

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Campus Mitte
aus dem CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie
Medizinische Poliklinik

DISSERTATION

**Sicherheit und Effektivität einer primären antihypertensiven
Kombinationstherapie (ACE-Hemmer plus Kalzium-Antagonist
vs. Kalzium-Antagonist)**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Dagmar Juncken

aus Eberswalde

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Scholze, Berlin
2. Prof. Dr. med. Kolloch, Bielefeld
3. Prof. Dr. med. Kintscher, Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2007

1. EINLEITUNG	5
1.1. Epidemiologische Aspekte.....	5
1.2. Definition und Einteilung des Hypertonus.....	9
1.3. Pharmakotherapie des Bluthochdruckes	11
1.3.1. Antihypertensive Monotherapie und ihre Substanzklassen.....	11
1.3.2. Kombinationstherapie	13
1.4. Aufgabenstellung	15
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1. Einschlusskriterien der Patienten	20
2.2. Ausschluss- und Abbruchkriterien der Patienten	20
2.3. Prüfmedikation und Wahl der Dosierung.....	21
2.4. Ablauf der Studie.....	23
2.5. Beschreibung der Methoden.....	25
2.5.1. 24-Stunden-Blutdruck- und Herzfrequenzmessung (ABDM)	25
2.5.2. Selbstmessung des Blutdruckes und der Herzfrequenz durch die Patienten	26
2.5.3. Konventionelle Blutdruck- und Herzfrequenzmessung.....	28
2.5.4. Definition unerwünschter Ereignisse	28
2.5.5. Laboruntersuchungen.....	29
2.5.6. Körperliche Untersuchung	31
2.5.7. Statistische Methoden	31
2.5.8. Studienstrukturierung und Protokollverletzungen.....	32
3. ERGEBNISSE	34
3.1. Demographische Daten und Baseline-Charakteristika	34
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	34
3.1.2. Body-Mass-Index (BMI)	35
3.1.3. Anamnese der arteriellen Hypertonie	35
3.1.4. Vor- bzw. Begleiterkrankungen.....	38
3.2. Blutdruck.....	42
3.2.1. Office-Messungen der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte vor Therapiebeginn.....	42
3.2.2. Blutdruckamplitude	45
3.2.3. Herzfrequenz	45
3.3. Patientenselbstmessung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte vor Therapiebeginn.....	47
3.3.1. Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	47
3.3.2. Blutdruckamplitude	52
3.3.3. Herzfrequenz	53
3.4. EKG-Befund vor Behandlungsbeginn (Herzfrequenz, Solokov-Index/SLI, pathologische EKG-Zeichen).....	56
3.5. Subjektive Beschwerden vor Behandlungsbeginn.....	58
3.6. ABDM-Ergebnisse	60
3.6.1. ABDM-Baseline zu Behandlungsbeginn	60

3.6.2. Verlauf systolischer Blutdruck am ersten Behandlungstag	61
3.6.3. Diastolischer Blutdruck.....	65
3.6.4. Blutdruckamplitude	66
3.6.5. Herzfrequenz	67
3.7. Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach der ersten Arzneimitteleinnahme	68
3.8. Risiko orthostatischer Reaktionen	70
3.9. Vorbehandelte versus unvorbehandelte Patienten	71
3.10. Ergebnisse nach vierwöchiger Dauertherapie	75
3.10.1. Konventionelle Messung (Blutdruck und Herzfrequenz)	75
3.10.2. Selbstmessung der Blutdruckwerte	76
3.10.3. ABDM nach Langzeitanwendung	79
3.10.4. Unerwünschte Wirkungen (UE) und Laborparameter im Gesamtverlauf	82
4. DISKUSSION	85
4.1. Epidemiologische Daten der Studiengruppen	85
4.2. Akutwirkungen und Nebenwirkungen nach erster Medikamentengabe.....	91
4.3. Chronische Effekte.....	93
5. ZUSAMMENFASSUNG	103
6. LITERATUR	105
7. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	111
8. CURRICULUM VITAE.....	112
9. DANKSAGUNG	113

7. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Dagmar Juncken, geb. 22.11.1959, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Sicherheit und Effektivität einer primären antihypertensiven Kombinationstherapie (ACE-Hemmer plus Kalzium-Antagonist vs. Kalzium-Antagonist) selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Die Durchführung der vorliegenden Studie erfolgte in drei verschiedenen Prüfzentren:

Drs. med. Ilona und Hans Ritz, Seelow

Dipl. med. Dagmar Juncken, Eberswalde und

Dipl. med. M. Bida, Lebus.

Die Untersuchungsergebnisse der drei Prüfzentren wurden von einem unabhängigen Institut (Institut für angewandte Statistik Dr. Jörg Schnitker GmbH, Bielefeld) ausgewertet.

Es wurden die üblichen wissenschaftlichen Datenbanken der Bibliothek der CHARITÉ (PubMed, MedPilot) zur Recherche verwendet. Es wurden die üblichen rechentechnischen, computertechnischen Hilfsmittel verwendet.

Berlin, 12.02.2007

Dagmar Juncken

8. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

9. Danksagung

In besonderem Maße und an hervorragender Stelle möchte ich meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Scholze, für die gemeinsame Erarbeitung und Überlassung des Themas danken.

In Zeiten besonderer beruflicher Belastung in meinem Praxis-Alltag war er es, der mich zu stärken vermochte, den Anforderungen der Themenstellung dennoch gerecht werden zu können. Darüber hinaus stand mir Prof. Dr. Scholze mit seinem Fachwissen stets geduldig zur Seite und erteilte mir viele nützliche Ratschläge.

Meine langjährige Freundin, Frau Ursula Groll, promovierte Landwirtin, gab mir Anregungen zur Strukturierung der Arbeit sowie zur statistischen Aufarbeitung des umfangreichen Datenmaterials. Aus unzähligen Diskussionen resultierten für mich Wege, meine Arbeit gedanklich zu ordnen.

Vor allem ermöglichten mir meine Eltern den Weg meiner Ausbildung und motivierten mich in meinem Promotionsvorhaben – meine Mutter promovierte erfolgreich mit uns vier kleinen Kindern im Jahr 1965 in der Medizinischen Klinik der CHARITÉ bei Prof. Schulz.

Ein herzlicher Dank gebührt auch meinen beiden Kindern, die durch ihre grosse Selbständigkeit mir die nötigen Freiräume für diese Promotion ermöglichten.