durch eine Kontraktilitätssteigerung erreicht wird, da sich keine oder nur geringe Veränderungen in Vor- oder Nachlast nachweisen lassen.

In vorliegender Studie kam es in der Verumgruppe zu einer Abnahme der Herzfrequenz (10%) in Ruhe und unter maximaler Belastung. Gleichzeitig stieg das Schlagvolumen in Ruhe (14%) und unter max. Belastung (15%) und es kam zu einem leichtem Anstieg des Herzminutenvolumen/CO (4%). Diese Ergebnisse wiesen keine Signifikanz auf, korrelierten aber mit anderen kleinen Pilotstudien, in denen schon nach vierwöchiger Nebivololgabe ein Anstieg des Schlagvolumens nachweisbar war [54]. Der Cardiac Index als neutraleres Maß veränderte sich in Ruhe sowie unter Belastung kaum. Der arterielle Druck zeigte im Gegensatz zu obiger Studie von Brune et al. keine deutliche Abnahme, sondern in Ruhe eine leichte Zunahme sowohl systolisch (8%) als auch diastolisch (3%) und dementsprechend auch im Mittel (5%).

Unter max. Belastung zeigte sich eine leichte Abnahme (dia.6%, Mitt.2%), wobei auch hier der systolische Druck im Verlauf der Belastungsstufen zunimmt. Im Bezug auf die Vor- und Nachlastsenkung und deren Einfluß auf die verbesserte hämodynamische Situation ist festzuhalten, dass der periphere Widerstand in der Verumgruppe um 6% und in der Placebogruppe um 10% sinkt. Dies spricht bei deutlich sinkenden arteriellen Druckwerten in der Placebogruppe in Ruhe und unter Belastung eher gegen eine hämodynamisch wirksame Nachlastsenkung in der Verumgruppe und für eine Kontraktilitätssteigerung. Der rechte Vorhofdruck der Verumgruppe verändert sich nicht, die Pulmonalisdrücke (PAPm/d und PCWPm) steigen jedoch unter der Therapie sowohl in Ruhe als auch unter Belastung an.

Der diastolische PA-Druck und der mittlere PCW-Druck bleiben in Ruhe als auch unter Belastung auf gleichem Niveau. Diese Werte sprechen zwar gegen eine pulmonale Hypertonie, zeigen aber eine Zunahme der linksatrialen und ventrikulären enddiastolischen Druckverhältnisse. Bezüglich des rechtsatrialen Druckes entsprechen diese Ergebnisse, sowohl für Nebivolol als auch für andere  $\beta$ -Rezeptorantagonisten, denen aus Studien älteren und neuern Datums [52][62][63][97][99]. Hinsichtlich der Pulmonalisdrücke stehen die Ergebnisse in einem deutlichen Gegensatz zu diesen Studien.

#### **IV.4 Unerwünschte Wirkungen und Lebensqualität**

In vorliegender Studie war ein wichtiger Zielparameter die Verträglichkeit von Nebivolol und die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie. In mehreren Studien wurde Nebivolol im Hinblick auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit als Antihypertensivum geprüft, und zeigte gute Ergebnisse auch im Vergleich mit anderen  $\beta$ -Rezeptorantagonisten [25][80][91][94].

In dieser Studie traten ebenfalls unerwünschte Ereignisse auf, welche jedoch nicht als schwerwiegend zu klassifizieren waren oder zu einem Therapieabbruch führten. Die Anzahl an Nebenwirkungen war mit 38 Ereignissen in der Verumgruppe und 34 Ereignissen in der Placebogruppe vergleichbar. Die meisten unerwünschten Nebenwirkungen (72%) traten an den Visiten 3, 5 und 6 auf.

Die Ereigniszahlen in beiden Gruppen waren jedoch nicht signifikant verschieden, so dass die Nebenwirkungen auf eine Dosisänderung eher nicht zurückzuführen sind. Die Art der Nebenwirkungen sind bemerkenswert. Schwindel wurde in beiden Gruppen berichtet, fand sich jedoch in der Placebogruppe zweimal häufiger als in der Verumgruppe.

Dies steht im Gegensatz zu mehreren Studien, die zeigen, dass Schwindel bei  $\beta$ -Rezeptorantagonisten mit vasodilatierenden Eigenschaften eine häufigere Nebenwirkung ist [65][81]. Eine Studie von Metra et al. [62][2], nennt Schwindel als häufigste Nebenwirkung in der Carvedilolgruppe im Vergleich zur Metoprololgruppe.

Unser Ergebnis lässt vermuten, dass Nebivolol trotz seiner vasodilatierenden Eigenschaften zu geringeren hypodynamen Kreislaufreaktionen führt. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Mundtrockenheit, typische Nebenwirkungen eines  $\beta$ -Rezeptorantagonisten, treten in beiden Gruppen gleichmäßig auf. Schlafstörungen, wie sie für lipophile Substanzen vermehrt berichtet werden, treten nur in der Placebogruppe auf.

Diese Verteilung entspricht den Ergebnissen einer Nebivolol-Studie von van Bortel aus dem Jahre 1993 [91], in der Schlafstörungen und Kopfschmerzen deutlich weniger oder überhaupt nicht auftraten und  $\beta$ -Rezeptorantagonisten typische Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo geringer oder gleich häufig waren. Dyspnoe

wurde in vorliegender Studie häufiger in der Verumgruppe genannt. Müdigkeit und Ödeme sind zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden. Eine zunehmendes Herzversagen lässt sich hieraus somit nicht ableiten, obwohl Studien (Metra et al., Packer et al. [62][65]) dies als häufigsten Grund für einen Therapieabbruch nennen.

Hier zeigt sich die Schwierigkeit in der Beurteilung der Nebenwirkungen bei diesen Patienten. Zum einen gehört Dyspnoe zu den klassischen Symptomen der Herzinsuffizienz und zeigt eine Verschlechterung der Erkrankung an, zum anderen handelt es sich um eine Nebenwirkung der  $\beta$ -Rezeptorantagonistentherapie.

Die Verschlechterung der Dyspnoe steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien mit Nebivolol [62][2], in denen sowohl im Vergleich zu Atenolol, als auch an Patienten mit COPD, eine Verbesserung oder zumindest keine Verschlechterung beschrieben wird. Die Entwicklung der Herzinsuffizienzsymptomatik im Verlauf der Studie lässt sich auch anhand der Symptom-Scores der Patienten verfolgen. Diese ergeben sich aus Selbsteinschätzungsskalen der Patienten.

Die Scores zeigen einen anderen Verlauf, als das durch Befragen erfasste Nebenwirkungsprofil. Müdigkeit und Atemlosigkeit nehmen hier in der Verumgruppe zu und in der Placebogruppe ab, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied ergibt. Knöchelödeme sind sowohl in der Selbsteinschätzung als auch bei Objektivierung der Ergebnisse in beiden Gruppen nicht zunehmend. Es zeigt sich deutlich der Unterschied zwischen Befragung und Selbsteinschätzung der Patienten. Insgesamt war die Herzinsuffizienzsymptomatik bei keinem der Patienten signifikant progredient unter Nebivololtherapie.

Der Einfluß einer  $\beta$ -Rezeptorantagonistentherapie auf die Lebensqualität zeigte folgendes: Die Werte der mentalen Komponente in der Verumgruppe sind niedriger und nehmen im Verlauf deutlicher ab als in der Placebogruppe.

Dies könnte als lipophiler Nebenwirkungseffekt im Sinne einer verschlechterten Stimmungslage gewertet werden, ist jedoch in diesem Studienaufbau nicht explorierbar. Die Werte der physischen Komponente in der Verumgruppe liegen auch niedriger, zeigen jedoch im Verlauf einen Anstieg, wenn auch deutlich geringer als in der Placebogruppe.

Dieser Effekt ist vermutlich auf die kontrollierten Bedingungen und die verbesserte medikamentöse Einstellung zurückzuführen. Generell entspricht dieses Ergebnis der aktuellen Studienlage [61][62], die zeigt, dass  $\beta$ -Rezeptorantagonisten die Lebensqualität steigern. Insbesondere die physische Komponente in Bezug auf alltägliche Verrichtungen und Leistungsfähigkeit wird hier gebessert. Insgesamt gibt es in vorliegender Studie einen Trend in Richtung verbesserte physische Lebensqualität, ohne eine Verbesserung der mentalen Lebensqualität zu zeigen.

#### **IV.5 Laborparameter und Nierenfunktionsparameter**

Die Routinelaborparameter in vorliegender Studie zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen. Auch die Auswertung der durchgeführten Urinstaten zeigte keinerlei Auffälligkeiten. Dies ist auch in früheren Studien mit Nebivolol beschrieben [93]. Die Auswirkungen auf Lipid -und Glukosestoffwechsel wurden nicht gesondert beobachtet.

Die Nierenfunktionsparameter wurden anhand der Serumkreatininwerte mit der Formel nach Cockcroft und Gault errechnet. Die Niere spielt im Rahmen der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle. Zum einen herrscht eine renale Hypoperfusion auf Grund des verringerten Blutdrucks und Herzzeitvolumens, zum anderen kommt es zur Freisetzung  $\alpha$ kaler Vasokonstriktoren, welche den renalen Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) senken. Die Niere reagiert auf die neurohumorale Aktivierung mit vermehrter Natrium und Wasserretention und führt somit zu Ödemen und Volumenbelastung, welche die kardiale Situation erneut verschlechtern.

$\beta$ -Rezeptorantagonisten können zu einer Abnahme des renalen Blutflusses, und Vasodilatoren zu einer vermehrten Elektrolyt- und Wasserretention führen. Deshalb sind mehrere Studien an Tieren und Menschen durchgeführt worden, die gezeigt haben, dass die meisten  $\beta$ -Rezeptorantagonisten ungeachtet ihrer Wirkmechanismen nicht zu einer Veränderung der renalen Funktionsparameter führen [31][37][50].

Für Nebivolol konnte gezeigt werden, dass es in Ratten zu einer dosisabhängigen Steigerung der glomerulären Filtrationsrate kommt und zu einem Anstieg des renalen Blutflusses. Des Weiteren führt Nebivolol zu einer vermehrten Ausscheidung von Elektrolyten und Flüssigkeit [34][34].

In vorliegender Studie bleibt die GFR in beiden Gruppen unverändert. In der Verumgruppe liegt die Steigerung bei 52% (vs.18%). Die Elektrolytausscheidung in der Verumgruppe zeigt eine leicht angestiegenen Urinnatrium (2%) und ein stark angestiegenen Urinkalium (40%). In der Placebogruppe sinkt die Urinnatrium Ausscheidung (10%). Dies korreliert mit den oben genannten Veränderungen unter Nebivolol im Rattenmodell. Eine Hyponatriämie zeigte keiner der Patienten.

Bezüglich der Eiweißausscheidung war in der Verumgruppe ein Anstieg (17%) zu verzeichnen, bei gleichzeitiger Verringerung der Albuminausscheidung (12%). Die Placebogruppe zeigte einen Anstieg beider Parameter mit stärkerer Albuminexkretion. Diese Ergebnisse könnten auf einen nephroprotektiven Effekt von Nebivolol hindeuten.

Die hier beschriebenen Veränderungen der Laborparameter sind auf Grund des kleinen Kollektivs und ihrer reinen Sicherheitsfunktion nur begrenzt aussagefähig. Die Nierenfunktionswerte sind, da es sich um Berechnungen handelt, in ihrer Aussagekraft ebenfalls limitiert. Die ursprünglich durchgeführten nuklearmedizinischen Untersuchungen der GFR, der Filtrationsfraktion und des renalen Plasmaflusses konnten nicht ausgewertet werden, und sollten Gegenstand einer weiteren klinischen Untersuchung sein.

## V. Zusammenfassung

$\beta$ -Rezeptorantagonisten sind in der Herzinsuffizienztherapie zwischenzeitlich ein Standard. Dies ist jedoch noch nicht lange der Fall. Während die Anfänge schon 1975 von Waagstein gemacht wurden, der zeigen konnte, dass  $\beta$ -Rezeptorantagonisten bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion führen, benötigte es viele Jahre und Studien, um aus diesen Erkenntnissen eine standardisierte Therapieform zu etablieren. In der Entwicklung der  $\beta$ -Rezeptorantagonisten hat es im letzten Jahrzehnt einige Neuerungen bezüglich der Wirkmechanismen gegeben. In wie fern sich diese verschiedenen Substanzen in ihrer positiven Wirkung bei herzinsuffizienten Patienten unterscheiden und eventuell im Vergleich vorteilhafter sind, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Untersuchungen.

In vorliegender Studie wurde an 12 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf Grund einer Kardiomyopathie, der Effekt des  $\beta$ -Rezeptorantagonisten Nebivolol auf Verträglichkeit, Hämodynamik und Lebensqualität untersucht. Es handelt sich um einen  $\beta_1$ -selektiven Rezeptorantagonisten mit vasodilatierenden Eigenschaften durch NO-Freisetzung. Alle Patienten erhielten als Begleitmedikation einen ACE-Inhibitor, ein Diuretikum und ein Herzglykosid. Die Studie begann für alle Patienten mit einer einwöchigen Placebophase woran sich eine zwölfwöchige Nebivolol- oder Placebogabe anschloss. Es wurden zu Beginn und zum Ende der Studie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung und ein 24-h Sammelurin durchgeführt. Verträglichkeit und Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden mittels Fragebögen untersucht.

Die Medikamententitration wurde im Vergleich zu anderen  $\beta$ -Rezeptorantagonistenstudien in sehr kurzen Abständen durchgeführt. Die maximale Nebivololdosis sollte, wenn möglich, eine Woche nach Therapiebeginn erreicht sein.

Im Verlauf der Studie kam es zu keiner kardialen Dekompensation. Im Vergleich der Ruheherzfrequenzen beider Gruppen lag die Nebivololgruppe im Verlauf signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als die Placebogruppe.

Ebenfalls signifikant war die Abnahme des diastolischen Blutdrucks innerhalb der Nebivololgruppe, wobei der systolische Blutdruck keine Veränderung aufwies. Die hämodynamischen Parameter im Rechtsherzkatheter unter Belastung zeigten in der Nebivololgruppe eine Zunahme der Belastbarkeit um im Mittel eine Stufe, während die Placebogruppe keine Veränderung zeigte. Bezüglich der Belastungsherzfrequenz kam es nur in der Nebivololgruppe zu einer signifikanten Abnahme ( $p < 0,05$ ).

Innerhalb beider Gruppen kommt es zu einer signifikanten Zunahme des mittleren pulmonalarteriellen Drucks in V7 ( $p < 0,05$ ). Anderweitige Signifikanzen zeigen sich nur im Vergleich der Ruhewerte vor und nach Belastung. Für die Nebivololpatienten zeigt sich, bezüglich Herzfrequenz, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der linksventrikulären Funktion in Ruhe und unter Belastung. Ein gleichbleibendes systolisches Blutdruckniveau und nur eine geringe Abnahme des peripheren Widerstandes in der Nebivololgruppe deuten auf eine nicht signifikante Nachlastsenkung hin. Die pulmonalarteriellen und pulmonalkapillären Druckwerte nehmen unter Belastung zu, werden jedoch nicht signifikant.

Die Nierenfunktionsparameter ändern sich ebenfalls nicht signifikant. Die GFR verändert sich in beiden Gruppen nicht. Die Elektrolytausscheidung im Urin zeigt für die Nebivololgruppe eine leichte Zunahme des Natriums sowie eine stärkere Zunahme des Kaliums. Auch die Proteinausscheidung nimmt bei gleichzeitiger Abnahme der Albuminausscheidung im Vergleich zur Placebogruppe leicht zu. Eine Bewertung dieser Ergebnisse ist nur im Rahmen erneuter größerer Studien sinnvoll.

Die Studienmedikation konnte bis auf zwei Patienten je Gruppe nach einer Woche auf die maximale Dosis von 5mg/d gesteigert werden. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtzahl der angegebenen unerwünschten Wirkungen zwischen beiden Gruppen. Es zeigt sich in beiden Gruppen ein typisches Nebenwirkungsbild. Die Untersuchung der Herzinsuffizienzsymptome ergab zwischen den Gruppen keine signifikanten Veränderungen.

Tendenziell ist in der Nebivololgruppe eine Zunahme der Müdigkeit und Atemlosigkeit zu verzeichnen. Die Placebogruppe blieb stabil oder zeigte eine leicht Abnahme der Symptome. Köchelödeme sind in beiden Gruppen im Verlauf abnehmend, jedoch nicht signifikant.

Bezüglich der Lebensqualität zeigt die Nebivololgruppe für die Werte der physischen Komponente eine Verbesserung. Die Werte der Placebogruppe werden jedoch nicht erreicht, was in V7 zu einer signifikanten Differenz führt ( $p < 0.05$ ). Die mentale Komponente beider Gruppen differiert nicht signifikant, nimmt aber tendenziell ab.

Insgesamt lässt sich sagen, dass trotz des kleinen Kollektivs für Nebivolol eine gute Verträglichkeit und ein geringes Nebenwirkungsprofil gezeigt werden kann. Ob eine schnelle Dosissteigerung gewählt werden sollte oder kann, ist individuell verschieden und auf Grund der Überschneidung von Herzinsuffizienzsymptomatik und Nebenwirkungsprofil fraglich. Eine konstante Überwachung objektiver kardialer Parameter ist auf jeden Fall unerlässlich.

Die hämodynamischen Parameter entsprachen weitestgehend den Ergebnissen anderer Studien mit Nebivolol und sonstigen  $\beta$ -Rezeptorantagonisten. Der Einfluß der vasodilatierenden Eigenschaften von Nebivolol kann im Rahmen dieser Studie jedoch nicht beurteilt werden. Größere Studien müssen zeigen, in wieweit eine Vor-, und Nachlastsenkung an der verbesserten kardialen Funktion beteiligt ist oder ob eine wirkliche Verbesserung der myokardialen Kontraktilität erreicht wird. Ein kombinierter Effekt wäre wünschenswert.

## VI. Anhang

### VI.1 Tabellen

<b>Körpergewicht</b> Nebivolol (kg)	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	<b>Körpergewicht</b> Placebo (kg)	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Pat. 2	77	75	77	77	77	77	77	Pat. 1	77	77	77	77	77,3	77,2	77,2
Pat. 4	80	79	79	79	73	80	80	Pat. 3	59,5	59	60,5	60	60	62	62
Pat. 8	72	81	81	80,5	82,3	83	83	Pat. 5	88	87	87,3	88	89,2	89,7	88
Pat. 9	68	68	66	66,7	67	62	65	Pat. 6	72	72	73,5	74,2	74,2	73,3	73
Pat.12	65,1	68,4	68	71,5	72	69	71	Pat.10	77,6	76	75	75,6	76,5	76	78,2
Pat.17	75,5	71	70,8	70	72,2	74,9	75	Pat.11	73	75,6	74,5	74,8	/	/	76,9
MW	72,9	73,7	73,6	74,1	73,9	74,3	75,2	MW	74,5	74,4	74,6	74,9	75,4	75,6	75,9
SD +/-	5,7	5,5	6,2	5,5	5,2	7,7	6,5	SD +/-	9,3	9,1	8,6	8,9	10,4	9,9	8,4
SEM	2,3	2,2	2,5	2,2	2,1	3,1	2,6	SEM	3,8	3,7	3,5	3,6	4,3	4,0	3,4

Tab. 8 Körpergewicht beider Gruppen V1 bis V7

<b>Herzfrequenz</b> Nebivolol (bpm)	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	<b>Herzfrequenz</b> Placebo (bpm)	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Pat. 2	91	84	84	68	64	60	72	Pat. 1	80	80	76	60	84	80	68
Pat. 4	72	76	78	84	68	76	76	Pat. 3	104	108	100	86	84	108	72
Pat. 8	64	68	75	60	68	65	60	Pat. 5	80	68	68	72	68	68	68
Pat. 9	80	86	60	56	56	62	56	Pat. 6	80	84	83	85	76	72	96
Pat.12	89	68	40	70	63	60	60	Pat.10	60	80	80	76	84	84	80
Pat.17	72	64	54	60	55	64	60	Pat.11	80	72	86	68	68	64	74
MW	78,0	74,3	65,2	66,3	62,3	64,5	64,0	MW	80,7	82,0	82,2	74,5	77,3	79,3	76,3
SD +/-	10,6	9,2	16,7	10,2	5,7	6,0	8,0	SD +/-	14,0	14,0	10,7	10,0	7,9	15,9	10,6
SEM	4,3	3,7	6,8	4,1	2,3	2,4	3,3	SEM	5,7	5,7	4,4	4,1	3,2	6,5	4,3

Tab. 9 Ruheherzfrequenz beider Gruppen V1 bis V7

<b>Blutdruck Systolisch</b> Nebivolol (mmHg)								<b>Blutdruck Diastolisch</b> Nebivolol (mmHg)							
	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7		V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Pat. 2	130	130	100	100	100	105	100	Pat. 2	80	80	70	60	60	60	60
Pat. 4	120	120	120	120	100	130	125	Pat. 4	90	80	80	80	60	95	75
Pat. 8	130	140	160	160	170	155	180	Pat. 8	80	100	90	90	90	93	90
Pat. 9	138	130	134	147	120	114	135	Pat. 9	92	80	62	76	80	74	80
Pat.12	114	120	102	120	107	120	110	Pat.12	84	80	63	80	70	70	60
Pat.17	120	110	113	120	114	126	110	Pat.17	80	70	66	70	70	60	70
MW	125,3	125,0	121,5	127,8	118,5	125,0	126,7	MW	84,3	81,7	71,8	76,0	71,7	75,3	72,5
SD +/-	8,8	10,5	22,6	21,7	26,4	17,2	28,9	SD +/-	5,4	9,8	11,0	10,2	11,7	15,5	11,7
SEM	3,6	4,3	9,2	8,9	10,8	7,0	11,8	SEM	2,2	4,0	4,5	4,2	4,8	6,3	4,8

Tab. 10 Ruheblutdruck der Nebivololgruppe V1 bis V7

<b>Blutdruck Systolisch</b> Placebo (mmHg)								<b>Blutdruck Diastolisch</b> Placebo (mmHg)							
	V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7		V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Pat. 1	143	140	120	130	120	125	130	Pat. 1	80	80	80	90	80	70	80
Pat. 3	140	110	120	120	140	115	110	Pat. 3	95	50	70	70	80	75	70
Pat. 5	110	120	130	150	110	110	120	Pat. 5	80	80	60	70	80	70	80
Pat. 6	110	110	104	100	114	100	100	Pat. 6	70	80	63	73	63	70	70
Pat.10	120	120	127	135	134	110	120	Pat.10	80	80	73	85	87	80	90
Pat.11	130	120	122	134	110	110	120	Pat.11	90	80	96	86	80	80	90
MW	125,5	120,0	120,5	128,2	121,3	111,7	116,7	MW	82,5	75,0	73,7	79,0	78,3	74,2	80,0
SD +/-	14,5	11,0	9,0	16,9	12,8	8,2	10,3	SD +/-	8,8	12,2	13,1	9,0	8,0	4,9	8,9
SEM	5,9	4,5	3,7	6,9	5,2	3,3	4,2	SEM	3,6	5,0	5,3	3,7	3,3	2,0	3,7

Tab. 11 Ruheblutdruck der Placebogruppe V1 bis V

Herzfrequenz Nebivolol (bpm)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 2	76	79	107	97	122	105	/	/	/	/	/	/	87	87
Pat. 4	71	65	100	/	109	98	113	/	/	115	/	/	72	68
Pat. 8	75	56	83	92	92	98	105	/	/	/	/	/	69	71
Pat. 9	79	64	/	/	105	92	154	105	/	/	/	/	95	74
Pat. 12	65	60	95	79	109	90	109	107	154	136	/	/	90	76
Pat. 17	53	50	/	/	95	87	115	100	/	118	/	128	79	75
MW	69,83	62,33	96,25	89,33	105,33	95,00	119,20	104,00	154,00	123,00	/	128,00	82,00	75,17
SD+/-	9,56	9,85	10,11	9,29	10,86	6,57	19,83	3,61	/	11,36	/	/	10,35	6,49
SEM	3,90	4,02	4,13	3,79	4,43	2,68	8,10	1,47	/	4,64	/	/	4,23	2,65
Bei Pat.4 kam es bei 100W in V2 zum plötzlichen Abbruch- Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.														
Bei Pat. 17 ist bei 125W in V7 der Tretriemen gerissen-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet														

Tab. 12 Belastungsherzfrequenz der Nebivololgruppe in V2 und V7

Herzfrequenz Placebo (bpm)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 1	81	77	120	113	/	136	/	/	/	/	/	/	88	87
Pat. 3	78	82	94	97	102	111	128	128	/	150	/	/	77	92
Pat. 5	68	55	/	/	88	88	102	105	/	/	/	/	71	69
Pat. 6	85	77	122	115	136	125	/	/	/	/	/	/	94	91
Pat. 10	72	87	120	133	143	/	/	/	/	/	/	/	91	88
Pat. 11	76	81	120	113	143	136	/	/	/	/	/	/	90	91
MW	76,67	76,50	115,20	114,20	122,40	119,20	115,00	116,50	/	150,00	/	/	85,17	86,33
SD+/-	6,12	11,17	11,88	12,77	25,66	20,24	18,38	16,26	/	/	/	/	9,06	8,71
SEM	2,50	4,56	4,85	5,22	10,47	8,26	7,51	6,64	/	/	/	/	3,70	3,56

Tab. 13 Belastungsherzfrequenz der Placebogruppe in V2 und V7

Blutdruck Sys/Dia/Mean Nebivolol (mmHg)	Vor Belastung		Belast. 25W		Belast. 50W		Belast. 75W	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite								
Pat. 2	110/70/83,3	130/80/96,6	125/80/95	130/80/97	140/80/100	150/90/110		
Pat. 4	150/90/110	145/90/108,3	140/100/113		150/90/110	160/100/120	170/90/117	
Pat. 8	150/100/116,6	190/110/136,6	170/100/123	220/100/140	180/100/127	210/100/137	190/100/130	
Pat. 9	140/80/100	150/90/110			190/90/123	180/90/120	210/100/137	180/90/120
Pat.12	110/70/83,3	125/70/88,3	130/80/97	140/70/93	130/70/90	135/70/92	145/90/108	155/70/98
Pat.17	130/80/96,6	110/65/80			160/80/106,6	165/80/108	190/80/116,6	180/90/120
MW	131,7/81,7/98,3	141,7/84,2/103,3	141,3/90/107,1	163,3/83,3/110	158,3/85/109,4	166,7/88,3/114,4	181/92/121,6	171,1/83,3/112,8
SD	18,3/11,7/13,6	27,7/16,3/20	20,2/11,5/13,6	49,3/15,3/26,1	23,2/10,5/13,9	26/11,7/15	24,6/8,4/11,4	14,4/11,5/12,5
SEM	7,5/4,8/5,6	11,3/6,6/8,1	8,2/4,7/5,6	20,1/6,2/10,6	9,5/4,3/5,7	10,6/4,8/6,1	10,0/3,4/4,7	5,9/4,7/5,1
Bei Pat.4 kam es bei 100W in V2 zum plötzlichen Abbruch- Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet. Bei Pat.17 ist bei 125W in V7 der Tretriemen gerissen-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.								

**Tab. 14 Belastungsblutdruck der Nebivololgruppe in V2 und V7**

Blutdruck Sys/Dia/Mean Placebo (mmHg)	Vor Belastung		Belast. 25W		Belast. 50W		Belast. 75W	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite								
Pat. 1	160/80/106,6	120/86/93,3		140/90/107		150/100/117		
Pat. 3	120/70/86,6	140/80/100	140/80/100	140/80/10	140/80/100	145/85/105	170/80/110	160/85/110
Pat. 5	160/80/106,6	150/90/110			160/80/107	180/90/120	200/80/120	210/90/130
Pat. 6	140/80/100	110/60/76,6	150/90/110	150/80/103	190/90/123	160/70/10		
Pat.10	120/80/93,3	120/80/93,3	160/90/113	130/85/100	180/100/127			
Pat.11	140/90/106,6	110/70/80	150/100/117	160/80/107	160/100/130	180/80/113		
MW	140/80/100	125/77,7/92,2	150/90/110	144/83/103,3	166/90/117,3	163/85/111	185/80/115	185/87,5/120
SD	17,9/6,3/8,4	16,4/11/12,4	8,2/8,2/7,2	11,4/4,5/3,3	19,5/10/13,2	16,4/11,2/8,3	21,2/0/7,1	35,4/3,5/14,1
SEM	7,3/2,6/3,4	6,7/4,5/5,1	3,3/3,3/2,9	17,1/1,8/1,3	8,0/4,1/5,4	6,7/4,6/3,4	8,7/0/2,9	14,4/1,4/5,8

**Tab. 15 Belastungsblutdruck der Placebogruppe in V2 und V7**

PA-Druck Sys/Dia/Mean Nebivolol (mmHg)	Vor Belastung		Belastung 25 W		Belastung 50 W		Belastung 75 W		Belastung 100 W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Pat. 2	30/17/20	44/24/32	66/36/42	77/25/48	80/38/49	77/34/50	/	/	/	/	35/20/27	52/22/31
Pat. 4	30/14/21	17/6/10	49/24/38	/	54/26/36	32/18/23	64/30/44	/	(29/6/17)	53/25/34	24/8/13	26/8/14
Pat. 8	19/9/14	44/10/22	31/13/18	80/29/52	38/16/24	84/34/57	55/17/29	/	/	/	17/7/10	31/6/16
Pat. 9	27/6/15	25/9/14	/	/	60/10/35	64/18/38	65/20/36	66/20/43	/	/	33/10/18	27/11/16
Pat. 12	24/9/14	28/10/18	37/15/24	49/18/29	54/19/32	53/17/35	51/21/29	55/17/34	55/28/38	46/21/30	31/8/19	36/9/20
Pat. 17	21/6/13	20/8/12	/	/	40/16/28	43/18/30	44/18/28	43/20/31	/	(45/22/31)	21/5/11	20/14/12
MW	25,2/10,2/16,2	29,7/11,2/18,0	45,8/22/30,5	68,7/24/43	54,3/20,8/34	58,8/23,2/38,8	55,8/21,2/33,2	54,7/19/36	55/28/38	48/22,7/31,7	26,8/9,7/16,3	32,0/11,7/18,2
SD	4,6/4,4/3,4	11,7/6,5/8,1	15,4/10,5/11,4	17,1/5,6/12,3	15,3/9,9/8,6	20/8,4/12,6	8,9/5,2/6,8	11,5/1,7/6,2	/	4,4/2,1/2,1	7,2/5,3/6,4	11,2/5,8/6,8
SEM	1,0/1,8/1,4	4,8/2,6/3,3	6,3/4,3/4,6	7,0/2,3/5,0	6,2/4,0/3,5	8,2/3,4/5,2	3,6/2,1/2,8	4,7/0,7/2,5	/	1,8/0,8/0,8	2,9/2,2/2,6	4,6/2,3/2,8

Bei Pat. 4 kam es bei 100 W in V2 zum plötzlichen Abbruch-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.  
Bei Pat. 17 ist bei 125W in V7 der Tretriemen gerissen- Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.

**Tab. 16 Pulmonalarterieller Druck der Nebivololgruppe in V2 und V7**

PA-Druck Sys/Dia/Mean Placebo (mmHg)	Vor Belastung		Belastung 25 W		Belastung 50 W		Belastung 75 W		Belastung 100 W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Pat. 1	41/43/41	26/12/16	69/42/52	48/23/30	/	75/29/51	/	/	/	/	42/21/32	29/12/17
Pat. 3	16/6/10	18/5/11	37/14/24	30/12/22	38/16/27	36/18/25	43/15/27	38/17/36	/	39/20/18	23/5/14	16/2/8
Pat. 5	28/8/13	25/9/13	/	/	46/16/25	57/22/40	60/24/41	66/27/49	/	/	24/5/13	33/9/17
Pat. 6	28/7/15	23/5/11	71/31/52	64/24/46	66/35/48	64/30/41	/	/	/	/	35/14/22	27/8/14
Pat. 10	22/6/13	32/17/21	46/23/36	59/28/42	62/30/42	/	/	/	/	/	28/7/16	34/15/21
Pat. 11	33/10/20	26/5/14	76/24/45	69/16/36	78/30/45	62/18/35	/	/	/	/	32/10/16	31/5/13
MW	28,0/13,3/18,7	25,0/8,8/14,3	49/26,8/41,8	54/20,6/35,2	58/25,4/37,4	58,8/23,4/38,4	51,5/19,5/34	52/22/42,5	/	39/20/18	30,7/10,3/18,8	28,3/8,5/15,0
SD	8,6/14,6/11,4	4,6/4,9/3,8	24/10,4/1,9	15,5/6,5/9,5	16/8,8/10,6	14,3/5,8/9,5	12/6,4/9,9	19,8/7,1/9,2	/	/	7,2/6,3/7,2	6,6/4,7/4,4
SEM	3,5/6,0/4,7	1,9/2,0/1,5	9,8/4,3/4,9	6,3/2,6/3,9	6,5/3,6/4,3	5,9/2,4/3,9	4,9/2,6/4,0	8,1/2,9/3,8	/	/	2,9/2,6/2,9	2,7/1,9/1,8

**Tab. 17 Pulmonalarterieller Druck der Placebogruppe in V2 und V7**

PCW-Druck Nebivolol (mmHg)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 2	17	20	35	27	38	28	/	/	/	/	/	/	17	19
Pat. 4	15	5	25	/	28	18	32	/	(30)	25	/	/	10	7
Pat. 8	9	8	11	29	13	32	17	/	/	/	/	/	7	7
Pat. 9	5	8	/	/	10	8	20	15	/	/	/	/	8	8
Pat.12	7	10	15	16	17	17	19	18	25	20	/	/	5	9
Pat.17	6	8	/	/	16	17	18	19	/	22	/	-31	5	4
MW	9,8	9,8	21,5	24,0	20,3	20,0	21,2	17,3	25,0	22,3	/	-31,0	8,7	9,0
SD	5,0	5,2	10,8	7,0	10,6	8,6	6,1	2,1	/	2,5	/	/	4,5	5,2
SEM	2,0	2,1	4,4	2,9	4,3	3,5	2,5	0,8	/	1,0	/	/	1,8	2,1

Bei Pat.17 ist bei 100W in V2 der Tretriemen gerissen-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.  
Bei Pat.4 kam es bei 125W in V7 zum plötzlichen Abbruch- Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.

Tab. 18 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck der Nebivololgruppe in V2 und V7

PCW-Druck Placebo (mmHg)	Vor Belastung		Belastung 25 W		Belastung 50 W		Belastung 75 W		Belastung 100 W		Belastung 125 W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 1	21	10	39	26	/	30	/	/	/	/	/	/	18	12
Pat. 3	5	5	12	10	14	16	15	18	/	20	/	/	4	3
Pat. 5	5	9	/	/	17	21	26	25	/	/	/	/	4	7
Pat. 6	7	4	33	26	36	29	/	/	/	/	/	/	10	6
Pat.10	5	15	23	25	30	/	/	/	/	/	/	/	5	15
Pat.11	8	4	22	15	28	18	/	/	/	/	/	/	8	2
MW	8,5	7,8	25,8	20,4	25,0	22,8	20,5	21,5	/	20,0	/	/	8,2	7,5
SD	6,3	4,4	10,5	7,4	9,2	6,4	7,8	4,9	/	/	/	/	5,4	5,1
SEM	2,6	1,8	4,3	3,0	3,8	2,6	3,2	2,0	/	/	/	/	2,2	2,1

Tab. 19 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck der Placebogruppe in V2 und V7

Cardiac Output Nebivolol (l/min)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 2	3,43	4,64	5,6	6,12	6,3	6,67	/	/	/	/	/	/	3,97	5,58
Pat. 4	5,64	6,1	7,86	/	9,68	8,61	11,5	/	/	11,45	/	/	7,37	6,2
Pat. 8	3,71	3,85	6,22	5,99	8,09	6,37	7,84	/	/	/	/	/	4,11	5,39
Pat. 9	4,18	4,19	/	/	8,16	8,43	8,14	8,40	/	/	/	/	5,23	4,24
Pat.12	5,21	4,57	7,67	8,57	9,46	10,3	11,35	12,3	12,43	13,34	/	/	7,8	8,34
Pat.17	5,48	4,91	/	/	10,7	10,8	13,47	11,78	/	12,75	/	15,63	5,71	6,43
MW	4,61	4,71	6,84	6,89	8,73	8,54	10,46	10,83	12,43	13,05	/	15,63	5,70	6,03
SD	0,96	0,78	1,10	1,45	1,55	1,82	2,41	2,12	/	0,42	/	/	1,61	1,37
SEM	0,39	0,32	0,45	0,59	0,63	0,74	0,98	0,86	/	0,17	/	/	0,66	0,56

Bei Pat.4 kam es bei 100W in V2 zum plötzlichen Abbruch-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.  
Bei Pat.17 ist bei 125W in V7 der Tretriemen gerissen-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.

**Tab. 20 Cardiac Output der Nebivololgruppe in V2 und V7**

Cardiac Output Placebo (l/min)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 1	4,63	/	6,53	/	/	/	/	/	/	/	/	/	4,80	/
Pat. 3	5,48	4,96	7,71	7,27	9,35	8,94	11,04	10,48	/	12,73	/	/	5,60	6,14
Pat. 5	5,38	5,25	/	/	9,06	8,71	10,35	10,03	/	/	/	/	5,85	6,13
Pat. 6	3,90	4,13	6,42	7,30	7,14	9,24	/	/	/	/	/	/	3,85	5,29
Pat.10	4,47	4,35	7,69	7,50	10,26	/	/	/	/	/	/	/	4,94	4,94
Pat.11	5,12	4,98	11,4	10,31	12,2	12,6	/	/	/	/	/	/	5,47	5,26
MW	4,83	4,73	7,95	8,10	9,60	9,86	10,70	10,26	/	12,73	/	/	5,09	5,55
SD	0,61	0,47	2,03	1,48	1,84	1,81	0,49	0,32	/	/	/	/	0,72	0,55
SEM	0,25	0,19	0,83	0,60	0,75	0,74	0,20	0,13	/	/	/	/	0,30	0,22

**Tab. 21 Cardiac Output der Placebogruppe in V2 und V7**

<b>Schlagvolumen</b> Nebivolol (l/min)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite												
CO/HZV	4,61	4,71	6,84	6,89	8,73	8,54	10,46	10,83	12,43	13,05	5,70	6,03
HF	69,83	62,33	96,25	89,33	105,33	95,00	119,20	104,00	154,00	123,00	82,00	75,17
SV	66,0	76,0	71,0	77,0	83,0	90,0	88,0	104,0	81,0	106,0	69,0	80,0
SD+/-	10,00	8,00	11,00	16,00	14,00	28,00	12,00	59,00	/	4,00	16,00	21,00
SEM	4,08	3,27	4,49	6,53	5,72	11,43	4,90	24,09	/	1,63	6,53	8,57

Tab. 22 Schlagvolumen der Nebivololgruppe in V2 und V7

<b>Schlagvolumen</b> Placebo (l/min)	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite												
CO/HZV	4,83	4,73	7,95	8,10	9,60	9,86	10,70	10,26	/	12,73	5,09	5,55
HF	76,67	76,50	115,20	114,20	122,40	119,20	115,00	116,50	/	150,00	85,17	86,33
SV	63,0	62,0	69,0	71,0	78,0	83,0	93,0	88,0	/	85,0	60,0	64,0
SD+/-	9,00	4,00	17,00	12,00	7,00	9,00	3,00	2,00	/	/	8,00	6,00
SEM	3,67	1,63	6,94	4,90	2,86	3,67	1,22	0,82	/	/	3,27	2,45

Tab. 23 Schlagvolumen der Placebogruppe in V2 und V7

<b>Cardiac Index</b> Nebivolol (l/min/m <sup>2</sup> )	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 2	1,8	2,4	2,9	3,1	3,2	3,6	/	/	/	/	/	/	2	2,9
Pat. 4	2,8	2,5	3,9	/	4,8	4,7	5,7	/	(6,5)	6,2	/	/	3,7	3
Pat. 8	2,1	2	3,5	2,8	4,2	3,7	4,4	/	/	/	/	/	2,3	2,5
Pat. 9	2,1	1,8	/	/	4	3,8	4,4	4,7	/	/	/	/	2,4	2,4
Pat.12	2,8	2,4	4,1	4,5	5	4,9	6	5,9	6,6	6,6	/	/	4,2	4,3
Pat.17	2,1	2,7	/	/	5	5,2	6,5	5,8	/	6,9	/	(4,9)	2,9	3,5
MW	2,28	2,30	3,60	3,47	4,37	4,32	5,40	5,47	6,60	6,57	/	(4,9)	2,92	3,10
SD	0,42	0,33	0,53	0,91	0,71	0,70	0,96	0,67	/	0,35	/	/	0,87	0,71
SEM	0,17	0,14	0,22	0,37	0,29	0,28	0,39	0,27	/	0,14	/	/	0,35	0,29
Bei Pat.4 kam es bei 100W in V2 zum plötzlichen Abbruch- Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.														
Bei Pat.17 ist bei 125W in V7 der Tretriemen gerissen-Werte wenn vorhanden gelistet, aber nicht gewertet.														

**Tab. 24 Cardiac Index der Nebivololgruppe in V2 und V7**

<b>Cardiac Index</b> Placebo (l/min/m <sup>2</sup> )	Vor Belastung		Belastung 25W		Belastung 50W		Belastung 75W		Belastung 100W		Belastung 125W		Nach Belastung	
	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Visite														
Pat. 1	2,5	2	3,5	3,1	/	4	/	/	/	/	/	/	2,5	2,3
Pat. 3	3	2,9	4,3	4,4	5,2	5,4	5,7	6,6	6,7	8	/	/	3,1	2,9
Pat. 5	2,6	2,6	/	/	4,4	4,3	5	4,9	/	/	/	/	2,6	3
Pat. 6	2,1	2,4	3,6	3,4	4,3	4,7	/	/	/	/	/	/	2,1	3,5
Pat.10	2,6	2,4	3,1	4,2	4,7	/	/	/	/	/	/	/	2	2,8
Pat.11	2,9	3,83	3,2	5,59	4,6	8,3	/	/	/	/	/	/	3,1	4,8
MW	2,62	2,69	3,54	4,14	4,64	5,34	5,35	5,75	6,70	8,00	/	/	2,57	3,22
SD	0,32	0,63	0,47	0,98	0,35	1,74	0,49	1,20	/	/	/	/	0,47	0,87
SEM	0,13	0,26	0,19	0,40	0,14	0,71	0,20	0,49	/	/	/	/	0,19	0,35

**Tab. 25 Cardiac Index der Placebolgruppe in V2 und V7**

<b>RA-Druck (mmHg)</b>					
<b>Nebivolol</b>			<b>Placebo</b>		
Visite	V 2	V 7	Visite	V 2	V 7
Pat. 2	10	10	Pat. 1	14	8
Pat. 4	2	2	Pat. 3	1	8
Pat. 8	3	/	Pat. 5	2	8
Pat. 9	6	4	Pat. 6	2	15
Pat. 12	2	2	Pat. 10	6	2
Pat. 17	3	2	Pat. 11	1	3
M W	4,33	4,00	M W	4,33	7,33
S D	3,14	3,46	S D	5,09	4,63
S E M	1,28	1,41	S E M	2,08	1,89

Tab. 26 Rechtsatrialer Druck beider Gruppen in V2 und V7

<b>Systemischer vaskulärer Widerstand (dynes/sec/cm<sup>-5</sup>)</b>					
<b>Nebivolol</b>			<b>Placebo</b>		
Visite	V 2	V 7	Visite	V 2	V 7
Pat. 2	1813,6	1384,9	Pat. 1	1600	1848,5
Pat. 4	1016	1307,1	Pat. 3	1332,9	1333,3
Pat. 8	2211,2	1424,9	Pat. 5	1430,4	1287,7
Pat. 9	1335,9	1811,3	Pat. 6	2036,4	1257,1
Pat. 12	834,19	828,14	Pat. 10	1684,2	1478,5
Pat. 17	1196,3	1136,3	Pat. 11	1367,9	1272,5
M W	1401,20	1315,44	M W	1575,29	1412,93
S D +/-	518,13	326,28	S D +/-	263,77	228,06
S E M	211,53	133,20	S E M	107,68	93,10

Tab. 27 Systemisch vaskulärer Widerstand beider Gruppen in V2 und V7

<b>SF-36 / Mental Component</b>							
Nebivolol							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat. 2	54,59	56,86	58,60	57,99	56,28	58,97	56,41
Pat. 4	42,87	35,80	37,01	39,14	39,14	49,17	43,28
Pat. 8	/	/	/	/	/	/	/
Pat. 9	55,78	56,28	48,09	43,89	51,21	49,22	46,99
Pat. 12	/	36,69	41,39	35,81	29,76	40,29	25,90
Pat. 17	62,15	60,62	62,04	63,75	/	64,21	63,69
MW	53,85	49,25	49,43	48,12	44,10	52,37	47,25
SD	8,04	11,99	10,77	12,16	11,96	9,35	14,37
SEM	3,28	4,90	4,40	4,97	4,88	3,82	5,87

Tab. 28 SF-36/Mental Component der Nebivololgruppe in V1-V7

<b>SF-36 / Mental Component</b>							
Placebo							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat. 1	56,56	56,29	54,18	58,87	59,80	/	/
Pat. 3	50,52	55,18	57,39	56,31	54,67	55,74	55,74
Pat. 5	57,44	58,30	/	51,40	56,07	53,66	54,44
Pat. 6	54,37	50,89	53,68	52,33	50,90	50,44	47,96
Pat. 10	/	/	/	/	/	/	/
Pat. 11	/	49,16	/	52,58	54,78	46,10	47,21
MW	54,72	53,96	55,08	54,30	55,24	51,49	51,34
SD	3,08	3,82	2,01	3,17	3,20	4,20	4,38
SEM	1,26	1,56	0,82	1,29	1,30	1,71	1,79

Tab. 29 SF-36/Mental Component der Placebogruppe in V1-V7

<b>SF-36 / Physical Component</b>							
Nebivolol							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat. 2	51,11	49,16	46,51	49,3	48,72	42,49	44,02
Pat. 4	34,92	36,79	38,98	40,41	40,41	40,23	36,19
Pat. 8	/	/	/	/	/	/	/
Pat. 9	26,07	25,15	36,97	31,19	32,3	40,16	40,21
Pat. 12	/	47,85	43,25	46,96	53,59	43,04	38,68
Pat. 17	47,21	46,93	52,91	50,89	/	50,58	49,89
MW	39,83	41,18	43,72	43,75	43,76	43,30	41,80
SD	11,48	10,22	6,33	8,08	9,38	4,27	5,34
SEM	4,69	4,17	2,59	3,30	3,83	1,74	2,18

Tab. 30 SF-36/Physical Component der Placebogruppe in V1-V7

<b>SF-36 / Physical Component</b>							
Placebo							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat. 1	29,94	34,71	23,61	23,74	29,21	/	/
Pat. 3	56,78	56,64	56,29	56,78	57,2	56,71	56,71
Pat. 5	44,88	43,25	/	49,53	45,39	47,32	46,86
Pat. 6	40,91	44,41	45,46	43,37	48,8	45,68	52,44
Pat. 10	/	/	/	/	/	/	/
Pat. 11	/	55,53	/	55,56	54,40	56,24	56,17
MW	43,13	46,91	41,79	45,80	47,00	51,49	53,05
SD	11,08	9,19	16,65	13,44	10,97	5,80	4,54
SEM	4,52	3,75	6,80	5,49	4,48	2,37	1,85

Tab. 31 SF-36/Physical Component der Placebogruppe in V1-V7

<b>Symptom-Score/ Atemlosigkeit</b>							
Nebivolol							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat.2	0,67	0,69	0,71	0,71	0,72	0,72	0,79
Pat.4	0,50	0,31	0,23	0,27	0,32	0,26	0,29
Pat.8	0,00	0,00	0,53	0,24	0,31	1,00	1,00
Pat.9	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pat.12	0,00	0,77	0,52	0,52	0,52	0,55	0,53
Pat.17	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
MW	0,203	0,300	0,332	0,295	0,312	0,422	0,435
SD	0,301	0,354	0,299	0,277	0,284	0,405	0,413
SEM	0,12	0,14	0,12	0,11	0,12	0,17	0,17

Tab. 32 Symptom-Score/Atemlosigkeit der Nebivololgruppe in V1-V7

<b>Symptom-Score/ Atemlosigkeit</b>							
Placebo							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat.1	0,64	0,75	0,85	0,79	0,61	0,88	0,65
Pat.3	0,08	0,10	0,03	0,04	0,03	0,02	0,05
Pat.5	0,02	0,00	0,03	0,06	0,08	0,02	0,02
Pat.6	0,02	0,10	0,08	0,13	0,03	0,04	0,04
Pat.10	0,27	0,26	0,25	0,25	0,24	0,25	0,06
Pat.11	0,29	0,23	0,00	0,00	0,17	0,01	0,00
MW	0,220	0,240	0,207	0,212	0,193	0,203	0,137
SD	0,238	0,267	0,328	0,297	0,220	0,344	0,252
SEM	0,10	0,11	0,13	0,12	0,09	0,14	0,10

Tab. 33 Symptom-Score/Atemlosigkeit der Placebogruppe in V1-V7

<b>Symptom-Score/ Müdigkeit</b>							
Nebivolol							
Visite	V1	V2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Pat.2	0,56	0,65	0,48	0,57	0,52	0,61	0,46
Pat.4	0,51	0,50	0,34	0,28	0,00	0,25	0,21
Pat.8	0,00	0,00	0,32	0,20	0,11	1,00	1,00
Pat.9	0,04	0,00	0,00	0,13	1,00	0,00	1,00
Pat.12	0,00	0,71	0,52	0,55	0,52	0,55	0,54
Pat.17	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
MW	0,185	0,315	0,277	0,293	0,358	0,402	0,535
SD	0,272	0,341	0,228	0,222	0,396	0,392	0,407
SEM	0,11	0,14	0,09	0,09	0,16	0,16	0,17

Tab. 34 Symptom-Score/Müdigkeit der Nebivololgruppe in V1-V7

<b>Symptom-Score/ Müdigkeit</b>							
Placebo							
Visite	V1	V2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7
Pat.1	0,50	0,52	0,49	0,55	0,53	0,58	0,55
Pat.3	0,06	0,09	0,03	0,04	0,04	0,01	0,06
Pat.5	0,02	0,00	0,02	0,07	0,09	0,02	0,02
Pat.6	0,02	0,09	0,08	0,12	0,21	0,22	0,34
Pat.10	0,78	0,75	0,24	0,48	0,24	0,74	0,31
Pat.11	0,25	0,33	0,00	0,00	0,29	0,09	0,03
MW	0,272	0,297	0,143	0,210	0,233	0,277	0,218
SD	0,311	0,293	0,191	0,240	0,173	0,310	0,216
SEM	0,13	0,12	0,08	0,10	0,07	0,13	0,09

Tab. 35 Symptom-Score/Müdigkeit der Placebogruppe in V1-V7

<b>Symptom-Score/ Knöchelödeme</b>							
Nebivolol							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat.2	0,02	0,03	0,04	0,03	0,05	0,03	0,05
Pat.4	0,03	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Pat.8	0,00	0,00	0,14	0,03	0,04	0,47	0,45
Pat.9	0,03	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pat.12	0,00	0,05	0,03	0,04	0,07	0,03	0,05
Pat.17	0,75	0,03	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
MW	0,138	0,187	0,205	0,022	0,027	0,088	0,092
SD	0,300	0,399	0,393	0,017	0,031	0,188	0,177
SEM	0,12	0,16	0,16	0,01	0,01	0,08	0,07

Tab. 36 Symptom-Score/Knöchelödeme der Nebivololgruppe in V1-V7

<b>Symptom-Score/ Knöchelödeme</b>							
Placebo							
Visite	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Pat.1	0,04	0,07	0,10	0,06	0,13	0,08	0,11
Pat.3	0,06	0,08	0,03	0,04	0,04	0,02	0,05
Pat.5	0,02	0,00	0,01	0,04	0,31	0,04	0,01
Pat.6	0,00	0,13	0,13	0,05	0,00	0,03	0,01
Pat.10	0,72	0,75	0,45	0,23	0,00	0,03	0,04
Pat.11	0,46	0,25	0,00	0,00	0,06	0,02	0,01
MW	0,217	0,213	0,120	0,070	0,090	0,037	0,038
SD	0,301	0,276	0,170	0,081	0,118	0,023	0,039
SEM	0,12	0,11	0,07	0,03	0,05	0,01	0,02

Tab. 37 Symptom-Score/Knöchelödeme der Placebogruppe in V1-V7

Routinelabor																								
Parameter	Leukozyten		Erythrozyten		Thrombozyten		Hämoglobin		Hämatokrit		Natrium		Kalium		Calcium		Kreatinin		Harnstoff		Harnsäure		Blutzucker	
Nebivolol	1/ul		10³/ul		Tsd/ul		g/dl		%		mmol/l		mmol/l		mval/l		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl	
Visite	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Pat. 2	8200,0	11100,0	4,9	4,3	142	215	16,2	14,0	46,6	40,8	141,0	141,0	5,0	4,0	5,1	4,7	1,3	1,4	35,0	66,0	7,4	9,5	/	132,0
Pat. 4	4370,0	4690,0	5,0	4,9	166	145	15,8	15,6	45,9	44,5	138,0	137,0	3,6	4,1	5,1	4,7	0,9	0,9	22,0	37,0	6,5	6,3	155,0	344,0
Pat. 8	6970,0	8220,0	5,2	4,9	151	155	15,1	14,3	44,0	42,2	140,0	140,0	3,6	3,9	4,8	4,7	1,3	1,2	37,0	29,0	10,7	9,4	154,0	102,0
Pat. 9	7070,0	7020,0	4,7	4,9	284	227	14,5	14,7	42,6	45,6	144,0	142,0	3,8	4,1	5,0	4,9	0,9	1,1	30,0	25,0	6,8	7,1	115,0	161,0
Pat.12	10900,0	10010,0	4,6	4,5	349	304	14,2	13,9	43,4	40,9	143,0	140,0	4,4	4,0	5,3	2,6	0,9	0,8	29,0	36,0	5,8	5,6	89,0	99,0
Pat.17	3500,0	4540,0	4,8	4,7	207	213	14,4	14,1	41,7	41,7	138,0	142,0	3,9	3,8	5,0	4,8	1,0	1,1	29,0	29,0	7,2	8,0	102,0	127,0
MW	6835,0	7596,7	4,9	4,7	216,5	209,8	15,0	14,4	44,0	42,6	140,7	140,3	4,1	4,0	5,1	4,4	1,1	1,1	30,3	37,0	7,4	7,7	123,0	160,8
SD+/-	2670,6	2705,9	0,2	0,2	83,2	57,3	0,8	0,6	1,9	2,0	2,5	1,9	0,6	0,1	0,2	0,9	0,2	0,2	5,3	14,9	1,7	1,6	30,2	92,5
SEM	1090,2	1104,7	0,1	0,1	34,0	23,4	0,3	0,3	0,8	0,8	1,0	0,8	0,2	0,0	0,1	0,4	0,1	0,1	2,2	6,1	0,7	0,7	12,3	37,8

Routinelabor																								
Parameter	Leukozyten		Erythrozyten		Thrombozyten		Hämoglobin		Hämatokrit		Natrium		Kalium		Calcium		Kreatinin		Harnstoff		Harnsäure		Blutzucker	
Nebivolol	1/ul		10³/ul		Tsd/ul		g/dl		%		mmol/l		mmol/l		mval/l		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl	
Visite	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Pat. 2	8200,0	11100,0	4,9	4,3	142	215	16,2	14,0	46,6	40,8	141,0	141,0	5,0	4,0	5,1	4,7	1,3	1,4	35,0	66,0	7,4	9,5	/	132,0
Pat. 4	4370,0	4690,0	5,0	4,9	166	145	15,8	15,6	45,9	44,5	138,0	137,0	3,6	4,1	5,1	4,7	0,9	0,9	22,0	37,0	6,5	6,3	155,0	344,0
Pat. 8	6970,0	8220,0	5,2	4,9	151	155	15,1	14,3	44,0	42,2	140,0	140,0	3,6	3,9	4,8	4,7	1,3	1,2	37,0	29,0	10,7	9,4	154,0	102,0
Pat. 9	7070,0	7020,0	4,7	4,9	284	227	14,5	14,7	42,6	45,6	144,0	142,0	3,8	4,1	5,0	4,9	0,9	1,1	30,0	25,0	6,8	7,1	115,0	161,0
Pat.12	10900,0	10010,0	4,6	4,5	349	304	14,2	13,9	43,4	40,9	143,0	140,0	4,4	4,0	5,3	2,6	0,9	0,8	29,0	36,0	5,8	5,6	89,0	99,0
Pat.17	3500,0	4540,0	4,8	4,7	207	213	14,4	14,1	41,7	41,7	138,0	142,0	3,9	3,8	5,0	4,8	1,0	1,1	29,0	29,0	7,2	8,0	102,0	127,0
MW	6835,0	7596,7	4,9	4,7	216,5	209,8	15,0	14,4	44,0	42,6	140,7	140,3	4,1	4,0	5,1	4,4	1,1	1,1	30,3	37,0	7,4	7,7	123,0	160,8
SD+/-	2670,6	2705,9	0,2	0,2	83,2	57,3	0,8	0,6	1,9	2,0	2,5	1,9	0,6	0,1	0,2	0,9	0,2	0,2	5,3	14,9	1,7	1,6	30,2	92,5
SEM	1090,2	1104,7	0,1	0,1	34,0	23,4	0,3	0,3	0,8	0,8	1,0	0,8	0,2	0,0	0,1	0,4	0,1	0,1	2,2	6,1	0,7	0,7	12,3	37,8

Tab. 38 Routinelabor der Nebivololgruppe in V2 und V7

<b>Routinelabor</b>																								
<b>Parameter</b>	Leukozyten		Erythrozyten		Thrombozyten		Hämoglobin		Hämatokrit		Natrium		Kalium		Calcium		Kreatinin		Harnstoff		Harnsäure		Blutzucker	
Placebo	1/ul		10 <sup>9</sup> /ul		Tsd/ul		g/dl		%		mmol/l		mmol/l		mval/l		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl	
Visite	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Pat. 1	6100,0	6900,0	4,8	5,2	224	243	14,9	15,9	43,6	47,1	138,0	135,0	4,8	3,9	4,6	4,8	0,9	0,9	27,0	38,0	5,1	5,7	/	101,0
Pat. 3	9880,0	10550,0	4,8	4,5	376	361	15,4	14,1	46,1	43,3	140,0	142,0	3,6	3,7	4,9	4,8	0,8	0,7	17,0	11,0	6,3	5,7	89,0	97,0
Pat. 5	5100,0	6500,0	4,3	4,4	180	175	13,9	14,0	40,6	40,9	138,0	143,0	3,3	4,5	4,8	4,8	0,9	1,1	26,0	30,0	11,1	7,1	91,0	92,0
Pat. 6	10320,0	8100,0	4,6	3,9	322	318	14,3	11,7	44,7	37,7	138,0	140,0	4,1	4,2	4,8	4,8	0,9	1,0	33,0	39,0	4,5	5,2	110,0	104,0
Pat.10	6690,0	7300,0	4,0	3,9	301	240	12,7	12,4	36,1	35,7	139,0	140,0	3,3	3,5	4,9	4,7	1,1	0,8	43,0	33,0	7,2	6,5	146,0	153,0
Pat.11	7040,0	7070,0	3,9	4,0	299	238	11,7	11,8	36,1	35,4	139,0	138,0	4,1	4,7	4,7	5,0	1,3	1,5	62,0	50,0	8,3	7,8	94,0	93,0
MW	7521,7	7736,7	4,4	4,3	283,7	262,5	13,8	13,3	41,2	40,0	138,7	139,7	3,9	4,1	4,8	4,8	1,0	1,0	34,7	33,5	7,1	6,3	106,0	106,7
SD+/-	2107,2	1477,2	0,4	0,5	70,5	66,2	1,4	1,6	4,3	4,6	0,8	2,9	0,6	0,5	0,1	0,1	0,2	0,3	15,9	13,0	2,4	1,0	23,8	23,2
SEM	2874,1	2886,3	1,6	1,6	122,1	97,2	4,8	4,8	14,7	14,5	56,7	56,3	1,7	1,9	1,9	2,0	0,5	0,6	25,3	20,4	3,4	3,2	38,4	38,0

<b>Routinelabor-</b>																						
<b>Parameter</b>	HbA1c		GOT		GPT		AP		y-GT		Bili.		S-Protein		Alb.		Quick		PTT		CRP	
Placebo	%		U/l		U/l		U/l		U/l		mg/dl		g/dl		g/dl		%		sek.		mg/dl	
Visite	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7
Pat. 1	6,1	6,3	9,0	13,0	15,0	21,0	94,0	99,0	18,0	20,0	1,0	1,0	7,0	7,4	4,7	5,0	37,0	41,0	32,0	26,0	0,1	0,2
Pat. 3	/	4,9	15,0	18,0	17,0	18,0	121,0	124,0	44,0	45,0	1,0	1,0	7,7	6,7	5,6	5,0	81,0	61,0	33,0	36,0	1,1	0,2
Pat. 5	4,9	5,0	22,0	11,0	22,0	14,0	100,0	95,0	67,0	39,0	1,0	1,0	7,9	7,3	4,9	4,7	100,0	120,0	25,0	26,0	0,3	0,1
Pat. 6	/	5,8	12,0	15,0	14,0	17,0	193,0	179,0	34,0	39,0	1,0	1,0	6,9	7,1	5,0	4,8	70,0	68,0	30,0	30,0	0,6	0,1
Pat.10	6,2	6,7	5,0	5,0	6,0	6,0	139,0	141,0	7,0	6,0	1,0	1,0	7,9	7,1	5,3	4,7	120,0	120,0	27,0	26,0	0,1	0,2
Pat.11	5,4	5,6	11,0	10,0	12,0	12,0	215,0	207,0	35,0	36,0	1,0	1,0	7,9	7,5	4,9	4,4	118,0	115,0	28,0	27,0	0,9	0,9
MW	5,7	5,7	12,3	12,0	14,3	14,7	143,7	140,8	34,2	30,8	1,0	1,0	7,6	7,2	5,1	4,8	87,7	87,5	29,2	28,5	0,5	0,3
SD+/-	3,0	0,7	5,8	4,5	5,3	5,3	49,9	44,7	20,9	14,8	0,0	0,0	0,5	0,3	0,3	0,2	31,8	35,0	3,1	4,0	0,4	0,3
SEM	1,2	0,3	2,4	1,8	2,2	2,2	20,4	18,2	8,5	6,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1	0,1	13,0	14,3	1,2	1,6	0,2	0,1
Bili.=Bilirubin	S-Protein=Serumprotein		Alb.=Albumin																			

Tab. 39 Routinelabor der Placebogruppe in V2 und V7

<b>Urinstatus</b>																					
Nebivolol		pH		Prot.		Gluc.		AscS		Acet.		Hb		Ubg		Bili		Leu		Nit	
Visite	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	
Pat. 2	7	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
Pat. 4	5	6	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pat. 7	9	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	
Pat. 8	5	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pat. 9	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pat. 12	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pat. 17	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tab. 40 Urinstatus der Nebivololgruppe in V1 und V7

<b>Urinstatus</b>																					
Placebo		pH		Prot.		Gluc.		AscS		Acet.		Hb		Ubg		Bili		Leu		Nit	
Visite	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	V1	V7	
Pat. 1	9	8	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	
Pat. 3	7	9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	
Pat. 5	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pat. 6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	3	0	0	
Pat.10	9	6	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
Pat.11	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

( 0= absent, 1= +, 2= ++, 3= +++ )

Prot.=Protein

Gluc.= Glucose

AscS = Ascorbinsäure

Acet.= Aceton

Hb = Hämoglobin

Ubg = Urobilinogen

Bili = Bilirubin

Leu = Leukozyten

Nit = Nitrit

Tab. 41 Urinstatus der Placebogruppe in V1 und V7

24-h Sammelurin																					
Nebivolol		Prot. g/24h		Alb. mg/l		Na. mmol/24h		Ka. mmol/24h		Ca. ges. mval/24h		Krea. mg/24h		Harnst. g/24h		Hs. mg/24h		Pho. mg/24h		Gluc. g/24h	
Visite	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	
Patient 2	0,16	0,13	3	4	180	170	101	128	5,9	4,4	1008	1713	15,2	23,1	372	625	558	888	0,2	0,1	
Patient 4	0,28	0,28	32	22	297	154	45	63	4,2	8,6	728	1226	14,4	35,2	420	1083	812	1454	0,3	10	
Patient 8	0,1	0,47	31	30	87	383	49	190	3,6	15,7	1590	4344	23,3	65,3	570	1752	1320	2628	/	0,4	
Patient 9	0,31	0,23	2	2	173	159	72	78	7,6	3,7	1638	1035	33,1	17,9	473	299	1922	874	0,3	0,2	
Patient 12	0,25	0,26	3	2	375	315	90	80	5,3	1,6	1625	1776	22,8	25,7	525	451	1025	1140	0,3	2,7	
Patient 17	0,32	0,32	2	3	192	143	68	46	16,3	25,4	1073	2698	15,9	51	228	683	423	1300	0,3	0,3	
MW	0,24	0,28	12,2	10,5	217,3	220,7	70,8	97,5	7,15	9,90	1277,0	2132,0	20,78	36,37	431,3	815,5	1010,0	1380,7	0,28	2,28	
SD+/-	0,09	0,11	15,0	12,3	102,2	102,1	22,0	52,9	4,69	9,09	391,1	1228,0	7,18	18,35	122,3	529,5	550,7	651,9	0,12	3,91	
SEM	0,04	0,05	6,1	5,0	41,7	41,7	9,0	21,6	1,92	3,71	159,7	501,3	2,93	7,49	49,9	216,2	224,8	266,2	0,05	1,59	

Tab. 42 24h-Sammelurin der Nebivololgruppe in V2 und V7

24-h Sammelurin																					
Placebo		Prot. g/24h		Alb. mg/l		Na. mmol/24h		Ka. mmol/24h		Ca. ges. mval/24h		Krea. mg/24h		Harnst. g/24h		Hs. mg/24h		Pho. mg/24h		Gluc. g/24h	
Visite	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	V2	V7	
Patient 1	0,2	0,2	7	5	454	289	76	80	/	15,6	1775	1599	26,8	33,6	/	839	/	1073	/	0,2	
Patient 3	0,38	0,41	2	2	106	111	91	66	5,3	13,1	874	2050	14,9	15,0	570	820	874	738	0,4	0,4	
Patient 5	0,19	0,28	3	2	49	154	63	101	4	7	1197	1428	13,4	19,1	513	420	855	1204	0,2	0,3	
Patient 6	0,22	0,17	3	5	106	85	77	73	6,2	8,2	1298	1156	22	19,4	726	493	902	833	0,2	0,2	
Patient 10	0,15	0,16	52	83	176	190	38	36	3,6	5,4	420	486	10	11,1	195	324	285	311	0,2	0,1	
Patient 11	0,22	0,2	12	4	154	109	46	88	2,9	1,8	1056	759	22,7	14,6	330	267	1144	595	0,2	0,2	
MW	0,23	0,24	13,2	16,8	174,2	156,3	65,2	74,0	4,40	8,52	1103,3	1246,3	18,30	18,81	466,8	527,2	812,0	792,3	0,24	0,23	
SD+/-	0,08	0,09	19,4	32,4	144,0	75,0	20,2	22,2	2,16	5,07	451,6	570,4	6,48	7,88	266,1	246,8	436,2	323,6	0,13	0,10	
SEM	0,03	0,04	7,9	13,2	58,8	30,6	8,2	9,1	0,88	2,07	184,4	232,9	2,64	3,22	108,6	100,8	178,1	132,1	0,05	0,04	
Prot.=Protein	Ka.=Kalium		Harnst.=Harnstoff				Pho.=Phosphat														
Alb.=Albumin	Ca.ges.=Calcium gesamt				Krea.-Cl.=Kreatininclearance				Gluc.=Glucose												
Na.=Natrium	Krea.=Kreatinin				Hs.=Harnsäure																

Tab. 43 24h-Sammelurin der Placebogruppe in V2 und V7

<b>Kreatinin-Clearance</b> (ml/min x1,73)					
Nebivolol			Placebo		
Visite	V2	V7	Visite	V2	V7
Pat. 2	48,49	75,37	Pat. 1	126,67	114,14
Pat. 4	48,61	77,90	Pat. 3	81,01	209,35
Pat. 8	76,53	219,61	Pat. 5	76,09	70,89
Pat. 9	122,14	63,15	Pat. 6	99,01	78,90
Pat. 12	115,38	138,87	Pat. 10	26,21	41,23
Pat. 17	70,41	156,70	Pat. 11	56,40	34,71
MW	80,26	121,93	MW	77,57	91,54
SD	31,97	60,99	SD	34,56	64,40
SEM	13,05	24,90	SEM	14,11	26,29

Tab. 44 Kreatinin-Clearance beider Gruppen in V2 und V7

<b>GFR</b> (ml/min)					
Nebivolol			Placebo		
Visite	V2	V7	Visite	V2	V7
Pat. 2	64,1	60,35	Pat. 1	98,63	98,63
Pat. 4	114,8	114,8	Pat. 3	104,33	119,24
Pat. 8	65,38	70,83	Pat. 5	100,5	82,2
Pat. 9	83,95	68,68	Pat. 6	67,76	60,98
Pat. 12	100,46	113,02	Pat. 10	77,18	106,13
Pat. 17	89,13	81,03	Pat. 11	66,72	57,82
MW	86,30	84,79	MW	85,85	87,50
SD	19,78	23,51	SD	17,25	24,86
SEM	8,08	9,60	SEM	7,04	10,15

Tab. 45 Glomeruläre Filtrationsrate beider Gruppen in V2 und V7 nach Cockcroft und Gault.

## VI.2 Literaturverzeichnis

- [1] Alderman, M.H.; Madhavan, S.; Wee, L.D.; Cohen, H.; Sealey, J.E., Laragh, J.M.: Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension; N. Engl. J. Med. 324: 1199-1130 (1991)
  
- [2] Altmann, C.: Überwachte Betablocker-Therapie mit Nebivolol bei kardiologischen Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung und arterieller Verschlusskrankheit der Beine; Perfusion 13 Nr.4 (S): (2000)
  
- [3] Altwegg, L.A.; d'Uscio, L.V.; Barandier, C.; Cosentino, F.; Yang, Z.; Luscher, T.F.: Nebivolol induces NO-mediated relaxations of rat small mesenteric but not large elastic arteries: J. Cardiovasc. Pharmacol. 36 (3): 316-320 (2000)
  
- [4] Bauer, U.; Frick, G.; Mouselimis, N.; Cernoch, K.; Fehske, K. J.: Akuter und chronischer Effekt von Piretanid auf die Hämodynamik herzinsuffizienter Patienten mit koronarer Herzerkrankung; Herz/Kreisl. 10: 493-500 (1983)
  
- [5] Bleifeld, W.: Heart Failure. Preface; Eur.Heart J. 10: Suppl.C/3 (1989)
  
- [6] Bowman, A.J. et al.: Nitric oxide mediated venodilator effects of Nebivolol; Br.J.Clin.Pharmacol. 38: 199-204 (1994)
  
- [7] Brehm, B.R.; Bertsch, D.; Wolf, S.C.: Nebivolol hemmt die Proliferation sowohl von humanen koronararteriellen glatten Muskelzellen als auch von Endothelzellen und steigert die NO-Freisetzung; Perfusion 11: 475-484 (1998)
  
- [8] Brehm, R.B.; Bertsch, D.; von Fallois, J.; Wolf, S.: b-Blockers of the third generation inhibit Endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells: J. Cardiovasc. Pharmacol. 36 (5 Suppl. 1): 401-403 (2000)

- [9] **Bristow, M.R.; Gilbert,E.M.; Abraham,W.T.; Adams, K.F.; Fowler, M.B.; Hershberger, R.E.; Kubo, S.H.; Narahara, K.A.; Ingersoll, H.; Krueger, S.; Young, S.; Shusterman, N.: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure: MOCHA Investigators (comment); Circulation 94: 2807-2816 (1996)**
- [10] **Broeders, M.A.; Doevendans, P.A.; Bekkers, B.C.; Bronsaer, R.; van-Gorsel, E.; Heemskerck, J.W.; Egbrink, M.G.; van-Breda, E., Reneman, R.S.; van der Zee, R.: Nebivolol a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production: Circulation 102 (6): 677-684 (2000)**
- [11] **Brune, S.; Schmidt, T.; Tebbe, U.; Kreuzer, H.: Haemodynamic effects of Nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure; Angiology 41: 696-701 (1990)**
- [12] **Cases, A.: Clinical pharmacology of Nebivolol; Drugs of Today 35 Nr.9: 685-699 (1999)**
- [13] **Cibis Investigators and Committees: The cardiac insufficiency Bisoprolol study (CIBIS II); Lancet 353: 9-13 (1999)**
- [14] **CIBIS Investigators: A randomised trial of  $\beta$ -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency Bisoprolol study (CIBIS); Circulation 90: 1765-1773 (1994)**
- [15] **Cleland, J.G.F.; Bristow, M.R.; Erdmann, E.; Remme, W. J.; Swedberg, K.; Waagstein, F.: Beta-blocking agents in heart failure; Eur. Heart J. 17: 1629-1639 (1996)**
- [16] **Clough, D.; Collis, M.; Conway, J.; Hatton, R.; Keddie, J.: Interactions of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system; Am. J. Cardiol. 49: 1410-1414 (1982)**

- [17] Coats, A. J. S.; Adamopoulos, S.; Radeaelli, A. : Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function; *Circulation* 85: 2119-2131 (1992)
- [18] Coats, A.J.S.; Adamopoulos, S.; Meyer, T.E.; Conway, J.; Sleight, P.: Effects of physical training in chronic heart failure; *Lancet* 335: 63-66 (1990)
- [19] Cohn, J.N.; Levine, B.; Olivari, M.T.; Garberg, V.; Lura, D.; Francis, G.S.; Simon, A.B.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure; *N. Engl. J. Med.* 311: 891-903 (1984)
- [20] Cohn, J.N.; Tognoni, G.; Glazer, R.D.; Spormann, D.; Hester, A.; Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of Valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure: *J. Card. Fail.* 5: 155-160 (1999)
- [21] De Cree, J. et al.: Comparative cardiac haemodynamics of Bisoprolol, Celiprolol, Carvedilol and Nebivolol in normal volunteers; *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 12 (4): 159-163 ( 1992)
- [22] De Cree, J. et al.: Non-invasive cardiac haemodynamics of Nebivolol in men; *Acta Antwerpiensa* 6 (2): 2-21 (1989b)
- [23] De Cree, J.: An open pilot study on the haemodynamic effects of Nebivolol in patients with acute congestive heart failure; *Nebivolol-Dokumentation* (1994)
- [24] De Cree, J.; Franken, P.; Vandevivere, J.; Geukens, H.; Verhaegen, H.: Haemodynamic effects of Nebivolol in men: comparison of radionuklide angiocardiology with systolic time intervals; *Angiology* 39: 526-534 (1988)

- [25] Duprez, D.; Lefebvre, R.; De Backer, T.; De Sutter, P.; Trouerbach, J.; Clement, D.L.: Influence of Nebivolol in the cardiovascular haemodynamics during postural changes and isometric exercise; *Cardiovasc. Drugs Ther.* 5: 705-718 (1991)
- [26] Erdmann, E.: Die Herzfrequenz; in Erdmann, E. (Hrsg.); *Herzinsuffizienz- Ursachen, Pathophysiologie und Therapie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*, 91-94 (1995)
- [27] Erdmann, E.: Digitalis- friend or foe; *Eur.Heart J.* 16 (Suppl. F): 16-19 (1995)
- [28] Faulhaber, H.D.: Diuretika in der Therapie der Herzinsuffizienz, aus; *Moderne Aspekte der Therapie der Herzinsuffizienz*, Joh.A. Barth Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg : 41-49 (1994)
- [29] Fisher, M.L.; Gottlieb, S.S.; Plonick, G.D.; Greenberg, N.L.; Patten, R.D.; Bennett, S.K.; Hamilton, B.P.: Beneficial effects of Metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease a randomized trial; *J. Am. Coll. Cardiol.* 23: 943-950 (1994)
- [30] Fowler, M.B.; Laser, J.A.; Hopkins, G.L.; Minobe, W.; Bristow, M.R.: Assessment of the  $\beta$ -adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response; *Circulation* 72: 536-546 (1985)
- [31] Gellai, M.; Dewols, R.; Ruffolol, R.R.: Effects of Carvedilol on renal haemodynamics and renal expiratory functions in spontaneously hypertensive rats; *Pharmacology* 41: 200-206 (1990)
- [32] Gilbert, E.M.; Anderson, J.L.; Deitchman, D. et al.: Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomised study of Bucindolol versus placebo; *Am. J. Med.* 88: 223-229 (1990)
- [33] Gould, S.E. et al.: Effect of Nebivolol on lung function in normal subjects: a comparison with Atenolol and Propranolol; *Nebivolol-Dokumentation* (1989)

- [34] Greven, J.; Gabriels, G.: Effect of Nebivolol, a novel beta (1)-selective adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, on kidney function; *Drug research* 50/1: 973-979 (2000)
- [35] Guyatt, F. H.; Sullivan, M.J.; Fallen, E. L.; Tihal, H.; Rideout, E.; Halcrow, S.; Nogradi, S.; Townsend, M.; Taylor, D.B.: A controlled trial of Digoxin in congestive heart failure; *Am. J. Cardiol.* 61: 371-375 (1988)
- [36] Haerer, W.; Kress, P.; Hombach, V.: Die Einschwemmkatheter-Untersuchung bei Kardiomyopathien; *Herz/Kreisl.* 22: 118-122 (1990)
- [37] Heierli, C.; Thoelen, H.; Radielovic, P.: Renal function following a single dose of Pindolol in hypertensive patients with varying degrees of impairment of renal function; *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15: 65-71 (1977)
- [38] Hjalmarson, A.; Waagstein, F.: The role of Betablockers in the treatment of cardiomyopathy and ischaemic heart failure; *Drugs* 47: 31-40 (1994)
- [39] Hjalmarson, A.: Empiric therapy with Betablockers; *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 17: 460-466 (1994)
- [40] Ho, K.K.L.; Pinsky, J.L.; Kannel, W.B.; Levy, D.: The epidemiology of heart failure: The Framingham Study; *J. Am. Coll. Cardiol.* 22: 6A-13A (1993)
- [41] Jackson, B.; Fabris, B.; Kohzuki, M.; Mendelsohn, F.A.O.; Johnston, C.: Angiotensin converting enzyme in the myocardium of rats with heart failure following myocardial infarct; *J. Hypertens.* 8 (Suppl.3): abstract (1990)
- [42] Janssen, P.A.J.: Nebivolol- A new form of cardiovascular therapy; *Drug Invest.* 3 (Suppl.1): 1-2 (1991)

- [43] Kakoki, M.; Hirata, Y.; Hayakawa, H.; Nishimatsu, H.; Suzuki, Y.; Nagata, D.; Suzuki, E.; Kikuchi, K.; Nagano, T.; Omata, M.: Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney: *Hypertension* 33: 467-471 (1999)
- [44] Kannel,W.B.; Belanger,A.J.: Epidemiology of heart failure; *Am. Heart J.* 121: 951-957 (1991)
- [45] Katz, A.: Cellular mechanisms in congestive heart failure; *Am. J. Cardiol.* 62: 3-8 (1988)
- [46] Katz, A.M.: Cardiomyopathie of overload: a major determinant of prognosis in congestive heart failure; *N. Engl. J. Med.* 322: 100-105 (1990)
- [47] Khand, A.U.; Rankin, A.C.; Kaye, G.C.; Cleland, J.G.: Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure; *Eur. Heart J.* 21: 614-632 (2000)
- [48] Khand, A.U.; Rankin, A.C.; Martin, W.; Taylor, J.; Cleland, J.G.F.: Digoxin or Carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure?(Abstr): *Heart* 83: 30 (2000)
- [49] Kjekshus, J.; Arrhythmias and mortality in congestive heart failure; *Am. J. Cardiol.* 65: 421-481 (1990)
- [50] Kohno, M.; Murakawa, K.; Okamura, M.; Yasunari, K.; Yokokawa, K.; Horio, T.; Inoue, T.; Takeda, T.: Effects of long-term administration of Carvedilol on renal hemodynamics and functions in DOCA salt-induced accelerated hypertension of spontaneously hypertensive rats; *Drugs* 36 (Suppl.6): 165-168 (1988)
- [51] Kriett, J.M; Kaye, M.P: The Registry of the International Society for Heart Transplantation: Seventh Official Report-1990; *J. Heart Transplant* 9: 323 (1990)

- [52] Krum, H.; Sackner-Bernstein, J.D.; Goldsmith, R.L.; Kukin, M.L.; Schwartz, B.; Penn, J.; Medina, N.; Yushak, M.; Horn, E.; Katz, S.D.; Levin, H.R.; Neuberg, G.W.; DeLong, G.; Packer, M.: Double-blind, placebo-controlled study of the long term efficacy of Carvedilol in patients with severe chronic heart failure; *Circulation* 92: 1499-1506 (1995)
- [53] Lechat, M.D.; Escolano, S.; Golmard, J.L.; Lardoux, H.; Witchitz, S.; Henneman, J.A.; Maisch, B.; Hetzel, M.; Jaillon, P.; Boissel, J.-P.; Mallet, A. on behalf of the CIBIS Investigators: Prognostic value Bisoprolol-induced haemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency Bisoprolol study (CIBIS I); *Circulation* 96 Nr.7:2197-2205 (1997)
- [54] Lechat, P.; Boutelant, S.; Komjda, M.; Gagey, S.; Landault, C.; Maistre, G.; Grosogeat, Y.: Pilot study of cardiovascular effects of Nebivolol in congestive heart failure; *Drug Invest* 3 (Suppl.1): 69-81 (1991)
- [55] Lindner, U.K.; Fehske, K.J.: Langzeittherapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Digitalis oder Diuretikum; *Herz/Kreisl.* 19: 261-266 (1987)
- [56] Lindpaintner, K.; Wilhelm, M.; Jin, M.; Unger, T.; Lang, R.E.; Ganzen, D.: Tissue renin-angiotensin-system: focus on the heart; *J. Hypertens.* 5 (Suppl.II): 33-38 (1987)
- [57] Massie, B.M.; Shah, N.B.: Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management; *Am. Heart J.* 133:703-712 (1997)
- [58] Massie, B.M.; Shah, N.B.: The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches; *Current Opinion Cardiol.* 11: 221-226 (1996)
- [59] Mc Dervitt, D.G.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of the novel  $\beta$ -adrenoceptor antagonist Nebivolol in healthy volunteers subject; *Nebivolol-Dokumentation* (1994)

- [60] Mc Lay, J.S. et al.: Clinical pharmacology of Nebivolol; Drug Invest. 3 (Suppl.1): 31-32 (1991)
- [61] MERIT-HF study group: Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIF-HF); Lancet 353: 2001-2007 (1999)
- [62] Metra, M.; Giubbini, R.; Nodari, S.; Boldi, E.; Modena, M.G.; Die Cas, L.: Differential Effects of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure: A prospective, randomised, double-blind comparison of the long-term effects of Metoprolol versus Carvedilol; Circulation 102: 546-551 (2000)
- [63] Metra, M.; Nardi, M., Giubbini, R.; Deilas, L.: Effects of short- and long-term Carvedilol administration on rest and exercise haemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy; J. Am.Coll. Cardiol. 24: 1678-1687 (1994)
- [64] Osterziel, K.J.; Dietz, R.: Therapie der Herzinsuffizienz mit  $\beta$ -Blockern; Z. Kardiol. 86 Nr.1: 1-8 (1997)
- [65] Packer, M.; Bristow, M.R.; Cohn, J.N.; Colucci, W.S.; Fowler, M.B.; Gilbert, E.M.; Shusterman, N.H.: Favorable effect of carvedilol on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure; N.Engl.J. Med 334: 1349-1355 (1996a)
- [66] Packer, M.; Coats, A.J.S.; Fowler, M.B.; Katus, H.A.; Krum, H.;Mohacsi, P.; Rouleau, J.L.; Tendera, M.; Castaigne, A.; Roecker, E.B.; Schultz, M.K.; De Metts, D.L. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure; N. Engl. J. Med. 344 Nr.22:1651-1658 (2001)
- [67] Packer, M.; Gheorghiade, M.; Young, J.B.; Smith, P.J.: On behalf of the RADIANCE-study: Randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal study of digoxin in patients with chronic heart failure treated with converting enzyme inhibitors; J.Am. Coll. Cardiol. 19: 269 A (1992)

- [68] Packer, M.; Lee, W.H.; Kessler, P.D.; Medina, N.; Yushak, m.; Gottlieb, S.S.: Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure; *J. Am. Coll. Cardiol.* 10: 837-844 (1987)
- [69] Pfeffer, M.; Lamas, G.; Vaughan, D.; Parisi, A. F.; Braunwald, E.: Effect of Captopril on progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction; *N. Engl. J. Med.* 319: 80-86 (1988)
- [70] Pfeffer, M.A.; Pfeffer, J.M.; Steinberg, C.; Finn, P.: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long term therapy with captopril; *Circulation* 72: 406-412 (1985)
- [71] Pitt, B.; Poole-Wilson, P.A.; Segal, R.; Martinez, F.A.; Dickstein, K.; Camm, A.J.; on behalf of the ELITE II Investigators: Effect of Losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II; *Lancet* 355: 1582-1587 (2000)
- [72] Pitt, B.; Segal, R.; Martinez, F. A.; Meurers, G.; Cowley, A. J.; Thomas, I.; Deedwania, P. C.; Ney, D. E.; Snively, D. B.; Chang, P. I. on behalf of ELITE Study Investigators: Randomized trial of Losartan versus Captopril in patients over 65 with heart failure ( Evaluation of Losartan in the elderly, ELITE); *Lancet* 349: 747-752 (1997)
- [73] Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies; *Circulation* 93: 841-842 (1996)
- [74] Ritter, J.M.; A study to investigate the mechanism of the vasodilator effect of Nebivolol: comparison with Atenolol: final report; *Nebivolol-Dokumentation* (1994a)

- [75] Rousseau, M.F. et al.: Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: A double blind, placebo-controlled comparison of Nebivolol and Atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction; *J. Cardiac Failure* 2 Nr.1: 15-23 (1996)
- [76] Selzer, A.; Cohn, K.: Functional classification of cardiac disease: a critique; *Am. J. Cardiol.* 30: 306-308 (1972)
- [77] SOLVD-Investigators: Effect of Enalapril on Survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure; *Engl. J. Med.* 325: 293-302 (1991)
- [78] Szakacs, J.E.; Cannon, A.: Inorepinephrine myocarditis; *Am. J. Clin. Pathol.* 30: 425-435 (1958)
- [79] Taggart, A.J.; Johnston, G.D.; McDevitt, D. G.: Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm; *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5: 229 (1983)
- [80] Taylor, F.R.; Van Nueten, L.: Effect of Nebivolol (5mg) in essential hypertension. A double-blind, randomised comparison with Atenolol (50mg) and placebo; *Nebivolol-Dokumentation*: (1994)
- [81] The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators: A trial of beta-blocker Bucindolol in patients with advanced chronic heart failure; *N. Engl. J. Med.* 344 Nr.22:1659-1667 (2001)
- [82] The CONSENSUS Trial Group: Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure; *New. Engl. J. Med.* 316: 1429-1435 (1987)
- [83] The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels 9<sup>th</sup>. ed.; Little, Brown & Co, Boston/Mass.,253-256
- [84] The Digitalis investigation group (DIG): The effect of Digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure; *N. Engl. J. Med.* 336: 525-533 (1997)

- [85] The SOLVD Investigators: Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure; *N. Engl. J. Med.* 325: 293-302 (1991)
- [86] Trenckmann, H.: Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz; *Z. ges. inn. Med.* 45 (12): 342-343 (1990)
- [87] Trenk, D. et al.: Dose dependent beta-sympatolytic activity of Nebivolol in comparison with Atenolol; *Drug Invest.* 3 (Suppl.1): 177-179 (1991)
- [88] Uhlir, O.; Dvorak, I.; Gregor, P.; Malek, I.; Spinarova, L.; Vojacek, J.; Van Nueten, L.: Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial; *J. Cardiac Failure* 3: 271-276 (1997)
- [89] Uretsky, B.F.; Young, J.B. et al.: Randomized study assessing the effect of Digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED-trial; *J. Am. Coll. Cardiol.* 22: 955-962 (1993)
- [90] Van Bortel, L.: Pharmacological properties of Nebivolol; *Nebivolol-Dokumentation* (1994)
- [91] Van Bortel, L.M.A.B.; Breed, J.G.S.; Joosten, J.; Kragten, J.A.; Lustermans, F.A.T.; Mooij, J.M. V.: Nebivolol in hypertension: a double-blind, placebo-controlled multicenter study assessing its anti-hypertensive efficacy and impact on quality of life; *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 21: 856-862 (1993)
- [92] Van De Water, A. et al: Pharmacological and haemodynamic profile of Nebivolol, a chemically, novel, potent end selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonist; *J. Cardiovasc. Pharm.* 11: 552-563 (1988)
- [93] Van Nueten, L. et al.: Overview of therapeutic efficacy and safety of Nebivolol in the treatment of hypertension; *Nebivolol-Dokumentation* (1994)

- [94] von Fallois, J; Faulhaber, H. D: Vasodilatierende Betablocker als wirksames Antihypertensivum. Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie; MMW-Fortschr-Med 141(24): 45 (2000)
- [95] Waagstein, F.; Caidahl, K.; Wallentin, I.; Bergh, C.H.; Hjalmarson, A.: Long-term  $\beta$ -blockade in dilated cardiomyopathie: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol; Circulation 80: 551-563 (1989)
- [96] Waagstein, F.; Hjalmarson, A.; Varnauskas, E.; Wallentin, I.: Effect of chronic beta-adrenergic receptor-blockade in congestive cardiomyopathy; Br. Heart J. 37: 1022-1036 (1975)
- [97] Waagstein, F.; Bristow, M.R.; Swedberg, K.; Camerini, F.; Fowler, M.B.; Silver, M. A; Gilbert, E.M.; Johnson, M.R.; Goss, F.G.; Hjalmarson, A.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy (The MDC trial); Lancet 342: 1441-1446 (1993)
- [98] Wisenbaugh, T. et al.: Long-term (3 month) effects of a new beta-blocker (Nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathie; Am. Coll. Cardiology 21: 1094-1100 (1993)
- [99] Woodley, S.L.; Gilbert, E.M.; Anderson, J.L.; O'Connell, J.B.; Deitchman, D.; Yanowitz, F.G.; Mealey, P.C.; Volkman, K.; Renlund, D.G.; Menlove, R. et al.: Beta-blockade with Bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy; Circulation 84 Nr.6: 2426-2441 (1991)
- [100] Zelis, R.; Davis, D.: The sympathetic nervous system in congestive heart failure; Heart Failure: 21-32 (1986)

## VII. Danksagung

Mein Dank gilt besonders:

- Herrn Prof. Dr. Teut Risler für die Überlassung des Themas und die dauerhafte moralische Unterstützung
- Frau Dr. Sabine Wolf und Herrn Dr. Bernhard Brehm für die gute Betreuung und Organisation der Studie
- Frau Smykowsky für die freundliche Aufnahme und Unterweisung im Labor
- Ambulanz III für die Hilfe in allen Fragen der ambulanten Patientenbetreuung
- Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfgang Müller-Schauenburg für die Durchführung der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsuntersuchungen
- Herrn Dr. Gotthard Medert und der Firma Berlin-Chemie AG für die Organisation und Bereitstellung des Studienmaterials und der Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten
- den 12 Probanden für die Teilnahme an dieser Studie
- meiner Mitdoktorandin Sandra Görner für die gute Zusammenarbeit bis zum Schluß
- meiner Familie und Freunden für die Hilfe, die offenen Ohren und die ausgezeichnete Versorgung mit Genussmitteln und Ablenkung

## VIII. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Nina Buck-Müller  
Geburtsdatum: 21.09.1971  
Geburtsort: Ludwigsburg

### Schulbildung:

Martin-Luther Grundschule Stuttgart-Bad Cannstatt  
Johannes-Kepler Gymnasium Stuttgart-Bad Cannstatt  
Mai 1992 Abitur

### Studium:

November 1992 Immatrikulation an der Medizinischen Akademie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg im Fach Humanmedizin  
August 1995 Ärztliche Vorprüfung  
Oktober 1995 Wechsel an die Eberhard-Karls Universität Tübingen  
August 1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
März 1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10. Mai 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr:

04/1999-03/2000 Innere Medizin, Chirurgie und Augenheilkunde (Basel/CH und Tübingen)

seit Juni 2001 Ärztin an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen, Abteilung III